

Fetal programming: studying the potential effects of Ramadan fasting on pregnancy outcomes in women

البرمجة الجنينية: دراسة التأثيرات المحتملة لصوم رمضان على مخرجات الحمل لدى النساء

Nibras Saeed Ahmed Baanter ⁽¹⁾

نبراس سعيد أحمد باعنتر

<https://doi.org/10.54582/TSJ.2.2.75>

(1) Environmental Science and Marin Biology- Hadhramout University
E-mail: n.baanter@hu.edu.com



الملخص:

دأب كثير من المراكز البحثية حول العالم على تفصي أسباب الأمراض المزمنة، وغالباً ما كان ذلك التفصي موجهاً لمعرفة الأسباب المزامنة لحدوث الإصابة إلى أن استحدث العالم ديفيد باركر فرضية البرمجة الجنينية للأمراض لأهمية دراسة الظروف الجنينية وربطها بالصحة والمرض في مرحلة البلوغ وما بعدها، ومن تلك الظروف ضعف التغذية، حيث يعتمد الجنين إلى صرف الغذاء المتوفر لديه باتجاه الأعضاء المهمة في المرحلة الجنينية على حساب الأعضاء الأقل أهمية، ما ينجم عنه الإصابة ببعض الأمراض. كما أن التغيرات السلبية للمشيمة نتيجةً للعوامل الرحمية غير المثالية قد تتسبب في برمجة الجنين وتؤثر على صحته مستقبلاً. وقد صممت هذه الدراسة لمعرفة مدى تأثير الصيام على تركيب المشيمة ومن ثم قياسات جسم المواليد أخذاً في الاعتبار توقيت تقاطع الصيام مع الحمل وكذلك جنس المولود.

أجريت هذه الدراسة على 441 حالة حمل من النساء السليمات من الأمراض. قسمت إلى أربع مجموعات: المجموعة الأولى تضم النساء الصائمات (T1)، والثانية (T2)، والثالثة (T3) وتضم النساء اللاتي تقاطع لديهن شهر رمضان مع الثلث الأول أو الثلث الثاني أو الثلث الثالث من الحمل على التوالي؛ أما المجموعة الرابعة فهن اللائي لم يصمن خلال فترة الحمل (المجموعة الضابطة).

تم تحليل البيانات إحصائياً للمقارنة بين مجموعة الصائمات إجمالاً مع مجموعة غير الصائمات، ثم مقارنة مجموعة الصائمات بحسب كل ثلث مقابل غير الصائمات.

كان من أبرز نتائج هذه الدراسة هو زيادة نسبة الأشكال المرضية للمشيمة لدى الصائمات بشكل عام ولدى مجموعة T3 بشكل خاص. كذلك وجد أن موقع انغراس الحبل السري المرضي البعيد عن المركز لدى الصائمات أكثر من مجموعة غير الصائمات. كما انخفض وزن المشيمة لدى الصائمات في (T3). وظهر متوسط أعداد العقد الخلوية منخفضاً لدى الصائمات، وهو الأمر الذي يشير إلى انخفاض في نضج المشيمة. كذلك انفردت (T3) بارتفاع في التعبير الجيني لناقل الجلوكوز 3-GLUT. كما أظهرت النتائج بشكل عام انخفاضاً معنوياً في وزن مواليد الصائمات.





Abstract

Introduction: Many research centers around the world have been investigating the causes of chronic diseases. Often, this investigation was directed to determine the synchronized causes of the diseases until David Barker developed a new hypothesis known as fetal programming of diseases. He drew researchers' attention to the importance of studying fetal conditions and linking them to health or disease in later life. Barker found that some maternal factors such as suboptimal nutrition are able to disturb fetal organogenesis. As nutrients in maternal blood becomes low, the fetus trades-off nutrients towards the most important organs such as the heart at the expense of the lesser important organs such as kidneys. The majority of pregnant women fast during Ramadan. This may reduce nutrients' levels in maternal blood, which increases the possibility of nutrients trade-off away from less-important fetal organs. **Methods:** This study was conducted on 441 healthy Saudi pregnant women. The sample was divided into four groups: the first group included non-fasting women, the second (T1), third (T2) and fourth group (T3) included women who were exposed to Ramadan during the first, second, or third trimester of pregnancy, respectively. On birth day, physical measurements of newborns were recorded. Placenta's physical measurements and histological examination were recorded too. PCR technique was also used to evaluate the gene expression of glucose transporters, GLUT-1 and GLUT-3. The data were analyzed statistically to compare the total of the fasting group in general with the non-fasting group, then compare the group of fasting according to every third versus non-fasting. **Results:** Placenta morphopathology are more frequent in fasting groups, especially in T3 group. Placental weight was decreased in T3. Placentas from women who were exposed to Ramadan seemed to have fewer and less-differentiated syncytial knots. Placentas of T3 women had an increase in the expression of GLUT3. Newborn measurements were significantly reduced in fasting group compared to non-fasting group. **Conclusion:** Based on the results, it has been observed that all most of effects occurred among fasting during the last three months of pregnancy. Hence it is important to conduct future studies to examine the possible effects of a suboptimal uterine environment on fetal disease programming in the future.





1. المقدمة والدراسات السابقة Introduction and previous studies

تهد Preface

في الطبيعة، تختار الحيوانات الثديية أوقات التزاوج بعناية كي تضمن وجود البيئة المناسبة والغذاء الوافر طوال فترة الحمل والرضاعة وذلك لضمان صحة وسلامة المواليد.

تحدث عملية التكون الجنيني والتعضي في الثدييات داخل الرحم وفي ظروف رحيمة غاية في الدقة والانضباط، إذ يعمل الرحم على توفير بيئة مناسبة لعملية التكون الجنيني التي تستمر في الإنسان لما يقارب 250 يوماً، ولذلك فإن أي تغير في تلك البيئة قد يسبب خللاً في عملية التعضي ينجم عنه حدوث اعتلالات تركيبية أو وظيفية دائمة. وبحسب قوة المتغيرات وزمن حصولها يزداد احتمال الإصابة بالاعتلالات مما قد يسبب أمراضاً مزمنة أو تشوهات دائمة أو الموت المبكر في بعض الأحيان.

يرتبط الجنين مع الأم بعضو مؤقت تعتمد عليه عملية نمو وتطور الجنين؛ والذي يطلق عليه المشيمة (Placenta). لهذا العضو دور جوهري في تنظيم عملية اختيار وامتصاص العناصر والمواد الغذائية المختلفة من وإلى جسم الأم وتوصيلها بنسب محددة خلال أوقات محددة إلى جسم الجنين النامي، ومن هنا يظهر الدور الحاسم لهذا العضو في استقرار نمو الجنين وتطوره حتى نهاية فترة الحمل. فضلاً عن الأنشطة الوظيفية نيابةً عن معظم أعضاء الجنين (باستثناء الجهاز الحركي والجهاز العصبي المركزي) منذ بداية تكونها وحتى ولادة الجنين (Benirschke, 2012). عند التفكير في التأثير المحتمل للخلل وظيفية المشيمة في برمجة نمو الجنين، فمن الضروري أن نضع في الاعتبار تنوع الأنشطة التي تؤديها المشيمة؛ فقد تؤثر عوامل الإجهاد المختلفة كنقص التغذية أو نقص الأكسجين، على وظائف المشيمة المختلفة، بالتالي إمكانية تأثيرها على الجنين إما في حينها أو على المدى البعيد (Burton *et al.*, 2016).

تعريف البرمجة الجنينية (فرضية باركر)

نشأت فرضية البرمجة الجنينية التي أسسها الطبيب البريطاني ديفيد باركر David J. P. Barker عندما استلهمت الدراسات الوبائية الرائدة التي أجراها نخباً جديداً لأصول الأمراض المزمنة، حيث سلط الضوء على الأثر الإيجابي أو السلبي للحياة الرحيمة على التكون الجنيني وصحة الفرد (Burton *et al.*, 2016). مفاد فرضية البرمجة الجنينية تنص على: «ان الأحداث السلبية في الرحم تحفز استجابات تعويضية لدى الجنين وبالتالي يتغير نمط التكون الجنيني ليصبح ذلك التغير دائماً مدى الحياة». كما يمكن التعبير عن البرمجة الجنينية كتغيرات دائمة في تركيب ووظيفة عضو أو أكثر استجابةً لظروف رحيمة غير مناسبة (Bagby, 2007). تلعب المشيمة دوراً محورياً في هذه العملية لأنها تمثل العضو الأهم التي يعتمد عليها بناء أعضاء وأجهزة الجنين (Burton *et al.*, 2016).

في البداية كانت فرضية البرمجة الجنينية للأمراض محل شك، وذلك لعدم وضوح تفسير الآليات





المسببة للأمراض في حينه. إلا أن أدلة الدراسات التجريبية المتراكمة أظهرت في نهاية المطاف الترابط البيولوجي الواضح بين المؤثرات السلبية التي حدثت أثناء الحمل والمخاطر المرتفعة لبرمجة الأمراض المزمنة في مراحل العمر اللاحقة. تدور هذه العلاقات حول التغيرات التركيبية الدائمة في عدد من الأعضاء، والشيوخوخة المبكرة للأنسجة، والتغيرات ذات الأساس غير الجيني. وقد تم ربط جميع هذه النتائج تجريبياً بضعف وظيفة المشيمة (Burton *et al.*, 2016).

في الطبيعة، وصفت المرونة في عملية التطور الجيني بشكل جيد، لكن القليل من الأبحاث تناولت هذه الظاهرة داخل المشيمة. هناك حاجة إلى مزيد من الأبحاث لفهم كيفية تواصل الأمهات وأجنهن من خلال المشيمة لتنظيم تدفق المغذيات بحيث يتم تلبية احتياجات كلا الطرفين بشكل مناسب (Burton *et al.*, 2016).

أشارت عدد من البحوث إلى أن النمو المقيد غير المتكافئ (Asymmetric growth restriction) للجنين يعكس البرمجة الغذائية بشكل معنوي. وهو المؤشر المعنوي الذي يشير إلى أن وزن المولود يرتبط بشكل أساسي بالبيئة الرحمية، إذ يتم إعادة توزيع تدفق الدم الجنيني بعيداً عن بعض الأجهزة كالكلب والكلية والعضلات والهيكل العظمي لصالح أجهزة أكثر أهمية في الفترة الجنينية كالقلب، والدماغ، والغدة الكظرية. ونتيجة لذلك يقل وزن الجنين بدرجة كبيرة ما يؤدي إلى ولادة طفل نحيف. هناك أدلة تشير إلى أن التغيرات السلبية في البيئة الرحمية تقود إلى خطر ارتفاع ضغط الدم لدى المواليد. فمنذ عام 2000 أثبت أكثر من 80 بحث منشور العلاقة العكسية بين ضغط الدم الانقباضي ووزن المواليد لدى البشر، وتتعرض علاقة ضغط الدم الانقباضي عند زيادة مؤشر كتلة الجسم (BMI) لدى البالغين (Bagby, 2007).

بالرغم من محدودية الدراسات التي تبحث في دور المشيمة في برمجة الأمراض المزمنة (Khalife *et al.*, 2012)، إلا أن عدداً منها اقترحت أن المشيمة قد تكون عنصراً هاماً في ترجمة المؤثرات التي تخضع لها الأمهات خلال فترة الحمل، مما يؤثر على نمو وصحة الجنين في مراحل العمر اللاحقة (Fowden *et al.*, 2008).

تشير نتائج الأبحاث إلى أن المشيمة تستجيب للاضطرابات في بيئة الأم عبر مجموعة من التعديلات التركيبية والوظيفية (Tegethoff *et al.*, 2010). يرتبط نمو المشيمة غير الطبيعي مع تغير امدادات الجنين بالمغذيات والهرمونات (Godfrey *et al.*, 1994)، وهذا بدوره قد يحمل الجنين على تكيفات لحظية تؤدي إلى تغيرات تركيبية دائمة في عضو واحد أو أكثر، وهذا من شأنه بالتالي أن يزيد من خطر الإصابة بالأمراض المزمنة في حياة البالغين، ومن المفارقات أن مشيمة المواليد الذكور أكثر عرضة للتغيرات المستحثة بنقص التغذية لدى الأمهات أكثر مشيمة المواليد الإناث (Eriksson *et al.*, 2010). وقد أدت عدد من الملاحظات إلى الاقتراح القائل بأن الإناث تستهلك المزيد من





الموارد في بناء المشيمة، في حين أن الذكور يستهلكون الموارد أكثر في نمو الجنين (Burton *et al.*, 2016).

التغيرات المظهرية، والنسجية لمشيمة انسان مكتملة النمو

تتميز المشيمة المكتملة (Full-term placenta) بشكلها المستدير إلى البيضاوي في حوالي 90% من الحالات بينما تظهر الحالات الأخرى بأشكال غير طبيعية فيما يقرب من 10% منها (Benirschke, 2012).

تظهر القياسات المشيمية تبايناً كبيراً بين الافراد. تزن المشيمة حوالي 400-700 جرام (Baptiste-Roberts *et al.*, 2009) ويستخدم وزن المشيمة كمؤشر لتقييم قدراتها الوظيفية (Salafia *et al.*, 2006). يبلغ متوسط قطر المشيمة حوالي 22 سنتيمتر، ومتوسط سماكتها حوالي 2.5 سنتيمتر (Benirschke, 2012).

تشير بعض التغيرات المظهرية في المشيمة إلى الأمراض المصاحبة للأم (Oliveira *et al.*, 2002). وقد أصبح من الواضح أن الدرجة التي تنحرف بها المشيمة عن كونها مستديرة تمامًا لها قيمة تنبؤية للأمراض مع $n=384$ حقاً (Ksson *et al.*, 2012). التباين المتعدد في سلسل بحسب ساء المشيمة (Benirschke, 2012).

أطلق شانكلين على تلك التغيرات المظهرية المصاحبة للمشيمة التي تشير إلى التغيرات المرضية المحتملة، مصطلح «خطأ في المخطط التفصيلي» (Shanklin, 1958) (error in outline). وهو مصطلح وصفي مناسب إلى حد ما لمجموعة متنوعة من الأشكال المشيمية منها: المشيمة ثنائية الفصوص (Placental bilobate)، والمشيمة ذات الفصوص الصغيرة الملقحة (Placental suc-) (centuriate)، والمشيمة المحتشية (Placental Infraction)، والمشيمة الطرفية (Placental circummarginate)، والمشيمة المحيطة (Placental circumvallate)، والمشيمة المتكلسة (Calcification placenta)، وغيرها.

يعتبر الفحص المشيمي ذو أهمية بالغة لأنه يمكن استخدامه في جمع المعلومات حول العمليات التي حدثت أثناء الحمل، وتحديد المسببات المرضية التي تساهم في النتائج السلبية للحمل (Chang, 2009)؛ العقد الخلوية (Syncytial knots) أحد تلك التغيرات النسيجية.

يشار إلى العقد الخلوية على نطاق واسع بمسمى تغيرات تيني-باركر (Tenney-Parker changes)، حيث وصفت لأول مرة بواسطة تيني وباركر (Tenney and Parker, 1940)، وهي توصف بأنها تجمع للعديد من الأنوية المشتتة داخل بلازما الدمج الخلوي وهي توجد على السطح الخارجي للزغابات الطرفية (Mayhew and Simpson, 1994).

حدد الباحثون العقد الخلوية كمجموعات تتكون من 5 أو أكثر من الأنوية في الزغابات الطرفية





فقط (Loukeris *et al.*, 2010)، ومع ذلك يبدو إن بعض الزغابات لا تفي بالمعايير المحددة وتمتلك أقل من خمسة أنوية. تزداد العقد الخلوية مع التقدم في الحمل وبذلك فهي تعتبر مؤشر عام لتقييم نضج المشيمة (Simpson *et al.*, 1992).

تستخدم العقد الخلوية على نطاق واسع كمؤشر لسلامة المشيمة (Benirschke *et al.*, 2012)؛ فقد أشارت إحدى الدراسات أن عقد تيني-باركر الخلوية هي العلامة الرئيسية لنقص التروية الأمية، والتي تتميز بزيادة العقد الخلوية وتجمع الزغابات (Benirschke *et al.*, 2006)، وفي أفضل الأحوال، يتم تقييم العقد الخلوية على أنها زيادة ملحوظة ولا يتم تحديدها كيميائياً (Kidron *et al.*, 2017).

الحبل السري Umbilical Cord

الحبل السري هو العضو الذي يصل بين المشيمة وسرة الجنين إذ يقوم بمهمة نقل الراشح من دم الأم إلى الجنين والعكس. يرتبط تطور الحبل السري ارتباطاً وثيقاً بتطور الغشاء الأميوني (Be-nirschke, 2012). وقد ثبت أن عمليات ارتباط الحبل السري غير المركزي تعمل على تعديل الكفاءة الوظيفية للمشييمية عبر توزيع الأوعية الدموية المشيمية (Yampolsky *et al.*, 2009). وتشير بعض الدراسات إلى وجود ارتباط بين الموقع غير الطبيعي للحبل السري ونتائج الحمل السلبية في حالات الحمل المفردة، والمتضمنة الولادة قبل الأوان، أو الإجهاض المبكر، أو موت الأجنة خلال أو قبيل الولادة، أو الولادة القيصرية الطارئة (Raisanen *et al.*, 2012; Ebbing *et al.*, 2013). إضافة إلى ما سبق فقد توصلت دراسة أجراها إسماعيل وآخرون إلى ارتباط الموقع غير الطبيعي للحبل السري بانخفاض وزن المواليد (Ismail *et al.*, 2017)، الأمر الذي يشير إلى كفاءة المشيمة المنخفضة (Yampolsky *et al.*, 2009).

أنواع النواقل الغذائية في المشيمة

تعتمد آليات النقل بواسطة النواقل على بروتينات حاملة تستقر في أغشية خلايا المشيمة لتسهيل مرور الجزيئات. العمليات التي تتم عن طريق النواقل هي المسؤولة عن تبادل العناصر الغذائية الأساسية مثل الأحماض الأمينية الضرورية لنمو الجنين، والأحماض الدهنية الضرورية لتشكيل أغشية الخلايا، والجلوكوز (Burton *et al.*, 2016).

يعتمد الجلوكوز في عملية النقل على عائلة نواقل الجلوكوز (Glucose Transports GLUTs) التي تمكن السكر من المرور مع تدرج التركيز. هناك 14 شكلاً معروفاً من عائلة نواقل الجلوكوز، وهي المسؤولة عن النقل الميسر للجلوكوز عبر أغشية الخلايا. تعمل الطبقة الغازية (phoblast في مشيمة الانسان على تعبير عدداً من الأنواع الرئيسية الناقلة للجلوكوز مثل نواقل الجلوكوز الأول GLUT-1، والثالث GLUT-3، ويُعتقد أن الكثير من الجلوكوز المأخوذ من دم





الأم يستخدم لسد احتياجات عملية الأيض الخاصة بالمشيمة نفسها (Burton *et al.*, 2016).

قياسات بنية المواليد

يستخدم وزن المولود كمؤشر أولي يعكس الظروف البيئية التي تعرض لها الجنين خلال الفترة الرحمية. وبحسب إحدى الدراسات فإنه تبعاً لمنظمة الصحة العالمية فقد صنفت المواليد بشكل عام إلى ثلاث مجموعات رئيسية: منخفضة الوزن، وهي التي تقل أوزانها عن 2500 جرام؛ وطبيعية، وهي التي تتراوح ما بين 2500 إلى 4000 جرام؛ وعالية الوزن، وهي التي تزيد أوزانها عن 4000 جرام (Wardlaw *et al.*, 2004)، إلا أن هذا التصنيف قد لا يتلاءم مع كافة مجتمعات الدول الفقيرة. من المحتمل أن أي خلل تركيبي أو وظيفي يصيب المشيمة سيؤثر بشكل منطقي على التكون الطبيعي للجنين، ويمكن أن يمثل هذا الخلل سبباً رئيسياً أو ثانوياً. وهناك عاملان رئيسيان يؤثران بشكل مباشر على وزن المولود وتناسق جسمه هما: توافر المغذيات في دم الأم وقدرة وكفاءة المشيمة على نقل وتوصيل المغذيات إلى الجنين (Azpurua *et al.*, 2010). ويدل انخفاض وزن المولود أو عدم تناسق حجم الرأس مع الطول أو محيط الصدر لديهم، دلالة واضحة على البيئة الصعبة التي عاشها الطفل خلال أشهر الحمل (de Boo and Harding, 2006).

الصيام Fasting

يمتتع المسلمون خلال شهر رمضان المبارك عن تناول الطعام أو السوائل في الفترة بين شروق الشمس وغروبها. هذه الممارسة من شأنها أن تعكس جزءاً من نمط الإيقاع اليومي العادي في الأكل والشرب (Qasrawi, 2017). وعلى الرغم من إعفاء النساء المسلمات الحوامل من الصيام، إلا أن الدلائل تشير أن ما يقارب 90% يشاركن في صيام رمضان ولو لجزء من الشهر (Baynouna Al Ketbi *et al.*, 2014). وقد تحمل المرأة وتلد دون أن يتقاطع ذلك مع الصوم. قد يستمر الصيام خلال النهار في أيام الصيف لما يقارب من 15 ساعة، مما يزيد من احتمال أن تقل نسبة المغذيات المتاحة للجنين عن المعتاد، وهذا إن حدث فربما يؤثر على المشيمة و/أو الجنين بدرجة ما (Alwaseel *et al.*, 2010).

غالباً ما يتم التركيز في التحقق من تأثير صيام رمضان أثناء الحمل على صحة المواليد، والبعض منها يتطرق إلى تأثيره على الأمهات والمشيمة. أفاد الواصل وآخرون (Alwaseel *et al.*, 2010) في الدراسة التي أجريت في المملكة العربية السعودية أن المشيمة تتأثر بالحالة الغذائية لدى الأمهات؛ ففي الوقت الذي يتباطأ فيه نمو المشيمة، إلا أنه من الممكن أن تزداد كفاءتها ليعتد الحفاظ على نمو الجنين؛ إلا أن تغيرات نمط الحياة المرتبطة بشهر رمضان قد يرصد مزيداً من تباطؤ النمو المشيمي، كما قد يؤثر شهر رمضان على نمو المشيمة من خلال التغييرات الغذائية أثناء النهار بسبب الصيام، ويمكن أن ترتبط





التغيرات في نمو المشيمة خلال شهر رمضان مع برمجة الجنين.

تباينت نتائج الدراسات التي تبحث في تأثير الصيام على متغيرات المواليد المختلفة. وقد بات من المؤكد أن التعرض لنظام غذائي مقيد أو دون المستوى الأمثل أثناء الحمل يؤثر على نمو الجنين ومن الممكن أن يسبب تأثيرات صحية على النسل مدى الحياة (Barker *et al.*, 2013).

أهمية وأهداف الدراسة The aims and importance of the study

انطلاقاً من الدور المحوري الذي تلعبه المشيمة في نمو وتطور الجنين، كان من الأهمية بمكان التطرق إلى دراسة هذا العضو الهام خاصةً في ظل قلة عدد الدراسات التي تبحث في العوامل المختلفة التي قد تؤثر على التركيب النسيجي و/أو الوظيفي للمشيمة مثل نقص الغذاء؛ ومن ثم دراسة ذلك التأثير على صحة الأم والجنين أو كلاهما، فضلاً عن دراسة مدى ذلك التأثير على البرمجة الجينية للأمراض المزمنة المستقبلية، وذلك في العالم بشكل عام وفي السعودية على وجه الخصوص. وبناءً على ذلك تهدف هذه الدراسة إلى:

1. دراسة الشكل الظاهري والتركيب النسيجي للمشيمة، وما يصاحبها من تغيرات مظهرية وتشريحية في مشيمة النساء اللاتي تقاطع لديهن صيام شهر رمضان في كل من الثلث الأول، والثاني، والثالث من الحمل ومقارنتها بمشيمة النساء اللاتي لم يتقاطع لديهن صيام شهر رمضان خلال فترة الحمل الكاملة (المجموعة الضابطة).
2. التوصل إلى العلاقات المتبادلة بين كل من المشيمة والمواليد بعضها ببعض من خلال تحديد المتغيرات الأمية أو المشيمية الأكثر تأثيراً على القياسات الجسمية للمواليد مثل وزن المولود مع الأخذ بعين الاعتبار جنس المولود.
3. دراسة التعبير الجيني لنوعين من نواقل الجلوكوز الرئيسية في مشيمة كل من النساء الصائمات أثناء فترات الحمل ومقارنتها بغير الصائمات.

إن فهم تلك التغيرات المظهرية والنسيجية في المشيمة الناجمة عن نقص التغذية خلال الصيام من شأنها أن تسلط الضوء على الخلل الوظيفي الذي قد يصاحب المشيمة ومدى تأثيرها على بنية الجنين، كما قد تقود إلى معرفة دور ذلك التأثير في البرمجة الجينية للأمراض مستقبلاً التي من الممكن أن تظهر لدى الأطفال المشمولين في هذه الدراسة والمتوافقة مع البحوث المنشورة التي تبحث في هذا الصدد، وكذلك التعرف على الدور المحتمل لنقص غذاء الأم الحامل في التأثير على المواليد.





2. المواد وطرق العمل The materials and methods

المشاركات في البحث، وقياسات الأمهات، والمواليد، والمشيمة

طبقت هذه الدراسة بالتعاون مع مستشفى الملك خالد الجامعي بمدينة الرياض على عدد من النساء الحوامل السعوديات والتي امتدت لحوالي 12 شهراً في الفترة من شهر يوليو من عام 2016م الموافق لشهر شوال من عام 1437هـ، وحتى شهر مايو من عام 2017م الموافق لشهر رمضان من عام 1438هـ. وتم تطبيق هذه الدراسة مع استبعاد حالات الولادات القيصرية، وولادات التوائم، والولادات المبكرة (قبل 37 أسبوع)، كذلك الولادات التي تجاوزت 41 أسبوع من الحمل، كما تم استبعاد النساء المصابات بضغط الدم المرتفع أو السكري، كذلك النساء غير السعوديات. وتم تنفيذ الدراسة وجمع العينات والبيانات بعد أخذ موافقة لجنة أخلاقيات البحث العلمي بالمستشفى؛ كما تم أخذ موافقة النساء المشاركات في الدراسة بالتوقيع على نموذج الإقرار.

اجملاً، تم جمع 441 مشيمة عقب الولادة مباشرة. قسمت المشاركات في الدراسة إلى أربع مجموعات، بحسب تقاطع شهر رمضان مع أي من فترات الحمل الثلاث، حسب التالي:

1. نساء تعرضن لصوم رمضان خلال الثلث الأول من الحمل (T1 First Trimester)، وعددهن 109.
2. نساء تعرضن لصوم رمضان خلال الثلث الثاني من الحمل (T2 Second Trimester)، وعددهن 112.
3. نساء تعرضن لصوم رمضان خلال الثلث الثالث من الحمل (T3 Third Trimester)، وعددهن 117.
4. نساء لم يتعرضن لصوم رمضان اثناء فترة الحمل نظراً لعدم تقاطع شهر رمضان مع حملهن (المجموعة الضابطة Control)، وعددهن 103.

بالتعاون مع قسم النساء والولادة بالمستشفى تم تسجيل القياسات الاعتيادية للأمهات من الملفات الطبية أهمها تاريخ الميلاد لحساب العمر، والوزن مع الطول لحساب مؤشر كتلة الجسم، والعمر الرحمي؛ بغرض ربط تلك القياسات مع قياسات المواليد بعد تحديد جنس المولود وتسجيل عدد من البيانات والتي تتضمن الوزن لأقرب جرام، والطول، ومحيط الرأس، ومحيط الصدر، ومحيط الفخذ لأقرب جزء من السنتيمتر وذلك عقب الولادة مباشرة.





تم أخذ قياس وزن المشيمة بالجرام لربطها بقياسات كل من الأم والمواليد، كذلك طول المشيمة وعرضها بالإضافة إلى قياس طول الحبل السري لأقرب جزء من السنتيمتر، بعد ذلك تم تصوير المشيمة من الجهتين بهدف الفحص الشكلي والتشريحي للمشيمة، كذلك لتحديد موقع انغراس الحبل السري في المشيمة بحسب طريقة (Benirschke *et al.*, 2012).

الدراسة النسيجية للمشيمة

تمت مقارنة التركيب النسيجي المظهري الطبيعي والمرضي في المشيمات المعرضة للصيام مع المشيمات غير المعرضة للصيام أثناء فترة الحمل باستخدام تقنيات المجهر الضوئي الاعتيادية؛ وذلك من خلال أخذ قطعة طولية من نسيج المشيمة بسمك حوالي 1-2 سم تضمنت كافة طبقات المشيمة من بداية الجهة الأمية حتى نهاية الجهة الجنينية، وتم أخذ عينة للفحص المجهرى بعد حفظها في مثبت الفورمالين، وعينة أخرى لقياس التعبير الجيني لنواقل الجلوكوز تم حفظها في محلول مثبت للأحماض النووية (RNA later) لاستخدامها لاحقاً في تقنية تفاعل البلمرة المتسلسل (Real-time PCR).

تقدير التعبير الجيني لبعض نواقل الجلوكوز

عشوائياً، تم اختيار 20 عينة من كل مجموعة من المجموعات الأربع (المجموع 80 عينة)، وذلك بغرض تقدير التعبير الجيني لنوعين من نواقل الجلوكوز النشطة في المشيمة وهما: النوع الأول (Glucose transporter-1 (GLUT-1))، والنوع الثالث (Glucose transporter-3 (GLUT-3))، بهدف مقارنة التعبير الجيني في مشيمة النساء الصائمات بالمجموعة الضابطة؛ حيث تم اخضاع العينات إلى عدد من العمليات المتضمنة استخلاص الحمض النووي الريبوزي (RNA) (Al-Megrin and Al-Qahtani, 2016)، ثم بناء الدنا المكمل (cDNA) (Al-Qahtani and Virk, 2015).

التحليل الإحصائي Statistical analysis

تم إجراء الاختبارات الإحصائية باستخدام برنامج SPSS النسخة العشرين، ثم استخدام اختبار T-test للمقارنة بين النساء الصائمات مع النساء غير الصائمات أخذاً بالاعتبار فرضية تساوي أعداد المجموعتين. وعند المقارنة بين الصائمات أخذ بالاعتبار توقيت الصيام (الثالث الأول، والثاني، والثالث)





من الحمل مع غير الصائمات فقد تم استخدام اختبار One-Way-ANOVA متبوعاً باختبار Docuan كاختبار بعدي. وعند الحاجة لاختبار جنس المولود فقد تم إجراء اختبار T-test أو One-Way-ANOVA بعد تقسيم المجموعات إلى ذكور وإناث. لكشف العلاقات الثنائية بين متغيرات الأمهات ومتغيرات المواليد ومتغيرات المشيمة فقد عرضت البيانات على هيئة المتوسط \pm الانحراف المعياري. تم استخدام العلامة (*) للتعبير عن الفروقات المعنوية ($p \leq 0.05$) بين مجموعات الصائمات ومجموعة غير الصائمات؛ وتشير العلامة (***) إلى وجود فرق ذي دلالة معنوية عند درجة ($p \leq 0.01$)؛ وعند وجود فروقات معنوية ما بين مجموعات الصائمات تم استخدام علامة (U). لكشف العلاقات الثنائية بين متغيرات الأمهات ومتغيرات المواليد ومتغيرات المشيمة فقد تم استخدام اختبار Pearson. وتم عرض النتائج على شكل رسومات بيانية باستخدام برنامج Prism Graphpad.

3. النتائج Results

الشكل المظهري والمرضي للمشيمة

أشارت البيانات الإحصائية إلى وجود تباين في الشكل المظهري العام للمشيمة لدى مجتمع الدراسة ($n=441$). تم إيجاد النسب المئوية للأشكال الطبيعية المختلفة في إطار العدد الكلي لمجتمع الدراسة، والعدد الكلي للأمهات الصائمات مقابل غير الصائمات؛ والعدد الكلي للأمهات الصائمات مقابل غير الصائمات بناءً على جنس المواليد؛ كذلك في إطار مجموعة الأمهات الصائمات حسب فترات الصيام الثلاث للحمل مقابل مجموعة غير الصائمات؛ بالإضافة إلى النسب المئوية لدى مجموعة الأمهات الصائمات حسب فترات الصيام الثلاث بناءً على جنس المواليد الذكور، والإناث مع ما يقابلها لدى مجموعة غير الصائمات.

في الشكل رقم (1)، لوحظ أن الشكل الدائري هو الأكثر شيوعاً بنسبة 47%، يليه الشكل البيضاوي ((21%)، فالشكل غير المنتظم (17%)، تليها الأشكال المثلثة والمستطيلة التي تماثلت نسبهما المئوية وقدرت بـ (7%)، وآخرها الشكل القلبي بنسبة (1%). اجمالاً لم تظهر النتائج وجود فروقات معنوية في النسب المئوية العامة لأشكال المشيمة البعيدة عن الدائرية بين مجموعتي الصائمات وغير الصائمات.

موقع اتصال الحبل السري بالمشيمة

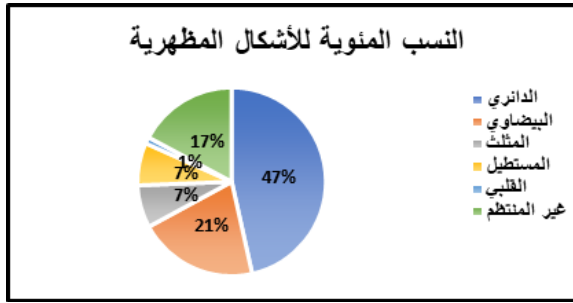
تُظهر المشيمات تباين آخر يتعلق بموقع اتصال الحبل السري بالقرص المشيمي من الجهة الجنينية،





وقد تم تقييم مكان الاتصال استناداً إلى بعده عن مركز المشيمة بمقدار 4سم في كل مرة عن محيط المجال قبلها. وبناءً عليه تم تصنيفها إلى خمسة أنماط (شكل ٢). وقد عثر على طبيعة اتصال فريدة في الحبل السري يتمثل في تفرع الاوعية الدموية السرية قبل وصول الحبل السري إلى سطح مشيمة ثنائية الفصوص (شكل ٣)؛ تسمى هذه الحالة اتصال الحبل المتفرق (Furcate cord insertion).

يوضح الجدول رقم (1)، الأعداد والنسب المئوية لأنماط اتصال الحبل السري بالمشيمة لدى الأمهات الصائمت مقارنةً بغير الصائمت. وقد لوحظ تفوق مجموعة الأمهات الصائمت على غير الصائمت في ثلاثة أنماط وهي: النمط الثالث للاتصال (31.5%) مقابل (19.5%) في غير الصائمت؛ كذلك النمط الرابع الذي بلغت نسبته لدى الصائمت 8.9%، بينما بلغ 6.8% لدى غير الصائمت؛ بالإضافة إلى النمط الخامس الذي بلغ 4.7% لدى الصائمت، و 2.9% لدى غير الصائمت. كما لوحظ ظهور تلك الأنماط الثلاثة البعيدة عن المركز في مشيمة المواليد الإناث عنها لدى المواليد الذكور، خاصةً اناث الأمهات الصائمت في الثلث الثاني والثالث من الحمل.

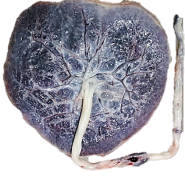


شكل (1) يبين النسب المئوية لأشكال المشيمة المظهرية في مجتمع الدراسة

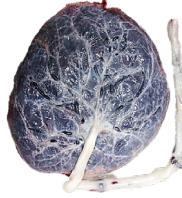




1



2



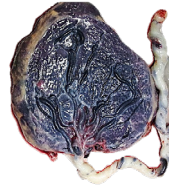
3



4



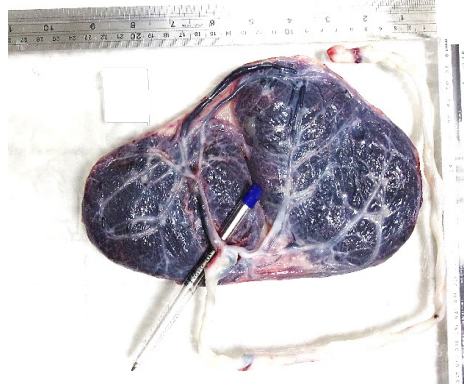
5



شكل (٢) يوضح أنماط مواقع اتصال الحبل السري في المشيمة بحسب بعدها عن المركز:

(1) (0-4cm)، (2) (4-8cm)، (3) (8-12cm)، (4) (12-16cm)، (5) (16-20cm)





شكل (٣) يوضح اتصال فريد للحبل السري لمشيمة ثنائية الفصوص في الجانب الجنيني، حيث يشير السهم إلى وعاء دموي ناتئ عن الحبل السري وانفصل متفرعاً إلى أحد الفصين ومنه إلى الفص الآخر.

جدول رقم (١) الأعداد والنسب المئوية لمناطق اتصال الحبل السري بالمشيمة لدى الأمهات الصائمت وغير الصائمت في مجتمع الدراسة

رقم النمط	أنماط اتصال الحبل السري	الأمهات غير الصائمت $n = 103$	الأمهات الصائمت $n = 338$
1	0-4cm	36 (35.0%)	65 (19.2%)
2	4-8cm	37 (35.9%)	120 (35.5%)
3	8-12cm	20 (19.4%)	107 (31.7%)
4	12-16cm	7 (6.8%)	30 (8.9%)
5	16-20cm	3 (2.9%)	16 (4.7%)

(n) تشير إلى العدد الكلي للمجموعة.

التغيرات المظهرية المرضية في المشيمة

تم رصد عدداً من الأشكال المرضية (Placental patho-morphology (ppm))





عند فحص مجمل مشيمة المواليد التي تم الحصول عليها في مجتمع الدراسة.

بالنظر إلى نسب مجموعتي الصائمات وغير الصائمات اجمالاً (جدول ٢)، لوحظ زيادة في قيم مشيمات مجموعة الأمهات الصائمات على غير الصائمات في كافة الأشكال المرضية باستثناء شكل المشيمة ذات الفص الملحق الصغير حيث كانت غير الصائمات أعلى من مجموعة الصائمات إلا أن النسب ظهرت متقاربة في كليهما (3.9%)، و(3.3% على التوالي؛ خاصة لدى مشيمة الذكور وتحديدًا في الثلث الثالث من الحمل.

التغيرات النسيجية المرضية في المشيمة

إجمالاً، لم يتضح وجود فروقات في التركيب النسيجي لدى مشيمة كل من المواليد الذكور والإناث. إلا أنه لوحظت بعض التغيرات النسيجية عند دراسة المقاطع النسيجية باستخدام المجهر الضوئي لمشيمة بعض العينات في مجتمع الدراسة؛ ومن تلك التغيرات النسيجية العقد الخلوية (Synsytil (knots).

تظهر العقد الخلوية في المقطع النسيجي على شكل تكتلات توجد على سطح الزغابات الطرفية، وهي ناجمة عن تجمع النوى المشتتة داخل بلازما المدمج الخلوي. باستقصاء بعض السمات النسيجية الوصفية للعقد الخلوية المنتشرة في بعض العينات لنسيج المشيمة لدى غير الصائمات مقابل الصائمات عموماً (شكل ٤)؛ ظهر الحيز السيتوبلازمي الذي يفصل الزغابات المشيمية عن مكونات دم الأم المنتشر في الفراغ حول الزغابات أكثر سماكة لدى الصائمات، في حين أن الحيز السيتوبلازمي يكاد يختفي لدى غير الصائمات ما يسمح بتبادل المواد والعناصر بصورة أسهل بين الأم والجنين.

كيميائياً، تظهر العقد الخلوية في كافة المقاطع النسيجية ولكن بأعداد متفاوتة. وقد وجد أن متوسط انتشار العقد بين مجموعة الصائمات اجمالاً أقل مقابل غير الصائمات. وعند تنفيذ مجموعة الصائمات بحسب فترات الصيام؛ لوحظ أن متوسط انتشارها في المجموعة T2 كان أكثر من T1 و T3 إلا أنها تقاربت مع مجموعة غير الصائمات التي عبرت عن القيمة الأعلى لانتشار العقد الخلوية، بينما ظهر متوسط الانتشار الأقل للعقد لدى T1.





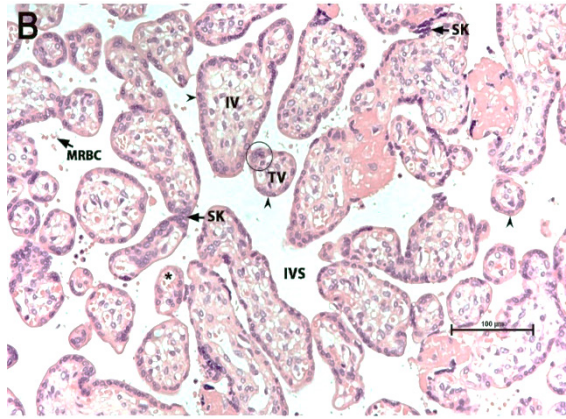
البرمجة الجينية: دراسة التأثيرات المحتملة لصوم رمضان على مخرجات الحمل لدى النساء

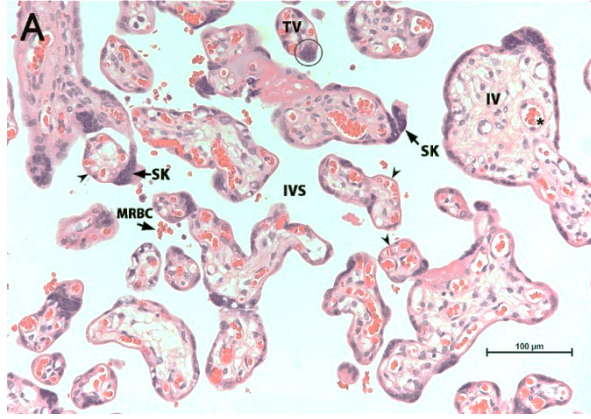
نبراس سعيد أحمد باعنتر

جدول رقم (2) الأعداد والنسب المئوية لأشكال المشيمة المرضية لدى الأمهات الصائمات وغير الصائمات في مجتمع الدراسة

الأمهات الصائمات $n=338$	الأمهات غير الصائمات $n=103$	النسب المئوية العامة $n=441$	الشكل المرضي للمشيمة
7 (2%)	1 (0.9%)	8 (1.8%)	المشيمة ثنائية الفصوص
11 (3.3%)	4 (3.9%)	15 (3.4%)	الفص الملحق الصغير
153 (50%)	43 (41.7%)	169 (44.4%)	المشيمة المحتشبة
74 (21.9%)	13 (12.6%)	87 (19.7%)	المشيمة الطرفية والمحيطية
47 (13.9%)	12 (11.7%)	59 (13.4%)	المشيمة المتكلسة

(n) تشير إلى العدد الكلي للمجموعة.





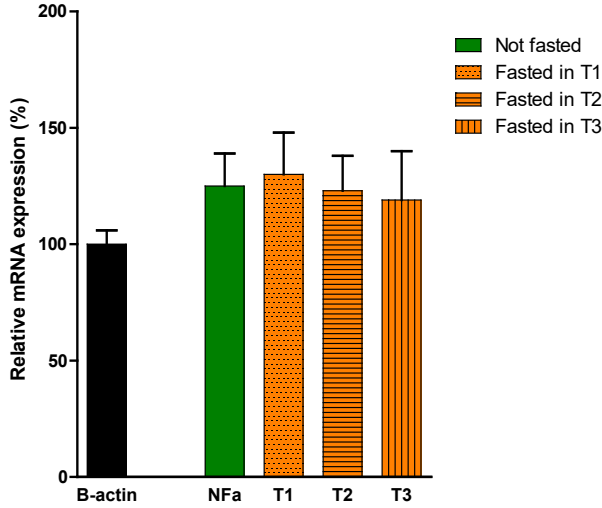
شكل (4) يبين قطاع في نسيج مشيمي. تظهر بعض العقد الخلوية المنتشرة في نسيج المشيمة لدى غير الصائمات (A) مقابل الصائمات (B). تتضح العقد الخلوية (SK) التي تظهر كروماتين أنويتها بشكل مكثف بداخل أنوية متجمعة في الزغابات الطرفية (TV) لدى غير الصائمات، بينما يظهر كروماتين أنوية المدمج الخلوي أقل كثافة والأنوية تصطف بشكل شبه متجانس حول معظم الزغابات الطرفية والمتوسطة (IV) لدى الصائمات. يظهر الحيز السيتوبلازمي الذي يفصل الزغابات المشيمية عن دم الأم (MRBC) المنتشر في الفراغ حول الزغابات (IVS) أكثر سماكة لدى الصائمات مقابل غير الصائمات (الأسهم الصغيرة). قوة التكبير 200X.

التعبير الجيني لنواقل الجلوكوز في المشيمة

عند دراسة التعبير الجيني لنوعين من نواقل الجلوكوز، الأول GLUT-1، والثالث GLUT-3، في المشيمة، كذلك الجين المرجعي (Housekeeping gene) لهما وهو بيتا أكتين β -actin لدى كل من مجموعات الصائمات في الثلث الأول T1، والثاني T2، والثالث T3 من الحمل، وغير الصائمات، لم يتبين وجود فروق معنوية بين كل من الثلث الأول والثاني والثالث مقارنةً بغير الصائمات في التعبير الجيني المتعلق بناقل الجلوكوز GLUT-1 (شكل بياني رقم 5)؛ في حين ظهرت الزيادة المعنوية في التعبير الجيني لناقل الجلوكوز GLUT-3 لدى مشيمة مجموعة الصائمات في الثلث الثالث من الحمل فقط، بينما لم تكن ذات معنوية في مشيمة المجموعتين الأخريين (شكل بياني رقم 6).



Placental mRNA of GLUT-1

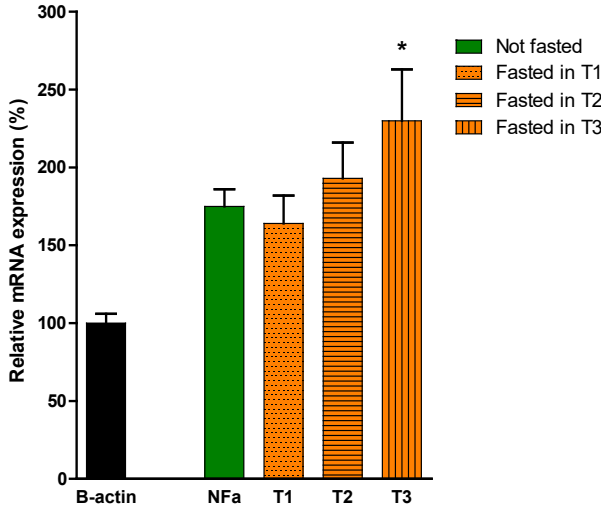


شكل (٥) يبين تأثير الصيام على تعبير mRNA النسبي للجين المرجعي **Beta-actin**، والذي يبين عدم وجود اختلافات معنوية في التعبير الجيني لناقل الجلوكوز **GLUT-1** في مشيمة مجموعات الامهات الصائمت في فترات الحمل الثلاث **T1**، **T2**، و **T3** مقارنةً بمجموعة غير الصائمت (**NFA**).





Placental mRNA of GLUT-3



شكل (6) يبين تأثير الصيام على تعبير mRNA النسبي للجين المرجعي **Beta-actin**، والذي يبين وجود زيادة معنوية في التعبير الجيني لناقل الجلوكوز **GLUT-3** في مشيمة مجموعات الامهات الصائمات في الثلث الثالث من الحمل فقط ((T3 مقارنةً بمجموعة غير الصائمات (NFa). ($p \leq 0.05$)

الفروقات الإحصائية لقياسات كل من الأمهات، والمواليد، والمشيمة

تقدم الأشكال والجداول البيانية التالية المعلومات الوصفية الأساسية لعينة الدراسة، والمقارنة بين المتغيرات تم على أساس جنس المولود، ثم مقارنة بين متغيرات الدراسة على أساس صائمات مقابل غير الصائمات، ثم على أساس صائمات في الثلث الأول والثاني والثالث مقابل غير الصائمات، وأخيراً مقارنة بين الصائمات في كل ثلث مقابل غير الصائمات بعد تقسيم المواليد إلى ذكور وإناث.

من خلال الجدول رقم (3) القيم المتوسطة للقياسات الجسمية لعدد من متغيرات الأمهات الصائمات مقابل غير الصائمات، تبين وجود فروقات ذات دلالات معنوية في عدد من المتغيرات هي: وزن الأم عند الولادة، والوزن المكتسب خلال فترة الحمل، ومؤشر كتلة الجسم عند الولادة، على التوالي، حيث لوحظت زيادة معنوية لدى الأمهات الصائمات مقارنةً بغير الصائمات في تلك المتغيرات.

يوضح الجدول رقم (4) القيم المتوسطة للقياسات الجسمية لدى مواليد الأمهات الصائمات





مقابل مواليد غير الصائمات؛ وقد ظهر وجود نقص معنوي كبير في وزن، ومحيط الرأس، والصدر، والفخذ، على التوالي، لدى مواليد الأمهات الصائمات مقارنة بمواليد غير الصائمات؛ ونقص معنوي صغير في طول مواليد الأمهات الصائمات مقارنة بمواليد غير الصائمات، كما ظهرت منخفضة في كافة المتغيرات حتى عند مقارنة المواليد الذكور والإناث لدى الأمهات الصائمات مقارنة بالمواليد الذكور والإناث لدى الأمهات غير الصائمات.

من ناحية أخرى تبين وجود نقص معنوي منخفض لدى مجموعات الصائمات الثلاث في متغيرات وزن المواليد، ومحيط الصدر، ومحيط الفخذ مقارنة بمواليد غير الصائمات. كما لوحظ ظهور انخفاض معنوي في اوزان مواليد الأمهات الصائمات في الثلث الثالث من الحمل على وجه الخصوص، لكلا الجنسين فضلاً عن كافة المعايير الأخرى.

فيما يتعلق بالفروقات الإحصائية لمتغيرات المشيمة، يشير الجدول رقم (5) إلى القيم المتوسطة لقياسات المشيمة لدى الأمهات الصائمات مقابل غير الصائمات. تبين وجود نقص معنوي كبير في وزن المشيمة ومساحة سطحها لدى الأمهات الصائمات، وقد تبين هذا النقص المعنوي في مشيمة الذكور على وجه الخصوص عنها لدى مشيمة الإناث. ومن ناحية أخرى وجد نقص معنوي في وزن المشيمة لدى الأمهات الصائمات في الثلث من الحمل تحديداً مقارنةً بفتري الحمل في الثلثين الآخرين مع ما يقابلها من غير الصائمات.

جدول (3) مقارنة بين متغيرات الأمهات غير الصائمات والأمهات الصائمات

صائمات	غير صائمات	المتغير
5.31 ± 28.90	5.46 ± 28.71	العمر (سنة)
14.03 ± 68.82	11.08 ± 66.53	وزن الام الابتدائي (كجم)
$*13.49 \pm 77.47$	10.37 ± 72.88	وزن الأم عند الولادة (كجم)
$*1.88 \pm 6.60$	$٢,٢6 \pm 6.13$	الوزن المكتسب خلال الحمل (كجم)
5.75 ± 158.5	5.33 ± 158.6	الطول (سم)
$*4.79 \pm 30.80$	3.85 ± 29.01	مؤشر كتلة الجسم قبل الولادة (كجم/م ^٢)





الأرقام تعبر عن المتوسط \pm الانحراف المعياري.

(*) تشير إلى وجود فرق ذي دلالة معنوية عند درجة ($p \leq 0.05$).

جدول (4) مقارنة بين متغيرات مواليد الأمهات غير الصائمت ومواليد الأمهات الصائمت

المتغير	مواليد غير الصائمت	مواليد الصائمت
العمر الرحمي (أسبوع)	0.91 \pm 39.14	1.09 \pm 39.10
وزن المولود (جم)	389 \pm 3254	**374 \pm 3097
طول المولود (سم)	2.23 \pm 50.17	*1.86 \pm 49.76
محيط الرأس (سم)	1.41 \pm 34.33	**1.15 \pm 33.94
محيط الصدر (سم)	2.52 \pm 34.09	**1.88 \pm 33.44
محيط الفخذ (سم)	1.79 \pm 17.71	**1.49 \pm 16.50

الأرقام تعبر عن المتوسط \pm الانحراف المعياري.

(*) تشير إلى وجود فرق ذي دلالة معنوية عند درجة ($p \leq 0.05$).

(**) تشير إلى وجود فرق ذي دلالة معنوية عند درجة ($p \leq 0.01$).

جدول (5) مقارنة بين متغيرات مشيمة الأمهات غير الصائمت ومشيمة الأمهات الصائمت (الكل)

المتغيرات	غير صائمت	صائمت
وزن المشيمة (جم)	124 \pm 609	**108 \pm 560
طول المشيمة (سم)	1.94 \pm 20.62	*1.82 \pm 20.12
عرض المشيمة (سم)	1.59 \pm 17.81	*1.78 \pm 17.32





$44.73 \pm 274.5^{**}$	44.48 ± 289.4	مساحة سطح المشيمة (سم ²)
$0.30 \pm 2.05^*$	0.38 ± 2.12	سمك المشيمة (سم)
$6.51 \pm 20.97^*$	4.82 ± 19.26	عدد الفصوص
$2.66 \pm 18.03^*$	2.98 ± 18.76	نسبة وزن المشيمة إلى وزن المولود
12.94 ± 58.65	13.14 ± 59.56	طول الحبل السري (سم)

الأرقام تعبر عن المتوسط \pm الانحراف المعياري.

(* تشير إلى وجود فرق ذي دلالة معنوية عند درجة $(p \leq 0.05)$.

(** تشير إلى وجود فرق ذي دلالة معنوية عند درجة $(p \leq 0.01)$.

4. المناقشة Discussion

أشار العديد من الباحثين بأنه في حال سوء التغذية لدى الأم الحامل فإنه يتم تحويل مسار معظم الغذاء المتوفر باتجاه الأعضاء الجنينية الأكثر أهمية كالقلب والدماغ على حساب الغذاء الموجه للأعضاء الأقل أهمية في تلك المرحلة كالرئتين والكليتين الأمر الذي يؤدي إلى حدوث خلل في تكوين تلك الأعضاء التي لم يصل إليها الغذاء الكافي وبالتالي تقل قدراتها الوظيفية مستقبلاً، وكنتيجة لذلك يصاب الفرد ببعض الأمراض في مراحل لاحقة من حياته. تسمى تلك الآلية التي بموجبها يتم تحويل مسار الغذاء المتاح في المرحلة الجنينية إلى بعض الأعضاء على حساب أعضاء جنينية أخرى بالبرمجة الجنينية (Fetal programming). وفي هذه الدراسة حاولنا تسليط الضوء على المشيمة ومدى تأثيرها بصيام الأم من ناحية ثم مدى تأثيرها هي على نمو الجنين من جانب آخر، وكأهداف متصلة حاولنا التعرف على تأثير الصيام على الأم ومدى تأثير ذلك على المواليد. ولتعميق فهمنا لمدى التأثير قمنا بتحليل نتائج تعرض الأم والمشيمة والجنين للصيام ثم تقسيم ذلك بناءً على جنس المولود في محاولة لفهم مدى اختلاف النتائج عند النظر إلى مجموعة الذكور مقارنةً بتلك النتائج الخاصة بالإناث.

تعد نسبة الصيام لدى النساء الحوامل كبيرة إجمالاً؛ فقد أفادت جميع الأمهات المشاركات في الدراسة الحالية بأنهن صمن شهر رمضان على اختلاف تقاطعه مع فترات الحمل الثلاث. وإلى تاريخ كتابة هذا البحث، لا تزال الدراسات التي أجريت على النساء الحوامل الصائمات، لاسيما تلك التي تفند فترات الحمل الثلاث، محدودة جداً (Savitri et al., 2014)، كما ركزت غالب الأبحاث التي





درست تأثير صيام رمضان أثناء الحمل على الطفل، والقليل منها تطرقت إلى تأثير الصيام على المشيمة (Kavehmanesh and Abolghasemi, 2004; Awwad *et al.*, 2012). إجمالاً، كانت النتائج متضاربة، كما أن أحجام العينات غالباً ما تكون أصغر من أن تسمح بتقييم النتائج السلبية فضلاً عن النادرة (Roseboom *et al.*, 2011).

الأشكال المظهرية والتغيرات المرضية في المشيمة

تتخذ المشيمة هيئات متعددة؛ يتسم معظمها بالشكل الدائري، والبيضوي بينما تظهر الحالات الأخرى بأشكال غير منتظمة الشكل (Benirschke, 2012). وقد ذكرت إحدى الدراسات إلى أنه لم يتم تحديد الروابط البيولوجية بين شكل وحجم المشيمة مع وظيفتها، ويرجع ذلك إلى قلة البيانات التي توضح كيفية نمو المشيمة بالتفصيل لتحديد أنماطها على فترات زمنية خلال الحمل (Burton *et al.*, 2016). وفي حين أنه ذهبت دراسة إلى اعتبار أن شكل المشيمة ومكان اتصال الحبل السري مؤشراً هيكلياً، ومتغير غير مهم وظيفياً (Salafia *et al.*, 2005)؛ أشارت دراسة أخرى أنه أصبح من الواضح أن الدرجة التي تنحرف بها المشيمة عن كونها مستديرة لها قيمة تنبؤية للأمراض معينة (Eriksson *et al.*, 2012)؛ كما أشير إلى ارتباط التباين المتعدد في الشكل بانخفاض كفاءة المشيمة، وذلك وفقاً لتقييم معدلات الأوزان المشيمية الجنينية (Salafia *et al.*, 2005).

من المثير للانتباه ظهور معظم التغيرات المظهرية بنسب أكبر بين مشيمة الأمهات الصائمات مقابل غير الصائمات، خاصة المشيمة ثنائية الفصوص. كما اتسمت مشيمة المواليد الذكور لدى الأمهات الصائمات بكونها تضمنت أعلى النسب في كافة التغيرات المظهرية مقارنةً بنظرائهم من غير الصائمات، في حين لم تكن النتيجة كذلك بين مشيمة المواليد الإناث؛ وتلك النتيجة قد تعكس تأثير مشيمة المواليد الذكور تحديداً بالتغيرات السلبية التي تحدث في الرحم (Eriksson *et al.*, 2012). كما ظهرت مؤشرات النسب الأعلى في عدد أنماط المشيمة المرضية لدى المجموعة T3 على وجه الخصوص؛ من المحتمل أن النسب المرتفعة في بعض أو كل أنماط المشيمة المرضية لدى الأمهات الصائمات ترتبط بالتأثير السلبي لنقص الغذاء الناجم عن الصيام، وقد يتركز هذا التأثير على الشكل المظهري للمشيمة فضلاً عن التركيب النسيجي الذي سيظهر لاحقاً. ففي حين أشارت دراسة إلى أن زيادة الاحتشاء وتفاقم ترسب الفيبرين يسبب انخفاض في حجم الزغابات ما يقلل من مساحة سطح التبادل الجنين الأمي، كما يحدث اختلال تنظيمي في التعبير الجيني مما يؤثر على نقل المشيمة، والغدد الصماء، والتمثيل الغذائي، والوظائف المناعية (Burton and Jauniaux, 2018). ويعتقد أن عملية تكلس المشيمة تعبر عن الشيخوخة الفسيولوجية للمشيمة (Chen *et al.*, 2011)؛ كما اعتبر بعض الباحثين أن المشيمة الطرفية والمحيطية ذات أهمية سريرية؛ في حين ذهب آخرون إلى أنها انحراف غير طبيعي ليس له معنى مرضي (Benirschke, 2012). بناءً على ذلك، فإن ارتباط نقص الغذاء الناجم عن الصيام بالتغيرات





المرضية التي ظهرت بشكل أكبر لدى مشيمة الأمهات الصائمات في الثلث الثالث من الحمل، والمتوافق مع الانخفاض الذي ظهر في وزن مشيمة مواليد الصائمات في الثلث الثالث من الحمل؛ قد يكون أحد الأسباب التي أدت إلى انخفاض وزن المواليد لدى الصائمات في الثلث الثالث تحديداً والذي ظهر في كلا الجنسين في دراستنا الحالية.

موقع اتصال الحبل السري بالمشيمة

توصف أنماط موقع ارتباط الحبل السري في المشيمات المختلفة بالارتباط المركزي، وحول المركزي، والهامشي أو الحائي، والخيطي أو الغشائي. يمثل النمط المركزي والنمط حول المركزي أكثر من 90% من مجمل الأنماط (Baergen, 2011)؛ وقد تقاربت تلك النسبة مع نتيجة دراستنا والتي بلغت حوالي 88% في مجمل مشيمات مجتمع الدراسة. يتم تصنيف الاتصال الهامشي والغشائي على أنهما ارتباط غير طبيعي؛ يحدث النوع الغشائي في حوالي 1% من حالات الحمل المفردة، في حين يظهر النوع الهامشي في حوالي 7% (Baergen, 2011)؛ وفي دراستنا بلغت نسبي الاتصال الغشائي 4%، والهامشي 8%. كما وجدت دراستنا أن مشيمة الأمهات الصائمات تضمنت العدد الأكبر لموقع اتصال الحبل السري البعيدة عن المركز مقابل غير الصائمات. تشير بعض الدراسات إلى وجود ارتباط بين الموقع غير الطبيعي للحبل السري ونتائج الحمل السلبية (Raisanen *et al.*, 2012; Ebbing *et al.*, 2015; Esakoff *et al.*, 2013)؛ ومن المحتمل أن يكون الصيام هو أحد مسببات تلك النتائج السلبية. كما توصلت دراستين إلى ارتباط الموقع غير الطبيعي للحبل السري مع انخفاض وزن المواليد (Ismail *et al.*, 2017)، وإلى كفاءة المشيمة المنخفضة (Yampolsky *et al.*, 2009)؛ الأمر الذي قد يضيف عاملاً آخر للأسباب التي تساهم في ولادة أطفال ناقصي الوزن كما هو الحال في دراستنا، خاصةً إذا ما ربطنا بين تزامن مواقع اتصال الحبل السري غير الطبيعية مع انخفاض وزن مواليد الأمهات الصائمات.

ومن الملفت أن تظهر مشيمة الإناث لدى الأمهات الصائمات، وليس الذكور، زيادة في نسبة النمط الغشائي بحوالي خمسة أضعاف، والنمط الهامشي بحوالي ضعف نسبتها مقابل غير الصائمات. في حين كانت النسبة أقل ومتقاربة، على التوالي، لدى مشيمة المواليد الذكور لدى الصائمات مع ما يقابلهم من غير الصائمات. وفي قراءة أخرى، تدرجت نسب ارتباط الحبل السري في مشيمة إناث الأمهات الصائمات بالزيادة كلما اتجهنا إلى حافة المشيمة بعيداً عن المركز باتجاه النمط الغشائي مع ما يقابلهم من غير الصائمات، والعكس صحيح لدى مشيمة المواليد الذكور إذ تدرجت النسب تنازلياً (من الأعلى إلى الأقل) كلما اتجهنا باتجاه حافة المشيمة.





التغيرات النسيجية المرضية في المشيمة

تخضع المشيمة لعدد من التغيرات النسيجية المرضية التي قد تؤثر على بنيتها الطبيعية وبالتالي تقلل من فعاليتها، كما أنها قد تحمل دلالات معنوية إما معلومة أو مجهولة السبب تشير إلى مدى تأثير تلك التغيرات على التركيب العام للمشيمة وعلاقتها بالأمراض المصاحبة للحمل المتعلقة بالأم من ناحية وأثرها على الجنين من ناحية أخرى. ومن هذه التغيرات العقد الخلوية.

يشار إلى العقد الخلوية على نطاق واسع بمسمى تغيرات تيني-باركر (Tenney-Parker changes (TPC))، وهي توصف بأنها تجمع الأنوية المشتتة داخل بلازما الدمج الخلوي المتواجدة على سطح الزغابات الطرفية (Mayhew and Simpson, 1994). تزداد العقد الخلوية مع التقدم في عمر الحمل وبذلك فهي تعتبر مؤشر عام لتقييم نضج المشيمة (Simpson *et al.*, 2010; Loukeris *et al.*, 1994; Mayhew and Simpson, 1992). وفي المقابل، يرتبط التشكل المفرط للعقد الخلوية مع عدد من أمراض المشيمة (Fogarty *et al.*, 2013)، مثل الشيوخوخة المبكرة للمشيمة التي تعكس الفسيولوجيا المرضية لتسمم الحمل، ولذلك، تستخدم العقد الخلوية على نطاق واسع كمؤشر لسلامة المشيمة (Benirschke *et al.*, 2012).

ظهرت العقد الخلوية في دراستنا، في كافة المقاطع النسيجية في مشيمة النساء المشاركات في البحث ولكن بأعداد متفاوتة. وقد عبرت مجموعة الصائحات عن متوسط القيمة الأقل لانتشار العقد الخلوية مقابل غير الصائحات؛ وعند تنفيذ فترات الحمل، ظهر متوسط الانتشار الأقل للعقد لدى المجموعة T1 تليها T3، فالمجموعة T2 التي ظهرت أعلى من مجموعتي الصائحات الأخريين.

إن انخفاض قيمة متوسط عدد العقد الخلوية لدى الصائحات قد يكون دلالة على تأثير المشيمة بنقص الغذاء الناجم عن الصيام بحسب البيانات المرجعية لإحدى الدراسات التي اختارت حالات حمل لم تسجل أي تاريخ من سوء التغذية، والتي سهلت التقييم النسيجي للنضج المشيمي الطبيعي وعلاقتها بسوء تغذية المشيمة؛ حيث وجدت أن متوسط عدد العقد بلغ 28% في المشيمة ضمن العمر الرحمي 37-40 أسبوع. (Loukeris *et al.*, 2010)، وهي القيمة المتقاربة مع قيمة متوسط عدد العقد لدى غير الصائحات في دراستنا والتي بلغت 23%، وأيدتها في ذلك دراسة أخرى عمدت إلى عد العقد الخلوية والتي أفادت إلى إمكانية تواجد العقد الخلوية في أكثر من ثلث الزغب (Cigerciogullari *et al.*, 2015).

على صعيد آخر يتعلق بتوافق قيم متوسطات العقد الخلوية مع متغيرات المواليد والمشيمة المعنوية؛ فقد تزامن انخفاض متوسط العقد في مشيمة الأمهات الصائحات مع انخفاض متغيرات المواليد المتضمنة وزن، وطول، ومحيط الرأس، ومحيط الصدر، ومحيط الفخذ لدى مواليد الأمهات الصائحات.





فمنظراً لارتباط العقد الخلوية بالزغابات الطرفية التي توكل إليها مهمة عملية تبادل المواد والعناصر الغذائية من الأم إلى الجنين، فإن ذلك قد يقودنا إلى تكهن بانخفاض عدد الزغابات الطرفية وبالتالي عدم وصول المواد الغذائية بشكل كافي لمواليد الأمهات الصائمات ما أدى إلى انخفاض أحجامهم؛ بمعنى، أن عدم النضج المشار إليه في أحد البحوث (Loukeris *et al.*, 2010) هو انعكاس للعلاقة الطردية بين عدد العقد المرتبط مع عدد الزغابات الطرفية المنخفض، المتأثر بنقص التغذية الناجم عن الصيام، مع حجم الجنين.

التعبير الجيني لنواقل الجلوكوز

يعتبر نقل الجلوكوز من دم الأم عبر حاجز نسيج الطبقة الغذائية المشيمية أمراً بالغ الأهمية للحفاظ على نمو الجنين (Carla, 2013)).

في دراستنا للتعبير الجيني لنوعين من نواقل الجلوكوز GLUT-1، و GLUT-3 في المشيمة لدى كل من مجموعات الصائمات في كافة فترات الحمل الثلاث مع غير الصائمات، لم تظهر الزيادة المعنوية في التعبير الجيني إلا لدى المجموعة T3 حصراً، وتحديدًا لناقل الجلوكوز GLUT-3 فقط؛ وانطلاقاً من حقيقة قيام المشيمة بمضاعفة مستويات بروتين ناقل الجلوكوز GLUT-1 في الغشاء القاعدي لمشيمة الإنسان في الحالات الطبيعية من أواخر الثلث الثاني حتى نهاية فترة الحمل والذي يمكن أن يعزى إليه الزيادة في نقل الجلوكوز كلما اتجهنا إلى نهاية فترة الحمل (Burton *et al.*, 2016)؛ فإن الزيادة المعنوية لدى مجموعة الصائمات T3 قد يعكس الحاجة الملحة لنمو الجنين المضطرب في هذه الفترة والتي دفعت المشيمة لاستحداث آلية تعويضية تستطيع من خلالها سحب كل كمية الجلوكوز المتوفرة في الدم، إلا أن تلك الكمية لم تكن كافية لتلبية حاجة الجنين الكبيرة، الأمر الذي أدى إلى انخفاض وزن المواليد الذكور والإناث لدى الصائمات في الثلث الثالث من الحمل في دراستنا.

الفروقات بين المتغيرات لدى كل من الأمهات والمشيمة والمواليد

بعكس ما كان متوقعاً، كان من الملفت للانتباه الزيادة الملحوظة في الوزن المكتسب خلال الحمل لدى مجموعة الأمهات الصائمات، كذلك كان وزن الأمهات الصائمات عند الولادة أكبر من غير الصائمات بمقدار 5 كجم، بالتالي ارتفع مؤشر كتلة الجسم بنسبة 6% لدى الصائمات.

اتفقت نتيجة دراستنا فيما يتعلق بزيادة الوزن ومؤشر كتلة الجسم عند الولادة لدى الأمهات الصائمات عند مقارنتها مع غير الصائمات مع دراستين (Kavehmanesh and Abolghase- (mi, 2004; Naderi and Kamyabi, 2004). في حين لم تتفق مع ما توصلت إليه دراسة (Robinson and) وجدت انخفاض في وزن الأمهات الصائمات عند الولادة مقابل غير الصائمات





(Raisler, 2005)، ومن ناحية أخرى لم تتوصل دراسات أخرى إلى وجود أي تأثير للصيام على الوزن المكتسب، والوزن عند الولادة، ومؤشر كتلة الجسم (Ziaee *et al.*, 2010; Karateke *et al.*, 2018; Gul *et al.*, 2018). وهذا قد يفسر عدم تأثير وزن الأمهات غير الصائمات في دراستنا في حين ظهر انعكاس تأثير الصيام بشكل غير متوقع على الأمهات الصائمات والذي قد يعبر عن استجابة ما لعامل الصيام؛ كما قد يقودنا ذلك إلى احتمالية استفادة الأمهات بالغذاء المتوفر في حين أنه لم تتوفر تلك الاستجابة لدى المشيمة والموليد كما سنراه لاحقاً.

من الملفت جداً للانتباه أن الزيادة في وزن الأمهات الصائمات في الثلث الأول والثاني من الحمل تحدث فقط لدى النساء الحوامل بأجنة ذكورية في حين أن النساء الحوامل بأجنة أنثوية لا تختلف في أوزانها عن المعدل الطبيعي. هذا يعني أن الزيادة في وزن الأم الحامل المشاهد في دراستنا الحالية مرتبط بجنس الجنين (Gender specific). لقد كان إركسون أول من لفت الانتباه إلى أن استجابة الجنين المذكر للتغيرات في البيئة الرحمية تختلف عن استجابة الجنين المؤنث، ففي الغالب تكون استجابة الجنين المذكر أكثر قوة ووضوحاً من الجنين المؤنث (Boys live dangerously in the womb) (Eriksson, 2010). في دراستنا الحالية، من المحتمل أن شعور الجنين المذكر بنقص الغذاء المتاح في دم الأم الصائمة في الثلث الأول أو الثاني جعله يزيد من سقف متطلباته الغذائية مرسلاً بذلك إشارات إلى جسم الأم لحثها على زيادة المغذيات المتاحة، فاستجابت الأم بزيادة وزنها المكتسب خلال الحمل وبالتالي زيادة وزن جسمها عند الولادة. هذه الاستراتيجية المحتملة ربما لا تكون موجودة لدى الأجنة المؤنثة. وفي المقابل، ربما لم تستطع مشيمة الذكور من إيصال الغذاء بسبب بعض التغيرات المظهرية والنسيجية الأنفة الذكر واللاحقة كسمك المشيمة؛ فظهر في صورة انخفاض في وزن الموليد الذكور في كافة المراحل، في حين أنه لم يكن كذلك لدى الإناث إلا في T3 فقط.

تستند معظم البحوث على وزن المشيمة لتقييم علاقتها بصحة الموليد؛ فبالنظر إلى الفروقات في وزن المشيمة في دراستنا الحالية؛ فقد اتسمت الأمهات الصائمات بنقص ملحوظ في وزن المشيمة بمقدار 49- جرام مقابل الأمهات غير الصائمات؛ وقد اتفقت نتائجنا مع ما توصلت إليه دراسات أجريت على المجتمع السعودي (Alwasel *et al.*, 2010)، والمجتمع التونسي (Alwasel *et al.*, 2013)، كذلك توافقت مع دراسة مرجعية تحليلية حديثة وجدت أن وزن المشيمة أقل بشكل ملحوظ لدى الأمهات الصائمات (Glazier *et al.*, 2018). في حين لم تتفق مع دراسة وجدت ارتفاع في أوزان المشيمة لدى الأمهات الصائمات مقابل غير الصائمات (Sakar *et al.*, 2015). ومن المثير أن الانخفاض كان محصوراً في مشيمات الموليد الذكور تحديداً لدى الأمهات الصائمات بما مقداره 72- جرام مقارنةً بما يقابلهم من غير الصائمات.

عند الأخذ بعين الاعتبار تأثير الصيام على أوزان المشيمة في مراحل الحمل المختلفة كان





الانخفاض محصوراً لدى مشيمات الأمهات الصائمت في T3 فقط، بصرف النظر عن جنس المواليد الذين أظهرت المشيمة لديهم انخفاضاً معنوياً في كافة اثلاث الحمل مقارنةً بغير الصائمات. توافقت تلك النتيجة المتعلقة بالوزن المنخفض لدى مجموعة الصائمات في الثلث الثالث مع إحدى الدراسات، إلا أنها وجدت نفس النتيجة كذلك لدى الصائمات في الثلث الثاني من الحمل (Alwasel et al., 2011)، في حين لم تتوصل إحدى الدراسات إلى وجود فرق معنوي بين أوزان مشيمة الأمهات الصائمات في T2 و T3 من الحمل عند مقارنتها مع نظيرتيهما من غير الصائمات (Gul et al., 2018).

تعتبر مشيمة المواليد الذكور أكثر عرضة للتغيرات المستحثة الناجم عن نقص التغذية لدى الأمهات، ولذلك فإن آلية توجيه الغذاء للمساهمة في نمو الجنين الذكر على حساب نمو المشيمة تعتبر من الاستراتيجيات السلبية التي أشار إليها إريكسون وآخرون في البحث المعنون بـ «الأولاد يعيشون بخطورة في الرحم» (Eriksson et al., 2010)؛ وايدت ذلك دراسة أجريت على النساء السعوديات في منطقة القصيم (Alwasel et al., 2011). فعندما يشعر الجنين الذكر بنقص الغذاء المتوفر في دم الأم نتيجة للتغيرات في نمط الحياة المرتبطة بصيام شهر رمضان فإنه يكون شراً للاستفادة القصوى من الغذاء ولو كان ذلك على حساب المشيمة مما يسبب تباطؤ النمو المشيمي (Alwasel et al., 2010). في المقابل، فإن استمرار نمو الجنين الذكر وتباطؤ نمو المشيمة سيؤدي إلى نتيجتين؛ أولاً: زيادة احتياجات الجنين نظراً لزيادة حجمه، وثانياً: ضعف قدرة المشيمة على نقل المواد الغذائية نظراً لصغر حجمها ونقص سطح الامتصاص لديها وهو ما سينعكس بعد فترة على نمو الجنين نفسه كمتلازمة طردية بسبب عدم قدرة المشيمة على الإيفاء بمتطلبات الجنين الذكر.

بناءً على ما سبق، فمن المحتمل أن المشيمة في T3 من الحمل قد أجبرت على توجيه الغذاء المتاح إلى الجنين وخفض الغذاء المستهلك لنموها ما أدى إلى انخفاض وزنها. في المقابل، فإن عدم تأثر وزن المشيمة لدى الصائمات في T1 ولا في T2 رغم تعرضهم لنقص الغذاء المتاح خلال الصوم قد يُفسر بأن المشيمة تباطأ نموها في ذلك الوقت ولكنها كان لديها متسع من الوقت للنمو بشكل متسارع في الفترة اللاحقة من الحمل لتصل إلى وزن مقارب للوزن الطبيعي المشاهد في النساء غير الصائمات. ولكن هذا لا يعني عدم تأثر كفاءتها؛ بدليل الانخفاض المعنوي الملاحظ في وزن المواليد الذكور في دراستنا هذه في كل من T1، و T2، و T3؛ وفي وزن المواليد الإناث لدى T3 فقط.

فيما يتعلق بدور وزن المشيمة في برمجة الأمراض المزمنة؛ فبالرغم من محدودية الدراسات التي تبحث في هذا الشأن (Khalife et al., 2012) إلا أن عدداً منها افترضت أن المشيمة قد تكون عنصراً هاماً في ترجمة المؤثرات التي تخضع لها الأمهات خلال فترة الحمل، مما يؤثر على نمو وصحة الجنين في مراحل العمر اللاحقة (Fowden et al., 2008).





وجدت إحدى الدراسات في عدد من الدراسات أن هناك تأثيراً سلبياً كبيراً على نمو الجنين أو مؤشرات الولادة لدى النساء الصائمات (Violet *et al.*, 2021) وهذا يتوافق مع دراستنا الحالية؛ في حين تعارضت دراستنا مع دراسة أخرى أجريت في تونس أشارت إلى عدم وجود تأثير سلبي لصيام النساء الحوامل الأصحاء على نمو الجنين (Zoukal and Hassoune, 2019). ومن ناحية أخرى ربطت إحدى الدراسات التي أجريت في طهران انخفاض طول العظام في الأطفال عند سن عشر سنوات فأكثر لدى الأمهات الصائمات في الثلث الثاني من الحمل تحديداً، وهي الفترة الحرجة لنمو العظام الطويلة بحسب الدراسة (Karimi *et al.*, 2021). إجمالاً، على الرغم من وجود تأثير معنوي إحصائي على قياسات المواليد إلا أن ذلك لا يعني بالضرورة وجود تأثير بيولوجي معنوي، وأن تتبع هذه الحالات مستقبلاً قد تعطي الإجابة على هذا التساؤل.

التوصيات Recommends

نشر الوعي الصحي بين أوساط الأمهات الحوامل بجنهم على إثبات عدم صيام شهر رمضان أثناء فترة الحمل خاصةً خلال الثلث الثالث من الحمل حفاظاً على صحة وسلامة مواليدهم؛ عملاً بما أشار إليه الرسول محمد ﷺ في الحديث شريف أنه روي عن النبي -صلى الله عليه وسلم- من حديث أنس بن مالك -رضي الله عنه- حيث قال: (أغارت علينا خيل رسول الله صلى الله عليه وسلم، فأتيه رسول الله -صلى الله عليه وسلم- فوجدته يتعدى، فقال: ادن فكل، فقلت: إني صائم، فقال: ادن أحدثك عن الصوم أو الصيام: إن الله وضع عن المسافر الصوم وشطر الصلاة، وعن الحامل -أو المرضع- الصوم أو الصيام، والله لقد قالهما النبي -صلى الله عليه وسلم- كليهما أو أحدهما، فيا لهف نفسي أن لا أكون طعمت من طعام النبي صلى الله عليه وسلم). رواه الترمذي، في سنن الترمذي، عن أنس بن مالك، الصفحة أو الرقم: ٧١٥، حسن.

إنشاء قاعدة بيانات عن الأمهات والمشيمة والمواليد في المستشفيات لاستخدامها لأغراض البحث العلمي، وتتبع الحالات المرضية التي قد تصيب المواليد مستقبلاً، خاصةً مواليد الدراسة الحالية، لربطها بالمعطيات المتوفرة بناءً على نظرية البرمجة الجنينية.





المراجع References

1. **Al-Megrin, W.A. and Al-Qahtani, W.S. (2016).** Apoptotic gene expression in sheep hepatocytes during fasciola hepatica infection (Fascioliasis). *BBJ*. 12(4): 1-11.
2. **Al-Qahtani, W.S. and Virk, P. (2015).** Effect of calcium supplementation on lead-induced genotoxicity and bioaccumulation in suckling Wistar rats. *Toxicological and Environmental Chemistry*. 97:7, 968-988.
3. **Alwasel, S.H. Abotalib Z, Aljarallah JS, Osmond C, Alkharaz SM, Alhazza IM, Badr G, Barker DJ. (2010).** Changes in placental size during Ramadan. *Placenta*. 31(7):607-10.
4. **Alwasel, S.H. Abotalib, Z. Aljarallah, J,S. Osmond, C. Alkharaz, S,M. Alhazza, I,M. Harrath, A. Thornburg, K. and Barker, D,J,P. (2011).** Secular increase in placental weight in Saudi Arabia. *Placenta*. 32(5): 391-394.
5. **Alwasel, S.H., Harrath, A., Aljarallah, J.S, Abotalib, Z., Osmond, C., Al Omar, S.Y., Khaled, I., and Barker, D.J.P. (2013).** Intergenerational effects of In utero exposure to Ramadan In Tunisia. *American Journal of Human Biology*. 25: 341-43.
6. **Awwad J., Usta I.M., Succar, J., Musallam, K.M., Ghazeeri, G., and Nassar, A.H. (2012).** The effect of maternal fasting during Ramadan on preterm delivery:a prospective cohort study. *BJOG*. 119(11):1379-386.
7. **Azpurua, H., Funai, E.F., Coraluzzi, L.M., Doherty, L.F., Sasson, I.E., Kliman, M., and et al. (2010).** Determination of placental weight using two-dimensional sonography and volumetric mathematic modeling. *Am. J. Perinatology*. 27(2): 151- 55.
8. **Baergen RN. (2011).** Pathology of the Umbilical Cord, in Manual of Pathology of the Human Placenta, Second edn. New York: Springer Science & Business Media.
9. **Bagby, SP. (2007).** Maternal nutrition, low nephron number, and hypertension in later life: pathways of nutritional programming. *J Nutr*.137(4):1066-





1072.

10. **Baptiste–Roberts K, Salafia CM, Nicholson WK, Duggan A, Wang NY, and Brancati FL. (2009).** Gross placental measures and childhood growth. **Khalife, N. Glover, V. Hartikainen, AL. Taanila, A. Ebeling, H. Jarvelin, MR. and Rodriguez, A. (2012).** Placental size is associated with mental health in children and adolescents. *PLoS One.* 7(7):e40534.
11. **Barker, D. Osmond, C. Grant, S, Thornburg, K, Cooper, C. Ring, S, and Davey–Smith, G. (2013).** Maternal cotyledons at birth predict blood pressure in childhood. *Placenta.* 34: 672–75.
12. **Baynouna, Al Ketbi. LM, Niglekerke NJ. Zein Al Deen, SM. and Mirghani, H. (2014).** Diet restriction in Ramadan and the effect of fasting on glucose levels in pregnancy. *BMC Res Notes.* 7:392.
13. **Benirschke, K. Kaufmann, P. and Baergen, R. (2006).** Classification of villous maldevelopment, basic structure of villous trees, architecture of normal villous trees, villous maturation score. *Pathology of the Human Placenta. 5th ed. New York: Springer.*
14. **Benirschke, K. Burton, GJ. and Baergen, RN. (2012).** Pathology of the human placenta. *Berlin, Springer-Verlag.* pp 65–67. 6th Edition.
15. **Burton, GJ. Fowden, AL. and Thornburg, KL. (2016).** Placental origins of chronic disease. *Physiol Rev.* 96: 1509–1565, 2016.
16. **Burton, GJ. and Jauniaux, E. (2018).** Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 218(2S):S745–S761.
17. **Carla, Janzen. Margarida, Y, Y, Lei. John, Cho. Peggy, Sullivan. Bo-Chul, Shin. and Sherin, U, Devaskar. (2013).** Placental glucose transporter 3 (GLUT3) is up-regulated in human pregnancies complicated by late-onset intrauterine growth restriction. *Placenta;* 34(11).
18. **Chang, KT. (2009).** Pathological examination of the placenta: raison d’etre, clinical relevance and medico legal utility. *Singapore Med J.* 50:1123–133.
19. **Chen KH, Chen LR, and Lee YH. (2011).** Exploring the relationship





between preterm placental calcification and adverse maternal and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 37:328–34.

20. **Cigerciogullari, E. Filinte, D. Toz, E. Avci, I. Erdem, B. Eminli, I. and Ozgur, T. (2015).** The determination of normal percentages of syncytiotrophoblastic knots in various regions of placenta: where to count the syncytial knots. *Turk Patoloji Derg.* 31(1):1–8.

21. **de Boo, HA. and Harding, JE. (2006).** The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z J Obstet Gynaeco.* 146(1):4–14.

22. **Ebbing, C. Kiserud, T. Johnsen, SL. Albrechtsen, S. and Rasmussen, S. (2013).** Prevalence, risk factors and outcomes of velamentous and marginal cord insertions: a population-based study of 634,741 pregnancies. *PLoS One.* 8(7): 703–80.

23. **Eriksson, J.G., Kajantie, E., Osmond, C., Thornburg, K., and Barker, D.J.P. (2010).** Boys Live Dangerously in the Womb. *Am J Hum Biol.* 22(3): 330–35.

24. **Eriksson, JG. Gelow, J. Thornburg, KL. Osmond, C. Laakso, M. Uusitupa, M. Lindi, V. Kajantie, E. and Barker, DJ. (2012).** Long-term effects of placental growth on overweight and body composition. *Int J Pediatr.* 324:185.

25. **Esakoff, TF. Cheng, YW. Snowden, JM. Tran, SH. Shaffer, BL. and Caughey, AB. (2015).** Velamentous cord insertion: is it associated with adverse perinatal outcomes? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 28(4):409–12.

26. **Fogarty, NM. Ferguson-Smith, AC. and Burton, GJ. (2013).** Syncytial knots (Tenney–Parker changes) in the human placenta: evidence of loss of transcriptional activity and oxidative damage. *Am. J. Pathol.* 183(1):144–52.

27. **Fowden, AL. Forhead, AJ. Coan, PM. Burton, GJ. (2008).** The placenta and intrauterine programming. *J Neuroendocrinol.* 20(4):439–50.

28. **Glazier, JD. Hayes, DJL. Hussain, S. D'Souza, SW. Whitcombe, J. Heazell, AEP. and Ashton, N. (2018).** The effect of Ramadan fasting during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC*





Pregnancy Childbirth. 18(1):421.

29. **Godfrey KM, Forrester T, Barker DJ, Jackson AA, Landman JP, Hall JS, Cox V, and Osmond C. (1994).** Maternal nutritional status in pregnancy and blood pressure in childhood. *Br J Obstet Gynaecol.* 101:398–403.

30. **Gul Z, Rajar S, Shaikh ZF, Shafique K, and Hossain N. (2018).** Perinatal outcome among fasting and non-fasting mothers during the month of Ramadan. *Pak J Med Sci.* 34(4):989–93.

31. **Ismail, K. Hannigan, A. O'Donoghue, K. and Cotter, A. (2017).** Abnormal placental cord insertion and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 6(1):242.

32. **Karateke A, Kaplanoglu M, Avci F, Kurt RK, and Baloglu A. (2015).** The effect of Ramadan fasting on fetal development. *Pak. J. Med. Sci.* 31(6):1295–299.

33. **Karimi S, Little B, Mokhtari M. (2021).** Short-term fetal nutritional stress and long-term health: Child height. *Am J Hum Biol.* 33(6):e23531.

34. **Kavehmanesh Z, and Abolghasemi H. (2004).** Maternal Ramadan fasting and neonatal health. *J Perinatol.* 24(12):748–50.

35. **Kidron, D. Vainer, I. Fisher, Y. Sharony, R4. (2017).** Automated image analysis of placental villi and syncytial knots in histological sections. *Placenta.* 53:113–118.

36. **Loukeris K, Sela R, Baergen RN. (2010).** Syncytial knots as a reflection of placental maturity: Reference values for 20 to 40 weeks' gestational age. *Pediatr Dev Pathol.* 13:305–09.

37. **Mayhew, TM. Simpson, RA. (1994).** Quantitative evidence for the spatial dispersal of trophoblast nuclei in human placental villi during gestation. *Placenta.* 15:837–44.

38. **Naderi T, Kamyabi Z.** Determination of fundal height increase in fasting and non-fasting pregnant women during Ramadan. *Saudi Med J.* 2004;25(6):809–810.

39. **Qasrawi, S., Pandi-Perumal, S., BaHammam, A. (2017).** The effect





of intermittent fasting during Ramadan on sleep, sleepiness, cognitive function, and circadian rhythm. *Placenta structure*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

40. **Raisanen, S. Georgiadis, L. Harju, M. Keski-Nisula, L. Heinonen, S. (2012).** Risk factors and adverse pregnancy outcomes among births affected by velamentous umbilical cord insertion: a retrospective population-based register study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 165(2):231-34.

41. **Robinson, T. Raisler, J. (2005).** Each one is a doctor for herself Ramadan fasting among pregnant Muslim women in The United States. *Ethn Dis* 15, 99-103.

42. **Roseboom, T, J. Painter, R,C. Rooij, S,R. Abeelen, A,F,M. Veenendaal M,V,E. Osmond, C. and Barker, D,J,P. (2011).** Effects of famine on placental size and efficiency. *Placenta.* 32: 395-399.

43. **Sakar MN, Gultekin H, Demir B, Bakir VL, Balsak D, Vuruskan E, Acar H, Yucel O, Yayla M. (2015).** Ramadan fasting and pregnancy: implications for fetal development in summer season. *J Perinat Med.* 43(3):319-23.

44. **Salafia, C.M., Maas, E., Thorp, J.M., Eucker, B., Pezzullo, J.C., and Savitz, D.A. (2005).** Measures of Placental Growth in Relation to Birth Weight and Gestational Age. *Am J Epidemiol.* 162: 991-998.

45. **Salafia CM, Charles AK, Maas EM. (2006).** Placenta and fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 49: 236-256.

46. **Savitri AI, Yadegari N, Bakker J, van Ewijk RJ, Grobbee DE, Painter RC, et al. (2014).** Ramadan fasting and newborn's birth weight in pregnant Muslim women in The Netherlands. *Br J Nutr.* 112(9):1503-509.

47. **Shanklin, DR. (1958).** The human placenta: a clinicopathologic study. *Obstet Gynecol.* 11:129-138.

48. **Simpson, RA. Mayhew, TM. Barnes, PR. (1992).** From 13 weeks to term, the trophoblast of human placenta grows by the continuous recruitment of new proliferative units: a study of nuclear number using the disector. *Placenta.* 13:501-12.

49. **Tegethoff, M. Greene, N. Olsen, J. Meyer, AH. Meinschmidt, G.**





- (2010). Maternal psychosocial stress during pregnancy and placenta weight: evidence from a national cohort study. *PLoS One*. 5(12):e14478.
50. **Tenney B, Parker F. (1940)**. The placenta in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 39:1000-1005.
51. **Violet N L Oosterwijk, Joyce M Molenaar, Lily A van Bilsen, Jessica C Kiefte-de Jong. (2021)**. Ramadan Fasting during Pregnancy and Health Outcomes in Offspring: A Systematic Review. *Nutrients*. 13(10), 3450
52. **Wardlaw, T., Blanc, A., Zupan, J., and Ahman, E. (2004)**. Low birth weight. Country. Regional and Global Estimates. *World Health Organization. UNICIF*.
53. **Yampolsky M, Salafia CM, Shlakhter O, Haas D, Eucker B, Thorp J. (2009)**. Centrality of the umbilical cord insertion in a human placenta influences the placental efficiency. *Placenta*. 30(12):1058-064.
54. **Ziaee V, Kihanidoost Z, Younesian M, Akhavirad MB, Bateni F, Kazemianfar Z, et al. (2010)**. The effect of ramadan fasting on outcome of pregnancy. *Iran J Pediatr*. 20(2):181-86.
55. **Zoukal S, Hassoune S. (2019)**. The effects of Ramadan fasting during pregnancy on fetal development: a general review. *Tunis Med*. 97(10):1132-1138.

