

## مقدمه

لیپوپروتئین-آ [Lp(a)]، یک ذره غنی از کلسترول می‌باشد، که اولین بار بوسیله Berg در پلاسما انسان شناخته شد (۱). این ترکیب دارای شباهت زیادی با لیپوپروتئین با وزن مخصوص پائین (LDL) می‌باشد. در Lp(a) یک نوع گلیکوپروتئین به نام آپولیپوپروتئین-آ [Apo(a)] توسط پیوند دی‌سولفید به آن متصل شده است (۲). Apo(a) گلیکوپروتئینی محلول در آب بوده و ساختاری مشابه با پلاسمینوژن<sup>۱</sup> دارد. این گلیکوپروتئین از نظر اندازه در افراد مختلف بسیار متنوع بوده و ایزوفرم‌های آن دارای وزن ملکولی در محدوده ۸۰۰-۲۰۰ kD می‌باشد (۳). در غلظت پلاسمایی Lp(a) در بین افراد یک جامعه و همچنین میانگین آن در جوامع مختلف تغییرات نسبتاً وسیعی دیده می‌شود؛ درحالی‌که غلظت پلاسمایی این ترکیب در یک فرد نسبتاً ثابت است (۴). غلظت پلاسمایی Lp(a) ارتباط معکوس با اندازه ایزوفرم Apo(a) موجود در هر فرد دارد و تغییرات قابل توجهی در میانگین غلظت آن در بین نژادهای مختلف گزارش شده است (۵،۶). پس از آنکه بسیاری از مطالعات جمعیت شناختی نشان دادند که غلظت بالای Lp(a) در پلاسما، با بروز آترواسکلروز<sup>۲</sup> زود هنگام همراه می‌باشد، این لیپوپروتئین به عنوان یک عامل خطر ساز<sup>۳</sup> مهم و مستقل برای بیماری عروق کرونر مورد توجه زیادی قرار گرفت (۷-۹). اگرچه سطح پلاسمایی Lp(a) تا حد بسیار زیادی به زمینه ژنتیکی بستگی دارد، با این حال برخی از عوامل دیگر نیز ممکن است غلظت پلاسمایی و احتمالاً خطر زایی این لیپوپروتئین را تحت تاثیر قرار دهند (۱۰). علاوه بر بیماری‌هایی که باعث کاهش (مثل سیروز کبدی)، یا افزایش (نارسایی کلیه و دیابت قندی) غلظت پلاسمایی

Lp(a) می‌شوند، برخی از هورمون‌ها نظیر استروئیدهای جنسی نیز غلظت این لیپوپروتئین را تحت تاثیر قرار می‌دهند (۱۲، ۱۱).

حاملگی یک نوع شرایط فیزیولوژیک است، که یکی از شاخص‌های آن تولید هورمون‌های جنسی زنانه به وسیله جفت می‌باشد. این شرایط هورمونی خاص بعضی از مسیرهای متابولیسمی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. متابولیسم لیپیدها و لیپوپروتئینها در هنگام حاملگی دچار تغییراتی می‌شود و اغلب مطالعات نشان داده‌اند که طرح لیپیدهای پلاسمایی در زمان حاملگی به طرف حالت پلاک‌زایی<sup>۴</sup> بیشتر پیش می‌رود (۱۶، ۱۷). Lp(a) پلاسمایی در افراد باردار در بسیاری از جوامع و نژادهای مختلف مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۷، ۱۶). Zenchner و همکاران ۴۲ زن باردار طبیعی را از نظر لیپیدها، لیپوپروتئینها و Lp(a) در طول حاملگی و پس از آن مورد بررسی قرار داده و نشان دادند که Lp(a) پلاسمایی به تدریج در دوران حاملگی زیاد و در هفته نوزدهم حاملگی به حداکثر خود می‌رسد. آنها افزایش Lp(a) را با گونادوتروپین جفتی<sup>۵</sup> مرتبط دانستند (۱۸). Zanaboni و همکاران نیز تغییرات Lp(a) را در ۳۲ زن باردار مورد مطالعه قرار دادند و افزایش تدریجی غلظت آن را تا هفته بیستم حاملگی مشاهده نمودند (۱۹). از طرفی در مطالعه‌ای توسط Chiang و همکاران روی ۶۲ زن باردار طبیعی و ۱۸۴ زن سالم و غیر باردار به عنوان گروه شاهد، تفاوت معنی‌داری بین غلظت Lp(a) پلاسمایی در دو گروه مشاهده نکردند (۲۰). Mazurkiewicz و همکاران نیز در مطالعه‌ای مشابه روی ۱۷۸ زن باردار طبیعی و ۵۸ زن غیر باردار به عنوان گروه شاهد افزایش لیپیدها را در زنان باردار گزارش نمودند. ولی تفاوت معنی‌داری در غلظت پلاسمایی Lp(a) در دو گروه مشاهده نکردند (۱۴).

5- Atherogenesis

6- Human Chorionic Gonadotropine

1- Low Density Lipoprotein

2- Plasminogen

3- Atherosclerosis

4- Risk factor

تعدادی از همراهان و همکاران درمانگاه بودند که پس از کسب رضایت از آنها درخواست شد تا اول صبح و به صورت ناشتا جهت تهیه نمونه خون در تاریخ مشخص مراجعه نمایند. کسانی که دارای سابقه بیماری‌های کبدی، کلیوی، قلبی-عروقی، دیابت و یا حاملگی مشکل‌دار بودند، از مطالعه حذف شدند.

در مورد ۵۰ نفر از افراد باردار دو نوبت نمونه خون تهیه شد. نوبت اول در ماه‌های دوم تا چهارم حاملگی و نوبت دوم در بین ماه‌های ششم تا هشتم حاملگی، نمونه‌گیری صورت گرفت. در مورد ۴۴ نفر باقیمانده از گروه زنان باردار تنها در یک مرحله، بین ماه‌های دوم تا هشتم حاملگی، نمونه خون تهیه شد.

نمونه خون در کلیه افراد در اول صبح و پس از حداقل ۱۲ ساعت ناشتا بودن، از ورید بازو و بدون استفاده از ماده ضد انعقاد تهیه شد. تمام نمونه‌ها پس از انعقاد کامل (حدود یک ساعت در درجه حرارت اتاق) در شرایط  $1500 \times g$  و به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شد و سرم جدا گردید. اندازه‌گیری کلسترول و تری‌گلیسرید حداکثر دو روز پس از تهیه نمونه انجام شد و در این مدت نمونه‌های سرم در دمای  $4^{\circ}C$  نگهداری شدند. از هر نمونه سرم  $0.5ml$  جهت سنجش  $Lp(a)$  در دمای  $4^{\circ}C$  -۷۰ و حداکثر به مدت شش ماه ذخیره شد.

**اندازه‌گیری لیپیدها:** کلسترول تام (TC) <sup>۴</sup> و تری‌گلیسرید (TG) سرم با استفاده از کیت‌های تجاری زیست شیمی و با اصول آنزیمی (به ترتیب کلسترول اکسیداز و گلیسرول اکسیداز) اندازه‌گیری شد. روش‌های فوق بر روی اتوآنالیزر RA-1000 (Technicon, USA) اجرا و ضریب تغییرات بین مراحل برای TC و TG به ترتیب کمتر از ۴٪ و ۶٪ بود.

**اندازه‌گیری  $Lp(a)$ :** غلظت پلاسمائی  $Lp(a)$  در نمونه‌ها با روش الکتروایمونواسی <sup>۵</sup> و با استفاده از برنامه Winfried و همکاران اندازه‌گیری شد (۲۴).

یکی از محورهای مهم مطالعاتی دیگر در این زمینه، بررسی ارتباط  $Lp(a)$  پلاسمائی بالا با مشکلات حاملگی بویژه پره‌اکلامپسی <sup>۱</sup> می‌باشد. در این رابطه نیز نتایج مطالعات موجود متناقض است. در حالیکه Wang و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۲۴ زن باردار طبیعی و ۲۶ زن باردار همراه با پره‌اکلامپسی، مشاهده نمودند که  $Lp(a)$  در گروه پره‌اکلامپسی بالاتر از گروه طبیعی بود و ممکن است  $Lp(a)$  در پاتوژنز <sup>۲</sup> بیماری مؤثر باشد (۲۱)؛ ولی Leerink و همکاران با انجام مطالعه‌ای مشابه با ۳۹ زن مبتلا به پره‌اکلامپسی و ۴۷ زن باردار سالم، به این نتیجه رسیدند که غلظت پلاسمائی  $Lp(a)$  تاثیری در پاتوژنز پره‌اکلامپسی ندارد (۲۲).

با توجه به گزارشات ضد و نقیض در رابطه با غلظت  $Lp(a)$  پلاسمائی در حاملگی طبیعی و مشکل دار <sup>۳</sup> و همچنین وجود نشانه‌هایی دال بر وابستگی تغییرات این لیپوپروتئین در شرایط مختلف به زمینه ژنتیکی و نژادی (۲۳)، مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر حاملگی طبیعی بر غلظت پلاسمائی  $Lp(a)$  در گروهی از زنان باردار مقیم شهر یزد طراحی گردید.

## مواد و روشها

**انتخاب افراد و تهیه نمونه:** افراد مورد مطالعه شامل ۹۴ زن باردار طبیعی (میانگین سنی  $24/6 \pm 23$  سال) که در تابستان سال ۱۳۸۰ برای معاینات ماهیانه به بخش زنان مرکز بهداشت آزادشهر واقع در شهرستان یزد مراجعه نمودند، و ۵۱ زن سالم و غیرباردار (با میانگین سنی  $26/2 \pm 26/73$  سال) بودند. افراد باردار در مراجعه اول در جریان اجرای طرح قرارداد شدند و با پر نمودن فرم رضایت‌نامه از آنها درخواست شد تا در مراجعه بعدی به صورت ناشتا (حداقل ۱۲ ساعت) جهت تهیه نمونه خون مراجعه نمایند. افراد شاهد نیز

1- Pre-eclampsia  
2- Pathogenesis  
3- Complicated pregnancy

4- Total Cholesterol  
5- Electroimmuno assay

جدول ۱- متغیرهای مربوط به لیپوپروتئین-آ در دو گروه باردار و شاهد در

مراجعه‌کنندگان به مرکز بهداشت آزاد شهر، ۱۳۸۰

گروه باردار (n=۹۴)	گروه شاهد (n=۵۱)	گروه متغیرها
۲۵	۱۸/۳	میانگین (mg/dl)
۲۰	۱۷	میانه (mg/dl)
۲۲/۵	۱۲/۵	انحراف از معیار
۱	۱	حداقل (mg/dl)
۱۰۹	۶۱	حداکثر (mg/dl)

نتایج

غلظت Lp(a) پلاسمایی در گروه باردار با میانگین ۲۵ mg/dl به‌طور معنی‌داری از گروه شاهد با میانگین ۱۸ mg/dl بالاتر بود (P=۰/۰۱). کلیه مشخصات Lp(a) در دو گروه باردار و شاهد در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

اگرچه غلظت Lp(a) در گروه باردار از گروه شاهد بالاتر بود، ولی غلظت TC و TG در دو گروه فوق تفاوت معنی‌داری نداشتند. در جدول شماره ۲ نتایج TC و TG در دو گروه باردار و شاهد مقایسه شده است. در ۵۰ نفر از افراد باردار که در دو مرحله از آنها نمونه خون تهیه شد، غلظت Lp(a) پلاسمایی در نیمه دوم (۳۱±۲۲/۴ mg/dl) به‌طور معنی‌داری از نیمه اول (۲۰±۱۶ mg/dl) بالاتر بود (P=۰/۰۰۱). در جدول شماره ۳ نتایج لیپیدها و Lp(a) در ۵۰ نفر از افراد باردار در دو نیمه حاملگی مقایسه شده است.

از آنجا که از تمامی ۹۴ زن باردار حداقل یک بار نمونه خون تهیه شده بود و سن بارداری در هنگام تهیه نمونه در بین افراد مختلف از شروع ماه دوم حاملگی تا آخر ماه هشتم را شامل می‌شد، کلیه افراد باردار برحسب سن بارداری در زمان تهیه نمونه به سه گروه تقسیم شدند. سه گروه فوق شامل سه ماهه اول، دوم و سوم حاملگی بود. افرادی که در هنگام نمونه‌گیری سن

استاندارد اولیه و سرم کنترل از شرکت ایمونو (Immuno AG, Viena, Austria) خریداری شد. استخراج و تخلیص Lp(a) و تهیه آنتی‌بادی اختصاصی علیه آن به کمک روش مورد استفاده Abe و همکاران انجام گرفت (۲۵). آگارز و کلیه مواد استفاده شده دیگر از شرکت Merck آلمان تهیه شد. برای انجام الکتروایمونواسی از دستگاه الکتروفورز (Shandon, England) استفاده شد. حد تشخیص<sup>۱</sup> این روش برای Lp(a) حدود ۱ mg/dl و ضریب تغییرات<sup>۲</sup> در بین مراحل در محدوده غلظت ۲۵ mg/dl حدود ۶٪ به‌دست آمد.

روشهای آماری: برای آنالیز آماری داده‌ها از برنامه نرم‌افزاری SPSS استفاده شد. آزمون‌های آماری مورد استفاده شامل آنالیز واریانس، U-test جهت مقایسه Lp(a) و t-test برای مقایسه لیپیدها در دو گروه باردار و شاهد بود. از تست Wilcoxon برای مقایسه Lp(a) و از Paired t-test برای مقایسه لیپیدها در نیمه اول و دوم حاملگی در ۵۰ نفر باردار و از آزمون همبستگی پیرسون به منظور تعیین همبستگی Lp(a) با سایر متغیرها و برای مقایسه متغیرها در چهار گروه سه ماهه اول، سه ماهه دوم، سه ماهه سوم و شاهد از Kruskal Wallis test استفاده شد.

1- Detection limit

2- Coefficient Variation (CV)

جدول ۲- مقایسه لیپیدها و لیپوپروتئین-آ در دو گروه باردار و شاهد در مراجعه‌کنندگان به مرکز بهداشت آزاد شهر، ۱۳۸۰

P-value	گروه باردار (n=۹۴) M±SD	گروه شاهد (n=۵۱) M±SD	گروه- میانگین
			لیپیدها- لیپوپروتئین آ
۰/۳۷	۱۷۶±۳۸	۱۸۲±۳۷	کلسترول (mg/dl)
۰/۹۶	۱۴۵±۸۱	۱۴۴±۸۷	تری‌گلیسرید (mg/dl)
۰/۰۱	۲۵±۲۲/۵	۱۸±۱۳/۵	لیپوپروتئین-آ (mg/dl)

پلاسمایی Lp(a) در کل افراد مورد مطالعه و همچنین هر گروه به‌طور جداگانه ارتباط معنی داری با سن، TC و TG نداشت.

### بحث

بررسی اثرات حاملگی طبیعی و مشکل‌دار بر طرح لیپیدها<sup>۱</sup> و Lp(a) پلاسمایی موضوع بسیاری از مطالعات مقایسه‌ای در جوامع مختلف بوده است (۲۶، ۲۷). نتایج اغلب اینگونه مطالعات حاکی از افزایش لیپیدها، لیپوپروتئینها و تمایل به طرح پلاک‌زایی بیشتر (افزایش LDL-C و کوچک‌تر شدن ذرات LDL) در اواخر حاملگی بوده است (۲۸، ۲۹). با این حال نقش بیولوژیک و یا اختلالات حاصل از طرح خاص لیپیدها و لیپوپروتئینها در دوران حاملگی به‌طور کامل درک نشده‌است (۳۰، ۱۴). غلظت Lp(a) پلاسمایی به عنوان

بارداری آنها بین ابتدای ماه دوم تا انتهای ماه سوم بود جزء گروه سه ماهه اول، و آنهایی که در هنگام نمونه‌گیری سن بارداری آنها بین ابتدای ماه چهارم تا انتهای ماه ششم بود، جزء گروه سه ماهه دوم و بقیه افراد باردار جزء گروه سه ماهه سوم بودند. غلظت پلاسمایی Lp(a) در سه گروه فوق و نیز بین هر یک از گروه‌های فوق با گروه چهارم که در واقع افراد غیرباردار یا شاهد بودند، مورد مقایسه قرار گرفت. آنالیز آماری نشان داد که غلظت پلاسمایی Lp(a) در گروه سه ماهه سوم با میانگین  $32 \pm 28$  mg/dl به‌طور معنی‌داری از گروه شاهد ( $18/3 \pm 13/5$  mg/dl) و گروه سه ماهه اول ( $19 \pm 15/4$  mg/dl) بالاتر است ( $p=0/027$ ). در جدول شماره ۴ نتایج لیپیدها و Lp(a) در چهار گروه فوق با یکدیگر مقایسه شده است. بر اساس نتایج آزمون همبستگی پیرسون، غلظت

جدول ۳- مقایسه لیپیدها و لیپوپروتئین-آ در نیمه اول و نیمه دوم حاملگی در مراجعه‌کنندگان به مرکز بهداشت آزاد شهر، ۱۳۸۰

P- value	نیمه دوم (M±SD)	نیمه اول (M±SD)	زمان بارداری
			لیپیدها- لیپوپروتئین آ
۰/۰۶	۱۸۹±۳۵	۱۷۵±۳۲	کلسترول (mg/dl)
۰/۰۳۶	۱۴۵±۳۶	۱۲۶±۴۳	تری‌گلیسرید (mg/dl)
۰/۰۰۱	۳۱±۲۲/۴	۲۰±۱۶	لیپوپروتئین-آ (mg/dl)

جدول ۴- مقایسه لیپیدها و لیپوپروتئین-آ در سه ماهه اول، دوم و سوم حاملگی در مراجعه‌کنندگان به مرکز بهداشت آزاد شهر، ۱۳۸۰

شاهد (n=۵۱) (M±SD)	سه ماهه سوم (n=۲۵) (M±SD)	سه ماهه دوم (n=۳۰) (M±SD)	سه ماهه اول (n=۳۹) (M±SD)	سه ماهه بارداری- گروه شاهد (n=۵۰) لیپیدها- لیپوپروتئین آ
۱۸۳±۳۷	۱۸۱±۴۹	۱۷۷±۳۸	۱۷۴±۳۴	کلسترول (mg/dl)
۱۴۴±۸۷	۱۴۲±۵۴	۱۴۰±۴۵	۱۵۱±۸۳	تری‌گلیسرید (mg/dl)
۱۸/۳±۱۳/۵	۳۲±۲۸	۲۵/۵±۲۰/۵	۱۹±۱۵/۴	لیپوپروتئین-آ (mg/dl)

بر خلاف بسیاری از مطالعات دیگر، در مطالعه حاضر اختلاف معنی‌داری در غلظت TC و TG سرم بین افراد باردار و شاهد مشاهده نشد. البته لیپیدهای فوق در نیمه اول و دوم حاملگی در گروهی از افراد مورد مطالعه مقایسه شد، که در نیمه دوم بالاتر از نیمه اول بود. در ضمن تغییرات لیپیدها در حاملگی تا حدودی بستگی به زمینه ژنتیکی و نژادی داشته، و ممکن است در برخی از جوامع تغییرات مشهود نباشد (۱۸).

در این مطالعه در گروه زنان باردار، غلظت پلاسمایی Lp(a) در نیمه اول و دوم حاملگی مقایسه شد، و نتیجه آنالیز آماری افزایش معنی‌داری را در نیمه دوم نشان داد (جدول شماره ۳). در روش دیگر، بر اساس سن بارداری در هنگام تهیه نمونه، زنان باردار به سه گروه تقسیم شدند. نتایج آنالیز آماری حاکی از افزایش غلظت پلاسمایی Lp(a) در گروه مربوط به سه ماهه سوم حاملگی نسبت به گروه‌های سه ماهه اول، دوم و گروه شاهد بود (جدول شماره ۴). این نتایج نشان دهنده افزایش تدریجی غلظت پلاسمایی Lp(a) در طول دوران بارداری می‌باشد.

افزایش تدریجی Lp(a) در طول حاملگی طبیعی بوسیله Zanaboni نیز گزارش شده است (۱۹). نتایج تحقیقات این محقق افزایش Lp(a) را تا حدود هفته بیستم حاملگی نشان داد، درحالی‌که نتایج مطالعه حاضر در مجموع، نشان دهنده افزایش Lp(a) تا زمانی بیشتر از هفته

یک عامل خطر ساز برای آترواسکلروز و یک مداخله‌گر فرآیند فیبرینولیز، نیز مورد توجه بوده و در حاملگی طبیعی و مشکل‌دار و در جوامع مختلف مورد ارزیابی قرار گرفته است (۳۱، ۳۲). اغلب مطالعات افزایش Lp(a) پلاسمایی را در هنگام حاملگی طبیعی و مشکل‌دار نشان داده‌اند (۳۴، ۳۳، ۱۶). در حالیکه برخی از مطالعات تغییرات معنی‌داری از این لیپوپروتئین را در هنگام حاملگی نشان نداده‌اند (۲۲).

نتایج این مطالعه افزایش معنی‌دار غلظت پلاسمایی Lp(a) در افراد باردار را در مقایسه با گروه شاهد نشان می‌دهد (جدول شماره ۲). چنین افزایشی در افراد باردار، در دیگر جوامع و نژادها به وسیله محققین دیگر نیز گزارش شده است. Murakami و همکاران میزان Lp(a) و سایر لیپیدهای پلاسمایی را در ۳۳ زن باردار طبیعی در هنگام زایمان و ۴۷ زن باردار طبیعی در دوران حاملگی مورد مطالعه قرار داده‌اند. آنها افزایش تدریجی Lp(a) پلاسمایی را تا هفته بیستم حاملگی در زنان باردار نشان داده‌اند (۱۶). Zanaboni و همکاران نیز با مقایسه Lp(a) پلاسمایی در ۳۲ زن باردار سالم و همین تعداد زن غیر باردار، به این نتیجه رسیدند که Lp(a) در گروه باردار بیشتر از گروه شاهد می‌باشد. این محققین نیز حداکثر افزایش Lp(a) را تا حدود هفته بیستم حاملگی گزارش نموده‌اند (۱۹).

تحریک شده<sup>۱</sup> بوسیله هورمون محرک فولیکولی (FSH)<sup>۲</sup> در گروهی از زنان نابارور مقایسه نمودند، افزایش قابل توجه و معنی دار این لیپوپروتئین را تنها در فاز ترشهی<sup>۳</sup> دوره ماهیانه زنان دریافت کننده هورمون محرک فولیکول مشاهده کردند. آنها از بررسی یافته‌های خود نتیجه گرفتند که احتمالاً هورمون پروژسترون در افزایش غلظت پلاسمایی Lp(a) نقش بیشتری دارد (۳۷). با این حال با توجه به نتایج برخی از مطالعات مبنی بر اثر کاهش دهنده هورمون‌های استروئیدی از جمله استروژنها و پروژسترون بر غلظت Lp(a) (۳۸)، نمی‌توان اظهار نظر قطعی در این مورد ابراز نمود ولی به نظر می‌رسد که اثرات متقابل استروئیدهای جنسی با سایر تغییرات هورمونی در زمان حاملگی مسبب افزایش غلظت Lp(a) در این شرایط باشد.

مسئله مهم دیگری که در ارتباط با Lp(a) و حاملگی مطرح می‌باشد، نقش احتمالی غلظت‌های بسیار بالای این لیپوپروتئین در پاتوژنز حاملگی‌های مشکل‌دار است. در این خصوص Berg و همکاران با گزارش یک مورد زن ۴۳ ساله با Lp(a) پلاسمایی بالا که سه نوزاد کم وزن<sup>۴</sup> به دنیا آورد و همچنین بررسی سایر موارد گزارش شده مشابه، نتیجه‌گیری نمودند که غلظت بسیار بالای Lp(a) در پلاسمای مادر ممکن است باعث تغییرات پاتولوژیک و نارسایی در جفت و منجر به تولد نوزادان کم وزن شود (۳۹). اینگونه موارد اخیراً به‌وسیله Mori و همکاران با بررسی سیستم عروقی رحمی-جفتی به روش اولتراسونوگرافی<sup>۵</sup> در ۷۵ زن باردار طبیعی و ۶۸ زن باردار مشکل‌دار نیز تایید شده است. این محققین به این نتیجه رسیدند که غلظت پلاسمایی بسیار بالای Lp(a) در گردش خون رحمی-

بیستم می‌باشد. بدین ترتیب نتایج مطالعه کنونی بیشتر موید نتایج حاصل از مطالعه Mantent و همکاران می‌باشد. این محققین ۱۹ زن باردار طبیعی را انتخاب کردند و از هفته نهم حاملگی هر چهار هفته یکبار در طول دوران حاملگی و تا پنج ماه پس از زایمان، از آنها نمونه خون تهیه و غلظت Lp(a) را بررسی نمودند. نتایج مطالعه این محققین نشان داد که Lp(a) تا هفته سی و پنجم حاملگی افزایش و پس از آن کاهش یافت (۳۵). از جمله ضعف‌های مطالعه فوق کم بودن تعداد نمونه می‌باشد، در حالیکه نقطه قوت آن تهیه نمونه در مراحل مختلف حاملگی و حتی دوران پس از زایمان است. در مطالعه حاضر تعداد نمونه بیشتری بررسی شده است، اما نقطه ضعف مطالعه ما آن است که تنها از گروهی از افراد باردار و آن هم در دو مرحله در طول دوران حاملگی نمونه خون تهیه شده است.

Sattar و همکاران نیز در مطالعه‌ای روی ۱۰ نفر زن باردار طبیعی، نشان دادند که Lp(a) از هفته دهم تا هفته سی و پنجم حاملگی افزایش می‌یابد (۳۶). در مطالعه فوق نیز اگرچه تعداد نمونه کم بود؛ ولی نتیجه با مطالعه حاضر همخوانی دارد و موید افزایش Lp(a) تا اواخر حاملگی می‌باشد.

نتایج مطالعه حاضر و سایر مطالعات مشابه، همگی حاکی از افزایش تدریجی غلظت پلاسمایی Lp(a) در طول دوران حاملگی است و این تصور را ایجاد می‌نماید که شرایط هورمونی خاص در شش ماهه آخر حاملگی، ممکن است باعث افزایش سنتز این لیپوپروتئین شود.

مکانیسم افزایش Lp(a) و نقش بیولوژیک آن در دوران حاملگی به‌طور کامل مشخص نشده است. Zenchner و همکاران افزایش Lp(a) در حاملگی را در ارتباط با هورمون گونادوتروپین جفتی دانسته‌اند (۱۸)، در حالیکه Ricci و همکاران در مطالعه‌ای که در آن تغییرات Lp(a) پلاسمایی را در هنگام سیکل ماهیانه طبیعی و

1- Natural and stimulated cycle  
2- Follicle Stimulating Hormone  
3- Luteal phase  
4- Low birth weight  
5- Ultrasonography

سنجش Lp(a) پلاسمایی افراد حامله پس از پایان حاملگی و امکان تداخل سیکل ماهیانه در غلظت این لیپوپروتئین در افراد شاهد می باشد، ولی در مجموع می توان نتیجه گرفت که در جامعه مورد مطالعه حاضر نیز مشابه اغلب موارد مطالعه شده دیگر، حاملگی باعث افزایش غلظت پلاسمایی Lp(a) می شود. این افزایش تدریجی است و در نیمه دوم حاملگی به حداکثر می رسد. اگرچه این افزایش فیزیولوژیک بوده و احتمالاً در مجموع اثرات مفیدی خواهد داشت، ولی این مسئله در افرادی که به طور معمول غلظت Lp(a) پلاسمایی در آنها بالا می باشد، ممکن است سیستم گردش خون رحمی-جفتی را تحت تاثیر قرار داده و مشکلاتی را ایجاد نماید. بنابراین پیشنهاد می شود که ارتباط این لیپوپروتئین با حاملگی های مشکل دار از جمله پره اکلامپسی، سابقه سقط مکرر و تولد نوزادان کم وزن مورد مطالعه بیشتری قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی

بدینوسیله از جناب آقای عزیزاله صادقی کارشناس محترم آزمایشگاه بیمارستان شهید رهنمون یزد به خاطر همکاری در آنالیز لیپیدها تشکر و قدردانی بعمل می آید.

جفتی تداخل ایجاد نموده و در پاتوژنز پره اکلامپسی نقش دارد (۴۰).

بدین ترتیب از یک طرف احتمال داده می شود که افزایش تدریجی Lp(a) در طول حاملگی در برگیرنده یک نوع نقش فیزیولوژیکی مثبت باشد. به نظر می رسد یکی از نقش های مفیدی که افزایش این لیپوپروتئین در اواخر حاملگی می تواند به عهده داشته باشد، کاهش احتمالی خونریزی قبل و در هنگام عمل زایمان باشد. Apo(a) که شاخص اصلی Lp(a) است، دارای شباهت ساختمانی زیادی با پلاسمینوژن می باشد (۲). پلاسمینوژن یکی از اجزاء سیستم فیبرینولیز بوده، که در این فرآیند به وسیله فعال کننده خاصی<sup>۱</sup> فعال شده و بدین وسیله فیبرینولیز تشدید می شود. غلظت بالای Lp(a) آنزیم فعال کننده فوق را به صورت رقابتی مهار<sup>۲</sup> می نماید، و بدین ترتیب با کند نمودن سیستم فیبرینولیز، فرآیند انعقاد و تشکیل لخته<sup>۳</sup> را تقویت می نماید.

از طرف دیگر افزایش بیش از حد Lp(a)، ممکن است در فرآیندهایی شرکت نماید که منجر به نارسا شدن سیستم گردش خون رحمی-جفتی شود، که از جمله عوارض آن سقط مکرر<sup>۴</sup> و تولد نوزادان کم وزن می باشد.

علی رغم نقاط ضعف این مطالعه که از آن جمله عدم

## References

- 1- Berg K. A new serum type system, the Lp system. Acta Pathol Microbiol Scand. 1963;59:369-82.
- 2- Mbewu A.D., Durrington P.N. Lipoprotein(a): structure and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. Atherosclerosis. 1990;85: 1-14.
- 3- Uterman G. The mysteries of lipoprotein(a). Science. 1989;246:904-910.
- 4- Lip G.Y.H., Jones A.F. Lipoprotein(a) and vas-

cular disease: thrombogenesis and atherogenesis. QJM. 1995;88:529-539.

- 5- Eric B., Carla C., Lefert G.L., Carolin L., Giulia C., et al. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variations in plasma lipoprotein(a) concentrations. J Clin Invest. 1992; 90:52-60.
- 6- Para H.G., Luyey I., Buramou C., Demarqu-

- 1- Plasminogen activator
- 2- Competitive inhibition
- 3- Thrombosis
- 4- Repeated fetal loss

- illy C., Fruchart J.C. Black- White differences in serum lipoprotein(a) levels. *Clin Chem Acta*. 1987;167:27-31.
- 7- Scanu A.M. Lipoprotein(a): a genetic risk factor for premature coronary heart disease. *JAMA*. 1992;267:3326-3329.
- 8- Dahlen G.H., Gayton J.R., Attar M., Farmer J.A., Kautz J.A., et al. Association of levels of lipoprotein(a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation*. 1986;74:758-765.
- 9- Labeur C., Bacquer D., Debacker G., Vincke J., Muyltermans L., et al. Plasma lipoprotein(a) values and severity of coronary artery disease in a large population undergoing coronary angiography. *Clin Chem*. 1992;38:2261-2266.
- 10- Kim J.Q., Song J.H. High allele frequency of apolipoprotein(a) phenotype LPs4 is associated with low serum Lp(a) concentrations in Koreans. *Clin Biochem*. 1994;27:57-62.
- 11- Kim C.J., Ryu W.S., Kawak J.W., Park C.T., Ryoo U.H., et al. Change in lipoprotein(a) and lipid levels after cessation of female sex hormone production and estrogen replacement therapy. *Arch Inter Med*. 1996;156:500-504.
- 12- Kim C.J., Min Y.K., Ryu W.S., Kwak J.W., Ryoo U.H., et al. Effect of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) and lipid levels in postmenopausal women. *Arch Inten Med*. 1996;156:1693-1700.
- 13- Herrera E., Gomez- Coronado D., Lasuncion M.A. Lipid metabolism in pregnancy. *Biol Neonate*. 1987;51:70-77.
- 14- Mazurkiewicz J.C., Watts G.F., Warburton F. G., Slavin B.M., Lowy C., et al. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in pregnant nondiabetic patients. *J Clin Pathol*. 1994;47:728-731.
- 15- Hubel C.A., Shakir Y., Gallaher M.J., Mcloughlin M.D., Roberts J.M., et al. Low density lipoprotein particle size decrease during normal pregnancy in association with tryglyceride increases. *J Soc Gynecol Invest*. 1998;5:244-250.
- 16- Murakami M., Okuyama T., Tokuoka S., Horie M., Saeki H., et al. Change in serum lipoprotein(a) levels related to hyperlipidemia during pregnancy. *Nippon Sanka F ujnikai*. 1996;43:177-183.
- 17- Wersch J.W., Mackelenbergh B.A., Vbachs J. M. Lipoprotein(a) in smoking and non-smoking pregnant women. *Scand J Clin Lab Invest*. 1994;54:361-364.
- 18-Zenchner R., Desoye G., Schweditsch M.O., Pfeiffer K.P., Koster G.M. Fluctuation of plasma lipoprotein(a) concentration during pregnancy and post partum. *Metabolism*. 1986;35:333-336.
- 19- Zanaboni F., Bianchi G., Vigoni R. Lipoprotein(a), a new atherosclerotic risk factor. Blood levels in normal pregnancy. *Minerva Ginecol*. 1992;44:325-328.
- 20- Chiang A.N., Yang M.L., Hung J.H., Chou P., Shyn S.K., Ng H.T. Alteration of serum lipid levels and their biological relevances during and after pregnancy. *Life Sci*. 1995;56:2367-75.
- 21- Wang J., Mimuro S., Lahoud R., Trudinger R., Wang X.L. Elevated levels of lipoprotein(a) in women with preeclampsia. *Am J Gynecol*. 1998;178:146-149.
- 22- Leerink C.B., de Vries C.V., Van der Klis F.R. Elevated levels of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype are not related to preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997;76:625-628.
- 23- Koukkou E., Watts G.F., Mazurkiewicz J., Lowy C. Ethnic differences in lipid and lipoprotein metabolism in pregnant women of african and caucasian origin. *J Clin Pathol*. 1994;47:1105-1107.
- 24- Winfried M., Werner G. Quantification of human serum lipoprotein(a): zone immunoelectrophoresis assay, a new sensitive method as compared to electroimmuno assay. *Clin Chim Acta*. 1983;134:265-279.
- 25- Abe A., Maeda S., Makini K., Seishima M., Shimikawa K., et al. Enzymed-linked immunosorbent assay of lipoprotein(a) in serum and cord blood. *Clin Chem*. 1990;36:20-23.
- 26- Brizzi P., Tonolo G., Esposito F., Puddu L., Dessole S., et al. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *J Obstet Gynecol*. 1999;181:430-434.
- 27- Zhao Y., Tang H., Liu S. Serum lipoprotein(a) in women with pregnancy induced hypertension. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2000;35:145-147.
- 28- Sattar N., Greer I.A., Loudon J., Lindsay G., McConnell M., et al. Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82: 2483-2491.
- 29- Arcos F., Castelo C., Casals E., Sanllehy C., Cararach V. Normal and gestational diabetic pregnancies lipids, lipoproteins and apolipoproteins. *J Reprod Med*. 1998;43:144-148.
- 30- Martin V., Davies C., Hayuvi S., Hartland A., Dunne F. Is normal pregnancy atherogenic? *Clin Sci Colch*. 1999;96:421-425.



- 31- Kaminski K., Czuba B., Fiegler P. Predictive usefulness of lipoprotein(a)- Lp(a) in cases of pre-eclampsia. *Ginekol Pol.*2000;71:777-782.
- 32- Bar J., Harell D., Bardin R., Pardo J., Chen R., et al. The elevated plasma lipoprotein(a) concentrations in preeclampsia do not precede the development of the disorder. *Thrombo Res.*2002;105:19-23.
- 33- Uslu A., Uslu T., Bingol F., Aydin S. Lipoprotein levels in patients with pregnancy induced hypertension. *Arch Gynecol Obstet.*1996;258:21-24.
- 34- Rymer J., Constable S., Lumb P., Crook M. Serum lipoprotein (A) and apolipoproteins during pregnancy and postpartum in normal women. *J Obstet Gynaecol.*2002;22:256-259
- 35- Mantent G.T., Franx A., Van der Hoek Y.Y., Hameeteman T.M., Voorbij H.A., et al. Changes of plasma lipoprotein(a) during and after pregnancy in Caucasians. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;14:91-95.
- 36- Sattar N., Clark P., Greer I.A., Shepherd J., Packard C.J. Lipoprotein(a) levels in normal pregnancy and in pregnancy complicated with pre-eclampsia. *Atherosclerosis.*2000;148:407-411.
- 37- Ricci G., Tamaro G., Simeone R., Giolo E., Nucera G., et al. Lipoprotein(a) changes during natural menstrual cycle and ovarian stimulation with recombinant and highly purified urinary FSH. *Hum Reprod.* 2001;16:449-456.
- 38- Soma M.R., Meschia M., Bruschi F., Morrissett J.D., Paoletti R., et al. Hormonal agents used in lowering lipoprotein(a). *Chem Phys Lipids.*1994;67-68:345-350.
- 39- Berg K., Roald B., Sande H. High lipoprotein(a) levels in maternal may interfere with placental circulation and cause fetal growth retardation. *Clin Genet.*1994;46:52-56.
- 40- Mori M., Mori A., Saburi Y., Sida M., Ohta H. Levels of lipoprotein(a) in normal and complicated pregnancy. *J Perinat Med.*2003;31: 23-28.