تاثیر حاملگی طبیعی بر میزان پلاسمایی لیپوپروتئین- آ

بمانعلی جلالی (Ph.D.)[1]، حسن مظفری (Ph.D.)[2]، محمد حسین پارسائیان (M.Sc.)[3]، مژگان شارق‌زاده (B.Sc.)[4].

۱- استادیار، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

۲- استادیار، گروه تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

۳- کارشناس ارشد، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

٤- کارشناس، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

چکیده

مقدمه: لیپوپروتئین- آ، یک ذره غنی از کلسترول در پلاسمای انسان می‌باشد، که به‌عنوان یک عامل خطرساز مستقل برای آترواسکلروز شناخته شده است. علاوه بر بیماری‌هایی نظیر دیابت قندی و نارسایی کلیه در مواردی چون حاملگی طبیعی و پرخطر نیز ممکن است، غلظت پلاسمایی این لیپوپروتئین دچار تغییر گردد. از آنجا که غلظت پلاسمایی Lp(a) و تاثیر احتمالی حاملگی بر آن وابسته به نژاد می باشد، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر حاملگی بر غلظت پلاسمایی این لیپوپروتئین در گروهی از زنان باردار مقیم شهر یزد بود.

مواد و روشها: گروه مورد مطالعه شامل ۹٤ زن باردار(میانگین سنی ۲٤/٦±٤/۳۳ سال) و ٥۱ زن غیرباردار سالم (میانگین سنی ۲٦/۲±٦/۷۳ سال) بود. نمونه خون در اول صبح و در حالت ناشتا تهیه شد و سرم حاصل در دمای $-70\,^{\circ}C$ تا زمان سنجش Lp(a) ذخیره گردید. پس از تعیین مقدار Lp(a)، نتایج حاصل مورد آنالیز آماری قرار گرفت. تستهای آماری U-test و تست Wilcoxon برای مقایسه Lp(a) در دو گروه(باردار و شاهد)، t-test برای مقایسه لیپیدها در دو گروه و تست Kruskal- Wallis برای مقایسه متغیرها در چهار گروه (سه ماهه اول، سه ماهه دوم، سه ماهه سوم و گروه شاهد) و آزمون همبستگی پیرسون برای بررسی ارتباط Lp(a) با سایر متغیرها مورد استفاده قرار گرفت. P<۰/۰٥ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج: میانگین و انحراف معیار سطح پلاسمایی Lp(a) در گروه باردار (۲٥±۲۲/٥ *mg/dl*) به‌طور معنی‌داری از گروه شاهد (۱۸±۱۳/٥ *mg/dl*) بالاتر بود(P=۰/۰۱). در افراد مورد مطالعه سطح پلاسمائی Lp(a) همبستگی معنی‌داری با سن، میزان کلسترول و میزان تری‌گلیسرید نداشت. در ٥۰ نفر از زنان باردار، غلظت پلاسمایی Lp(a) در نیمه دوم حاملگی (۳۱±۲۲/٤ *mg/dl*) به‌طور معنی‌داری از نیمه اول (۲۰±۱٦ *mg/dl*) بالاتر بود(P=۰/۰۰۱). مقایسه Lp(a) در گروه‌های سه ماهه و شاهد، افزایش معنی داری در گروه سه ماهه سوم نسبت به سایر گروهها نشان داده شد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می دهد که مشابه با اغلب سایر جوامع مطالعه شده، غلظت Lp(a) پلاسمایی در افراد باردار بالاتر از افراد غیرباردار سالم بود. غلظت Lp(a) در هنگام حاملگی به تدریج افزایش می‌یابد و این افزایش در نیمه دوم حاملگی شدیدتر است. با توجه به مشکلاتی که افزایش Lp(a) پلاسمایی ممکن است در جریان خون جفت ایجاد نماید، پیشنهاد می‌گردد مطالعات بیشتری به‌ویژه در مورد رابطه این لیپوپروتئین با بروز پره‌اکلامپسی، تولد نوزاد کم وزن و سابقه سقط مکرر صورت گیرد.

گل واژگان: لیپوپروتئین-آ، حاملگی، عوامل خطرساز، لیپید، و لیپوپروتئین‌های پلاسما.

آدرس مکاتبه: دکتر بمانعلی جلالی، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

پست الکترونیک: bajalali@yahoo.com

Downloaded from http://www.jri.ir

مقدمه

لیپوپروتئین-آ [Lp(a)]، یک ذره غنی از کلسترول می‌باشد، که اولین بار بوسیله Berg در پلاسمای انسان شناخته شد(۱). این ترکیب دارای شباهت زیادی با لیپوپروتئین با وزن مخصوص پائین (LDL)[1] 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[2] دارد. این گلیکوپروتئین از نظر اندازه در افراد مختلف بسیار متنوع بوده و ایزوفرم‌های آن دارای وزن ملکولی در محدوده ۸۰۰ kD – ۳۰۰ می‌باشد(۳). در غلظت پلاسمایی Lp(a) در بین افراد یک جامعه و همچنین میانگین آن در جوامع مختلف تغییرات نسبتاً وسیعی دیده‌می‌شود؛ درحالیکه غلظت پلاسمایی این ترکیب در یک فرد نسبتا ثابت است(٤). 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(٥،٦). پس از آنکه بسیاری از مطالعات جمعیت شناختی نشان دادند که غلظت بالای Lp(a) در پلاسما، با بروز آترواسکلروز[3] زود هنگام همراه می‌باشد، این لیپوپروتئین به عنوان یک عامل خطرساز[4] مهم و مستقل برای بیماری عروق کرونر مورد توجه زیادی قرار گرفت(۹-۷). 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 احتمالا خطرزایی 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 به‌وسیله جفت می‌باشد. این شرایط هورمونی خاص بعضی از مسیرهای متابولیسمی را تحت تاثیر قرارمی‌دهد. 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[5] بیشتر پیش می‌رود (۱٦،۱۷). Lp(a) پلاسمایی در افراد باردار در بسیاری از جوامع و نژادهای مختلف مورد مطالعه قرار گرفته است(۱۷،۱٦). Zenchner و همکاران ٤۲ 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[6] مرتبط دانستند(۱۸). Zanaboni و همکاران نیز تغییرات Lp(a) را در ۳۲ زن باردار مورد مطالعه قراردادند و افزایش تدریجی غلظت آن را تا هفته بیستم حاملگی مشاهده نمودند(۱۹). از طرفی در مطالعه‌ای توسط Chiang و همکاران روی ٦۲ زن باردار طبیعی و ۱۸٤ زن سالم و غیر باردار به عنوان گروه شاهد، تفاوت معنی‌داری بین غلظت Lp(a) پلاسمایی در دو گروه مشاهده نکردند(۲۰). Mazurkievicz و همکاران نیز در مطالعه‌ای مشابه روی ۱۷۸ زن باردار طبیعی و ٥۸ زن غیرباردار 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(۱٤).

1- Low Density Lipoprotein
2- Plasminogen
3- Atherosclerosis
4- Risk factor
5- Atherogenisity
6- Human Chorionic Gonadotropine

Downloaded from http://www.jri.ir

یکی از محورهای مهم مطالعاتی دیگر در این زمینه، بررسی ارتباط Lp(a) پلاسمایی بالا با مشکلات حاملگی بویژه پره‌اکلامپسی[1] می‌باشد. در این رابطه نیز نتایج مطالعات موجود متناقض است. در حالیکه Wang و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۲٤ زن باردار طبیعی و ۲٦ 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[2] بیماری مؤثر باشد(۲۱)؛ ولی Leerink و همکاران با انجام مطالعه‌ای مشابه با ۳۹ زن مبتلا به پره‌اکلامپسی و ٤۷ زن باردار سالم، به این نتیجه رسیدند که غلظت پلاسمایی Lp(a) تاثیری در پاتوژنز پره‌اکلامپسی ندارد(۲۲).

با توجه به گزارشات ضد و نقیض در رابطه با غلظت Lp(a) پلاسمایی در حاملگی طبیعی و مشکل دار[3] و همچنین وجود نشانه‌هایی دال بر وابستگی تغییرات این لیپوپروتئین در شرایط مختلف به زمینه ژنتیکی و نژادی (۲۳)، مطالعهٔ حاضر با هدف بررسی تاثیر حاملگی طبیعی بر غلظت پلاسمایی Lp(a) در گروهی از زنان باردار مقیم شهر یزد طراحی گردید.

مواد و روشها

انتخاب افراد و تهیه نمونه: افراد مورد مطالعه شامل ۹٤ زن باردار طبیعی (میانگین سنی ۲٤/٦±٤/۳۳ سال) که در تابستان سال ۱۳۸۰ برای معاینات ماهیانه به بخش زنان مرکز بهداشت آزادشهر واقع در شهرستان یزد مراجعه نمودند، و ٥۱ زن سالم و غیرباردار (با میانگین سنی ۲٦/۲±٦/۷۳ سال) بودند. افراد باردار در مراجعه اول در جریان اجرای طرح قرارداده 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 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 ٥۰ 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 ٤٤ 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 ٤ $^{\circ}C$ نگهداری شدند. از هر نمونه سرم ۰/٥ml جهت سنجش Lp(a) در دمای ۷۰- $^{\circ}C$ و حداکثر به مدت شش ماه ذخیره شد.

اندازه گیری لیپیدها: کلسترول تام (TC)[4] و تری‌گلیسرید (TG) سرم با استفاده از کیت‌های تجارتی 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 ٤٪ و ٦٪ بود.

اندازه گیری Lp(a): غلظت پلاسمائی Lp(a) در نمونه‌ها با روش الکتروایمونواسی[5] و با استفاده از برنامه Winfried و همکاران اندازه‌گیری شد(۲٤).

1- Pre-eclampsia
2- Pathogenesis
3- Complicated pregnancy
4- Total Cholestrol
5- Electroimmuno assay

Downloaded from http://www.jri.ir

جدول ۱- متغیرهای مربوط به لیپوپروتئین-آ در دو گروه باردار و شاهد در مراجعه‌کنندگان به مرکز بهداشت آزاد شهر، ۱۳۸۰

متغیرها / گروه	گروه شاهد (n=۵۱)	گروه باردار (n=۹۴)
میانگین *(mg/dl)*	۱۸/۳	۲۵
میانه *(mg/dl)*	۱۷	۲۰
انحراف از معیار	۱۳/۵	۲۲/۵
حداقل *(mg/dl)*	۱	۱
حداکثر *(mg/dl)*	٦۱	۱۰۹

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[1] این روش برای Lp(a) حدود *mg/dl* ۱ و ضریب تغییرات[2] در بین مراحل در محدودهٔ غلظت*mg/dl*۲۵ حدود ٦٪ 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- Coefficent Variation (CV)

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 شمارهٔ 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 شمارهٔ ۲ نتایج TC و TG در دو گروه باردار و شاهد مقایسه شده‌است. در ۵۰ نفر از افراد باردار که در دو مرحله از آنها نمونه خون تهیه شد، غلظت Lp(a) پلاسمایی در نیمه دوم (۳۱±۲۲/٤ *mg/dl*) به‌طور معنی‌داری از نیمه اول (۲۰±۱٦ *mg/dl*) بالاتر بود(P=۰/۰۰۱). در جدول شمارهٔ ۳ نتایج لیپیدها و Lp(a) در ۵۰ نفر از افراد باردار در دو نیمه حاملگی مقایسه شده است.

از آنجا که از تمامی ۹٤ 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

Downloaded from http://www.jri.ir

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

گروه- میانگین / لیپیدها- لیپوپروتئین آ	گروه شاهد (n=۵۱) M±SD	گروه باردار (n=۹۴) M±SD	P-value
کلسترول *(mg/dl)*	۱۸۳±۳۷	۱۷٦±۳۸	۰/۳۷
تری‌گلیسرید *(mg/dl)*	۱٤٤±۸۷	۱٤٥±۸۱	۰/۹٦
لیپوپروتئین-آ *(mg/dl)*	۱۸±۱۳/٥	۲٥±۲۲/٥	۰/۰۱

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 ۲۸±۳۲ *mg/dl* به‌طور معنی‌داری از گروه شاهد (۱۳/٥±۱۸/۳ *mg/dl*) و گروه سه ماهه اول (۱٥/٤±۱۹ *mg/dl*) بالاتر است(p=۰/۰۲۷). در جدول شمارهٔ ٤ نتایج لیپیدها و Lp(a) در چهار گروه فوق با یکدیگر مقایسه شده است.

بر اساس نتایج آزمون همبستگی پیرسون، غلظت 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[1] و Lp(a) پلاسمایی موضوع بسیاری از مطالعات مقایسه‌ای در جوامع مختلف بوده است(۲٦، 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،۱٤). غلظت Lp(a) پلاسمایی به عنوان

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

زمان بارداری / لیپیدها- لیپوپروتئین آ	نیمه اول (M±SD)	نیمه دوم (M±SD)	P- value
کلسترول *(mg/dl)*	۱۷٥±۳۲	۱۸۹±۳٥	۰/۰٦
تری‌گلیسرید *(mg/dl)*	۱۲٦±٤۳	۱٤٥±۳٦	۰/۰۳٦
لیپوپروتئین-آ *(mg/dl)*	۲۰±۱٦	۳۱±۲۲/٤	۰/۰۰۱

1- Lipids profile

Downloaded from http://www.jri.ir

جدول۴- مقایسه لیپیدها و لیپوپروتئین-آ در سه ماهه اول، دوم و سوم حاملگی در مراجعه‌کنندگان به مرکز بهداشت آزاد شهر، ۱۳۸۰

سه ماهه بارداری- گروه شاهد (n=۵۰) / لیپیدها- لیپوپروتئین آ	سه ماهه اول (n =۳۹) (M±SD)	سه ماهه دوم (n=۳۰) (M±SD)	سه ماهه سوم (n=۲۵) (M±SD)	شاهد (n=۵۱) (M±SD)
کلسترول *(mg/dl)*	۱۷٤±۳٤	۱۷۷±۳۸	۱۸۱±٤۹	۱۸۳±۳۷
تری‌گلیسرید *(mg/dl)*	۱۵۱±۸۳	۱٤۰±٤۵	۱٤۲±۵٤	۱٤٤±۸۷
لیپوپروتئین-آ *(mg/dl)*	۱۹±۱۵/٤	۲۵/۵±۲۰/۵	۳۲±۲۸	۱۸/۳±۱۳/۵

یک عامل خطرساز برای آترواسکلروز و یک مداخله‌گر فرآیند فیبرینولیز[1]، 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 نشان‌داده‌اند (۳٤،۳۳،۱٦)، 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 شمارهٔ ۲). چنین افزایشی در افراد باردار، در دیگر جوامع و نژادها به‌وسیله محققین دیگر نیز گزارش شده‌است. Murakami و همکاران میزان Lp(a) و سایر لیپیدهای پلاسما را در ۳۳ زن باردار طبیعی در هنگام زایمان و ٤۷ 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(۱٦). 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).

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 درحاملگی 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 مقایسه‌شد، و نتیجه آنالیز آماری افزایش معنی‌داری را در نیمه دوم نشان داد (جدول شمارهٔ 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 شمارهٔ ٤). 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

1- Fibrinolysis

Downloaded from http://www.jri.ir

بیستم می‌باشد. بدین ترتیب نتایج مطالعهٔ 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(۳٦). 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 تحریک‌شده[1] بوسیله هورمون محرک فولیکولی (FSH)[2] در گروهی از زنان نابارور مقایسه نمودند، افزایش قابل توجه و معنی دار این لیپوپروتئین را تنها در فاز ترشحی[3] 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 قاطعی 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 ٤۳ ساله با Lp(a) پلاسمایی بالا که سه نوزاد کم وزن[4] 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[5] در ۷۵ زن باردار طبیعی و ٦۸ زن باردار مشکل‌دار نیز تایید شده است. این محققین به این نتیجه رسیدند که غلظت پلاسمایی بسیار بالای Lp(a) در گردش خون رحمی-

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

Downloaded from http://www.jri.ir

جفتی تداخل ایجاد نموده و در پاتوژنز پره‌اکلامپسی نقش دارد(٤٠).

بدین ترتیب از یک طرف احتمال داده می‌شود که افزایش تدریجی Lp(a) در طول حاملگی در برگیرنده یک نوع نقش فیزیولوژیکی مثبت باشد. به نظر می‌رسد یکی از نقش‌های مفیدی که افزایش این لیپوپروتئین در اواخر حاملگی می‌تواند 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 می‌باشد(٢). پلاسمینوژن یکی از اجزاء سیستم فیبرینولیز بوده، که در این فرآیند به‌وسیله فعال کننده خاصی [1] فعال شده و بدین‌وسیله فیبرینولیز تشدید می‌شود. غلظت بالای Lp(a) آنزیم فعال کننده فوق را به صورت رقابتی مهار[2] می‌نماید، و بدین ترتیب با کند نمودن سیستم فیبرینولیز، فرآیند انعقاد و تشکیل لخته[3] را تقویت می‌نماید.

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[4] و تولد نوزادان کم وزن می‌باشد.

علی رغم نقاط ضعف این مطالعه که از آن جمله عدم 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 می‌توان نتیجه گرفت که در جامعه مورد مطالعه حاضر نیز مشابه اغلب موارد مطالعه شده دیگر، حاملگی باعث افزایش غلظت پلاسمایی Lp(a) می‌شود. این افزایش تدریجی است و در نیمه دوم حاملگی به حداکثر می‌رسد. اگرچه این افزایش فیزیولوژیک بوده و احتمالا در مجموع اثرات مفیدی خواهد داشت، ولی این مسئله در افرادی که به‌طور معمول غلظت Lp(a) پلاسمایی در آنها بالا می‌باشد، ممکن است سیستم گردش خون رحمی-جفتی را تحت تاثیر قرارداده و مشکلاتی را ایجاد نماید. بنابراین پیشنهاد می‌شود که ارتباط این لیپوپروتئین با حاملگی‌های مشکل‌دار از جمله پره‌اکلامپسی، 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 می‌آید.

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 vascular 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., Buramoue C., Demarqu-

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

Downloaded from http://www.jri.ir

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., Mazurkiewicez 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. Quntification 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., Louden 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.

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., Muyldermans 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) phenptype LPs4 is associated with low serum Lp(a) concentrations in Korians. 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 postmenopousal 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., Mclaughlin 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

Downloaded from http://www.jri.ir

31- Kaminski K., Czuba B., Fiegler P. Predictive usefulness of lipoprotein(a)- Lp(a) in cases of preeclampsia. 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 preeclampsia. 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., Morrisett 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.

Downloaded from http://www.jri.ir