Downloaded from journal.gums.ac.ir at 20:48 IRDT on Monday July 30th 2018

تغییرات پارامترهای وابسته به متابولیسم آهن سرم متعاقب تزریق ایندیوم در رات

دکتر سید محمدعلی غفاری * - دکتر سید علی اصغر مشتاقی **

* استادیار گروه بیوشیمی- دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی اهواز
** استادیار گروه بیوشیمی- دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مقدمه

آهـن در مهـره‌داران پـس از جـذب روده‌ای بـه طـور اختصاصـی توسـط آپوترانسـفرین یـا سـیدروفیلین در پلاسـماانتقال می یابد. آپوترانسفرین گلیکوپروتئینی‌ست از دسـته بـتا-گلوبولیـن‌های سرم، که وزن ملکولی آن حدود هشـتاد کـیلو دالـتون اسـت. ایـن گلیکوپروتئین پلاسمائی دارای دو لـوبN وC بـوده کـه توسـط پـیوندهای دی‌سولفیدی بین زنجیره‌ای پایدار می‌شوند. هر لوب به دو قلمـرو(Domain) بـا انـدازه‌ی مشـابه تقسـیم می‌شود. در شـکاف بیـن ایـن دو قلمـرو محـل و جایگاه اتصال آهن فـریک(Fe^{+3}) اسـت(۱). درحالـت عـادی تنها یک سوم جایگـاه‌هـای آپوترانسفرین توسط آهن فریک اشغال شده است، در نتیجه به میزان بالائی قدرت پذیرش آهن را دارا می‌باشد(۲). طی تحقیقات انجام شده مشخص گردیده که مکـان‌هـای اتصـال‌آهـن در آپوترانسفرین می‌تواند توسط تعـداد زیـادی از فلـزات دیگر(همانند مس، کروم، کبالت، منگـنز ، وانـادیوم، آلومینـیم، کادمـیوم، روی و نـیکل) نیز اشـغال شـود که نتیجه‌ی آن ایجاد اختلالات بالینی خواهد بـود(۷-۳). بـه عـنوان مثال مطالعات انجام شده نشان داده که عوارض بالینی ناشی از مسمومیت با آلومینیم دربیماران دیالیـزی عمـدتاً در ارتبـاط با اتصـال آن به ترانسفرین می‌باشد(۸).

ایندیوم جزو فلـزات سنگین غیر ضروری گروه سه عناصر اصلی (III a) جدول تناوبی است که در صنایع به عنوان نـیمه هـادی و همچنیـن بـرای پوشش دادن دیگر فلزات جهت ممانعت از پوسیدگی و در نتیجه استحکام بخشیدن به آنها مصرف می‌شود (۹). این عنصر به صورت 111 In همچنیـن در پزشـکی جهـت تعیین نوع و محل‌تورموهای بدخـیم (۱۰) و درمان آنها (۱۱) استفاده می‌شود. گزارشی مبنـی بـر اثـرات سـمی‌در معرض قرارگیری با ایندیوم در انسـان در دسـت نیسـت، امـا مطالعه روی حیوانات نشان داده کـه ایندیوم یکی از سمی‌ترین فلزات است(۱۰ و۱۲)، بـه طـوری کـه آثـار سـمی آن بـر بافـت کـبد (۱۰) و همچنین کلیه مشخص‌شده است(۱۳). تاکنون ساز و کارهـای متفاوتـی جهـت تجمـع ایـندیوم در بافت‌های سـرطانی و اثـرات مهاری آن بر رشد سلولی پیشنهاد شده اسـت. یکی از این ساز و کارها، جلوگیری از شرکت آهن در فرآیـندهای متابولیسـم سـلولی آهـن (در فرآیـندهای متابولیسـم سـلولی وابسـته به آهن) است(۱٤). با توجه به مطالب فوق و اینکه ایندیوم از نظر خصوصیات فیزیکی و شـیمیائی مشـابه با آهن است احتمالا می‌تواند با متابولیسم آهـن تداخـل نمـاید، به همین جهت در این طرح اثرات کوتـاه ودراز مـدت ایـن عنصـر بر پارامترهای بیوشیمیایی مربوط به‌متابولیسم آهن در رات مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش ها

Downloaded from journal.gums.ac.ir at 20:48 IRDT on Monday July 30th 2018

در ایـن مطالعه از موش‌های صحرائی نر(Rat) با نام علمی Rattus Norvegicous Allivius از نـژاد Wistar اسـتفاده شد. حیوانات از حیوانخانه‌ی دانشکده داروسازی، دانشگاه علـوم پزشـکی اصفهان دریافت و درهمان مکان با شرایط اسـتاندارد(نـور، درجـه حرارت و تغذیه) نگهداری شدند. بـا تعییـن LD50 بـرای ایندیوم (١٦-١٥) مقدار LD50 در ایـن پـروژه بـرای یـون ایندیوم ٤/٢ میلی گرم به ازای هر کـیلوگرم وزن بـدن حـیوان بـه دسـت آمد، بنابراین مقدار تجویـز شـدهٔ سـمی غـیر کشنده حدود ٢/١ میلی گرم بر کـیلوگرم وزن بدن حیوان خواهد بود، به همین علت این عنصـر در فـرم ملـح کلـرید ایـندیوم وبـه صـورت داخل صـفاقی در دو دوره‌ی کوتـاه مـدت ١٠روزه ، بـه مقـدار mg/kg ٢/١ وزن بدن (روزانه) و دوره‌های بلندمدت ٣٠ و ٦٠ روزه بـه مقـدار mg/kg ٠/٣٥ وزن بدن (روزانه) تزریق شـد. کلـرید ایـندیوم در محلـول سـرم فـیزیولوژی (٠/٩ درصـد) تهـیه و در گـروه شـاهد فقط از سرم فیزیولوژی استفاده شـد. تعـداد راتهـا در گـروه‌های شاهد و مورد آزمایش ٥ عدد بود. پس از پایان تزریقات، حیوانات با اتر بـیهوش شده و خون مستقیما" از قلب آنهاگرفته شد. پس از لخـته شـدن خـون، سـرم آن توسط سانتریفوژ معمولی (مـدل Kubota KN-70) بـا دور ٢٠٠٠r pm بـه مدت ١٠ دقیقه جداشده و جهت اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیائی مـربوطه بررسـی شـد. مقـــدار آهن وTIBC با استفاده از روشFairbanks(١٧) توســط دســتگاه اســپکتروفتومتر (مدل Bush and lamb spectronic 501) اندازه‌گیری شد. انـدازه‌گـیری هماتوکریت با استفاده از خون تام و دستگاه میکروهماتوکریـت (مـدل Adams autocrit centrifuge) انجام گرفت.

فراکسیون‌های‌حاوی‌ترانسفرین‌درسرم‌رات‌های‌شاهد ومورد آزمایش(تحت‌تزریق‌دوزبلندمدت ٦٠ روزه)به روش ایمونو آفینیتی‌کروماتوگرافی (Immunoaffinity chromatography) جداسـازی(١٨)، وغلظـت آنهـا توسـط روش لوری تعیین گـردید(١٩). اختلاف بین میانگین مقادیر به دست آمده در دو گـروه موردآزمایش و شاهد با آزمون Student's t-test (با استفاده از نرم افزار SPSS) مقایسه شد.

در قســمت دوم ایــن تحقــیق بــا اســتفاده از تکنــیک ایمونوآفینیتـی کروماتوگرافـی ، ترانسفرین از سرم راتهای شاهد و مورد آزمایش(که به مدت ٦٠ روز موردتزریق‌دوز mg/kg ٠/ ٣٥ کلـرید ایـندیوم بودنـد) جدا گردید. در این کروماتوگرافی از ستونی به ابعاد ٠/٨× ١١ سانتی‌متر،حاوی ژل‌سـفارز 4B (فعال شده با سیانوژن بروماید) متصل شده به‌آنتی ترانسفرین استفاده شد.برای‌انجام این کروماتوگرافی از بافر فسفـــات سیتـرات (اسید سیتریک ٠/١ مولار و 4 Na 2 ٠/٢ مولار) با pHهای ٧/٢ و ٢/٨استفاده‌شد.

نتایج

اثرات‌ایندیوم بر پارامترهای مربوط به متابولیسم آهن در سرم: نتایج حاصل نشان داده‌است که تزریق داخل صفاقی ایندیوم به صورت کلرید ایندیوم با دوز mg/kg ٢/١ به مدت ١٠ روز موجب کاهش‌معنی‌دار مقدار آهن، TIBC (Total iron binding capacity)، هموگلوبین و هماتوکریت سرم به ترتیب به مقدار ٥٨، ٤٦، ٥٠ و ٤٨ در صد نسبت به گروه شاهد شده‌است(P<٠/٠٠٢ و n=٥). این نتایج نشان می‌دهد که درصد اشباع ترانسفرین و نیز ترانسفرین سرم نسبت به‌گروه شاهدبه مقدار حدود ١٨ و ٤٦ درصد کاهش یافته است[درصد اشباع ترانسفرین و غلظت ترانسفرین سرم به ترتیب ازطریق روابط ١٠٠ × TIBC/ آهن‌سرم Saturatio =%Tf و TIBC (ug / Serum Tf (mg/ dl) = ٠/٧ × dl) محاسبه گردید] (جدول ١).

جدول شمارهٔ١: مقایسهٔ اثر کوتاه مدت (١٠ روزه) ایندیوم بر فاکتورهای خونی مربوط به متابولیسم آهن، نسبت به گروه شاهد

فاکتورها	حیوانات		
	شاهد ١٠ روزه	مورد ١٠ روزه	درصد کاهش

٪ هماتوکریت	٦٠±٥	*٣١±٣	٤٨
هموگلوبین(gr/dl)	٢٠±٢	*١٠±١	٥٠
آهن(µg/dl)	١٦٥±٩	* ٦٩±٥	٥٨
TIBC (µg/dl)	٤٣٨ ±٢٦	* ٢٣٧±٢١	٤٦
UIBC (µg/dl)	٢٣٧±٢٤	* ١٦٩±٢٧	٣٨
ترانسفرین(mg/dl)	٣٠٧±١٨	* ١٦٦±١٦	٤٦
٪ اشباع ترانسفرین	٣٨±٢	**٣١±٢	١٨

بـه رات های مورد آزمایش ایندیوم در فرم کلرید ایندیوم به مدت ١٠ روز (mg/Kg ٢/١) روزانـه و به صورت داخل صفاقی تزریق شد (n =٥)، درحالیکه به رات های شاهدسرم فیزیولوژی (٪٠/٩) در مدت زمانهای‌مربوطه تزریق گردید(n =٥).

*** =٠/٠٠٥> p > ٠/٠٠٢ و ** = p < ٠/٠٤ (از لحاظ آماری معنی دار می باشد).**

تزریق داخل صفاقی ایندیوم به صورت کلرید ایندیوم با دوز ٠/٣٥mg/kg به مدت ٣٠ روز باعث کاهش آهن، TIBC، هموگلوبین و هماتوکریت سرم به ترتیب به مقدار ٣٥، ٣١، ٣٢ و ٢٨ درصد گردیده(P<٠/٠٠٥ و n =٥) و به مدت ٦٠ روز باعث کاهش فاکتورهای فوق در سرم به ترتیب به مقدار ٤٦، ٤٠، ٤٠ و ٣٦ درصد گردیده است (P <٠/٠٠٢ و n=٥) . در صد اشباع ترانسفرین و همچنین مقدار آن در سرم گروه‌های مزمن نیز کاهش یافته‌است (جدول شماره ٢).

جداسازی ترانسفرین از سرم راتها: برای جداسازی ترانسفرین سرم، یک میلی لیتر سرم نمونه با یک میلی‌لیتر بافر فسفات سیترات (p H = ٧/٢) رقیق شد و سپس روی ستون قرار گرفت و مرتب ستون با این بافرشستشو گردید و فراکشن‌های مربوطه در حجم‌های ١ میلی لیتر جدا گردیدند (سرعت خروج بافرml / min ٠/٤)، در pH = ٧/٢ ترانسفرین سرم به آنتی ترانسفرین موجود در ستون متصل گشته در حالیکه سایر پروتئین‌های سرم از ستون خارج می‌گردند(نمودار١ سمت چپ). در مرحلهٔ بعد با تغییرp H (بافر فسفات‌سیترات pH =٢/٨) ترانسفرین اتصال یافته به آنتی ترانسفرین جدا شده و در فراکسیون‌های مربوطه به دست می‌آید(نمودار ١ سمت راست). نتایج حاصل نشان داد که مقدار ترانسفرین در سرم رات مورد آزمایش نسبت به شاهد کمتر است (نمودار ١ سمت راست). نتایج حاصل از اندازه‌گیری غلظت این پروتئین (توسط روش لوری) مشخص نمود که غلظت ترانسفرین در فراکشن‌های سرم رات شاهد١٧٠mg/dl بوده درحالی‌که درفراکشن‌های سرم رات مورد آزمایش ١١٠mg /dl است، که حدود ٣٥ درصد کاهش غلظت در نمونه‌های مورد تزریق مشاهده شد.

Downloaded from journal.gums.ac.ir at 20:48 IRDT on Monday July 30th 2018

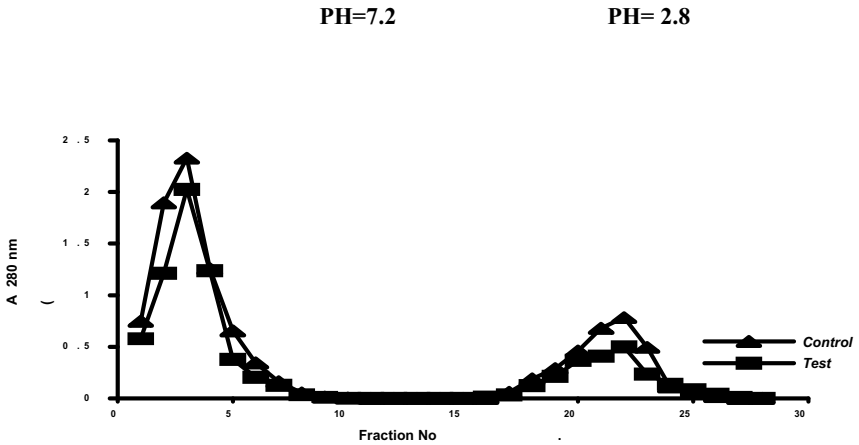
Downloaded from journal.gums.ac.ir at 20:48 IRDT on Monday July 30th 2018

جدول شمارهٔ ۲: مقایسهٔ اثر دراز مدت (۳۰ و ٦۰ روزه) ایندیوم بر فاکتورهای خونی مربوط به متابولیسم آهن، نسبت به گروه شاهد

فاکتورها	حیوانات					
	شاهد ۳۰ روزه	مورد ۳۰ روزه	درصد کاهش	شاهد ٦۰ روزه	مورد ٦۰ روزه	درصد کاهش
٪ هماتوکریت	٥٦±٦	*٤۰±٤	۲۸	٥۸±٦	*۳۷±۲	۳٦
هموگلوبین(gr/dl)	۱۹±۲	*۱۳±۱	۳۲	۲۰±۲	*۱۲±۱	٤۰
آهن(µg/dl)	۱٥٤±۳	*۱۰۰±۳	۳٥	۱۸۷±٦	* ۱۰۰±٥	٤٦
TIBC (µg/dl)	٤٥۲ ±۳۸	*۳۱۲±۲۸	۳۱	٤۹۰ ±۳۳	* ۲۹۳±۲۰	٤۰
UIBC (µg/dl)	۲۹۸±۳۹	*۲۱۱±۲۷	۲۹	۳۰۳±۲۸	* ۱۹۳±۱۹	۳٦
ترانسفرین(mg/dl)	۳۱٦±۲٦	*۲۱۸±۲۰	۳۱	۳٤۳±۲۳	* ۲۰٥±۱٤	٤۰
٪ اشباع ترانسفرین	۳٤±۳	***۳۲±۳	٦	۳۸±۲	**۳٤±۳	۱۱

به رات های مورد آزمایش ایندیوم در فرم کلرید ایندیوم به مدت ۳۰ و٦۰ روز (۰/۳٥ mg/Kg) روزانه و به صورت داخل صفاقی تزریق شد (n =٥)، در حالیکه به رات های شاهد سرم فیزیولوژی (۰/۹٪) در مدت زمانهای مربوطه تزریق گردید (n =٥).

*** = ۰/۰۰٥ > p > ۰/۰۰۲ و ** = ۰/۰٤ > p (از لحاظ آماری معنی‌دار می باشد). *** = ۰/٤ > p (از لحاظ آماری بی‌معنی می باشد).**



نمودار شمارهٔ ۱: جدا سازی توتال پروتئین (سمت چپ) و ترانسفرین (سمت راست) از سرم راتهای شاهد (▲) و مورد آزمایش (■) طی کروماتوگرافی تمایلی (Immuno affinity chromatography).

[سرعت خروج بافر= ۰/٤ml / min ، دما = ٤^{oC} ، طول موج = ۲۸۰ nm.]

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعات نشان داده که عناصر قادرند با اتصال به ملکول‌های حیاتی و یا به علت شباهت ساختمانی باعناصر کمیاب ضروری با جانشین شدن به جای آنها، مسیرهای سوخت و سازی مربوطه را مختل کنند(۲۰) تأثیرمتقابل برخی از این عناصر نظیر آلومینیم و کادمیوم بر فرآیندهای متابولیسمی حاکی از ارتباط مستقیم آنها بابیماری‌های استخوانی، عصبی و آنمی در بیماران مزمن کلیوی می‌باشد(٤ و۸). نتایج حاصل از این تحقیق اثرات تداخلی ایندیوم با متابولیسم آهن را نشان می‌دهد. نتایج مندرج در جداول ۱ و ۲ حاکی ازکاهش فاکتورهای خونی مربوط به متابولیسم آهن، نظیر آهن،TIBC، هموگلوبین و هماتوکریت در سرم رات‌هائی‌ست که به صورت حاد و مزمن مورد تزریق داخل صفاقی با ایندیوم بوده‌اند. کاهش آهن سرم به دنبال تزریق ایندیوم به احتمال زیاد مربوط

Downloaded from journal.gums.ac.ir at 20:48 IRDT on Monday July 30th 2018

بـه تداخـل ایـندیوم بـا متابولیسـم آهـن در سطح پلاسما مـی‌باشـد. بـه طـوری کـه احتمالاً ایندیوم پس از ورود به خـون به ترانسفرین متصل شده و جایگاه‌های اتصال آهن را در آن اشغال می‌کند(۱۱). در نتیجه آهن به صورت آزاد و یـا کمـپلکس بـا مولکـول‌هائی با وزن ملکولی پائین در مـی‌آیـد کـه سریعاً از طریق کلیه‌ها دفع می‌شوند. با وجود آن‌کـه معمـولاً کـاهش آهـن سرم همراه با افزایش غلظت TIBC مـی‌باشـد، نـتایج حاصـل از ایـن تحقـیق حاکی از کـاهش تـوأم آهـن و TIBC است (جداول ۱و ۲). کاهش هـم‌زمـان آهـن و TIBC احـتمالاً بخاطر اثرات ایندیوم بر میزان سنتز پروتئین در کبد می‌باشد. از طرفی با وجود این کـه مقـدار آهـن سرم کاهش یافته، باید در نظر داشت که مقـدار آهـن قابل فیلتر بیشتر شده و احتمالاً همین افزایش ممکـن اسـت بـه صـورت پس نورد منفی موجب کاهش سـنتز ترانسـفرین شـود. کاهش هموگلوبین و هماتوکریت متعاقـب مصـرف ایـندیوم در دوره‌های کوتاه مدت و بلند مدت نیز نشان از تداخل‌ایندیوم بر متابولیسم آهن در محل سـنتز «هِم» است(جداول ۱و ۲). این نتایج بیانگر آن است کـه تغیـیرات ایجادشـده وابسـته بـه دوز و زمـان تجویـز ایـندیوم مـی‌باشـد. البـته کـاهش آهـن سرم خود موجب کاسـته شـدن سـنتز و در نتیجه کاهش مقدار هموگلوبین می‌شود. با این وجود ممکن است ایندیوم مستقیماً بر سنتز آنـزیم‌هـای شـرکت کننده در متابولیسم آهن اثر گذاشته و بیوسنتز آن‌را مختل کند. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد کـه فعالیـت آنـزیم فروشـلاتاز میتوکندریائـی کـه یکی از آنـزیم‌هـای کلـیدی در بیوسـنتز «هِـم» مـی‌باشـد، توسـط برخـی‌عناصـر، همانـند کبالـت، روی، سـرب ومنگنز مهار مـی‌شـود(۲۱). دیگر مطالعات انجام شده در این مورد نیز نشـان داده کـه در موجـودات زنـده ایندیوم موجب تغییر سـلولی متابولیسـم «هِـم» در کـبد پسـتانداران می‌شود که ایـن‌عمـل ایندیوم از طریق القاء سریع سنتز «هِم» اکسیژناز میکروزومـی و همچنیـن بـه طـور هـم‌زمـان مهـار آنـزیم‌آمینولوولنیک اسید سنتاز (اولین آنزیم مسیر بیوسنتز «هم» است) صورت می‌گیرد(۲۲).

نـتایج حاصـل از آزمایشـات کروماتوگرافی در این مطالعه تمایلـی نشـان داد کـه در فراکسـیون‌هـای سرم رات‌مورد تزریق ایندیوم ، مقدار ترانسفرین حدود ۳۵ درصد کمتر از ترانسـفرین رات شـاهد اسـت که این احتمالاًحاکی از اثر ایـندیوم بـر مـیزان سنتز کبدی این پروتئین است. به طور کلـی نـتایج حاصـل از ایـن‌تحقـیق بیانگر اثرهای تداخلی ایـندیوم بـر متابولیسـم خونی آهن می‌باشد. با این وجود، بـرای پـی بـردن بـه سـاز و کـار دقـیق ایـن اثـرها نیاز به تحقـیقات بیشـتری خصوصـاً در سـطح پلاسـما و داخـل سلول می‌باشد.

منابع

1.Hiros M. The Structural Mechanism for Iron Uptake and Release by Transferrins. Biosci Biotechnol 2000: 64(7): 1328-1336.

2.Helmut A, Huebers C, Finch A. The Physiology of Ttansferrin and Transferrin Receptors. Physiol Rev 1987: 67(2): 520-582.

3. Moshtaghie AA, Ani M. The Effect of Chromium on Parameters Related to Iron Metabolism. Biol Trace Elem Res 1992: 32: 57-64.

4. Moshtaghie AA, Taghikani M, Sandughchic M. Cadmium Interaction with Iron Metabolism: In Vitro and in Vivo Studies. Clin Chem Enzym Comm 1997: 7: 307- 316.

5. Moshtaghie AA, Ani M, Bazrafshan MR. Comparative Binding Study of $A1^{+3}$ to Human Transferrin. Biol Trace Elme Res 1992: 32: 39-46.

6. Moshtaghie AA, Badii A. Comparative Binding Studies of Zinc and Iron to Serum Human Transferrin. Iran J Sci Techn 1996: 20⊗2):177-188.

7. Moshtaghie AA, Taghikani M, Sandughchic M. Role of Intestinal Cell Transferrin in Cadmium Intereference with Iron Absorption by E.G.S. Clin Chem Enzym Comm 1996: 6: 177-185.

8. Moshtaghie AA, Alminum Toxiicity: A Review in Relation to Chronic Renal Failure Patients Maintained on Regular Hemodialysis. Med JIRI 1993: 7: 63-71.

Downloaded from journal.gums.ac.ir at 20:48 IRDT on Monday July 30th 2018

9. Blazka ME, Dixon D, Haskins E, Rosenthal GJ. Pulmonary Toxicity to Intratracheally Administered Indium Trichloride in Fischer 344 Rats. Fundam Appl Toxicol 1994: 22: 231-239.

10. Guo X, Ohno Y, Kawanishi T, Sunouchi M, Takanaka A. Indiuminhibits Gap Junctional Communication Between Rat Hepatocytes in Primary Culture. Toxicology Letters 1992: 60: 99-106.

11. Maran PL, Seligman PA. Effects of Transferrin-Indium on Cellular Proliferation of a Human Leukemia Cell Line. Cancer Res 1989: 49(15): 4237-4241.

12. Nakajima M, Takashashi H, Sasaki M, Kobayashi Y, Ohno Y, Usami M. Comparative Developmental Toxicity Study of Indium in Rats and Mice. Teratog Carcinog Mutagen 2000: 20(4): 219-227.

13. Sipes G, Mc Queen CA, Gandolfi AJ. Comprehensive Toxicology. Pergamon 1997: 7: 659-657.

14. Hoyes KP, Morris ID, Hendry JH, Sharma HL. Transferrin- Mediated Uptake of Radionuclides by the Testis. J Nucl Med 1996: 37(2): 336-340.

15. Frank P, Castronovo JR, Henry N, Wagner Jr. Comparative Toxicity and Pharmacodynamics of Oonic Indium Chloride and Hydrated Indium Oxide. J Nucl Med 1973: 14: 677-682.

16. Miller LC, Tainter ML. Estimation of the LD_{50} and its Error by Mean of Logarithmic Probit Graph Papper. Proc Soc Exp Biol Med 1944: 57: 261-264.

17. Fairbanks VF. Laboratory Testing for Iron Status. Hosp Pract 1991: 26: 17-24.

18. Moshtaghie AA, Jahromi M. Identification of Transferrin in Cytosolisolated from Intestinal Mucosal Cells. Biochem Soc Trans 1992: 21: 71-74.

19. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein Measurment with the Folin- Phenol Reagent. J Biol Chem 1951: 193: 265-275.

20. Tsukkamoto Y. Disturbances of Trace Element Concentration in Plasma of Patients with Chronic Renal Failure. Nephron 1980: 26: 174-179.

21. Labbe RF, Hubbard N. Properties of the Fe-Protoporphyrin Chelating Enzyme. BBA 1991: 52: 130-135.

Downloaded from journal.gums.ac.ir at 20:48 IRDT on Monday July 30th 2018