



بررسی تأثیر عناصر مس، روی و آلومینیوم بر شاخص‌های انعقاد و فیبرینولیز

عبدالرحیم آبسالان^۱، طاهره وکیلی^۲، بمانعلی جلالی خان آبادی^{۳*}

۱- کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۲- کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۳- دانشیار گروه بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۱۰/۱۶

تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۲/۲۹

چکیده

مقدمه: سکنه قلبی، یکی از عمده‌ترین علل مرگ و میر در جوامع مختلف، با تشکیل لخته در شریان‌های کرونر قلب ایجاد شده که اقدامات لازم برای لیز نمودن سریع لخته نقش مهمی در درمان بیماران دارد، برخی گزارشات حاکی از تداخل برخی عناصر در تشکیل و لیز لخته می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر سه عنصر آلومینیوم، روی و مس بر فرآیند تشکیل و لیز شدن لخته در شرایط خارج بدن بوده است.

روش بررسی: در این مطالعه کارآزمایی آزمایشگاهی پلاسمای سیتراته تازه از افراد سالم و ناشتا تهیه و مخلوط شد، سپس پلاسمای مخلوط به چهار گروه برای تأثیر روی، مس، آلومینیوم و گروه شاهد تقسیم گردید. برای القای انعقاد از کلرور کلسیم و برای لیز لخته از آنزیم استریپتوکیناز کمک گرفته شد و فرآیند انعقاد و لیز لخته به روش کدورت سنجی و با تعیین تغییرات جذب نوری پیگیری و با رسم منحنی کینتیکی کمیت‌های زمان تاخیر انعقاد، زمان انعقاد، زمان تاخیر در شروع لیز شدن و زمان لازم برای نیمه لیز شدن لخته محاسبه گردید. برای آنالیز داده‌ها از ویرایش ۱۱ نرم‌افزار SPSS و تست t مستقل استفاده و ارزش آماری مساوی یا کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

نتایج: در مقایسه با شاهد، افزودن روی زمان تاخیر انعقاد (۲۱۶/۸±۴/۴) در برابر (۲۲۹/۲±۲/۶ ثانیه، $P=0/001$) و افزودن مس زمان انعقاد را کاهش دادند (۱۹۴/۴±۳/۷) در برابر (۲۸۰±۳/۵ ثانیه، $P=0/001$). افزودن آلومینیوم در مقایسه با شاهد، زمان تاخیر در شروع انعقاد (۵۶۳/۶±۸/۸ ثانیه، $P=0/001$)، زمان تاخیر در شروع فیبرینولیز (۱۹۴±۳/۶ ثانیه، $P=0/001$)، زمان انعقاد (۴۸۴±۷ ثانیه، $P=0/001$) و زمان لازم برای نیمه لیز شدن لخته (۳۲۸±۶/۱ ثانیه، $P=0/001$) را افزایش داد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهند که عناصر کمیاب ضروری نظیر روی و مس در غلظت‌های پایین تأثیر قابل توجهی بر سیستم انعقاد و فیبرینولیز ندارند، در حالی که آلومینیوم به عنوان یک عنصر سمی حتی در غلظت‌های بسیار پایین نیز در فرآیندهای فوق تداخل ایجاد نموده و آنها را به مقدار زیادی مهار می‌نماید.

واژه‌های کلیدی: انعقاد، فیبرینولیز، استریپتوکیناز، عناصر کمیاب

مقدمه

سکته قلبی عمده‌ترین عامل مرگ و میر در اغلب کشورها می‌باشد (۱). اگرچه بروز و پیشرفت آترواسکلروز در شریان‌های کرونر امکان وقوع سکته قلبی را افزایش می‌دهد، با این حال تشکیل لخته خون و پایداری آن عمده‌ترین علت نهایی انسداد شریان و بروز سکته قلبی بوده و در نتیجه فراهم نمودن اقدامات مناسب برای لیز نمودن به موقع و موثر لخته در بیماران مبتلا از اهمیت زیادی برخوردار می‌باشد (۲). برای لیز نمودن لخته و درمان بیماران مبتلا به ترومبوز از فعال کننده‌های پلاسمینوژن و از آن جمله تزریق آنزیم استرپتوکیناز استفاده می‌شود (۳). استرپتوکیناز آنزیمی است که توسط یک نوع استرپتوکوک بتا-همولیتیک تولید شده، و پس از اتصال به پلاسمینوژن یا پلاسمین، فعال شده و پلاسمینوژن بیشتری را به پلاسمین تبدیل و از این طریق امکان لیز شدن لخته خون را فراهم می‌نماید (۴). برخی از مطالعات نشان داده‌اند که یون‌های فلزی ممکن است فرآیند فیبرینولیز را تحت تاثیر قرار دهند (۵). Andrew و همکاران اثر نیکل را بر روی سیستم فیبرینولیز در مجاری هوایی انسان مورد بررسی قرار داده و به این نتیجه رسیده‌اند که عنصر فوق بر سیستم فیبرینولیز تاثیر بازدارنده دارد (۶)، و از طرف دیگر Yang و همکاران در مطالعه دیگری تاثیر تسهیل کنندگی مس را بر نوعی سیستم فیبرینولیز مشاهده نمودند (۷). امروزه استفاده از آنزیم‌های محرک فیبرینولیز بطور وسیعی برای درمان ترومبوز و از همه بیشتر سکته قلبی مورد استفاده قرار می‌گیرد و از طرف دیگر فرآیند فیبرینولیز در شرایط مختلف ممکن است تحت تاثیر عناصر فلزی قرار گیرد. برخی از عناصر فلزی نظیر روی و مس بطور طبیعی در مایعات بدن وجود دارند و برخی دیگر نظیر نیکل و آلومینیوم ممکن است در شرایط مسمومیت وارد بدن شوند. بدین ترتیب مشخص بودن تاثیر عناصر فلزی بر سیستم انعقاد و فیبرینولیز به فرآیند درمان در این زمینه کمک می‌نماید. با توجه به محدود بودن اطلاعات مربوط به تاثیر عناصر فلزی بر سیستم انعقاد و فیبرینولیز، هدف از طراحی و اجرای این مطالعه بررسی تاثیر سه عنصر روی، مس و آلومینیوم بر فرآیند

انعقاد و فیبرینولیز در خارج از بدن بوده است.

روش بررسی

مطالعه از نوع کارآزمایی آزمایشگاهی است جهت بررسی تاثیر عناصر مس، روی و آلومینیوم بر فرآیند انعقاد و فیبرینولیز ابتدا نمونه پلازما از حدود ۵۰ فرد ظاهراً سالم و بدون داشتن مشکلات انعقادی (طبیعی بودن آزمون‌های انعقادی زمان پروترومبین و زمان نسبی ترومبوپلاستین) جمع‌آوری گردید. برای این کار از افراد داوطلب در شرایط ناشتا ۹/۵ میلی لیتر خون تهیه و با ۰/۵ میلی لیتر محلول سیترات سدیم ۰/۱۳ مولار مخلوط و بلافاصله به کمک سانتریفوژ (۲۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه)، پلازما از سلول‌ها جدا شد. پس از روی هم ریختن نمونه‌ها، پلاسمای مخلوط به چهار گروه برای تاثیر دادن روی، مس، آلومینیوم و گروه کنترل تقسیم شد. برای هر گروه آزمون‌های کینتیکی انعقاد و فیبرینولیز پنج بار تکرار و نتایج یادداشت شد. برای اجرای فرآیند انعقاد و فیبرینولیز در شرایط مختلف به یک لوله آزمایش ۳۰۰ میکرولیتر پلازما، ۹۰۰ میکرولیتر بافر فسفات حاوی کلرور سدیم (بافر فسفات ۲۰ میلی مولار حاوی ۱۰۰ میلی مولار کلرور سدیم و $\text{PH}=7/4$) و ۲۵ میکرولیتر محلول استرپتوکیناز (معادل ۴۵۰ واحد آنزیم تهیه شده از شرکت Herber Biotech کوبا) اضافه و پس از مخلوط نمودن به مدت ۵ دقیقه در بن ماری ۳۷ درجه قرار داده شد. سپس به محتویات لوله فوق ۵ میکرولیتر محلول کلرور کلسیم ۲ مولار اضافه و پس از ۵ ثانیه مخلوط نمودن، بلافاصله به کوت اسپکتروفوتومتر (اسپکتروفوتومتر دوپرتوی Perkin-Elmer مدل 505S) منتقل و تغییرات جذب نوری آن علیه شاهد (محلول بافر فسفات حاوی کلرور سدیم) در طول موج ۴۰۵ نانومتر و هر ۱۰ ثانیه یکبار یادداشت شد. در مورد گروه‌های ۱، ۲ و ۳ قبل از افزودن کلرور کلسیم تا غلظت نهایی ۰/۰۰۰۱ مولار از عناصر روی، مس و آلومینیوم اضافه گردید. تغییرات جذب نوری ابتدا افزایش (به علت انعقاد) و سپس سیر نزولی داشت (به علت لیز شدن لخته) و یادداشت نمودن جذب تا رسیدن تغییرات جذب نوری به صفر

حدودی بالاتر از غلظت‌های فیزیولوژیک باشند و در واقع در محدوده‌ای انتخاب شده است که مسمومیت با عنصر مربوطه ایجاد شود ولی منافاتی با ادامه حیات فرد نداشته باشد.

نتایج

پس از آنالیز داده‌ها مشخص شد که روی، زمان تاخیر در شروع انعقاد را کاهش داده و مس، باعث کاهش زمان انعقاد شده است. دو عنصر فوق بر روی سایر پارامترهای مورد مطالعه تاثیر معنی‌داری نداشتند و آلومینیوم هر چهار شاخص مورد مطالعه را افزایش داد. جزئیات نتایج به دست آمده در جدول ۱ نشان داده شده است.

در جدول ۱، نتایج چهار پارامتر انعقاد و فیبرینولیز در غیاب و حضور غلظت ۰/۰۰۰۱ مولار عناصر روی، مس و آلومینیوم مقایسه شده است. در حضور روی، زمان تاخیر برای شروع انعقاد کاهش یافته و حضور مس باعث کاهش زمان انعقاد شده است و همچنین حضور آلومینیوم منجر به افزایش هر چهار پارامتر مورد مطالعه شده است.

ادامه یافت. جهت تعیین شاخص‌های انعقاد و فیبرینولیز، تغییرات جذب نسبت به گذشت زمان با استفاده از نرم افزار Excell رسم گردید و با استفاده از منحنی کینتیکی بدست آمده پارامترهای کمی انعقاد شامل زمان تاخیر برای شروع انعقاد(ثانیه) و زمان لازم برای انعقاد کامل(ثانیه) و همچنین پارامترهای کمی فیبرینولیز شامل زمان تاخیر برای شروع فیبرینولیز(ثانیه) و زمان لازم برای نیمه لیز شدن(ثانیه) محاسبه گردید. برای هر یک از شرایط چهارگانه(حضور سه عنصر مورد بررسی و شاهد) آزمایش پنج بار تکرار و میانگین شاخص‌ها محاسبه و گزارش گردید. قبل از آنالیز نمونه‌های مورد مطالعه در یک روز کاری و با استفاده از پلاسمای مخلوط فرآیند انعقاد و فیبرینولیز در شرایط فراهم شده پنج بار تکرار و ضریب تغییرات برای زمان تاخیر انعقاد ۶/۷٪، زمان تاخیر فیبرینولیز ۸/۱٪، زمان انعقاد ۹/۲٪ و برای زمان لازم برای نیمه لیز شدن لخته ۹/۸٪ به دست آمد. از ویرایش ۱۱ برنامه نرم‌افزاری SPSS و آزمون t مستقل برای آنالیز داده‌ها استفاده گردید و ارزش آماری مساوی یا کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

لازم بذکر است غلظت‌ها به گونه‌ای انتخاب شدند که تا

جدول ۱: مقایسه پارامترهای انعقاد و فیبرینولیز در حضور عناصر روی، مس و آلومینیوم در مقایسه با شاهد(میانگین \pm SD)

بدون دخالت (شاهد)	در حضور روی	در حضور مس	در حضور آلومینیوم
۲/۶±۲۲۹/۲	۴/۴±۲۱۶/۸	۳±۲۲۸/۲	۸/۸±۵۶۳/۶
زمان تاخیر انعقاد(ثانیه)	(P=۰/۰۰۱)	(P=۰/۵۹)	(P=۰/۰۰۱)
۳/۶±۱۳۰/۴	۴/۸±۱۲۸/۴	۳/۸±۱۲۸/۲	۳/۶±۱۹۴
زمان تاخیر لیز شدن(ثانیه)	(P=۰/۴۸)	(P=۰/۳۸)	(P=۰/۰۰۱)
۳/۵±۲۸۰	۴/۲±۲۸۵/۲	۳/۷±۱۹۴/۴	۷±۴۸۴
زمان انعقاد(ثانیه)	(P= /۰۷)	(P=۰/۰۰۱)	(P=۰/۰۰۱)
۲/۶±۲۲۵/۸	۳±۲۲۱/۲	۳/۶±۲۲۱/۶	۶/۱±۳۲۸/۴
زمان نیمه لیز(ثانیه)	(P=۰/۰۶)	(P=۰/۰۷)	(P=۰/۰۰۱)

بحث

که آلومینیوم در چنین شرایطی در فرآیندهای انعقاد و فیبرینولیز تداخل ایجاد نموده و آنها را کند می‌کند. روی و

نتایج این مطالعه نشان داد که روی و مس بر شروع و تداوم فرآیند انعقاد در خارج بدن نقش تسهیل کننده دارند، در حالی

مس از جمله عناصر کمیاب ضروری برای بدن انسان بوده و کم و بیش در بافت‌ها و مایعات مختلف بدن وجود دارند، در حالی که تا به حال برای آلومینیوم نقش بیولوژیکی شناخته نشده و از آن به عنوان یک عنصر سمی یاد می‌شود(۸).

اگرچه نتایج این مطالعه تاثیر روی بر فرآیند فیبرینولیز را تایید نمی‌کند، ولی برخی از مطالعات (۹، ۱۰) نقش تسهیل کنندگی این عنصر را در لیز نمودن لخته مورد تایید قرار داده‌اند. Husain در یک مطالعه نشان داده است که افزودن روی در شرایط خارج از بدن لیز شدن لخته را تسهیل نموده است(۹)، البته در مطالعه فوق برای فعال نمودن پلازمینوژن و تحریک لیز نمودن لخته آنزیم یوروکیناز بکار برده شده است، در حالی که در مطالعه حاضر برای این منظور از آنزیم استرپتوکیناز استفاده شده است.

اگرچه در این مطالعه روی بر فرآیند لیز لخته تاثیری نشان نداده، ولی زمان شروع انعقاد را کوتاه نموده و به عبارتی انعقاد را تسریع نموده است. نقش تحریک کننده روی در مرحله انعقاد در برخی از مطالعات دیگر نیز تایید شده است. Marx در یک مطالعه تجربی in-vitro نشان داد که روی با اتصال به ترومبین فرآیند انعقاد را تسهیل می‌نماید(۱۰) و در مطالعه دیگری وی و همکارانش نقش روی را در پلی مریزه نمودن فیبرین و در نتیجه تسریع نمودن انعقاد از این طریق اثبات نمودند(۱۱)، بنابراین روی به عنوان یک عنصر ضروری و موجود در مایعات بدن می‌تواند در شرایط و غلظت‌های مختلف بر فرآیند انعقاد و فیبرینولیز تاثیرات مختلفی داشته باشد.

در این مطالعه مس نیز بدون تاثیر بر سیستم فیبرینولیز باعث کوتاه شدن زمان انعقاد شده و به عبارتی اثر تسهیل کننده بر فرآیند انعقاد داشته است. در خصوص تاثیر مس بر مراحل انعقاد و فیبرینولیز در خارج از بدن مطالعات چندانی صورت نگرفته است، بیشتر مطالعات در این زمینه مربوط به اثرات ابزارهای داخل رحمی جلوگیری از بارداری و از جنس مس و یا پیتیدهای سنتز شده بوده است(۱۲، ۷). Larsson و همکاران تاثیر ابزار داخل رحمی از جنس مس و پلاستیک را در رت بر فرآیند فیبرینولیز مقایسه نموده و نتیجه گرفته‌اند که

مس تاثیر بیشتری بر فیبرینولیز داشته است(۱۳).

نتایج این مطالعه نشان دادند که در حضور آلومینیوم زمان تاخیر در شروع انعقاد، زمان انعقاد، زمان تاخیر در شروع فیبرینولیز و همچنین زمان لازم برای نیمه لیز شدن لخته افزایش یافته است. این مشاهدات نشان دهنده اثرات مهار کنندگی آلومینیوم در شروع و تداوم فرآیندهای تشکیل و حل شدن لخته به کمک آنزیم استرپتوکیناز می‌باشد. Kaushik و همکاران یک مورد مسمومیت با فسفات آلومینیوم را گزارش کرده‌اند که منجر به سکتة قلبی شده است(۱۴). از آنجایی که فرآیندهای انعقاد و فیبرینولیز در بروز سکتة قلبی دخالت دارند، احتمالاً آلومینیوم با مداخله در فرآیندهای فوق منجر به بروز سکتة قلبی می‌شود. Gupta و همکاران نیز دو مورد مسمومیت با آلومینیوم را گزارش نموده اند که در یک مورد خونریزی و اختلال در سیستم انعقادی دیده شده است(۱۵). از طرفی Arvidsson و همکاران در یک مطالعه تجربی و در خارج از بدن قابلیت‌های اتصال عناصر سنگین از جمله آلومینیوم را بر سطح برخی از فاکتورهای انعقادی بررسی نموده و به این نتیجه رسیده‌اند که این عناصر به صورت اختصاصی به سطح برخی از این فاکتورها می‌چسبند(۱۶). نتایج مطالعه حاضر و مطالعات مشابه نشان دهنده تداخل آلومینیوم در فرآیندهای انعقاد و فیبرینولیز می‌باشد و به نظر می‌رسد که این تداخل‌ها به علت اتصال آلومینیوم به بعضی از فاکتورهای دخیل در فرآیندهای انعقاد و فیبرینولیز باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج نشان می‌دهند که عناصر کمیاب ضروری نظیر روی و مس در غلظت‌های نزدیک به بیولوژیک تاثیر قابل توجهی بر سیستم انعقاد و فیبرینولیز ندارند، در حالی که آلومینیوم به عنوان یک عنصر سمی حتی در غلظت‌های بسیار پایین در فرآیندهای فوق تداخل ایجاد نموده و آنها را به مقدار زیادی مهار می‌نماید. به نظر می‌رسد که علت تداخل آلومینیوم در مراحل انعقاد و فیبرینولیز اتصال فلز به سطح برخی از فاکتورهای پروتئینی دخیل در این مراحل باشد، با این حال برای روشن شدن مکانیسم این تداخلات انجام مطالعات بیشتری ضرورت دارد.

منابع:

- 1- Arzamendi D, Benito B, Tizon-Marcos H, Flores J, Tanguay JF, Ly H, et al. *Increase in sudden death from coronary artery disease in young adults*. Am Heart J 2011; 161(3): 574-80.
- 2- Burke AP, Virmani R. *Pathophysiology of acute myocardial infarction*. Med Clin North Am 2007; 91(4): 553-72.
- 3- Hoylaerts M, Rijken DC, Lijen HR, Collen D. *Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator*. J Biol Chem 1982; 257(6): 2912-19.
- 4- Cederholm-Williams SA, Cock FD, Lijnen HR, Collen D. *Kinetics of the reactions between streptokinase, plasmin and α 2- antiplasmin*. Eur J Biochem 1979; 100(1): 125-32.
- 5- Marx PF, Buma BN. *Role of zinc ion in activation and inactivation of thrombin-activable fibrinolysis inhibitor*. Biochemistry 2002; 41(4): 1211-16.
- 6- Andrew A, Barchowsky A. *Nikel-induced plasminogen activator inhibitor-1 expression inhibits the fibrinolytic activity of human airway epithelial cells*. Toxicol Appl Pharmacol 2000; 168(1): 50-7.
- 7- Yang M, Cui G, Xhao M, Wang C, Wang L, Liu H, et al. *The effects of complexation of Cu (II) with P6A peptide and its analogs on their thrombolytic activities*. Int J Pharm 2008; 362(1-2): 81-7.
- 8- Shah F, Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, Baig JA, Shah AQ, et al. *Evaluation of status of trace and toxic metals in biological samples of normal and anemic children of two groups*. Biol Trace Elem Res 2011; 141(1-3): 131-49.
- 9- Husain SS. *Fibrin affinity of urokinase-type plasminogen activator. Evidence that Zn²⁺ mediates strong and specific interaction of single -chain urokinase with fibrin*. J Biol Chem 1993; 268(12): 8574-79.
- 10- Marx G. *Zinc binding to fibrinogen and fibrin*. Arch Biochem Biophys 1988; 266(1): 285-88.
- 11- Marx G, Hopmeier P. *Zinc inhibits FPA release and increases fibrin turbidity*. Am J Hematol 1986; 22(4): 347-53.
- 12- Gaslen B, Astedt B. *Fibrinolytic activity of uterine fluid in IUD users*. Acta Obstet Gynecol Scand 1981; 60(1): 59-62.
- 13- Larsson B, Liedholm P, Astedt B. *Effect of copper and plastic intra-uterine devices on the fibrinolytic activity of the endometrium in the rat*. Int J Fertil 1975; 20(3): 145-50.
- 14- Kaushik RM, Kaushik R, Mahajan SK. *Sunendocardial infarction in a young survivor of Aluminum phosphide poisoning*. Hum Exp Toxicol 2007; 26(5): 457-60.
- 15- Gupta MS, Mehta L, Chugh SN, Malhotra KC. *Aluminum phosphide poisoning. two cases with rare presentation*. J Assoc Physicians Inda 1990; 38(7): 509-10.
- 16- Arvidsson S, Askendal A, Tengval P. *Blood plasma contact activation on silicon, titanium and aluminum*. Biomaterials 2007; 28(7): 1346-54.

Evaluation the Effects of Copper, Zinc and Aluminum on Plasma Coagulation and Fibrinolysis Indices

*Absalan A(MSc)¹, Vakili T(MSc)², Jalali-khanabadi BA(PhD)^{*3}*

^{1,2,3}Department of Biochemistry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Received: 19 May 2010

Accepted: 6 Jan 2011

Abstract

Introduction: Myocardial infarction as a leading cause of death in most populations is associated with blood clot formation in coronary artery, and rapid clot lysis is important for patient treatment. Some reports have indicated the effects of some trace elements on blood coagulation and clot lysis. The aim of this study was to evaluate the effects of zinc, copper and aluminum on in-vitro coagulation and clot lysis by streptokinase.

Methods: The citrated fasting fresh-pooled plasma prepared from healthy individuals was divided to zinc, copper, aluminum and control groups. Calcium chloride and streptokinase were used for induction of plasma coagulation and Fibrinolysis, respectively. Clot formation and lysis were monitored turbidimetrically, and quantitative parameters including lag time for coagulation, clot lysis, time of coagulation and time for half lysis were calculated after plotting a kinetic curve of time versus absorbance. SPSS software and independent t-test were used for statistical analysis.

Results: In comparison with control, addition of zinc reduced lag time of coagulation(216.8±4.4 vs 229.2±2.6 sec, P= 0.001) and copper reduced coagulation time(194.4±3.7 vs 280±3.5 sec, P= 0.001). Addition of aluminum increased lag time for coagulation(563.6±8.8 Sec, P= 0.001), lag time for clot lysis(194±3.6 sec, P= 0.001), coagulation time(484±7 sec, P= 0.001), and time for half lysis of clot (328.4±6.1 sec, P=0.001).

Conclusion: Results indicated that essential trace elements including zinc and copper at low levels do not have important effects on coagulation and fibrinolysis, but aluminum as a toxic element affects these processes and partially inhibits them even at very low levels.

Keywords: Blood Coagulation; Fibrinolysis; Streptokinase; Trace Elements

This paper should be cited as:

Absalan A, Vakili T, Jalali-khanabadi BA. *Evaluation the effects of copper, zinc and aluminum on plasma coagulation and fibrinolysis indices*. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci; 19(3):323-8.

***Corresponding author: Mobile: 09131538066, Email: javadmosavi60@yahoo.com**