اندازه گیری غلظت سرمی لیپوپروتئین (a) در بیماران دیالیزی در مرکز دیالیز بیمارستان سینا اهواز

نویسندگان: دکتر محمود پدرام* دکتر محمد طه جلالی** فضل اله احمدی اصفهانی***

خلاصه:

غلظت سرمی لیپوپروتئین (a) به عنوان یک عامل مستقل در ایجاد آترواسکلروز بطور اساسی تحت تأثیر ژنتیک می‌باشد. در این بررسی غلظت سرمی لیپوپروتئین (a) در بیماران با نارسایی مزمن کلیه تحت درمان نگهدارنده همودیالیز با غشاءهای کوپروفان، به عنوان گروهی که مواد اکسیدان (رادیکالهای آزاد اکسیژن) را بطور افزایش یافته‌ای در خون خود دارند و همچنین گروه شاهد اندازه‌گیری شد. تعداد بیماران ۸۷ نفر (۳۴ زن و ۵۳ مرد در فاصله سنی ۵ تا ۶۵ سال بود) و برای مقایسه با گروه شاهد، غلظت سرمی لیپوپروتئین (a) در ۱۰۰ نفر افراد سالم (۳۰ زن و ۷۰ مرد در فاصله سنی ۴ تا ۷۰ سال) اندازه‌گیری گردید.

مقایسه دو گروه بیمار و گروه شاهد یک افزایش معنی‌دار در غلظت سرمی لیپوپروتئین (a) در بیماران با نارسایی مزمن کلیه تحت درمان همودیالیز را نسبت به گروه شاهد نشان داد. ($P<0.05$)

گل واژگان: لیپوپروتئین(a)، مواد اکسیدان (رادیکالهای آزاد اکسیژن)

مقدمه:

غلظت سرمی لیپوپروتئین (a) بعنوان یک فاکتور مستقل برای ایجاد آترواسکلروز عروق کرونر تأثیر بسزائی دارد و البته تحت تأثیر ژنتیک نیز می‌باشد.

مطالعات فراوانی امکان تولید و افزایش سنتز لیپوپروتئین (a) را تحت تأثیر رادیکالهای سمی و مواد اکسیدان اثبات کرده‌اند. رادیکالهای سمی و مواد اکسیدان جزو توکسینهایی هستند که در بیماران نارسایی کلیه باعث تسریع سیر پیشرفت نارسایی کلیه می‌شوند.

در این مطالعه غلظت سرمی لیپوپروتئین (a) بعنوان یک فاکتور ریسک در تولید آترواسکلروز تسریع شده (Accelerated Atherosclerosis) در ۸۷ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن کلیه تحت درمان نگهدارندهٔ همودیالیز با تعداد ۱۰۰ نفر بعنوان گروه کنترل مقایسه شده است. نتیجهٔ مطالعه نشانگر افزایش قابل توجه سطح سرمی لیپوپروتئین (a) در این بیماران در مقایسه با گروه کنترل بوده است. ($P<0.05$)

سؤالات مطرح شده در پژوهش:

۱-آیا مقدار لیپوپروتئین (a) در بیماران با نارسایی مزمن کلیه در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نشان می‌دهد؟

*استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی اراک
**مدیر گروه دانشکده علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اهواز
***دانشجوی دوره دکترای رشته علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اهواز

Scanned with CamScanner

۲-توزیع فراوانی سطح سرمی‌لیپوپروتئین (a) به چه صورت می‌باشد و اینکه آیا در گروه بیماران با نارسایی مزمن کلیه و گروه شاهد تفاوت نشان می‌دهد؟

هدف پژوهش:

اندازه‌گیری کمی میزان لیپوپروتئین (a) در سرم بیماران با نارسایی مزمن کلیه و گروه کنترل و مقایسه نتایج با یکدیگر.

فرضیه پژوهش:

بررسی سطح سرمی لیپوپروتئین (a) به عنوان یکی از فاکتورهای خطر که بنظر می‌رسد در شیوع آترواسکلروز در بیماران با نارسایی مزمن کلیه (CRF) دخالت داشته باشد با ۳ فرضیه مطرح می‌باشد.

فرضیه اول:

یکی از شرایط متابولیکی که به صورت بارز و مشخص در بیماران با نارسایی مزمن کلیه تحت درمان همودیالیز وجود دارد، افزایش مواد اکسیدان و رادیکالهای سمی آزاد در پلاسمای این افراد است بخصوص بیمارانی که با غشاءهای کوپروفانی دیالیز می‌شوند. همچنین نشان داده شده است که ترانسفرین به عنوان یک ماده ضد اکسیدان در خون این بیماران کاهش می‌یابد. از طرفی فعالیت آنزیم‌های ضد اکسیدان داخل سلولی مثل سوپر اکسید دسموتاز (SOD) و گلوتاتیون پراکسید از (GPX) در این بیماران کاهش نشان داده است. همگی این شرایط حاکی از افزایش مواد اکسیدان در پلاسمای این بیماران است و از آنجائی که مواد اکسیدان موجب پراکسیداسیون لیپیدها و تغییرات ساختمانی در لیپیدها می‌شوند و از طرفی در حالتی برعکس حالت فوق نشان داده شده است که ترکیبات احیاء کننده مثل N- استیل سیستئین موجب کاهش سطح سرمی لیپوپروتئین (a) می‌گردد با توجه به این مطالب، به نظر می‌رسد بالا بودن ترکیبات اکسیدکننده در پلاسمای بیماران با نارسایی مزمن کلیه تحت درمان همودیالیز ممکن است موجب افزایش میزان لیپوپروتئین (a) در پلاسمای این بیماران گردد.

فرضیه دوم:

طبق تحقیقات انجام شده مشخص گردیده است که در خلال همودیالیز با غشاءهای Noncompatible بعضی از پروتئینهای واکنش‌گر فاز حاد افزایش می‌یابند مانند CRP، پره‌آلبومین، α_1 آنتی‌تریپسین و سرولوپلاسمین و از آنجائی که لیپوپروتئین (a) نیز جزو پروتئینهای واکنش‌گر فاز حاد ذکر گردیده است، شاید دیالیز درمانی به نوبه خود باعث افزایش لیپوپروتئین (a) در افراد CRF تحت درمان همودیالیز گردد.

فرضیه سوم:

وجود دو فرضیه فوق در زمینه ژنتیکی خاص این استان می‌تواند بصورتی متفاوت از سایر استانهای دیگر در میزان لیپوپروتئین (a) سرم افراد مورد بررسی در این تحقیق ظاهر گردد.

پیش فرضهای اصلی:

۱-اندازه‌گیری لیپوپروتئین (a) با روش Elisa قابل قبول‌ترین روش اندازه‌گیری این ترکیب می‌باشد.

۲-اگرچه نمونه‌های سرم یا پلاسما را می‌توان در ۴ درجه سانتی‌گراد یک هفته و در -20° یا -70° درجه سانتی‌گراد برای چندین ماه نگهداری نمود ولی احتمال رسوب ذرات درشت‌تر لیپوپروتئین (a) داده شده است در صورتی که ذرات کوچکتر لیپوپروتئین (a) محلول باقی می‌ماند.

۳-همولیز بودن و یا لیپمیک بودن نمونه تأثیری روی اندازه‌گیری لیپوپروتئین (a) ندارد.

چهارچوبی که محقق در آن فعالیت دارد:

این بررسی بر روی ۸۷ نفر از بیماران CRF بیمارستان سینا که جهت درمان همودیالیز دو الی سه بار در هفته به این مرکز مراجعه می‌کردند صورت گرفته است. نوع صافی‌های دیالیز بکارگرفته شده برای دیالیز این بیماران از نوع صافی‌های مجوف با غشاء کوپروفان بوده است.

برای ایجاد بهترین شرایط تطابقی با گروه شاهد سعی شدگروه شاهد در همان گروه سنی و وزنی بیماران باشند. گروه شاهد همگی از نظر کبدی و کلیوی سالم بودند و هیچگ دار، دریافت نمی‌کردند. در این بررسی مقادیر غلظت سرمی LP(a) در گروه بیماران دیالیزی و گروه شاهد به روش Elisa اندازه‌گیری شد و با یکدیگر مقایسه گردید.

Scanned with CamScanner

طرح تحقیقاتی، نحوه انتخاب نمونه و نمونه‌گیری:

بعد از جلب رضایت بیماران و گرفتن یک شرح حال مطابق پرسشنامه تنظیمی نمونه‌گیری صورت می‌گرفت نمونه‌گیری بعد از عمل همودیالیز که حدود ۴ ساعت طول می‌کشید، صورت می‌گرفت و یک نمونه خون وریدی از بیمار تهیه و در لوله آزمایش بدون ضدانعقاد ریخته می‌شد. همچنین بعد از توافق با افراد گروه شاهد از آنها شرح حال گرفته می‌شد و چنانچه از لحاظ سلامتی مسئله‌ای نداشتند و سیگاری هم نبودند، نمونه‌گیری انجام می‌گرفت. برای به حداقل رسانیدن متغیرهای زمینه‌ای در آزمون سعی شد گروه کنترل از نظر سنی جنسی و وزنی با گروه بیمار مشابه‌سازی شود.

متغیرها:

متغیر مستقل: متغیر مستقل در این تحقیق سطح بیماران با نارسایی مزمن کلیه تحت درمان همودیالیز هستند.

متغیر وابسته: متغیر وابسته در این تحقیق سرمی لیپوپروتئین (a) می‌باشد.

متغیرهای مداخله‌گر:

۱-**نارسایی‌های کبدی:** از بیماران با بیماری‌های کبدی بعلت درگیری کبد و تأثیر غیرقابل پیش‌بینی روی لیپوپروتئین (a) نمونه‌گیری بعمل نمی‌آمد.

۲-**سیگار:** اعتیاد به سیگار یکی از فاکتورهایی بود که موجب حذف افراد به عنوان نمونه می‌گردید.

روش کار:

بعد از گرفتن شرح حال یک نمونه خون وریدی از بیمار و یا افراد شاهد گرفته می‌شد و مستقیماً به داخل لوله آزمایش انتقال می‌یافت. این نمونه ۲ ساعت در حرارت اتاق قرار می‌گرفت و بعد از ایجاد لخته نمونه‌های خون سانتریفوژ می‌شد و سرمهای آن جدا می‌گردید. سپس سرمهای جدا شده در حرارت ۲۰- درجه فریز می‌گردید. بعد از جمع‌آوری کلیه نمونه‌ها، در هر نوبت آزمایش نمونه‌ها به درجه حرارت اتاق (۲۵-۲۰) رسانیده می‌شد و رقت‌های لازم از نمونه‌ها تهیه می‌گردید و آزمایش اندازه‌گیری لیپوپروتئین (a) به روش الیزا روی آنها انجام می‌گرفت.

بررسی پژوهشهای خارجی:

نقش احتمالی کلیه در تنظیم و تعدیل متابولیسم لیپوپروتئین (a) اولین بار در سال ۱۹۸۷ توسط H.J Parra و همکارانش از انستیتو پاستور فرانسه مطرح گردید. وی با بررسی غلظت سرمی LP(a) در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه تحت درمان همودیالیز به این نتیجه رسید که مقادیر LP(a) در این بیماران نسبت به گروه شاهد افزایش نشان می‌دهد. همچنین بین میزان LP(a) و مقادیر کلسترول وتری‌گلیسیرید در این بیماران هیچ همبستگی و ارتباطی پیدا نکرد. در سال ۱۹۸۹ آقای Instvan Kavad از دانشگاه پزشکی سمولیز بوداپست مقادیر LP (a) را در گروه بیماران نسبت به گروه شاهد افزایش یافته گزارش نمود.

Apple و همکارانش افزایش LP(a) را در بیماران با سندروم نفروتیک به این صورت توضیح دادند که کاهش آلبومین و متعاقباً کاهش فشار انکوتیک در این بیماران باعث تحریک کبد در سنتز بیشتر لیپوپروتئین‌های حاوی آپو ۱۰۰-B می‌گردد و LP(a) هم که در گروه لیپوپروتئین‌های حاوی آپو ۱۰۰-B است با همین مکانیسم در این بیماران افزایش می‌یابد.

در سال ۱۹۹۳ Okura و همکارانش از دانشگاه فوکودا و هیروشیمای ژاپن میزان LP(a) را در سرم ۵۵ بیمار مرد که تحت درمان نگهدارندهٔ همودیالیز بودند نسبت به گروه شاهد افزایش یافته گزارش نمودند.

تاکنون گزارشی در زمینهٔ غلظت سرمی LP(a) چه در افراد با نارسایی مزمن کلیه تحت درمان همودیالیز و چه در افراد سالم در ایران گزارش نگردیده است.

بحث و نتیجه گیری:

متابولیسم چربی‌ها:

-ارتباط بین اختلالات لیپوپروتئین‌ها و نارسایی مزمن کلیه و آتروژنز در بیماران دیالیزی از سال ۱۹۷۴ به وسیلهٔ آقای Lindner گزارش شده است.

-در اثر این اختلالات گستردهٔ متابولیسم لیپوپروتئین‌ها و ایجاد انسداد عروق که در چنین بیمارانی سریعتر از افراد معمولی اتفاق می‌افتد طیف گسترده‌ای از بیماریهای قلبی عروقی بعنوان یک علت عمدهٔ مرگ و میر در بیماران دیالیزی

Scanned with CamScanner

باید مورد بررسی قرار گیرد.

-عوارض قلبی عروقی در بیماران دیالیزی قابل مقایسه با این عوارض طی بیماری هیپرلیپیدمی تیپ II می‌باشد که توسط آقای Louric گزارش گردیده است.

-الگوی لیپوپروتئین‌های سرم اکثر بیماران اورمیک متناسب با تیپ IV هیپرلیپیدی فردریکسون می‌باشد.

-بطور کلاسیک نارسایی مزمن کلیه همراه با یک هیپرتری گلسیریدمی می‌باشد که این نتیجه‌ای از افزایش تری‌گلسیرید در ذرات IDL،VLDL و همچنین LDL می‌باشد. کلسترول تام سرم معمولاً در حد نرمال می‌باشد ولی کلسترول VLDL افزایش پیدا کرده و کلسترول HDL کاهش پیدا کرده است.

-دلایل هیپرتری گلسیریدمی در بیماران با نارسایی مزمن کلیه به شرح زیر است:

۱-فعالیت لیپوپروتئین لیپاز و لیپازکبدی کاهش یافته است.

۲-فعالیت
Lecithin Cholesterol Acyltransferase (LCAT) در بیماران اورمی کاهش یافته است.

۳-در بیماران اورمی یک مقاومت محیطی و کبدی نسبت به انسولین وجود دارد و همین مسئله یعنی کمبود انسولین در سطح سلولی می‌تواند عاملی برای کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز باشد.

۴-افزایش PTH در این بیماران یکی دیگر از علل افزایش غلظت تری‌گلیسیرید ذکر گردیده است.

-در سالهای اخیر لیپوپروتئین LP(a) به عنوان یک فاکتور خطر مستقل در ایجاد آترواسکروز مورد توجه قرار گرفته است و مطالعات وسیعی در مورد فیزیولوژی این نوع لیپوپروتین در حال انجام است.

-مطالعات اخیر افزایش قابل توجه LP(a) را در سرم بیماران اورمی و بیماران تحت درمان با همودیالیز نگهدارنده و همچنین بیماران با سندروم نفروتیک را نشان می‌دهد.

-همچنین مطالعات اخیر نشان داده که در بیمارانی که پیوند کلیه می‌شوند، ۶ ماه بعد از دریافت پیوند میزان LP(a) کاهش قابل ملاحظه‌ای نموده و این کاهش با افزایش کلیرانس کراتی‌نین رابطه مستقیم داشت. در بیمارانی که پیوند کلیه دریافت کرده و تحت درمان با ایمونوساپرسیوها می‌باشند، سایر لیپوپروتئین‌ها افزایش پیدا کرده بودند ولی میزان LP(a) از این نوع درمان متأثر نشده است.

لیپوپروتئین (a):

ذره‌ای مستقل و منحصر بفرد از سایر لیپوپروتئین‌ها است که منتقل کننده کلسترول بوده و بعنوان یک فاکتور خطر مستقل برای ایجاد آترواسکلروزیس محسوب می‌شود. LP(a) به صورت یک صفت ارثی ظاهر می‌شود. میزان LP(a) تحت تأثیر سن، جنس و شیوه زندگی اجتماعی نبوده ولی تفاوتهای نژادی روی میزان آن اثر می‌گذارد.

ساختمان لیپوپروتئین (a):

لیپوپروتئین (a) تقریباً کروی شکل بوده و بطور متوسط ۲۱۰ آنگستروم قطر دارد. ترکیبات لیپوپروتئین (a) شامل ۲۷٪ پروتئین، ۶۵٪ چربی و ۸٪ کربوهیدرات است. این ذره مشابه LDL دارای کلسترول و فسفولیپید و آپوپروتئین B-۱۰۰ می‌باشد. محتوای آپوپروتئینی LP(a) شامل ۶۵٪ آپوB و ۲۰٪ آپو (a) و بقیه آلبومین است.

ژن ساختمانی آپو (a) روی بازوی بلند کروموزوم ۶ و نزدیک ژن پلاسمینوژن قرار دارد.

لیپوپروتئین (a) در کبد تولید می‌شود و به صورت یک پروتئین Acute Phase Reactant عمل می‌کند. میزان آن بعد از عمل جراحی و سکته قلبی موقتاً افزایش می‌یابد. در خلال جراحی قلبی - ریوی میزان LP(a) دو برابر گزارش شده است.

نتایجی که در این تحقیق حاصل شده نشان می‌دهد که میانگین غلظت سرمی لیپوپروتئین (a) در بیماران مبتلا به CRF تحت درمان همودیالیز بطور متوسط ۱/۷ برابر بیشتر از میانگین غلظت سرمی لیپوپروتئین (a) در گروه شاهد است. همچنین شاخص میانه نیز یک افزایش ۱/۵ برابر را نشان می‌دهد.

با توجه به اینکه تأثیر پروتئین اوری و کاهش فشار انکوتیک روی غلظت سرمی لیپوپروتئین (a) در این بیماران ناچیز فرض شده است و با توجه به نتایج بدست آمده در این تحقیق، می‌توان چنین نتیجه گرفت که غلظت سرمی لیپوپروتئین (a) احتمالاً می‌تواند تحت تأثیر عوامل و شرایط

Scanned with CamScanner

دیگری نیز تغییر کند.

از شرایط متابولیکی تغییریافته‌ای که در بیماران CRF تحت درمان همودیالیز به صورت بارزی وجود دارد و می‌تواند زمینه‌ای برای تغییرات در رفتار متابولیکی و همچنین غلظت سرمی لیپوپروتئین (a) گردد می‌توان به افزایش مواد اکسیدان در این بیماران اشاره نمود.

افزایش مواد اکسیدان در این بیماران تحت تأثیر عوامل زیر است:

۱-احتباس اسید گوانیدینو پروپیونیک و کاهش (NaDPH) گلوتاتیون پراکسیداز.

۲-کاهش فعالیت آنزیم‌های ضد اکسیدان مثل آنزیم نوتروفیلی سوپر اکسید دسموتاز.

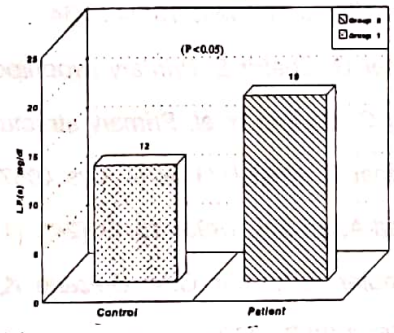
۳-کاهش سطح مادهٔ ضد اکسیدان ترانسفرین.

۴-افزایش مواد اکسیدان در خون و بافت‌های این بیماران در اثر دیالیز با غشاءهای سلولزی و فعال شدن سیستم کمپلمان از راه آلترناتیو و تولید C3a و C5a که نهایتاً موجب آزاد شدن رادیکالهای آزاد اکسیژن بداخل خون و بافت‌ها می‌شود.

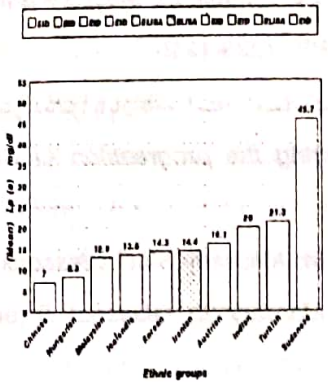
از دیگر عوامل که موجب افزایش سطح لیپوپروتئین (a) در این بیماران می‌شود افزایش تولید I-L6 در خلال تماس خون با غشاء دیالیز می‌باشد. اینترلوکین 6 با تحریک کبد باعث افزایش سطح Acute Phase Reactants و نیز لیپوپروتئین (a) می‌گردد.

جدول-۱ میانه مقادیر غلظت سرمی لیپوپروتئین (a)مربوط به گروه بیماران CRF تحت درمان همودیالیز و گروه شاهد

گروه بیمار	گروه شاهد	
۱۹	۱۲	مقادیرمیانه mg/۱۰۰



شکل۱-مقایسه میانه مقادیر غلظت سرمی لیپوپروتئین (a) در گروه بیماران و گروه شاهد



شکل۲-مقایسه میانگین مقادیر غلظت سرمی لیپو پروتئین (a)در قوم‌های مختلف

REFERENCES:

۱-*براون والر، ویلسون و همکاران: اصول طب داخلی هاریسون ۹۱، بیماری کلیه و مجاری ادراری، دکتر هومان اکتائی (مترجم)، تهران آینده‌سازان، ۱۳۷۰، ص ۱۷۱-۱۵۳.*

۲-*دیویس،وبیشاب - علوم آزمایشگاهی بالینی، دکتر برزین سیسخت(مترجم)، تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز ۱۳۶۶.*

۳-*دکتر بهروز اقدام، عطاله، دکتر وثوقی،افضل: اصول و مبانی کلیه مصنوعی، مشهد، انتشارات آستان قدس رضوی، ۱۳۶۵*

4-Hakim R.M, Schulman G.Membrance biocompatibility. In:Massaru Sh.G, Glassock R(ed). Text book of nephrology Williams and Willkins. 1989; PP 1377 - 1380.

5-Johnson R.J.Complement activation during extracorporeal therapy: biochemistry, cell biology and clinical relevance. Nephrol Dial Transplant (1994) 9 [suppl.2]: 36-45.

6-Cheung A.K. Complement activation as index of haemodialysis membrane biocompatibility: the choice of methods and assays, Nephrol Dial Transplant (1994) 9 [suppl.2]: 96-103.

7-Cavaillon J,M. et al. Serum Interleukin -6 in long - term haemodialysed patients. Nephron 1992;60:307-313.

8-Dasgupta A et al. Increased lipid peroxidation in patients on maintenance haemodialysis, Nephron 1992; 60-59.

Scanned with CamScanner

9-Lacour B and Druke T.B.Metabolic and endocrine distubances in uremia. In: Massary Sh.C. Glassock R.2n (ed) Textbook of nephrology. Williams and Wilkins, 1989; PP: 1228-1235.

۱۰-پیمان، خشایار: دیالیز. پایان نامه، استاد راهنما: دکتر ابراهیم، اپیچکی: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، ۱۳۵۱.

11-P. Grutzmacher et al. Lipoproteins and apolipoproteins during the progression of Chronic renal disease. Nephron 1988; 50: 103-111.

12-Defrenzo R.A, Gastellino P.Glucose and insulin metabolism. In: Massany Sh.C Glassock R.2nd (ed).

13-Koch K.M. Remuzzi G. Haematopoietic system in uremia. In Massary Sh, Glassock R (ed). Textbook of nephrology Williams and Willkins 1989; P: 1199.

14-Karadl I, Ramics L, Palos G, Domain J: P(a) Lipoprotein concentration in serum of patients with heavy proteinuria of different origin. Clinical chemistry. 1989: 45/10: 2121-2123.

15-Mesdour, Cachera C. Dracon M. Tacquest A. Lp(a) Lipoprotein in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. Clinical Chemistry. 1987; 33/5: 721.

16-Okura Y. Saku K. Zhang B. Serum Lipoprotein(a) Levels in Maintenance haemodialysis patients, 1993; 65: 546-50.

17-Gunther J, et al. Lipoprotein(a): its atherogenicity, structure, and quantification.Lab medica internatioal. January/February/1994.

18-Black I.W. Wilchen D.E.L. Decrease in apoprotein(a) after remal transplantation: implication for lipoprotein(a) metabolism. Clin Chem. 1992; 33/3: 353-357.

19-Burtis C.A, et al. Tietz textbook of clinical chemistry. W.B. 1994. Saunders.

20-Lawn R.M. Lipoprotein(a) in geart disease. Scientific American; June. 1992.

21-Labor C. Debacquer D. Plasma Lipoprotein(a) values and severity of coronary artery disease in a large population of patients undergoing coronary angiography. Clin Chem. 1992; 38/11 2261-2266.

22-Sines J. Rohungel R. Electeron cryomicroscopy and digital image processing of Lipoprotein(a) Chem-phys-Lipids 1994; 67/68: 81-89.

23-Bachorik P.S. Levy R.I. Rifking B.M. Lipids and dyslipoproteinemia. In: Henry J.B(ed). Clinical diagnosis management by laboratory methods. W.B. Saunders Philadelphia. 1991.PP: 188-189.

24-William M.Southerland foundation of medicine biochemistry. Churchill Livingstone. 1990: 1987-226.

25-Orem A. Deger O.Distribution of serum Lipopretoin(a) concentrations in healthy turkish population. Ann clin Biochem 1994; 13:343-364.

26-Steiner G. Shafrir E. Primary hyperlipoproteinemians. MCgraw Hill. inc, 1991, PP.115-116.

27-Yang C. Gu-Zw, et al. Primary structure of apo B-100. Chem-Phys-Lipis. 1994; 67/68: 99-104.

28-Brunner C. Kraft H.G. et al. Cys 4057 of apo Lipoprotein(a) is essential for Lipoprotein(a) assembly. Proc-Natl-Acod-Sci. 1993; 15: 90(24): (11643-7).

29-Krempler F.Kostner G.M. Bolzano K, Sandhofer F. Turnover of lipoprotein(a) in man. Clin Invest. 1980; 65: 14853-1490.

30-Krempler E.Kostner G.M.Rocher A. Haslauer F.Sandhofer F.Studies on the role of specific cell

Scanned with CamScanner

surface receptors in the removal of lipopretion(a) in man, Clin Invest 1983; 71: 1431-1441.

31-Edelberg J.Pizzo S.V. Lipoprotein(a) regulates plasmin generation and inhibition. Chem -Phys-Lipid. 1994; 67/68: 363 - 366.

32-Francis C.W. Marder V.J. Mechanisms of fibriolysis in: William J.W. et al (ed) Haematology. Fourth edition. McGraw - Hill. 1990; P: 1314-1316.

33-Collen D.Lijnen H.R. Molecular and cellular basis of fibrinolysis in: Hoffman R et al (ed)Haematology basic and principles and practice. Churchill. Livingstone 1991 P.1236.

34-Monte G. Mezour H. The pharmalogical effects of certain compound on Lipoprotein(a). Recent -Prog - Med. 1993;84(12): 855-863.

35-Dahlen G.H. Guyton JR. Attar M.Farmer J A. Association of levels of liporotein Lp(a). plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography Circulation. 1986;74:758-764.

36-Nakahame H, et al. plasma interleukin - 6 levels in continuos ambulatory peritoneal dialysis and haemodiyalysis patients, Nephrom 1992; 61:132-134.

37-Shurtz-Swirski R. Mashiach E. Dristal B. Antioxidant enzymes activity in polymorphonuclear leukocytes in Chronic renal failure, Nephron, 1995; 71:/76-179.

38-Starzyk J,Barteliks. Concentrations of acute phase proteins in serum during The first two hours of haemodialysis using cuprophane and cellulose acetate dialyzers in patients with chronic renal failure. . abstract. 1993.Pol-Arch-med-wewn.

۳۹-دوستی، محمد: بیوشیمی با تفسیر در پزشکی، جلد اول، تهران، انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۶۸، ص ۲۸۹

40-Naruzewicze M.Giroux L.M. et al. Oxidative modification of Lp(a) cause change in the structural and biological of apo(a). Chem-Phs-Lipid 1994; 67/68:

41-Leerink CB. Van - Ham AD. Sulfhydryl componds influence immunoreactivity.

Structural and functional aspects of Lipoprotein(a). Abstract .Ihromb - Res 1994; 1/74:219-32

۴۲-اهدائی، بهمن: آمار تجربی عمومی، چاپ سوم، انتشارات دانشگاه شهید چمران، دانشکده کشاورزی، ۱۳۵۹

Scanned with CamScanner