

Kronik Karaciğer Hastalığında Serum Çinko, Selenyum ve Manganez Düzeyleri

LEVELS OF SERUM ZINC, SELENIUM AND MANGANESE IN CHRONIC LIVER DISEASE

İ.Halil BAHÇECİOĞLU*, Metin İLHAN**, Ali ÖLÇÜCÜ***, Fikret KIZILKAYA***, Alı DEMİR****

* Yrd.Doç.Dr.,Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,

** Arş.Gör.Dr.,Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

*** Yrd.Doç.Dr.,Fırat Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü,

**** Doç.Dr.,Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, ELAZIĞ

Özet

Kronik karaciğer hastalığında eser elementlerin metabolizması değişmekte ve buna bağlı olarak serum düzeyleri de etkilenmektedir. Bu çalışmada 12 kronik aktif hepatitli, 24 karaciğer sirozlu, 14 hepatik ensefalopatili hastada eser elementlerin (çinko, selenyum ve manganez) serum düzeyleri çalışıldı. Kontrol grubu olarak 27 normal sağlıklı birey alındı. Çinko (Zn) düzeyi karaciğer sirozu ve ensefalopatili olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$). Kronik aktif hepatitli olgularla kontrol grubu arasında Zn düzeyi açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Zn, ensefalopatili olgularda en düşük düzeyde idi. Zn ile albumin düzeyi ve hastalığın evresi ilişkili idi ($p<0.05$). Selenyum (Se) düzeyi kronik aktif hepatit, karaciğer sirozu ve ensefalopatili olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Se düzeyi açısından ensefalopatili olgular ile kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozu arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$). Se ile albumin düzeyi ve hastalığın evresi ilişkili bulundu ($p<0.05$). Mn düzeyi açısından ensefalopatili, karaciğer sirozlu, kronik aktif hepatitli olgular ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Sonuçta kronik karaciğer hastalığında serum Zn ve Se düzeyleri düşmektedir. Kronik karaciğer hastalığında Zn ve Se replasmanı uzun dönemde faydalı olabilir. Serum Mn düzeyi kronik karaciğer hastalarında kontrol grubundan farklı bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Ensefalopati, Karaciğer sirozu, Kronik aktif hepatit. Eser element

T Klin Gastroenterohepatoloji 1999, 10:58-62

Eser elementler organizmada bir çok metabolik olayda önemli role sahiptirler. Bir çok enzimin uygun şekilde fonksiyon görmesi için gereklidir

Geliş Tarihi: 23.09.1998

Yazışma Adresi: Dr.İ.Halil BAHÇECİOĞLU
Üniversite Mah. Zübeyde Hanım Cad.
150/7 ELAZIĞ

Summary

Alterations in trace element metabolisms may be observed in patients with chronic liver disease. Due to the variations in the metabolisms of trace elements, their serum levels are affected. In this study, twelve patients with chronic active hepatitis, 24 with liver cirrhosis, 14 with encephalopathy were included. Twenty seven normal healthy individuals were included for the control groups. Levels of Zn were significantly low in subjects with encephalopathy and cirrhosis than controls ($p<0.001$). There were no difference between chronic active hepatitis and encephalopathy for Zn level ($p>0.05$). The lowest serum Zn levels were found in patients with encephalopathy. Serum Zn levels are correlated with albumin and the severity of liver disease ($p<0.05$). Se levels were significantly low in patients with chronic liver disease, cirrhosis and encephalopathy when compared with controls ($p<0.05$). There were no difference between encephalopathy, chronic active hepatitis and cirrhosis ($p>0.05$). Se levels are correlated with albumin and the severity of liver disease ($p<0.05$). There were no difference between patients with chronic active hepatitis, cirrhosis, encephalopathy and normal healthy individuals for manganese (Mn) levels ($p>0.05$).

In conclusion; Zn and Se levels are decreased in patients with chronic liver disease. The replacement of Zn and Se may be useful in this group of patients. There were no difference for serum Mn levels in patients with chronic liver disease than in control group.

Key Words: Encephalopathy, Liver cirrhosis, Chronic active hepatit, Trace element

T Klin J Gastroenterohepatol 1999, 10:58-62

(1). Eser elementlerden çinko (Zn), selenyum (Se) ve manganez (Mn) antioksidan enzim sistemlerinin aktivatörüdür. Hücreleri serbest radikallere karşı korurlar. Zn ve Mn süperoksit dismutaz, Se ise glutatyon peroksidaz enziminin işlev görmesi için gereklidir (2-4).

Eser elementlerin metabolizması karaciğerde olmaktadır (4,5). Kronik karaciğer hastalıklarının

ve hepatik ensefalopatinin patogeneğinde önemli role sahip olduğu bildirilmektedir. Kronik karaciğer hastalığında serum seviyelerinde değişiklikler olduğu bildirilmektedir. (6-8). Zn eksikliğinin hepatik ensefalopatinin gelişiminde önemli role sahip olduğu ve oral Zn verilmesinin hepatik ensefalopatinin gelişimini önlediğini bildiren yazılar vardır (9,10). Bu konu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Yine kronik karaciğer hastalığında selenyumun (Se) serum düzeylerinin azaldığı bildirilmektedir (5). Son yıllarda hepatik ensefalopatide manganezin serum düzeyinin yükseldiği ve beyinde bazal gangliyonlarda biriktiği gösterilmiştir (11,12).

Biz bu çalışmada değişik etiyolojili kronik aktif hepatit, karaciğer sirozu ve hepatik ensefalopatili hastalarda Zn, Se ve Mn'in serum seviyelerini normal sağlıklı bireylerle karşılaştırdık. Bu elementlerin serum düzeylerinin karaciğer fonksiyonlarıyla, hastalığın evresi ve hepatik ensefalopati ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Materyel ve Metod

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi, Fırat Tıp Merkezi, İç hastalıkları kliniğinde Ocak 1997 ile Mart 1998 tarihleri arasında kronik aktif hepatit tanısı konulan 12, karaciğer sirozu tanısı konulan 24 ve karaciğer sirozuna bağlı hepatik ensefalopati tanısı konulan 14 hasta alındı. Kontrol grubu olarak normal sağlıklı bireylerden 27 olgu alındı.

Kronik aktif hepatit tanısı histopatolojik incelemeyle konuldu. Karaciğer sirozu tanısı ise histopatolojik inceleme ve biyopsi yapılamayan olgularda klinik ve laboratuvar bulgularıyla konuldu. Hepatik ensefalopati tanısı nöropsikiyatrik değerlendirme ile konuldu. Klinik olarak evre I'den evre 4'e kadar evrelendirildi (13). Olguların 10'u (%71.4) evre 1-2'de, 4'ü (%28.5) evre 3-4'de idi. Karaciğer sirozlu hastalar Child-Pugh sınıflamasına göre evrelendirildi. Karaciğer sirozlu olguların 6'sı (%25) Child A, 12'si (%50) Child B, 6'sı (%25) Child C olarak evrelendirildi. Ensefalopatisi olan karaciğer sirozlu olguların ise 3'ü (%21.4) Child B, 11'i (%78.4) Child C olarak evrelendirildi. Kronik aktif hepatitli ve karaciğer sirozlu hastalarda HBs Ag, Anti-HBe, HBe-Ag, anti-HBc-IgG, antiHCV çalışıldı. Alkol ve sigara kullanımı soruldu. Hastalarda alanin aminotransferaz (ALT), aspartat

aminotransferaz (AST), alkalın fosfataz (ALP), Gama glutamil transpeptidaz (g-GT) bilirubinler, proteinler, üre, kreatinin, protrombin zamanı çalışıldı.

Kan örneklerinin alınması ve serumun ayrılması: Hastalardan alınan kan örnekleri santrifüj edilerek ayrıldı ve -70 derecede bekletildi.

Serum örneklerinin parçalanması: Teflon bomba içerisine 1 ml serum örneği alınarak, derişik HN_3 , -HC10, (1:5) karışımından 2 ml ilave edildi. 125 °C'de 12 saat bekletilerek çözünürleştirme işlemi gerçekleştirildi. Soğutulan örnekler oda sıcaklığında 1 ml derişik HCl ilave edilerek karışım 90 °C'deki su banyosunda 15 dakika bekletildi.

Selenyum analizi: Çözünürleştirilen örnekler 2.5 M HCOOH çözeltisinden 3 ml ilave edilerek karıştırıldı. Bu karışıma 0.1 M EDTA çözeltisinden 6 ml ilave edildi. Sonra yeni hazırlanmış 1000 ppm'lik 3.3 Diaminobenzidin (DAB) çözeltisinden 1.5 ml ilave edildi. Se-DAB kompleksinin oluşumunu sağlamak için 4 M NH_3 çözeltisi ile pH 1.8'e ayarlanarak 60 dakika bekletildi. Se-DAB kompleksi pH 7'de 3 ml toluen fazına özütlendi. Perkin Elmer 100 model floresans spektrofotometresi ile 570 nm'de standart ilave metoduyla Se analizi gerçekleştirildi. Se analizlerine ait tüm işlemler karanlık bir ortamda san ışık altında gerçekleştirildi.

Manganez ve Çinko analizleri: Çözünürleştirilen serum örnekleri %1'lik triton X- 100 çözeltisi ile seyreltikten sonra SHIMADZU AA- 6701 F grafit atomik absorpsiyon flame emisyon spektrofotometresiyle standart ilave metodu uygulanarak Mn ve Zn elementlerinin analizleri gerçekleştirildi.

Çalışmalarımızın tamamında da iyonize bi distile su kullanıldı.

İstatistiksel analiz: Student t ve korelasyon testleri kullanıldı.

Bulgular

Kronik aktif hepatitli olguların 9'u (%75) erkek, 3'ü (%25) kadın yaş ortalaması 39.2 ± 13.7 (24-55) yıl; karaciğer sirozlu olguların 10'u (%41.7) erkek, 14'ü (%58.3) kadın yaş ortalaması 46.1 ± 12.3 (21-67) yıl; ensefalopatisi olan karaciğer sirozlu olguların 8'i (%57.1) erkek, 6'sı (%42.8)

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun erkek kadın oranı ve yaş ortalamaları

Olgular (n)	E/K	Yaş ortalaması (yıl)
Hepatik ensefalopati (n=M4)	9/5	43.2±13.5 (23-60)
Karaciğer sirozu (n=24)	10/14	46.1±2.3 (21-67)
Kronik aktif hepatit (n=12)	8/4	39.2±3.7 (24-55)
Kontrol (n=27)	15/12	46.9±12.1 (18-70)

kadın yaş ortalaması 43.2±13.5 (23-60) yıl idi. Kontrol grubunda yer alan normal sağlıklı bireylerin 15'i (%55.5) erkek, 12'si (%45.5) yaş ortalaması 46.9±2.1 (18-70) yıl idi (Tablo 1).

Ensefalopatili, sirozlu, kronik aktif hepatitli olgular ve kontrol grubundaki normal sağlıklı bireylerdeki Zn, Se ve Mn'in serum düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hepatik ensefalopatili olan sirozlu olgularda Zn düzeyi, kontrol grubuna ve kronik aktif hepatitli olgulara göre daha düşüktü. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0.001$), Karaciğer sirozuna göre daha düşük olmasına rağmen fark istatistiki olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Sirozlu olgularda Zn düzeyi kontrol grubuna ve kronik aktif hepatitli olgulara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$, $p<0.01$). Kronik hepatitli olgularla kontrol grubu arasında Zn düzeyi açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Ensefalopatili olan sirozlu olgularda Se düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$). Se düzeyi karaciğer sirozu ve kronik aktif hepatitli olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$). Ensefalopatili, sirozlu ve kronik aktif hepatitli olgular arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Mn düzeyi açısından ensefalopatili, sirozlu, kronik aktif hepatitli olgular ve normal sağlıklı bireyler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tablo 2. Hepatik ensefalopati, karaciğer sirozu, kronik aktif hepatit olgularında ve kontrol grubunda serum Se, Zn, Mn düzeyleri

Olgular	Se (mg/L)	Zn (mg/L)	Mn (mg/L)
Hepatik ensefalopati (n=14)	62.57±13.00 (45-79)	424.78±108.95 (238-605)	20.33±20.12 (5.3-64)
Karaciğer sirozu (n=24)	64.50±21.56 (23-98)	622.75±167.54 (457-913)	29.10±5.9 (22.08-75)
Kronik aktif hepatit (n=12)	72.25±15.77 (43-98)	866.91±268.51 (238-1054)	25.45±8.67 (17-45)
Kontrol (n=27)	103.31±25.37(49-176)	940.31±162.91 (651-1133)	27.2±17.16 (4.4-52)

Zn ($r=0.53$; $p<0.05$) ve Se ($r=0.67$; $p<0.05$) düzeyi albumin düzeyi ile ilişkili idi. Bilirubin ve protrombin zamanı arasındaki ilişki anlamlı değildi ($p>0.05$). Mn düzeyi ile albumin, bilirubin ve protrombin zamanı arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$). Child C'de Zn ve Se düzeyi Child B ve Child A'ya göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$).

Hepatit B'ye bağlı sirozlu ve kronik hepatitli olgularla, diğer etiyojili sirozlu ve kronik hepatitli olgular arasında Zn, Se ve Mn düzeyi açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tartışma

Eser elementler organizmada bir çok metabolik süreçte rol alırlar. Eser elementlerden özellikle Zn, Se ve Mn antioksidan enzim sistemlerinde rol alırlar; organizmayı serbest radikallere karşı koruyucudurlar (1-3). Bu eser elementlerden Zn ve Se'un kronik karaciğer hastalığında serum düzeyinin düştüğü bilinmektedir. Zn düzeyinin düşmesi hepatik ensefalopatinin gelişiminden sorumlu faktörlerden biri olabileceği üzerinde durulmuştur (9). Mn son yıllarda üzerinde sık durulan bir eser elementtir. Ensefalopatide serum düzeyinin arttığı ve Mn'in ekstrapiramidal sistemde biriktiği ve hepatik ensefalopatinin gelişiminden sorumlu olduğu bildirilmektedir (12,14). Her üç eser elementin yaşla birlikte serum düzeyleri değişmektedir (1,3,8). Çalışmamızda yer alan hasta gruplarının ve kontrol grubunun yaş ortalaması birbirine yakındır.

Thailand'da yapılan çalışmada kronik karaciğer hastalığında normal sağlıklı kontrollere göre Zn düzeyi düşük olarak saptanmıştır (7). Anık ve Değertekin'in yaptıkları çalışmada karaciğer sirozunda, hepatik ensefalopatide serum Zn düzeyi düşük bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızda da

daha önceki çalışmalarda olduğu gibi Zn düzeyini, kronik aktif hepatit, karaciğer sirozu ve hepatik ensefalopatide kontrollere göre düşük olarak saptadık. Ensefalopatili olgulardaki düşme daha belirgindir. Karaciğer sirozundaki Zn düşüklüğünün nedeni alımdaki ve absorpsiyondaki yetersizliğe bağlanmıştır (5). Yapılan bir çalışmada absorpsiyonun azaldığı gösterilmiştir (16). Gür ve arkadaşlarının çalışmasında karaciğer Zn kontenti kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozunda düşük bulunmuştur (17). Zn eksikliğinin, karaciğer sirozunda üre metabolizmasında değişim yaparak hepatik ensefalopatinin patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Deneysel sirozda Zn verilmesinin amonyak düzeyini düşürdüğü ve ornitin karbamoil transferaz enziminin aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (10).

Alkolik karaciğer sirozunda Zn düzeyi kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır (18). Çalışmamızda B etiyojili karaciğer sirozlu olgular ile diğer etiyojilik nedenli sirozlar arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Alkole bağlı nedenler sayıca az olduğundan bu açıdan bu grup hastalarla karşılaştırma yapılmadı. Meksika'da yapılan çalışmada serum Zn düzeyinin düşmesi karaciğer sirozunda hastalığın evresiyle ilişkili bulunmuştur (8). Yine farklı bir çalışmada serum Zn düzeyi ile albumin, bilirubin ve kolesterolle ilişkili olarak bulunmuştur (7). Çalışmamızda serum Zn düzeyi ile hastalığın evresi ve serum albumin düzeyi arasında ilişki saptadık.

Kronik karaciğer hastalığında düşük serum selenyum düzeyleri karaciğer hasarının patogenezinde önemlidir. Bu element toksik oksijen radikallerinin düzeyini kontrol etmede önemli role sahiptir (1). Karaciğer sirozunda serum düzeyi yapılan çalışmalarda düşük bulunmuştur (1,5,19). Bizim çalışmamızda da serum selenyum düzeyini kontrollere göre düşük olarak saptadık. Düşük serum selenyum düzeyi karaciğer hastalığının evresi ve albumin düzeyi ile ilişkili idi. Thuluvath ve arkadaşlarının (20) çalışmasında da albumin düzeyiyle ilişkili bulunmuştur. Selenyum metabolizması karaciğerde olmaktadır. Karaciğer hastalığı serum düzeyini etkilemektedir (19). Selenyum antioksidan etkiye sahiptir ve hücre membranları toksik oksijen metabolitlerinin zararlı etkilerinden korurlar (1,2). Bu nedenle selenyum

düşüklüğü karaciğer hastalığının ilerlemesinde önemli olabilir. Yine selenyum düzeyi açısından B etiyojili sirozlu olgular ile diğer etiyojilik nedenli sirozlar arasında anlamlı farklılık yoktu. Selenyumun serum düzey düşüklüğünün etiyojiden bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

Mn organizmada bir çok enzimin kofaktörüdür. Başlıca depolanma yeri karaciğerdedir (1,2). Otopsi popülasyonunda yapılan bir çalışmada globus pallidusta Mn konsantrasyonunun iki kat arttığı saptanmıştır (11). Kronik karaciğer hastalığında globus pallidusta magnetik rezonans dansite artışı saptanmakta ve bu dansite artışı serum düzeyi ve ekstrapiramidal sistem semptomlarıyla ilişkili olarak saptanmıştır (12,14). Bu bulgularla Mn'in hepatik ensefalopatinin patogenezinde sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Biz çalışmamızda serum Mn düzeyini gerek hepatik ensefalopati gerekse kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozunda kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık bulamadık. Bizim çalışmamızdaki hepatik ensefalopatili olguların çoğunluğu evre 1-2'den oluşmaktadır. Bu dönemde serum manganez düzeyi anlamlı oranda etkilenmeyebilir. Literatürdeki çalışmalarda otopsi popülasyonunda ve derin komadaki olgulardan oluşmaktadır (14).

Sonuç olarak; Kronik karaciğer hastalığında serum Zn ve Se düzeyinde düşme olmaktadır. Bu bizim çalışmamızda da gösterildi. Bu iki eser element bir çok metabolik süreçte yer almaktadır ve hepatik ensefalopatinin patogenezinde diğer faktörlerle birlikte etkili olabilirler. Bu nedenle kronik karaciğer hastalığı olanlarda bu iki elementin uzun süreli verilmesi yararlı olabilir. Serum manganez düzeyi karaciğer hastalığı ve hepatik ensefalopati ile ilişkisi bu çalışmada gösterilemedi. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kaplan A L, Resoe JA. Trace elements. Clinical Chemistry. Mosby Company, St. Louis Missouri; USA 1996: 535-541.
2. Draper HH, Bettger WJ. Role of nutrients in the cause and prevention of oxygen radical pathology. In: Armstrong D, ed. Free Radicals in Diagnostic Medicine. New York: Plenum Press, 1994: 269-89.
3. Dashti H, Al-Sayer H, Behbehani A. Zinc and free radicals in liver injury and cirrhosis. In: Abdulla M, ed. Metabolism of minerals and trace elements in human diseases. Smith Gordon, 1989: 71-85.

4. Malecki EA, Huttner DL, Greger JL. Manganese status, gut endogenous losses of manganese, and antioxidant enzyme activity in rats fed varying levels of manganese and fat. *Biological Trace Element Research* 1994; 42: 17-29.
5. Nomura FF, Takekoshi K. Zinc and selenium metabolism in liver cirrhosis. *Nippon-Rinsho* 1994; 52 (1): 165-9.
6. Liaw KY, Lee PH, Wu CF, Tsai JS, Shiau SYL. Zinc, copper, and superoxide dismutase in hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2260-3.
7. Pramoolsinsap C, Promvanit N, Kominder S, Lerdverasirikul P, Srianujala S. Serum trace metals in chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma in Thailand. *J Gastroenterol* 1994; 29 (5): 610-5.
8. Poo SL, Rosa S, Romera R, Rodriguez F, Silencio JL, Muñoz R, Bourges F, Uribe M. Serum zinc concentrations in two cohorts of 153 healthy subjects and 100 cirrhotic patients from Mexico city. *Dig Dis* 1995; 13 (2): 136-42.
9. Bresci G, Parisi G, Banti S. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: a long term treatment. *Eur J Med* 1993; 2 (7): 414-6.
10. Capocaccia L, Merli M, Piat C, Servi, Zullo A, Riggio O. Zinc and other trace elements in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23 (6): 386-91.
11. Layrargues GP, Shapcott D, Spahr L, Butterworth RF. Accumulation of manganese and copper in pallidum of cirrhotic patients: Role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab-Brain-Dis* 1995; 10 (4): 353-6.
12. Butterworth RF, Spahr L, Fontaine S, Layrargues GF. Manganese toxicity, dopaminergic dysfunction and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1995; 10 (4): 259-67.
13. Sherlock S, Dooley J. Nutritional and metabolic liver disease. In: Sherlock S, Dooley J, eds. *Diseases of the liver and biliary system*, 9th Edn. London: Blackwell Scientific Publications, 1997:87-102.
14. Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H. Manganese and chronic encephalopathy. *Lancet* 1995; 346:270-4.
15. Amk H, Değertekin H. Hepatik ensefalopatide serum çinko düzeyleri. *Türk J Gastroenterol* 1996; 7 (suppl 1): 82.
16. Arakawa Y, Suzuki K, Oyama R, Moriyama M. Methods and clinical significance of an oral tolerance test of essential trace element, especially an oral tolerance test. *Nippon-Rinsho* 1996; 54 (1): 162-71.
17. Gür G, Bayraktar Y, Özer D, Kayhan B. Hepatic zinc content in chronic liver diseases due to hepatitis b virus. *Hepatology* 1997; 26 (suppl 1): 124.
18. Ünal A, Yılmaz Z, Gürbüz D, Unsal B, Karaca H, Erciyes F, Atay A, Koşay S. Alkolik karaciğer hastalıklarında serum çinko düzeyleri. 2. Ulusal Hepatoloji Kongresi özet kitabı 5-7 Haziran 1997: 127.
19. Mc Clain CJ, Marsano L, Burk RF, Bacon B. Trace metals in liver disease. *Semin-Liver-Dis* 1991; 11(2):321-39.
20. Thuluvath PJ, Triger DR. Selenium chronic liver disease. *J Hepatol* 1992; 14 (2-3): 176-82.