

ÇEŞİTLİ KARACİĞER HASTALIKLARINDA BAKIR-ÇİNKO VE ALKALEN FOSFATAZ DÜZEYLERİNİN TANI DEĞERLERİ ÜZERİNE BİR ÇALIŞMA

Dr. Aydoğan ALBAYRAK (x)
Dr. Arif YILMAZ (xx)
Dr. Mehmet GÜNDOĞDU (xxx)
Dr. Mehmet ÇELEBİ (xxxx)

ÖZET :

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastahanesi İç Hastalıkları ve Genel Cerrahi kliniklerine Eylül 1985-Nisan 1986 tarihleri arasında yatırılan sirozlu 15, hepatomalı 10, metastatik karaciğer kanserli 10 ve karaciğer kist hidatikli 15 hasta alındı. Kontrol grubunu 20 kişi oluşturunuyordu.

Bu olgularda serum bakır, çinko düzeyleri atomik absorbsiyon metoduyla, alkalen fosfataz düzeyi ise Bassey-Lowry-Broch metoduyla tesbit edilerek kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastalık gruplarında serum bakır ve alkalen fosfataz düzeyleri kontrol grubuna oranla yüksek, serum çinko düzeyleri ise düşük tesbit edildi. Bu değerlere ait farklar istatistiki olarak çok anlamlı bulundu.

GİRİŞ :

Ortalama 70 kg ağırlığı olan bir erişkinde, total miktarı 4 gr dan az olan metallerde eser elementler denir (1,2). Doku ve organların birçok fonksiyonlarını bozan kanserin, bu elementlerin emilimini, kompartımanlardaki konsantrasyonlarını ve atılımlarını dolaylı ya da dolaysız şekilde etkilemesini beklemek doğaldır.

Karaciğerin yer kaplıyan malign hastalıklarında ve parankim yetersizliğinde eser elementlerin serum düzeylerinin, hastalığın tanısında ve prognoza etkileri

x : Vakıf Guraba Hast. İç Hast. Kl. Şefi (Prof. Dr.)

xx : Atatürk Ün. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Uzmanı

xxx : Atatürk Ün. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı üyesi (Doç. Dr.)

xxxx : Erzurum Numune Hast. İç Hastalıkları Uzmanı

olabileceği bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür (3-6). Öte yandan, bazı bulgu beraberliklerinin ve bilhassa serum bakır ve alkalin fosfataz düzeylerinin çok yükseldiği durumlarda, muhtemel bir hepatik metastazın varlığı vurgulanmıştır (3,4). Bu noktadan hareket edilerek, karaciğerin yer işgal eden hastalıklarında ve parankim yetersizliğinde serum bakır, çinko ve alkalin fosfataz değerlerinde ne gibi değişikliklerin olduğu araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, Eylül 1985-Nisan 1986 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastahanesi İç Hastalıkları ve Genel Cerrahi Kliniklerine başvuran 15 hepatik fibröz, 10 hepatoma, 10 metastatik karaciğer kanseri ve 15 karaciğer kist hidatikli hasta ile, hiçbir şikayeti olmayan 20 kişilik kontrol grubu üzerinde gerçekleştirildi.

Hastaların tanısına ışık tutması bakımından rutin tetkiklerin yanısıra, karaciğer fonksiyon testleri, özellikle hepatik fibrözlü hastalarda karaciğer iğne biyopsisi, BSP tayini ve tüm olgularda batin ultrasonografisi, gerekli radyografik tetkikler, Casoni deri testi, Weinberg aglutinasyonu yapıldı. Kist hidatikli hastaların ve malinite düşünülen olguların bir kısmının postoperatif ameliyat notları yakinen takip edildi.

Alkalin fosfataz değerleri, Basse-Lowry-Brock metodu ile, serum çinko ve bakır düzeyleri ise atomik absorpsiyon spektrofotometresiyle (Perkin-Elmer, model 107) hastahanemiz biyokimya laboratuvarında tayin edildi.

BULGULAR :

Çalışmamız 50 hasta, 20 kontrol olmak üzere toplam 70 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Hastaların yaş ve cinslerine göre dağılımı tablo I de gösterilmiştir.

TABLO I: Hastaların yaş ve cinslere göre dağılımı.

Tanı	Cins	Yaş grupları			Toplam	%
		15-34	35-54	55-74		
Kist Hidatik	Erkek	4	2	—	6	12
	Kadın	6	2	1	9	18
Met. Kc. Ca.	Erkek	—	6	1	7	14
	Kadın	—	3	—	3	6
Hepatoma	Erkek	—	3	4	7	14
	Kadın	—	3	—	3	6
Siroz	Erkek	2	7	1	10	20
	Kadın	2	2	1	5	10

Kontrol grubuna aldığımız sağlıklı kişiler 25-40 yaşları arasında olup hepsi erkekti. Çalışmamızdaki herbir parametreye ait değerler kist hidatik grubu için tablo 2 de, metastatik karaciğer ca. grubu için tablo 3 de, hepatoma grubu için tablo 4 de, hepatik fibröz grubu için tablo 5 de ve kontrol grubu için de tablo 6 da verilmiştir.

TABLO 2: Kist hidatik grubundaki hastaların serum bakır, çinko ve alkalin fosfataz değerleri.

No	Yaş	Bakır	Çinko	Alkalin Fosfataz
1	22 E	190	130	170
2	17 E	170	80	64
3	25 K	150	90	65
4	33 K	190	60	86
5	18 K	230	80	76
6	30 E	90	130	40
7	65 K	180	60	38
8	30 E	150	60	80
9	32 K	130	90	66
10	40 E	140	40	88
11	40 K	130	80	156
12	30 K	130	70	70
13	45 K	120	70	62
14	40 K	160	75	70
15	15 E	180	70	66
Ortalama :		156±35	79±24	77,8±36

Normal değerler: Bakır; 70-150 mikrogram/100 ml

Çinko; 80-140 mikrogram/100 ml

Alkalin fosfataz; 10-50 U/L

TABLO 3: Metastatik karaciğer ca. grubundaki hasta'ların serum bakır, çinko ve alkalin fosfataz değerleri.

No	Yaş	Bakır	Çinko	Alkalin Fosfataz
1	50 E	180	60	90
2	55 E	220	30	166
3	52 E	170	60	308
4	40 E	230	80	200
5	50 K	160	70	180
6	64 E	90	60	148
7	40 K	160	90	220
8	44 K	150	40	180
9	37 E	210	80	280
10	69 E	240	60	180
Ortalama :		177±46	61±18	195±62

TABLO 4: Hepatoma grubundaki hastaların serum bakır çinko ve alkaleen fosfataz değerleri.

No	Yaş	Bakır	Çinko	Alkaleen Fosfataz
1	48 E	170	70	140
2	60 E	140	60	266
3	64 E	170	130	130
4	51 E	110	160	180
5	50 K	130	50	180
6	70 E	170	80	186
7	35 E	160	40	170
8	45 K	200	60	220
9	66 E	170	50	156
10	46 K	220	70	146
Ortalama :		161±34	79±37	169±50

TABLO 5: Hepatik fibröz grubundaki hastaların serum bakır, çinko ve alkaleen fosfataz değerleri.

No	Yaş	Bakır	Çinko	Alkaleen Fosfataz
1	15 K	100	40	50
2	40 E	140	80	86
3	40 E	110	20	50
4	35 K	100	70	86
5	50 E	100	70	66
6	37 E	140	60	60
7	15 E	140	30	50
8	37 E	140	80	80
9	50 E	110	60	46
10	37 E	90	100	82
11	40 K	220	50	100
12	18 E	130	80	140
13	30 K	100	70	66
14	33 E	170	65	64
15	70 K	180	90	56
Ortalama :		131±41	66±23	71±26

TABLO 6: Kontrol grubundaki sağlam kiřilerin serum bakır, çinko ve alkalen fosfataz değerleri.

No	Yaş	Bakır	inko	Alkaleen Fosfataz
1	26 E	130	130	40
2	25 E	70	130	30
3	24 E	120	120	34
4	25 E	140	110	40
5	24 E	100	120	36
6	25 E	120	120	32
7	25 E	100	130	30
8	24 E	140	180	28
9	26 E	128	120	30
10	24 E	140	150	22
11	24 E	100	120	26
12	30 E	110	100	28
13	29 E	80	120	30
14	30 E	110	50	32
15	36 E	150	80	30
16	30 E	110	90	26
17	40 E	150	130	30
18	33 E	130	100	26
19	37 E	180	80	32
20	37 E	140	110	28

TABLO 7: Çalışmaya alınan hasta gruplarının ve kontrollerin ortalama serum bakır, çinko ve alkaleen fosfataz düzeyleri ($\bar{X} \pm SD$)'nin karşılaştırılması.

Gruplar	Olgu sayısı	Bakır	inko	Alk. Fosfataz
K. Hidatik	15	156 $\pm$ 35	79 $\pm$ 24	77,8 $\pm$ 36
Met. Kc. ca.	10	177 $\pm$ 46	61 $\pm$ 18	195 $\pm$ 62
Hepatoma	10	161 $\pm$ 34	79 $\pm$ 37	169 $\pm$ 50
Siroz	15	131 $\pm$ 41	66 $\pm$ 23	71 $\pm$ 26
Kontrol	20	123 $\pm$ 30	118 $\pm$ 32	30 $\pm$ 5

TABLO 8: Hastalık gruplarının ve kontrol grubunun kendi aralarında istatistiki olarak karşılaştırılması.

Karşılaştırılan gruplar	Bakır		Çinko		Alkalen Fosfataz	
	t	p	t	p	t	p
Kist hidatik Kontrol	2,910	$p < 0,01$	4,097	$p < 0,001$	4,946	$p < 0,001$
Met. Kc. Ca. Kontrol	3,317	$p < 0,01$	6,182	$p < 0,001$	8,308	$p < 0,001$
Hepatoma Kontrol	2,930	$p < 0,01$	2,830	$p < 0,01$	8,757	$p < 0,001$
Siroz Kontrol	0,659	$p > 0,05$	5,577	$p < 0,001$	2,299	$p < 0,05$
Kist hidatik Met Kc. Ca.	1,213	$p > 0,05$	2,093	$p < 0,05$	5,336	$p < 0,001$
Kist hidatik Hepatoma	0,351	$p > 0,05$	0,000	$p > 0,05$	4,940	$p < 0,001$
Kist hidatik Siroz	1,777	$p > 0,05$	0,470	$p > 0,05$	0,507	$p > 0,05$
Met. Kc. Ca. Siroz	2,518	$p < 0,05$	0,637	$p > 0,05$	5,894	$p < 0,001$
Hepatoma Siroz	2,492	$p < 0,05$	0,963	$p > 0,05$	5,659	$p < 0,001$
Met. Kc. Ca. Hepatoma	0,869	$p > 0,05$	1,368	$p > 0,05$	1,033	$p > 0,05$

Tablo 7 de görülebileceği gibi ortalama bakır seviyeleri bütün hasta gruplarında kontrol grubuna oranla yüksek bulundu. İstatistiki olarak bu değerler anlamlı idi. Çinko için ise bütün hasta gruplarındaki ortalama değerler kontrol grubuna oranla düşük bulundu, bu düşüklük hepsinde istatistiki olarak anlamlıydı. Olguların serum alkalen fosfataz enzimi ortalama seviyeleri, kontrol grubuna oranla önemli derecede yüksek tesbit edildi.

TARTIŞMA :

Hastalara ait gruplar ile kontrol grubu arasında yaptığımız istatistiki çalışmalarda tüm hastalık gruplarında ortalama serum bakır ve alkalen fosfataz seviyeleri kontrol grubuna oranla yüksek bulundu. Bu değerler istatistiki olarak çok önemliydi ($p < 0,001$). Aksine hastalık gruplarına ait ortalama serum çinko düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulundu. Bu değer farkı da istatistiki olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Eser elementler ve neoplastik hastalıklarla ilgili literatürler gözden geçirildiği zaman sulardaki eser elementlerden nikel ile ağız ve barsak kanserleri, arsenik ile larinks ve göz kanserleri, berilyum ile kemik kanserleri arasında ilişkiler olabileceği bildirilmiştir(7).

Lösemili hastalarda plazma bakır seviyesinin yüksek, çinko seviyesinin düşük olduğu tesbit edilmiş olup, akut lösemili bir grup hastada kemik iliğindeki blast artışı ile serum bakır seviyesi arasında bir paralelizm olduğu bildirilmiştir(8).

Lenfomalı hastaların bir kısmında tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum bakır, çinko ve magnezyum düzeyleri incelenmiş ve tedavi sonrası serum bakır

seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı, çinko ve magnezyum düzeylerinin ise önemli değişiklik göstermediği rapor edilmiştir (9).

Gastrointestinal sistem kanserlerinde ortalama serum bakır düzeyi yüksek, çinko düzeyi düşük bulunmuştur. Ortalama Cu/Zn oranının yüksek olduğu gözlenmiş olup, bu oranın metastatik karaciğer kanserlerinde çok yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Serum Cu/Zn oranının tümörün yayılımıyla doğru orantılı olduğu ve bunun klinik olarak önemli bulunduğu ve prognozun iyi olmadığını gösterdiği bildirilmiştir (6).

Lefkowitz ve ark. (5) ile Gorodetsky ve ark. (4) nın yaptıkları çalışmalarda gerek primer karaciğer Ca.larda gerekse de metastatik karaciğer Ca. larda serum bakır seviyeleri yüksek, çinko seviyeleri ise düşük olarak bulunmuştur.

Miato ve ark. karaciğer Ca. lı 36 olgu ile sirozlu 47 olguda serum bakır, çinko ve fibrinojen düzeylerini incelemişler; kanserlerde serum bakır düzeyinin çok yükseldiğini (200, $5 \pm 47,17$ mikrogram/dL), sirozda ise bu düzeyin (121,40 $\pm 25,90$ mikrogram/dL) olduğunu ve bu değerlere ait farkların istatistiki olarak anlamlı bulunduğunu ($p < 0,001$) bildirmişlerdir.

Aynı araştırmacılar sirozla kombine olgularda da serum bakır düzeyinin çok yüksek olduğunu (181,90 $\pm 44,60$ mikrogram/dL) belirtmişlerdir(3).

Bu durum; sirozla kanser arasındaki ayırıcı tanıda önemli bir kriter olarak ifade edilmiştir. Yine aynı kişiler tümör dokusunun rezeksiyonundan sonra serum bakır düzeyinin azaldığını ve serum bakır değerinin tümörün büyüklüğü ile doğru orantılı olduğunu bildirmişler ve ortalama serum bakır seviyesi 200 mikrogram /dL den düşük olan hastaların % 85 inin 1 yıldan fazla yaşadığını ifade etmişlerdir.

Bu çalışmacılar, karaciğer tümörlerinde serum bakırının ve alkalin fosfataz değerlerinin sirozlu olgulara oranla çok yükseldiğini, total bilirubinle ilişkisinin bulunmadığını, serum çinko düzeyinin ise her iki hastalık grubunda da azaldığını ancak inflamatuvar hastalık olmaksızın sirozlu olgularda serum bakır değerinin 170 mikrogram/dL den yüksek olmasının tümör varlığının lehine olduğunu; fakat serum bakır seviyesi 170 mikrogram/dL nin altında ise %97 ihtimalle tümör olamayacağını ifade etmişlerdir.

Bulgularımız, Lefkowitz, Gorodetsky, Miatto ve ark. nın yaptıkları çalışmaların sonuçlarına dikkati çekecek şekilde uygunluk göstermektedir.

Bizim çalışmamıza ait kanserli olguların 10 u hepatoma, 10 u ise metastatik karaciğer Ca. idi. Biz metastatik karaciğer Ca. olgularında ortalama serum bakır düzeyini hepatoma grubuna oranla daha yüksek bulduk. Kontrol grubuna göre ortalama serum bakır düzeyi ise çok yüksekti (169 ± 46 mikrogram/dL). Bulgularımızın ortalama değerleri de istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0,001$).

Hastalık gruplarımıza ait ortalama çinko düzeyleri de kontrol grubuna oranla çok düşük bulunmuş olup buna ait farklar da yine istatistiki olarak çok önemli idi ($p<0,001$).

Hepatoma grubuna ait olgularda da aynı şekilde kontrol grubuna oranla ortalama serum bakır düzeyi çok yüksek bulundu. Olguların ortalama serum çinko düzeyinde ise önemli ölçüde düşüklük mevcuttu ve bu iki değer, istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Her iki hasta grubuna ait ortalama serum alkalen fosfataz değerleri de kontrol grubuna oranla çok yüksek bulundu. Bu değerlerin de istatistiki olarak önemli fazlaydı ($p<0,001$).

Metastatik karaciğer Ca. ile hepatoma grubuna ait serum bakır, çinko ve alkalen fosfataz düzeylerinin kendi aralarında karşılaştırılması sonucu elde edilen değerler istatistiki olarak önemli değildi ($p>0,05$).

Kronik aktif hepatitli, alkolik ve primer biliyer sirozlu hastalarda serum çinko düzeylerinde azalma tesbit edilmiştir. Çinko düzeyinin düşük olmasının nedenlerinden biri; sirozlu olgularda kan proteininin (özellikle albumin) düşük ve çinkonun % 65'inin kan proteinlerine bağlı olması nedeniyle plazma çinko seviyesinin düşük olmasıdır. Bir diğer sebep ise sirozlu olgularda özellikle alkolik sirozlularda uzun süre alınan alkolün çinko absorpsiyonunu bozması ve ayrıca alkolik sirozlularda idrarla atılan çinko miktarının artmasıdır (10).

Valberg ve ark. kronik aktif hepatit, kronik persistant hepatit ve postnekrotik sirozlu hastalarda serum bakır düzeyini kontrol grubuna göre yüksek, ortalama çinko değerini ise kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde düşük bulmuş olup, farkların istatistiki olarak her hastalık grubu için önemli olduğu ($p<0,001$) kaydedilmiştir. Sonuçta Valberg ve ark. düşük çinko absorpsiyonunun dekompanse alkolik sirozlarda çinko yetmezliğine katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir (11).

Miatto ve ark. sirozlu olgularda serum bakır düzeyinin 170 mikrogram/dL nin üzerinde olması halinde olguda çok muhtemel sirozla kombine tümör bulunması ihtimalini ve bu yönden mutlaka araştırılmasının gerektiğini, tanı ve prognoz için de iyi bir indeks olabileceğini ifade etmişlerdir(3).

Sullivan ve ark. kliniği ağır olan sirozlu olguların serum çinko düzeylerinin çok düşük, buna karşılık serum çinko düzeyinin normal olduğu olgularda klinik durumun kısmen daha iyi seyrettiğini ifade etmişlerdir(12).

Yaptığımız çalışmanın sonucu, yukarıda bahsedilen çalışmalarla uyumluluk içindeydi.

Hepatik fibrözlü 15 olguda, serum bakır düzeyi kontrol grubuna oranla yüksekti ancak bu değerlerin istatistiki anlamı yoktu ($p>0,05$). Çinko düzeyi ise

kontrol grubuna oranla çok düşük bulundu, bu değerlere ait fark istatistiki olarak çok anlamlıydı ($p < 0,001$). Alkalen fosfataz düzeyleri ise aynı şekilde kontrol grubuna oranla yüksek bulundu. Bu değer de istatistiki olarak önemliydi ($p < 0,05$).

Kist hidatik ve eser elementlerle ilgili çalışmalara rastlıyamadık. Kist hidatikli olgularımızın hepsinde ortalama bakır ve alkalen fosfataz değerleri kontrol grubuna oranla yüksek, serum çinko düzeyleri ise düşük olarak bulundu. Bu değerlerimizin istatistiki değerleri de önemliydi.

Hepatomalı olgularımızda kontrol grubuna oranla, serum bakır ve alkalen fosfataz değerleri çok yüksek; çinko düzeyleri ise düşük bulundu. Bu sonuç da istatistiki olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).

Metastatik karaciğer Ca. lı olgularda da serum bakır ve alkalen fosfataz seviyeleri, kontrol grubuna oranla yüksek, çinko değerleri düşük bulundu. Bu sonuçlar da önemliydi ($p < 0,001$).

Gruplar kendi aralarında karşılaştırılacak olursa; hepatoma ile kist hidatik grupları arasındaki serum bakır ve çinko değerlerine ait farklar önemli değilken ($p > 0,05$), alkalen fosfataz değerlerine ait fark önemli bulundu ($p < 0,001$).

Metastatik karaciğer kanserleri ile hepatoma grupları arasındaki serum bakır, çinko ve alkalen fosfataz değerlerine ait farklar istatistiki olarak önemli değildi ($p > 0,05$).

Metastatik karaciğer kanserleri ile siroz grupları arasındaki serum bakır düzeylerine ait farklar önemli ($p < 0,05$); ortalama çinko değerlerine ait farklar ise önemsiz ($p > 0,05$); her iki hastalık grubu arasındaki ortalama alkalen fosfataz değerlerine ait farklar ise çok önemliydi ($p < 0,001$).

Aynı şekilde hepatoma ile siroz grupları arasındaki ortalama serum bakır değerlerine ait farklar önemli ($p < 0,05$); çinko değerlerine ait farklar önemsiz ($p > 0,05$) ve alkalen fosfataz değerlerine ait farklar ise istatistiki olarak çok önemli bulundu ($p < 0,001$).

Kist hidatik ile siroz grupları arasındaki serum bakır, çinko ve alkalen fosfataz değerlerine ait farklar ise önemsizdi ($p > 0,05$).

Metastatik karaciğer kanseri ile kist hidatik grupları arasındaki serum bakır değerlerine ait farklar önemsiz ($p > 0,05$); çinko değerlerine ait farklar önemli ($p < 0,05$); alkalen fosfataz değerlerine ait farklar ise çok önemli ($p < 0,001$) bulundu.

Sonuç olarak, eser elementlerin ve alkalen fosfataz serum düzeylerinin karaciğerde yer işgal eden hastalıkların ve parankim yetersizliğinin erken tanısında ve prognozu hakkında yararlı olabileceği söylenebilir.

Özellikle serum bakır ve alkalin fosfataz düzeylerinin çok yüksek olduğu (170 mikrogram/dL) sirozlu olgularda çok muhtemelen karaciğerde primer tümörün geliştiği, siroz olmaksızın aynı değerler söz konusu olduğu zaman ise metastatik karaciğer tümörü düşünülmesinin doğru olacağı kanısındayız.

SUMMARY :

A STUDY ON SERUM COPPER, ZINC, AND ALKALINE PHOSPHATASE LEVELS AND ON ITS DIAGNOSTIC VALUE IN DIFFERENT HEPATIC DISEASE

Fifteen patients with cirrhosis, 10 with hepatoma, 10 with metastatic hepatic carcinoma, and 15 with hepatic hydatid disease, who were admitted Atatürk University Medicine School Research Hospital Internal Medicine Department and General Surgery Department, were included in this study. The control group was composed of 20 healthy males.

In all subjects, serum copper and zinc levels were measured with atomic absorption spectrophotometer, and alkaline phosphatase levels with Bassey-Lowry-Broch method. The results of the patients were compared with those of controls.

Serum copper and alkaline phosphatase levels were higher in all patient groups than in control group. However serum zinc levels were lower.

The differences were of statistically significance.

YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Herkin JG. Trace Elementa, Asselective survey. Clin Chem 21/4: 476-500, 1975.
2. Tuncel S. Erzurum ve çevresinde sağlam şahıslarda serum Mg, Fe, Zn ve Cu değerleri, Uzmanlık tezi, Erzurum 1980.
3. Miatto O, Casoril M, Bellisola G, Gorrocher R. Diagnostic and prognostic value of serum copper and plasma fibrinojen in hepatic carcinoma. Cancer 55: 774-778, 1985.
4. Garodetsky R, Fuks Z, Sulkes A, Hagai G, Weshler Z. Correlation of erythrocyte and plasma levels of zinc, copper and iron with evidence of metastatic spread in cancer patients. Cancer 55: 779-787, 1985.
5. Lefkowitch JH, Muschel R, Drice JB, Marbor C, Brounhui S. Copper and copper -binding protein in fibrolamellar liver cell carcinoma. Cancer 51: 97-100, 1983.

6. Burch RE, Sullivan JF. Diagnosis of zinc, copper and manganese abnormalities in men. *Med Clin North Amer.* 60: 665-670, 1976.
7. Tekinalp G. Hodgkin lenfomalı olgularda serum ve doku Cu, Zn, Mg değerleri ve Zn absorbsiyon testi. Doęentlik tezi, Ankara, 1980.
8. Karcioęlu ZA, Sarper RM, Rinsvelt V, Guffery JA, Fink RM. Trace element concentration in renal cell carcinoma, *Cancer*, 42: 1330, 1978.
9. Bahadır Y. Lenfomalı hastalarda klinik evre ve histopatolojik tanıya gre tedavi öncesi ve sonrası serum Cu, Zn, Mg düzeylerinin değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, Erzurum, 1981.
10. Keeling DWN, Jones RB, Hilton, PJ, Tothompson RD. Reduced leucocyte zinc in liver disease. *Gut* 21: 561-565, 1980.
11. Valberg LS, Flanagan DR, Ghent CN, Chamberlain NJ, Zinc absorption and leucocyte zinc in alcoholic and non alcoholic cirrhosis. *Dig Dis and Sci* 30/4: 329-33, 1985.
12. Sullivan JF, Heaney RD. Zinc metabolism in alcoholic liver disease. *The Am J of Clin Nutritions* 23: 170-177, 1970.