

## TIKANMA SARILIĞINDA SERUM VE KARACİĞER ÇİNKO-BAKIR DÜZEYLERİNİN KARACİĞER HISTOPATOLOJİSİ İLE İLİŞKİSİ

Yücel Arıştaş\*, Burhan Kerküklü\*\*, Olcay Kandemir\*\*\*, Sabahattin Muhtaroğlu\*\*\*\*, Abdullah Sağlam\*, Nihat Bengisu\*, Muzaffer Üstüdal\*\*\*\*\*

**Özet:** Bu çalışma, Temmuz 1988-Temmuz 1990 tarihleri arasında Genel Cerrahi Anabilim Dalına müraacat eden 15 benign natürlü tıkanma sarılığı olan hasta ile 15 malign natürlü tıkanma sarılığı olan hasta ve 15 taşlı kolesistitli hasta üzerinde yapıldı. Bu üç grubun tamamında, preoperatif ve postoperatif dönemlerde hastaların hem serumlarında hem de karaciğer dokularında çinko ve bakır düzeyleri ölçülerek histopatolojik bulgularla ilişkisi araştırıldı. Çalışmamızda benign ve malign natürlü tıkanma sarılığı olan hastaların hem serumlarındaki hem de karaciğer dokularındaki çinko değerlerinde anlamlı bir farklılık tesbit edilmedi. Buna mukabil benign ve malign tabiatlı tıkanma sarılıklı hastaların hem serumlarında hem de karaciğer dokularındaki bakır düzeyleri kontrol grubu hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Özellikle malign tabiatlı tıkanma sarılıklı evre IV'deki hastalarda karaciğerdeki histopatolojik değişikliklere paralel olarak serum ve karaciğer dokusu bakır düzeylerinin daha yüksek olduğunu ve safra yollarının drenajından sonra serum bakır düzeylerinin anlamlı derecede düştüğünü de tesbit ettik.

**Anahtar kelimeler:** Tıkanma sarılığı, çinko, Bakır

**The serum and the liver zinc and copper levels in the obstructive jaundice and their relations with liver histopathology.**

**Summary:** This study was carried out in 15 patients with benign obstructive jaundice, in 15 patients with malignant obstructive jaundice and in 15 patients with calculous cholecystitis in the Department of General Surgery between July 1988 and July 1990. The serum and the liver zinc and copper levels of the three groups were determined in the preoperative and postoperative periods and their relations with the histopathological findings are investigated. Comparing to the control groups no statistical difference was observed both in the serum and the hepatic tissue zinc levels, neither in the malignant nor in the benign obstructive jaundice group. Whereas both of the serum and the hepatic tissue levels of the copper were found higher in patients with either malignant or benign obstructive jaundice comparing to the control group. Particularly in the malignant obstructive group with Stage IV, the serum and the tissue copper levels were higher than the others, parallel to the hepatic histopathological changes which decreased significantly after the drainage of the biliary tract.

**Key words:** Obstructive jaundice, zinc, copper

\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanı

\*\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Uzmanı

\*\*\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Uzmanı.

\*\*\*\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Öğretim Üyesi

Bazı elementler, dokularda çok az miktarda bulunmalarına karşın, yaşamın sürdürülmesi, büyüme ve çoğalma için gereklidirler (1,12,14,15). Bunlara iz(eser) element ismi verilmektedir.

Bunların kanserdeki rolü tam olarak bilinmemektedir.

Elementlerin canlı hücrelere girerek, anabolik ve katabolik enzim kinetiklerini hızlandırarak veya yavaşlatarak hücrelerde bir takım bozukluklara neden oldukları ileri sürülmektedir (1,10,12,17). Bazı epidemiyolojik çalışmalarda, kanserli hastaların serum ve tümör analizlerinde kanser ile iz elementler arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir (2).

Biyolojik enzim sistemleri için gerekli olan iz elementlerin bazı enzim aktiviteleri göz önüne alındığında, neoplazi ile sonuçlanan hücresel bozukluklarda bu elementlerin yoğunluklarında değişiklikler olabileceği beklenebilir (14).

Cerrahi hastalıklar arasında önemli bir yer tutan benign ve malign tabiatlı tıkanma sarılıklı hastalarda preoperatif dönemde serum çinko ve bakır düzeylerinin ne gibi farklılıklar gösterdiğinin incelenmesi çalışmamızın birinci amacıdır. Serum çinko ve bakır düzeylerinin kontrol grubuna göre farklı bulunması halinde, drenajın sağlanmasını esas alan cerrahi işlemleri takiben bu değerlerin normale dönüp dönmediğinin araştırılması çalışmamızın ikinci amacını oluşturmaktadır. Bu arada çok sayıda enzimin imal edildiği yer olarak bilinen karaciğer mikroskopisinde tesbit edilen değişiklikler ile tıkanma sarılığının şiddeti ve karaciğer dokusundaki çinko ve bakır konsantrasyonları arasındaki ilişki de bu çalışmamızın içerisinde değerlendirilmiştir.

## **MATERYAL ve METOD**

Bu çalışma Temmuz 1988-Temmuz 1990 tarihleri arasında Anabilim Dalımıza müracaat

eden 15 benign natürlü tıkanma sarılığı olan hasta ile 15 malign natürlü tıkanma sarılıklı hasta ve 15 taşlı kolesistilli hasta üzerinde yapıldı. Hastalardan ameliyattan bir gün önce ve bir ay sonra, serumda çinko ve bakır düzeylerinin tayini için kan örnekleri alındı. Ayrıca hastalardan karaciğer dokusunda çinko, bakır çalışmaları ve histopatolojik tetkik için ameliyat sırasında kama biyopsi şeklinde ortalama bir gram ağırlığında karaciğer doku örnekleri alındı. Hastaların hepsinde genel anestezi ajanı olarak etrane kullanıldı. Her üç gruptaki hastanın tamamında serum çinko-bakır, karaciğer çinko-bakır seviyeleri tayini yapıldı. Hastaların tümünde preoperatif ve postoperatif 30. günde total bilirubin, alkalin fosfat, SGOT ve SGPT tayini için kan örnekleri alındı.

Alınan karaciğer doku örnekleri önce serum fizyolojikle, sonra da tridistile deiyonize su ile yıkandıktan sonra ikiye ayrılarak bir parçası histopatolojik inceleme amacıyla Patoloji Anabilim Dalına verilirken, diğer kısmı deiyonize polistiren tüpler içinde ve -20 derecede inceleme gününe kadar derin dondurucuda saklandı. Serum ve karaciğer dokusunda çinko ve bakır tayinlerinde atomik absorpsiyon spektrofometri yöntemi kullanıldı. Doku örneklerinde dilüsyon faktörü hesaba katılarak Zn,Cu konsantrasyonlarının hesap edilmesi şu formüle göre yapıldı (20).

Solusyondaki iz element  
(mg/1) x ölçülen solüsyon

hacmi (ml)

Iz element= \_\_\_\_\_  
(mg/g kuru doku) Gram olarak örnek doku ağırlığı

Karaciğerin Hematoksilen+Eosin'le yapılan histopatolojik incelenmesinde patolojinin derecesi ile orantılı olmak üzere beş evre tarif edildi:

Evre 0: Doku örneklerinde herhangi bir histo

patolojik değişiklik yok.

Evre I: Kolanjit veya portal hepatit ile birlik-  
te safra duktus proliferasyonu.

Evre II: Periportal fibrosis veya infiltrasyon  
ve safra duktus proliferasyonu.

Evre III: Septal fibrosis ve köprüleşme nekro-  
zu.

Evre IV: Sekonder bilier siroz.

İstatistiksel analizlerde Student t testi uygulan-  
dı.

## BULGULAR

Benign tıkanma sarılığı olan 15 hastadan

**Tablo I:** Benign ve malign natürlü tıkanma sarılığı olan hastalar ile taşı kolesistitli hastaların preoperatif ve postoperatif serum çinko değerleri

Vaka No n=15	Taşlı kolesistitli hastalar		Benign tıkanma s. olan hastalar		Malign tıkanma s. olan hastalar	
	Preop mg/dl	Postop mg/dl	Preop mg/dl	Postop. mg/dl	Preop mg/dl	Postop mg/dl
1	115	112	100	106	116	103
2	112	118	116	115	113	101
3	98	110	124	113	101	109
4	113	99	115	114	103	119
5	95	96	116	112	101	118
6	109	105	101	99	103	115
7	101	103	118	110	119	103
8	105	99	114	112	112	111
9	110	120	106	102	98	93
10	109	95	98	94	114	104
11	102	117	109	115	99	105
12	104	95	99	115	113	115
13	117	97	111	105	113	112
14	114	99	96	117	99	113
15	115	120	118	119	110	105
X	107.93	105.67	109.4	109.87	107.6	108.4
SD	6.77	9.59	8.83	7.17	7.19	7.19
Sx	1.77	2.48	2.28	1.85	1.86	1.86

14'ünde olay koledok taşına, birinde ise kist hidatik vesikülüne bağlı idi. Malign natürlü tıkanma sarılıklı 15 hastadan 11'inde Klatskin tümörü, 4'ünde ise pankreas başı karsinomu vardı.

Tıkanma sarılıklı hastalarla kontrol grubu hastaların preoperatif ve postoperatif serum çinko değerleri Tablo I'de gösterilmiş olup, her grubun ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası değerleri arasında fark olmadığı gibi, gruplararası da istatistiksel anlamda bir fark bulunmamıştır.  $p>0.05$

Benign ve malign tıkanma sarılığı olan hastalar ile taşlı kolesistitli hastaların serum bakır değerleri Tablo II'de gösterilmiştir.

**Tablo II:** Benign ve malign tıkanma sarılığı olan hastalar ile taşlı kolesistitli hastaların preoperatif ve postoperatif serum bakır değerleri

Vaka No n=15	Taşlı kolesistitli hastalar		Benign tıkanma S. olan hastalar		Malign tıkanma s. olan hastalar	
	Preop mg/dl	Postop mg/dl	Preop mg/dl	Postop mg/dl	Preop mg/dl	Postop mg/dl
1	115	105	163	96	166	128
2	110	116	152	85	130	129
3	114	113	138	73	139	125
4	101	116	149	115	152	110
5	110	112	144	89	160	126
6	109	117	147	83	164	108
7	102	106	150	99	143	108
8	101	105	160	97	142	121
9	115	114	141	117	158	128
10	118	112	143	69	151	107
11	105	109	125	85	154	105
12	111	113	128	70	155	110
13	113	114	121	97	165	109
14	116	110	115	80	158	117
15	105	115	148	95	165	111
X	109.67	111.8	141.6	90	153.47	116.6
SD	5.68	3.99	13.92	14.45	10.79	8.75
Sx	1.47	1.03	3.59	3.73	2.79	2.26

Bu tablonun incelenmesinde kontrol grubunun preoperatif ve postoperatif serum bakır değerleri arasında bir fark bulunmazken benign ve malign tıkanma sarılıklı hastalarda daha yüksek olan preoperatif serum bakır değerlerinin drenaj işleminden sonra anlamlı bir şekilde düştüğü dikkati çekmektedir ( $p<0.01$ ).

Malign ve benign tıkanma sarılıklı hastalarda preoperatif serum bakır değerleri kontrol grubundan daha yüksektir ( $p<0.01$ ). Malign tabiatlı tıkanma sarılıklı hastalarda preoperatif serum bakır düzeyi benign tabiatlı tıkanma sarılıklı hastalardan daha yüksek olarak bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

Tıkanma sarılıklı hasta gruplarıyla, kontrol

grubunun karaciğer dokusu çinko değerleri arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0.05$ ) (Tablo III).

**Tablo III:** Benign ve malign tıkanma sarılığı olan hastalar ile taşlı kolesistitli hastaların karaciğer dokusu Çinko değerleri (mg/g)

Vaka No	Taşlı kolesistitli hastalar	Benign tıkanma s. olan hastalar	Malign tıkanma s. olan hastalar
1	285	282	309
2	261	301	291
3	279	277	291
4	301	283	280
5	286	277	282
6	303	286	302
7	279	300	302
8	281	290	300
9	275	300	287
10	310	308	299
11	277	308	297
12	308	290	299
13	307	310	288
14	269	279	309
15	292	309	308
X	287.53	293.33	296.67
SD	15.25	12.4	9.28
Sx	3.94	3.2	2.4

Benign ve malign natürlü tıkanma sarılıklı hastaların karaciğer dokusu bakır değerleri ise kontrol grubundan daha yüksektir ( $p<0.01$ ) (Tablo IV). Malign natürlü hastaların karaciğer bakır değerleri, benign tıkanma sarılıklı hastalardakinden daha yüksektir ( $p<0.01$ ).

**Tablo IV:** Benign ve Malign tıkanma sarılığı olan hastalar ile taşlı kolesistitli hastaların karaciğer dokusu Bakır değerleri (mg/g)

Vaka	Taşlı kolesistitli hastalar	Benign tıkanma s. olan hastalar	Malign tıkanma s. olan hastalar
No n=15			
1	80	146	164
2	105	141	180
3	88	133	168
4	96	148	166
5	99	135	165
6	99	132	190
7	90	153	186
8	85	151	160
9	97	139	192
10	99	142	180
11	95	147	180
12	102	138	190
13	90	150	160
14	113	134	193
15	105	140	193
—			
X	96.2	141.93	176.73
SD	8.57	6.9	12.01
Sx	2.21	1.78	3.1

Tıkanma sarılığının tanısında kullanılan laboratuvar tetkiklerinden serum bilirubin, alkalen fosfataz, SGOT ve SGPT değerleri preoperatif dönemde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Bu değerler tıkanma sarılıklarında cerrahi drenajı takiben preoperatif dönemlere göre anlamlı şekilde düşme göstermişlerdir ( $p<0.01$ ).

Karaciğer dokusunun histopatolojik incelenmesinde tıkanma sarılıklı iki grupta da tüm hastalarda koleestaz tesbit edilmiştir. Benign natürlü tıkanma sarılıklı hastaların 6'sı Evre I'de, 8'i Evre II'de biri ise Evre III'de karaciğer patolojisi göstermiştir. Malign natürlü tıkanma sarılıklı 15 hastadan biri Evre II'de, 5'i Evre III'de, 9'u ise Evre IV'de karaciğer patolojisi meydana getirmiştir. Buna göre malign natürlü tıkanma sarılıklı hastalarda karaciğer dokusundaki bakır seviyesinin, benign natürlü tıkanma sarılıklı

Malign natürlü hastaların karaciğer bakır değerleri, benign tıkanma sarılıklı hastalardan daha yüksektir ( $p<0.01$ ).

Tıkanma sarılığının tanısında kullanılan laboratuvar tetkiklerinden serum bilirubin, alkalen fosfataz, SGOT ve SGPT değerleri preoperatif dönemde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Bu değerler tıkanma sarılıklarında cerrahi drenajı takiben preoperatif dönemlere göre anlamlı şekilde düşme göstermişlerdir ( $p<0.01$ ).

Karaciğer dokusunun histopatolojik incelenmesinde tıkanma sarılıklı iki grupta da tüm hastalarda koleestaz tesbit edilmiştir. Benign natürlü tıkanma sarılıklı hastaların 6'sı Evre I'de, 8'i Evre II'de biri ise Evre III'de karaciğer patolojisi göstermiştir. Malign natürlü tıkanma sarılıklı 15 hastadan biri Evre II'de, 5'i Evre III'de, 9'u ise Evre IV'de karaciğer patolojisi meydana getirmiştir. Buna göre malign natürlü tıkanma sarılıklı hastalarda karaciğer dokusundaki bakır se-

viyesinin, benign natürlü tıkanma sarılıklı hastalardan daha yüksek olmasına paralel olarak, karaciğer dokusu histopatolojik incelemeleri de daha ileri safhalardaki karaciğer dokusu bozukluklarını göstermektedir ( $p<0.01$ ).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, benign ve malign natürlü tıkanma sarılıklı hastalarda, preoperatif ve postoperatif dönemlerde hem hasta serumlarında hem de karaciğer dokularında çinko ve bakır düzeylerini ölçerek bu değerlerin, karaciğerin histopatolojik değişiklikleriyle ilişkisini araştırdık.

Kolestazın, hem serum hem de karaciğer dokusu çinko ve bakır değerleri üzerin olan etkisi çok az bilinmektedir (9). Literatürde bu konuyla ilgili ve bu kapsamda herhangi bir araştırmaya rastlayamadık.

Araştırmamızda benign ve malign natürlü tıkanma sarılığın olan hastaların hem serumlarındaki hem de karaciğer dokularındaki çinko değerlerinin, kontrol grubu hastaların değerleriyle karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Halbuki her iki çalışma grubunda da preoperatif ve postoperatif devrelerde serumdaki ve karaciğer dokusundaki bakır seviyeleri, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ( $p<0.01$ ). İntrahepatik kolestazlı gebelerde yapılan bir çalışmada serum bakır düzeyinde artma görülürken, serum çinko düzeyinde herhangi bir değişiklik meydana gelmemiştir (9). Bu sonuç muhtemelen çinkonun karaciğer dışı yollardan itrahe edilebilmesine bağlı bir durumdur.

İz element olan çinkonun tıkanma sarılıklı hastaların patogeneğinde herhangi bir rolü olmadığı gibi, tıkanma sarılığın bağlı olarak da serumdaki ve karaciğerdeki düzeyleri değişmektedir. Benign ve malign natürde

tıkanma sarılığı olan hastaların tanılarında ve prognozlarının belirlenmesinde serum ve karaciğer dokusu çinko düzeylerinin tesbiti yine bu çalışmanın sonucuna göre pratik bir öneme sahip değildir.

Bilindiği gibi bakırın metabolizması ve atılımı karaciğerin normal fonksiyonları içindedir. Bu nedenle bazı karaciğer hastalıklarında bakır metabolizmasında bazı bozukluklar beklenebilir (7,11,18). Araştırmamızda tıkanma sarılıklarında serum ve karaciğer bakır düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ( $p<0.01$ ).

Karaciğer hastalıklarıyla bakır metabolizması arasında ilişki olduğu bilinmektedir (6,7,13). Vücut bakırının büyük bir kısmı karaciğer, böbrek, kemik iliği, hipofiz ve kalpte bulunur (7). Bakır, kuproproteinlerin yapılarına girecek birçok metaloenzimi oluşturur ve oksidatif metabolik olaylarda anahtar rolü oynar (4). Bu proteinler bakırın depolanmasında, hücre içinde kullanılmasında veya safra yolu ile atılmasında rol oynarlar (16). Karaciğer bakırın depolanmasında en büyük paya sahiptir. Eğer aşırı bir depolanma gerekiyorsa diğer organlara da yayılır ve toksik etki yapar (5,21).

Bakırın büyük bir kısmı safra ile atılır. Karaciğer ve safra kesesi safralarında düşük molekül ağırlıklı bakır bulunur. Safra ile günde 1.2 miligram bakır atılmaktadır. İdrarla atılan miktar ise günde 0.03 miligramdır (3,6). Kolestazda bakır miktarının arttığı, serum ve karaciğer dokularındaki artan bakır miktarının bilinmesinin ayırıcı tanıda yararlı olabileceği bildirilmiştir. Kolestaza yol açan karaciğer hastalıklarında, karaciğerde bakır miktarının yükselmesinin nedeni safra stazıdır (13). Bu yükselen bakırın toksik etki ile karaciğerde nekroz ve fibrosise neden olduğu söylenebilir. Kolestazda SGPT ve SGOT düzeylerinin artması, bakırın karaciğer dokusundaki toksik etkisi sonucu oluşan

hücre harabiyeti ile ilgili olabilir. Ancak mekanik tıkanmaya sekonder kolanjit, sepsis, toksik safra asitlerinin birikimi gibi başka faktörleri de bu çalışmada ekarte etmek mümkün değildir.

Tessmer ve ark. 32 Hodgkin lenromalı çocukta yaptıkları bir çalışmada, tedavi edilmiş hastalarda serum bakır değerinin yüksek olduğunu, tedaviyle normal seviyeye düştüğünü, ve hastalığın nüksetmesi halinde, klinik bulgulardan önce serum bakır seviyesinin yükseldiğini rapor ettiler (19). Çalışmamızda, malign natürlü tıkanma sarılıklı hastalardan özellikle karaciğer histopatolojisi evre IV'de olanlarda serum ve karaciğer dokusu bakır düzeylerinin en yüksek olduğunu, safra yollarının drenajını takiben bu değerlerin normal sınırlara kadar düştüğünü gösterdik. Bu sonuç da bakır seviyelerindeki yüksekliğin maligniteye değil fakat safra stazına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Primer sklerozan kolanjitli hastaların %49'unda serum bakır, %82'sinde ise karaciğer bakır seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur (8). Ayrıca primer sklerozan kolanjitli hastaların histopatolojik evrelerinin artmasına paralel olarak karaciğer bakır düzeylerinin de yükseldiği gösterilmiştir (8).

Serimizde portal mesafelerdeki fibröz doku ve iltihabi hücre infiltrasyonunun daha hafif olduğu I. ve II. evredeki benign natürlü tıkanma sarılıklı vakalarda, karaciğer dokusunun bakır miktarında, orta derecede bir yükselme gözlenmiştir. Portal mesafelerde genişleme, fibroz dokuda artma ile iltihabi hücre infiltrasyonunun bulunduğu III. ve IV. evredeki malign natürlü tıkanma sarılıklı hastaların karaciğer dokusu bakır değeri en yüksek seviyede bulundu.

Bakırın tıkanma sarılıklarında gözlenen histopatolojik değişikliklerle ilişkisini aydınlatmak



Ove cerrahi drenajın mümkün olmadığı durumlarda bakır seviyesini düşürücü tıbbi tedavi endikasyonunun olup olmadığını tesbit etmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Kaynaklar

1. Aritaş Y, Yeşilkaya Y, Soyhan N, Bengisu N: Cerrahi travmadan sonra çinko ve bakır metabolizması. *Erciyes Üniv. Tıp Fakültesi Dergisi* 7: 261-267, 1985.

2. Berg JW, Burkbank F: Correlations between carcinogenic trace metals in water supplies and cancer mortality. *Ann NY Acad Sci* 199: 249-261, 1972.

3. Butler J, Newman GE: Urinary excretion of copper and its concentration in the blood of normal human adults. *J Clin Pathol* 9: 151-157, 1956.

4. Delves HT, Alexander FW, Lay H: Copper and zinc concentration in the plasma of leukaemic children. *Br J Haemat* 24:525-531, 1973.

5. Evans GW: Copper hemostasis in the mammalian system. *Physiol Rev* 53: 535-570, 1973.

6. Frommer DJ: Defective biliary excretion of copper in Wilson's disease. *Gut* 15: 125-129, 1974.

7. Goldfischer S, Sternlieb J: Changes in the distribution of hepatic copper in relation to the progression of Wilson's disease. *Am J pathol* 53: 883-898, 1968.

8. Gross JB, Ludwig Jr J, Weisner RH, et al: Abnormalities in tests of copper metabolism in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterol* 89: 272-278, 1985.

9. Kiiholma P: Serum copper and zinc concentration in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A controlled study. *Eur J Obstet Gynecol* 21: 207-212, 1986.

10. Mc Bean LD: Zinc concentration in human tissues. *Am J Clin Nutr* 25: 673-676, 1972.

11. Parr RM, Taylor PM: The concentration of cobalt, copper, iron, zinc in some normal human tissues as determined by neutron activation analysis. *Biochem J* 91: 424-431, 1964.

12. Prasad AS, Shoemaker EG, Ortega J, et al: Zinc deficiency in sickle cell disease. *Clin Chem* 21: 582-587, 1975.

13. Reed GB, Butt EM, Landing BH: Copper in childhood liver disease: A histologic, histochemical and chemical survey. *Arch Pathol* 93: 249-255, 1972.

14. Reinhold JG: Trace elements. A selective survey. *Clin Chem* 21: 476-500, 1975.

15. Schroder HA, Nason AP: Trace element analysis in clinical chemistry. *Clin Chem* 17: 461-474, 1971.

16. Shapiro JR, Morell AG, Scheinberg IH: A copper protein of human liver. *J Clin Invest* 40: 1081-1082, 1961.

17. Shaw JCL: Trace elements in the fetus and young infant. I. Zinc. *Am J Dis Child* 133: 1260-1268, 1979.

18. Smollwood KA, Williams HA, Rasenver HA, et al: Liver copper levels in liver diseases. Studies using neutron activation analysis. *Lancet* 2: 1310-1313, 1968.

Tıkanma Sarılığında Serum ve Karaciğer Çinko-Bakır Düzeylerinin Karaciğer Histopatolojisi ile ilişkisi: ARITAŞ, Yücel ve ark

19. Tessmer CF, Hrgovic M, Brown BW, et al: Serum copper correlations with bone marrow. **Cancer** 29: 173-179, 1972.

20. Tietz NW: Textbook of clinical chemistry. WB Saunders Company **Philadelphia**. 1986 pp: 287-458.

21. Todd AP, Thorpe MEC, Roseneer VM: Tissue copper determinations by neutron activation analysis. **J Clin Pathol** 20:276-279, 1967.