

مقاله اصلی

## بررسی میزان مس و روی سرم در بیماران مبتلا به صرع

\* حبیب اله نعمتی کریموی<sup>۱</sup> MD، موسی الرضا حاج زاده<sup>۲</sup> MD، زهرا داعی<sup>۳</sup> MSc

<sup>۱</sup>استادیار بیماریهای مغز و اعصاب، <sup>۲</sup>دانشیار فیزیولوژی غدد و متابولیسم، <sup>۳</sup>کارشناس زیست شناسی

تاریخ دریافت: ۸۶/۴/۷ - تاریخ پذیرش: ۸۷/۶/۴

### خلاصه

**مقدمه:** جهت کشف روش درمانی مؤثر برای بیماری صرع شناخت اتیولوژی آن غیر قابل اجتناب است. در این مطالعه سعی شده است نقش فلزات کمیاب سرم از قبیل روی و مس در ایجاد این بیماری بررسی شود.

**روش کار:** این مطالعه مورد - شاهدی در پاییز و زمستان ۱۳۸۵ در درمانگاههای اعصاب دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است. ۶۰ بیمار (۲۵ مرد و ۳۵ زن با میانگین سن ۲۲/۴۳±۱/۱۸) مبتلا به صرع تحت درمان و ۶۰ فرد سالم همسان شده از نظر سنی و جنسی با گروه بیمار (۲۵ مرد و ۳۵ زن با میانگین سنی ۲۵/۲۷±۱/۰۹۱) در این مطالعه شرکت کردند. میزان مس و روی سرم هر دو گروه با استفاده از روش جذب اتمی تعیین گردید و به صورت میانگین ± انحراف معیار محاسبه و غلظت سرمی روی و مس با استفاده از روش تی تست مقایسه گردید.

**نتایج:** اگر چه سطح سرمی روی و مس در گروه بیمار کمتر از سطح سرمی این عناصر در گروه کنترل به دست آمد، لیکن تفاوت ها معنی دار نبود. میانگین غلظت مس در بیماران (۹۴۷/۹۸±۳۰/۳۹ μg/lit) در برابر ۹۶۷/۴۱±۲۸/۲۵ در گروه کنترل به دست آمد و میانگین غلظت روی در بیماران (۸۶/۸۱±۱/۵۵ μg/dl) در برابر ۹۴/۴۸±۱۱/۱۱ در گروه کنترل اندازه گیری گردید. اگر چه مقدار مس و روی در سرم خون بیماران اندکی کمتر از گروه کنترل می باشد اما تفاوت ها از نظر آماری معنی دار نیست.

**نتیجه گیری:** بر خلاف آنچه در مطالعات قبلی گزارش شده است، سطح سرمی مس و روی در گروه بیماران تحت درمان اندکی کمتر از گروه کنترل بود، لیکن یافته های این پژوهش تفاوت معنی داری را در غلظت سرمی مس و روی بیماران صرعی نشان نداد و لذا نمی توان حملات صرعی را به تغییرات سطح سرمی این عناصر نسبت داد.

**کلمات کلیدی:** مس، روی، صرع

\*مشهد، میدان آزادی، پردیس دانشگاه، دانشکده پزشکی گروه فیزیولوژی؛ تلفن: ۰۵۱۱-۸۰۰۲۲۲۷، فاکس: ۰۵۱۱-۸۸۲۸۵۶۴

email: nematiH@mums.ac.ir - نویسنده رابط

## مقدمه

صرع از بیماریهای مهمی است که بر کیفیت زندگی، شغل و وضعیت اقتصادی، اجتماعی و روانی بیمار و خانواده او اثرات نامطلوبی دارد.

دخالت پزشکان در معالجه این بیماری به منظور بهبود کیفیت زندگی بیماران و کنترل حملات آنها با داروهای ارزانتر و کم عارضه تر حائز اهمیت بالایی است. در مطالعات گذشته، عوامل متعددی شامل میزان عناصر کمیاب سرم در ابتلا به بیماری صرع مؤثر شناخته شده است.

غلظت عناصر کمیاب در بدن انسان بسیار پائین است و مقدار آنها در قسمت های مختلف بافت های مغزی متفاوت است. اگرچه آنها جزء بسیار کوچکی از ساختمان، مولکولی در سلول های بافتی را تشکیل می دهند، با این حال نقش مهمی در سیستم عصبی مرکزی و محیطی و تحریک پذیری نورون ها بازی می کنند (۱).

از بین عناصر مختلف، دو عنصر روی و مس در تحقیقات بسیاری مورد توجه قرار گرفته اند. نتایج حاصل از مطالعات قبلی نشان می دهند که روی و مس از مواد فعال کننده نوروئی و عناصر فلزی انتقال دهنده درونی<sup>۱</sup> می باشند که می توانند در طی فعالیت های عصبی در محل سیناپس ترشح شوند.

همچنین ترشح سیناپسی روی و مس احتمالاً قابلیت تحریک نورونها را تحت شرایط طبیعی تعدیل می کند. با این وجود روی و مس می توانند نقش نوروکسیک داشته باشند و این نظریه مطرح شده که این دو عنصر ممکن است در ایجاد اختلالات عصبی تحت شرایط گوناگون همچون بیماری آلزایمر، سکت و صرع سهیم باشند (۲، ۳).

در بعضی از مطالعات نشان داده شده است که کمبود مس و روی از دلایل تأیید شده حملات صرع است، لیکن نتایج تعدادی دیگر از مطالعات حیوانی این دستاوردها را نفی نموده و حاکی از افزایش میزان مس و روی در مغز حیوانات آزمایشگاهی دارای تشنج می باشد و این در حالی است که در بعضی دیگر از مطالعات محققان معتقد به طبیعی بودن غلظت روی سرم در افراد تحت درمان صرع می باشند (۴ - ۶). در این مطالعه سعی شده

که با اندازه گیری سطح سرمی روی و مس در افراد تحت درمان مبتلا به انواع مختلف صرع و مقایسه آن با افراد سالم نتایج مستدل تری در زمینه تأثیر گذاری این دو عنصر کمیاب در بدن بر روی این بیماری به دست آید.

## روش کار

در راستای اجرای این مطالعه مورد - شاهدی در پاییز و زمستان سال ۸۵ از بین افراد مراجعه کننده به درمانگاههای اعصاب دانشگاه علوم پزشکی مشهد ۶۰ بیمار مرد و زن ۱۲-۶۰ ساله به عنوان گروه که ۲۵ مرد و ۳۵ زن با میانگین سنی  $22/43 \pm 1/18$  مبتلا به صرع ژنرالیزه ایدیوپاتیک (-Tonic، Lennox-Gastaut syndrome، Absence، clonic Juvenile myoclonic و یا Atonic seizures) با دوره بیماری ۵-۰ سال و EEG غیر طبیعی که حداقل یک حمله در سال گذشته داشته اند (تشخیص کلینیکی بر اساس معیارهای انجمن بین المللی مبارزه با صرع و یافته های الکتروآنسفالوگرافیک انجام شد) انتخاب شدند (جدول ۱). ۶۰ نفر فرد سالم و همسان با گروه بیمار، ۲۵ مرد و ۳۵ زن با میانگین سنی  $1/091 \pm 25/27$  به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند پرسشنامه ای شامل مشخصات فردی بیماران و نوع حملات صرعی آنها و سایر مشخصات تکمیل شد.

از آنجا که شرایط محیطی و جغرافیایی ممکن است سطح عناصر کمیاب سرم را تغییر دهد تا حد ممکن سعی شد تا بیماران و افراد گروه کنترل بومی و اهل مشهد باشند.

از طرفی در هنگام انتخاب بیماران، افرادی که دارویی به غیر از داروهای درمان صرع که ممکن بود باعث تغییر سطح سرمی عناصر کمیاب شود، مصرف می کردند، از مطالعه حذف شدند. سپس از هر بیمار یک نمونه خون ناشتا جهت اندازه گیری میزان مس و روی سرم گرفته شد و میزان مس و روی نمونه ها در آزمایشگاه بخش مسمومین دانشگاه علوم پزشکی مشهد با دستگاه جذب اتمی تعیین گردید (۱، ۸).

نوع داروهای مصرفی افراد تحت درمان بیشتر از مجموعه داروهای کلاسیک بود که شامل فنی تونین، فنوباریتال، کاربامازپین و والپروات سدیم می باشد. میزان روی برحسب میکرو گرم بر دسی لیتر و میزان مس برحسب میکرو گرم بر لیتر

<sup>1</sup> Endogenous transition metals

در هر یک از بیماران و افراد سالم گروه کنترل به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار تعیین شد و سپس یافته ها در دو گروه با روش تی تست با هم مقایسه و تفاوت ها با  $p < 0/05$  معنی دار تلقی گردید.

در ۶۰ نفر افراد سالم گروه کنترل نیز سطح سرمی مس و روی تعیین شد (جدول ۱). قابل ذکر است که افراد گروه کنترل از بین بیمارانی که به هر دلیلی به غیر از صرع و تشنج به درمانگاه اعصاب مراجعه کرده بودند پس از همسان سازی از نظر سن و جنس با گروه مورد انتخاب شدند.

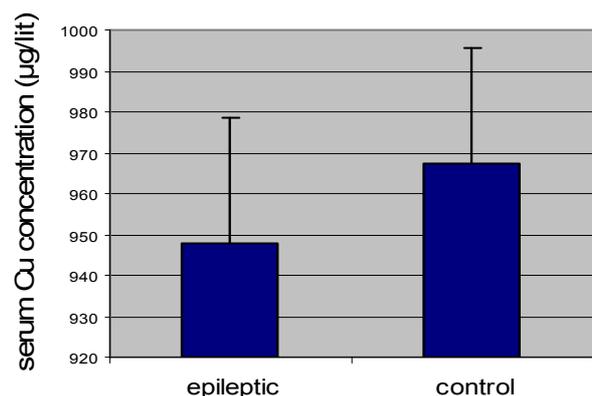
### جدول ۱ - مشخصات فردی بیماران و افراد گروه کنترل

جنسیت	بیماران تحت درمان		افراد گروه کنترل	
	تعداد (%)	میانگین سن (سال)	تعداد (%)	میانگین سن (سال)
مرد	۴۱/۷ (۲۵)	۱۹/۰۴	۴۱/۷ (۲۵)	۲۵/۳۸
زن	۵۸/۳ (۳۵)	۲۴/۸۶	۵۸/۳ (۳۵)	۲۵/۸۶
مجموع	۱۰۰ (۶۰)	۲۲/۴۳	۱۰۰ (۶۰)	۲۵/۲۷

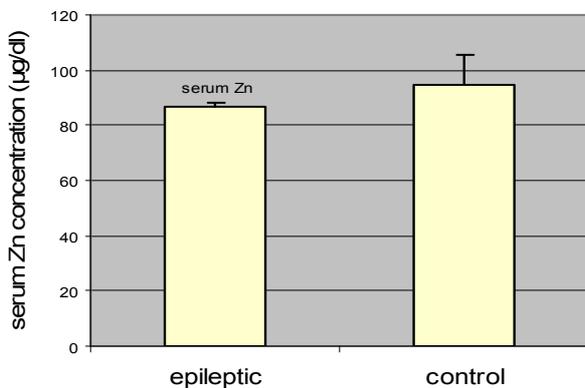
### نتایج

میانگین سطح سرمی مس و روی در افراد تحت درمان و گروه کنترل در نمودار (۱، ۲) نشان داده شده است. میانگین سطح سرمی روی و مس سرم (میانگین غلظت مس بر حسب  $\mu\text{g}/\text{lit}$  در بیماران  $947/98 \pm 30/39$  در برابر  $967/41 \pm 28/25$  در گروه کنترل بود ( $p > 0/05$ ) و میانگین غلظت روی بر حسب  $\mu\text{g}/\text{dl}$  در بیماران  $86/81 \pm 1/55$  در برابر  $94/48 \pm 11/11$  در گروه کنترل بود ( $p > 0/05$ ). اگرچه در بیماران تحت درمان کمتر از گروه کنترل بوده لیکن در مقایسه با افراد گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت.

■ serum Cu



□ serum Zn



**نمودار ۱، ۲ -** غلظت مس و روی سرم در بیماران مبتلا به صرع تحت درمان ( $n = 60$ ) و گروه کنترل ( $n = 60$ ) (Cu:  $\mu\text{g}/\text{lit}$  \_ Zn:  $\mu\text{g}/\text{dl}$ )

نمودار ۱ غلظت مس و روی سرم در دو گروه تفاوت معنی داری را نشان نمی دهند. یافته ها به صورت  $\text{Mean} \pm \text{SEM}$  است. تعداد بیماران مبتلا به صرع ( $n = 60$ ) و گروه کنترل ( $n = 60$ ) (Cu:  $\mu\text{g}/\text{lit}$  \_ Zn:  $\mu\text{g}/\text{dl}$ )

### بحث

صرع واژه ای است که برای گروهی از اختلالات مشخص شده به وسیله حملات خود به خودی عود کننده مشخص می شود. بیش از ۵٪ جمعیت جهان در طول عمر خود به صرع مبتلا می شوند (۹). بر اساس آمار دیگری صرع در حدود یک تا دو درصد جمعیت را درگیر می کند. طبق گزارشی که توسط نظر خواهی BRESS<sup>۲</sup> در سالهای ۲۰۰۳ و ۲۰۰۴ در جنوب کالیفرنیا صورت گرفت ۲/۲٪ از بزرگسالان کالیفرنیا جنوبی بیان کردند که دچار صرع هستند. این آمار برای تگزاس، جورجیا و تنسی نیز مشابه بود (۱۰ - ۱۲).

تغییراتی که در عناصر معدنی و کمیاب در بافت های مختلف ایجاد می شود، به نحوی می تواند بر روی متابولیسم اسیدهای آمینه به ویژه آلفا آمینواسید و گلیسین که از اسید های آمینه

<sup>2</sup> Behavioral Risk Factor Surveillance System

مسئول در بسیاری از اعمال مغز هستند، در نهایت می توانند زمینه ساز تغییر در بسیاری از اعمال مغز گردند (۱۳).

دو عنصر Zn و Cu در نواحی متعددی از CNS و خصوصاً در هیپوکامپ و جابهای بویایی یافت شده اند و همچنین به عنوان جزء ضروری برای فعالیت برخی از آنزیم های مغزی مانند Dopamine-monoxygenase, tyrosine-3-monoxygenase, و cytochrome C-oxidase و میانجی عصبی GABA شناخته شده اند. این دو عنصر با تجمع در ترمینال های سیناپسی می توانند در هنگام دپلاریزاسیون عشاء نورون ها ترشح شوند و غلظتشان در شکاف سیناپسی به ۱۰۰-۳۰۰ میکرومولار برسد (۱، ۲).

روی به عنوان عنصر ضروری برای سنتز کوآنزیمهایی که سنتز و متابولیسم آمین های بیوزنیک را میانجی گری می کنند شناخته شده است. روی وزیکولی در ترمینال های پیش سیناپسی نوروئهای معین گلوتامینرژیک باعث تعدیل رسپتورهای NMDA(N-methyl-D-aspartate) پس سیناپسی برای گلوتامات می شود (۱۴). طی آزمایشات مختلف نشان داده شده است که روی فعالیت آنزیم Na-K-ATPase را در هیپوکامپ مهار می کند، و تحریک پذیری عصبی را افزایش داده و به سمت حملات هدایت می کند. این مطالعه پیشنهاد می کند که بین سطح روی در هیپوکامپ و غلظت گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) ارتباطی وجود دارد که ممکن است در انسان نقش ضد صرعی داشته باشد. روی باعث افزایش ترشح taurin شده که ممکن است تعداد حملات صرعی را افزایش دهد. نشان داده شده که تخلیه یا تقلیل وزیکولی یون روی در هیپوکامپ به دنبال آدرنالکتومی اتفاق می افتد (۱).

در ساختمان متالوپروتئین های موجود در نورون ها و سلول های گلیال مقدار قابل توجهی روی وجود دارد. تقریباً ده درصد از روی مغز به شکل یونی و در وزیکولهای سیناپسی می باشد که ممکن است به عنوان یک تعدیل کننده عصبی درونی در نوروترانسمیترهای سیناپسی عمل کند. اگرچه تغییر و تبدیل روی در مغز بسیار کمتر از بافت های دیگری چون کبد می باشد، با این حال رژیم غذایی فاقد روی، هموستاز روی در مغز را تحت تأثیر قرار می دهد. نواحی غنی از روی وزیکولی (هیپوکامپ) به رژیم غذایی فاقد روی واکنش نشان می دهد و کمبود روی باعث

اختلال عملکرد مغز در یادگیری و بویایی می شود. از سوی دیگر حملات صرع که ممکن است باعث کاهش روی وزیکولی شود با کمبود روی افزایش می یابد (۴). در بعضی از مطالعات نشان داده شده که دو بیماری صرع و ایسکمی باعث آزاد شدن مقدار زیادی روی از وزیکول ها می شوند و می توانند بدینوسیله موجب تخریب نورون های پس سیناپسی شوند (۱۳). در مدل اصلی انتقال روی پیشنهاد شده است که یونهای رها شده روی در شکاف سیناپسی با نفوذ در نوروئهای پس سیناپسی می توانند باعث آسیب شوند (۱۵).

مطالعات متعددی در مورد نقش مس و روی در سیستم عصبی انجام شده است اما نتایج حاصل هماهنگ نیست. در یک تحقیق آزمایشگاهی پس از نمونه گیری و سنجش میزان مس در مغز موش های مبتلا به تشنج C3HeB/FeJ ۲۱ روزه مشخص شد به ازاء هر گرم وزن خشک مغز، مس به میزان ۸۴٪ نسبت به مغز موش های طبیعی ۲۱ روزه افزایش یافته است، اما تفاوت قابل توجهی با موش های بزرگسال سالم نداشت. میزان روی نشان داد مغز موش های مبتلا به تشنج به طور مشابه افزایش ۲۳ تا ۲۴ درصدی - نسبت به هر دو دوره سنی موش های طبیعی که این یافته ها با نتایجی که در سال های بعد در رابطه با غلظت سرمی این دو عنصر در انسان به دست آمد، تفاوت داشت (۶).

در مطالعه ای که توسط تیل<sup>۳</sup> و همکاران در سال ۲۰۰۴ انجام شد. نشان داده شد که کمبود مس و روی از دلایل حملات صرع است. با این حال افراد مبتلا به صرع اغلب سطح سرمی بالایی از مس نشان می دهند.

در این پژوهش اظهار شده است که مکانیسم های تجزیه مس باعث افزایش در سطح سرمی مس به مقداری بیش از فراهمی زیستی<sup>۴</sup> آن می شود.

در قسمتی دیگر از این مطالعه آورده شده که در افراد الکلی مزمن، کمبود روی می تواند باعث ایجاد حملات صرع شود و مصرف مکمل های روی موجب بهبود می گردد. یون روی پاسخهای تحریکی را در سلولهای دانه دار (گرانولر) قشر مغز در افراد با صرع لوب تمپورال با بلوک کردن رسپتورهای

<sup>3</sup> Thiel R.J

<sup>4</sup> Bioavailability

همچنین در کودکان دارای حملات تب تشنجی پس از بررسی سطح روی سرم و CSF کاهش مقدار روی مشخص شده است (۱۹). لیکن طی آزمایشاتی که بر ۳۷ مرد مبتلا به صرع جهت بررسی تغییر روزانه روی و مس سرم در پی دریافت داروهای ضد تشنج انجام گرفت پیشنهاد شد که تغییر در سطح روی سرم یک فرایند فیزیولوژیک طبیعی است و بعید به نظر می رسد که با مصرف داروهای ضد تشنج و بیماری صرع رابطه داشته باشد (۷). نتایج حاصل از این مطالعه با نتایج به دست آمده از این تحقیق مشابه می باشد. آنچه جالب و قابل توجه به نظر می رسد این است که بر خلاف همه مطالعاتی که بر نقش عناصر روی و مس در اتیولوژی بیماری صرع صحنه گذاشته اند هیچ تفاوت معنی داری بین گروه بیمار تحت درمان و گروه کنترل دیده نشد.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده که به این وسیله از آن معاونت قدردانی می شود.

N-Methyl-D-aspartate محدود می کند. فوکاهری<sup>۵</sup> و ایتو<sup>۶</sup> دریافتند که موشهای با کمبود روی دارای قابلیت افزایش حملات صرع می باشند. در این مطالعه مشخص شد که رژیم غذایی به تنهایی اثری بر کاهش حملات نداشته و در موش هایی که مکمل های روی دریافت نمودند، آمادگی برای ایجاد حملات را به طور چشمگیری کاهش می دهد (۵). مطالعاتی که شامل اطلاعات حاصل از سه مدل متفاوت حیوانی در مورد صرع بود نشان داد که افزودن مکمل های حاوی روی از ایجاد حملات صرعی جلوگیری می کنند و لذا پیشنهاد نمودند که ممکن است روی یک جزء اصلی از پاسخ ضد صرعی طبیعی بافت ها به محرک های غیر طبیعی باشد (۵).

بر اساس گزارشات بعضی از داروهای ضد صرع ساخته شده می توانند استرس اکسیداتیو ایجاد کنند و متابولیسم عناصر کمیاب را تغییر دهند و نتیجه گیری شده است که تغییر متابولیسم روی در ایجاد صرع دارای نقش است. روی باعث مهار فعالیت آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز شده و به موجب آن باعث کاهش سطح GABA و یا افزایش در فعالیت آنزیم کربونیک آنهیدراز می شود (۳، ۱۶). قابل ذکر است که بعضی مطالعات صرع نوع لیمبیک<sup>۷</sup> یا صرع ژنرالیزه تونیک - کلونیک را به عنوان عامل تعیین کننده ای جهت تغییر در سطح روی معرفی نموده اند (۱۷).

در مطالعه دیگری که جهت مشاهده سطح سرمی عناصر کمیاب به ویژه روی و مس در بیماری های گوناگون بر ۱۶۱۶ نفر بیمار و ۵۹۶ نفر گروه کنترل انجام شد، مشخص گردید که سطح سرمی مس و روی در افراد مبتلا به صرع افزایش یافته است (۱۸).

<sup>5</sup> Fukahori

<sup>6</sup> Itoh

<sup>7</sup> limbic

**References:**

- 1- Ulvi H, Yiđiter R, Yoldađ T, Dolu Y, Var A, Mungen B. Magnesium, Zinc and Copper Contents in Hair and Their Serum Concentrations in Patients with Epilepsy, *Eastern J of Medicine* 2002; 7(2):31-5.
- 2- Michelle S Horning, Laura J Blakemore, Paul Q Tromble. Endogenous mechanisms of neuroprotection: role of zinc, copper, and carnosine. Florida State University, FL 32306-4340, 1999; USA.
- 3- Mathie A, Sutton GL, Clarke CE, Veale EL. Zinc and copper: Pharmacological probes and endogenous modulators of neuronal excitability. London SW7 2AZ, 2006; United Kingdom.
- 4- Takeda A. Zinc homeostasis and functions of zinc in the brain. Springer Netherlands. 2001; 14 (3-4): 343 – 351.
- 5- Thiel RJ, Fowkes SW. Down syndrome and epilepsy: A nutritional connection? *Medical Hypotheses*, 2004; 62(1): 35-44.
- 6- Rosenfeld J, Zimmerman AW, Friedrich VL Jr. Altered brain copper and zinc content in quaking mice. *Exp Neural* 1983 Oct, 82(1): 55-63.
- 7- Taylor A, Ghose K. Diurnal variation of serum copper and zinc in epileptics receiving anti-convulsants. *Hum Toxicol*, 1986; 5(3):195-200.
- 8- Sherifa A Hamed, Moustafa M. Abdellah Nagla El-Melegy. Blood Levels of Trace Elements, Electrolytes, and Oxidative Stress/Antioxidant Systems in Epileptic Patients. *J Pharmacol Sci* 96, 2004; 465 – 473.
- 9- Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR. Protective effect of safranal on pentylenetetrazol-induced seizures in the rat: Involvement of GABAergic and opioids systems, 2006;10.1016/j.phymed.03.007
- 10- Kobau R, DiIorio CA, Price PH, et al. Prevalence of epilepsy and health status of adults with epilepsy in Georgia and Tennessee: Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2002. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 358-66.
- 11- Strine TW, Kobau R, Chapman DP, Thurman DJ, Price P, Balluz LS. Psychological distress, comorbidities, and health behaviors among U.S. adults with seizures: results from the 2002 National Health Interview Survey. *J Epilepsia* 2005; 46:1133-9.
- 12- Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *J Neurology* 2002; 58: S9-20.
- 13- Hassan MA, al- Awqati MA, Issac D, Yadav GK, Bahman MA. Free amino acids, copper, iron and zinc composition in sera of patients with thyrometabolic diseases. *Horm Metab Res* 1990. Feb; 1990; 22(2): 117-20.
- 14- Harold H. Sandstead, Christopher J. Frederickson, James G. Penland. History of Zinc as Related to Brain Function. *J. of Nutrition*, 2000; 130: 4965-5025.
- 15- Christopher J, Frederickson, Wolfgang Maret, Math P. Cuajungco. Zinc and Excitotoxic Brain Injury: A New Model. *The Neuroscientist*, 2004; 10 (1): 18-25.
- 16- Wu, H-M; Liu, C S, Tsai, J J, Kao, S H, Wei, Y H. Effects of Lamotrigine on Serum Lipid Peroxidation, copper and Zinc Levels in Patients with Refractory Epilepsy. *The J of the international League Against Epilepsy*. 1997; 38:
- 17- Doretto MC, Simoes S, Paiva AM, Osorio-Neto E. Zinc magnesium and copper profiles in three experimental models of epilepsy. *Brain Res*. 22; 2002; 956(1): 166-72.
- 18- Nasiruddin M, Khan RA. A study of serum zinc and copper in health and disease. Department of Pharmacology, J N Medical College, A.M.U, Aligarh (U.P.), India. *Indian J. of Pharmacology*, 2004; 36(1): 54.
- 19- Mengü Burhanolu, Sarenur Tütüncüo lu, Canan çoker, Hasan Tekgöl, Tugrul Özgür, Hypozincaemia in febrile convulsion. Springer Berlin / Heidelberg. 1996; 155 (6): 498 – 501