

Dekompanse Karaciğer Sirozlu Hastalarda Hepatosellüler Kansere (HSK) Açısından Tanısal Değerler

Ahmet Cumhuri Dülger*, Ramazan Esen*, İlyas Tuncer**, Kürşat Türkdoğan*

Özet:

Amaç: Hepatosellüler kanser (HSK) karaciğerin en sık görülen primer malign tümörüdür. Hepatit B'nin yöremizdeki yüksek prevalansı nedeniyle HSK da oldukça sıktır. Bu çalışmada HSK'nın ve dekompanse karaciğer sirozunun özelliklerini araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmada 2002- 2005 yılları arasında Gastroenteroloji kliniğimizde izlenen HSK'lı ve kronik viral hepatitlere bağlı dekompanse karaciğer sirozlu hastalar prospektif olarak incelendi. Hasta sayısı 75 olup yaş ortalaması 53'dü. Bunların 39'u HSK'lı ve 36'sı ise dekompanse karaciğer sirozlu idi. İki grubun demografik verileri kaydedilerek; hematolojik, biyokimyasal, serolojik ve radyolojik incelemeler yapıldı. Verilere Anova analizi ve ki kare testi uygulandı.

Bulgular: HSK'lıleri Grup1, dekompanse sirozluları grup 2 olarak sınıflandırdık. Grup 1'de erkek/kadın oranı 4.5; grup 2'de 3 idi. Her iki grubun büyük kısmı kırsal kesimde yaşıyordu. Grup 1'in %82'sinde grup 2'nin %92' sinde etyolojik ajan HBV idi. Grup 1'de trombosit sayısı, sedimentasyon, alfa fetoprotein, alkalen fosfataz oranları grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<0,001$; $p<0,005$; $p<0,001$; $p<0,05$). HSK'lı olgularda serum demir ve protrombin zamanı grup 2'ye göre anlamlı derecede düşüktü ($<0,05$). HSK'lı olguların %51.2'sinde tümör sağ lobda yerleşmişti; tümör çapı olguların %61.5'inde 5 cm'nin üzerinde idi.

Sonuç: Çalışmamız özellikle dekompanse sirozlu hastalarda HSK taraması için trombosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, alfa fetoprotein, alkalen fosfataz ile serum demir düzeylerinin ve protrombin zamanının önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Hepatosellüler kanser, Karaciğer Sirozu, Tanısal parametreler

Hepatosellüler kanser (HSK) karaciğerin en sık görülen primer malign tümörüdür. Erkeklerde en sık görülen 5. kadınlarda ise 8. tümördür (1). Afrika ve Asya kıtalarında daha çok hepatit B virüsü ile ilişkili iken Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde Hepatit C virüsü ile ilişkilidir (2). Gelişmemiş ülkelerde erken yaşta hepatit virüslerine maruziyete bağlı olarak 45 yaşın altında görülebilirken gelişmiş ülkelerde HSK'in görülme sıklığı 45 yaşından sonra artar. HSK gelişimi açısından erkekler kadınlara göre daha yüksek risk altındadırlar (2). HSK için en yüksek risk altında olan grup hepatit B virüsünü taşıyan erkeklerdir. Sirozu olmayan erkek taşıyıcılarda yıllık HSK gelişme riski % 0.5 iken sirotik hastalarda bu oran yıllık %2.5 tur (3). Alkolik siroz, primer hemokromatozis, primer biliyer siroz, aflatoksin maruziyet ve non alkolik steatohepatit de HBV ve HCV dışında HSK için diğer risk faktörleridir.

Semptomatik HSK'da 5 yıllık sağkalım %0-10 iken rezeksiyon veya karaciğer transplantasyonu yapılan grupta bu oran %50 civarındadır. Bu nedenle erken evre hastalığı yakalamak önem arzeder (4).

HSK için tarama testleri serolojik ve radyolojik olmak üzere ikiye ayrılır. En önemli serolojik tarama testi alfa fetoprotein (AFP) iken radyolojik test olarak ultrason kullanılmaktadır. AFP'nin 20ng/ml üzerindeki serum değerlerinde sensitivitesi %60 dır (5).

Gereç ve Yöntem

2002-2005 yılları arasında hastanemiz gastroenteroloji polikliniğinde takip ve tedavi edilen HSK'lı ve HBV ve HCV'ye bağlı dekompanse karaciğer sirozlu hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar prospektif olarak incelendi. Toplam 75 hastanın (59 erkek ve 16 kadın) 39'unda (32 erkek ve 7 kadın) HSK ve 36'sında (27 erkek ve 9 kadın) dekompanse karaciğer sirozu mevcuttu. HSK'lı olguların yaş ortalaması 54,3, karaciğer sirozluların yaş ortalaması 52.5 idi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grup HSK'lı ikinci grup ise dekompanse sirozlu HSK'sı olmayan olgulardan oluşturuldu. Her iki gruptan alınan kanlarda hemogram, biyokimya, demir profili ve tümör markerleri çalışıldı. Olguların

*Uzman Dr. Y.Y.Ü.Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ABD

*Arş. Gör. Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD

**Doç. Dr. Göztepe Uygulama ve Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji ABD

*Prof. Dr. Y.Y. Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ABD

Yazışma Adresi: Dr. A.Cumhuri DÜLGER

Y.Y.Ü.Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ABD VAN

hepsine batin ultrasonografisi ve HSK'lı olguların tümüne batin tomografisi çekildi. HSK'lı olgularda tümör çapı, portalven, hepatik ven invazyonu ve metastaz durumu değerlendirildi. Hastaların demografik verileri ve özgeçmişleri sorgulanarak veriler kaydedildi. Bulgular bilgisayarda SPSS Windows 10.0 program kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde gruplar arasındaki farklılığın araştırılmasında setuden-t (independent) ve Ki- kare testi kullanıldı. $P \leq 0.05$ olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İki guruplu çalışmalarda ANOVA değil studen-t testi (independent) kullanılmalı, bu nedenle testin yeniden yapılması.

Tablo I: HSK ve KC S olgularının cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	HSK		Karaciğer Sirozu		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Erkek	32	55,17	27	44,83	59	100,00
Kadın	7	43,75	9	56,25	16	100,00
Toplam	39	52,70	35	47,30	74	100,00

Tablo II: Hastaların yaşadıkları merkezlere göre dağılımı

Yaşadığı Yer	HCC		Karaciğer Sirozu		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Köy	13	46,43	15	53,57	28	37,84
İlçe	14	56,00	11	44,00	25	33,78
Kent	12	57,14	9	42,86	21	28,38
Toplam	39	52,70	35	47,30	74	100,00

Bulgular

Hasta grubu olarak yaşları 40–70 arasında değişen (ortalama 55.3), 9 kadın ve 27 erkek toplam 36 dekompanse karaciğer sirozlu ve 7 kadın ve 32 erkek toplam 39 HSK'lı olgu retrospektif olarak incelendi. HSK'lılarda erkek/ kadın oranı 4,5 iken sirozlulara bu oran 3,0 idi. HSK'lıların %69.2 si ve sirozluların %74.2 si kırsal kesimde yaşamaktaydı. HSK'lı olguların 2 si (%5,1) HCV ye, 5'i (%12,8) HDV, 32 si (%82) HBV ye bağlıydı. Karaciğer sirozlu olguların ise 3 ü (%8,3) HCV ye, 8 i (%22,2) HDV ye ve 25 i (% 69.5) HBV ye bağlı idi.

Hematolojik parametreler incelendiğinde trombosit sayısı HSK'lı olgularda 174.303 ± 110.578 $150 \times 10^9/L$ ve karaciğer sirozlu olgularda 92.671 ± 74.902 , $150 \times 10^9/L$ olarak bulundu. İki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0.001$). HSK'lı olgularda PT 17.5 ± 3.7

sn, karaciğer sirozlu olgularda 20.47 ± 4.0 sn, HSK'lı olgularda INR: 1.52 ± 0.4 , karaciğer sirozlu olgularda 1.8 ± 0.4 , HSK'lı olgularda eritrosit sedimentasyon hızı (ESR): 35.84 ± 33.8 mm/saat, karaciğer sirozlu olgularda 23.15 ± 15.3 mm/saat olarak ölçüldü ve bu ölçümlerde de anlamlı derecede istatistiksel farklılık vardı ($p < 0.05$).

Biyokimyasal parametreler incelendiğinde HSK'lı olgularda serum demiri: $52,3 \pm 35,4$ mg/dl, karaciğer sirozlu olgularda $108,2 \pm 81,6$ mg/dl olarak ölçüldü ve aralarında anlamlı farklılık vardı ($p < 0.05$). Yine HSK'lı olgularda Alfa fetoprotein (AFP): $308,9 \pm 385,6$ IU/ml, karaciğer sirozlu olgularda $30,3 \pm 72,7$ IU/ml olarak ölçüldü ve aralarında anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.01$) HSK'lı hastalarımızda alkalin fosfataz (ALP) düzeyleri $408,08 \pm 289,47$ U/L olup sirozlulara göre anlamlı oranda yüksekti ($p < 0.05$).

Radyolojik veriler incelendiğinde HSK'ların 20'si (%51,2) karaciğer sağ lob, 9'u (%23) karaciğer sol lob, 6'sı (%15,3) hilus ve 4'ü (%10,2) karaciğerde diffüz tutulum ile yerleşim göstermekteydi. HSK'ların tümör büyüklüğü incelendiğinde 5'i 0–3 cm (%12.8), 10'u 3–5 cm (%25.6) arasında olup 24'ü ise 5 cm. (%61.5) nin üzerinde idi.

HSK'ların 6 'sında (%15,3) portal ven invazyonu ve 4 ünde (%10.2) diffüz tutulum saptandı.

Tablo III : HSK olgularının tutulum şekli ve büyüklüğü

Tümörün yerleşim yeri	n	%
Sağ lob	20	51.2
Sol lob	9	23
Hilus	6	15,3
Diffüz tutulum	4	10,2
Tümör çapı		
0-3 cm arası	5	12.8
3-5 cm arası	10	25.6
>5 cm	24	61.5

Tartışma

HSK'nın en sık nedeni kronik karaciğer hastalığı olup bunun büyük kısmından sorumlu olan faktörler HBV, HCV ve alkolizmdir. HSK dünyada en sık görülen 5. solid tümör olup yılda yaklaşık 500.000 kişinin ölümüne sebep olur. Dünyadaki dağılımı benzer olmamakla birlikte altta yatan karaciğer hastalığının prevalansı ile uyum gösterir. En yüksek insidans. HBV'nin yaygın olduğu Çin'de görülmektedir (100/100.000) (6). Oysa Avrupa ve Amerika da en sık neden HCV ve alkolizmdir (2). Kuzey Amerika ve Batı Avrupa düşük risk bölgeleri olarak tanımlansa da buralarda da HSK insidansı

Tablo IV: Hastaların hematolojik ve biokimyasal değerler açısından karşılaştırılması:

Parametre	HSK		Karaciğer Sirozu		P	
	S.S.	S.S.	S.S.	S.S.		
Beyaz Küre(4x10 ⁹ /L)	6864	2862	6384	3690,0	0,4	0,531
Nötrofil	4950	2737	3669	2775,9	3,7	0,060
Lenfosit	1359	653	1280	767,1	0,2	0,659
Hemoglobin (gr/dl)	12,2	2,2	11,4	2,4	1,9	0,168
MCV	88	7,9	89	7,7	0,2	0,671
Trombosit Sayısı (150x10 ⁹ /L)	174.305	110.578	92.671	74.902	13,5	0,000
Protrombin Zamanı (sn)	17,5	3,8	20,5	4,00	10,2	0,002
INR oran	1,5	0,43	1,8	0,46	7,2	0,009
Sedimentasyon (mm/saat)	35	22	23	19,3	5,9	0,017
Glikoz (mg/dl)	89	41	94	29,9	0,3	0,584
Kreatinin (mg/dl)	0,95	0,62	0,79	0,30	1,9	0,175
Total Protein (g/dl)	6,8	0,82	6,7	1,1	0,7	0,417
Albumin (g/dl)	2,8	0,73	2,5	0,69	2,7	0,104
Globulin (g/dl)	4,0	0,85	4,7	3,4	1,4	0,236
Total Bilirubin (mg/dl)	3,5	6,1	3,2	3,1	0,1	0,742
Direkt Bilirubin (mg/dl)	2,2	3,7	1,7	2,1	0,5	0,468
Alkalen Fosfataz (U/L)	408	289	298	127	4,2	0,042
GGT (U/L)	117	95	85	85	2,2	0,143
AST (U/L)	151	164	156	269	0,0	0,931
ALT (U/L)	81	79	104	214	0,4	0,523
Kalsiyum (mg/dl)	8,8	0,86	8,2	0,87	10,1	0,002
Serum Demir (mg/dl)	52	35	108	81	10,6	0,002
Total Demir Bağlama Kapasitesi (mg/dl)	510	847	237	87	3,5	0,066
Ferritin (ng/ml)	381	383	416	470	0,0	0,759
Alfafeto Protein (IU/ml)	308	385	30	72	17,7	0,000
Ca-19-9 (U/ml)	109	196	164	301	0,8	0,385
CEA (ng/ml)	7,6	13,9	4,9	5,4	1,1	0,302

P**< 0.01 , P*< 0.05 S.S. Standart sapma

artma eğilimindedir (2,6–9,8/100.000) (7). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise HSK'ya rastlanma yaşı 50–60 arasında, erkek - kadın oranı 4/1, sırasıyla etyolojik faktörler HBV, HCV ve alkolizm olarak bulunmuştur (8). Türkiye'de 1994–1997 yılları arasında yapılan çok merkezli bir çalışmada 207 HSK'lı hastada altta kronik karaciğer hastalığı bulunma oranı %94,7 ve karaciğer sirozu ile birlikteliği ise %87 olarak bulunmuştur (9). Aynı çalışmada risk faktörleri ise HBV %56, HCV %23,

alkol kullanımı %5,2 ve anti- HDV pozitifliği ise % 18,8 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada etyolojik faktörlerin dağılımının Türkiye'nin coğrafi dağılımına göre farklılık arzettiği; Orta, Güney ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde baskın etyolojik ajanın HBV iken; Batı Anadolu'da HBV, HCV ve alkolün benzer oranlarda etkili olduğu bulunmuştur (9).

Çalışmamızda ise major risk faktörü olarak HBV bulunmuş olup anti HDV ve HCV pozitifliği ise daha

düşük oranda tespit edilmiştir. Alkol kullanımı ise çok düşük oranlardadır. HSK'nın prevalansı ise yöremizdeki nüfus dikkate alındığında diğer merkezlere oranla daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda olguların büyük kısmının kırsal kesimden geldiği dikkate çekmektedir. Trombosit düzeyleri çalışmamızda HSK'lı olgularda belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Trombositoz HSK tarafından üretilen trombopoietine bağlı olarak gelişen bir paraneoplastik sendromdur. Sıklıkla büyük tümör volümü ve yüksek alfa fetoprotein düzeyleri ile ilişkili olarak trombosit düzeyleri olgularımızda görüldüğü gibi yüksek bulunmuştur (10).

HSK'lı hastalarda ALP ve sedimentasyon hızı artar. Özellikle tümör çapı ile ALP ve AFP düzeyleri arasında pozitif ilişki vardır (11). Çalışmamızda saatlik sedimentasyon hızı ve ALP düzeyleri HSK'lı olgularda dekompanse sirozlulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (tablo 4). Olgularımızın çoğunun tümör çapının 5cm. den fazla olması nedeniyle AFP ve ALP düzeyleri yüksek düzeyde bulunmuştur. HSK'lı olgularda serolojik testler arasında en çok çalışılanı AFP dir. 20 ng./ ml düzeyleri sınır değer olarak alınırsa bu düzeyde sensitivitesi %60'dır. Soresi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (12) serum AFP için en iyi cut-off değerinin 30 ng /ml olduğu hatta bunun non-viral HSK'lar için pozitif prediktif değerinin viral HSK'lara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine Dohmen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (13) ilk başvuruda yüksek AFP düzeylerinin saptanmasının daha kısa sağkalım süreleriyle birlikte olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda Farinati ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (14) AFP düzeylerinin yüksekliğinin tedavi görmemiş veya transplantasyon yapılmış veya lokorejional tedavi görmüş HSK'lı olgularda sağkalımı olumsuz yönde etkilediği, ancak cerrahi tedavi görmüş HSK'lılarda prognostik öneminin olmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda AFP düzeylerinin ilk başvuruda yüksekliği hastalarımızın büyük kısmının HSK ile prezente olmasına ve aynı zamanda olguların büyük kısmının 5cm den daha büyük kitleye sahip olmasına bağlandı. Ana portal ven invazyonu ve diffüz karaciğer tutulumu sağkalım için kötü prognostik faktör olarak bildirilmektedir (15).

Olgularımızın büyük bir kısmında da gördüğümüz gibi son noktadan baktığımızda prognozu kötü yönde etkileyen radyolojik bulgular vardı (tablo 3). Nakano ve arkadaşlarıncı yapılan çalışmada (16) ferritin düzeylerinin HSK'lı olgularda sirozlulara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Yüksek ferritin düzeylerinin düşük düzeyde AFP üreten HSK'larda, HBsAg negatif, alkolle ilişkili, küçük çaplı HSK'larda daha sık görüldüğü gösterilmiştir.

İlave olarak ferritin AFP ye yardımcı bir tarama testi olarak kullanılabilir. HSK'lı olgularda ferritin düzeyleri orta derecede yüksek olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Bu ise tümör çaplarının büyüklüğüne ve altta yatan Hepatit B enfeksiyonunun sıklığına bağlandı. Yapılan bir çalışma; HSK olgularda serum demir düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşük olduğu ve bunun karaciğer hasarının ağırlığını gösteren bir marker olabileceğini göstermiştir (17). Çalışmamızda serum demir düzeyi HSK olgularımızda, karaciğer sirozu olan olgulara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hastalarımızın serum demirinin düşük bulunması bizi HSK'nın ağırlığı ile ilişkili olabileceği kanaatine ulaştırdı.

Sonuç olarak, dekompanse karaciğer sirozu olgularında trombositoz, demir düşüklüğü ve ferritin yüksekliği ile HSK gelişimi açısından pozitif bir ilişki bulundu. HSK'lı olgularda radyolojik bulgular ile prognoz açısından anlamlı ilişki bulundu.

Sonuç olarak, dekompanse karaciğer sirozu olgularında trombositoz, demir düşüklüğü ve ferritin yüksekliği ile HSK gelişimi açısından pozitif bir ilişki bulundu. HSK'lı olgularda radyolojik bulgular ile prognoz açısından anlamlı ilişki bulundu.

Diagnostic Values Of Hepatocellular Carcinoma (HCC) In Patients With Decompensated Cirrhosis

Abstract:

Aim: Hepatocellular carcinoma(HCC) is the most common primary malignant tumor of the liver. The incidence of HCC has increased in Van region due to high prevalence of hepatitis B. This study has aimed to analyse and compare the features of hepatocellular carcinoma and decompensated liver cirrhosis.

Methods: This study was performed by prospectively analysis of 39 patients with HCC and 36 patients with decompensated cirrhosis who had attended the gastroenterology clinic of Yuzuncu Yıl University Hospital between 2002 and 2005. The mean age of total cases was 53. Characteristics of demographic features were recorded and diagnostic tests were performed. The data was analysed using the Anova analyse and chi square test.

Results: We classified the patients with HCC as group 1 and the patients with decompensated cirrhosis as group 2. In both groups, male predominance was observed. 82 percent of the HCC cases and 92 percent of the cirrhotic cases had hepatitis B. Platelet counts, sedimentation rate, alpha fetoprotein and alkaline phosphatase levels were elevated in group 1 than those in group 2 and a statistically significant difference was observed between two groups. ($p<0,001$; $p<0,005$; $p<0,001$; $p<0,05$). Serum iron levels and prothrombin time were found to be lower among the cases with HCC ($p<0.05$).

Approximately half of hepatocellular carcinomas were limited to the right lobe of the liver and 61% of HCC lesions were larger than 5 cm.

Conclusion: This study points the role of platelet counts, sedimentation rate, alpha fetoprotein, alkaline phosphatase and serum iron levels and prothrombin time

for HCC screening especially in patients with decompensated cirrhosis.

Key words: *Hepatocellular carcinoma, Cirrhosis, Prognostic parameters*

Kaynaklar

1. Bosch FX: Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 13:271,1999.
2. Bosch FX: Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127(suppl 1):S5-S16.
3. Sakuma K. Relative risks of death due to liver disease among Japanese male adults having various statuses for hepatitis B s and e antigen /antibody in serum prospective study. *Hepatology* 1988;8:1642-1646.
4. Liu JH, Chen PW, Asch SM et al: Surgery for hepatocellular carcinoma:does it improve survival? *Ann Surg Oncol* 2004;11:298-303.
5. Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995;22:432-438.
6. Ferlay J. *Cancer Incidence Version 1:0*. Lyon, France: IARC pres;2001 .(Globocan 2000).
7. World Health Organization. Mortality database. WHO Statistical Information System. Available at:<http://www.who.int>,2001
8. Dolar M. Karaciğerin malign tümörleri. *Klinik Karaciğer Hastalıkları*. Bursa: Nobel&Güneş Tıp Kitabevi 2002:580-605
9. Uzunalimoğlu O. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci*. 2001 ;46(5):1022-8
10. Hwang SJ, Li JP, Lai CR et al: Thrombocytosis : A paraneoplastic syndrome in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2004 1;10(17):2472-7.
11. Itoshima T, Ukida M, Ito T et al: Diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis using liver function assays. *Acta Med Okayama*. 1984; 38(2):159-68
12. Soresi M, Riili A, Sesti R et al: Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*. 1,2003;23(2C):1747-53
13. Dohmen K, IrieK, Ishibashi H et al: Clinical characteristics among patients with hepatocellular carcinoma according to serum levels alpha-fetoprotein and des-y- carboxyprothrombin. *hepatogastroenterology*,1, 2003; 50(54): 2072-8.
14. Farinati F, Marino D, Baldan A et al: Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma both or neither? *Am J Gastroenterol*. 2006 ;101(3):524-32.
15. Luo JC, Lai CR, Li CP et al: Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndrome. *Hepatogastroenterology*, 1;2002; 49(47): 1315-9.
16. Nakano S, Kumada T, Takeda I et al: Clinical significance of serum ferritin determination for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 1984; 79(8):623-7.
17. Lin CC, Tsai LY, Huang JF et al: Selenium, iron, copper and zinc levels and copper-to-zinc ratios in serum of patients at different stages of viral hepatic dieases. *Biol Trace Elem Res*. 2006 109(1):15-24.