

## اثر مکمل یاری روی در روند بهبود بیماران دچار ترومای سر

علی مشکینی: گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
بابک محبوبی: گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
علیرضا استاد رحیمی: گروه تغذیه، مرکز تحقیقات علوم تغذیه، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: Ostadrahimi@tbzmed.ac.ir

ایرج لطفی نیا: گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۶/۸/۱۹، پذیرش: ۸۷/۴/۱۲

### چکیده

**زمینه و هدف:** امروزه تروما در سراسر دنیا باعث مرگ و میر و آسیب بسیاری می گردد. ترومای سر مسئول حداقل ۸۰٪ از این آسیب هاست. پیشنهاد شده که مکمل روی می تواند سرانجام بیماران دچار ترومای سر را تغییر دهد. هدف از این مطالعه بررسی تاثیر مکمل روی در بهبود بیماران دچار ترومای سر می باشد. **روش بررسی:** در یک کارآزمایی بالینی، ۶۵ بیمار دچار ترومای سر بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند؛ در گروه مورد که شامل ۳۲ بیمار بود، روزانه ۱۰ میلی گرم سولفات روی بمدت ۲ هفته خوراکی داده شد و در گروه شاهد که شامل ۳۳ بیمار بود دارونما تجویز گردید. این دو گروه از نظر سن و جنس همسان شده بوده و همگی درمان معمول نیز گرفتند. وضعیت بهبودی و تغذیه ای در پایان مطالعه ارزیابی و بین دو گروه مقایسه شد. پس از ۶ ماه سطح معیار سرانجام گلاسکو نیز تعیین و مقایسه شد.

**یافته ها:** میانگین سن در گروه مکمل  $26.3 \pm 6.4$  سال (۳۲ بیمار، ۲۷ مذکر و ۵ مونث) و در گروه پلاسبو  $30.2 \pm 11.6$  سال (۳۳ بیمار، ۲۸ مذکر و ۵ مونث) سال بود، نتایج آزمایشگاهی، معیار کمای گلاسکو، ضخامت چربی زیرجلد و اندازه دور وسط بازو در زمان پذیرش تفاوت معنی داری نداشت. در زمان ترخیص، متوسط سطح پروتئین واکنشگر C سرم بطور معنی داری در هر دو گروه کاهش یافته بود ( $P=0.047$ ) که در گروه مکمل این کاهش بیشتر بود. از نظر سطح معیار کمای گلاسکو، معیار سرانجام گلاسکو، آلبومین و روی سرم، ضخامت چربی زیرجلد و اندازه دور وسط بازو تفاوت معنی داری بین دو گروه در زمان ترخیص وجود نداشت ( $P > 0.05$ ). پس از ۶ ماه پیگیری، ۹ ( $28.1\%$ ) بیمار در گروه مورد و ۷ ( $21.2\%$ ) بیمار در گروه شاهد فوت کردند ( $P=0.518$ ).

**نتیجه گیری:** مکمل روی در بیماران دچار ترومای سر بطور معنی داری سطح پروتئین واکنشگر C را در مقایسه با گروه پلاسبو کاهش داد. اثر تغذیه ای در بیماران دریافت کننده مکمل روی مشاهده نشد و بر اساس تغییرات معیار کمای گلاسکو و معیار سرانجام گلاسکو، تاثیر مطلوبی وجود نداشت. انجام مطالعات بیشتر در این زمینه توصیه می گردد.

**کلید واژه ها:** ترومای سر، مکمل روی، معیار کمای گلاسکو، معیار سرانجام گلاسکو، پروتئین واکنشگر C

### مقدمه

رفته است و در کل سنین در مرتبه سوم و در سنین جوانی در مرتبه اول قرار دارد (گزارش کشوری آمار مرگ و میر و سلامت). جراحات موجب تغییرات متابولیکی شدید می شود که از ابتدا شروع و تا زمان ترمیم زخم ادامه می یابد. بعد از صدمه تولید انرژی وابسته به پروتئین بطور فزاینده بالا می رود که با افزایش

صدمات ناشی از تصادفات با وسایل نقلیه، گلوله، افتادن و سوختگی یکی از علل عمده مرگ و ناتوانی است. جراحات غیر عمدی و تصادفات با وسایل نقلیه در رتبه پنجم علت مرگ بعد از بیماریهای قلبی، سرطان، حوادث عروق مغزی و نارسایی مزمن تنفسی قرار گرفته است (۱). در کشور ما حتی از رتبه پنجم فراتر

موقع ترخیص و هر دو هفته تا شش ماه بعد ثبت گردید. روی سرم به روش اسپکتروفتومتر جذب اتمی با شعله اندازه گیری شد. سرعت تغییرات GCS و GOS نیز تعیین و در دو گروه مطالعه و شاهد مقایسه شد.

در طی بستری و پس از آن، هیچگونه هزینه اضافه بر نیاز مالی یا جانی بر بیماران و یا همراهان آنها وارد نشده است. از تمامی بیماران و یا از همراهان آنها پس از دادن اطلاعات کافی رضایت شفاهی برای شرکت در این مطالعه گرفته شد.

اطلاعات به دست آمده بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. متغیرهای کمی با استفاده از (Independent Samples T-test) و یا ANOVA مقایسه شدند. مقایسه در مورد متغیرهای کیفی توسط Contingency Tables و با استفاده از Chi-Square Test و یا Fisher's Exact Test بر حسب شرایط صورت گرفته است. در تمامی موارد مورد مطالعه، نتایج در صورت دارا بودن  $P < 0.05$  از نظر آماری معنی دار شناخته شدند. جهت بررسی همبستگی از ضریب Spearman's استفاده شده است.

### یافته ها

میانگین GCS، آلبومین سرم، سطح CRP<sup>3</sup> سرم، سطح روی سرم، FBS<sup>4</sup> و هموگلوبین قبل و بعد در جدول ۱ آمده است. متوسط سطح HSCRP<sup>5</sup> سرم در بیماران گروه دریافت کننده مکمل روی بطور معنی داری کمتر بود ( $P=0.047$ ) و در سایر موارد تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت.

متوسط زمان لازم برای طبیعی شدن سطح GCS (در موارد طبیعی شده تا ترخیص) در بیماران گروه دریافت کننده مکمل روی  $7/92 \pm 2/39$  روز و در بیماران گروه پلاسبو  $7/69 \pm 2/24$  روز بود. تفاوت معنی دار آماری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت ( $P=0.097$ ).

متوسط سطح GOS شش ماه پس از ترخیص بیماران در بیماران گروه دریافت کننده مکمل روی  $3/28 \pm 1/76$  و در بیماران گروه پلاسبو  $4/06 \pm 1/41$  بود. اگر چه از نظر آماری تفاوت معنی دار نبود ولی قابل تحمل است ( $P=0.053$ ).

متوسط اندازه دور بازو و متوسط ضخامت چربی زیر جلد تغییرات معنی دار آماری در دو گروه وجود نداشت ( $P=0.0508$ ). در گروه دریافت کننده مکمل روی ۹ بیمار و در گروه پلاسبو ۷ بیمار در طی مدت پیگیری فوت کردند. تفاوت معنی دار آماری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت ( $P=0.0518$ ).

تعداد و در صد بیماران مبتلا به کمبود روی در جدول ۲ آمده است. همبستگی بین سطح سرمی روی در زمان ترخیص با سطح GCS، GOS، آلبومین، HSCRP ( $r=-0.265$ ،  $P=0.099$ )، ESR ضخامت چربی زیر جلد و اندازه دور بازو زمان در جدول ۳ نشان داده شده است.

کاتابولیسم بافت بدون چربی بدن یا توده عضلانی اسکلتی مشخص می شود و منجر به تعادل منفی نیتروژن و تحلیل عضلات می گردد (۲). آزاد شدن پروتئین های فاز حاد موجب از دست دهی توده بدون چربی و تشدید تعادل منفی نیتروژن شده و تا زمانی که عامل استرس از بین نرفته ادامه می یابد. همچنین شکستن پروتئین عضلات موجب افزایش دفع ادراری پتاسیم، فسفر، منیزیم، روی می شود (۳). به عنوان جزئی از واکنش فاز حاد، سطح خونی روی و آهن کاهش می یابد که در مورد روی، علت اصلی کاهش غلظت خونی آن افزایش دفع ادراری است. روی یک کوفاکتور در متابولیسم انرژی و سنتز پروتئین است (۴). استفاده از مکمل روی در برخی حوادث CNS مفید و در برخی دیگر نامشخص یا مضر بوده است (۵،۶). هدف از این مطالعه بررسی استفاده از مکمل روی در بیماران دچار ترومای سر می باشد.

### مواد و روش ها

در یک کارآزمایی بالینی، ۶۵ بیمار دچار ترومای سر از نظر تاثیر تجویز مکمل روی بر میزان بهبودی وضعیت بالینی و تغذیه ای مورد بررسی قرار گرفتند. کلیه بیماران ترومای سر در صورت نداشتن معیارهای از خروج، وارد مطالعه شدند.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از:  
 (۱) افرادی که GCS<sup>1</sup> بالاتر از ۱۰، ترمای متوسط سر و GCS پایین تر از ۴ (very Severe Head Trauma) داشتند.  
 (۲) بیمارانی که بعلت هماتوم ایتراکرانیال تحت عمل جراحی قرار گرفتند.  
 (۳) وجود خونریزی داخل شکم و یا توراکس واضح  
 (۴) شکستگی متعدد اندام ها  
 (۵) وجود بیماری متابولیک.

GCS اولیه در بیماران تعیین شد. بیماران بطور تصادفی به دو گروه دریافت کننده مکمل روی (گروه مورد، ۳۲ بیمار) و گروه دریافت کننده پلاسبو (گروه شاهد، ۳۳ بیمار) تقسیم شدند. بیماران دو گروه از نظر سن و جنس همسان بودند.

نمونه خون (۵ سی سی) بدو پذیرش و دو هفته بعد جهت تعیین سطح روی، آلبومین و نیز آزمایشات روتین گرفته شد. بیماران دو هفته تحت مطالعه و تجویز مکمل و یا پلاسبو قرار گرفتند. مکمل روی بصورت سولفات روی روزانه ۱۰ میلی گرم همراه رژیم غذایی بصورت خوراکی یا گاوآذ داخل معده برای گروه شاهد پلاسبو که حاوی نشاسته بود داده شد. لازم به ذکر است که پلاسبو و مکمل بصورت دوکپسول هم شکل بودند که هم بیمار و هم مجری از محتویات آن بی خبر بودند. (بصورت دو سوکور) همچنین ضخامت چربی زیر پوست و دور وسط بازو در زمان بستری و ترخیص اندازه گیری شد. GCS روزانه و GOS<sup>2</sup>

- |                               |   |
|-------------------------------|---|
| 1. Glasgow Coma Scale, GCS    | 4. Fasting Blood Sugar, FBS                   |
| 2. Glasgow outcome Scale, GOS | 5. High sensitive C – Reactive Protein, HSCRP |
| 3. C – Reactive Protein, CRP  |   |

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار قبل و بعد از مداخله برخی از متغیرهای مورد بررسی در دو گروه

P	گروه دارونما N=33		گروه مکمل روی N=32		گروه متغیر
	بعد	قبل	بعد	قبل	
NS	۱۲/۸±۲/۶	۷/۴±۱	۱۲/۸۵±۲/۴۶	۷/۳±۱/۳	سطح GOS
NS	۳/۸±۰/۶۲	۴/۲±۰/۶۲	۳/۸±۰/۵۵	۴/۱±۰/۶	آلبومین سرم
۰/۰۴۷	۱۱/۷±۵/۳	۱۵/۲±۵	۱۰/۱۶±۵	۱۵/۹±۴	سطح CRP
NS	۹۵±۴۷	۷۹±۳۰	۹۵±۳۳	۷۰±۲۴	روی سرم
NS	۱۳۳/۶±۲۶/۷	۱۷۶/۸±	۱۲۸/۳±۱۷/۷	۱۶۳/۵±	قند خون ناشتا
NS	۱۱/۵±۱/۵	۱۲/۲±۲	۱۱/۱۹±۰/۹	۱۲/۹±۲	هموگلوبین

۱-P مربوط به تفاوت تغییرات قبل و بعد بین دو گروه است

جدول ۲: درصد بیماران بر اساس وضعیت روی سرم در دو گروه

P	گروه دریافت کننده پلاسبو		گروه دریافت کننده روی		وضعیت روی
	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	
	۶۳/۲	۴۱/۷	۵۹/۲	۴۲/۳	طبیعی %
NS	۲۶/۳	۵۰	۲۷/۳	۵۳/۸	پایین %
	۱۰/۵	۸/۳	۱۳/۶	۳/۸	بالا %

جدول ۳: همبستگی بین سطح سرمی روی با GCS، HCRP، آلبومین، ضخامت چربی زیر جلد، اندازه دور بازو و ESR در زمان ترخیص

متغیر	میانگین ± انحراف معیار		p	r
	N= 55			
GCS	۱۲/۸±۲/۵		۰/۳۹۳	۰/۱۳۷
GOS	۳/۶۸±۱/۶		۰/۲۱۷	۰/۱۹۷
HSCR	۱۱/۸±۵		۰/۰۹۹	۰/۲۶۵
آلبومین	۳/۸۲±۰/۵۸		۰/۹۸۹	-۰/۰۰۲
ضخامت چربی زیر جلد	۴/۱±۰/۷۷		۰/۴۴۰	-۰/۱۲۴
اندازه دور بازو	۲۳/۶±۳/۳		۰/۵۱۷	۰/۱۰۴
ESR	۲۲/۹±۸		۰/۶۷۴	۰/۰۶۸

## بحث

در این مطالعه به بررسی تاثیر تجویز مکمل روی در بیماران دچار ترومای سر پرداختیم. بیماران بمدت ۶ ماه پس از ترخیص پیگیری گردیدند.

نتایج نشان داد که تفاوت معنی دار آماری از نظر اغلب فاکتورهای بهبودی و تغذیه ای بین دو گروه دریافت کننده روی و دارونما وجود نداشت؛ بدین معنی که میزان GCS، سطح آلبومین خون، ضخامت چربی زیر جلد و اندازه دور بازو ۲ هفته پس از پذیرش (زمان ترخیص) و GOS انتهای پیگیری (۶ ماه پس از ترخیص) در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. تنها سطح HSCR در زمان ترخیص بطور معنی داری در گروه مورد کمتر بود ( $P=۰/۰۴۷$ ).

تا جایی که ما بررسی نمودیم تنها یک مطالعه مشابه در این زمینه وجود دارد: Young و همکاران ۶۸ بیمار دچار ترومای سر را بررسی نمودند. که بیماران بطور تصادفی به دو گروه تحت درمان

با مکمل روی و پلاسبو تقسیم گردیدند. پس از یک ماه میزان مرگ و میر و سطح GCS و همچنین وضعیت تغذیه ای در این دسته از بیماران بررسی شد که گروه مورد بطور معنی داری از وضعیت بهتری برخوردار بود. در این مطالعه نتیجه گیری شده است که تجویز مکمل روی در بیماران دچار ترومای بسته سر می تواند نتایج بهبودی و تغذیه ای را در این دسته از بیماران بهبود بخشد (۱۱).

مطالعه ما نتایج بررسی مذکور را مورد تایید قرار نداده است. بدین معنی که تجویز مکمل روی در بیماران دچار ترومای سر تنها در کاهش دادن سطح HSCR مؤثر بوده و نتوانسته است در بهبود وضعیت تغذیه ای، سیر بالینی بیماران (بر اساس GCS و GOS) و میزان مرگ و میر تاثیر مطلوبی داشته باشد.

یکی از محدودیت های عمده مطالعه Young و همکاران این است که میزان کرانیوتومی جهت تخلیه هماتوم بطور معنی داری در گروه کنترل بیشتر بوده است. همین امر می تواند بعنوان عامل تورش بسیار مهم نتایج بدست آمده در این مطالعه را بطور جدی مختل سازد.

در واقع در مورد نقش عنصر روی در بیماران دچار مشکلات CNS و منجمله تروما، نتایج ضد و نقیض فراوانی موجود است:

Choi و همکاران در یک مطالعه نشان دادند که روی، عنصر ساختاری اساسی در بسیاری از پروتئین ها، کاتالیزوری ضروری برای بسیاری از واکنش ها و پیام رسانی مهم در دستگاه عصبی مرکزی است. از سوی دیگر نشان داده شد که همین عنصر می تواند علت اساسی مرگ نوروں ها محسوب گردد (۱۰).

در بسیاری از مطالعات دیگر Calderone, Koh, Tonder, Frederickson, Suh, Suh, Suh نیز نشان داده شده که روی یکی از عناصر اصلی مرگ نوروںی پس از آسیب های دستگاه عصبی مرکزی از جمله تروماست (۱۹-۱۲).

Frederickson و همکاران در دو مطالعه مشابه نشان دادند که در پی آسیب تروماتیک سر، خروج روی داخل سلولی باعث ایجاد آسیب ماندگار می گردد (۲۰، ۲۱).

نظرات محققین در این زمینه آنچنان متناقض است که در برخی مطالعات Hellmich, Hellmich, Suh بر لزوم تجویز شلاتور روی در بیماران دچار ترومای سر تاکید شده است (۱۷، ۲۲، ۲۳).

نتایج مطالعه ما نیز نشان داد که تجویز مکمل روی بجز کاهش سطح HSCR منفعت دیگری برای بیماران نخواهد داشت.

McClain و همکاران و مطالعه Lin نشان دادند که میزان روی سرم بلافاصله پس از ترومای سر بسیار کاهش یافته و طی ۱۶ روز به حد طبیعی باز می گردد. و هرچه آسیب شدیدتر باشد، میزان دفع ادراری روی افزایش می یابد (۶، ۲۴). نتیجه گیری کردند که کاهش سطح روی طی روزهای اول پس از تروما بعلت استرس موجود است. در واقع hypozincemia مانند افزایش HSCR بیشتر شاخص برای استرس است تا پاسخ ترمیمی یا محافظتی

### نتیجه گیری

آنچه از مطالعه فعلی استنباط می گردد این است که تجویز مکمل روی حداقل تاثیر مثبت بر روند بهبودی و تغذیه ای بیماران دچار ترومای سر نداشته است؛ هرچند در برخی موارد باعث ایجاد نتایج نامطلوبی نیز شده است. تجویز مکمل روی در بیماران دچار آسیب تروماتیک سر تنها باعث کاهش سطح HCRT شده است بنظر می رسد سطح روی در بیماران دچار آسیب تروماتیک سر از هموستاز دقیقی برخوردار است که هرگونه تغییر در آن می تواند کفه آثار سوء را سنگین تر نماید (۲۶). بنابر این تجویز مکمل روی در این دسته از بیماران تنها بر اساس نتایج مطالعه فعلی توصیه نمی گردد.

### تقدیر و تشکر

از معاونت پژوهشی دانشگاه و کادر بخش جراحی مغز و ترومای بیمارستان امام خمینی تبریز تمام بیماران شرکت کننده در این طرح به خاطر همکاری شان نهایت تقدیر و تشکر را داریم.

بدن. نتایج بدست آمده در مورد سطح HSCRP زمان ترخیص در مطالعه ما نیز می تواند تاییدکننده این امر باشد. بعبارت دیگر شاید همچنین ما در این مطالعه نشان دادیم که در بیماران دچار ترومای سر، کمبود روی پلاسما از ۴۰٪ در بدو پذیرش به ۱۶/۹٪ در زمان ترخیص (۲ هفته بعد) تقلیل می یابد و این مستقل از تجویز مکمل روی است. بنظر می رسد متابولیسم روی در این دسته از بیماران مستقل از میزان ورودی این ماده از خارج است. یکی از محدودیت های مطالعه ما در این زمینه عدم اندازه گیری همزمان سطح روی ادراری است؛ با این وجود ما در این مطالعه نشان دادیم که سطح سرمی روی در بیماران گروه مورد و شاهد تفاوت معنی داری ندارد. بدین معنی که با تجویز مکمل روی احتمالاً دفع ادراری آن افزایش یافته، سطح سرمی آن ثابت می ماند. جهت بررسی این فرضیه نیازمند مطالعات بیشتری است. Penkowa و همکاران در یک مطالعه نشان دادند که کاهش سطح روی سرم به همراه کاهش سطح مس همزمان با ایجاد اختلال در پاسخ التهابی می تواند باعث کاهش اشتها و در نتیجه کاهش وزن گیری و اختلالات تغذیه ای گردد (۲۵). در مطالعه ما روند بهبود تغذیه ای در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی دار آماری نداشت.

### References

1. Winn R. *Yoman's neurological surgery*, 5<sup>th</sup> ed. USA, Saunders 2004, 563-564.
2. David JD. Deep venous thrombosis: Recent advances and optimal investigation with ultrasonography. *J surg* 1999; **211**, 9-24.
3. Danish SF, Burnett MG, Stein S. (2004). Prophylaxis for DVT in patients with neurosurgical problem. *Neurosurg Focus J* 2004; **17**(4), 1-6.
4. Sumas ME, Narayan RK. Head injury. In: Grossman GR, Loftus CM: *Principles of Neurosurgery*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999; 117-171.
5. Bullock R, Chesnut R, Clifton G. Guidelines for the management of severe head injury. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. *J Neurotrauma*, 1996; **13**(11), 641-734.
6. McClain CJ, Twyman DL, Ott LG, Rapp RP, Tibbs PA, Norton JA. Serum and urine zinc response in head-injured patients. *J Neurosurg*, 1986; **64**(2), 224-230.
7. Hristov AN, Hazen W, Ellsworth JW. Efficiency of use of imported magnesium, sulfur, copper, and zinc on Idaho dairy farms. *J Dairy Sci* 2007; **90**(6), 3034-3043.
8. Affenito SG, Thompson DR, Franko DL, Striegel-Moore RH, Daniels SR, Barton BA. Longitudinal assessment of micronutrient intake among African-American and white girls: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Am Diet Assoc* 2007; **107**(7), 1113-1123
9. Intorre F, Polito A, Andriollo-Sanchez M, Azzini E, Raguzzini A, Toti E, et al. Effect of zinc supplementation on vitamin status of middle-aged and older European adults: the ZENITH study. *Eur J Clin Nutr* 2007; **23**(28), 123-129.
10. Choi DW, Koh JY. Zinc and brain injury. *Annu Rev Neurosci* 1998; **21**, 347-375.
11. Young B, Ott L, Kasarskis E, Rapp R, Moles K, Dempsey RJ, et al. Zinc supplementation is associated with improved neurologic recovery rate and visceral protein levels of patients with severe closed head injury. *J Neurotrauma* 1996; **13**(1), 25-34.
12. Tonder N, Johansen FF, Frederickson CJ, Zimmer J, Diemer NH. Possible role of zinc in the selective degeneration of dentate hilar neurons after cerebral ischemia in the adult rat. *Neurosci Lett* 1990; **109**(3), 247-252.
13. Koh JY, Suh SW, Gwag BJ, He CY, Choi DW. The role of zinc in selective neuronal death after transient global cerebral ischemia. *Science* 1996; **272**, 1013-1016.
14. Calderone A, Jover T, Mashiko T. Late calcium EDTA rescues hippocampal CA1 neurons from global ischemia-induced death. *J Neurosci*, 2004; **24**, 9903-9913.
15. Frederickson CJ, Hernandez MD, McGinty JF. Translocation of zinc may contribute to seizure-

- induced death of neurons. *Brain Res* 1989; 480, 317-321.
16. Suh SW, Jo SM, Vajda Z, Danscher G. Adrenalectomy causes loss of zinc ions in zinc-enriched (ZEN) terminals and decreases seizure-induced neuronal death. *Brain Res* 2001; **895**(1-2), 25-32.
  17. Suh SW, Chen JW, Motamedi M, Bell B, Listiak K. Evidence that synaptically-released zinc contributes to neuronal injury after traumatic brain injury. *Brain Res* 2000; **852**(2), 268-273.
  18. Suh SW, Gamier P, Aoyama K, Chen Y, Swanson RA. Zinc release contributes to hypoglycemia-induced neuronal death. *Neurobiol Dis* 2004; **16**, 538-545.
  19. Suh SW, Frederickson CJ, Danscher G. Neurotoxic zinc translocation into hippocampal neurons is inhibited by hypothermia and is aggravated by hyperthermia after traumatic brain injury in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; **2**, 161-169.
  20. Frederickson CJ, Cuajungco MP, Frederickson CJ. Is zinc the link between compromises of brain perfusion (excitotoxicity) and Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis* 2005; **8**(2), 155-160.
  21. Frederickson CJ, Maret W, Cuajungco MP. Zinc and excitotoxic brain injury: a new model. *Neuroscientist* 2004; **10**(1), 18-25.
  22. Hellmich HL, Frederickson CJ, DeWitt DS, Saban R, Parsley MO, Stephenson R, et al. Protective effects of zinc chelation in traumatic brain injury correlate with upregulation of neuroprotective genes in rat brain. *Neurosci Lett* 2004; **355**(3), 221-225.
  23. Hellmich HL, Eidson KA, Capra BA, Garcia JM, Boone DR, Hawkins BE, et al. Injured Fluoro-Jade-positive hippocampal neurons contain high levels of zinc after traumatic brain injury. *Brain Res* 2007; **1127**(1), 119-126.
  24. Lin CN, Howng SL, Hu SH, Huang TJ. Assessments of nutritional status and immunological responses in head trauma: alterations in zinc and C-reactive protein. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi* 1992; **8**(4), 195-201.
  25. Penkowa M, Giralt M, Thomsen PS, Carrasco J, Hidalgo J. Zinc or copper deficiency-induced impaired inflammatory response to brain trauma may be caused by the concomitant metallothionein changes. *J Neurotrauma* 2001; **4**, 447-463.
  26. Takeda A. Function and toxicity of trace metals in the central nervous system. *Clin Calcium* 2004; **14**(8), 45-49.