

Yenidoğan hiperbilirubinemisinin etyolojisinde anne ve bebek çinko düzeylerinin rolü

The role of maternal and newborn serum zinc levels in the etiology of neonatal hyperbilirubinemia

Hülya Ayyıldız(*), Özgül Yiğit(*), Betül Sezgin(*), Mustafa Nursoy(*)

Özet

Amaç: Yenidoğan sarılığının etyolojisinde anne ve bebek serum çinko düzeyinin rolünü belirlemek.

Yöntem: Çalışmamız 1997 yılı Nisan-Mayıs aylarında Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi'nde doğan 80 sağlıklı yenidoğan ve annelerinde gerçekleştirildi. Tüm bebeklerin 48-54. saatlerde alınan total bilirubin değeri ortalaması 8.46 ± 3.63 mg/dl bulundu. Total bilirubin değeri bu değer üstünde olan 43 idyopatik ikterli bebek ile, bu değer altında olan 37 iktersiz bebeğin doğum sonrası 48-54. saatlerinde ve doğum öncesi annelerinde kolorimetrik metod ile serum çinko düzeyi çalışıldı.

Bulgular: İkterli yenidoğan ve iktersiz yenidoğanlar arasında serum çinko düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p > 0.05$). Bebek çinko konsantrasyonları, anne çinko konsantrasyonlarından her iki grupta da anlamlı derecede yüksek bulundu (ikterik grupta $p = 0.002$, kontrol grubunda $p = 0.0014$). İkterik gruptaki bebeklerin serum çinko konsantrasyonu medyan değeri: $96 \mu\text{dl}$, kontrol grubundaki bebeklerin çinko konsantrasyonları ise $94 \mu\text{dl}$ bulundu. Gebelik döneminde annelerin serum çinko konsantrasyonları, bebeklerinden ve normal yetişkin değerlerinden düşük bulundu: ikterik grupta $65 \mu\text{dl}$, kontrol grubunda $53 \mu\text{dl}$.

Sonuç: Çalışmamızda idyopatik hiperbilirubinemi ile anne ve bebek serum çinko konsantrasyonları arasında bir ilişki bulunamadı.

Anahtar kelimeler: hiperbilirubinemi, çinko, yenidoğan.

Summary

Object: To determine the role of maternal and newborn serum zinc levels in the etiology of neonatal jaundice.

Method: This study includes 80 healthy newborns, who were born in Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Hospital between April 1997-May 1997 and their mothers.

The mean total bilirubin level of all newborns at 48 th - 54 th hours was found to be 8.46 ± 3.63 mg/dl. Maternal and newborn serum zinc levels were determined before labor and at 48 th-54 th hours respectively. Forty-three of the infants developed idiopathic jaundice and had a bilirubin level over the mean value whereas 37 non-icteric infants had a bilirubin level less than the mean value.

Findings: A statistically significant difference between serum zinc levels of icteric and non-icteric infants could not be found ($p > 0.05$). Zinc levels were found to be significantly higher in both groups of infants compared to their mothers ($p = 0.002$ in the icteric group, $p = 0.0014$ in the control group). The median value of serum zinc concentration was $96 \mu\text{dl}$ in the icteric group and $94 \mu\text{dl}$ in the control group. Maternal zinc levels in the gestational period was found low compared to the levels of the infants and healthy adults: $65 \mu\text{dl}$ in the icteric group and $53 \mu\text{dl}$ in the control group.

Conclusion: Our study does not reveal an association between hyperbilirubinemia and maternal and newborn serum zinc concentrations.

Key words: hyperbilirubinemia, zinc, newborn

(*) Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi Çocuk Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Yazışma adresi: Betül Sezgin, Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi,
Tel: 212 534 69 00 / 1605-1651 Faks: 0212 635 14 80

Giriş

Yenidoğan döneminde görülen hiperbilirubinemi-lerin etyolojisinde çok çeşitli faktörler suçlanmaktadır ve pek azının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bu faktörlerden biri de anne ve bebekte görülebilen çinko eksikliği olabilir (1). Bazı çalışmalarda hiperbilirubinemi görülen bebeklerde ve annelerinde çinko konsantrasyonu kontrollere göre çok düşük bulunmuştur (2-4). Çinkonun eritrositlerdeki koruyucu antioksidatif mekanizmada rolü vardır ve bilirubin metabolizmasında etkili enzimlerin fonksiyonlarında da kofaktör olarak yer almaktadır (5-7). Bu nedenle çinko eksikliğinde eritrosit membran stabilizasyonunun bozularak hemolizin ortaya çıkmasıyla veya bilirubin metabolizmasında rol oynayan Y ve Z proteinlerinin sentezinin inhibe olmasıyla hiperbilirubinemi oluşacağı düşünülebilir (2). Ancak çinko ile hiperbilirubinemi arasındaki ilişki konusunda yapılan çalışma sayısı çok azdır ve aksini gösteren bir çalışma da mevcuttur (2-4). Bu çalışmamızda anne ve bebek serum çinko konsantrasyon seviyesi ile yenidoğan hiperbilirubinemi arasında bir ilişki olup olmadığını göstermek, tartışmalı ve hakkında çok az sayıda çalışma olan bu konuya ışık tutmak istedik.

Yöntem ve Gereç

Bu çalışma, 1997 yılının Nisan - Mayıs aylarında Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi'nde yapıldı. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne doğum için başvuran gebelik yaşı 37 hafta üstündeki tüm gebelerden çinko düzeyi ve tam kan sayımı için venöz kan örnekleri alındı. Bu gebelerden doğan, doğum ağırlığı 2500 gramın üstünde, Apgar değeri 8'in üstünde, fizik muayene bulguları tamamen normal olan bebekler çalışmaya alındı. Bebeklerden doğumun 48-54. saatlerinde total, direkt ve indirekt bilirubin, çinko, SGOT, SGPT, tam kan sayımı, Coombs testi, retikülosit, kan grubu, serum reaktif protein (CRP) ve periferik yayma çalışmak üzere venöz kan örnekleri alındı. Grup uyumsuzluğu olup, Coombs testi pozitif olan veya direkt hiperbilirubinemi olan bebekler çalışmadan çıkarıldı. Endirekt hiperbilirubinemili bebeklerde glikoz 6 fosfat dehidrogenaz ve piruvat kinaz enzimi tayini yapılarak en-

zim eksikliği araştırıldı. Bebekler gözlem altında tutularak, 54. saate kadar gerekli görülenlerde tekrar total bilirubin düzeyine bakıldı ve kaydedildi. Bulunan en yüksek değerler çalışmada kullanıldı. Çalışma, 80 bebek ve anneleri üzerinde yapılmıştır. Tüm bebeklerin 48-54. saatlerde alınan total bilirubin düzeyleri ortalaması 8.46 ± 3.63 mg/dl bulundu. Bu değer sınır değer kabul edilerek, 8.46 mg/dl üzerinde bulunanlar ikterik, 8.46 mg/dl altında bulunanlar kontrol grubu olmak üzere bebekler ve anneleri iki gruba ayrıldı. Kırkçuk bebek ve annelerinden oluşan ikterik grup ve 37 bebek ile annelerinden oluşan kontrol grubundaki bebeklerin tümünün anamnez, klinik ve laboratuvar verileri ayrı ayrı kaydedildi.

Doğum için başvuran gebelerden, servise alınır alınmaz önce nitrik asit ile, ardından da distile su ile yıkanarak demineralize edilmiş tüplere hemoliz yapmamaya özen göstererek venöz kan alındı. Tüpler çalkalanmadan hemen santrifüj edildi. Ayrılan serumlar, demineralize edilmiş tüplerde parafinle kapatılarak - 20 derecede saklanarak saklandıktan sonra çinko düzeyleri belirlendi.

Bebeklerden de doğumun 48-54. saatleri arasında aynı yöntemle venöz kan alınarak, çinko serum düzeyleri ölçüldü. Santrifüj edildikten sonra ayrılan serumun bir kısmında ise hemen Boeringer Mannheim firmasına ait Bil- T kiti ile DPT metoduyla total, direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri çalışıldı.

Çinko düzeyleri Chimica Diagnostica firmasının Cod. 12100 kiti kullanılarak kolorimetrik metod ile belirlendi.

İstatistik analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) programında yapıldı. Yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.

Sayısal değişkenlerde gruplar arası karşılaştırmalar student-t testi ile yapıldı.

Cinsiyet değişkeninde, ikterik ve kontrol grubu arasındaki total bilirubin karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.

Değişkenler arası ilişkiler için Pearson korelasyon analizi uygulandı.

Bulgular

Kırkçuk bebekten oluşan ikterik grupta total bilirubin medyan değerleri 11.5 mg/dl; 37 bebekten oluşan kontrol grubunda total bilirubin medyan

değerleri 6.43 mg/ dl bulundu. İki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak çok anlamlıydı ($p=0.001$) (tablo I).

Anne serum çinko konsantrasyonu medyan değeri ikterik grupta 65 µg/dl, normal grupta 53 µg/dl bulundu. Bebek serum çinko konsantrasyonu medyan değeri ise ikterik grupta 96 µg/dl, kontrol grubunda 94 µg/dl bulundu (Tablo I). Her iki grupta bebek çinko seviyesinin, anne çinko seviyesinden yüksekliği istatistiksel olarak da anlamlıydı (ikterik grupta $p=0.002$, kontrol grubunda $p=0.0014$). Anne çinko düzeyi ile bebek çinko düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Anne çinko düzeyi beklenenin aksine ikterik grupta daha yüksekti. Ancak bu istatistiksel olarak bir anlam taşııyordu ($p=0.383$). Bebek çinko düzeyinin iki grup arasındaki farkı da anlamsız bulundu ($p=0.246$).

İkterik ve kontrol grupları arasında diğer parametreler açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo I).

Tartışma

İnsan vücudunda bir çok metabolik olayda yer alan çinko, eritrositlerin membranında ve enzimlerinin yapısında da bulunur. Klinik önemi anlaşıldıkça araştırmacılar çinkonun yenidoğan hiperbilirubineminde bir görevi olabileceğini düşündüler. Tuncer ve arkadaşları (2), 1982 yılında magnezyumun hiperbilirubinemi ile ilişkisini göstermek için başlattıkları çalışmada, diğer eser elementleri de çalıştılar. Anne serum kord kanındaki çinko konsantrasyonunun, etyolojisi bilinmeyen ikterli grupta daha düşük olduğunu gördüler.

1988' de Hindistan'da Misra ve arkadaşları (3)

hemolitik ikterli bir grup bebekte aynı çalışmayı yaparak, ikterli gruptaki çinko konsantrasyonlarının kontrollere göre daha düşük olduğunu gösterdiler. Pitov ve arkadaşları (8), kord kanındaki çinko seviyesinin, hiperbilirubinemi oluşumunu önceden gösterebileceği ve prediktif bir tanı yöntemi olarak kullanılabileceği düşüncesi ile 1992'de İsrail'de fizyolojik hiperbilirubinemili bebeklerde bu çalışmayı tekrarladılar. Ancak daha önce yapılan çalışmaların aksine, anne ve kordon kanındaki çinko konsantrasyonunun, fizyolojik ikterli grup ve kontrol grubu arasında farklılık göstermediğini tespit ettiler.

Tan ve arkadaşları (4) 1997 yılında XLI. Milli Pediatri Kongresi'nde sundukları posterle, Erzurum'da yaptıkları çalışmada ikterik grupta anne ve bebek kord kanındaki çinko konsantrasyonunu non-ikterik gruba göre daha düşük bulduklarını bildirmişlerdir.

Literatürde bu konuda yapılmış başka çalışma bulunamadı.

Bizim çalışmamız Pintov ve arkadaşlarının (8) sonuçları ile uyumluydu, İkterik bebekler ile kontrol grupları arasında anne ve bebek çinko seviyeleri açısından anlamlı bir fark görülmedi.

Tüm bu çalışmalarda, uygulanan yöntemler arasında farklılıklar vardı. Tuncer ve arkadaşları (2) çalışmalarını iki ayrı grupta gerçekleştirmişlerdi. Birinci grubu doğumdan 48 saat sonraki bilirubin değerleri göz önüne alınarak etyolojisi belli olmayan ve sınır bilirubin değeri 8 mg/dl olan bebekler, ikinci grubu yine etyolojisi belirsiz ancak bilirubin değeri kan değişimi yapılma sınırına gelmiş ikterik grup oluşturuyordu. Her iki grupta da çinko konsantrasyonları kontrollere göre düşüktü. Misra ve arkadaşları (3) ise çalışmalarını hemolitik ikterli grup üzerinde gerçekleştirmişlerdir. Tan ve arkadaşları (4) ça-

Tablo I: Olguların elde edilen değerlerinin ortalaması ve istatistiksel karşılaştırılması.

İkterik Grup (n:43)	Kontrol Grubu (n:37)	Karşılaştırma	
Anne yaşı	25.29 ± 5.18	23.91 ± 4.85	p= 0.230
Gebelik sayısı	2.11 ± 1.65	2.43 ± 4.85	p= 0.418
Gebelik yaşı (hafta)	39.57 ± 1.37	39.93 ± 1.44	p= 0.256
Doğum ağırlığı(gram))	3272 ± 463	3365 ± 409	p= 0.356
Total bilirubin (mg/dl)	11.63 ± 2.25	5.83 ± 2.16	p= 0.00

lişmalarında hem idyopatik, hem de hemolitik, iki ikterik grup oluşturmuşlardı. İdyopatik ikterli grupta çinko konsantrasyonları kontrollere göre düşük bulunurken, hemolitik gruptaki değerler kontrollere göre farklı değildi. İdyopatik grupta, ikterik ve kontrol grubu ayrılırken, kullanılan sınır değer ise fototerapi endikasyonuna ulaşmış bilirubin değeri idi. Pintov ve arkadaşları (8) çalışmalarına idyopatik ve fototerapi sınırına ulaşmamış fizyolojik hiperbilirubinemili bebekleri almıştı. Bilirubin sınırı olarak, tüm bebeklerin pik bilirubin medyan değerini (13,6 mg/dl) kullanmışlardı. Bizim çalışmamızda da etyolojisi belli olmayan hiperbilirubinemili bebekler çalışmaya alındı. Bilirubin sınırı olarak, tüm bebeklerin bilirubin ortalaması olan 8.46 mg/dl kabul edildi. Medyan değer olan 8.07 mg/dl sınır alınmış olsaydı da sonuçlarımız değişmiyordu.

Çinko seviyeleri diğer çalışmalardan farklı olarak atomik absorpsiyon spektrofotometrisi ile değil, kolorimetrik metod ile çalışıldı. Ancak bu metodun diğer metod kadar hassas olduğu bilinmektedir (9). Üstelik elde ettiğimiz anne ve bebek serum çinko konsantrasyonları literatür ile uyumluluk gösteriyordu (10-12).

Bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda, çinko eksikliği dışındaki hiperbilirubinemi nedenleri ekarte edilmeye çalışılmıştır. Ancak etyolojiye yönelik yapılan tetkikler bunları ayırmakta yetersiz kalmaktadır. Örneğin; ABO uygunsuzluğu olgularının ancak % 30'unda Coombs testi pozitifliği bulunur ve çok hafif hemoliz bulguları gözden kaçabilir (1).

Çalışmamızda bebek serum çinko seviyelerinin, anne serum çinko seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunması literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir (2,11-13). Maternal serum çinko seviyesini Babacan ve arkadaşları (11) $73.4 \pm 1.5 \mu\text{d/l}$ Marsal ve arkadaşları (12) $60.73 \pm 1.3\mu\text{d/l}$ ve Hunt ile arkadaşları (10) $66 \pm 11\mu\text{d/l}$ değerlerinde bulurken, bizim çalışmamızda çinko medyan değeri ikterik grupta $65\mu\text{d/l}$, kontrol grubunda $53 \mu\text{d/l}$ bulundu (10-12).

Çalışmamızda bebek serum çinko düzeyleri ise, yetişkindeki değerlerle literatür ile uyumlu olarak benzerlik göstermektedir. İkterik grupta çinko düzeyi medyan değeri $96\mu\text{d/l}$, kontrol grubunda $94\mu\text{d/l}$ bulunmuştur. Babacan ve arkadaşları (11) kord kanındaki çinko seviyesini $114 \pm 2.4\mu\text{d/l}$,

Marsal ve arkadaşları (12) $94,03 \pm 2,6 \mu\text{d/l}$ bulmuşlardır.

Son zamanlarda çinko, sentetik çinko-metalloporfirin halinde yenidoğan hiperbilirubinemisi tedavisinde kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Bu etkisini bilirubin sentezinde önemli yeri olan hemoksijenaz enziminin aktivitesini, hem (demir-protopofirin) ile yarışa girip, inhibe ederek göstermektedir (14-17). Bu durum ilk bakışta, hiperbilirubinemi oluşumunda çinko eksikliğinin de rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak çinko eksikliğinin hiperbilirubinemi oluşumunda etkisi olduğu hipotezlerinde, eritrosit membran stabilizasyonunda bozulma ile hemoliz oluşumu ve bilirubin karaciğerde tutulmasında rol oynayan proteinlerin sentezinin inhibisyonu gibi mekanizmaların etkili olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca hem oksijenaz enziminin aktivasyonundaki inhibisyon diğer metalloporfirinler tarafından da gerçekleştirilir ve bu metalloporfirinler de hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılmaktadır (17-20).

Çinkonun antioksidatif etki ile membran stabilizasyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Fakat aynı etkiyi E vitamini başta olmak üzere, diyetle alınan bir çok antioksidan da göstermektedir (21). Bu etkinin bozulması, hiperbilirubinemi oluşumunu kolaylaştırıyorsa diğer antioksidanların hiperbilirubinemideki rolleri de araştırılmalıdır. Üstelik bilirubin kendisi de fizyolojik bir antioksidandır. Çinkonun membran stabilizasyonu üzerindeki etkisini hangi mekanizma ile yaptığı konusu halen tartışmalıdır (6,7,20-24).

Çalışmamızda yenidoğanın idyopatik hiperbilirubinemisi ile çinko arasında bir ilişki kurulamadı. Bu konudaki diğer çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da hiperbilirubinemi etyolojisinde rolü olan diğer nedenlerin tam olarak ekarte edilememesi sonucu etkilemiş olabilir. Bunun yanısıra çalışma ve kontrol grubunun aynı özellikleri taşıması, olgu sayısının az olmasında sonucu etkilemiş olabilir. Çalışmanın daha geniş olgu serilerinde yapılması daha sağlıklı sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

Son zamanlarda özellikle çinko-metalloporfirinleri içeren metalloporfirinlerle yapılan hiperbilirubinemi tedavilerinde gösterilen başarılar, eser elementlerin bilirubin metabolizmasında da rol aldığını desteklemektedir.

Kaynaklar

1. Yiğit Ő. Endirekt hiperbilirubinemiler ve sarıllıklı yenidoğan bebeğe yaklaşım. *Katkı Pediatri Dergisi*. Yenidoğan Sarılıkları 1995;16: 680-700.
2. Tuncer M, Demirsoy S, özsoylu Ő, Erdem G. The significance of zinc, copper and magnesium levels of maternal, cord and newborns sera in hyperbilirubinemia of unknown etiology. *Turk. J. Pediatr.* 1982; 24: 227-33.
3. Misra PK, Kapoor RK, Dixit S, Seth TD. Trace metals in neonatal hyperbilirubinemia. *Indian J Pediatr.* 1988; 25: 761-4.
4. Tan H, Karakelleođlu C, Akay F, et al. İdiyopatik ve hemolitik ikterli yenidoğanlarda serum, inko, manganez, magnezyum ve bakır düzeyleri. *XLI. Pediatri Kongresi zet Kitabı*. Baskı: nder Ofset; Van, 1997.
5. Widdsom EM, Daucy J, Shaw JCL. Trace elements in fetal and early post-natal development. *Proc Nutr Soc*, 1974; 33: 274-84.
6. Chavapil M, Peng Y, Aronson AL. Effects of zinc on lipid peroxidation and metal content in some tissues of rats. *J Nutr.* 1972; 104: 434-43.
7. Chvopil M. New aspects in the biological role of zinc. A stabilizer of macromolecules and biological membranes. *Life Sci* 1973;13:1041-9.
8. Pintov S, Kohelet D, Arbel E, Goldberg M. Predictive inability of cord zinc, magnesium and copper levels on the development of benign hyperbilirubinemia in the newborn. *Acta Pediatr* 1992; 81: 868-9.
9. Robert A, Jacob PD. Trace Elements, İn: Tietz N.W (ed). *Fundamentals of Clinical Chemistry*. Third Edition, WB: Saunders Company. 1987; 517-32.
10. Hunt IF, Murohy NJ, Cleaver AE, et al. Zinc supplementation during pregnancy: zinc concentration of serum and hair from low-income women of Mexican descent. *Am J Clin Nutr* 1982; 37: 572-82.
11. Babacan E, avdar AO, Arcasoy A, Himmetođlu O. Zinc levels in maternal and cord blood serum during normal deliveries. *Prog Clin Biol Res* 1983; 129: 221-6.
12. Marsal K, Furgyik S. Zinc concentrations in maternal blood during pregnancy and postpartum, in cord blood and amniotic fluid. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 653-6.
13. Goyer RA, Faust MD, Cherian MG. Cellular localization of metallothionein in human term placenta. *Placenta*. 1992; 13: 349-55.
14. Vreman HJ, Ekstrand BC, Stevenson DK. Selection of metalloporphyrin heme oxygenase inhibitors based on potency and photoreactivity. *Pediatr Res* 1993; 33: 195-200.
15. Vreman HJ, Cipkala DA, Stevenson DK. Characterization of porphyrin heme oxygenase inhibitors. *Can J Physiol Pharmacol* 1996; 73: 278-85.
16. Maines MD, Trakshel GM. Differential regulation of heme oxygenase isozymes by Sn and Zn-protoporphyrins: possible relevance to suppression of hyperbilirubinemia. *Biochim Biophys Acta* 1992; 15; 1131:166-74.
17. Yurdakök M. Hiperbilirubinemide ışık ve ilaç tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. Yenidoğan Sarılıkları. 1995; 16: 722-43.
18. Cořkun T. ocuk Beslenmesinde Temel İlkeliler. *Katkı Pediatri Dergisi*. Beslenme I. 1996; 17.
19. Halsted JA, Ronaghy HA, Abadi P et al. Zinc deficiency in man: The Shiraz Experiment. 1972; 53: 277-84.
20. Johanning GL, Browning JD et al. Effect of zinc deficiency on enzyme activities in rat and pig erythrocyte membranes. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990; 195: 224-9.
21. Johanning GL, O'Dell BL. Effect of zinc deficiency and food restriction in rats on erythrocyte membrane zinc, phospholipid and protein content. *J Nutr* 1989; 119: 1654-60.
22. Jehan ZS, Motlag DB. Metal induced changes in the erythrocyte membrane of rats. *Toxicol Lett* 1995; 78: 127-33.
23. Avery RA, Bettger WJ. Zinc deficiency alters the protein composition of the membrane skeleton but not extractability or oligomeric form of spectin in rat erythrocyte membranes. *J Nutr* 1992; 122: 428-34.
24. Peterson PG, Allen OB, Bettger WS. Effect of dietary zinc deficiency on the endogenous phosphorylation and dephosphorylation of rat erythrocyte membrane. *J Nutr Dec* 1987; 117: 2096-105.