

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

WILSON HASTALARINDA SERUM DEĞİŞKEN VE GÖRECELİ DEĞİŞKEN BAKIR  
DÜZEYLERİNİN KLİNİK PARAMETRELER VE MULTİPARAMETRİK KARACİĞER MRI  
BULGULARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Bekir Mert DURUKAN

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA  
2022



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**WILSON HASTALARINDA SERUM DEĞİŞKEN VE GÖRECELİ DEĞİŞKEN BAKIR**  
**DÜZEYLERİNİN KLİNİK PARAMETRELER VE MULTİPARAMETRİK KARACİĞER MRI**  
**BULGULARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Bekir Mert DURUKAN**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. H. Yasemin Balaban**

**ANKARA**  
**2022**

## **BEYAN**

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığımı, verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. H. Yasemin Balaban'ın danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

**Dr. Bekir Mert DURUKAN**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince, engin bilgi ve deneyimleri ile desteğini esirgemeyen, değerli katkıları ile çalışmalarımı yönlendiren, hořđörü ve sabrıyla bana her zaman yol gösteren çok değerli tez danışmanım, Prof. Dr. Yasemin Balaban'a;

Tezimin farklı aşamalarında yardımlarıyla bana yol gösteren değerli hocalarım Prof.Dr. Bülent Elibol'a, Prof.Dr. Aslı Pınar'a, Doç.Dr. Gül Yalçın akmaklı'ya, Prof.Dr. Muşturay Karçaaltıncaba'ya, Prof.Dr. Kader Karlı Oğuz'a, Doç.Dr. İlkey İdilman'a, Öğr.Gör.Dr. şafak Parlak'a, Prof.Dr. Cenk Sökmensüer'e, Öğr.Gör. Osman Dağ'a, Dr. Can Berk Leblebici'ye ve Uzm. Kimyager Merve Banu Polat'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, ilgi ve desteğini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri, değerli hocalarım ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Emeklerini ödeyemeceğim canım annem Hikmet Durukan, babam Ahmet Durukan ve kardeşim Meriç Durukan'a sonsuz teőekkürlerimi sunmaktan mutluluk duyarım.

**Dr. Bekir Mert DURUKAN**

ANKARA, 2022

## ÖZET

**Durukan BM. Wilson hastalarında serum değişken ve göreceli değişken bakır düzeylerinin klinik parametreler ve multiparametrik karaciğer MRI bulgularıyla karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2022. Amaç:** Bu çalışmada Wilson Hastalarının izleminde serum değişken bakır (EC) ve göreceli değişken bakır (REC) düzeylerinin; 24 saatlik idrarda bakır düzeyi ile korelasyonunun incelenmesi ve karaciğerdeki fibroz ve steatozun derecesini gösteren güncel teknoloji olan Multiparametrik Karaciğer MRI ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Gastroenteroloji ve Nöroloji polikliniğine başvuran ve Wilson Hastalığı tanısı ile izlenen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu, Gastroenteroloji polikliniğinde dispepsi tanısı ile izlenen hastalardan oluşturulmuştur. Tüm katılımcılar ile yüz yüze görüşülerek karaciğer hastalığının, ek hastalıklarının ve ilaç kullanım öyküsü öğrenildi. Elektronik sistemdeki laboratuvar, radyolojik görüntüleme ve karaciğer biyopsi sonuçları incelendi. Tüm katılımcılardan EC ve serum total bakır düzeyi için tek seferlik 10 cc kan örneği alındı. Wilson hastalarına rutinde istenen multiparametrik karaciğer MR görüntülemesi yapıldı ve hastalardan 24 saatlik idrarda bakır atılımının tespiti için idrar toplandı. Hastaların daha önce karaciğer biyopsisi mevcutsa biyopsileri yeniden incelendi. EC ve serum total bakır düzeyi induktif olarak eşleştirilmiş plazma kütle spektrometrisi (ICP-MS) yöntemi, 24 saatlik idrar bakır düzeyi ise atomik absorpsiyon spektrometri yöntemi kullanılarak ölçüldü. **Bulgular:** Çalışmaya 43 kontrol ve 38 Wilson hastası dahil edildi. Wilson hastalarının %97'sinde hepatik tutulum mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen 35 Wilson hastasına karaciğer multiparametrik MRI uygulanmıştır. Hastaların ortanca karaciğer parankim sertliği 2,45 (1,71-6,2) kPa olup normal sınırlardaydı. MR-PDFF tekniğine göre hastaların %62'sinin karaciğerde yağlanma yoktu. Karaciğer parankim sertliği; yaş ( $r=0,514$ ;  $p=0,002$ ), AST ( $r=0,445$ ;  $p=0,007$ ), GGT ( $r=0,549$ ;  $p=0,001$ ), ALP ( $r=0,365$ ;  $p=0,031$ ), INR ( $r=0,404$ ;  $p=0,016$ ), kreatinin ( $r=0,344$ ;  $p=0,043$ ), FIB-4 skoru ( $r=0,694$ ;  $p<0,0001$ ) ile pozitif korelasyon gösterirken; beyaz küre sayısı ( $r=-0,49$ ;  $p=0,003$ ), trombosit sayısı ( $r=-0,607$ ;  $p<0,0001$ ) ile negatif korelasyon göstermiştir. MR-PDFF yağ oranı ile serum trigliserid düzeyi arasında pozitif korelasyon mevcuttu ( $r=0,532$ ;  $p=0,013$ ). Serum bakır testleri ile 24 saatlik idrarda bakır atılımı arasında korelasyon bulunamamıştır. EC ile seruloplazmin ( $p=0,348$ ;  $r=0,032$ ) dışındaki hiçbir klinik veya laboratuvar parametre arasında korelasyon saptanmadı. REC ise ALP ( $r=0,338$ ;  $p=0,003$ ) ve GGT ( $r=0,36$ ;  $p=0,001$ ) ile pozitif korelasyon, trombosit sayısı ( $r=-0,507$ ;  $p<0,0001$ ) ile negatif korelasyon göstermiştir. Serum

EC düzeyi MR-PDF yağ oranı ( $r=0,534$ ;  $p=0,005$ ) ve T1 süresi ( $r=0,371$ ;  $p=0,028$ ) ile pozitif korelasyon göstermiştir. REC oranı ile T2\* değeri arasında negatif korelasyon mevcuttu ( $r=-0,422$ ; ve  $p=0,012$ ). **Sonuç:** Wilson hastalığının rutin klinik izleminde halen kullanılmakta olan ve vücut bakır dengesinin en önemli göstergesi olduğu kabul edilen 24 saatlik idrar bakır atılımı ile yerine kullanılma potansiyeli olan EC ve REC ölçümleri arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır. Karaciğerdeki fibrozis, yağ ve demir birikimini gösterebilen multiparametrik MR sonuçlarıyla korelasyon gösteren klinik parametreler, EC ve REC'in Wilson hastalığının izlemlerindeki yeri gelecekte yapılacak çalışmalarda araştırılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** *Wilson hastalığı, Serum değişken bakır, Serum göreceli değişken bakır, Multiparametrik karaciğer MRI.*

## ABSTRACT

**Durukan BM. The Evaluation of Exchangeable and Relative Exchangeable Copper with Clinical Parameters and Multiparametric Liver MRI Findings in Patients with Wilson Disease. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine Department, Ankara, 2022. Objective:** This study aimed to investigate the correlation between exchangeable (EC) and relative exchangeable copper (REC) with 24-hour urinary copper excretion and the relationship of them with Multiparametric Liver MRI that is sensitive to fibrosis and steatosis in liver diseases. **Materials and Methods:** Wilson's Disease patients followed up at our gastroenterology and neurology clinics were included. Dyspepsia patients who followed up at the gastroenterology clinic were included as a control group. Face-to-face interviews were done with all the participants for the history of liver disease, comorbidities, and drug treatments. The electronic system records were reviewed for laboratory results, radiologic imaging, and liver biopsy findings. A 10 cc sample of blood was taken for EC and serum total copper analyzes. Multiparametric liver MRIs and measurement of 24-hour urinary copper excretion were done in patients with Wilson's Disease. If available, the previous liver biopsy of patients was also re-examined. EC and serum total copper levels were measured by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS), and the 24-hour urinary copper level was measured by atomic absorption spectrometry. **Results:** 43 controls and 38 Wilson's Disease patients were included in the study. Hepatic involvement was observed in %97 Wilson's Disease patients. The median stiffness of the liver parenchyma of the patients was 2.45 (1.71-6.2) kPa which is within normal limits. MR-PDFF technique showed that 62% of the patients had no fatty liver disease. The liver stiffness was a positively correlated with and age ( $r=0.514$ ;  $p=0.002$ ), AST ( $r=0.445$ ;  $p=0.007$ ), GGT ( $r=0.549$ ;  $p=0.001$ ), ALP ( $r=0.365$ ;  $p=0.031$ ), INR ( $r=0.404$ ;  $p=0.016$ ), creatinine ( $r=0.344$ ;  $p=0.043$ ), FIB-4 score ( $r=0.694$ ;  $p<0.0001$ ), and also a negatively correlated with white blood cell count ( $r=-0.49$ ;  $p=0.003$ ) and platelet count ( $r=-0.607$ ;  $p<0.0001$ ). There was a positive correlation between MR-PDF fat fraction and serum triglyceride level ( $r=0.532$ ;  $p=0.013$ ). No correlation was found between serum copper tests and 24-hour urinary copper excretion. Except for ceruloplasmin ( $p=0.348$ ;  $r=0.032$ ), EC didn't correlate with any clinical or laboratory parameter. REC positively correlated with ALP ( $r=0.338$ ;  $p=0.003$ ) and GGT ( $r=0.36$ ;  $p=0.001$ ), and negatively correlated with platelet count ( $r=-0.507$ ;  $p<0.0001$ ). EC positively correlated with MRE-PDFF fat fraction ( $r=0.534$ ;  $p=0.005$ ) and T1 time ( $r=0.371$ ;  $p=0.028$ ). There was a



negative correlation between REC and T2\* time ( $r=-0.422$ ; and  $p=0.012$ ). **Conclusion:** There was no correlation between 24-hour urinary copper excretion which is a test of choice for routine clinical follow-up of patients, and EC or REC measurements which have the potential to be used as alternative tests for evaluating body copper load. In addition, further studies are needed to investigate the role of clinical parameters, EC, and REC correlating with multiparametric liver MRI findings such as fibrosis, steatosis, and iron load.

**Keywords:** *Wilson disease, Exchangeable copper, Relative exchangeable copper, Multiparametric liver MRI.*

## İÇİNDEKİLER

<b>BEYAN</b> .....	1
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	2
<b>ÖZET</b> .....	3
<b>ABSTRACT</b> .....	5
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	7
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	10
<b>ŞEKİLLER</b> .....	13
<b>TABLolar</b> .....	14
<b>1. GİRİŞ</b> .....	15
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	17
2.1 Wilson Hastalığı .....	17
2.1.1. Tarihçe .....	17
2.1.2. Epidemiyoloji .....	17
2.1.3.Bakır Metabolizması .....	18
2.1.4. Patogenez .....	20
2.1.5. Klinik Bulgular .....	23
2.1.5.1. Hepatik Bulgular .....	23
2.1.5.2 Nörolojik Bulgular .....	24
2.1.5.3. Psikiyatrik ve Davranışsal Bulgular .....	25
2.1.5.4. Oftalmolojik Bulgular .....	26
2.1.5.5. Hematolojik ve Diğer Bulgular .....	26
2.1.6 Tanı.....	27
2.1.6.1. Seruloplazmin.....	28
2.1.6.2. Total Serum Bakırı .....	30
2.1.6.3. Serum Serbest Bakırı .....	30
2.1.6.4. 24 Saatlik İdrarda Bakır Atılımı .....	31
2.1.6.5. Karaciğer Bakırı .....	31
2.1.6.6. Genetik Testler .....	32
2.1.7. Tedavi.....	33
2.1.7.1. D-Penisilamin .....	34

2.1.7.2. Trientin .....	35
2.1.7.3. Oral Çinko .....	36
2.1.7.4. Amonyum Tetratıyomolibdat .....	37
2.1.7.5. Diyet .....	38
2.1.7.6. Karaciğer Nakli .....	38
2.1.8. Tedavi İzlemi .....	39
2.2. Serum Değişken ve Göreceli Değişken Bakır Düzeylerinin Wilson Hastalarının Tanı ve İzlemindeki Yeri .....	40
2.3. Multiparametrik MRI Yönteminin Karaciğer Hastalıklarının Tanı ve İzlemindeki Yeri .....	42
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>44</b>
3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri, Evreni .....	44
3.2. Etik Kurul Bilgisi .....	44
3.3. Hızlı Destek Bilgisi .....	45
3.4. Araştırmanın Yöntemi .....	45
3.5. Plazma Numunelerinin Çalışma yöntemi .....	46
3.5.1. Plazma Numunelerinin Alınması ve Saklanması .....	46
3.5.2. Serum Değişken ve Göreceli Değişken Bakır Analiz Yöntemi .....	46
3.6. 24 Saatlik İdrarda Bakır Analizi .....	47
3.7. Karaciğer Multiparametrik Magnetik Rezonans Görüntüleme Protokolü .....	48
3.8. İstatistiksel Değerlendirme .....	50
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>51</b>
4.1. Demografik Veriler ve Klinik Özellikler .....	51
4.2. Wilson Hastalarının Kullanmış Olduğu İlaç Tedavileri .....	53
4.3. Laboratuvar Bulguları .....	56
4.4. Karaciğer Biyopsi Bulguları .....	58
4.5. Görüntüleme Bulguları .....	58
4.6. Karaciğer Multiparametrik MRI sonuçlarının Klinik Parametreler ile Korelasyon Analizleri .....	59
4.7. İdrar ve Serum Bakır için Laboratuvar Testler .....	64
4.8. Bakır Testlerinin Klinik Parametrelere Göre Karşılaştırılması .....	68
4.9. Serum ve İdrar Bakır Testlerinin Klinik ve Laboratuvar Parametrelerle Korelasyon Analizleri .....	70

<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>74</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>90</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>92</b>
EK-1: Olgu Rapor Formu .....	104
EK-2: Turnitin Makbuzu ve Ekran Görüntüsü .....	108

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AFP: Alfa feto-protein

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

Amu: Atomik Kütle Birimi

AST: Aspartat aminotransferaz

ATOX1: Antioksidan protein-1

ATP: Adenozin trifosfat

ATP7A: Bakır taşıyıcı P-tipi ATPaz 1

ATP7B: Bakır taşıyıcı P-tipi ATPaz 2

°C: Santigrat

cc: Santimetreküp

Cp: Seruloplazmin

cT1: Düzeltilmiş T1 relaksasyon süresi

CTR-1: Bakır taşıyıcı protein-1

Cu: Bakır atomu

Dk: Dakika

dl: Desilitre

DMT: Divalan metal taşıyıcı

DNA: Deoksiribonükleik asit

EC: Değişken bakır

FIB-4: Fibrozis 4 skoru

FOV: Görüş alanı

g: Gram

GGT: Gamma glutamil transferaz

ICP-MS: İndüktif olarak eşleştirilmiş plazma kütle spektrometrisi

INR: Uluslararası düzeltme oranı

IU: Uluslararası birim

kPa: Kilopaskal

L: Litre

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Ln: Logaritma

Mcg: Mikrogram

MELD: Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli

mg: Miligram

mm: Milimetre

mm<sup>2</sup>: Milimetrekare

mmol: milimol

MRE: Manyetik rezonans elastografi

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

MR-PDF: Manyetik rezonans-proton yoğunluğu yağ fraksiyonu

ms: Milisaniye

Na: Sodyum atomu

OCT: Optik koherent tomografisi

REC: Göreceli değişken bakır

RNA: Ribonükleik asit

Rpm: Dakikadaki devir sayısı

SLC31A1: Çözünen taşıyıcı ailesi 31 üye 1

T: Tesla

TE: Yankı zamanı

TR: Tekrar zamanı

UWDRS: Birleşik wilson hastalığı derecelendirme ölçeği

µg: Mikrogram

µmol: Mikromol

%: Yüzde

## ŞEKİLLER

<b>Şekil-2.1.</b> Hepatositlerde bakır metabolizması.....	20
<b>Şekil 4.1.</b> Wilson hastalarının hepatik ve nörolojik semptomlara göre dağılımları ..	53
<b>Şekil 4.2.</b> Wilson hastalarının ilaç tedavilerinin semptomlara göre sınıflandırılması	55
<b>Şekil 4.3.</b> Kontrol grubu ve Wilson hastalarının serum göreceli değişken bakır düzeylerinin karşılaştırılması.....	65
<b>Şekil 4.4.</b> Wilson Hastalarının 24 Saatlik İdrar Bakır Atımlarının Serum Değişken Bakır Düzeylerine Göre Sınıflandırılması.....	66
<b>Şekil 4.5.</b> Wilson Hastalarının REC ve 24 Saatlik İdrarda Bakır Düzeylerinin Dağılım Grafiği.....	67



## TABLULAR

<b>Tablo 2.1.</b> Wilson Hastalığı 8. Uluslararası Toplantısında kabul edilen tanısıl puanlama sistemi .....	28
<b>Tablo 2.2.</b> Yeni Wilson İndeksi .....	39
<b>Tablo 3.1.</b> Medikal Tedavi Rejimlerine Göre İdrar Bakır Atılımının Sınıflandırılması	48
<b>Tablo 3.2.</b> MRE için klinikte kullanılan fibrozis skorlaması .....	49
<b>Tablo 4.1.</b> Kontrol Grubu ve Wilson Hastalarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması .....	51
<b>Tablo 4.2.</b> Wilson Hastalarının Klinik Özellikleri .....	52
<b>Tablo 4.3.</b> Wilson Hastalarının Kullanmış Olduğu İlaç Tedavileri .....	54
<b>Tablo 4.5.</b> Wilson Hastalarının Karaciğer Multiparametrik MRI Bulguları.....	59
<b>Tablo 4.6.</b> Karaciğer Multiparametrik MRI Sonuçlarının Klinik ve Laboratuvar Parametreler ile Korelasyon Analizleri.....	62
<b>Tablo 4.7.</b> Kontrol Grubu ve Wilson Hastalarının Bakır Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	64
<b>Tablo 4.8.</b> Wilson Hastalarının Serum Değişken Bakır ve İdrar Bakır Atılımına Göre Sınıflandırılması .....	65
<b>Tablo 4.9.</b> İdrar ve Serum Bakır Testlerinin Korelasyon Analizleri.....	67
<b>Tablo 4.10.</b> Cinsiyete Göre Bakır Testlerinin Karşılaştırılması .....	68
<b>Tablo 4.11.</b> Wilson Hastalığı Semptomları ve Kullanılan Şelatöre Göre Bakır Testlerinin Karşılaştırılması .....	69
<b>Tablo 4.12.</b> İdrar ve Serum Bakır Testlerinin Klinik ve Laboratuvar Parametreleriyle Korelasyon Analizleri.....	71
<b>Tablo 4.13.</b> İdrar ve Serum Bakır Testlerinin ile Karaciğer Multiparametrik MRI Bulgularının Korelasyon Analizleri.....	73

## 1. GİRİŞ

Wilson Hastalığı, ATP7B geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir bakır metabolizması hastalığıdır [1, 2]. ATP7B geni, bakırın safraya atılımını ve seruloplazmine bağlanarak dolaşımında taşınmasında rol oynayan bir bakır taşıyıcı P tipi protein olan “Adenozin trifosfataz (ATP7B) transmembran”ı kodlar [3]. ATP7B proteininin yokluğunda veya azalmasında bakır, karaciğerde ve santral sinir sisteminde birikerek ciddi karaciğer hasarına ve/veya nöropsikiyatrik disfonksiyona yol açar [4].

Bugün için Wilson hastalarının tanı ve tedavi cevabının izleminde 24 saatlik idrar bakırı atılımı, en yaygın kullanılan testtir. Renal hasarı veya nörolojik semptomları olan hastalarda 24 saatlik bakır atılımının değerlendirilmesi güçtür [5, 6]. Özellikle kolestatik karaciğer hastalıklarında da 24 saatlik idrarda bakır atılımı normal sınırın üzerinde saptanabilir [7]. Yine de karaciğer ve diğer dokulardaki bakır miktarını en iyi gösteren test, 24 saatlik idrardaki bakır atılımının ölçümüdür. Ancak hastaların 24 saat boyunca uygun şekilde idrar toplanmasını gerektirdiği için Wilson hastalarının tanı ve izleminde zorluklar oluşturmaktadır. Bu nedenlerle daha pratik ve doğru biçimde dokulardaki bakır birikimini yansıtan yeni testlere ihtiyaç vardır.

Serum değişken bakır düzeyi, seruloplazmin ile kompleks oluşturmamış serum bakırının kararsız fraksiyonunu ifade eder. Değişken bakırın, kan ve doku bakırını yansıttığı ve aşırı bakır birikimi durumunda arttığı düşünülmektedir. Göreceli değişken bakır (REC), kararsız bakır fraksiyonunun total serum bakırına oranıdır. Güncel çalışmalarda; serum değişken bakır ve REC'nin, Wilson Hastalığı tanısında kullanılan klasik testlerden daha duyarlı ve daha özgül olduğu gösterilmiştir [8]. Literatürde çoğunlukla Wilson hastalığının tanısı yönünden araştırılmasında kullanılan bu testlerin, tanı konulmuş hastaların tedaviye cevaplarının izleminde de kullanılabilmesi için güncel çalışmalara ihtiyaç vardır [9].

Bu çalışmanın birincil hedefi; Wilson Hastalarının izleminde serum değişken bakır ve REC düzeylerinin, 24 saatlik idrarda bakır düzeyi ile korelasyonunun

araştırılması ve ikincil hedefleri ise klinik bulguların ve kronik karaciğer hasarının değerlendirilmesinde, karaciğerdeki fibroz ve steatozun derecesini gösteren günümüzün güncel teknolojisi Multiparametrik Karaciğer MRI ile ilişkisinin incelenmesidir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Wilson Hastalığı

#### 2.1.1. Tarihçe

Wilson hastalığı adını, 1912 yılında; 12 hastada siroz ile birlikte beyinde gelişen lentiküler dejenerasyonun ilişkisini ilk kez tanımlayan İngiliz nörolog Dr. Samuel Alexander Kinnier Wilson'dan almıştır [10]. 1945'te A.J. Glazebrook ve 1948'de John Cumings Wilson hastalığında bazal ganglionlarda izlenen bakır birikimini karaciğer hasarı ile ilişkilendirmiştir [11, 12]. Bakırın patofizyolojideki rolünün anlaşılmasıyla beraber Wilson hastalarında bakır birikimini önlemek için, 1956'da D-penisilamin, 1961'de çinko tuzları ve 1982'de trientin tedavileri kullanılmaya başlanmıştır [13]. 1971 yılında ise Thomas E Starzl tarafından bir Wilson hastasına ilk kez karaciğer nakli gerçekleştirilmiştir [14].

Wilson hastalığının otozomal resesif kalıtıldığı 1921'de H.C. Hall tarafından öne sürülmüştür [15]. Bu teori, 1953'te A.G. Bearn tarafından genetik oran analizi kullanılarak doğrulanmıştır [16]. 1993 yılına gelindiğinde; ilerleyen teknolojiyle birlikte, insan DNA'sı üzerinde Wilson hastalığına yol açan ATP7B gen mutasyon bölgesi tanımlanmıştır [1, 17] .

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Wilson Hastalığı dünyanın her bölgesinde görülebilen nadir bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Wilson hastalığının prevalansı 10 000 ila 30 000 canlı doğumda bir olarak tahmin edilmektedir [18]. Yakın zamanda moleküler dizileme yöntemiyle Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada prevalansın 7021'de 1 kadar sık olabileceği gösterilmiştir [19]. Bazı kapalı popülasyonlarda akraba evliliğine bağlı olarak hastalığın prevalansı artabilir. Girit adasındaki bir dağ köyünde yapılan çalışmada prevalans 15 doğumda 1 olarak bulunmuştur [20]. Fransa'da geniş bir kohortta yapılan mutasyon taramasında Wilson hastalığına neden olan ATP7B

geninde heterozigot taşıyıcılık oranı 31 kişide bir olarak saptanmıştır. Bu çalışmadan yola çıkıldığında hastalık prevalansının 1000 canlı doğumda 1 olması beklenmektedir. ATP7B geninin heterozigot taşıyıcı frekansı ile hastalığın klinik prevalansı arasındaki bu fark; klinik değişkenlik, penetrasyonun tam olmaması ve değiştirici genlerin varlığı ile açıklanabilir [21].

Tedaviye uyumlu veya tedaviye uyumsuz tüm Wilson hasta popülasyonunu kapsayan çalışmalarda mortalite oranlarının (%5-6,1) sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir [22-24]. Tedaviye uyum gösteren presemptomatik Wilson hastalarında ise mortalite, genel popülasyon ile benzer bulunmuştur [25].

### **2.1.3.Bakır Metabolizması**

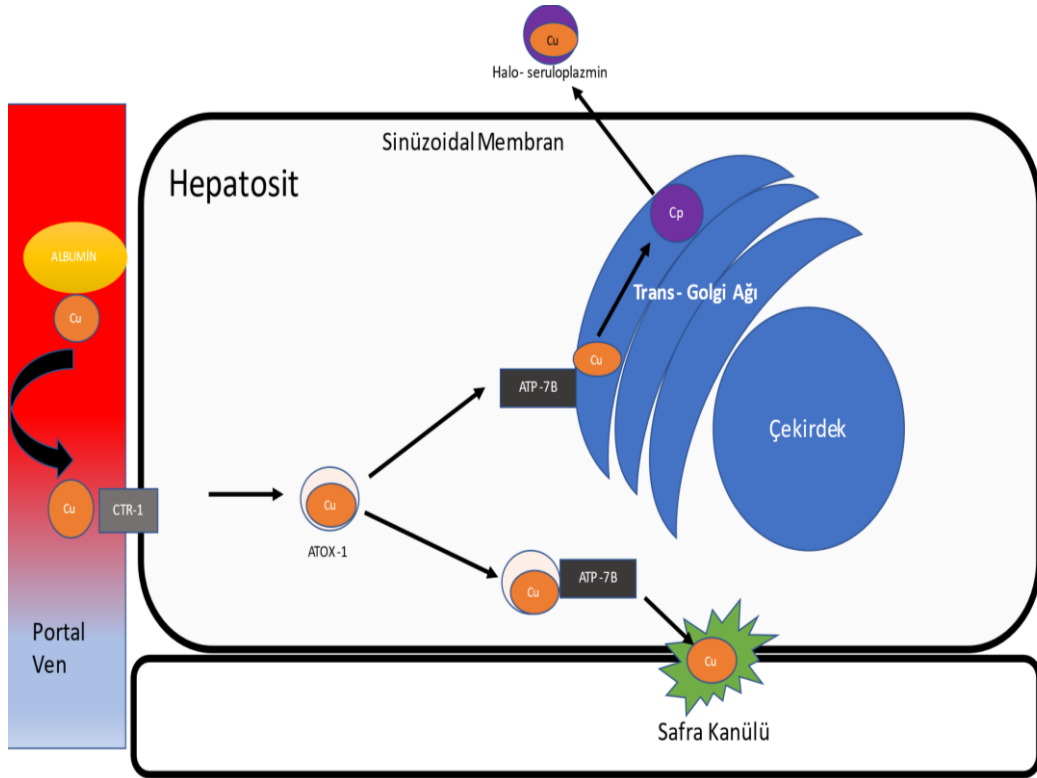
Bakır, insan vücudu için önemli bir eser elementtir. Bir “ko-faktör” olarak görev yapar ve apo-enzimlerle birleşerek onları aktif formları olan holo-enzimlere dönüştürür. Bakır; pigmentasyonda ( tirozinaz), radikallere karşı savunmada (süperoksit dismutazlar 1 ve 3, katalaz), katekolamin sentezinde ve klirensinde (dopamin-β-monooksijenaz), solunumda (sitokrom c oksidaz), nöroendokrin peptitlerin aktivasyonunda (peptidil-α-monooksijenaz), kolajen sentezinde (lisil oksidaz) ve diğer hücresel süreçlerde yer alan birçok enzimin kofaktörü olarak görev yapar [26].

İnsan vücudunda bakırın homeostazını sağlayan temel organ karaciğerdir. Günlük olarak gıdalarla alınan ve karaciğere taşınan bakır, vücudun ihtiyacına ve mevcut bakır havuzuna bağlı olarak hepatositlerde depolanabilir, seruloplazmine bağlanarak kana geri verilebilir veya safrayla atılabilir. Karaciğerin bakır homeostazındaki ana düzenleyici işlevi, bakırın safrayla atılımı ile sağlanır. Böbrekler ise idrarda bakır atılımını düzenleyerek bakır hemostazında sekonder rol oynarlar [27].

ATP7B ve ATP7A proteinleri, P-tipi ATPazlar veya ATP bağımlı iyon pompaları olarak adlandırılan membrana bağlı taşıyıcılar ailesinin üyeleridir. Her iki protein de substratlarını çeşitli hücre membranlarından geçirmek için ATP hidrolizinden elde edilen enerjiyi kullanır. Bu iki proteinin biyokimyasal işlevi (bakırın ATP bağımlı transmembran transferi) aynıdır. Bununla birlikte ATP7A ve ATP7B, farklı hücre ve dokularda eksprese edilir. ATP7A ve ATP7B'nin fizyolojik rolleri örtüşmez ve mutasyona uğradıklarında biri diğerinin fonksiyon kaybını telafi edemez [28]. Bakır taşıyıcı P-tipi ATPaz 1 olarak da adlandırılan ATP7A, hepatositler hariç vücudun hemen hemen tüm dokularında bulunur. Başlıca görevi, ince bağırsaktan bakır emilimini ve kan-beyin omurilik sıvısında bakır taşınmasını sağlamaktır. Menkes hastalığı, X kromozomu üzerinde bulunan ATP7A genindeki mutasyona bağlı olarak bağırsak epitelini boyunca bakır alımının bozulduğu ve ilerleyici nörodejenerasyon ile karakterize ölümcül bir hastalıktır [29, 30]. Bakır taşıyıcı P-tipi ATPaz 2 olarak da adlandırılan ATP7B ise karaciğerde bakır metabolizmasının düzenlenmesinde temel rol oynar. İnsan vücudunda karaciğer başta olmak üzere beyin ve ince bağırsak gibi birçok dokuda bulunur. Yetişkin insan karaciğerinde, ATP7B hücre içi bakır seviyelerini <50 µg Bakır/g kuru karaciğerin'ında tutmakla görevlidir [31]

Diyetle günlük bakır alımı 1-2 mg arasındadır [32]. Diyetle alınan bakır, emilimden (absorpsiyon) önce bakır iyonu formuna (Cu<sup>+</sup>) indirgeme işlemine tabi tutulur [33]. İndirgenmiş bakır iyonu, enterositin apikal membranında bulunan ve SLC31A1 geni tarafından kodlanan bir protein olan "bakır taşıyıcı 1 (CTR-1)"e bağlanarak enterosit içerisine alınır [34, 35]. Bakır iyonu enterosit membranı üzerinde bulunan CTR-1'den bir bakır taşıyıcı metalloşaperon "Antioksidan protein-1 (ATOX1)" proteinine aktarılır [36]. Bakır iyonu, ATOX-1 ile enterositlerin bazolateral membranından portal sisteme bakırın ana taşıyıcısı olan ATP7A proteinine iletir ve ATP7A proteini aracılığıyla portal sisteme verilir [37]. Bakır, enterositlerden portal sisteme verildikten sonra ağırlıklı olarak albümin ve transkuprein (alfa-2-makroglobulin) gibi proteinlere veya histidin, glutamin, treonin ve sistein gibi amino asitlere bağlanarak karaciğere taşınır [38-40]. Hepatositlerin sinüzoidal membranında, CTR-1 proteinine bağlanarak hepatosit içerisine alınır [41, 42] (Şekil-

2.1). Hepatositler, sitoplazmada bulunan glutatyon ve metallothionein proteinleri tarafından bakırın hücre içi toksik etkilerinden korunur. ATOX1 metalloşaperonu hepatosit içerisine alınan bakırı ATP7B proteinine iletilir [43]. ATP7B proteini, temel olarak hepatositlerin trans-golgi ağında ve sitoplazmik veziküllerinde bulunmaktadır. Bakırın hepatosit içinde taşınması, safraya salgılanması ve seruloplazmine bağlanarak dolaşıma verilmesi ATP7B proteininin kontrolü altındadır [44-46].



Şekil-2.1. Hepatositlerde bakır metabolizması. Cu, Bakır atomu; CTR-1, Bakır taşıyıcı protein-1; ATOX-1, Antioksidan protein-1; Cp, Seruloplazmin.

#### 2.1.4. Patogenez

Wilson hastalığı otozomal resesif olarak kalıtılır. ATP7B proteinini kodlayan ATP7B genindeki mutasyonlara bağlı olarak bakır, taşıyıcı proteini olan seruloplazmine bağlanamadığı için safra ile atılamaz ve sistemik dolaşımla dokulara taşınması bozulur. Sonuçta karaciğerde aşırı miktarda biriken serbest bakır, sistemik

dolaşıma geçerek beyin başta olmak üzere pek çok dokularda da birikerek karakteristik bir hastalık tablosu oluşturur [30, 31].

ATP7B geni 13. kromozomun kısa kolunda yer alır. 20 intron ve 21 ekzon alanı içerir. ATP7B geninin 700'den fazla patojenik varyantı bulunmaktadır. Wilson hastalığı, sıklıkla kodlama (ekzon) bölgesindeki küçük silinme (deletion), eklenme (insertion), nötral ve anlamsız mutasyonlar sonucu oluşur. Mutasyon bölgesinde ekzon silinmeleri, promotor bölge mutasyonları veya monogenik dizomi gibi bozukluklar ise daha nadir görülür [19, 26, 47]. Hastalarda, bileşik gen heterozigotluğu (compound heterozygosity) da sık olarak saptanmaktadır [48]. Çoğu mutasyon varyantı, ATP7B proteininin transmembran bölgesini hedef alır [49]. ATP7B proteininin N bölgesinin 1069 pozisyonundaki histidin-glutamat değişimi sonrası görülen H1069Q mutasyonu Kafkasyalılarda ve Afrika kökenli Amerikalı hastalarda en sık rastlanan mutasyon türüdür [17].

Wilson hastalığında, ATP7B işlev bozukluğu sonucu bakırın biliyer atılımının bozulması, karaciğerde bakır birikimine yol açar [50]. Hastalarda hepatik bakır konsantrasyonu, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında 5 ila 20 kat daha yüksektir. Bakır karaciğerde homojen olarak birikmez. Bakırın hücresel yerleşimi de hastalığın ilerlemesiyle beraber değişir. Hastalığın ilk evrelerinde bakır, hepatositlerin sitoplazmasında bulunan ağır metalleri detoksifiye etme özelliğine sahip sistein açısından zengin metalloiyonein proteinlerine bağlanır. Hastalığın sonraki aşamalarında ise lizozomlarda birikmeye başlar. Lizozomlarda biriken bakır, rodamin ve orsein gibi histopatolojik boyalarla tespit edilebilir [51]. Hastalığın erken döneminde bakır birikimi sonucunda mitokondriyal hasara bağlı hücresel değişiklikler görülür. Mitokondriyal hasar, hepatositlerde enerji metabolizması ve kolesterol biyosentezini bozarak hepatosteatoza yol açar. Mitokondriyal hasara bağlı olarak sitokrom C salınımı ve asit sfingomelinaz aktivasyonu görülür. Bu durum seramid salınımında artışa yol açarak hepatositlerin apoptozunu tetkikler. Kronik hepatosit hasarı ve apoptoz, karaciğerde inflamatuvar değişikliklere ve hücre dışı matriks birikimine yol açar [52, 53].



Wilson hastalığının erken evrelerinde karaciğerdeki patolojik bulgular, hastalığa özgü değildir. Genellikle karaciğer patolojisi alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ile benzerdir. Işık mikroskopisi ile hepatositlerin çekirdeklerinde glikojenize inklüzyonlar, yanlış katlanmış sitoplazmik proteinler (Mallory Denk cisimleri), fokal veya yaygın hepatosteatoz, portal veya lobüler inflamasyon başta olmak üzere birçok karaciğer patoloji bulgusu izlenebilir. Tipik olarak progresif karaciğer hasarını hepatic fibroz ve ardından makronodüler siroz gelişimi takip eder [54].

Wilson hastalığının ilerlemesiyle hepatositlerin bakır depolama kapasitesi tükenir. Yüksek düzeydeki bakır, karaciğerden kan dolaşımına salınır. Hepatositlerden salınan yüksek bakır ilerleyen dönemlerde, aşamalı olarak beyin, göz, böbrek, kemik ve kalp gibi organlarda birikir [55]. Yüksek bakır konsantrasyonu dokularda oksidatif strese yol açar. Oksidatif stres sonucunda lipidler, proteinler, DNA ve RNA molekülleri hasar görür. Yüksek miktarlarda bakıra bağlı olarak sfingomiyelinazların aktivasyonu ile dokularda apoptoz tetiklenebilir veya enzimatik aktiviteler inhibe olabilir [55-57].

Wilson hastalarında beyinde biriken bakır konsantrasyonu, sağlıklı insanlara göre 10 ila 15 kat daha yüksek değerlere ulaşabilir [58, 59]. Biriken bakır miktarı ile nöropatolojik şiddet arasında bir korelasyon bulunmaktadır [59]. Hastalığın ilk dönemlerinde bakırın toksik etkisi astrositler tarafından tamponlanır. Hastalığın ilerlemesiyle yüksek bakır konsantrasyonlarına uzun süreli maruz kalan astrositlerde hasar meydana gelir. Astrosit hasarına bağlı olarak kan-beyin bariyeri bozulur, nöronlar ve oligodendrositler dahil olmak üzere diğer beyin dokuları toksik düzeydeki bakırdan etkilenir [60, 61]. Bakır toksisitesine karşı gelişen patolojik değişiklikler en sık bazal ganglionlarda, talamusta, serebellumda ve üst beyin sapında görülür. Demiyelinizasyon ise özellikle bazal gangliyonlar ve pontin liflerden geçen sinir demetlerini etkiler [62, 63]. Putamen, bakır toksisitesinden en sık etkilenen beyin bölgesidir. Putamen hasarı sonucu hastalarda distoni ve parkinsonizm semptomları görülür [64]. Dentat-rubro-talamik yol, sıklıkla etkilenen başka bir nörolojik yapıdır ve bu yapının hasarı sonucunda hastalarda kaba aksiyon tremoru gelişir [65].

### **2.1.5. Klinik Bulgular**

Wilson hastalığı herhangi bir yaşta semptomatik hale gelebilir. Hastaların çoğu 5-35 yaşlarında tanı alır, ancak literatürde sekizinci dekatta tanı alan hastalar da bulunmaktadır. Hastaların büyük bölümünde, hepatik ve/veya nörolojik/nöropsikiyatrik klinik belirtiler mevcuttur [66, 67].

#### **2.1.5.1. Hepatik Bulgular**

Wilson hastalığının ilk klinik belirtisi hastaların %40 ila 60'ında görülen karaciğer hastalığıdır. Karaciğer hastalığına diğer semptomlara da eşlik edebilir [26, 68]. Nörolojik semptomları olan hastaların çoğunda, başvuru anında bir dereceye kadar karaciğer hastalığı bulunur. Klinik olarak belirgin karaciğer hastalığı, nörolojik belirtilerden 10 yıl kadar önce görülebilir. Karaciğer hastalığının semptomları, karaciğer testlerinde asemptomatik yükseklikten tüm komplikasyonların geliştiği siroza kadar oldukça değişkendir. Hastalar, tanı anında daha önce geçirilmiş hemoliz atağı nedeniyle sarılık öyküsü tarif edebilir [69, 70]. Çocuklarda ve genç erişkin Wilson hastalarında tipik olarak ilk bulgu, anormal karaciğer fonksiyonu testlerinin eşlik ettiği karaciğer görüntüleme veya karaciğer biyopsisi ile saptanan hafif-orta derecedeki karaciğer yağlanmasıdır [50]. Wilson hastalığı, akut hepatit ile başvuran her hastanın ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Klinik tabloyu oluşturan sarılık ve karın ağrısı ile akut viral hepatitten ayırt edilemeyebilir. Bazı hastalarda semptomlar kendiliğinden düzelebilir veya %5 hastada ise coombs negatif hemolitik anemi ve akut böbrek hastalığının eşlik ettiği akut karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir. Wilson hastalığına bağlı akut karaciğer yetmezliği, acil transplantasyon için sevk edilen tüm akut karaciğer yetmezliği hastalarının %6 ila 12'sini oluşturur [69, 71-73].

Daha önce tedavi altında olan ancak ilaçlarını bırakmış hastalarda da hızlı kötüleşme ile birlikte akut bir tablo ortaya çıkabilir [72]. Derin sarılık, düşük hemoglobin düzeyine eşlik eden hafif kolinesterazı ve düşük alkalın fosfatı seviyeleriyle beraber ılımlı aminotransferaz yüksekliği bulunan hastalarda akut Wilson

hastalığı akılda tutulmalıdır [71]. Tedavi almayan hastalarda zamanla kronik karaciğer hastalığına bağlı portal hipertansiyon, hepatosplenomegali, assit, düşük serum albümin konsantrasyonu, koagülopati ve siroz gibi komplikasyonlar görülebilir. Hastalar, dekompanse siroza ile beraber portal hipertansiyon zemininde gelişen izole splenomegali ile de başvurabilirler [69]. Wilson hastaları; siroz gelişimi nedeniyle hepatobiliyer maligniteler için de yüksek risk altındadır, ancak bu risk alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı veya viral hepatit hastalarına göre daha düşüktür. Hastaların yaklaşık %1'inde hepatosellüler karsinom veya intrahepatik kolanjiyelüler karsinom gelişir [74, 75].

#### **2.1.5.2 Nörolojik Bulgular**

Wilson hastalığında; nörolojik semptomlar, hepatik belirtilerden sonra en sık görülen klinik semptomlardır. Hastaların %18 ila 68'i nörolojik semptomlar ile tanı almaktadır. Nörolojik semptomların başlangıcı 20-30 yaş arasındadır [46]. Nörolojik semptomlar; son derece belirsiz olup, uzun yıllar içinde gelişebilir veya birkaç ay içerisinde hızlı ilerleyerek ciddi morbiditeye yol açabilir. Wilson hastalarında nörolojik bulgular ve siroz gelişimine bağlı görülen hepatik ensefalopati ayırt edilemeyebilir [76].

Nörolojik semptomların klinik spektrumu geniş bir yelpazeye sahip farklı istemsiz hareket bozukluklarını içerir [26, 69]. Tanı anında sadece bir semptom mevcut olabilir fakat hastalık ilerledikçe nörolojik belirti ve semptomların karmaşık kombinasyonları gelişebilir. Dizartri, nörolojik tutulumu olan Wilson hastalarında en sık görülen semptomdur. Wilson hastalığının yaygın görülen diğer nörolojik bulguları arasında tremor, distoni, parkinsonizm, salya akması, disfaji, yürüme ve postür bozuklukları yer alır [77, 78].

Wilson hastalığında görülen istirahatte veya hareketle beraber ortaya çıkan kanat çırpma tremoru hastalıkla özdeşleşmiştir. Kanat çırpma tremoru, düşük frekanslı ve yüksek amplitudlu bir tremordur. Hastanın dirsekleri fleksiyondayken

kolları ve avuç içleri yere bakacak şekilde her iki yana uzatıldığında belirgin olarak izlenir. Wilson hastalığına bağlı parkinsonizm özellikleri arasında bradikinezi, dişli sertliği ve postural instabilite bulunur. Parkinsonizm ve serebellar ataksi, hastalarda genellikle diğer nörolojik bulgularla birlikte görülür [77].

Nörolojik tutulumu olan Wilson hastalarının radyolojik beyin görüntülemelerinde bazal ganglionlardaki yapısal bozukluklar dikkat çeker [79]. Bazal ganglion bölgelerindeki sık görülen bulgular arasında bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemelerde artan yoğunluk ve T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülerinde (MRI) hiperintensite bulunur. Beyin görüntülemelerde bazal ganglionlar, talamus ve beyin sapının eşzamanlı tutulumunun bulunması Wilson hastalığını düşündürür [80].

### **2.1.5.3. Psikiyatrik ve Davranışsal Bulgular**

Wilson hastalarının yaklaşık üçte biri tanı anında davranışsal ve psikiyatrik belirtiler tarif etmektedir. Wilson hastalığının ilk psikiyatrik belirtileri, çocukluk yaşlarında okul performansında düşüş, uygunsuz davranış veya artmış dürtüsellik olarak ortaya çıkabilir [69]. Davranışsal ve psikiyatrik belirtiler, nörolojik tutulumu olan hastalarda karaciğer tutulumu olan hastalara göre daha sık görülür [81]. Nöro-psikiyatrik belirtiler ile başvuran hastalar hepatik belirtilerle başvuran hastalara göre daha geç tanı almaktadır [82]. Nöro-psikiyatrik semptomlarla Wilson hastalığı tanısı alan hastaların yaklaşık yarısında, tanı anındaki karaciğer biyopsilerinde ileri derece fibroz ve siroz mevcuttur [83].

Hemen hemen tüm Wilson hastaları, hastalık seyri boyunca çeşitli davranışsal ve psikiyatrik belirtiler gösterirler [84]. En sık görülen davranışsal ve psikiyatrik belirtiler arasında depresyon (%20-30), kişilik değişikliği, uygunsuz davranış ve irritabilite yer alır [77, 81]. İlerlemiş nörolojik semptomları olan hastalarda ciddi bilişsel bozulma gözlenir, fakat bilişsel işlev genellikle korunur [85].

#### **2.1.5.4. Oftalmolojik Bulgular**

Wilson hastalığının oftalmolojik belirtileri gözdeki bakır birikiminden kaynaklanan Kayser-Fleischer halkası ve ayçiçeği katarakttır [86, 87]. Kayser-Fleischer halkası, Descemet zarında bakır birikimi sonucu oluşur. Yarık lamba (slipt lamb) muaynesinde kornea çevresinde altın, kahverengi veya yeşil renk değişikliği olarak izlenir. Nörolojik tutulumu olan Wilson hastalarının neredeyse tamamında, hepatik tutulumu olanların %40-50'sinde ve presemptomatiklerin %20-30'unda Kayser-Fleischer halkası görülmektedir [88, 89]. Ancak, Kayser-Fleischer halkaları Wilson hastalığına özgü değildir ve primer biliyer siroz, kolestaz ve yüksek serum bakır düzeyinin görüldüğü neoplastik hastalıklar (multipl miyelom gibi) ve östrojen kullanımı ile birlikte görülebilir [90]. Ayçiçeği katarakt ise %2-20 hastada, lens kapsülünün altında ortaya çıkar. Kayser-Fleischer halkaları gibi yarık lamba muaynesinde fark edilebilir [91, 92]. Optik koherent tomografisi (OCT) ve elektoretinografiye dayanan güncel oftalmolojik çalışmalarda Wilson hastalığının, retina ve optik siniri de etkilenebileceği yönünde bulgular saptanmıştır [86, 91].

#### **2.1.5.5. Hematolojik ve Diğer Bulgular**

Wilson hastaları, Coombs negatif hemolitik anemi ile de tanı alabilir. Fakat hemoliz genellikle ciddi karaciğer tutulumu olan hastalarda, karaciğer hasarına bağlı yüksek miktarda bakır salınımı sonrasında görülmektedir. Hemolitik anemi, akut tek bir atak olarak ortaya çıkabilir veya düşük dereceli, epizodik veya kronik olabilir [69]. Düşük dereceli hemoliz, karaciğer hastalığı klinik olarak belirgin olmadan bile Wilson hastalığı ile ilişkili olarak gelişebilir. Nörolojik semptomlarla tanı alan bazı hastalar, hemolize bağlı olduğu düşünülen geçmişlerinde sarılık atakları tarif etmişlerdir [93]. Wilson hastalığına bağlı akut hepatit ve hemoliz gebelik sırasında gelişirse, HELLP sendromu ile karıştırılabilir [94].

Daha nadir görülen Wilson hastalığı belirtileri arasında;

- Gigantism [95],
- Aminoasidüri, hiperkalsiüri ve nefrokalsinoz [96, 97],
- Kardiyomiyopati [98],
- Miyopati [99],
- Kondrokalsinoz ve osteoartrit [100],
- Hipoparatiroidizm [101],
- Pankreatit [102],
- İnfertilite ve tekrarlayan düşükler [103, 104] bulunmaktadır.

### **2.1.6 Tanı**

Wilson hastalığının klinik belirtileri birçok hastada farklılık göstermektedir bu yüzden hastalara tanı koyabilmek için klinik özellikler ve laboratuvar parametrelerin birlikteliği gereklidir [50].

Wilson hastalarına tanısı için günümüzde Leipzig skorum sistemi kullanılmaktadır. Bu skorda Kayser-Fleischer halkası, nörolojik belirtiler ve coombs negatif hemolitik aneminin gösterilmesinden oluşan klinik özellikler ile serum seruloplazmin düzeyi, 24 saatlik idrarda bakır düzeyi, karaciğer patolojisinde kuru bakır miktarı ve genetik testle ATP7B geni mutasyon analizinden oluşan laboratuvar parametrelerinin kombinasyonunu içeren skorun 4 ve üzeri olması tanısıl iken, 2 ve altında Wilson Hastalığı tanısı dışlanmış olur [105].

**Tablo 2.1.** Wilson Hastalığı 8. Uluslararası Toplantısında kabul edilen tanısıl puanlama sistemi, Leipzig 2001 [105]

Klinik Semptom ve Bulgular		Diğer Testler	
<b>Kayser-Fleischer Halkası</b>		<b>Serum Seruloplazmin</b>	
• Var.....	2	• Normal (>0,2 g/L) .....	0
• Yok.....	0	• 0,1-0,2 g/L.....	1
		• <0,1 g/L.....	2
<b>Nörolojik Semptomlar*</b>		<b>İdrar Bakır (akut hepatit hariç)</b>	
• Var.....	2	• Normal.....	0
• Orta.....	1	• 1-2xNÜS.....	1
• Yok.....	0	• >2xNÜS.....	2
		• Normal,ama D-penisilamin sonrası >5xNÜS..	2
<b>Coombs Negatif Hemolitik Anemi</b>		<b>Karaciğer Bakır (kolestaz hariç)</b>	
• Var.....	1	• >250 µg (>4 µmol)/g kuru ağırlık) .....	2
• Yok.....	0	• 50–249 µg (0.8–4 µmol)/g.....	1
		• Normal: <50 µg (<0.8 µmol)/g.....	-1
		• Rodamin pozitif boyanma** .....	1
		<b>Mutasyon Analizi</b>	
		• Her iki kromozomda.....	4
		• Yalnız bir kromozomda.....	1
		• Saptanmadı.....	0

\*Nörolojik semptom yokluğunda tipik beyin MRI bulgusu 2 puan verilir

\*\*Nicel karaciğer bakır ölçümü yapılamazsa

### 2.1.6.1. Seruloplazmin

Seruloplazmin, kanda bakır taşıyıcı temel proteindir. Dolaşımdaki bakırın %70 ila 95'i seruloplazmine bağlı olarak taşınır. Hepatositlerde bulunan ve bakır içermeyen inaktif, aposeruloplazmin proteinine ATP7B proteini aracılığı ile 6-8 bakır iyonu aktarılmasıyla aktif holoseruloplazmin proteini sentezlenir [106]. Aposeruloplazmin bakıra bağlanmadığında karaciğerde hızlıca yıkılır. Bu nedenle, düşük holoseruloplazmin düzeyi Wilson hastalığında serumda gösterilebilen en belirgin biyokimyasal bulgudur [13]. Holoseruloplazmin, bakırın taşınmasında oynadığı temel rolün yanı sıra ferro-oksidad enzim özelliğine sahip bir akut faz reaktanıdır. Demir metabolizması, antioksidan savunma, koagülasyon ve anjiyogenez gibi farklı metabolik süreçlerde aktif rol oynamaktadır [106, 107].

Serum seruloplazmin seviyeleri ölçmek için antikor bağımlı radyoimmünoanaliz, immünodiffüzyon veya nefolometri (kantitatif immünokimyasal ölçüm) gibi immünolojik yöntemlerle ya da enzimatik yöntemler kullanılabilir. İmmünolojik yöntemler, serumda holoseruloplazmin ve aposeruloplazmin düzeylerini birlikte ölçer. Bu nedenle seruloplazmin düzeyi, immünolojik yöntemlerle ölçüldüğünde beklenenden daha yüksek bulunabilir [108-110]. Enzimatik yöntemle ölçülen serum seruloplazmin düzeyi ise laboratuvarlar arasında farklılık göstermektedir (alt sınır 15 ile 20 mg/L arası). Son dönemde yayımlanan bir çalışmada, Wilson hastalığı tanısında serum seruloplazmininin enzimatik yöntem ile ölçümü, immünolojik yöntemler ile ölçümüne göre daha üstün bulunmuştur [111]. Ancak enzimatik test, genellikle laboratuvarlarda rutin olarak kullanılmamaktadır.

Wilson hastalığı tanısında ölçülen serum seruloplazmin düzeyinin 10 g/dl'den düşük olması anlamlıdır [69]. Serum seruloplazmin düzeyi, nörolojik tutulumu olan Wilson hastalarında tipik olarak düşüktür, ancak aktif karaciğer tutulumu olan hastaların yaklaşık yarısında düşük normal aralıkta bulunabilir [88]. Serum seruloplazmin düzeyleri, hamilelik ve östrojen kullanımı gibi hiperöstrojenemi ile ilişkili durumlarda ve akut inflamasyonda yükselir. Belirgin renal veya enterik yol ile protein kaybı, malabsorpsiyon sendromları veya herhangi bir etiyojjiye bağlı son dönem karaciğer hastalarında ise düşük olarak ölçülebilir [112, 113].

Aseruloplazminemi hastalığında, 3. kromozomdaki seruloplazmin geninde oluşan mutasyonlar nedeniyle seruloplazmin proteini sentezlenemez. Bu hastaların organlarında bakır birikimi görülmez, ancak serum seruloplazmin düzeyi normalden düşük olarak ölçülür [114]. Heterozigot ATP7B mutasyonu içeren kişilerin de yaklaşık %20'sinde de serum seruloplazmin düzeyi normalden düşük bulunur [115]. Bu nedenle serum seruloplazmin düzeyi, Wilson hastalığı tanısında veya hastalığın dışlanmasında tek başına güvenilir bir laboratuvar parametresi değildir [69].



### 2.1.6.2. Total Serum Bakır

Kan dolaşımında bakır, yüksek oranda seruloplazmine ve daha düşük oranda ise albümin, transcuprein ( $\alpha$ -macroglobulin) veya aminoasitlere bağlanarak taşınır [116]. Total serum bakır, seruloplazmine bağlı bulunan ve seruloplazmine bağlanmayan (serbest) bakırın toplamını ifade eder. Total serum bakır ölçümü için atomik absorpsiyon, emisyon spektrometrisi veya indüktif olarak eşleştirilmiş plazma kütle spektrometrisi (ICP-MS) yöntemleri kullanılmaktadır [117].

Total serum bakırın normal değeri 700-1520 mcg/L arasındadır. Wilson hastalığında aşırı bakır salınımı ile total serum bakırının yükselmesi beklenmesine rağmen seruloplazmine bağlı bakır miktarı azaldığı için total serum bakır, genellikle normalden düşük olarak saptanır. Akut hemoliz veya akut hepatit ise karaciğer dokusundan aşırı miktarda bakır salınımına yol açar. Bu nedenle, bu hastalarda total serum bakır seviyeleri normal de olabilir [117, 118].

### 2.1.6.3. Serum Serbest Bakır

Normal ila artmış total serum bakır ile birlikte düşük seruloplazmin düzeyi, serbest serum bakırının artışına işaret eder [119]. Serbest serum bakır, Wilson hastalığında organ hasarının başlıca nedeni olarak gösterilebilir. Serum serbest bakır; total serum bakırından seruloplazmine bağlı bakır miktarı çıkarılarak hesaplanır (Serum serbest bakır = Total serum bakır – Seruloplazmin x 3,15). Wilson Hastalığı tanısında serbest serum bakırının kullanılması önerilmiştir. Fakat hesaplanmada kullanılan total serum bakır ve seruloplazminin ölçümü için farklı laboratuvar tekniklerinin kullanılır ve bu iki parametrenin birbirinden çıkarılmasıyla hesaplanan serbest serum bakır miktarını değişkendir [120, 121]. Bu nedenle Wilson hastalığı tanısı için serbest serum bakır miktarının hesaplanması önerilmemektedir [69, 122, 123].

#### **2.1.6.4. 24 Saatlik İdrarda Bakır Atılımı**

Wilson hastalığı tansında ve tedavisinin izleminde kullanılan bir başka yöntem de 24 saatlik idrarda bakır atılımının ölçülmesidir. Tedavi almayan hastalarda 24 saatlik idrar bakırda bakır ölçümü, dolaşımda bulunan serbest bakırı göstermektedir. Bu hastalarda 100 mcg/24 saat (1,6 µmol/ 24 saat) üzerinde bakır atılımının olması halinde Wilson hastalığı tanısı konulabilir [119, 124]. Fakat yapılan çalışmalarda Wilson hastalarının %16 ila 23'ünde başvuru anındaki bazal 24 saatlik idrar bakır atılımının 100 mcg/24 saat'ten az olduğunu gösterilmiştir [88, 125, 126].

Wilson hastalığı tanısında 24 saatlik idrarda bakır ölçümü, hastaların bir gün boyunca uygun şekilde idrar toplanmasını gerektirdiği için hastaların tanı ve izleminde zorluklar oluşturmaktadır. Renal hasarı veya nörolojik semptomları olan hastalarda 24 saatlik bakır atılımının değerlendirilmesi güçtür [5, 6]. Kolestatik karaciğer hastalıklarında da 24 saatlik idrarda bakır atılımı normal sınırın üzerinde saptanabilir. ATP7B geninin heterozigot taşıyıcıları, nadiren de olsa sağlıklı bireylerden daha yüksek 24 saatlik bakır atılımına sahip olabilir [7].

Wilson hastalığı tanısında “D- Penisilamin yükleme testi” yararlı bir test olacağı düşünülmüştür. Hasta, 24 saatlik idrarda bazal bakır atılımının ölçümü için idrar toplarken 0. ve 12. saatlerde iki doz 500 mg D- penisilamin içirilerek idrar bakır atılımındaki artış değerlendirilir. Fakat yüksek yanlış pozitif sonuçları nedeniyle günümüzde bu testin kullanılması önerilmemektedir [127, 128].

#### **2.1.6.5. Karaciğer Bakır**

Wilson hastalığını diğer karaciğer hastalıklarından ayırt eden özelliklerden biri karaciğerde bakırın birikmesidir. Fakat, rodamin ve orcein gibi bakır boyaları ile sadece lizozomal bakır birikimlerini tespit edilebildiği için hastaların %10'undan daha azında hepatik bakır birikimini boyamayla saptayabilir. Bu nedenle, karaciğer

biyopsisinde hepatik bakır boyanmasının gösterilmemesi tek başına Wilson hastalığı tanısını dışlamaz [54].

Wilson hastalığı tanısı için tercih edilen yöntem, hepatik bakır konsantrasyonu ölçümüdür. Hepatik bakır konsantrasyonunun 50 mcg/g (4 µmol/g) kuru ağırlıktan yüksek olması Wilson hastalığı tanısı için en değerli biyokimyasal test olarak kabul edilmektedir [83, 129]. İleri evre Wilson hastalarında bakır, karaciğerde homojen olarak dağılmaz. Bu da hepatik bakır konsantrasyonu ölçümü ile ilgili sorun oluşturmaktadır. Bir çalışmada erişkin Wilson hastalarının yaklaşık %18'inin hepatik bakır konsantrasyonu 50 mcg/g kuru ağırlıktan düşük bulunmuştur. Diğer yandansa uzun süreli kolestatik karaciğer hastalıklarında da hepatik bakır konsantrasyonu yükselebilir [83]. Aynı zamanda "çocukluk çağı Hint sirozu" gibi idiyopatik bakır toksikoz sendromlarında hepatik bakır konsantrasyonu Wilson hastalarına benzer miktarda yüksek ölçülebilir [130].

#### **2.1.6.6. Genetik Testler**

Wilson hastalarında mutasyon analizi, tanı için değerli başka bir yöntemdir. Ancak, ATP7B geninin 700'den fazla mutasyonunun bulunması ve birçok hastanın bileşik heterozigot olması (iki farklı mutasyon bulunması) nedeniyle mutasyon analizi zor ve zaman alıcıdır [131, 132]. Hem tanıyı doğrulama amacıyla hem de daha sonra aile üyelerinin belirli bir mutasyon üzerinden taranmasını kolaylaştırmak için, Wilson hastalığı ön tanısı alan bir hastada ATP7B geninin moleküler analizinin (sekans analizi) yapılması tercih edilebilir [69]. Günümüzde teknolojinin gelişimi ile genetik testin kullanımı yaygınlaşmakta ve testin maliyeti ucuzlamaktadır. Yakın gelecekte yaygın olarak kullanılan bir tanısal test haline geleceği tahmin edilmektedir [50].

Wilson tanısı alan bir hastanın kardeşinin homozigot olma ve klinik olarak hastalık geliştirme olasılığı %25'tir. Bu nedenle, Wilson hastalığı tanısı alan hastaların aile üyelerine tarama yapılması önerilmektedir. Hastanın çocuklarında mutasyonun görülme olasılığı ise %0,5'tir. Bu risk düşük görülse bile, Wilson hastalığının potansiyel

seyri ve tedavi edilebilir bir genetik hastalık olduğu gerçeği göz önüne alındığında, indeks hastanın çocukları için de mutasyon analizi önerilmektedir. Heterozigot taşıyıcıların net olarak belirlenmesi zordur. Ancak belirli bir mutasyona sahip indeks vakanın kardeşleri aynı mutasyon üzerinden taranabilir [69].

Genetik testler, heterozigot ve homozigot kardeşleri ayırt etmede kullanılan tek güvenilir yöntemidir. Ancak genetik testlerin yapılamadığı durumlarda indeks olgunun 1. ve 2. derece yakınları karaciğer enzimleri ve 24 saatlik idrar bakır atılımı ile taranmalıdır. Yüksek riskli kişilerde sonuçlar normal dahi olsa bu testler aralıklı tekrarlanarak Wilson hastalığı için tarama devam ettirilmelidir [69].

### **2.1.7. Tedavi**

Wilson hastalarının tedavisi yaşam boyu sürdürülmelidir. Tedaviyle birlikte hastaların dokularında biriken bakırın uzaklaştırılması, mevcut bakırın detoksifiye edilmesi ve dokularda yeniden bakır birikiminin önlenmesi hedeflenir [105, 133].

Tedavide kullanılan şelatör ajanlar bakırın dokulardan uzaklaştırılmasını sağlar. D-Penisilamin, Wilson hastalığı tedavisinde tercih edilen ilk basamak şelatör ajandır. Hastaların %30'u D-penisilamin tedavisini tolere edemeyebilir. Trientin, D-penisilamin tedavisini tolere edemeyen hastalar için geliştirilen ikinci basamak şelatör ajandır. Trientin daha az yan etki profili nedeniyle kimi zaman birinci basamak tedavi seçeneği olarak da kullanılabilir. Litaratürde bu iki ajanı karşılaştıran kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavide şelatör ajan seçimleri genellikle gözlemsel verilere ve klinik tecrübelerle dayanmaktadır [134, 135]. Yeni bir şelatör olan ve hali hazırda klinik çalışmalarda değerlendirilen tetratıyomolibdatın gelecekte Wilson hastaları için etkin bir tedavi olabileceği düşünülmektedir [135, 136].

Wilson hastalarının dokularında yeniden bakır birikiminin önlenmesinde şelatör ajanların yanı sıra oral çinko tuzları da kullanılmaktadır. Çinko, tedavinin başında şelatörlerle birlikte kullanılabilirdiği gibi idame tedavisinde tek başına da

kullanılabilir. Özellikle erken tanı konulan ve henüz bakır birikimi oluşmamış hastalarda tercih edilmesi gereken ajan çinkodur [69].

Tedaviye uyum göstermeyen hastalarda nörolojik bulgular alevlenebilir, tedaviye dirençli hepatik dekompanzasyon ve akut karaciğer yetmezliği gelişebilir. Kimi zaman bu hastalara karaciğer transplantasyonu gerekebilir. Bu nedenle medikal tedavinin izlemi ve yönetimi Wilson hastaları için kritik öneme sahiptir [72, 137].

#### **2.1.7.1. D-Penisilamin**

D-penisilamin içerdiği serbest sülfhidril grubu sayesinde bakır şelatörü olma özelliği kazanmıştır. Protein, peptit ve hücre membranındaki bakırı bağlar ve bağladığı bakırın idrarla atılımını sağlar. Aynı zamanda endojen olarak sentezlenen metalotionein miktarını artırır [138].

D-penisilamin gastrointestinal sistemden hızlıca emilir. Yemeklerle beraber alındığında emilimi yarı yarıya azalır. Bu nedenle yemeklerden en az bir saat önce veya 2 saat sonra kullanılmalıdır [139, 140].

D-penisilamin ilk tanıda günlük 250- 500 mg doz aralığında başlanmalı, dört ila yedi günde bir doz 250 mg artırılmalıdır. Günlük doz 4'e kadar bölünerek maksimum 1000-1500 mg'a kadar çıkılabilir. İzlemden 4-6 ay sonra idame tedavi dozu olan 750-1000 mg'a inilerek ve 2'ye bölünerek verilebilir. Doz değişikliklerinin etkisi genellikle 4-6 hafta içerisinde görülür [69]. İleri karaciğer hastalığı bulunanlarda klinik iyileşme tedavinin ilk 2-6 ayında başlar ve sonrasında idame tedaviyle birlikte iyileşme devam edebilir. İleri fibroz veya siroz, bazı hastalarda uzun süreli tedaviyle bir miktar da olsa geri döndürülebilir [141].

D-penisilamin kullanan hastaların %30'unda yan etkiler gelişebilir. Renal hastalık, ciddi trombositopeni veya otoimmün hastalığa yatkınlık gibi durumların varlığında tedavide D-penisilamin tercih edilmemelidir. D-penisilamin, penisilin ile

çapraz reaksiyon verebileceğinden penisilin alerjisi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Mide bulantısı, kusma ve anoreksi doza bağlı gastrik irritasyon belirtileri olup doz azaltılmasıyla beraber bu semptomlar düzelir. Erken dönem duyarlılık reaksiyonları tedavi başlangıcından sonra 1 ila 3 hafta sonrasında görülen ateş, deri döküntüleri, lenfadenopati, nötropeni, trombositopeni ve proteinüriyi içerir. Bu hastalarda ilaç hemen kesilmeli ve tedavide kullanılan diğer ajanlara geçilmelidir [128, 142, 143].

D-penisilamin kullanımına bağlı en sık görülen geç dönem reaksiyonu ise proteinürüdür. Tedavinin başlangıcından aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilir. Az sayıda hastada kresentik glomerulonefrit geliştiği gösterilmiştir [144]. Daha nadir görülen geç reaksiyonlar arasında Goodpasture sendromu, kemik iliği toksisitesine bağlı şiddetli trombositopeni veya aplazi, miyastenia gravis, polimiyozit, hepatotoksisite, tat kaybı ve pozitif antinükleer antikor ile karakterize lupus benzeri sendrom yer alır [69]. Penisilamine bağlı olarak görülen elastoiz perforans serpigiosa, pemfigus, liken planus ve aftöz stomatit gibi deri değişiklikleri de tanımlanmıştır [145, 146].

Nörolojik semptomları olan hastaların kliniği D-penisilamin tedavisiyle beraber kötüleşebilir [147, 148]. Bazı hastalarda da ilaç kullanımıyla beraber, hepatik bakır mobilizasyonunun veya hücre içi bakır komplekslerinin yol açtığı düşünülen yeni nörolojik belirtiler ortaya çıkabilir [149].

D-penisilamin ve çinko kombinasyonu, nadir görülen bir komplikasyon olan sideroblastik anemi gelişme riskini artırır [128]. Ayrıca D-penisilamin piridoksin vitaminini inaktive eder. Piridoksal fosfat eksikliğini önlemek için hastalara günde 25 mg gibi küçük dozlarda piridoksin vitamininin verilmesi önerilmektedir [150].

#### **2.1.7.2.Trientin**

Başka bir bakır şelatörü olan trientin, D-penisilamini tolere edemeyen veya yan etki görülen hastalarda başarıyla kullanılır [147]. D-penisilaminden farklı olarak

sülfidril grubu içermez. İçeriğindeki dört nitrojen bileşeni ile kararlı bir kompleks oluşturarak bakırı şelatlar (bağlayarak dokudan uzaklaştırır). Protein ve hücre zarı üzerindeki bakırı bağlar ve idrarla atılımını sağlar [151].

Trientin tedavisine 750-1500 mg/gün dozunda başlanabilir. Günlük doz 2 veya 3'e bölünerek verilmelidir. Yetişkin hastalarda kullanılan maksimum doz 1500 mg/günü geçmemelidir. İdame tedavide 750-1000 mg iki veya üçe bölünerek verilebilir. İlaç yemeklerden bir saat önce veya yemeklerden 2 saat sonra alınmalıdır. Yüksek sıcaklıklarda stabil olmadığı için buzdolabında saklanmalıdır [133].

Wilson hastalarında trientin ve D-penisilamin kullanımını karşılaştıran gözlemsel çalışmalarda trientinin, D-penisilamin kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Trientinin, D-penisilamin yan etkileri gelişen hastaların tedavisi kadar hastalığın başlangıç tedavisi için de uygun görülmüştür [149].

Trientinle hipersensitivite reaksiyonları ve pansitopeni nadir olarak görülür. İlaç kullanımı ile görülen nörolojik kötüleşme D-penisilaminden daha nadirdir [152]. Litaretürde ilacın mitokondriyal demir metabolizması üzerindeki etkileri nedeniyle olduğu düşünülen sideroblastik anemi vakaları tanımlanmıştır [69, 153]. Trientin aynı zamanda bir demiri şelatörüdür. Demirle birlikte kullanıldığında nefrotoksisite riski bulunmaktadır. Demir takviyesi gerekiyorsa trientin ve demir alımı arasında en az iki saat bulunmalıdır [128, 154].

### **2.1.7.3.Oral Çinko**

Enterositlerde demir, bakır ve çinko Emilimi "divalent metal taşıyıcı (divalent metal transporter, DMT)" ile gerçekleşir. DMT'nin affinitesi en yüksekten düşüğe doğru çinko, bakır ve demir şeklindedir. Bu nedenle oral olarak alınan çinko, bakırın enterositlerden Emilimini bozar. Ayrıca oral çinko, entrositlerde metal iyonlarının endojen bir metal şelatörü olan metallothioneini indükler. Bakıra karşı çinkodan daha yüksek bir bağlanma afinitesi olan metallothionein bağırsak lümeninde bakırı bağlar ve

bakırın kana emilimini engeller [155, 156]. Diğer yandan çinko tedavisi, demirin de emilimini bozduğu için sekonder demir eksikliği anemisi gelişebilir.

Bakır emilimini eşit derecede azaltan fakat absorpsiyon ve tolerasyon açısından farklılık gösteren çeşitli formlarda (asetat, sulfat, glukonat) oral çinko tuzları bulunmaktadır. Çinko asetat, en iyi emilimi sahip olan oral çinko tuzudur. Belirli bir formdaki oral çinko tuzuna yan etki gelişen hastalarda alterantif forma geçilebilir [157].

Çinko asetat, erişkinlerde 2 veya 3'ye bölünerek 150 mg/gün dozunda verilir. Hastalar ilacı yiyeceklerden en az 1 saat sonra almalı, ilaç kullanımdan sonra en az bir saat yiyecek tüketmemelidir [133, 157]. Ayrıca şelatörler ile çinko, en az 2 saat arayla farklı zamanlarda alınmalıdır [69].

Oral çinkonun en sık görülen yan etkisi gastrointestinal semptomlardır. Hastaların yaklaşık %20'sinde şiddetli dispepsi ve gastrit dâhil olmak üzere gastrointestinal yan etkiler görülür. Çeşitli vaka raporlarında hepatik kötüleşme (ölüm dahil) tanımlanmıştır. Nörolojik bozulma nadirdir. Hastalarda klinik pankreatit semptomları olmadan serum amilaz ve lipaz değerlerinde yükselme görülebilir [158-160].

Günümüzde birçok klinisyen, semptomatik Wilson hastaları için başlangıç tedavisinde D-penisilamin veya trientini tercih eder. Oral çinko ise asemptomatik, şelatör tedavilerini tolere edemeyen, nöropsikiyatrik tutulumu olan ve tedavilere yanıt alınamayan ya da etkin şelasyon tedavisi ile terapötik hedeflere ulaşmış olan hastalarda kullanılmaktadır [133].

#### **2.1.7.4. Amonyum Tetratiyomolibdat**

Oral olarak kullanılan amonyum tetratiyomolibdat, yemeklerle beraber alındığında bakır emilimini engeller ve hem de sadece dokulardaki değil plazmadaki



serbest bakırı da bağlar. Nörolojik tutulumu olan hastalarda daha etkin bir tedavi olduğu öne sürülmüştür. Henüz ticari formu mevcut değildir. İlaç ile ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir [161, 162].

#### **2.1.7.5. Diyet**

Bakırdan fakir diyetinin Wilson hastalığı tedavisindeki etkinliğine dair çok az kanıt olmasına rağmen bakır tüketimini makul ölçüde azaltmak mantıklı bir tedavi yaklaşımıdır. Wilson hastalarına, özellikle tanıdan sonraki ilk 1 yılda mevcut bakır yükünü azaltmak için düşük bakır içeren diyetle beraber yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.

Genel olarak hastaların günlük bakır tüketimi 1 mg'ın altında tutulmalıdır. Hastalar yüksek bakır içeriğine sahip kabuklu deniz ürünleri ve karaciğer gibi besinlerden uzak durarak ve göreceli olarak yüksek bakır içeren çikolata, kuruyemiş, kuru meyve, fasulye ve mantar gibi besinleriyse ölçülü tüketerek bu hedefe ulaşabilir. Hastaların bakır borulardan sağlanan suyu tüketmemesi ve yemek yapımında içeriğinde bakır bulunan ürünleri kullanmaması önerilmelidir [163].

#### **2.1.7.6. Karaciğer Nakli**

Wilson hastalığına bağlı akut karaciğer yetmezliği veya dekompanse siroz ile başvuran hastalara sıklıkla karaciğer nakli gerekebilmektedir. Wilson hastalarında biyokimyasal yollar kusurlu olduğu için genellikle karaciğer nakli ile bakır metabolizmasındaki bu bozukluk düzelir [164]. Akut karaciğer yetmezliği gelişen Wilson hastalarında nakil endikasyonuna, hastalığa özgü olarak hazırlanan “Yeni Wilson İndeksi” kullanılarak karar verilir [50, 165, 166]. Akut karaciğer yetmezliği tanısı ile nakil yapılan hastalar, siroz tanısıyla nakil yapılan hastalara göre daha kötü bir sağ kalım göstermektedir [167]. Sınırlı gözlemsel çalışma, nakil yapılan hastaların nörolojik semptomlarının da düzelebileceğini düşündürmektedir [168]. Fakat nadir

olarak Wilson hastalarında nakil sonrası paradoksal nörolojik bozulma da görülebilmektedir [50].

**Tablo 2.2.** Yeni Wilson İndeksi\*

	<b>0 puan</b>	<b>1 puan</b>	<b>2 puan</b>	<b>3 puan</b>	<b>4 puan</b>
<b>Total Bilirubin (mg/dl)</b>	0-50,85	5,86-8,77	8,78-11,69	11,70-17,54	>17,55
<b>AST (U/l)</b>	0-100	101-150	151-300	301-400	>401
<b>Beyaz Küre Sayısı (10<sup>9</sup>/l)</b>	0-6,7	6,8-8,3	8,4-10,3	10,4-15,3	>15,4
<b>INR</b>	0-1,29	1,3-1,6	1,7-1,9	2-2,4	>2,5
<b>Albumin (g/dl)</b>	>4,5	3,4-4,4	2,5-3,3	2,1-2,4	<2,1

\* Nazer Skor Sisteminden modifiye edilmiş Wilson Prognoz İndeksi'dir.

Skoru >11 olan hastalarda karaciğer nakli endikasyonu vardır.

### 2.1.8. Tedavi İzlemi

Wilson hastalarında tedavi izleminde tedavi etkinliği, tedaviye uyum ve tedavinin yan etkileri değerlendirilmelidir. İzlem aralığı ve sıklığına, hastalığın derecesine ve klinik kötüleşme potansiyeline göre karar verilmelidir. Tedavinin ilk yılında hastalar en az 3 aylık aralıklarla, daha sonraki yıllarda ise en az 6 aylık aralıklarla değerlendirilmelidir. Tedaviye uyumlu hastalarda tedavinin 6. ila 18. ayı arasında karaciğer testlerinin normal değerlere dönmesi beklenir. Karaciğer testlerinin normal değerlere ulaşp ulaşmaması; tanı anındaki karaciğer hasarına, portal hipertansiyonun derecesine, tedavi ve diyetle uyumuna ve de hastada karaciğer hasarı oluşturabilecek herhangi bir başka neden olup olmamasına bağlıdır [169].

Hastaların izleminde, vücut bakır yükünün belirlenmesi ile tedavi etkinliği ve tedavi uyumu değerlendirilir. Vücut bakır yükünü belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem 24 saatlik idrarda bakır atılımının ölçümüdür. Hastaların çoğunda şelasyon tedavisiyle birlikte 24 saatlik idrarda bakır atılımı, tanı anındaki değere göre 10 kat ve üzerinde çıkabilir. Oral çinko alan hastalarda ise tedavi ile günlük idrar bakır atılımı azalır [169].

Bakır yükünün takibinde kullanılan başka bir yöntem, serum serbest (seruloplazmine bağlı olmayan) bakırı hesaplamaktır. Tedavi altındaki hastalarda genellikle 5-15 mg/dL arasında değişmektedir. Fakat, seruloplazminin belirlenmesinde yaygın olarak immünolojik yöntemler kullanıldığı için, serum serbest bakırı hastaların %20'sinde normalden düşük hatta negatif değerler bulunabilir. Bu nedenle izlemedeki hastaların değerlendirilmesinde tek başına kullanılması önerilmemektedir [9].

## **2.2. Serum Değişken ve Göreceli Değişken Bakır Düzeylerinin Wilson Hastalarının Tanı ve İzlemindeki Yeri**

Serum değişken bakır (exchangeable copper, EC) düzeyi, plazmada seruloplazmin dışındaki diğer proteinlere (albümin, transcuprein vb.) zayıf bağlı bakırın, bu proteinlerden ayrıştırılarak ultrafiltre edilmesi sonucu ölçülen bakır miktarıdır. Değişken bakır düzeyinin, kan ve doku bakırını yansıttığı ve aşırı bakır birikimi durumunda arttığı öne sürülmüştür. Serum değişken bakır düzeyinin Wilson hastalığının tanısında kullanımının yanı sıra izlemedeki hastalarda da kullanılabileceği düşünülmektedir [8, 170].

Long Evans Cinnamon sıçanlarında, ATP7B genindeki bir mutasyon sonucunda gelişen bir bakır metabolizma bozukluğu mevcuttur. Schmitt ve arkadaşları, bu sıçanlarda değişken bakır düzeyinin akut karaciğer hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir [171]. Başka bir hayvan modelinde (Wilson hastalığının çeşitli özelliklerine sahip ATP7B-/- sıçanlarda) ise akut karaciğer hastalığı olmasa bile hepatik hasar ile beraber değişken bakır düzeylerinde artış gösterilmiştir [172]. Wilson hastalarında tanı anında yüksek değişken bakır değerlerinin ekstrahepatik tutulumu (Kayser-Fleisher halkası, nörolojik semptomu veya beyin MRI bulgusu bulunan) ve derecesini gösterdiği saptanmıştır. Fakat aynı çalışmada yüksek değişken bakır değerleri ile karaciğer hasarının derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [123]. Takipteki Wilson hastalarının da değerlendirildiği başka bir çalışmada ise tedaviye uyumsuz hastalarda tedavi uyumlu hastalara göre daha yüksek değişken bakır değerleri saptanmıştır [173].

Göreceli değişken bakır (relative exchangeable copper, REC), kararsız bakır fraksiyonunu ifade eden serum değişken bakırının, total serum bakırına oranını ifade eder ( $REC = \text{Serum EC} / \text{Total serum bakır}$ ). REC değerlerinin Wilson hastalığının tanı ve izleminde seruloplazmin ve 24 saatlik idrar bakır atılımından daha duyarlı ve özgün olduğuna ilişkin çalışmalar hızla artmaktadır. Ayrıca REC ölçümü tekniği zorluklar içerse de idrar toplama gereksinimini ortadan kaldırması nedeniyle hastalar için daha pratik bir testttir.

Schmitt ve arkadaşları, Long Evans Cinnamon ve sağlıklı kontrol sıçanlarda REC'in geçerliliğini, seruloplazmin oksidaz aktivitesi ve total serum bakırıyla karşılaştırmıştır. REC %19'luk eşik değerinin, Long Evans Cinnamon sıçanlarını %100 duyarlılık ve özgüllük ile ayırt edilebildiğini göstermiştir [171]. [171]. El Balkhi ve ark., üç popülasyonda (Wilson Hastaları, ATP7B gen mutasyonu heterozigot bireyler ve sağlıklı bireyler) REC düzeylerinin klasik Wilson hastalığı tanı testleriyle (total serum bakır, idrar bakır atılımı, seruloplazmin ve seruloplazmine bağlı olmayan bakır düzeyi) karşılaştırmıştır. REC eşik değeri %18,5 olarak alındığında REC'nin, Wilson hastalığı tanısında kullanılan klasik testlerden daha duyarlı ve daha özgül olduğunu göstermiştir [8]. Aynı grup, aile taramasında REC kullanımını araştırdıkları başka bir çalışmada, REC eşik değeri olarak %15 alındığında REC'nin, Wilson hastalarını heterozigot gen taşıyıcıları ve sağlıklı kontrol grubundan yüksek duyarlılık ve özgüllük ile ayırt edebileceğini göstermiştir. Bu çalışmayla birlikte REC düzeyinin aile taramalarında kullanılabileceği fikri ileri sürülmüştür [174]. Yapılan başka bir çalışmada ise yeni tanılı, tedaviye uyumsuz veya uyumlu Wilson hastalarında REC düzeyinin, Wilson hastalığı dışı karaciğer hastalığı olanlarda anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir. Özellikle Wilson hastalığı dışı karaciğer hastalıklarına bağlı ikterik kolestaz hastalarında, serum değişken bakır düzeyi ve 24 saatlik idrar bakır atılımı yüksek beklenirken REC değeri ise eşik değerin altında bulunmuştur [170]. REC'in, gelecekte yapılacak çalışmalarla birlikte, Wilson Hastalarının izleminde ve aile taramalarında yaygın olarak kullanılacağı düşünülmektedir [9].

### 2.3. Multiparametrik MRI Yönteminin Karaciğer Hastalıklarının Tanı ve İzlemindeki Yeri

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI) teknolojisindeki gelişmeler sonucunda, MR elastografi (MRE), proton dansite yağ fraksiyonu (proton density fat fraction, PDFF) ile T2\* ve T1 haritalama, R2\* gibi çoklu özellikler sağlayan multiparametrik MRI yöntemleri klinik uygulamada sıklıkla kullanılmaktadır [175]. Bazı araştırmalar, multiparametrik MRI yöntemlerinin farklı patofizyolojik süreçlere duyarlı olabileceğini göstermiştir [176-184].

MRE, karaciğerin sertliğini ölçmede kullanılan bir MRI sekansıdır. Bu yöntemle karaciğer üzerine belirli bir frekansta titreşim gönderilir. Bu esnada karaciğerde oluşan dalgalar harekete duyarlı MRI ile görüntü haline dönüştürülür. Karaciğer MRE, günümüzde kronik karaciğer hastalıklarında fibrozisinin tespiti ve evrelemesi için sıklıkla kullanılan invazif olmayan bir yöntemdir [185].

T1 ve T2 haritalama yöntemleri ile doku üzerindeki relaksasyon süre farkları hesaplanarak doku bileşenleri hakkında yorumda bulunulabilir. T1 haritalama üzerinden hesaplanan T1 relaksasyon ve T2 haritalama üzerinden hesaplanan T2 relaksasyon süreleri MRE sonuçlarıyla pozitif korelasyon göstermiştir [186]. Ayrıca T1 haritalamanın amiloidoz ve aşırı bakır yükünün değerlendirilmesi için önemli bir özellik olduğu kabul edilmektedir [187].

cT1A, düzeltilmiş T1 sekansını ifade eder. cT1A hesaplanması, T1 ve T2\* değerleri kullanılarak matematiksel olarak elde edilir. Literatürdeki çalışmalarda cT1A'nın karaciğerde fibrozis, steatoz ve hemosiderozun histopatolojik bulgularıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [188-190].

Başka bir metal iyonu olan demir; kalıtsal hemokromatoz, transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesi ve kronik hepatopatiler gibi hastalıklarda karaciğerde aşırı birikir. Demir, manyetik alanda lokal bir bozulmaya ve T1, T2 ve T2\* kısalmasına

neden olur. Bu etki, T2 ağırlıklı spin-eko / hızlı spin-eko ve T2\* ağırlıklı gradyan eko görüntülerinde sinyal kaybına neden olur. Bu da karaciğerdeki demir konsantrasyonunun ölçülmesi için kullanılır; T2 veya T2\* değerleri demir konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Ancak R2 (1000/T2) ve R2\* (1000/T2\*) değerleri doğrudan demir konsantrasyonu ile ilişkilidir. Bu değerlerin karaciğer biyopsisi ile belirlenen demir konsantrasyonu ile korele olduğu gösterilmiştir. R2\* ve T2\*'nin hesaplanması, hemokromatozda demir şelatörleri ile tedavinin planlamasında önemli bir rol oynar. Multiparametrik karaciğer MRI, aşırı hepatik demir yükünün hem tanısında hem de tedavi takibinde biyopsiye iyi bir alternatiftir [191].

PDFF hesaplaması ise yakın zamanda tanımlanan, büyüklük ve karmaşık temelli tekniklerle gerçekleştirilebilen, kimyasal kaymaya dayalı ve karaciğerin herhangi bir segmentindeki yağ fraksiyonunun hesaplanmasına izin veren bir yöntemdir. Bu tekniğin, eski tekniklere kıyasla hepatik yağ içeriğinin daha doğru bir şekilde ölçtüğü gösterilmiştir [192-195]. Yeni geliştirilen bu MRI tekniklerinin, karaciğerdeki yağ içeriğinin (hepatosteatozun) yüzdesini hesaplamada yardımcı olabileceği ve fibrozisin histolojik bulgularını ortaya çıkartarak erken dönemde Wilson Hastalığına bağlı karaciğer hasarını tespit edebileceği düşünülmektedir [196].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri, Evreni

Çalışmamız kesitsel, tanımlayıcı bir çalışmadır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, gastroenteroloji ve nöroloji polikliniğine başvuran Wilson Hastalığı tanısı ile izlenen, dahil edilme ve dışlama kriterlerini sağlayan, çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

#### Dâhil edilme kriterleri:

1. Wilson hastalığı tanısıyla izleniyor olması,
2. 18 yaşın üzerinde olmak,
3. Çalışmaya katılmayı kabul etmek.

#### Dışlama kriterleri:

1. Karaciğer hastalığı yönünden akut problemlerin/komplikasyonların olması (akut karaciğer yetmezliği, kronik zeminde akut alevlenme, spontan bakteriyel peritonit, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, vb.)
2. Wilson hastalığı dışında bakır metabolizmasını etkileyecek hastalıkların (Menkes Hastalığı, malnütrisyon, malabsorpsiyon sendromları, vb) bulunması.

Gastroenteroloji polikliniğinde dispepsi tanısı ile izlenen, herhangi bir medikal tedavi almayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

#### 3.2. Etik Kurul Bilgisi

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruldu. Kurulun 05.01.2021 tarihli toplantısında GO 20/1187 numaralı

kararla projenin etik açıdan uygunluğu belirtildi ve 16969557-29 sayılı raporla belgelendi.

### 3.3. Hızlı Destek Bilgisi

Proje bütçesi için Hacettepe Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine, “Hızlı Destek Projesi” için başvuru yapıldı. Kurulun 2021/9 numaralı toplantısında alınan kararla THD-2021-19417 kodlu bu projenin 49 040,82 TL bütçe ile desteklenmesine oy birliği ile karar verildi.

### 3.4. Araştırmanın Yöntemi

Tüm katılımcılarla, Hacettepe Üniversitesi -Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve Nöroloji polikliniğinde yüz yüze görüşme yapılarak çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm Wilson ve dispepsi hastalarından aydınlatılmış onam formu alındı. Aydınlatılmış onam formunu imzalayan Wilson hastalarının demografik bilgileri, karaciğer hastalığının öyküsü, ek hastalıkları, ilaç kullanımları, fizik muayeneleri ve elektronik dosya kayıtlarında bulunan tanı anındaki ve en son kontroldeki laboratuvar sonuçları olgu izlem formuna kaydedilmiştir (EK-1). Hastaların rutin kan ve idrar örneklerine ilave olarak serum değişken ve total bakır düzeylerinin ölçümü için gerekli olan 10 cc kan örnekleri de alınmıştır. Hastalardan istenen rutin kan tetkikleri; hemoglobin, beyaz küre ve trombosit sayısı, ALT, AST, ALP, GGT, total ve direk bilirubin, albumin, INR, kreatinin, LDL, trigliserid, alfa fetoprotein (AFP)'dir. Ayrıca hastalar rutin 24 saatlik idrar bakır ölçümü için hidroklorik asit çözeltili kaba bir gün boyunca idrar biriktirmişlerdir.

Hastaların karaciğer fibrozisini değerlendirmek için FIB-4 skoru **Yaş x AST (U/L) / Trombosit (10<sup>9</sup>/L) x  $\sqrt{\text{ALT(U/L)}}$**  formülüne göre hesaplanmıştır. Son dönem karaciğer karaciğer hastalığının ciddiyetini gösteren MELD skoru ise **(MELD)<sub>Na</sub> = 0,957 x ln(Cr) + 0,378 x ln(bilirubin) + 1,120 x n(INR) + 0,643** formülüne göre hesaplanmıştır. Bulunan sonucun ondalık basamağı yuvarlanmış olup eğer



(MELD)<sub>Na</sub> ≤11 ise (MELD)<sub>Na</sub> değeri MELD skoru olarak kabul edilmiştir. (MELD)<sub>Na</sub> <11 ise  $MELD = (MELD)_{Na} + 1,32 \times (137 - Na) - [0,033 \times (MELD)_{Na} \times (137 - Na)]$  formülüne uygun olarak tekrardan hesaplanmıştır.

Hastaların yıllık izleminde rutin olarak uygulanmış olan multiparametrik karaciğer MRI'ları radyoloji bölümü tarafından yeniden değerlendirildi. Benzer şekilde hastaların tanı anındaki karaciğer biyopsi preparatları patoloji bölümü tarafından yeniden değerlendirildi.

Çalışmamızda kontrol grubu olarak belirlenen dispepsi hastalarının da rutin kan örnekleriyle beraber serum değişken ve total bakır ölçümü için gerekli olan kan örnekleri de alınmıştır. Kontrol grubuna multiparametrik karaciğer MRI çekilmedi ve de idrar örnekleri toplanmadı.

### **3.5. Plazma Numunelerinin Çalışma Yöntemi**

#### **3.5.1. Plazma Numunelerinin Alınması ve Saklanması**

Serum değişken bakır ölçümü için kan örnekleri vacutainer ile eser element tüplerinde (Ref. 368380 BD) toplanmıştır ve işlem görmesi için 15 dk içinde Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri, Merkez Biyokimya Laboratuvarı'na transfer edilmiştir. Kan 5000 rpm'de 10 dk santrifüj edildikten sonra ultrafiltrasyon için serum kısmı hemen ayrılmıştır. Elde edilen serumun bir kısmı total serum bakır analizi için ayrılmıştır. Kalan kısmı ise serum 3g/L EDTA ile seyreltilip (1:1) ve oda sıcaklığında 1 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra Amicon Ultra 30 kDa filtre ile ultrafiltre edilmiştir. Elde edilen serum ve ultrafiltrat örnekleri analiz gününe kadar; Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda -80°C'de saklanmıştır.

#### **3.5.2. Serum Değişken ve Göreceli Değişken Bakır Analiz Yöntemi**

-80°C'de saklanan numuneler derin dondurucudan çıkarılmış oda sıcaklığına getirildikten sonra Endüksiyonla Birleşmiş Plazma Kütle Spektrometrisi (ICP-MS) cihazı (Perkin Elmer Nexion 2000 Model) ile ultrafiltrat ve serumdaki bakır miktarları

ölçülmüştür. Serum REC değeri, serum değişken bakır değerinin total serum bakır değerine yüzdelik oranı olarak hesaplanmıştır.

ICP-MS, örneklerin yüksek sıcaklıktaki bir gazı (genellikle argon) plazmaya gönderilerek moleküler bağların kırıldığı ve atomların iyonlaştırıldığı bir analitik tekniktir. İyonlar, örnekleme ve ikinci aşama süzme konileri ara yüzeyinden geçerek vakuma alınır ve burada birleştirilmiş mercek sistemi, iyonları "quadrupol kütle spektrometresine (MS)" yönlendirir. Burada iyonlar kütlelerine ayrılır ve taramalı elektron çoğaltıcısı ile analiz edilir. Örnek, genel olarak bir solüsyon halinde ve sisleştirici aracılığıyla cihaza gönderilir. ICP-MS, çok hızlı bir şekilde farklı kütleleri ölçebildiği için "çoklu element ölçüm cihazı" olarak düşünülebilir. Saptanabilen kütle aralığı 5-270 amu ve gözlenebilme sınırı ng/L düzeyindedir.

Literatürde serum değişken bakırı için referans aralığı 0,62-1,15 µmol/l olarak kabul edilmiştir [123]. Çalışmamızda hastalar serum değişken bakır değerine göre;

- <0,62 µmol/l; normalden düşük,
- 0,62-1,15 µmol/l normal,
- >1,15 µmol/l normalden yüksek olarak sınıflandırılmıştır.

### **3.6. 24 Saatlik İdrarda Bakır Analizi**

Çalışmamızda Wilson hastalarının 24 saatlik bakır ölçümü için idrar örnekleri hidroklorik asitli kaba idrar toplatılmıştır. Tüm hastalar idrar örneğinin toplanacağı günün sabah ilk idrarını dışarı atması, gün içerisinde ve gece yaptığı tüm idrarların hidroklorik asitli kabın içine toplaması ve ertesi sabah başlangıç saatinden tam 24 saat sonra yaptığı son idrarın da kaba eklemesi gerekliliği açıklandı. İdrar bakır ölçümü Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nin Merkez Laboratuvarı'nda atomik absorpsiyon spektrometri (Shimadzu Marka AA7000 Model) ile yapıldı.

Atomik absorpsiyon spektrometri, birçok metal ve geçiş metalinin derişimlerini ölçen bir tekli element tekniğidir. Analizi yapılacak temel durum atomları hava/asetilen veya azot-oksit/asetilen alevi ile üretilmektedir. Ölçülen elemente özel

kullanılan oyuk katot lambasından yayılan monokromatik ışınlar mevcut alevden geçirilerek parçalı katı hal dedektörü tarafından ölçülür. Analizi yapılacak örnek aleve gönderilir, örneğin içinde ilgili element mevcutsa lambadan gelen ışınımın absorbe eder ve böylece ışınımın şiddeti azalır. Absorplanan ışınım miktarı örneğin içinde bulunan elementin derişimiyle doğrudan bağlantılıdır. Bu yöntem ile mg/L ve ng/L düzeyinde tayin yapılabilir.

Çalışmamızda kullanılan 24 saatlik idrar bakır sonuçlarının sınıflandırılması Tablo 3.1’de verilmiştir [169].

**Tablo 3.1.** Medikal Tedavi Rejimlerine Göre İdrar Bakır Atılımının Sınıflandırılması

	<b>Düşük</b>	<b>Hedef Aralığında</b>	<b>Yüksek</b>
<b>Penisilamin</b>	<250 µg/24 saat	250–500 µg/24 saat	>500 µg/24 saat
<b>Trientin</b>	<150 µg/24 saat	150–250 µg/24 saat	>250µg/24 saat
<b>Oral Çinko</b>	<30 µg/24 saat	30–120 µg/24 saat	>120 µg/24 saat

### **3.7. Karaciğer Multiparametrik Magnetik Rezonans Görüntüleme Protokolü**

Çalışmaya katılmayı kabul eden 35 Wilson hastasına, 4 saatlik açlık sonrasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Radyoloji Anabilim Dalı dahilindeki 1.5-T MR sistemi (Magnetom Aera, Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) ile karaciğer multiparametrik MR görüntüleme uygulanmıştır. Çekimlerde 30 kanallı vücut koili kullanıldı. Görüntüler hastalar supin pozisyondayken elde edildi. Çekimin başında 3 düzlemlili lokalizasyon görüntüsü gradient eko sekansı çekildi. T1 haritalama parametreleri T1: repetition time (TR)/echo time (TE): 4.43/2.08 msn; flip angle 3°; section thickness 4 mm; field-of-view (FOV) 380 x 380 mm<sup>2</sup> olarak hesaplandı. T2 haritalama parametreleri T2: TR/TE: 166.96/1.02 msn, flip angle 70°, section thickness 10 mm, FOV 420 x 420 mm<sup>2</sup> olarak hesaplandı. T2\* haritalama

parametreleri T2\*: TR/TE: 200/0.93-14.24 msn, flip angle 20°, section thickness 10 mm, FOV 400 x 400 mm<sup>2</sup> olarak hesaplandı. MRE parametreleri şu şekildedir: TR/TE: 50/21.41 msn, flip angle 25°, section thickness 50 mm, FOV 350 x 350 mm<sup>2</sup>. cT1 değeri şu formüle göre hesaplanmıştır: T1 – 420 + 20xT2\*. Birimler T1, T2, T2\* sekanslarında ve cT1A ölçümünde birim “milisaniye (mSn)” ve MRE sekansı ölçümünde ise “kilopaskal (kPa)” olarak belirtildi. Rutin görüntüleme kapsamında, kontrast madde alerjisi olmayan tüm hastalarda, 2,5 mmol intravenöz Gadoksetik Asit Disodyum kontrast maddesi verildi. Elde edilen veriler çekilen sekanslar konusunda tecrübeli bir radyolog tarafından değerlendirildi. Hastaların karaciğer yağlanma miktarları; MR-PDF tekniği ile ölçüldü ve yağ yüzdesinin dağılımına göre aşağıdaki gibi sınıflandı. Yağ oranı;

- <%5 normal,
- %5-14 hafif yağlanma,
- %15-20 orta yağlanma
- >%20 ileri yağlanma.

Wilson hastalarının fibrozisin sınıflaması, klinik kullanım için hastanemizde önerilen MRE eşik değerlere göre yapılmıştır (Tablo 3.2)

**Tablo 3.2.** MRE için klinikte kullanılan fibrozis skorlaması

<b>Fibrozis Düzeyi</b>	<b>Karaciğer Fibrozis Evresi</b>
<2,5 kPa	Normal
2,5- 2,9 kPa	Normal/ İnflamasyon
3-3,5 kPa	Evre 1-2 Fibrozis
3,5-4 kPa	Evre 2 -3 Fibrozis
4-5 kPa	Evre 3-4 Fibrozis
>5 kPa	Evre 4 Fibrozis

### 3.8. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızda elde edilen veriler ile hastaların demografik özellikleri SPSS 23.0 kullanılarak analiz edilmiştir. Gruplar nicel değişkenler için ortalama, standart sapma (ortanca, minimum–maksimum) şeklinde, nitel değişkenler için frekans ve yüzde ile özetlendi. Grupların nitel değişken açısından karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare ve Yates düzeltilmiş Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Bu testlerin seçiminde hücrelerdeki gözlem sayılarının gözlenen ve beklenen frekansları değerlendirilerek uygun teste karar verilmiştir. Grupların normal dağılım kontrolü Shapiro-Wilk test ile yapıldı. Varyans homojenliği varsayımı Levene testi ile değerlendirildi. Wilson hastaları ve kontrol grubunda olan dispepsi hastaları sayısal değişkenler açısından değerlendirilirken parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız gruplarda t testi, parametrik test varsayımları sağlanmadığında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Wilson hastalarının serum değişken bakır ve REC düzeyleri hastaların klinik parametreleri ve karaciğer multiparametrik MRI incelemesinde elde olunan değerlerinin (MRE-fibrozis, MR-PDFF, T1, T2, T2\*, cT1, ve R2\*) korelasyon analizlerinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İki yönlü p değeri  $\leq 0,05$  istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

## 4.BULGULAR

### 4.1. Demografik Veriler ve Klinik Özellikler

Çalışmaya 43 kontrol ve 38 Wilson hastası olmak üzere toplamda 81 katılımcı dahil edildi (Tablo 4.1). Katılımcıların 42 (%52)'si kadın ve 39 (%45)'u ise erkekti. Cinsiyet dağılımı yönünden kontrol ve hasta grupları benzerdi ( $p=0,928$ ). Kontrol grubunun ortanca yaşı 28 yıl, hasta grubunun ise 31 yıldır. İki grubun yaş dağılımı benzerdi ( $p=0,393$ ).

**Tablo 4.1.** Kontrol Grubu ve Wilson Hastalarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Total	Kontrol	Hasta	p
	n=81	n=43	n=38	
<b>Kadın; n (%)</b>	42 (%52)	23 (%54)	19 (%50)	0,928*
<b>Erkek; n (%)</b>	39 (%48)	20 (%46)	19 (%50)	
<b>Ortanca yaş (Min-Max); Yıl</b>	29 (18-58)	28 (23-51)	31 (18-58)	0,393**

\* Yates düzeltilmiş Pearson ki-kare testi kullanılmıştır.

\*\*Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan Wilson hastalarının ortanca tanı alma yaşı 10 yıldır (Tablo 4.2). Anne ve baba arasında akraba evliliği 10 (%26) hastada mevcuttur. Ailede Wilson hastalığı öyküsü ise 23 (%61) hastada mevcuttur ve bunların 19 (%50)'ünün birinci dereceden, 1 (%3)'ünün ikinci dereceden, 3 (%8)'ünün ise üçüncü dereceden akrabalarıdır. Wilson hastalarının 13 (%31)'ü indeks hastanın ailesinin taraması sırasında tanı almıştır.

**Tablo 4.2.** Wilson Hastalarının Klinik Özellikleri

<b>Ortanca Tanı yaşı (Min-max); yıl</b>	10 (2-36)
<b>Anne ve Baba Arasında Akraba Evliliği; n (%)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yok</li><li>• 1. Derece Kuzen</li><li>• 2. Derece Kuzen</li></ul>	28 (%74) 8 (%21) 2 (%5)
<b>Ailede Wilson Hastalığı Öyküsü; n (%)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yok</li><li>• 1. Derece (Anne/Baba/Kardeş)</li><li>• 2. Derece (Teyze/Dayı/Amca/Hala)</li><li>• 3. Derece (Kuzenler)</li></ul>	15 (%39) 19 (%50) 1 (%3) 3 (%8)
<b>Aile Taraması ile Tanı Alma; n (%)</b>	13 (%31)
<b>Wilson Hastalığı Semptomları; n (%)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sadece Hepatik</li><li>• Hepatik ve Nörolojik</li><li>• Sadece Nörolojik</li></ul>	21 (%55) 16 (%42) 1 (%3)
<b>Sarılık Öyküsü; n (%)</b>	4 (%11)
<b>Psikiyatrik Hastalık Öyküsü; n (%)</b>	9 (%24)
<b>Kayser- Fleischer Halkası; n (%)</b>	11 (%29)
<b>Wilson Hastalığına Bağlı Renal Tutulum; n (%)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Akut böbrek hasarı</li><li>• Nefrolitiazis</li></ul>	1 (%3) 1 (%3)
<b>Coombs Negatif Hemolitik Anemi Öyküsü; n (%)</b>	1 (%3)
<b>Eşlik Eden Diğer Hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yok</li><li>• Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları*</li><li>• Hipertansiyon ve Diğer Renal Hastalıklar**</li><li>• Maligniteler***</li><li>• Romatolojik Hastalıklar****</li><li>• Diğer Hastalıklar *****</li></ul>	23 (%61) 4 (%11) 3 (%8) 3 (%8) 2 (%5) 4 (%11)

\* Tip 2 Diyabetes mellitus (n=2), Hipotiroidi (n=1), Fenilketonüri (n=1), Hiperlipidemi (n=1).

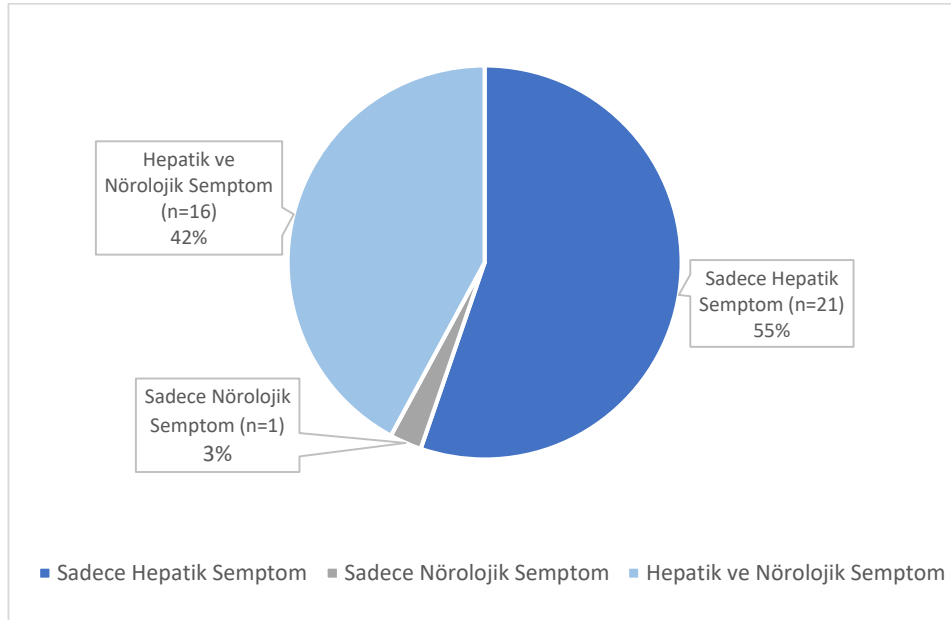
\*\* Hipertansiyon (n=2), Kronik böbrek hastalığı (n=1).

\*\*\* Renal hücreli karsinom (n=1), Miyelodisplastik sendrom (n=1), Serviks karsinomu (n=1).

\*\*\*\* Ankilozan spondilit (n=1), Juvenil romatoid artrit (n=1).

\*\*\*\*\* İntraserebral kanama hikayesi (n=1), Periferik vasküler hastalık (n=1), Sensorinöral işitme kaybı (n=1), Benign prostat hiperplazisi (n=1).

Wilson hastalarının %97'sinde hepatik tutulum mevcuttu; sadece hepatik semptomlar 21 (%55) hastada, hepatik ve nörolojik semptomların beraberliği 16 (%42) hastada ve sadece nörolojik semptomlar 1 (%3) hastada mevcuttu (Şekil 4.1). Daha önce geçirilmiş sarılık öyküsü 4 (%11) hastada ve psikiyatrik hastalık öyküsü ise 9 (%24) hastada saptandı (Tablo 4.2). Wilson Hastalığına bağlı oftalmolojik tutulum hikayesi bulunan 11 (%29) hastanın hepsinde hastalıklarının bir döneminde Kayser-Fleischer halkası mevcuttu, fakat ayçiçeği kataraktı ise hiçbir hastada izlenmemişti. Renal tutulum ve coombs negatif hemolitik anemi sadece 2 (%5) ve 1 (%3) hastada mevcuttu.



**Şekil 4.1.** Wilson hastalarının hepatik ve nörolojik semptomlara göre dağılımları.

Wilson hastalarının 23 (%39)'ünde eşlik eden diğer hastalıklar mevcuttu; endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları 4 (%11) hastada, hipertansiyon ve diğer renal hastalıklar 3 (%8) hastada, malignite 3 (%8) hastada, romatolojik hastalık 2 (%5) hastada ve diğer hastalıklar 4 (%11) hastada mevcuttu (Tablo 4.2).

#### **4.2. Wilson Hastalarının Kullanmış Olduğu İlaç Tedavileri**

Wilson hastalarının hepsi ilaç kullanmaktaydı ve ortalama tedavi süresi 17 (0,5-37) yıl idi (Tablo 4.3). Buna göre 24 (%63) hasta penisilamin ve çinko, 6 (%16) hasta



yalnızca penisilamin, 6 (%16) hasta trientin ve çinko ve 1 (%3)'er hasta yalnızca trientin veya çinko tedavisi kullanmaktaydı. Penisilamin kullanan toplam 30 hastanın ve trientin tedavisi kullanan toplam 7 hastanın ortalama şelatör dozları 1000 mg/gün ve çinko tedavisi kullanan toplam 31 hastanın ortalama dozu 100 mg/gün idi.

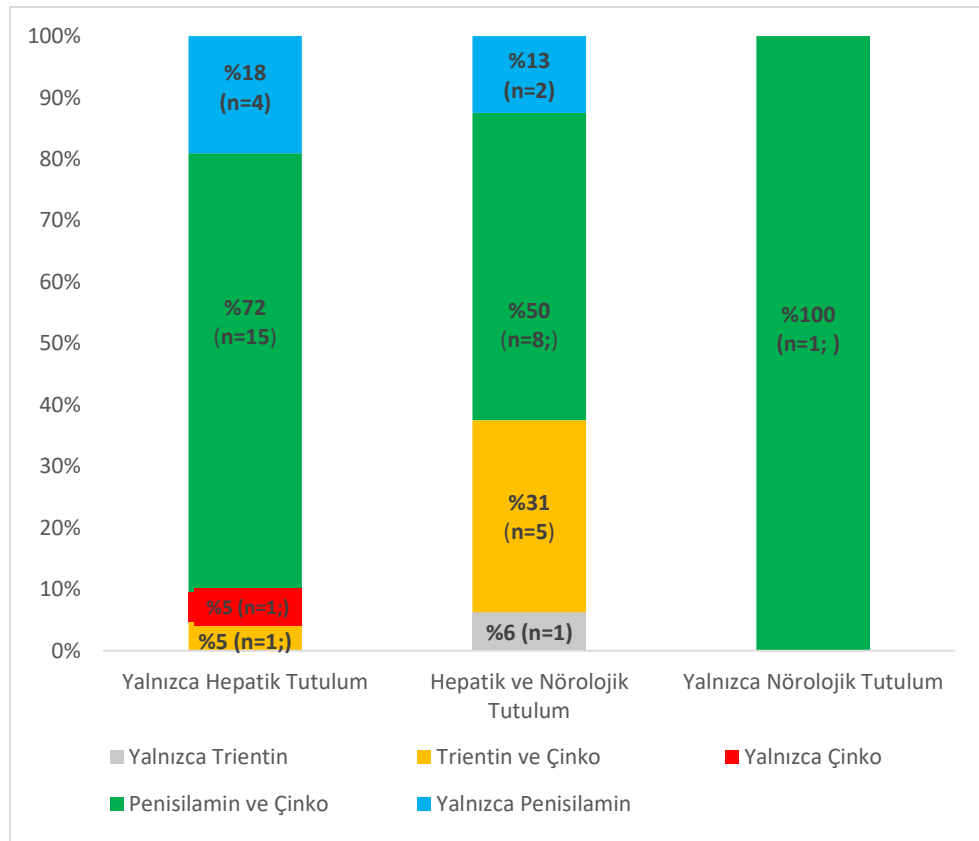
Wilson hastalığı tedavilerine ek olarak farklı ilaç tedavileri de kullanan 17 (%45) hasta vardı.

**Tablo 4.3.** Wilson Hastalarının Kullanmış Olduğu İlaç Tedavileri

<b>Tedavi Süre; (n=38); Ortalama (Min-max); Yıl</b>	17 (0,5-37)
<b>İlaç Tedavisi; (n=38); n (%)</b>	
• Penisilamin ve Çinko	24 (%63)
• Yalnızca Penisilamin	6 (%16)
• Trientin ve Çinko	6 (%16)
• Yalnızca Trientin	1 (%3)
• Yalnızca Çinko	1 (%3)
<b>Penisilamin Dozu; (n=30); Ortalama (Min-max); mg/gün</b>	1000 (600-1200)
<b>Trientin Dozu; (n=7); Ortalama (Min-max); mg/gün</b>	1000 (500-1250)
<b>Çinko Dozu; (n=31); Ortalama (Min-max); mg/gün</b>	100 (50-150)
<b>Kullanılan Diğer İlaçlar; (n=38); n (%)</b>	
• Yok	21 (%55)
• B12 vitamini	6 (%16)
• Antipsikotik ve Antidepresan İlaçlar	4 (%11)
• Antiparkinson İlaçlar	3 (%8)
• Beta Blokör İlaçlar	3 (%8)
• Folik Asit	2 (%5)
• Levotiroksin	2 (%5)
• Anti-epileptik veya Lityum Tedavisi	2 (%5)
• Antihipertansif İlaçlar	2 (%5)
• Diğer*	8 (%21)

\*Magnezyum (n=2), Anti-agregan ilaç (n=1), Antikolinergik ilaç (n=1), Statin (n=1), Proton pompa inhibitörü (n=3), Metformin (n=1).

Hepatik tutulumu olan Wilson hastalarının %72'si penisilamin ve çinko, %18'i sadece penisilamin, %5'i trientin ve çinko, %5'i de yalnızca çinko tedavileri kullanıyordu. Hepatik ve nörolojik tutulumu olan Wilson hastalarının %50'si penisilamin ve çinko, %31'i trientin ve çinko, %13'ü yalnızca penisilamin, %6'sı yalnızca trientin tedavileri kullanıyordu. Yalnızca nörolojik tutulumu olan hasta penisilamin ve çinko tedavisi kullanıyordu (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2.** Wilson hastalarının ilaç tedavilerinin semptomlara göre sınıflandırılması.

### 4.3. Laboratuvar Bulguları

Kontrol grubunda Wilson hasta grubuna göre AST (20 vs. 23,5 IU/L; p=0,002), ALT (15 vs. 22 IU/L; p=0,002), GGT (12 vs. 29 IU/L; p<0,001), ALP (56 vs. 112 IU/L; p<0,001) ve direkt bilirubin (0,13 vs. 0,16 mg/dl; p=0,037) düzeyleri daha düşük iken beyaz küre sayısı (7,1 vs. 5,6 x10<sup>3</sup> /ml; p=0,0004), trombosit sayısı (292,0 vs. 195,7 x10<sup>3</sup> /ml; p=0,00001) ve albumin (4,5 vs. 4,3 g/dl; p=0,001) düzeyleri daha yüksekti (Tablo 4.4).

Kontrol grubunda total bilirubin (0,66 vs. 0,70 mg/dl; p= 0,205) ve trigliserid (82 vs. 101 mg/dl; p=0,226) düzeyleri hasta grubundan düşük; hemoglobin (14,65 vs. 14,15 g/dl; p=0,067), total protein (7,30 vs. 7,13 g/dl; p=0,205), kreatinin (0,74 vs. 0,69 mg/dl; p=0,157) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) (128,8 vs. 115,6 mg/dl; p=0,124) düzeyleri ise hasta grubundan yüksek bulunmuş olsa da bu değerler yönünden gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Bazı testler sadece Wilson hasta grubunda değerlendirildi. Bu testlerin Wilson hastalarındaki ortanca düzeyleri INR için 1,02 (0,89-1,94), AFP için 2,6 (1,0-14,7) ng/ml, MELD skoru için 7 (6-21), serum seruloplazmin için 6,1 (2,0-38,5) mg/dl idi (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Kontrol Grubu ve Wilson Hastalarının Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Kontrol (n <sup>1</sup> )	Hasta (n <sup>2</sup> )	p
Hemoglobin; (n <sup>1</sup> =40, n <sup>2</sup> =38); g/dl	14,65 (9,5-16,9)	14,15 (8,5-17,4)	0,067
Beyaz küre; (n <sup>1</sup> =40, n <sup>2</sup> =38); x10 <sup>3</sup> /ml	7,1±1,9	5,6±1,66	<0,001
Trombosit; (n <sup>1</sup> =40, n <sup>2</sup> =38); x10 <sup>3</sup> /ml	262±53,8	195,66±72,2	<0,001
AST; (n <sup>1</sup> =41, n <sup>2</sup> =38); IU/L	20 (14-48)	23,5 (14-59)	0,002
ALT; (n <sup>1</sup> =41, n <sup>2</sup> =38); IU/L	15 (7-84)	22 (7-111)	0,002
GGT; (n <sup>1</sup> =40, n <sup>2</sup> =38); IU/L	15,5 (7-68)	29,5 (11-178)	<0,001
ALP; (n <sup>1</sup> =40, n <sup>2</sup> =38); IU/L	56 (34-123)	112,5 (34-222)	<0,001
Total Bilirubin; (n <sup>1</sup> =38, n <sup>2</sup> =38); mg/dl	0,66 (0,2-1,4)	0,7 (0,3-4)	0,205
Direkt Bilirubin; (n <sup>1</sup> =38, n <sup>2</sup> =38); mg/dl	0,13 (0,05-0,33)	0,16 (0,06-1,09)	0,037
Albumin; (n <sup>1</sup> =41, n <sup>2</sup> =38); g/dl	4,5 (3,78-5)	4,33 (2,13-5,39)	0,001
Total protein; (n <sup>1</sup> =32, n <sup>2</sup> =38); g/dl	7,3±0,49	7,13±0,53	0,205
INR (n <sup>1</sup> =0, n <sup>2</sup> =38)	-	1,02 (0,89-1,94)	-
Kreatinin; (n <sup>1</sup> =40, n <sup>2</sup> =38); mg/dl	0,74 (0,52-1,16)	0,69 (0,42-1,33)	0,157
LDL; (n <sup>1</sup> =34, n <sup>2</sup> =24); mg/dl	128,8±30,14	115,6±34,17	0,124
Trigliserid; (n <sup>1</sup> =33, n <sup>2</sup> =25); mg/dl	82 (46-343)	101 (34-553)	0,226
AFP; (n <sup>1</sup> =0, n <sup>2</sup> =38); ng/ml	-	2,6 (1-14,7)	-
MELD Skoru (n <sup>1</sup> =0, n <sup>2</sup> =38)	-	7 (6-21)	-
FIB-4 (n <sup>1</sup> =37, n <sup>2</sup> =38)	0,57 (0,32-1,11)	0,71 (0,26-4,96)	0,038
Seruloplazmin; (n <sup>1</sup> =0, n <sup>2</sup> =38); mg/dl	-	6,12 (2-38,5)	-

LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; AFP, alfa fetoprotein; MELD, Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli; FIB-4, Fibrozis 4 skoru.

#### 4.4. Karaciğer Biyopsi Bulguları

Çalışmamıza katılan 38 Wilson hastadan 10'unun geçmişte Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde yapılmış olan karaciğer biyopsileri yeniden incelendi. Dört (%40) hastanın karaciğer biyopsileri rodamin boyası ile pozitif; 2 (%20) hastada portal ven çevresinde, 1 (%10) hastada santal ven çevresinde ve 1 (%10) hastada ise santral ve portal ven çevresinde yaygın boyanma mevcuttu.

#### 4.5. Görüntüleme Bulguları

Çalışmaya dahil edilen 35 Wilson hastasına karaciğer multiparametrik MRI uygulanmıştır. Ortanca karaciğer ve dalak boyutu sırasıyla 153 (100-195) mm ve 109 (57-230) mm idi (Tablo 4.5). Hastaların ortanca karaciğer parankim sertliği 2,45 (1,71-6,2) kPa olup normal sınırlardaydı. Nitekim hastaların MRE değerlerine göre alt gruplara dağılımı %69 fibrozis saptanmadı, %6 Evre 1 fibrozis, %11 Evre 2 fibrozis, %8 Evre 3 fibrozis ve %6 Evre 4 fibrozis şeklindeydi.

Wilson hastalarının 26'sında MR-PDFF tekniği ile karaciğerde yağlanma oranları değerlendirilmiş olup; ortanca karaciğer yağlanma yüzdesi %3,75 (1,4-11,5) idi. MR-PDFF tekniğine göre hastaların %62'sinin karaciğerde yağlanma yoktu ve sadece %38'inde hafif derecede (%5-14) yağlanma saptandı. Hiçbir hastada orta (%15-20) veya ileri (>%20) derecede karaciğer yağlanması saptanmadı.

Multiparametrik MRI' da kullanılan karaciğer fibrozisinin diğer göstergeleri; T1, T2 ve cT1 ölçümlerinin ortanca değerleri sırasıyla; 780 (496-1215) ms, 48,5 (43,5-55,8) ms ve 948,5 (550-1305) ms idi.

Wilson hastalarının karaciğer demir birikimleri ise R2\* ve T2\* ölçümleri ile değerlendirilmiş olup; ortanca değerleri sırasıyla 29,4 (25,6-57,4) 1/ms ve 28,4 (13,8-38,2) ms olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.5.** Wilson Hastalarının Karaciğer Multiparametrik MRI Bulguları

<b>Karaciğer Boyutu; (n=34); Ortanca (Min-max); mm</b>	153 (100-195)
<b>Dalak Boyutu; (n=34); Ortanca (Min-max); mm</b>	109 (57-230)
<b>Karaciğer Parankim Sertliği; (n=35); Ortanca (Min-max); kPa</b>	2,45(1,71-6,2)
<b>Karaciğer Parankim Sertliği; (n=35); n (%)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Normal</li><li>• Evre1</li><li>• Evre2</li><li>• Evre3</li><li>• Evre4</li></ul>	24 (%69) 2 (%6) 4 (%11) 3 (%8) 2 (%6)
<b>MR-PDFF ile Karaciğer Yağ oranı; (n=26); Ortanca (Min-max); %</b>	3,75 (1,4-11,5)
<b>MR-PDFF ile Karaciğer Yağ Oranının Sınıflaması; (n=26); n (%)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Normal (&lt;%5)</li><li>• Hafif (%5-14)</li><li>• Orta (%15-19)</li><li>• İleri (&gt;%20)</li></ul>	16 (%62) 10 (%38) 0 (%0) 0 (%0)
<b>T2*; (n=34); Ortanca (Min-max); ms</b>	28,4 (13,8-38,2)
<b>T2; (n=40); Ortanca (Min-max); ms</b>	48,5 (43,5-55,8)
<b>cT1; (n=39); Ortanca (Min-max); ms</b>	948,5 (550-1305)
<b>T1; (n=35); Ortanca (Min-max); ms</b>	780 (496-1215)
<b>R2*; (n=26); Ortanca (Min-max); 1/ms</b>	29,4 (25,6-57,4)

#### 4.6. Karaciğer Multiparametrik MRI sonuçlarının Klinik Parametreler ile Korelasyon Analizleri

Wilson hastalarının multiparametrik karaciğer MRI sonuçlarının klinik ve laboratuvar parametreleriyle korelasyon analiz sonuçları Tablo 4.6'de verilmiştir. Bu sonuçlara göre karaciğer parankim sertliği; yaş ( $r=0,514$ ;  $p=0,002$ ), AST ( $r=0,445$ ;

p=0,007), GGT (r=0,549; p=0,001), ALP (r=0,365; p=0,031), INR (r=0,404; p=0,016), kreatinin (r=0,344; p=0,043), FIB-4 skoru (r=0,694; p<0,0001) ile pozitif korelasyon gösterirken; beyaz küre sayısı (r=-0,49; p=0,003), trombosit sayısı (r=-0,607; p<0,0001) ile negatif korelasyon göstermiştir. Karaciğer parankim sertliği ile serum albumin (r=-0,332; p= 0,051) ve total protein (r=-0,317; p=0,064) düzeyi arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan negatif korelasyon bulunmuştur.

MR-PDFF yağ oranı ile serum trigliserid düzeyi arasında pozitif korelasyon mevcuttu (r=0,532; p=0,013). MR-PDFF yağ oranı ile ALT (r=0,312; p= 0,12) ve LDL (r=0,329; p=0,157) pozitif korelasyon göstermesine rağmen korelasyon istatistiksel anlamlılıkta değildi.

T2\* değeri ile total bilirubin (r=-0,394; p=0,019) ve kreatinin (r=-0,382; p=0,023) arasında negatif korelasyon bulunmuştur. T2\* değeri ile serum seruloplazmin arasında pozitif korelasyon bulunsa da sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi (r=0,317; p=0,064).

Karaciğerde demir birikimini gösteren R2\* değeri ile sadece GGT değeri ile negatif korelasyon gösterilse de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (r=-0,49 ve p=0,003).

T1 değeri ile beyaz küre sayısı (r=0,302; p= 0,078) ve GGT (r=0,302; p=0,078) arasında istatistiksel anlamlılıkta olmayan pozitif korelasyon mevcuttu. T2 değeri ise sadece hemoglobinle istatistiksel anlamlılıkta negatif korelasyon göstermiştir (r=-0,405; p=0,016). cT1 değeri ile herhangi bir klinik veya laboratuvar parametresi arasında korelasyon mevcut değildi.

Karaciğer parankim uzunluğu ile beyaz küre sayısı (r=0,414; p=0,014), trombosit sayısı (r=0,377; p=0,026), trigliserid (r=0,423; p=0,045) arasında anlamlı pozitif korelasyon ve direkt bilirubin (r=-0,375; p=0,026), INR (r=-0,544; p=0,001), MELD-Na skoru (r=-0,5; p=0,002), FIB-4 skoru (r=-0,372; p=0,028) arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Karaciğer parankim uzunluğu, albumin ile pozitif korelasyon görülse de bu korelasyon anlamlı değildi (r=-0,309; p=0,07). Dalak uzunluğu ile yaş (r=0,349; p=0,04), ALP (r=0,385; p=0,023), FIB-4 skoru (r=0,435;

p=0,009) arasında anlamlı pozitif korelasyon ve beyaz küre sayısı ( $r=-0,432$ ;  $p=0,01$ ), trombosit sayısı ( $r=-0,415$ ;  $p=0,013$ ) arasında ise anlamlı negatif korelasyon görülmüştür. Dalak uzunluğu ile INR arasında pozitif korelasyon görülse de anlamlı bulunmamıştır ( $r=0,302$ ;  $p=0,078$ ).



**Tablo 4.6.** Karaciğer Multiparametrik MRI Sonuçlarının Klinik ve Laboratuvar Parametreler ile Korelasyon Analizleri-1

	Karaciğer Parankim Sertliği (kPa)		MRE-PDFF Yağ Oranı (%)		T1 (ms)		T2* (ms)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş; Yıl	<b>0,514</b>	<b>0,002</b>	0,048	0,815	0,143	0,236	0,094	0,592
Tanı Yaşı; Yıl	0,243	0,16	0,027	0,895	0,187	0,221	-0,041	0,814
Ortalama Tedavisi Süresi; Yıl	0,074	0,674	-0,087	0,671	-0,047	0,567	0,29	0,091
Hemoglobin; g/dl	-0,095	0,588	0,193	0,345	<b>-0,405</b>	0,641	-0,254	0,141
Beyaz Küre; x10 <sup>3</sup> /ml	<b>-0,49</b>	<b>0,003</b>	0,357	0,073	-0,006	0,078	-0,215	0,214
Trombosit; x10 <sup>3</sup> /ml	<b>-0,607</b>	<b>&lt;0,0001</b>	-0,104	0,613	-0,094	0,961	0,082	0,641
AST; IU/L	<b>0,445</b>	<b>0,007</b>	0,253	0,212	0,045	0,642	-0,201	0,247
ALT; IU/L	0,163	0,349	<b>0,312</b>	0,12	-0,034	0,097	-0,238	0,169
GGT; IU/L	<b>0,549</b>	<b>0,001</b>	0,315	0,117	0,107	0,078	-0,025	0,888
ALP; IU/L	<b>0,365</b>	<b>0,031</b>	0,197	0,335	0,054	0,453	-0,133	0,448
Total Bilirubin; mg/dl	0,155	0,374	0,159	0,438	0,156	0,738	<b>-0,394</b>	<b>0,019</b>
Direkt Bilirubin; mg/dl	0,212	0,221	0,033	0,872	0,191	0,955	-0,241	0,162
Albumin; g/dl	<b>-0,332</b>	0,051	0,056	0,785	-0,04	0,452	-0,23	0,183
Total Protein; g/dl	<b>-0,317</b>	0,064	0,147	0,475	0,113	0,851	-0,257	0,137
INR	<b>0,404</b>	<b>0,016</b>	-0,093	0,65	0,299	0,472	0,031	0,860
Kreatinin; mg/dl	<b>0,344</b>	<b>0,043</b>	0,178	0,384	-0,116	0,152	<b>-0,382</b>	<b>0,023</b>
LDL; mg/dl	0,045	0,843	<b>0,329</b>	0,157	-0,055	0,432	-0,266	0,232
Trigliserid; mg/dl	-0,105	0,635	<b>0,532</b>	<b>0,013</b>	-0,060	0,290	-0,136	0,536
AFP; ng/ml	0,1	0,594	0,150	0,504	0,003	0,788	-0,260	0,158
MELD-Na Skoru	0,298	0,082	0,021	0,92	0,314	0,653	-0,112	0,522
FIB-4 Skoru	<b>0,694</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,117	0,569	0,104	0,695	0,004	0,980
Seruloplazmin; mg/dl	-0,145	0,405	-0,057	0,781	-0,013	0,669	<b>0,317</b>	0,064

**Tablo 4.6.** Multiparametrik MRI Sonuçlarının Klinik ve Laboratuvar Parametreleriyle Korelasyon Analizleri-2

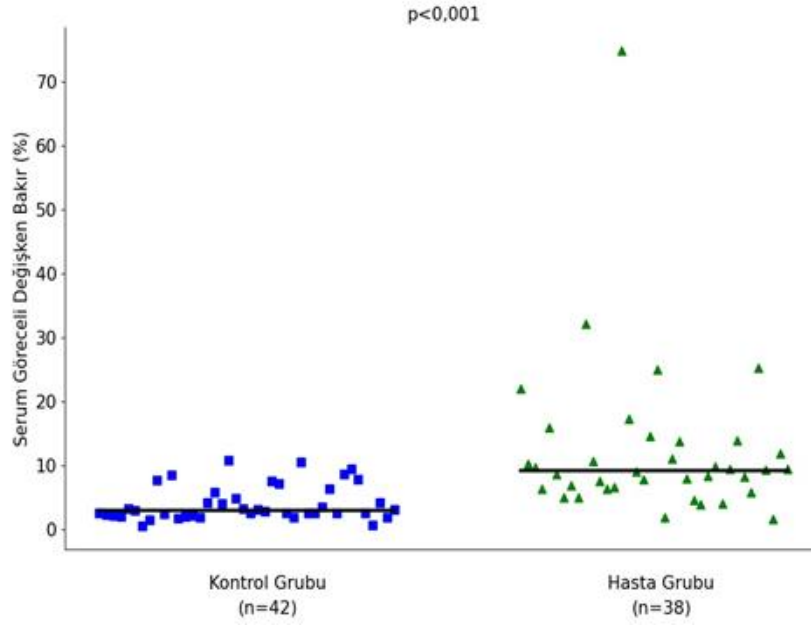
	R2* (1/ms)		T2 (ms)		cT1 (ms)		Karaciğer Uzunluğu (mm)		Dalak Uzunluğu (mm)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş; Yıl	0,112	0,584	0,143	0,414	0,225	0,201	-0,196	0,258	<b>0,349</b>	<b>0,04</b>
Tanı Yaşı; Yıl	-0,154	0,454	0,187	0,283	0,266	0,128	-0,176	0,311	0,231	0,182
Ortalama Tedavisi Süresi; Yıl	0,159	0,438	-0,047	0,789	0,105	0,554	0,081	0,644	0,185	0,287
Ortalama Çinko Dozu; mg	0,042	0,838	0,233	0,225	0,024	0,902	-0,270	0,157	0,276	0,147
Hemoglobin; mg/dl	-0,190	0,352	<b>-0,405</b>	<b>0,016</b>	-0,24	0,172	0,203	0,243	-0,271	0,116
Beyaz küre; x10 <sup>3</sup> /ml	-0,044	0,829	-0,006	0,972	-0,04	0,823	<b>0,414</b>	<b>0,014</b>	<b>-0,432</b>	<b>0,01</b>
Trombosit; x10 <sup>3</sup> /ml	0,011	0,959	-0,094	0,591	-0,045	0,801	<b>0,377</b>	<b>0,026</b>	<b>-0,415</b>	<b>0,013</b>
AST; IU/L	0,008	0,968	0,045	0,795	-0,044	0,805	-0,263	0,128	0,106	0,543
ALT; IU/L	<b>-0,306</b>	0,129	-0,034	0,847	0,053	0,764	-0,091	0,604	0,011	0,951
GGT; IU/L	-0,121	0,556	0,107	0,542	0,18	0,307	-0,057	0,746	0,28	0,104
ALP; IU/L	0,191	0,350	0,054	0,756	0,124	0,486	-0,089	0,613	<b>0,385</b>	<b>0,023</b>
Total Bilirubin; mg/dl	0,18	0,379	0,156	0,371	-0,114	0,519	-0,222	0,2	0,214	0,217
Direkt Bilirubin; mg/dl	-0,062	0,765	0,191	0,273	-0,084	0,636	<b>-0,375</b>	<b>0,026</b>	0,218	0,208
Albumin; g/dl	0,05	0,807	-0,04	0,821	-0,14	0,429	<b>0,309</b>	0,07	-0,235	0,175
Total Protein; g/dl	0,158	0,439	0,113	0,519	-0,056	0,752	0,177	0,308	-0,179	0,304
INR	-0,144	0,484	0,299	0,081	0,009	0,960	<b>-0,544</b>	<b>0,001</b>	<b>0,302</b>	0,078
Kreatinin; mg/dl	0,269	0,252	-0,116	0,506	-0,033	0,854	0,059	0,736	0,168	0,335
LDL; mg/dl	0,092	0,691	-0,055	0,809	-0,117	,614	0,118	0,602	-0,281	0,205
Trigliserid; mg/dl	0,126	0,576	-0,060	0,784	-0,041	0,855	<b>0,423</b>	<b>0,045</b>	-0,124	0,572
AFP; ng/ml	0,153	0,455	0,003	0,986	-0,151	0,425	-0,334	0,066	-0,206	0,267
MELD-Na Skoru	0,083	0,688	0,314	0,067	-0,009	0,959	<b>-0,5</b>	<b>0,002</b>	0,283	0,099
FIB-4 Skoru	-0,179	0,383	0,104	0,554	0,11	0,536	<b>-0,372</b>	<b>0,028</b>	<b>0,435</b>	<b>0,009</b>
Serum Seruloplazmin; mg/dl	-0,003	0,987	-0,013	0,941	0,193	0,274	0,282	0,1	0,053	0,761

#### 4.7. İdrar ve Serum Bakırı için Laboratuvar Testler

24 saatlik idrarda bakır düzeyi sadece Wilson hastalarında ölçüldü ve ortanca değeri 472,5 (32,9-1872) µg/gün ve dağılım aralığı oldukça genişti (Tablo 4.7). Kontrol grubu, Wilson hasta grubu ile serum serum değişken bakır düzeyleri yönünden benzer (0,53 vs. 0,81 µmol/l; p=0,101), ancak total bakır düzeyleri daha yüksek (16,92 vs. 10,55 µmol/l; p<0,001) ve REC düzeyleri ise daha düşüktü (%2,93 vs. %9,25; p<0,001). Serum değişken bakır düzeylerinin kontrol grubu ve Wilson hastalarındaki dağılımı Şekil 4.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.7.** Kontrol Grubu ve Wilson Hastalarının Bakır Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Kontrol (n <sup>1</sup> )	Hasta (n <sup>2</sup> )	p
<b>24 Saatlik İdrarda Bakır;</b> <b>(n<sup>1</sup>=0, n<sup>2</sup>=38); µg/gün</b>	-	472,5 (32,9-1872)	-
<b>Serum Değişken Bakır;</b> <b>(n<sup>1</sup>=43, n<sup>2</sup>=38); µmol/l</b>	0,53 (0,12-1,58)	0,81 (0,21-1,41)	0,101
<b>Serum Total Bakır;</b> <b>(n<sup>1</sup>=42, n<sup>2</sup>=38); µmol/l</b>	16,92 (12,03-25,55)	10,55 (0,66-21,1)	<0,001
<b>Serum REC;</b> <b>(n<sup>1</sup>=42, n<sup>2</sup>=38); %</b>	2,93 (0,63-10,8)	9,25 (1,65-74,84)	<0,001



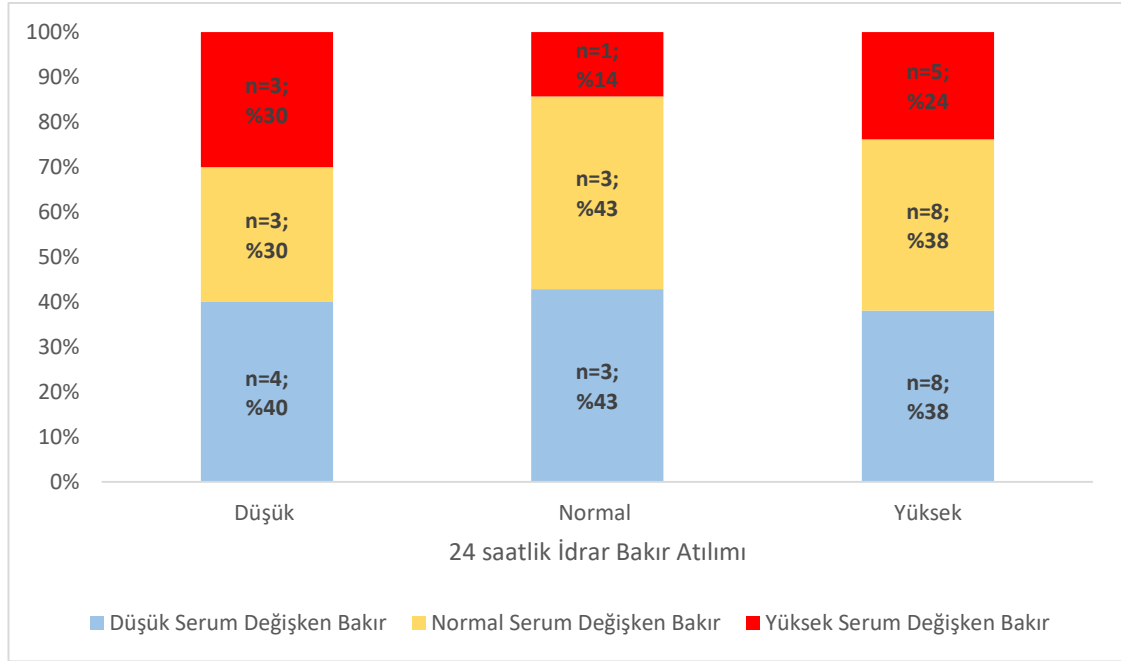
**Şekil 4.3.** Kontrol grubu ve Wilson hastalarının serum göreceli değişken bakır düzeylerinin karşılaştırılması.

Wilson hastalarının serum değişken bakır ve idrar bakır atılımına göre sınıflandırılması, Tablo 4.8’de gösterilmiştir. Hastaların kullandığı ilacın türüne göre Tablo 3.1’de belirtilen hedeflenen günlük idrar bakır atılımı yönünden değerlendirilme yapıldığında idrar bakır atılımı 21 (%55) hastada yüksek, 10 (%27) hastada düşük, 7 (%18) hastada ise normal olduğu görüldü. Serum değişken bakır düzeyi ise sadece 9 (%24) hastada normalden yüksekti.

<b>İlaç Kullanımına Göre İdrar Bakır Atılımı; n (%)</b>	
• Yüksek	21(%55)
• Normal	7 (%18)
• Düşük	10 (%27)
<b>Serum Değişken Bakır; n (%)</b>	
• Yüksek (>1,15 $\mu\text{mol/l}$ )	9 (%24)
• Normal (0,62-1,15 $\mu\text{mol/l}$ )	14 (%37)
• Düşük (<0,62 $\mu\text{mol/l}$ )	15 (%39)

**Tablo 4.8.** Wilson Hastalarının Serum Değişken Bakır ve İdrar Bakır Atılımına Göre Sınıflandırılması.

Wilson hastalarının 24 saatlik idrar bakır atımlarının serum değişken bakır düzeylerine göre sınıflandırılması Şekil 4.4'te gösterilmiştir. 24 saatlik idrar atılımı düşük olan hastaların serum değişken bakır düzeyi %40'ının düşük, %30'unun normal ve yüksek bulunmuştur. 24 saatlik idrar bakır atılımı normal olan hastaların serum değişken bakır düzeyi %43 düşük ve normal, %14 ise yüksek bulunmuştur. 24 saatlik idrar bakır atılımı yüksek olan hastaların serum değişken bakır düzeyleri %38'inin düşük ve normal, %24'ünün ise yüksek bulunmuştur.

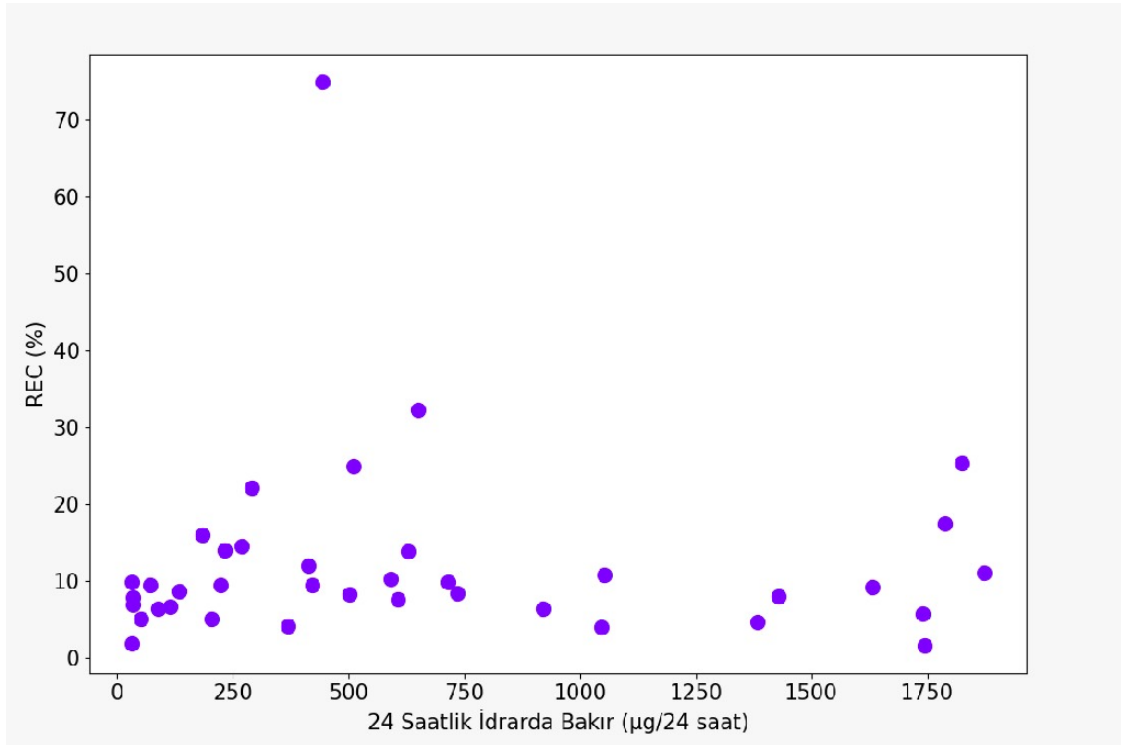


**Şekil 4.4.** Wilson Hastalarının 24 Saatlik İdrar Bakır Atımlarının Serum Değişken Bakır Düzeylerine Göre Sınıflandırılması.

İdrar ve serum bakır testlerinin birbirleri ile olan korelasyon analizi Tablo 4.9'da gösterilmiştir. Hipotezimizin aksine serum bakır testleri ile 24 saatlik idrarda bakır atılımı ile arasında hiçbir korelasyon bulunamamıştır. REC düzeyi ise beklendiği üzere serum değişken bakır düzeyi ile pozitif ( $r=0,634$ ;  $p<0,0001$ ) ve serum total bakır düzeyi ile negatif ( $r=-0,685$ ;  $p<0,0001$ ) yönde korelasyonu mevcuttu. Wilson hastalarının REC ve 24 saatlik idrarda bakır düzeylerinin dağılım grafiği Şekil 4.5.'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.9.** İdrar ve Serum Bakır Testlerinin Korelasyon Analizleri

	Serum Total Bakır (µmol/l)		Serum Değişken Bakır (µmol/l)		Serum REC (%)	
	r	p	r	p	r	p
24 saatlik İdrarda Bakır; µg/24 saat	-0,086	0,607	0,002	0,993	0,126	0,453
Serum Total Bakır; µmol/l	-	-	0,016	0,887	<b>-0,685</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Serum Değişken Bakır; µmol/l	0,016	0,887	-	-	<b>0,634</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Serum REC; %	<b>-0,685</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,634</b>	<b>&lt;0,0001</b>	-	-



**Şekil 4.5.** Wilson Hastalarının REC ve 24 Saatlik İdrarda Bakır Düzeylerinin Dağılım Grafiği.

#### 4.8. Bakır Testlerinin Klinik Parametrelere Göre Karşılaştırılması

Katılımcıların serum total bakır, serum değişken bakır, REC düzeyleri ve 24 saatlik idrar bakır atılımları cinsiyet grupları arasında dağılımı benzerdi (sırasıyla  $p=0,075$ ,  $p=0,536$ ,  $p=0,143$ ) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Cinsiyete Göre Bakır Testlerinin Karşılaştırılması\*

	Kadın (n <sub>1</sub> )	Erkek (n <sub>2</sub> )	p
<b>Serum Total Bakır;</b> <b>(n<sub>1</sub>=42, n<sub>2</sub>=39); <math>\mu\text{mol/l}</math></b>	15,77 (0,66-25,55)	13,39 (1,85-20,47)	0,075
<b>Serum Değişken Bakır;</b> <b>(n<sub>1</sub>=42, n<sub>2</sub>=39) ; <math>\mu\text{mol/l}</math></b>	0,58 (0,21-1,41)	0,66 (0,12-1,58)	0,536
<b>Serum REC;</b> <b>(n<sub>1</sub>=42, n<sub>2</sub>=39); %</b>	4,91 (1,65-74,8)	7,68 (0,63-32,2)	0,143
<b>24 Saatlik İdrarda Bakır;</b> <b>(n<sub>1</sub>=19, n<sub>2</sub>=19); <math>\mu\text{g/gün}</math></b>	413,2 (33-1872,09)	591,47 (32,9-1754,79)	0,37

\*Tüm değerler ortanca (min.-maks.) olarak verilmiştir.

Yalnızca hepatik ve hepatik-nörolojik semptomları olan Wilson hasta grupları serum total bakır, serum değişken bakır ve REC düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında yalnızca hepatik semptomları olan hastalarda total serum bakır 2 kat daha yüksek bulundu (11,2 vs. 5,75  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p=0,025$ ) (Tablo 4.11). İstatistiksel anlamlı farklılığa ulaşmasa da hepatik semptomları olanlarda serum değişken bakır düzeyi (1,02 vs. 0,63  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p=0,068$ ) ve 24 saatlik idrarda bakır atılımı (591,4 vs. 406,19  $\mu\text{g/gün}$ ;  $p=0,617$ ) iken hepatik-nörolojik semptomları olanlarda REC düzeyleri (%9,25 vs. %9,82;  $p=0,37$ ) daha yüksekti.

İdrar bakır atılımı, penisilamin kullananlarda trientin kullananlara göre 3 kat daha yüksekti (607,2 vs. 232,47  $\mu\text{g/gün}$ ;  $p=0,021$ ). Penisilamin kullanan hastalarda trientin kullanan hastalara göre serum total bakır (10,67 vs. 7,66  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p=0,37$ ) ile serum

değişken bakır düzeyleri (0,91 vs. 0,47  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p=0,213$ ) daha yüksek ve serum REC düzeyi (%9,25 vs %9,47;  $p= 0,985$ ) daha düşük olsa da gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Wilson Hastalığı Semptomları ve Kullanılan Şelatöre Göre Bakır Testlerinin Karşılaştırılması\*

	Semptom		p
	Yalnızca hepatik (n=21)	Hepatik ve Nörolojik (n=16)	
<b>Serum Total Bakır; <math>\mu\text{mol/l}</math></b>	11,2 (1,85-21,08)	5,75 (0,66-16,13)	<b>0,025</b>
<b>Serum Değişken Bakır; <math>\mu\text{mol/l}</math></b>	1,02 (0,21-1,34)	0,63 (0,26-1,41)	0,068
<b>Serum REC; %</b>	9,25 (1,65-32,2)	9,82 (4,1-74,84)	0,37
<b>24 Saatlik İdrarda Bakır; <math>\mu\text{g/gün}</math></b>	591,4 (33-1787,69)	406,19 (32,9-1872,09)	0,617
	Kullandığı Şelatör		p
	Penisilamin (n=30)	Trientin (n=7)	
<b>Serum Total Bakır; <math>\mu\text{mol/l}</math></b>	10,67 (0,66-21,08)	7,66 (1,98-13,87)	0,37
<b>Serum Değişken Bakır; <math>\mu\text{mol/l}</math></b>	0,91 (0,21-1,41)	0,47 (0,35-1,31)	0,213
<b>Serum REC; %</b>	9,25 (1,65-74,84)	9,47 (4,1-22,08)	0,985
<b>24 Saatlik İdrarda Bakır; <math>\mu\text{g/gün}</math></b>	607,2 (33-1872,09)	232,47 (32,9-502,66)	<b>0,021</b>

\*Tüm değerler ortanca (min.-maks.) olarak verilmiştir.



#### 4.9. Serum ve İdrar Bakır Testlerinin, Klinik ve Laboratuvar Parametrelerle Korelasyon Analizleri

Kontrol ve hasta gruplarının 24 saatlik idrar bakır, serum total bakır, değişken bakır ve REC düzeylerinin, klinik ve laboratuvar parametreleriyle korelasyon analiz sonuçları 4.12'da verilmiştir. Serum bakır testleri ile hastaların yaşı, hastalık süresi, hemoglobin, AST, ALT, total veya direkt bilirubin, total protein, albumin, kreatinin, AFP, TG, LDL, INR, MELD-Na veya FIB-4 skoru arasında korelasyon saptanmadı. Diğer yandan beklendiği üzere serum seruloplazmin düzeyi ile serum total bakır ve değişken bakır düzeyleri arasında pozitif (sırasıyla  $p=0,56$ ;  $r<0,0001$  ve  $p=0,348$ ;  $r=0,032$ ) ve REC arasında ise negatif ( $p=-0,345$ ;  $r=0,034$ ) korelasyon mevcuttu.

Serum total bakır düzeyi; beyaz küre sayısı ( $r=0,315$ ;  $p=0,04$ ), trombosit sayısı ( $r=0,554$ ;  $p<0,0001$ ), karaciğer uzunluğu ( $r=0,349$ ;  $p=0,04$ ) ile pozitif korelasyon ve ALP ( $r=-0,381$ ;  $p=0,001$ ), GGT ( $r=-0,382$ ;  $p=0,001$ ) ile ise negatif korelasyon göstermiştir.

Serum değişken bakır düzeyi ile seruloplazmin dışındaki hiçbir klinik veya laboratuvar parametre arasında korelasyon saptanmadı.

REC ise ALP ( $r=0,338$ ;  $p=0,003$ ) ve GGT ( $r=0,36$ ;  $p=0,001$ ) ile pozitif korelasyon, trombosit sayısı ( $r=-0,507$ ;  $p<0,0001$ ) ile negatif korelasyon göstermiştir.

24 saatlik idrar bakır atılımı; hemoglobin ( $r=0,398$ ;  $p=0,013$ ) ile pozitif korelasyon, total protein ( $r=-0,389$ ;  $p=0,016$ ) ile negatif korelasyon göstermiştir. 24 saatlik bakır atılımı ile FIB-4 skoru arasında pozitif korelasyon görölse de anlamlı bulunmamıştır ( $r=0,308$ ;  $p=0,06$ ).

**Tablo 4.12.** İdrar ve Serum Bakır Testlerinin Klinik ve Laboratuvar Parametreleriyle Korelasyon Analizleri

	Serum Total Bakır (µmol/l)		Serum Değişken Bakır (µmol/l)		Serum REC (%)		24 saatlik İdrarda Bakır; µg/24 saat	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş; Yıl	-0,005	0,966	0,094	0,406	0,077	0,499	0,27	0,101
Tanı Yaşı; Yıl	-0,204	0,22	-0,207	0,211	0,089	0,597	0,208	0,211
Ortalama Tedavisi Süresi; Yıl	0,005	0,978	0,116	0,488	0,173	0,298	0,157	0,348
Hemoglobin; g/dl	-0,03	0,797	-0,004	0,972	0,015	0,895	<b>0,398</b>	<b>0,013</b>
Beyaz Küre; x10 <sup>3</sup> /ml	<b>0,315</b>	<b>0,004</b>	-0,047	0,682	-0,253	,026	-0,085	0,613
Trombosit; x10 <sup>3</sup> /ml	<b>0,554</b>	<b>&lt;0,0001</b>	-0,117	0,309	<b>-0,507</b>	<b>&lt;0,0001</b>	-0,205	0,217
AST; IU/L	-0,289	0,01	-0,02	0,859	0,174	0,128	0,189	0,255
ALT; IU/L	-0,237	0,037	0,101	0,377	0,216	0,057	0,092	0,582
GGT; IU/L	<b>-0,382</b>	<b>0,001</b>	0,163	0,154	<b>0,36</b>	<b>0,001</b>	0,212	0,201
ALP; IU/L	<b>-0,381</b>	<b>0,001</b>	0,033	0,774	<b>0,338</b>	<b>0,003</b>	-0,027	0,873
Total Bilirubin; mg/dl	-0,252	0,029	-0,012	0,916	0,256	0,026	0,204	0,22
Direkt Bilirubin; mg/dl	-0,248	0,032	0,01	0,929	0,27	0,019	0,004	0,98
Albumin; g/dl	0,199	0,081	-0,206	0,068	-0,283	0,012	-0,202	0,225
Total Protein; g/dl	0,037	0,761	-0,098	0,421	-0,083	0,496	<b>-0,389</b>	<b>0,016</b>
INR	-0,269	0,102	-0,048	0,776	0,248	0,134	-0,039	0,816
Kreatinin; mg/dl	-0,013	0,912	-0,012	0,917	-0,034	0,772	0,119	0,477
LDL (mg/dl)	-0,07	0,603	-0,082	0,539	-0,038	0,777	0,08	0,71
Trigliserid; mg/dl	-0,246	0,065	0,179	0,179	0,238	0,075	0,193	0,355
AFP; ng/ml	-0,040	0,824	0,103	0,563	0,161	0,365	0,182	0,303
MELD-Na Skoru	-0,243	0,141	-0,035	0,833	0,231	0,163	-0,17	0,92
FIB-4 Skoru	-0,291	0,1	0,058	0,614	0,272	0,17	<b>0,308</b>	0,06
Seruloplazmin; mg/dl	<b>0,56</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,348</b>	<b>0,032</b>	<b>-0,345</b>	<b>0,034</b>	-0,039	0,816

Wilson hasta grubunun 24 saatlik idrar bakır, serum total bakır, değişken bakır ve REC düzeylerinin multiparametrik MRI parametreleriyle korelasyon analiz sonuçları Tablo 4.13'te verilmiştir.

Serum total bakır düzeyi, karaciğer uzunluğuyla pozitif korelasyon göstermiştir ( $r=0,349$ ;  $p=0,04$ ).

Serum değişken bakır düzeyi MRE-PDFF yağ oranı ( $r=0,534$ ;  $p=0,005$ ) ve T1 süresi ( $r=0,371$ ;  $p=0,028$ ) ile pozitif korelasyon göstermiştir. Serum değişken bakır düzeyi hiçbir MRI parametresi ile negatif korelasyon göstermemiştir.

REC oranı ile T2\* değeri arasında negatif korelasyon mevcuttu ( $r=-0,422$ ;  $p=0,012$ ).

24 saatlik idrarda bakır atılımıyla yalnızca cT1 değeri arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan, negatif korelasyon bulunmuştur ( $r=-0,336$ ;  $p=0,052$ ).

**Tablo 4.13.** İdrar ve Serum Bakır Testlerinin ile Karaciğer Multiparametrik MRI Bulgularının Korelasyon Analizleri

	Serum Total Bakır ( $\mu\text{mol/l}$ )		Serum Değişken Bakır ( $\mu\text{mol/l}$ )		Serum REC (%)		24 Saatlik İdrarda Bakır ( $\mu\text{g}/24$ saat)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Karaciğer Parankim Sertliği (kPa)	-0,122	0,484	0,061	0,727	0,159	0,362	0,211	0,224
MRE-PDF Yağ Oranı; %	0,153	0,454	<b>0,534</b>	<b>0,005</b>	0,305	0,13	-0,14	0,495
T2*;ms	0,214	0,217	-0,158	0,366	<b>-0,422</b>	<b>0,012</b>	-0,089	0,611
T2 ; ms	0,027	0,876	-0,145	0,404	-0,116	0,508	-0,293	0,087
cT1; ms	-0,122	0,52	0,188	0,319	0,314	0,092	<b>-0,336</b>	0,052
T1; ms	0,11	0,53	<b>0,371</b>	<b>0,028</b>	0,229	0,186	-0,293	0,328
R2*; 1/ms	-0,145	0,48	0,101	0,623	0,240	0,237	-0,003	0,987
Karaciğer Uzunluğu; mm	<b>0,349</b>	<b>0,04</b>	<b>0,311</b>	0,069	-0,117	0,502	-0,065	0,711
Dalak Uzunluğu; mm	0,039	0,826	0,214	0,217	0,148	0,397	0,055	0,752

## 5.TARTIŞMA

Wilson hastalığı, karaciğer ve beyin başta olmak üzere vücutta birçok organda bakır birikimine neden olan otozomal resesif bir bakır metabolizması bozukluğudur [26]. Wilson hastalığı toplumda nadir görülen (1: 30 000) bir hastalık olsa da günümüzde genetik çalışmalarla prevalansının tahmin edildiğinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir [50]. Wilson hastalığı tedavi edilmediğinde ölümcül bir hastalık olmasına karşın erken tanı ve uygun tedaviyle geri dönüşü olmayan klinik morbidite ve mortaliteler engellenebilir [133]. Wilson hastalığı tedavisinde temel amaç, idrarda bakır atılımını artıran bakır şelatörleri (penisilamin ve trientin) veya bağırsaklardan bakır emilimin azaltan çinko preparatları ile vücutta net negatif bakır dengesi oluşturmaktır. Wilson hastalarının izleminde vücut bakır dengesi, 24 saatlik idrar bakır atılımı ile takip edilmektedir [197]. Ancak bu test hastalar için zor, zaman alıcı, pratik zorluklar içermekte ve her yerde yapılamamaktadır. Serum değişken bakır düzeyi ve REC oranı, idrar bakır atılımına alternatif bir testler olarak literatürde ön plana çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı, literatürde ilk kez REC ile idrar bakır atılımı arasında bir korelasyon bulunup bulunmadığını incelemektir.

Çalışmamıza 43 kontrol (dispepsi hastası) ve daha önce tanı almış ve hastanemiz gastroenteroloji ve nöroloji bölümünde takipleri devam etmekte olan 38 Wilson hastası dahil edilmiştir. Kontrol ve hasta gruplarının cinsiyet dağılımları benzer bulunmuştur. Wilson hastalarının 19 (%50)'u kadın, 19 (%50)'u ise erkekti. Wilson hastalığına neden olan genin (ATP7B) 13. kromozomda (13q14.3) bulunması ve bakır metabolizmasının cinsiyet yönünden farklılık göstermemesi nedeniyle kadın ve erkeklerin eşit sıklıkta etkilenmesi beklenir. Literatürde Wilson Hastalığı prevalansının kadın ve erkek cinsiyette değişmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur [198, 199]. Beinhardt ve ark. tarafından yapılan 1961-2013 yılları arasında tanı alan 229 hastayı içeren kohort çalışmasında ise Wilson prevalansı kadınlarda daha yüksek saptanmıştır (%52) [24].

Cinsiyette olduğu gibi kontrol ve hasta gruplarının yaş dağılımları da benzer ve ortalama yaş 29 yıldır. Wilson hastalarına genelde 5-35 yaşları arasında tanı aldığı

bilinmektedir [69]. Literatürde daha genç yaşta veya daha ileri yaşlarda tanı alan hastalar da bildirilmiştir [67, 200]. Lin ve ark. tarafından yapılan 1993-2003 yıllarını kapsayan retrospektif çalışmada hastaların %94'ünün 3-40 yaşları arasında tanı aldığı saptanmıştır [201]. Bizim çalışmamızdaki Wilson hastalarının ilk tanı aldıklarındaki ortanca yaşları literatüre paralel şekilde 10 (2-36) yıldır.

Wilson hastalığı otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Wilson hastalığı için hazırlanan klinik kılavuzlarda Wilson hastalığı tanısı alan kişilerin birinci derece (anne, baba veya kardeş) ve ikinci derece (amca, dayı, teyze ve hala çocuklarının) akrabalarına aile taraması yapılması önerilmektedir [69, 133, 202]. Çalışmamıza katılan 38 Wilson hastasının 19 (%50)'ünün birinci derece akrabasında Wilson hastalığı öyküsü bulunmaktaydı. Bu sonuç Wilson hastalığı tanısı alan kişilerin birinci derece akrabalarına aile taramasının önemini yeniden vurgulamaktadır. Ayrıca akraba evliliğinin yaygın olduğu veya izole toplumlarda Wilson hastalık prevalansının arttığı bilinmektedir [20]. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 10 (%26)'ünün anne ve babası arasında akraba evliliği bulunmaktaydı. Akraba evliliğinin yaygın olduğu Türk toplumunda yapılmış geniş kapsamlı bir Wilson hastalığı prevalans çalışması bulunmamaktadır. Aile taraması için semptomların değerlendirilmesi, karaciğer enzimlerinin düzeyi ve 24 saatlik idrarda bakır atılımının ölçümü yapılmalıdır. Diğer yandan ATP7B geni çok sayıda mutasyonun tanımlandığı, büyük bir gen olması nedeniyle maliyeti yüksek olan genin sekans analizinin yapılmasını gerektirmesi ve genotipin fenotipe penetransının düşük olması nedeniyle genetik tarama rutin olarak önerilmemektedir. Ancak kapsamlı çalışmalarla ATP7B gen mutasyonlarının toplum içindeki prevalansı saptanabilir ve teknolojinin gelişimiyle beraber ve böylece aile taramalarında veya Wilson hastalığından şüphelenen kişilerde spesifik mutasyon analizleri uygulanıp, hızlı ve maliyet etkin tanı imkanları sağlanabilir.

Wilson hastalığının klinik belirtileri ağırlıklı olarak hepatik, nörolojik ve psikiyatrik semptomları içermektedir. Literatürdeki kesitsel çalışmalarda Wilson hastalarında hepatik semptomların görülme oranı %18-84 arasında, nörolojik semptomların görülme oranı ise %18-79 arasında, psikiyatrik ve davranışsal bozuklukların görülme oranı %10-100 arasında değişmektedir [84, 203, 204]. Wilson hastalığı semptomlardan bağımsız

olarak her hastada tanı anında, yalnızca histolojik değişiklik düzeyinde bile olsa hepatik tutulum tanımlanmıştır [205]. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalar tanı anından itibaren incelendiğinde 21 (%55) hasta sadece hepatik semptomlar, 16 (%42) hasta hepatik ve nörolojik semptomlar ve 1 (%3) hasta ise sadece nörolojik semptomlar tarif etmekteydi. Psikiyatrik hastalık öyküsü 9 (%24) hastamızda bulunmaktaydı. İzole nörolojik semptom tarif eden hastamızın karaciğer biyopsi yapılmamıştı ve tetkiklerinde de karaciğer enzim testlerinde yükseklik veya karaciğer görüntülemelerinde herhangi bir karaciğer hastalığı bulgusu izlenmemiştir.

Hastalığının herhangi bir döneminde saptanabilen bir diğer göz bulgusu olan ayçiçeği kataraktı ise hiçbir hastada saptanmadı. Kayser-Fleischer halkası veya ayçiçeği kataraktı tespit edilen hastalarda bu bulgular efektif şelasyon tedavisiyle kaybolabilmektedir [133]. Merle ve ark. yaptığı yeni tanı alan ve takipteki hastaları içeren kohort çalışmasında Kayser-Fleischer halkası hastaların %66'sında görülmüştür [82]. Wilson hastalığının en sık görülen göz bulgusu olan Kayser-Fleischer halkası, çalışmamızdaki 11 (%29) hastada mevcuttu. Çalışmamızda hastaların tanı anındaki oftalmolojik muayeneleri bilinmediği için Kayser-Fleischer halkası görülme oranı daha düşük bulunmuş olabilir. Ayrıca hastalar şelatör tedavi aldıkları için güncel oftalmolojik muayenede Kayser-Fleischer halkası saptanma oranı, tanı anındaki hastaları içeren çalışmalardakinden daha düşük olması beklenen bir sonuçtur.

Wilson hastalığına coombs negatif hemolitik anemi, akut karaciğer yetmezliği ve/veya akut renal hasar eşlik edebilir. Bazı hastaların tarif ettiği geçirilmiş sarılık öyküsünün, düşük dereceli hemolize bağlı olabileceği düşünülmektedir [133]. Saito ve ark. 283 Japon hastada yaptığı bir çalışmada sarılık öyküsü bulunan Wilson hastalarının %25'inde hemoliz olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada hastaların yalnızca %1'i akut hemoliz tablosuyla Wilson hastalığı tanısı almıştır [206]. Çalışmamızda 4 (%11) hastada geçirilmiş sarılık hikayesi mevcuttu. Ayrıca 1 (%3) hastamız coombs negatif hemolitik anemi ve akut karaciğer yetmezliği ile Wilson hastalığı tanısı almıştı.

Wilson hastalarında renal tubuler asidoza bağlı asit-baz atılımındaki dengesizlik sonucu nefrolitiazis sıklılığının arttığı düşünülmektedir. Wiebers ve ark. 43 Wilson

hastasında yaptığı bir çalışmada üriner sistem görüntülemesi sonrasında %16 hastada nefrolitiazis tespit etmiş ve bu hastaların %8'inin daha önce geçirilmiş nefrolitiazis öyküsünün olduğunu bildirmiştir [207]. Çalışmamızda ise 1 (%3) hastada geçirilmiş nefrolitiazis hikayesi mevcut olup. Bu çalışma kapsamında hastalara üriner sistem görüntülemesi yapılmamıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 35 Wilson hastasına karaciğer multiparametrik MRI uygulanmıştır. MRE sonuçlarına göre hastaların 24 (%69)'ünün karaciğer parankim sertliği normal (<2,9 kPa) olarak bulunmuştur. Karaciğer parankim sertliği yaş ile pozitif korelasyon göstermiştir ( $r=0,514$ ;  $p=0,002$ ). Obrzut ve ark.'nın 102 sağlıklı kişilerin MRE incelemelerini değerlendiren araştırmasında karaciğer parankim sertliği ile yaş arasında korelasyon izlenmemiştir [208]. Bizim çalışmamızda karaciğer parankim sertliği ile yaş arasında pozitif korelasyon bulunmasının nedeni Wilson hastalarında doğumdan itibaren, semptom göstermese bile bir derecede karaciğer tutulumlarının bulunması ve buna bağlı hasarın yaşla birlikte kümülatif olarak artması olabilir. Karaciğer fibrozisinin derecesini değerlendirmede kullanılan bir diğer method da invazif olmayan testlerden FIB-4 skorudur [209]. Nitekim hastalarımızın FIB-4 skoru, MRE'de ölçülen karaciğer parankim sertliği ile en yüksek pozitif korelasyonu göstermiştir ( $r=0,694$ ;  $p<0,0001$ ). Ayrıca MRE ile uyumlu olarak, FIB-4 skoru ve hastaların yaşları arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır. ( $r=0,784$ ;  $p<0,0001$ ). Pohl ve ark. yüksek AST düzeyi ve trombosit düşüklüğünün hepatit C hastalarında karaciğer fibrozisi ile ilişkisini göstermiştir [210]. Yine benzer şekilde GGT, INR ve ALP düzeyleri de çeşitli karaciğer hastalıklarında karaciğer fibrozisi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır [211-214]. Çalışmamızda karaciğer parankim sertliği literatüre uygun şekilde AST ( $r=0,445$ ;  $p=0,007$ ), GGT ( $r=0,549$ ;  $p=0,001$ ), ALP ( $r=0,365$ ;  $p=0,031$ ) ve INR ( $r=0,404$ ;  $p=0,016$ ) değerleri ile pozitif, trombosit değeriyle negatif korelasyon göstermiştir. He ve ark. 2266 kronik hepatit B hastasının fibroscan ile ölçülen karaciğer parankim sertlikleri ile beyaz küre sayıları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ( $r=0,254$   $p<0,05$ ) [215]. Bizim çalışmamızda ise MRE karaciğer parankim sertliği ile beyaz küre sayıları arasında negatif korelasyon saptanmıştır ( $r=-0,49$ ;  $p=0,003$ ). Chan ve ark.'ın 1940 hasta üzerinde yaptığı çalışmada karaciğer fibroscan ile ölçülen karaciğer parankim sertlikleri ile renal



fonksiyonları arasında negatif korelasyon izlenmiştir [216]. Çalışmamızda da karaciğer parankim sertlik değerleri ile kreatinin değerleri arasındaki pozitif korelasyon ( $r=0,344$ ;  $p=0,043$ ) mevcuttu. Karaciger sertliği ile beyaz küre sayısı ve kreatin arasındaki korelasyonun literatüre zıt yönde bulunmuş olmasının nedenleri parankim sertliğini belirlemede kullanılan görüntüleme yöntemlerinin veya hasta popülasyonlarının farklılığı olabilir.

Kronik karaciğer hastalarında fibrozisin ilerlemesiyle karaciğer boyutunun küçülüp, dalak boyutunun ise artması beklenir [217]. Çalışmamızda karaciğer boyutu ile beyaz küre ( $r=0,414$ ;  $p=0,014$ ) ve trombosit sayısı ( $r=0,377$  ve  $p=0,026$ ) arasında pozitif korelasyon; INR ( $r=-0,544$ ;  $p=0,001$ ) ve FIB-4 skoru ( $r=-0,372$ ;  $p=0,028$ ) arasında ise negatif korelasyon izlenmiştir. Ayrıca beklenildiği gibi karaciğer uzunluğu ile direkt bilirubin ( $r=-0,375$ ;  $p=0,026$ ) ve MELD skoru ( $r=-0,5$ ;  $p=0,002$ ) arasında da negatif korelasyon izlenmiştir. MELD skoru hesaplanmasında direk bilirubin düzeyini de içeren ve son dönem karaciğer hastalıklarının şiddetini gösteren bir klinik parametredir. Dalak boyutu ile ALP ( $r=0,385$ ;  $p=0,023$ ) ve FIB-4 skoru ( $r=0,435$ ;  $p=0,009$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon; nötrofil sayısı ( $r=-0,432$ ;  $p=0,01$ ) ve trombosit sayısı ( $r=-0,415$ ;  $p=0,013$ ) arasında ise negatif korelasyon izlenmiştir. Karaciğer ve dalak boyutu ile korelasyon gösteren bu parametreler yukarıda bahsedildiği üzere karaciğer fibrozisi ile de ilişkili bulunmuştur. Son dönem karaciğer hastalıklarında genellikle fibroze bağlı karaciğer boyutunda küçülme beklendiğinden MELD skoru ve direk bilirubin düzeyi karaciğer boyutu ile negatif korelasyon göstermiş olabilir. Bu nedenle de karaciğerdeki fibrozis ile ilişkili olan bazı parametrelerin karaciğer boyutu ile de ilişkili bulunduğu düşünülebilir. Bu parametrelerin karaciğer fibrozisi üzerine etkileri üzerine klinik çalışmalar hali hazırda devam etmektedir.

Çalışmamızda literatürde ilk kez Wilson hastalarında multiparametrik MRI kullanılarak karaciğerdeki fibrozis derecesi ve yağ oranı incelenmiştir. Wilson hastalığının erken dönemlerinden itibaren karaciğerde bakır birikimine bağlı mitokondriyal hasara neden olarak ve hepatositlerde enerji metabolizması ile kolesterol biyosentezini bozarak hepatosteatoza yol açar [52]. Karaciğer multiparametrik MR çekilen 35 hastanın 26'sının MRE-PDFF yöntemi ile hepatosteatozu değerlendirilebilmiştir. Bu hastaların 16

(%62)'sinde yağlanma saptanmamış (yağ oranı <%5) ve sadece 10 (%38)'unda ise hafif derecede (%5-14) yağlanma saptanmıştır. MRE-PDFF yöntemi ile ölçülen yağ oranı ile trigliserid seviyesi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ( $r=0,532$ ;  $p=0,013$ ). Bu sonuçlara benzer olarak Wu ve ark., 1038 metabolik hastalıklarla ilişkili yağlı karaciğer hastasında, MRE-PDFF yağ oranı ile trigliserid arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ( $r=0,829$ ;  $p=0,021$ ) [218]. Çalışmamızda MRE-PDFF yağ oranının ile serum değişken bakır düzeyi arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır ( $r=0,534$ ;  $p=0,005$ ). Bunun nedeni, serum değişken bakırın hepatositlerde mitokondriyal hasarı artırarak hepatosteatoz derecesini artırıyor olması olabilir.

Total serum bakır, kandaki proteinlere bağlanan ve bağlı olmayan (serbest) bakırın toplamını ifade eder [117]. Klasik olarak serum total bakır düzeyi atomik absorpsiyon spektroskopisi kullanılarak ölçülür. Çalışmamızda ortanca serum total bakır, hasta grubunda kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur (10,55 vs. 16,92  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p<0,001$ ). Literatürde de Squitti ve ark. yaptığı Alzheimer hastaları ve Wilson hastalarında vücut bakır yükünü karşılaştıran bir çalışmada da serum total bakır düzeyi tedavini altındaki Wilson hastalarında Alzheimer hastalarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur [219]. Wilson hastalarında serum seruloplazmin düzeylerinin düşük ve dolayısıyla seruloplazmine bağlı bakırın azalmış olması nedeniyle serum total bakırının kontrol grubundan daha düşük ölçüldüğü düşünülmüştür.

Serum serbest bakır düzeyi “Serum serbest bakır = Total serum bakır - Seruloplazmin x 3,15” formülü kullanılarak **hesaplanan bakır miktarıdır**. Serum değişken bakır düzeyi ise plazmada bulunan seruloplazmin dışındaki diğer proteinlere (albümin, transcuprein vb.) zayıf bağlanan bakırın, bu proteinlerden ultrafiltre edilerek ayrıştırılmasıyla **ölçülen bakır miktarıdır** [8, 220]. Değişken bakır düzeyinin, kan ve doku bakırını hesaplanan serbest bakır miktarına göre daha iyi yansıttığı ve aşırı bakır birikimi durumunda arttığı öne sürülmüştür [9, 170]. Çalışmamızda Wilson hastalarında serum total bakır düzeyi klasik yöntem kullanılarak ölçülmediği için serum serbest bakır miktarı da hesaplanmamıştır. Diğer yandan ortanca serum değişken bakır değeri hastalarda ve kontrol grubunda sırasıyla 0,81 (0,21-1,41)  $\mu\text{mol/l}$  ve 0,53 (0,12-1,58)  $\mu\text{mol/l}$  olarak bulundu, ancak aralarında istatistiksel bir fark saptanamadı ( $p=0,101$ ). Guillaud ve ark.

yaptığı bir çalışmada, tedaviye uyumsuz veya yeni tanı alan Wilson hastalarının serum değişken bakır düzeyi, tedavi altındakilerden daha yüksek bulunmuştur [170]. Bu durumun, hastalarda bakır şelasyon tedavisi sonrasında idrarda bakır atılımının artırılması veya çinko tedavisiyle bakır emiliminin önlenmesiyle vücut net bakır yükünün azalmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Bizim hastalarımızın hepsi de şelasyon ve/veya çinko tedavisi altında oldukları için serum değişken bakır düzeyinin sağlıklılara benzer düzeylere indiği düşünülebilir.

Serum REC oranı, kararsız bakır fraksiyonunu olup serum değişken bakırının serum total bakırına oranı ( $REC = \frac{\text{Serum değişken bakır}}{\text{Serum total bakır}}$ ) ifade eder. Wilson hastalığı tanısında REC oranının, tanıda kullanılan klasik bakır testlerinden daha duyarlı ve daha özgül olduğu gösterilmiştir [8, 171]. Çalışmamızda Wilson hastalarının serum REC oranını hastalarda kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (%9,25 vs. %2,93;  $p < 0,001$ ). Çalışmamızda serum REC oranının kontrol grubundan daha yüksek bulunmasının nedeni serum değişken bakır düzeyinin -dolayısıyla total bakır miktarının ölçümünde- hem serum serbest bakırının hem de seruloplazmin dışındaki proteinlere bağlanan bakırın ölçüyor olması ile açıklanabilir. Ayrıca klasik yöntemlerle yapılan serum total bakır ölçümünde, tedavi altında serum serbest bakırının bir miktar daha azalması beklenebilir, dolayısıyla serum total bakırının düşmesi beklenir [69]. Diğer bir değişle esasında serum serbest bakır ve serum değişken bakır düzeyleri esasında farklı “bakır havuzlarını” yansıttıkları için REC oranı, klasik yöntemlerle ölçülen serum total bakır düzeyinden daha iyi “dinamik serum bakır yükünü” yansıtıyor olabilir. Literatürde takipli Wilson hastalarının REC oranını, kontrol grubuyla karşılaştırıldığı herhangi bir araştırmaya rastlamadık. Guillaud ve ark., tedavi altındaki Wilson hastalarında yaptıkları bir çalışmada REC değerini %14 saptamışlardır [170]. Çalışmamızda REC oranının daha düşük olmasının nedeninin bazı hastalarımızda serum değişken bakır düzeyinin normalden düşük ( $< 0,62 \mu\text{mol/l}$ ) olmasından kaynaklanıyor olabilir. Nitekim serum değişken bakır düzeyi normalden düşük bulunan hastalarda REC değeri de düşük bulunmuştur. Bu hastalarda gereğinden fazla bakır şelasyonu yapılmış olması nedeniyle serum değişken bakır düzeyi normalin altına düşmüş ve buna bağlı olarak REC değeri düşük hesaplanmış olabilir. Bizim çalışmamızda serum değişken bakır düzeyi normalden

düşük bulunan hastaların oranı %39 iken Guillaud ve ark. yaptığı çalışmada ise belirtilmemiştir [170].

Yeni tanılı, hepatik ve nörolojik tutulumu birlikte olanlar Wilson hastalarında, yalnızca hepatik tutulumu olanlara göre serum değişken bakır düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [123, 174]. Literatürde tedavi altındaki Wilson hastalarında, serum değişken ve REC değerlerinin hepatik veya nörolojik tutulum ile ilişkisini gösteren herhangi bir çalışma yoktur. Çalışmamızda hepatik ve nörolojik tutulum birlikte olan Wilson hastalar ile yalnızca hepatik tutulumu olanların, serum değişken bakır ve REC değerleri benzer bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,068$  ve  $p=0,37$ ). Bunun nedeni, Wilson hastalarının serum değişken ve REC değerlerinin bakır şelasyon tedavisiyle azalması ve normalleşmesi olabilir.

Literatürdeki diğer çalışmalarda nörolojik tutulumun belirlenmesinde Birleşik Wilson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UWDRS) ve beyin görüntülemeleri kullanılmıştır. Tinaz ve ark. yaptığı hepatik tutulum ve nörolojik/psikiyatrik tutulum gösteren tedavi altındaki Wilson hastalarının beyin MRI incelemesinde, hastalarda nörolojik/psikiyatrik semptom veya bulgular görülme bile beyinde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler bulunabileceği gösterilmiştir [221]. Gelecekteki çalışmalarda, takipteki Wilson hastalarının beyin görüntüleme bulguları ve UWDRS skorları ile serum değişken ve REC düzeyleri arasındaki ilişki konu edinilebilir.

Çalışmamızda penisilamin ve trientin kullanan hastaların serum total bakır, değişken bakır ve REC değerleri benzer bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,37$ ,  $p=0,213$  ve  $p=0,985$ ). Literatürde medikal tedavi ile serum değişken bakır ve REC değerlerinin ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Pfeiffenberger ve ark. serbest bakır değerlerinin, yani seruloplazmine bağlı olmayan bakır miktarının, penisilamin ve çinko tedavisi başlanan hastalarda tedavinin ilk yılında anlamlı olarak düştüğünü, fakat trientin başlananlarda anlamlı bir düşüş olmadığını göstermişlerdir [222]. Serum serbest bakır ve serum değişken bakır farklı “bakır havuzlarını” yansıttıkları için tanı konulduktan sonra başlanan şelatöre göre serum değişken bakır ve REC değerleri izlemde farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle de Wilson hastalarının şelatör tedavi altındayken gelişebilen

paradoks klinik kötüleşmenin öngörülmesinde serum değişken bakırı ve/veya REC, serum değişken/total bakırından daha iyi bir yol gösterici olabilir. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Günümüzde Wilson hastalarının vücut bakır dengesinin takibi için 24 saatlik idrar bakır atılımı kullanılmaktadır [197]. Literatürde Wilson hastalarının idrar bakır atılımlarıyla serum total, değişken bakır ve REC değerlerini karşılaştıran bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda medikal tedavi ile izlenen hastalarda idrar bakır atılımı ile serum bakır değerleri (total bakır, değişken bakır veya REC) arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Wilson hastalarının izleminde idrar bakır atılımının yerine serum değişken bakır veya REC testlerinin kullanılamayacağı, çünkü idrar ve serum bakır testlerinin vücuttaki farklı bakır havuzlarını yansıttığı ilk kez bu çalışma ile gösterilmiştir.

24 saatlik idrar bakırı, kanın böbreklerden geçişi sırasında serumdaki albümin-bakır kompleksinden ayrılan ve idrarla atılan bakırı temsil etmektedir [223, 224]. Bu bağlamda Wilson hastalarının idrar bakır atılımı ile serum serbest bakırını temsil eden değişken bakır arasında pozitif korelasyon bulunması beklenebilir. Çalışmamızda böyle bir pozitif korelasyon bulunamaması, pek çok çeşitli nedenlerle açıklanabilir. Örneğin, glomerüler veya seçici olmayan proteinürisi olan hastalarda proteinüri ile ilişkili bakır ve diğer ağır metallerin idrarla kaybedildiği gösterilmiştir [225, 226]. Ito ve ark. makroalbuminürisi bulunan Tip 2 diyabet hastalarının idrarlarında, albümin ve seruloplazmin atılımına bağlı olarak bakır atılımının da arttığını göstermişlerdir [227]. Ayrıca, Wilson hastalığının tedavisinde sıklıkla tercih edilen penisilaminin de proteinüri yaptığı bilinmektedir [144]. Herhangi bir nedenle proteinürisi bulunan hastaların 24 saatlik idrar bakır atılımının gereğinden fazla artacağı için buna bağlı olarak serum değişken bakır düzeyi de beklenenden daha düşük bulunacaktır. Bizim çalışmada hastaların çoğu (%79) penisilamin tedavisi almaktaydı ve proteinüri veya renal hasarın değerlendirilmediği için bu grup hastaların çalışmadan dışlanmamıştır. İleride yapılacak çalışmalarda serum değişken bakır ve 24 saatlik idrarda bakır atılımlarıyla beraber proteinüri miktarlarının da ölçülmesi ve glomeriler filtrasyon hızının hesaplanması, serum serbest bakırı/REC oranı ile idrarda atılan bakır miktarı arasındaki ilişkiyi açıklayabilmek için önemlidir. Benzer şekilde ilaç kullanmayan ve herhangi bir

nedenle proteinürisi bulunmayan kişilerde de serum değişken bakır değerleri ile 24 saatlik idrar bakır atılımının ilişkisinin ilerideki çalışmalarla değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Wilson hastalığı tanı kriterleri arasında 24 saatlik idrar bakır atılımının 100 µg'dan fazla olması yer almaktadır [69]. Ancak Wilson hastalarının %16-24'ünün tanı anında idrar bakır atılımı 100 µg'dan düşük olarak saptanmıştır [88, 125, 126]. Jacquelet ve ark. yaptığı tedavi altındaki Wilson hastalarının ilaç uyumları ile serum değişken bakır düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada, tedaviye uyumu zayıf olan hastaların serum değişken bakır düzeyleri yüksek bulunmuştur [173]. Çalışmamızda 24 saatlik idrar bakırı ve serum değişken bakırı arasında bir ilişki görülmemesinin diğer bir nedeni de hastaların tedaviye uyum göstermemesi olabilir. Nitekim çalışmamızda hastaların tedavi uyumu değerlendirilmemiştir. Eğer tedaviye uyum göstermediği için idrar bakır atılımı 100 µg'dan düşük bulunan hastalar mevcutsa, bu hastalarda idrar bakır atılımı beklenenden daha düşük bulunurken serum değişken bakırı düzeyi ise yüksek bulunmuş olabilir. Serum değişken bakırı ve 24 saatlik idrar bakır atılımı arasındaki ilişkiyi inceleyecek gelecekteki çalışmalarda hastaların şelatör tedavisine uyumunun da değerlendirilmesi yol gösterici olacaktır.

24 saatlik idrar bakır atılımı hastaların bir gün boyunca idrar toplamasını gerektiren zahmetli bir testtir. Nitekim çalışmamıza katılan kontrol grubundaki katılımcılardan da idrar toplamaları istenmiş olmasına rağmen hiçbir katılımcı bu isteği kabul etmemiştir. 24 saat boyunca idrarın uygun biçimde toplanmaması durumunda, idrar bakır atılımı olduğundan daha düşük hesaplanır. Bu nedenle serum ve idrar bakır testleri arasındaki ilişkiyi inceleyecek olan gelecekteki çalışmalarda, katılımcıların idrar toplama konusundaki uyumlarının değerlendirilmesi de önemlidir. 24 saatlik idrarın uygun toplanılıp toplanmadığının kontrolü 24 saatlik idrar kreatinin ölçümü ile değerlendirilmektedir [69]. Hastalarla yüz yüze görüşme sırasında idrar toplarken dikkat edilmesi gereken hususların altı çizilmiştir. Fakat nörolojik tutulumu bulunan hastalar idrar toplamakta sorunlar yaşayabilmektedir. Çalışmamızda hastalardan 24 saatlik idrarda kreatinin ölçümü istenmemiştir. Serum değişken bakır ve idrar bakır atılımı arasında korelasyon bulunmamasının bir nedeni de uygun idrar toplayamayan hastaların

24 saatlik idrar atılımının beklenenden daha düşük bulunması olabilir. İleride yapılacak çalışmalarda 24 saatlik idrarda bakır ve kreatinin atılımının birlikte değerlendirilmesi; serum değişken bakır ve 24 saatlik idrarda bakır atılımı arasındaki ilişkiyi daha doğru biçimde ortaya koyabilir.

İlk kez El Balkhi ve ark., Wilson hastalığının tanısında serum total ve değişken bakır düzeylerinin ölçümüyle hesaplanan REC değerinin özgüllük ve duyarlılığının, diğer tanı testlerinden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir [8]. Ancak bu çalışmada serum total bakır ICP-MS yöntemiyle ölçülürken serum değişken bakır düzeyinin ölçümünde atomik absorpsiyon spektroskopisi kullanılmıştır. Literatürde hem serum değişken bakırının hem de serum total bakırının ICP-MS yöntemi ile ölçüldüğü çalışmalar da mevcuttur [228, 229]. Forrer ve ark. bakır dahil olmak üzere serumda bulunan eser elementlerin ICP-MS yöntemi ve atomik absorpsiyon yöntemi ile ölçümlerini karşılaştırmış ve her iki yöntemle de benzer sonuçlar bulunmuştur [230]. **Serum total bakır** için her iki yöntem ile benzer sonuçlar bulunduğu gösterilse de **serum değişken bakır** veya idrar bakır atılımı için bu iki yöntemin karşılaştırıldığı bir çalışma mevcut değildir. İki farklı yöntemle serum total ve değişken bakır ölçümlerinin karşılaştırılması ve benzerliğin gösterilmesi literatüre katkı sağlayabilir. Bizim çalışmamızda serum bakır düzeylerinin ölçümünde her iki yöntem de kullanılmış, ancak atomik absorpsiyon spektroskopisi sonuçlarında tutarsızlıklar olması nedeniyle teze dahil edilmemiştir. Çalışmamızda serum total ve değişken bakır ölçümleri için ICP-MS ve idrar bakır ölçümü için ise atomik absorpsiyon spektroskopisi yöntemleri kullanılmıştır. Gelecekteki çalışmalarda eş zamanlı olarak serum değişken bakır ve idrar bakır atılımının ölçümü için aynı yöntemin (ICP-MS) kullanılması, serum ve idrar bakır testleri arasındaki korelasyonu değerlendirmede metod farklılığından kaynaklanan olası tutarsızlıkları bertaraf edecektir.

İzlemdeki Wilson hastalarının 24 saatlik idrarda bakır atılımı kullanılan ilaç tedavisi ve süresinden etkilenebilmektedir. Nitekim çalışmamızda penisilamin kullanan hastaların idrar bakır atılımı trientin kullanan hastalara göre 3 kat daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,021$ ). Pfeiffenberger ve ark. yeni tanılı Wilson hastalarının tedavi sonrası 24 saatlik idrar bakır atımlarını incelemiştir [222]. Penisilamin kullanan

hastalarda 24 saatlik idrar bakır atılımı, tedavinin 6. ayında en yüksek değere ulaşmış ve 6 ila 24. aylar arasında kademeli olarak düşmüştür. Trientin kullanan hastalarda ise tedavinin 18. ayında en yüksek değere ulaşmış ve 18 ila 24. aylar arasında kademeli olarak düşmüştür. Diğer bir ifade ile idrar bakır atılımı trientin kullananlarda, penisilamin kullananlara göre daha yavaş ve düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır. Bu durum göz önüne alındığında serum değişken bakır ve 24 saatlik idrar bakır atılımı arasında bir korelasyon görülmemesinin bir diğer nedeni de hastaların farklı ilaç kombinasyonlarını, çok uzun süreden beri kullanıyor olmaları olabilir. Wilson hastalarının ilk tanı anında ve izlemlerindeki serum değişken ve idrar bakır düzeylerinin şelatör tercihi göre karşılaştırılacağı araştırmalar, hastalığın klinik seyri ile şelatörlere tedaviye cevap arasındaki ilişkinin değerlendirilmesine ışık tutabilir.

Literatürde izlemdeki Wilson hastalarının serum değişken bakır ve REC düzeylerini konu edinen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Daymond ve ark.'ın yapmış olduğu bir araştırmada, serum değişken bakır düzeyi ile bir pozitif akut faz reaktanı olan CRP proteininin ilişkisini incelemişlerdir. CRP değeri 100 mg/dl üzerinde bulunan hastalarda serum değişken bakır seviyelerinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda serum CRP düzeyleri değerlendirilmemiştir. Fakat, her ne kadar serum seruloplazmin düşüklüğü Wilson hastalığında tanısız bulgularından birisi de olsa aynı zamanda bir pozitif akut faz reaktanı olan serum seruloplazmin düzeyi, serum değişken bakır düzeyiyle pozitif korelasyon göstermiştir ( $r=0,348$ ;  $p=0,032$ ). Bu bulgu da literatürdeki inflamasyon durumlarında serum bakır miktarlarında artışı gösteren sınırlı sayıda çalışmayı desteklemektedir [231-233]. Çalışmamızda serum değişken bakır düzeyi ile yaş, ortanca tanı yaşı, kullanılan çinko dozu, hemoglobin, beyaz küre ve trombosit sayısı, AST, ALT, GGT, ALP, total-direk bilirubin, total protein, albümin, INR, kreatinin, LDL, trigliserid, AFP, MELD skoru ve FIB-4 skoru arasında herhangi bir korelasyon izlenmemiştir. Literatürde serum değişken bakır düzeyiyle bu parametreleri karşılaştıran başka bir çalışma mevcut değildir.

Çalışmamızda serum total bakır ile beyaz küre ( $r=0,315$ ;  $p=0,04$ ) ve trombosit sayısı ( $r=0,554$ ;  $p<0,0001$ ) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca REC ile trombosit sayısı arasında da negatif korelasyon bulunmuştur ( $r=-0,507$ ;  $p<0,0001$ ). Yang



ve ark. romatoid artrit hastalarında yaptığı bir çalışmada serum bakırı ile trombosit sayısı ve beyaz küre sayısı arasında pozitif korelasyon saptamıştır [234]. Önceki çalışmalarda yüksek serum bakırının, interlökin-2 ve interlökin-6 salınımını artırarak beyaz küre sayısını artırdığı öne sürülmüştür [235, 236]. Literatürde REC ile trombosit veya beyaz küre sayısı arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır. Serum total bakırının artışı veya REC oranının azalması çeşitli sitokinlerin salınımına yol açarak kan hücrelerinin yapımını veya yıkımına yol açıyor olabilir.

Çalışmamızda serum total bakır düzeyi ile GGT ve ALP enzimleri arasında negatif korelasyon (sırasıyla  $r=-0,382$ ;  $p=0,001$  ve  $r=-0,381$ ;  $p=0,001$ ) bulunmuştur. Peng ve ark. yapılan bir çalışmada ise; erişkin popülasyonda serum bakırı ve GGT arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [237]. Literatürde serum total bakır düzeyi ile ALP arasındaki korelasyonunu konu alan bir çalışma ise mevcut değildir. Bizim çalışmamızda bu parametreler arasında negatif korelasyon saptanmasının nedeni Wilson hastalarında görülen düşük seruloplazmin düzeyleri olabilir. Bilindiği üzere hem seruloplazmin [238] hem de GGT [239] ve ALP [240] enzimleri vücudun antioksidan sisteminde yer almaktadır. Wilson hastalarındaki seruloplazmin eksikliğine bağlı oluşan anti-oksidan savunma mekanizmasındaki zayıflama, vücuttaki diğer anti-oksidan enzimlerin (GGT ve ALP) artışları ile telafi ediliyor olabilir. İlave olarak serum serbest bakırı, vücut için oksidandır [241] ve serum REC oranını belirler. Serbest bakırın oransal artışı anti-oksidan karakterdeki GGT ve ALP enzimlerinin artışına ve dolaylı yoldan REC düzeyi ile GGT ( $r=0,36$ ;  $p=0,001$ ) ve ALP ( $r=0,338$ ;  $p=0,003$ ) arasında pozitif korelasyon oluşturuyor olabilir. Hiç şüphesiz serum bakır metabolizmasının anti-oksidan sistem mekanizmaları ile ilişkisinin aydınlatılabilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Serum total bakırı, kandaki seruloplazmine ve diğer proteinlere bağlı ve serbest bakırın toplamını ifade ettiği için beklenildiği gibi seruloplazmin ile pozitif korelasyon göstermiştir ( $r=0,56$ ;  $p<0,0001$ ). Çalışmamızda serum REC ve seruloplazmin düzeyleri negatif korelasyon göstermiştir ( $r=-0,345$ ;  $p=0,034$ ). Bu durum REC oranının hesaplanmasında paydada bulunan serum total bakırının seruloplazmin düzeyiyle olan pozitif korelasyonundan kaynaklandığı düşünülebilir.

Serum REC düzeyi ile yaş, ortanca tanı yaşı, hemoglobin, beyaz küre sayısı, AST, ALT, total-direk bilirubin, total protein, albümin, INR, kreatinin, LDL, trigliserid, AFP, MELD skoru ve FIB-4 skoru arasında ise herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Her ne kadar REC son yıllarda, Wilson hastalığının tanısında umut vaat eden bir belirteç olarak ortaya çıkmış olsa da hastaların izlemdeki yeri ve önemi daha önceki çalışmalarda incelenmemiştir. Bu çalışmandaki bulgular, izlemdeki Wilson hastalarında REC oranının klinik parametreler ile ilişkisinin inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu ortaya koymuştur.

Multiparametrik MRI'de karaciğer fibrozisinin gösterdiği düşünülen parametreler cT1, T1 ve T2 relaksasyon süreleridir. T1 değeri ile sadece serum değişken bakır pozitif korelasyon göstermiştir ( $r=0,371$ ;  $p=0,028$ ). Bu da T1 değerinin, karaciğerde bakır birikimi ile de arttığını düşündürmektedir [242]. Serum değişken bakır seviyesi karaciğer bakır birikimi arasındaki ilişkinin gelecekteki çalışmalarla aydınlatılmasına ihtiyaç vardır. Çalışmamızda T2 ile sadece hemoglobin arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir ( $r=-0,405$ ;  $p=0,016$ ). Bu durum, hemoglobinin içeriğinde bulunan demirin T2 kısaltmasından kaynaklanıyor olabilir [243]. Çalışmamızda cT1 süresi ile hiçbir klinik parametre arasında korelasyon izlenmemiştir.

Karaciğer boyutu ile trigliserid ( $r=0,423$ ;  $p=0,045$ ) ve total serum bakır ( $r=0,349$ ;  $p=0,04$ ) ile arasında da pozitif korelasyon izlenmiştir. Daha önce belirtildiği üzere serum serbest bakır ve trigliserid düzeyleri karaciğerde hepatosteatozla ilişkili bulunmuştur. Hepatosteatoz gelişimiyle birlikte karaciğerde boyut artışının olması beklenmektedir [244]. Serum trigliserid düzeyindeki veya total ve serbest bakır seviyesindeki artış hepatosteatoz oluşturarak karaciğer boyut artışına yol açıyor olabilir.

Multiparametrik MRI'de karaciğer T2\* ve R2\* değerleri demir birikiminin ölçülmesinde kullanılan parametrelerdir. Karaciğerde demir birikimine bağlı olarak T2\* değerinin azalması R2\* değerinin ise artması beklenir [191]. Daha önce Wilson hastalarında karaciğerde T2\* değerini konu alan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada REC ( $r=-0,422$ ;  $p=0,012$ ) yanı sıra total bilirubin ( $r=-0,394$ ;  $p=0,019$ ) ve kreatinin ( $r=-0,382$ ;  $p=0,023$ ) ile T2\* arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Ancak

R2\* ile hiçbir klinik parametre arasında ilişki görülmemiştir. Seruloplazmin ferro oksidaz enzim aktivitesi nedeniyle demir metabolizmasında da önemli bir oynar. Literatürde bazı Wilson hastalarının karaciğerlerinde görülen demir birikiminin, seruloplazmin eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Aynı zamanda trientin ve penisilamin kullanımının da karaciğerde demir birikimini artırdığı öne sürülmüştür [245, 246]. Serum REC değerinin karaciğerde demir birikimi üzerine etkisi daha önce literatürde araştırılmamış bir konudur. Wilson hastalarının ilk tanı anındaki veya izlemindeki serum ve karaciğer biyopsilerinde demir ve bakır parametrelerinin birlikte değerlendirildiği kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları ve güçlü yönleri vardır. Çalışmamızın kısıtlılıklarından ilki çalışmamız; şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) pandemisi döneminde gerçekleştiği için hedeflenen katılımcı sayılarına (kontrol ve hasta grubunun her biri için 60 kişi) ulaşamamış olmasıdır. Wilson hastalığının geniş semptom ve tedavi yelpazesi düşünüldüğünde bazı alt gruplarda az katılımcının bulunması tip2 istatistiksel hataya neden olmuş olabilir. Çalışmamızın diğer kısıtlılıkları ise tek merkezli olması, 24 saatlik idrar atılımının yeterliliğinin idrar kreatinin ile değerlendirilememiş olması, kontrol grubunun 24 saatlik idrar örneklerinin toplanamaması, idrar ve serum bakır ölçümlerinin aynı yöntem ile yapılamamış olması, hastaların ilaç uyumunun değerlendirilememiş olması, tüm hastalara karaciğer multiparametrik MRI çekilememesi, nörolojik semptom ve bulguların değerlendirilmesinde klinik ölçek veya beyin MRI kullanılmamış olması, hastaların genetik mutasyon analizlerinin bulunmamasıdır.

Çalışmamızın en güçlü yönü ise izlemdeki Wilson hastalarının serum değişken bakır düzeyi ve REC oranı ile idrar bakır atılımı, klinik parametreler ve multiparametrik karaciğer MR bulgular arasındaki ilişkisinin araştırıldığı literatürdeki ilk çalışma olmasıdır. Aynı zamanda çalışmamızda analizi yapılan tüm verilerin prospektif olarak toplanması nedeniyle serum ve idrar bakır düzeyleri ile klinik veriler, laboratuvar parametreleri ve multiparametrik MRI bulguları eş zamanlı elde edilmiş verilerdir. Wilson hastalarının karaciğer görüntülemeleri multiparametrik MR kullanılarak fibrozis ve yağlanma başta olmak üzere farklı özellikler ilk kez bir arada değerlendirilmiştir.

Çalışma sonuçlarına göre serum değişken bakır ve REC düzeyi ile 24 saatlik idrarda bakır atılımı arasında bir korelasyon mevcut değildir. Serum REC oranı, değişken bakır değerine göre daha çok klinik ve görüntüleme parametresi ile ilişkili bulunmuştur. Wilson hastalığı tanısında yüksek özgüllük ve duyarlılıkla kullanılan REC oranının, hastaların rutin klinik izlemde de kullanılmaya başlaması için şüphesiz daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Karaciğer multiparametrik MRI ile saptanan fibrozisin, çok sayıda klinik parametre ilişkili olabileceği görülmüştür. Bu parametrelerin Wilson hastalarında özelinde fibrozis ile ilişkisi eğer ileri çalışmalarda da doğrulanırsa Wilson hastalığına özgü bir fibrozis tahmin skoru geliştirilebilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Wilson hastalığının rutin klinik izleminde halen kullanılmakta olan ve vücut bakır dengesinin en önemli göstergesi kabul edilen test, 24 saatlik idrarda bakır atılımıdır. Zahmetli bir test olan 24 saatlik idrar bakır atılımının yerine kullanılma potansiyeli olan serum değişken ve göreceli değişken bakır (REC) ölçümleri arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır. Bunun nedeninin idrar bakırı ve REC oranının vücuttaki farklı bakır havuzlarını yansıtır olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.
2. Serum değişken bakır değeri, hasta ve kontrol gruplarında benzer iken REC oranı istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte hasta grubunda daha yüksekti.
3. Serum değişken bakır düzeyi ile serum seruloplazmin, REC, MR-PDFF yağ oranı ve T1 süresi arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Serum değişken bakır düzeyi hiçbir klinik veya laboratuvar parametreyle negatif korelasyon göstermemiştir.
4. REC düzeyi ile ALP ve GGT arasında pozitif; serum total bakır, trombosit sayısı, serum seruloplazmin ve T2\* arasında ise negatif korelasyon izlenmiştir.
5. Wilson hastalarının kullanmış olduğu şelatör tedaviler başta olmak üzere 24 saatlik idrar bakır atılımını değiştiren pek çok parametrenin, REC oranı ve idrar bakır atılımı arasındaki korelasyonu bozmuş olabileceğinden tüm bu parametrelerin etkilerini kontrol edildiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
6. Gelecekteki yapılacak çalışmalarda idrar ve serum bakır düzeylerinin aynı yöntem kullanılarak ölçülmesinin sonuçların güvenilirliğini artıracaktır.
7. Wilson hastalarının izleminde 24 saatlik idrar bakır atılım miktarı klinik olarak yorumlanırken hasta özelinde değerlendirilmelidir; idrarın uygun şekilde toplandığından emin olunmalı, hastaların şelatör tedaviye uyumu değerlendirilmeli ve kullanılan şelatörün türünün idrar bakır atılımı üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

8. Wilson hastalarında penisilaminin tedavisinin proteinüriye sebep olarak vücut bakır dengesi değerlendirmede kullanılan 24 saatlik idrar bakır atılımını etkileyebileceği göz ardı edilmemelidir.
9. MRE yöntemiyle ölçülen karaciğer parankim sertliği; yaş, kullanılan çinko dozu, AST, GGT, INR, kreatinin, FIB-4 skoru ile pozitif korelasyon gösterirken; beyaz küre ve trombosit sayısı ile negatif korelasyon göstermiştir.
10. MRE- PDFF yağ oranı serum trigliserid düzeyiyle pozitif korelasyon göstermiştir. cT1 değeri ile hiçbir parametre arasında korelasyon görülmemiştir.
11. Karaciğerdeki fibrozis, yağ ve demir birikimini gösteren multiparametrik MR sonuçlarıyla korelasyon gösteren klinik parametrelerin Wilson hastalığının izlemlerindeki yerinin kapsamlı çalışmalarla araştırılmalıdır. Böylece karaciğer multiparametrik MRI fibrozis derecesini öngören, Wilson hastalığına özgü bir fibrozis tahmin skoru geliştirilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Bull, P.C., et al., *The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene*. Nat Genet, 1993. **5**(4): p. 327-37.
2. Tanzi, R.E., et al., *The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene*. Nat Genet, 1993. **5**(4): p. 344-50.
3. Burkhead, J.L., L.W. Gray, and S. Lutsenko, *Systems biology approach to Wilson's disease*. Biometals, 2011. **24**(3): p. 455-66.
4. Ala, A., et al., *Wilson's disease*. Lancet, 2007. **369**(9559): p. 397-408.
5. Pineau, A., et al., *Sampling conditions for biological fluids for trace elements monitoring in hospital patients: a critical approach*. Crit Rev Clin Lab Sci, 1993. **30**(3): p. 203-22.
6. Zhang, T., et al., *Comparison of sodium, potassium, calcium, magnesium, zinc, copper and iron concentrations of elements in 24-h urine and spot urine in hypertensive patients with healthy renal function*. J Trace Elem Med Biol, 2017. **44**: p. 104-108.
7. Frommer, D.J., *Urinary copper excretion and hepatic copper concentrations in liver disease*. Digestion, 1981. **21**(4): p. 169-78.
8. El Balkhi, S., et al., *Relative exchangeable copper: a new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis*. Clin Chim Acta, 2011. **412**(23-24): p. 2254-60.
9. Moini, M., U. To, and M.L. Schilsky, *Recent advances in Wilson disease*. Transl Gastroenterol Hepatol, 2021. **6**: p. 21.
10. Compston, A., *Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver, by S. A. Kinnier Wilson, (From the National Hospital, and the Laboratory of the National Hospital, Queen Square, London)* Brain 1912: 34; 295-509. Brain, 2009. **132**(Pt 8): p. 1997-2001.
11. Glazebrook, A.J., *Wilson's Disease*. Edinburgh Medical Journal, 1945. **52**(2): p. 83-87.
12. Cumings, J.N., *The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepato-lenticular degeneration*. Brain, 1948. **71**(Pt. 4): p. 410-5.
13. Mohr, I. and K.H. Weiss, *Biochemical Markers for the Diagnosis and Monitoring of Wilson Disease*. Clin Biochem Rev, 2019. **40**(2): p. 59-77.
14. DuBois, R.S., et al., *Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease*. Lancet, 1971. **1**(7698): p. 505-8.
15. Hall, H.C., *La Degenerescence Hepato-Lenticulaire, Maladie de Wilson. Pseudo-sclerose*. The Journal of Nervous and Mental Disease, 1922. **55**(3).
16. Bearn, A.G., *Genetic and biochemical aspects of Wilson's disease*. The American Journal of Medicine, 1953. **15**(4): p. 442-449.
17. Petrukhin, K., et al., *Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene*. Nat Genet, 1993. **5**(4): p. 338-43.
18. Liu, J., et al., *Epidemiology, diagnosis, and treatment of Wilson's disease*. Intractable & Rare Diseases Research, 2017. **6**(4): p. 249-255.
19. Coffey, A.J., et al., *A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom*. Brain, 2013. **136**(Pt 5): p. 1476-87.
20. Dedoussis, G.V., et al., *Wilson disease: high prevalence in a mountainous area of Crete*. Ann Hum Genet, 2005. **69**(Pt 3): p. 268-74.
21. Collet, C., et al., *High genetic carrier frequency of Wilson's disease in France: discrepancies with clinical prevalence*. BMC Med Genet, 2018. **19**(1): p. 143.

22. Członkowska, A., et al., *Wilson's disease-cause of mortality in 164 patients during 1992-2003 observation period*. J Neurol, 2005. **252**(6): p. 698-703.
23. Svetel, M., et al., *Long-term outcome in Serbian patients with Wilson disease*. Eur J Neurol, 2009. **16**(7): p. 852-7.
24. Beinhardt, S., et al., *Long-term outcomes of patients with Wilson disease in a large Austrian cohort*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014. **12**(4): p. 683-9.
25. Dzieżyc, K., et al., *Compliant treatment with anti-copper agents prevents clinically overt Wilson's disease in pre-symptomatic patients*. Eur J Neurol, 2014. **21**(2): p. 332-7.
26. Bandmann, O., K.H. Weiss, and S.G. Kaler, *Wilson's disease and other neurological copper disorders*. Lancet Neurol, 2015. **14**(1): p. 103-13.
27. Institute of Medicine Panel on, M., in *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. 2001, National Academies Press (US)

Copyright 2001 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.: Washington (DC).

28. Axelsen, K.B. and M.G. Palmgren, *Evolution of substrate specificities in the P-type ATPase superfamily*. J Mol Evol, 1998. **46**(1): p. 84-101.
29. Christodoulou, J., et al., *Early treatment of Menkes disease with parenteral copper-histidine: long-term follow-up of four treated patients*. Am J Med Genet, 1998. **76**(2): p. 154-64.
30. Tümer, Z. and N. Horn, *Menkes disease: recent advances and new aspects*. J Med Genet, 1997. **34**(4): p. 265-74.
31. Faa, G., et al., *Uneven copper distribution in the human newborn liver*. Hepatology, 1987. **7**(5): p. 838-42.
32. Ma, J. and N.M. Betts, *Zinc and copper intakes and their major food sources for older adults in the 1994-96 continuing survey of food intakes by individuals (CSFII)*. J Nutr, 2000. **130**(11): p. 2838-43.
33. Cousins, R.J. and J.P. Liuzzi, *Chapter 61 - Trace Metal Absorption and Transport, in Physiology of the Gastrointestinal Tract (Sixth Edition)*, H.M. Said, Editor. 2018, Academic Press. p. 1485-1498.
34. Nose, Y., et al., *Ctr1 is an apical copper transporter in mammalian intestinal epithelial cells in vivo that is controlled at the level of protein stability*. J Biol Chem, 2010. **285**(42): p. 32385-92.
35. Gupta, A. and S. Lutsenko, *Human copper transporters: mechanism, role in human diseases and therapeutic potential*. Future Med Chem, 2009. **1**(6): p. 1125-42.
36. Levy, A.R., et al., *Ctr1 Intracellular Loop Is Involved in the Copper Transfer Mechanism to the Atox1 Metallochaperone*. J Phys Chem B, 2016. **120**(48): p. 12334-12345.
37. Chun, H., et al., *Organ-specific regulation of ATP7A abundance is coordinated with systemic copper homeostasis*. Scientific reports, 2017. **7**(1): p. 12001-12001.
38. Gordon, D.T., A.S. Leinart, and R.J. Cousins, *Portal copper transport in rats by albumin*. Am J Physiol, 1987. **252**(3 Pt 1): p. E327-33.
39. Liu, N., et al., *Transcuprein is a macroglobulin regulated by copper and iron availability*. J Nutr Biochem, 2007. **18**(9): p. 597-608.
40. Neumann, P.Z. and A. Sass-Kortsak, *The State of Copper in Human Serum: Evidence for an Amino Acid-bound Fraction*. The Journal of Clinical Investigation, 1967. **46**(4): p. 646-658.
41. Lee, J., J.R. Prohaska, and D.J. Thiele, *Essential role for mammalian copper transporter Ctr1 in copper homeostasis and embryonic development*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(12): p. 6842-7.



42. Kuo, Y.M., et al., *The copper transporter CTR1 provides an essential function in mammalian embryonic development*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(12): p. 6836-41.
43. van Dongen, E.M., L.W. Klomp, and M. Merks, *Copper-dependent protein-protein interactions studied by yeast two-hybrid analysis*. Biochem Biophys Res Commun, 2004. **323**(3): p. 789-95.
44. Cater, M.A., et al., *ATP7B mediates vesicular sequestration of copper: insight into biliary copper excretion*. Gastroenterology, 2006. **130**(2): p. 493-506.
45. Nagano, K., et al., *Intracellular distribution of the Wilson's disease gene product (ATPase7B) after in vitro and in vivo exogenous expression in hepatocytes from the LEC rat, an animal model of Wilson's disease*. Hepatology, 1998. **27**(3): p. 799-807.
46. Pfeiffer, R.F., *Wilson's Disease*. Semin Neurol, 2007. **27**(2): p. 123-32.
47. Møller, L.B., et al., *Homozygosity for a gross partial gene deletion of the C-terminal end of ATP7B in a Wilson patient with hepatic and no neurological manifestations*. Am J Med Genet A, 2005. **138**(4): p. 340-3.
48. Stenson, P.D., et al., *Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update*. Hum Mutat, 2003. **21**(6): p. 577-81.
49. Park, S., et al., *Identification of novel ATP7B gene mutations and their functional roles in Korean patients with Wilson disease*. Hum Mutat, 2007. **28**(11): p. 1108-13.
50. Członkowska, A., et al., *Wilson disease*. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**(1): p. 21.
51. Mounajjed, T., et al., *Revisiting the topic of histochemically detectable copper in various liver diseases with special focus on venous outflow impairment*. Am J Clin Pathol, 2013. **139**(1): p. 79-86.
52. Lang, P.A., et al., *Liver cell death and anemia in Wilson disease involve acid sphingomyelinase and ceramide*. Nat Med, 2007. **13**(2): p. 164-70.
53. Huster, D., *Structural and metabolic changes in Atp7b-/- mouse liver and potential for new interventions in Wilson's disease*. Ann N Y Acad Sci, 2014. **1315**: p. 37-44.
54. Sternlieb, I., *Mitochondrial and fatty changes in hepatocytes of patients with Wilson's disease*. Gastroenterology, 1968. **55**(3): p. 354-67.
55. Scheiber, I.F., R. Brůha, and P. Dušek, *Pathogenesis of Wilson disease*. Handb Clin Neurol, 2017. **142**: p. 43-55.
56. Letelier, M.E., et al., *Mechanisms underlying iron and copper ions toxicity in biological systems: Pro-oxidant activity and protein-binding effects*. Chem Biol Interact, 2010. **188**(1): p. 220-7.
57. Mufti, A.R., et al., *XIAP Is a copper binding protein deregulated in Wilson's disease and other copper toxicosis disorders*. Mol Cell, 2006. **21**(6): p. 775-85.
58. Mikol, J., et al., *Extensive cortico-subcortical lesions in Wilson's disease: clinico-pathological study of two cases*. Acta Neuropathol, 2005. **110**(5): p. 451-8.
59. Horoupian, D.S., I. Sternlieb, and I.H. Scheinberg, *Neuropathological findings in penicillamine-treated patients with Wilson's disease*. Clin Neuropathol, 1988. **7**(2): p. 62-7.
60. Scheiber, I.F. and R. Dringen, *Copper-treatment increases the cellular GSH content and accelerates GSH export from cultured rat astrocytes*. Neurosci Lett, 2011. **498**(1): p. 42-6.
61. Bertrand, E., et al., *Neuropathological analysis of pathological forms of astroglia in Wilson's disease*. Folia Neuropathol, 2001. **39**(2): p. 73-9.
62. Meenakshi-Sundaram, S., et al., *Wilson's disease: a clinico-neuropathological autopsy study*. J Clin Neurosci, 2008. **15**(4): p. 409-17.
63. Dusek, P., et al., *Brain iron accumulation in Wilson disease: a post mortem 7 Tesla MRI - histopathological study*. Neuropathol Appl Neurobiol, 2017. **43**(6): p. 514-532.

64. Svetel, M., et al., *Dystonia in Wilson's disease*. *Mov Disord*, 2001. **16**(4): p. 719-23.
65. Iwański, S., et al., *Diverse attention deficits in patients with neurologically symptomatic and asymptomatic Wilson's disease*. *Neuropsychology*, 2015. **29**(1): p. 25-30.
66. Ala, A., et al., *Wilson disease in septuagenarian siblings: Raising the bar for diagnosis*. *Hepatology*, 2005. **41**(3): p. 668-70.
67. Członkowska, A., M. Rodo, and G. Gromadzka, *Late onset Wilson's disease: therapeutic implications*. *Mov Disord*, 2008. **23**(6): p. 896-8.
68. Weiss, K.H., *Wilson Disease*, in *GeneReviews*(®), M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.: Seattle (WA).

69. *EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease*. *J Hepatol*, 2012. **56**(3): p. 671-85.
70. Ferenci, P., *Pathophysiology and clinical features of Wilson disease*. *Metab Brain Dis*, 2004. **19**(3-4): p. 229-39.
71. Eisenbach, C., et al., *Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease*. *World J Gastroenterol*, 2007. **13**(11): p. 1711-4.
72. Walshe, J.M. and A.K. Dixon, *Dangers of non-compliance in Wilson's disease*. *Lancet*, 1986. **1**(8485): p. 845-7.
73. Walshe, J.M., *Copper: its role in the pathogenesis of liver disease*. *Semin Liver Dis*, 1984. **4**(3): p. 252-63.
74. van Meer, S., et al., *No increased risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis due to Wilson disease during long-term follow-up*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015. **30**(3): p. 535-9.
75. Pfeiffenberger, J., et al., *Hepatobiliary malignancies in Wilson disease*. *Liver Int*, 2015. **35**(5): p. 1615-22.
76. Kalita, J., et al., *Neuropsychiatric Manifestations of Wilson Disease: Correlation with MRI and Glutamate Excitotoxicity*. *Mol Neurobiol*, 2021. **58**(11): p. 6020-6031.
77. Lorincz, M.T., *Neurologic Wilson's disease*. *Ann N Y Acad Sci*, 2010. **1184**: p. 173-87.
78. Litwin, T., et al., *Psychiatric disturbances as a first clinical symptom of Wilson's disease - case report*. *Psychiatr Pol*, 2016. **50**(2): p. 337-344.
79. van Wassenaeer-van Hall, H.N., et al., *Wilson disease: findings at MR imaging and CT of the brain with clinical correlation*. *Radiology*, 1996. **198**(2): p. 531-6.
80. Prashanth, L.K., et al., *Do MRI features distinguish Wilson's disease from other early onset extrapyramidal disorders? An analysis of 100 cases*. *Mov Disord*, 2010. **25**(6): p. 672-8.
81. Dening, T.R. and G.E. Berrios, *Wilson's disease: a longitudinal study of psychiatric symptoms*. *Biol Psychiatry*, 1990. **28**(3): p. 255-65.
82. Merle, U., et al., *Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study*. *Gut*, 2007. **56**(1): p. 115-20.
83. Ferenci, P., et al., *Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's Disease*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005. **3**(8): p. 811-8.
84. Akil, M. and G.J. Brewer, *Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease*. *Adv Neurol*, 1995. **65**: p. 171-8.
85. Seniów, J., et al., *Cognitive functioning in neurologically symptomatic and asymptomatic forms of Wilson's disease*. *Mov Disord*, 2002. **17**(5): p. 1077-83.
86. Członkowska, A. and T. Litwin, *Wilson disease - currently used anticopper therapy*. *Handb Clin Neurol*, 2017. **142**: p. 181-191.
87. Wiebers, D.O., R.W. Hollenhorst, and N.P. Goldstein, *The ophthalmologic manifestations of Wilson's disease*. *Mayo Clin Proc*, 1977. **52**(7): p. 409-16.

88. Steindl, P., et al., *Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge*. Gastroenterology, 1997. **113**(1): p. 212-8.
89. Gow, P.J., et al., *Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades*. Gut, 2000. **46**(3): p. 415-9.
90. Dusek, P., T. Litwin, and A. Czlonkowska, *Wilson disease and other neurodegenerations with metal accumulations*. Neurol Clin, 2015. **33**(1): p. 175-204.
91. Langwińska-Wośko, E., et al., *Optical coherence tomography and electrophysiology of retinal and visual pathways in Wilson's disease*. Metab Brain Dis, 2016. **31**(2): p. 405-15.
92. Cairns, J.E., H.P. Williams, and J.M. Walshe, "Sunflower cataract" in Wilson's disease. Br Med J, 1969. **3**(5662): p. 95-6.
93. Czlonkowska, A., *A study of haemolysis in Wilson's disease*. J Neurol Sci, 1972. **16**(3): p. 303-14.
94. Czlonkowska, A., et al., *Clinical features of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome in undiagnosed Wilson disease: report of two cases*. Arch Gynecol Obstet, 2010. **281**(1): p. 129-34.
95. Krysiak, R., G. Handzlik-Orlik, and B. Okopien, *Endocrine symptoms as the initial manifestation of Wilson's disease*. Yale J Biol Med, 2012. **85**(2): p. 249-54.
96. Azizi, E., G. Eshel, and M. Aladjem, *Hypercalciuria and nephrolithiasis as a presenting sign in Wilson disease*. Eur J Pediatr, 1989. **148**(6): p. 548-9.
97. Nakada, S.Y., M.R. Brown, and R. Rabinowitz, *Wilson's disease presenting as symptomatic urolithiasis: a case report and review of the literature*. J Urol, 1994. **152**(3): p. 978-9.
98. Factor, S.M., et al., *The cardiomyopathy of Wilson's disease. Myocardial alterations in nine cases*. Virchows Arch A Pathol Anat Histol, 1982. **397**(3): p. 301-11.
99. Chu, C.C., C.C. Huang, and N.S. Chu, *Recurrent hypokalemic muscle weakness as an initial manifestation of Wilson's disease*. Nephron, 1996. **73**(3): p. 477-9.
100. Golding, D.N. and J.M. Walshe, *Arthropathy of Wilson's disease. Study of clinical and radiological features in 32 patients*. Ann Rheum Dis, 1977. **36**(2): p. 99-111.
101. Carpenter, T.O., D.L. Carnes, Jr., and C.S. Anast, *Hypoparathyroidism in Wilson's disease*. N Engl J Med, 1983. **309**(15): p. 873-7.
102. Weizman, Z., et al., *Wilson's disease associated with pancreatitis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1988. **7**(6): p. 931-3.
103. Klee, J.G., *Undiagnosed Wilson's disease as cause of unexplained miscarriage*. Lancet, 1979. **2**(8139): p. 423.
104. Tarnacka, B., et al., *Procreation ability in Wilson's disease*. Acta Neurol Scand, 2000. **101**(6): p. 395-8.
105. Ferenci, P., et al., *Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease*. Liver Int, 2003. **23**(3): p. 139-42.
106. Poujois, A. and F. Woimant, *Wilson's disease: A 2017 update*. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2018. **42**(6): p. 512-520.
107. Roeser, H.P., et al., *The role of ceruloplasmin in iron metabolism*. J Clin Invest, 1970. **49**(12): p. 2408-17.
108. Gibbs, K. and J.M. Walshe, *A study of the caeruloplasmin concentrations found in 75 patients with Wilson's disease, their kinships and various control groups*. Q J Med, 1979. **48**(191): p. 447-63.
109. Walshe, J.M., *Wilson's disease: the importance of measuring serum caeruloplasmin non-immunologically*. Ann Clin Biochem, 2003. **40**(Pt 2): p. 115-21.
110. Macintyre, G., et al., *Value of an enzymatic assay for the determination of serum ceruloplasmin*. J Lab Clin Med, 2004. **144**(6): p. 294-301.

111. Merle, U., et al., *Serum ceruloplasmin oxidase activity is a sensitive and highly specific diagnostic marker for Wilson's disease*. J Hepatol, 2009. **51**(5): p. 925-30.
112. Kelly, D., et al., *The Clinical Utility of a Low Serum Ceruloplasmin Measurement in the Diagnosis of Wilson Disease*. Ir Med J, 2016. **109**(1): p. 341-3.
113. Sherlock, S. and J. Dooley, *Diseases of the liver and biliary system*. 2008: John Wiley & Sons.
114. Harris, Z.L., L.W. Klomp, and J.D. Gitlin, *Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis*. Am J Clin Nutr, 1998. **67**(5 Suppl): p. 972s-977s.
115. Gromadzka, G., et al., *Middle-aged heterozygous carriers of Wilson's disease do not present with significant phenotypic deviations related to copper metabolism*. J Genet, 2010. **89**(4): p. 463-7.
116. Poujois, A., J. Poupon, and F. Woimant, *Chapter 22 - Direct Determination of Non-Ceruloplasmin-Bound Copper in Plasma*, in *Clinical and Translational Perspectives on WILSON DISEASE*, N. Kerkar and E.A. Roberts, Editors. 2019, Academic Press. p. 249-255.
117. McMillin, G.A., J.J. Travis, and J.W. Hunt, *Direct measurement of free copper in serum or plasma ultrafiltrate*. Am J Clin Pathol, 2009. **131**(2): p. 160-5.
118. Poujois, A. and F. Woimant, *Challenges in the diagnosis of Wilson disease*. Ann Transl Med, 2019. **7**(Suppl 2): p. S67.
119. Woimant, F., N. Djebrani-Oussedik, and A. Poujois, *New tools for Wilson's disease diagnosis: exchangeable copper fraction*. Ann Transl Med, 2019. **7**(Suppl 2): p. S70.
120. Twomey, P.J., et al., *Non-ceruloplasmin-bound copper in routine clinical practice in different laboratories*. J Trace Elem Med Biol, 2008. **22**(1): p. 50-3.
121. Walshe, J.M., *Monitoring copper in Wilson's disease*. Adv Clin Chem, 2010. **50**: p. 151-63.
122. Twomey, P.J., et al., *Limitations of non-ceruloplasmin-bound copper in routine clinical practice*. Gut, 2007. **56**(1): p. 154.
123. Poujois, A., et al., *Exchangeable copper: a reflection of the neurological severity in Wilson's disease*. Eur J Neurol, 2017. **24**(1): p. 154-160.
124. Tu, J.B. and R.Q. Blackwell, *Studies on levels of penicillamine-induced cupriuresis in heterozygotes of Wilson's disease*. Metabolism, 1967. **16**(6): p. 507-13.
125. Sánchez-Albisua, I., et al., *A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1999. **28**(2): p. 186-90.
126. Giacchino, R., et al., *Syndromic variability of Wilson's disease in children. Clinical study of 44 cases*. Ital J Gastroenterol Hepatol, 1997. **29**(2): p. 155-61.
127. Dhawan, A., et al., *Wilson's disease in children: 37-Year experience and revised King's score for liver transplantation*. Liver Transplantation, 2005. **11**(4): p. 441-448.
128. Nagral, A., et al., *Wilson's Disease: Clinical Practice Guidelines of the Indian National Association for Study of the Liver, the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and the Movement Disorders Society of India*. J Clin Exp Hepatol, 2019. **9**(1): p. 74-98.
129. Ludwig, J., T.P. Moyer, and J. Rakela, *The liver biopsy diagnosis of Wilson's disease. Methods in pathology*. Am J Clin Pathol, 1994. **102**(4): p. 443-6.
130. Tanner, M.S., *Indian childhood cirrhosis and Tyrolean childhood cirrhosis. Disorders of a copper transport gene?* Adv Exp Med Biol, 1999. **448**: p. 127-37.
131. Roberts, E.A. and D.W. Cox, *Wilson disease*. Baillieres Clin Gastroenterol, 1998. **12**(2): p. 237-56.
132. Ferenci, P., *Wilson's Disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005. **3**(8): p. 726-33.

133. Roberts, E.A. and M.L. Schilsky, *Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update*. Hepatology, 2008. **47**(6): p. 2089-111.
134. Wiggelinkhuizen, M., et al., *Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2009. **29**(9): p. 947-58.
135. Weiss, K.H., et al., *Bis-choline tetrathiomolybdate in patients with Wilson's disease: an open-label, multicentre, phase 2 study*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017. **2**(12): p. 869-876.
136. Brewer, G.J., et al., *Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy*. Arch Neurol, 2003. **60**(3): p. 379-85.
137. Scheinberg, I.H., M.E. Jaffe, and I. Sternlieb, *The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease*. N Engl J Med, 1987. **317**(4): p. 209-13.
138. Scheinberg, I.H., et al., *Penicillamine may detoxify copper in Wilson's disease*. Lancet, 1987. **2**(8550): p. 95.
139. Roberts, E.A. and M.L. Schilsky, *A practice guideline on Wilson disease*. Hepatology, 2003. **37**(6): p. 1475-92.
140. Gibbs, K. and J.M. Walshe, *Studies with 35S-labelled DL-penicillamine in patients with Wilson's disease*. Q J Med, 1971. **40**(158): p. 275-87.
141. Bonis, P.A., S.L. Friedman, and M.M. Kaplan, *Is liver fibrosis reversible?* N Engl J Med, 2001. **344**(6): p. 452-4.
142. Walshe, J.M., *Copper chelation in patients with Wilson's disease. A comparison of penicillamine and triethylene tetramine dihydrochloride*. Q J Med, 1973. **42**(167): p. 441-52.
143. Czlonkowska, A., J. Gajda, and M. Rodo, *Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate*. J Neurol, 1996. **243**(3): p. 269-73.
144. Hall, C.L., et al., *Natural course of penicillamine nephropathy: a long term study of 33 patients*. Br Med J (Clin Res Ed), 1988. **296**(6629): p. 1083-6.
145. Coatesworth, A.P., et al., *A case of systemic pseudo-pseudoxanthoma elasticum with diverse symptomatology caused by long-term penicillamine use*. J Clin Pathol, 1998. **51**(2): p. 169-71.
146. Narron, G.H., et al., *Penicillamine-induced pseudoxanthoma elasticum-like skin changes requiring rhytidectomy*. Ann Plast Surg, 1992. **29**(4): p. 367-70.
147. Brewer, G.J. and V. Yuzbasiyan-Gurkan, *Wilson disease*. Medicine (Baltimore), 1992. **71**(3): p. 139-64.
148. Brewer, G.J., et al., *Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy*. Arch Neurol, 1987. **44**(5): p. 490-3.
149. Pall, H.S., A.C. Williams, and D.R. Blake, *Deterioration of Wilson's disease following the start of penicillamine therapy*. Arch Neurol, 1989. **46**(4): p. 359-61.
150. Gibbs, K. and J.M. Walshe, *PENICILLAMINE AND PYRIDOXINE REQUIREMENTS IN MAN*. The Lancet, 1966. **287**(7430): p. 175-179.
151. Aggarwal, A. and M. Bhatt, *Advances in Treatment of Wilson Disease*. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2018. **8**: p. 525.
152. Dubois, R.S., D.O. Rodgerson, and K.M. Hambidge, *Treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine hydrochloride (Trientine)*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1990. **10**(1): p. 77-81.
153. Perry, A.R., et al., *Acquired sideroblastic anaemia induced by a copper-chelating agent*. Int J Hematol, 1996. **64**(1): p. 69-72.

154. River, Y., et al., *Superficial hemosiderosis of the central nervous system*. *Mov Disord*, 1994. **9**(5): p. 559-62.
155. Arnon, R., et al., *Wilson disease in children: serum aminotransferases and urinary copper on triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) treatment*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007. **44**(5): p. 596-602.
156. Yuzbasiyan-Gurkan, V., et al., *Treatment of Wilson's disease with zinc: X. Intestinal metallothionein induction*. *J Lab Clin Med*, 1992. **120**(3): p. 380-6.
157. Cousins, R.J., *Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin*. *Physiol Rev*, 1985. **65**(2): p. 238-309.
158. Brewer, G.J., et al., *Treatment of Wilson's disease with zinc: XV long-term follow-up studies*. *J Lab Clin Med*, 1998. **132**(4): p. 264-78.
159. Lang, C.J., et al., *Fatal deterioration of Wilson's disease after institution of oral zinc therapy*. *Arch Neurol*, 1993. **50**(10): p. 1007-8.
160. Walshe, J.M. and N.A. Munro, *Zinc-induced deterioration in Wilson's disease aborted by treatment with penicillamine, dimercaprol, and a novel zero copper diet*. *Arch Neurol*, 1995. **52**(1): p. 10-1.
161. Brewer, G.J., et al., *Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate. I. Initial therapy in 17 neurologically affected patients*. *Arch Neurol*, 1994. **51**(6): p. 545-54.
162. Brewer, G.J., et al., *Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease*. *Arch Neurol*, 2006. **63**(4): p. 521-7.
163. Russell, K., et al., *Dietary copper restriction in Wilson's disease*. *Eur J Clin Nutr*, 2018. **72**(3): p. 326-331.
164. Khanna, A., et al., *Liver transplantation for metabolic liver diseases*. *Surg Clin North Am*, 1999. **79**(1): p. 153-62, ix.
165. Dhawan, A., et al., *Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2005. **11**(4): p. 441-8.
166. Nazer, H., et al., *Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index*. *Gut*, 1986. **27**(11): p. 1377-81.
167. Bellary, S., T. Hassanein, and D.H. Van Thiel, *Liver transplantation for Wilson's disease*. *J Hepatol*, 1995. **23**(4): p. 373-81.
168. Schumacher, G., et al., *Liver transplantation in neurologic Wilson's disease*. *Transplant Proc*, 2001. **33**(1-2): p. 1518-9.
169. Schilsky, M.L., *Wilson Disease: Diagnosis, Treatment, and Follow-up*. *Clin Liver Dis*, 2017. **21**(4): p. 755-767.
170. Guillaud, O., et al., *Relative exchangeable copper: A valuable tool for the diagnosis of Wilson disease*. *Liver Int*, 2018. **38**(2): p. 350-357.
171. Schmitt, F., et al., *Evolution of exchangeable copper and relative exchangeable copper through the course of Wilson's disease in the Long Evans Cinnamon rat*. *PLoS One*, 2013. **8**(12): p. e82323.
172. Heissat, S., et al., *Evaluation of the accuracy of exchangeable copper and relative exchangeable copper (REC) in a mouse model of Wilson's disease*. *J Trace Elem Med Biol*, 2018. **50**: p. 652-657.
173. Jacquelet, E., et al., *Adherence to treatment, a challenge even in treatable metabolic rare diseases: A cross sectional study of Wilson's disease*. *J Inherit Metab Dis*, 2021. **44**(6): p. 1481-1488.
174. Trocello, J.M., et al., *Relative exchangeable copper: a promising tool for family screening in Wilson disease*. *Mov Disord*, 2014. **29**(4): p. 558-62.

175. Pavlides, M., et al., *Multiparametric magnetic resonance imaging for the assessment of non-alcoholic fatty liver disease severity*. Liver Int, 2017. **37**(7): p. 1065-1073.
176. Asbach, P., et al., *Assessment of liver viscoelasticity using multifrequency MR elastography*. Magn Reson Med, 2008. **60**(2): p. 373-9.
177. Catheline, S., et al., *Measuring of viscoelastic properties of homogeneous soft solid using transient elastography: an inverse problem approach*. J Acoust Soc Am, 2004. **116**(6): p. 3734-41.
178. Guo, J., et al., *Fractal network dimension and viscoelastic powerlaw behavior: II. An experimental study of structure-mimicking phantoms by magnetic resonance elastography*. Phys Med Biol, 2012. **57**(12): p. 4041-53.
179. Klatt, D., et al., *Viscoelastic properties of liver measured by oscillatory rheometry and multifrequency magnetic resonance elastography*. Biorheology, 2010. **47**(2): p. 133-41.
180. Vappou, J., C. Maleke, and E.E. Konofagou, *Quantitative viscoelastic parameters measured by harmonic motion imaging*. Phys Med Biol, 2009. **54**(11): p. 3579-94.
181. Doyley, M.M., *Model-based elastography: a survey of approaches to the inverse elasticity problem*. Phys Med Biol, 2012. **57**(3): p. R35-73.
182. Suki, B., A.L. Barabási, and K.R. Lutchen, *Lung tissue viscoelasticity: a mathematical framework and its molecular basis*. J Appl Physiol (1985), 1994. **76**(6): p. 2749-59.
183. Tanter, M., et al. *4J-3 A New Rheological Model Based on Fractional Derivatives for Biological Tissues*. in 2006 IEEE Ultrasonics Symposium. 2006.
184. Klatt, D., et al., *Noninvasive assessment of the rheological behavior of human organs using multifrequency MR elastography: a study of brain and liver viscoelasticity*. Phys Med Biol, 2007. **52**(24): p. 7281-94.
185. Idilman, I.S., et al., *MR elastography of liver: current status and future perspectives*. Abdom Radiol (NY), 2020. **45**(11): p. 3444-3462.
186. Hoffman, D.H., et al., *T1 mapping, T2 mapping and MR elastography of the liver for detection and staging of liver fibrosis*. Abdom Radiol (NY), 2020. **45**(3): p. 692-700.
187. Unal, E., I.S. Idilman, and M. Karçaaltıncaba, *Multiparametric or practical quantitative liver MRI: towards millisecond, fat fraction, kilopascal and function era*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2017. **11**(2): p. 167-182.
188. McDonald, N., et al., *Multiparametric magnetic resonance imaging for quantitation of liver disease: a two-centre cross-sectional observational study*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 9189.
189. Mojtahed, A., et al., *Reference range of liver corrected T1 values in a population at low risk for fatty liver disease-a UK Biobank sub-study, with an appendix of interesting cases*. Abdom Radiol (NY), 2019. **44**(1): p. 72-84.
190. Banerjee, R., et al., *Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease*. J Hepatol, 2014. **60**(1): p. 69-77.
191. İdilman İ, S., et al., *Different forms of iron accumulation in the liver on MRI*. Diagn Interv Radiol, 2016. **22**(1): p. 22-8.
192. Reeder, S.B. and C.B. Sirlin, *Quantification of liver fat with magnetic resonance imaging*. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2010. **18**(3): p. 337-57, ix.
193. Reeder, S.B., et al., *Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy*. J Magn Reson Imaging, 2011. **34**(4): p. 729-749.
194. Reeder, S.B., et al., *Quantification of hepatic steatosis with MRI: the effects of accurate fat spectral modeling*. J Magn Reson Imaging, 2009. **29**(6): p. 1332-9.
195. Yokoo, T., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and fat-grading accuracy of low-flip-angle multiecho gradient-recalled-echo MR imaging at 1.5 T*. Radiology, 2009. **251**(1): p. 67-76.

196. Boga, S., A. Ala, and M.L. Schilsky, *Hepatic features of Wilson disease*. *Handb Clin Neurol*, 2017. **142**: p. 91-99.
197. Mulligan, C. and J.M. Bronstein, *Wilson Disease: An Overview and Approach to Management*. *Neurol Clin*, 2020. **38**(2): p. 417-432.
198. Lorente-Arencibia, P., et al., *Wilson Disease Prevalence: Discrepancy Between Clinical Records, Registries and Mutation Carrier Frequency*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2022. **74**(2): p. 192-199.
199. Lau, J.Y., et al., *Wilson's disease: 35 years' experience*. *Q J Med*, 1990. **75**(278): p. 597-605.
200. Wilson, D.C., et al., *Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children*. *J Pediatr*, 2000. **137**(5): p. 719-22.
201. Lin, L.J., et al., *Comprehensive analysis on clinical features of Wilson's disease: an experience over 28 years with 133 cases*. *Neurol Res*, 2014. **36**(2): p. 157-63.
202. Saroli Palumbo, C. and M.L. Schilsky, *Clinical practice guidelines in Wilson disease*. *Ann Transl Med*, 2019. **7**(Suppl 2): p. S65.
203. Asadi Pooya, A.A., N.S. Eslami, and M. Haghighat, *Wilson disease in southern Iran*. *Turk J Gastroenterol*, 2005. **16**(2): p. 71-4.
204. Taly, A.B., et al., *Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades*. *Medicine (Baltimore)*, 2007. **86**(2): p. 112-121.
205. Ferenci, P., *Pathophysiology and Clinical Features of Wilson Disease*. *Metabolic Brain Disease*, 2004. **19**(3): p. 229-239.
206. Saito, T., *Presenting symptoms and natural history of Wilson disease*. *Eur J Pediatr*, 1987. **146**(3): p. 261-5.
207. Wiebers, D.O., et al., *Renal stones in Wilson's disease*. *Am J Med*, 1979. **67**(2): p. 249-54.
208. Obrzut, M., et al., *Normative values for magnetic resonance elastography-based liver stiffness in a healthy population*. *Pol Arch Intern Med*, 2019. **129**(5): p. 321-326.
209. Hwang, J., et al., *Diagnostic Performance of Ultrasound Elastography and Serologic Fibrosis Indices for Evaluation of Hepatic Involvement in Wilson Disease*. *J Ultrasound Med*, 2020. **39**(11): p. 2231-2242.
210. Pohl, A., et al., *Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection*. *Am J Gastroenterol*, 2001. **96**(11): p. 3142-6.
211. Westin, J., et al., *A non-invasive fibrosis score predicts treatment outcome in chronic hepatitis C virus infection*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2008. **43**(1): p. 73-80.
212. Hussain, A., M.A. Gul, and M.U. Khalid, *Validation of Novel Fibrosis Index (NFI) for assessment of liver fibrosis: comparison with transient elastography (FibroScan)*. *BMJ Open Gastroenterol*, 2019. **6**(1): p. e000316.
213. Liang, C.F., et al., *[Analysis of liver pathological characteristics and exploration of noninvasive markers of liver fibrosis in children with chronic hepatitis B]*. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2021. **29**(6): p. 551-557.
214. Pencheva, B., et al., *Reference Values of Certain Serum Indicators of Liver Fibrosis*. *Clin Lab*, 2017. **63**(11): p. 1793-1800.
215. He, T., et al., *FibroScan Detection of Fatty Liver/Liver Fibrosis in 2266 Cases of Chronic Hepatitis B*. *J Clin Transl Hepatol*, 2020. **8**(2): p. 113-119.
216. Chan, Y.J., et al., *Association between liver stiffness measurement by transient elastography and chronic kidney disease*. *Medicine (Baltimore)*, 2022. **101**(4): p. e28658.



217. Bataller, R. and D.A. Brenner, *Liver fibrosis*. The Journal of clinical investigation, 2005. **115**(2): p. 209-218.
218. Wu, T., et al., *Varied Relationship of Lipid and Lipoprotein Profiles to Liver Fat Content in Phenotypes of Metabolic Associated Fatty Liver Disease*. Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 691556.
219. Squitti, R., et al., *Copper dyshomeostasis in Wilson disease and Alzheimer's disease as shown by serum and urine copper indicators*. J Trace Elem Med Biol, 2018. **45**: p. 181-188.
220. El Balkhi, S., et al., *Determination of ultrafiltrable and exchangeable copper in plasma: stability and reference values in healthy subjects*. Anal Bioanal Chem, 2009. **394**(5): p. 1477-84.
221. Tinaz, S., et al., *Structural and functional brain changes in hepatic and neurological Wilson disease*. Brain Imaging Behav, 2021. **15**(5): p. 2269-2282.
222. Pfeiffenberger, J., et al., *Long-term evaluation of urinary copper excretion and non-caeruloplasmin associated copper in Wilson disease patients under medical treatment*. J Inherit Metab Dis, 2019. **42**(2): p. 371-380.
223. Bush, J.A., et al., *Studies on copper metabolism. XIV. Radioactive copper studies in normal subjects and in patients with hepatolenticular degeneration*. J Clin Invest, 1955. **34**(12): p. 1766-78.
224. Gubler, C.J., et al., *Studies on copper metabolism. IX. The transportation of copper in blood*. J Clin Invest, 1953. **32**(5): p. 405-14.
225. Morgan, S.M. and N.D. Zantek, *Therapeutic plasma exchange for fulminant hepatic failure secondary to Wilson's disease*. J Clin Apher, 2012. **27**(5): p. 282-6.
226. Asfaha, S., et al., *Plasmapheresis for hemolytic crisis and impending acute liver failure in Wilson disease*. J Clin Apher, 2007. **22**(5): p. 295-8.
227. Ito, S., et al., *Urinary copper excretion in type 2 diabetic patients with nephropathy*. Nephron, 2001. **88**(4): p. 307-12.
228. Del Castillo Busto, M.E., et al., *A fit-for-purpose copper speciation method for the determination of exchangeable copper relevant to Wilson's disease*. Anal Bioanal Chem, 2022. **414**(1): p. 561-573.
229. Daymond, R., et al., *Assay in serum of exchangeable copper and total copper using inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS): development, optimisation and evaluation of a routine procedure*. Scand J Clin Lab Invest, 2020. **80**(8): p. 630-639.
230. Forrer, R., K. Gautschi, and H. Lutz, *Simultaneous measurement of the trace elements Al, As, B, Be, Cd, Co, Cu, Fe, Li, Mn, Mo, Ni, Rb, Se, Sr, and Zn in human serum and their reference ranges by ICP-MS*. Biological Trace Element Research, 2001. **80**(1): p. 77.
231. Wisniewska, M., et al., *Copper to Zinc Ratio as Disease Biomarker in Neonates with Early-Onset Congenital Infections*. Nutrients, 2017. **9**(4).
232. Wiehe, L., et al., *Selenium status in neonates with connatal infection*. Br J Nutr, 2016. **116**(3): p. 504-13.
233. Hammadah, M., et al., *Prognostic Value of Elevated Serum Ceruloplasmin Levels in Patients With Heart Failure*. Journal of Cardiac Failure, 2014. **20**(12): p. 946-952.
234. Yang, T.H., et al., *Increased inflammation in rheumatoid arthritis patients living where farm soils contain high levels of copper*. J Formos Med Assoc, 2016. **115**(11): p. 991-996.
235. Turnlund, J.R., et al., *Long-term high copper intake: effects on indexes of copper status, antioxidant status, and immune function in young men*. Am J Clin Nutr, 2004. **79**(6): p. 1037-44.
236. Uauy, R., M. Olivares, and M. Gonzalez, *Essentiality of copper in humans*. The American Journal of Clinical Nutrition, 1998. **67**(5): p. 952S-959S.

237. Peng, Y.-F., C.-F. Wang, and G.-G. Pan, *Relation of serum  $\gamma$ -glutamyl transferase activity with copper in an adult population*. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2017. **55**(12): p. 1907-1911.
238. Song, D., et al., *Retinoids rescue ceruloplasmin secretion and alleviate oxidative stress in Wilson's disease-specific hepatocytes*. *Hum Mol Genet*, 2022.
239. Koenig, G. and S. Seneff, *Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk*. *Dis Markers*, 2015. **2015**: p. 818570.
240. Hoshino, T., et al., *Low serum alkaline phosphatase activity associated with severe Wilson's disease. Is the breakdown of alkaline phosphatase molecules caused by reactive oxygen species?* *Clin Chim Acta*, 1995. **238**(1): p. 91-100.
241. Royer, A. and T. Sharman, *Copper Toxicity*, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

242. Unal, E., I.S. Idilman, and M. Karçaaltıncaba, *Multiparametric or practical quantitative liver MRI: towards millisecond, fat fraction, kilopascal and function era*. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2017. **11**(2): p. 167-182.
243. Brasch, R.C., et al., *Magnetic resonance imaging of transfusional hemosiderosis complicating thalassemia major*. *Radiology*, 1984. **150**(3): p. 767-71.
244. Antunes, C., et al., *Fatty Liver*, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

245. Shiono, Y., et al., *Ultrastructural identification of iron and copper accumulation in the liver of a male patient with Wilson disease*. *Med Electron Microsc*, 2001. **34**(1): p. 54-60.
246. Walshe, J.M. and D.W. Cox, *Effect of treatment of Wilson's disease on natural history of haemochromatosis*. *Lancet*, 1998. **352**(9122): p. 112-3.

## EK-1: Olgu Rapor Formu

### OLGU RAPOR FORMU

#### 1.BÖLÜM

#### DEMOGRAFİK BİLGİLER

Doğum Tarihi:

Cinsiyet:

Meslek:

Doğum Yeri :

#### HASTALIK HİKAYESİ

<b>Wilson Hastalığı Tanı Tarihi:</b>		
<b>Tanı Aldığı Merkez:</b>		
<b>Ailede Wilson Hastalığı Öyküsü :</b>		
<ul style="list-style-type: none"><li>• Yok</li><li>• 1. Derece ( Anne/Baba/Kardeş/Çocuk)</li><li>• 2. Derece (Teyze/Amca/Dayı/Hala)</li><li>• 3.Derece ( Kuzenler)</li></ul>		
<b>Anne-Baba Akraba Evliliği :</b>		
<ul style="list-style-type: none"><li>• Yok</li><li>• 1. Derece Kuzen Evliliği</li><li>• 2. Derece Kuzen Evliliği</li></ul>		
<b>Aile Taraması ile Tanı Almış :</b> Hayır / Evet (Yakınlık derecesi)		
<b>Hepatik Tutulum</b>	<b>VAR</b>	<b>YOK</b>
Asemptomatik Karaciğer Enzim Yükseliği		
Karaciğer Yağlanması		
Kronik Hepatit		
Akut Hepatit		
Siroz		
<b>Nörolojik Tutulum</b>		
Disartri		
Distonik Sendrom		
<ul style="list-style-type: none"><li>• Distoni</li><li>• Koreatetoz</li></ul>		
Parkinson Benzeri Sendrom (Hipokinezi/ Rijidite/ İstirahat/ Tremor)		

<p>Ataksik Sendrom</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• İntansiyonel Tremor</li> <li>• Ataksi)</li> </ul> <p>MR'da Bazal Ganglionlarda Bakır Birikim</p>		
<p><b>Göz Tutulumu</b></p> <p>Kayser-Fleisher Halkası</p> <p>Katarakt</p>		
<p><b>Renal Tutulum</b></p> <p>Renal Tübüler Disfonksiyon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fanconi</li> <li>• Renal Tübüler Asidoz</li> <li>• Aminoasidüri</li> </ul> <p>Böbrek Taşı</p> <p>Akut Böbrek Yetmezliği</p>		
<p><b>Psikiyatrik Tutulum</b></p>		
<p><b>Coombs Negatif Hemolitik Anemi</b></p>		
<p style="text-align: center;"><b>Fizik Muayene</b></p> <p>Siyanoz</p> <p>Solukluk</p> <p>Sarılık</p> <p>Hepatomegali</p> <p>Splenomegali</p> <p>Asit</p> <p>Ensefalopati</p> <p>Diğer</p>		


<b>Eşlik Eden Diğer Hastalıklar</b>	
<b>Aktif Kullandığı İlaçlar</b>	
<b>Wilson Hastalığı için Aktif Kullandığı İlaçlar</b>	

<b>Wilson Hastalığı için Geçmişte Kullandığı İlaçlar</b>	
<b>Karaciğer Nakli</b>	<b>Tarihi:</b> <b>Canlı</b> <b>Kadavra</b>

**2.BÖLÜM**  
**LABORATUAR TEST SONUÇLARI**

	Tanı anında	En Son		Tanı anında	En Son
Hemoglobin			T.Bilirubin		
Hematokrit			D.Bilirubin		
Beyaz Küre			INR		
Trombosit			APTT		
ALT			BUN		
AST			Kreatinin		
ALP			Seruloplazmin		
GGT			Serum Total Bakır		
Total Protein			Serum Serbest Bakır		
Albumin			24 Saatlik İdrar Bakır		
Viral Hepatit Seroloji					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hbs Ag</li> <li>• Anti-Hbs</li> <li>• Anti-Hbc Total</li> <li>• Anti-HAV Total</li> <li>• Anti-HDV Total</li> <li>• Anti-HCV</li> <li>• Anti-HIV</li> </ul>					
Karaciğer Biyopsisi					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doku Bakır</li> <li>• Yağlanma</li> <li>• Mallory Hiyalin</li> <li>• Nükleer Glikojenizasyon</li> <li>• Lipofuskin</li> <li>• Rodanin Boyası</li> <li>• Fibrozis</li> <li>• Orcein Boyası</li> <li>• Kronik Hepatit</li> <li>• Siroz</li> <li>• Nekroz</li> </ul>					
Serum Değişken Bakır Düzeyi					
Serum Göreceli Değişken Bakır Düzeyi					

## EK-2: Turnitin Makbuzu ve Ekran Görüntüsü



### Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: **Bekir Mert Durukan**  
Ödev başlığı: **Wilson Hastalarında Serum Değişken ve Göreceli Değişken B...**  
Gönderi Başlığı: **Wilson Hastalarında Serum Değişken ve Göreceli Değişken B...**  
Dosya adı: **WD\_REC\_tez\_metni\_130422.docx**  
Dosya boyutu: **1.29M**  
Sayfa sayısı: **116**  
Kelime sayısı: **24,704**  
Karakter sayısı: **162,698**  
Gönderim Tarihi: **21-Nis-2022 05:01 ÖS (UTC+0300)**  
Gönderim Numarası: **1816350737**

16

ALFETİM ÖZELİNİN İP HESAPLARI  
GİZLİLİK POLİTİKASI

WILSON HASTALARINDA SERUM DEĞİŞKEN VE GÖRECELİ DEĞİŞKEN BİLEŞENLERİNİN  
SİCİZ YÖNÜNDEN PARAMETRESİZ VE MULTIFAKTÖREL KARAKTERİNE  
BAĞLI OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Bekir Mert DURUKAN

LEMAN AKTİS  
Bilgi ve Yönetim

ANKARA  
2022

Copyright 2022 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.

Wilson Hastalarında Serum Değişken ve Göreceli Değişken Bakır Düzeylerinin Klinik Parametreler ve Multiparametrik Karaciğer MRI Bulgularıyla Karşılaştırılması

ORJİNALLİK RAPORU

% <b>12</b>	% <b>10</b>	% <b>5</b>	% <b>4</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="https://openaccess.hacettepe.edu.tr/8080">openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>2</b>	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>3</b>	<a href="https://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>4</b>	<a href="https://www.openaccess.hacettepe.edu.tr/8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>5</b>	Manel Araoud, Hamida Mhenni, Fadoua Neffati, Olfa Hellara, Wahiba Douki, Hammouda Saffar, Mohamed Fadhel Najjar. "Paraoxonase 1 Activity Could Be A Potential Biomarker For Liver Damage", Research Square Platform LLC, 2022 Yayın	% <b>1</b>
<b>6</b>	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	% <b>1</b>