

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**WILSON HASTALARININ KLİNİK İZLEMİ VE UZUN
DÖNEM TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mehmet SATILMIŞ

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2014

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**WILSON HASTALARININ KLİNİK İZLEMİ VE UZUN
DÖNEM TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mehmet SATILMIŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İnci Nur SALTİK TEMİZEL

ANKARA

2014

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm basamaklarında tecrübe ve bilgisini benimle paylaşan, desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. İnci Nur SALTİK TEMİZEL'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren ve örnek aldığım başta Pediatri Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hasan ÖZEN ve Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Aysel YÜCE olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince gece gündüz omuz omuza beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Ayrıca desteğini ve sevgisini her zaman yanımda hissettiğim eşim Zeynep SATILMIŞ, çocuklarım Elif Rana ve Zal SATILMIŞ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Mehmet Satılmış

Ankara, 2014

ÖZET

Satılmış M.; Wilson Hastalarının Klinik İzlemi ve Uzun Dönem Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014.

Wilson hastalığı (WH); karaciğer, beyin, böbrek ve korneada yoğun miktarda bakır birikmesi sonucu ortaya çıkan, erken tanı alan hastalarda tedavi ile normal bir yaşam sağlanan, siroz geliştikten sonra tanı konulduğunda dahi tedaviye yanıt verebilen kronik bir karaciğer hastalığıdır. Dünya genelinde hastalığın prevalansı 1/30.000 iken taşıyıcı sıklığı 1/90'dır. Hastalığın insidansının ise 1/50.000 ile 1/100.000 doğum arasında olduğu bildirilmektedir. Tanı için seruloplazmin düzeyi, 24 saatlik idrarda bakır atılımı, Kayser-Fleischer halkası varlığı ve karaciğer dokusunda bakır miktar tayini yapılmalıdır. WH'de erken tanı önemli ve tedavi yaşam boyudur. Tedavide amaç bakırın vücutta birikimini azaltmaktır.

Bu çalışmada; kliniğimizde WH tanısı alan ve en az 36 ay izlenen 116 hastanın tanı anındaki klinik ve laboratuvar bulguları, uygulanan tedaviler ve uzun dönem izlem sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada hastaların 64'ü erkek (%55,2) ve ortalama izlem süresi 71,3±38,7 aydır. Tanı konulan en küçük hasta 17 aylıktır. Hastaların %52,6'sının ebeveynleri akraba iken, %45,7'sinin kardeşlerinin en az birinde WH tanısı saptanmıştır. Hastaların %62,9'unda sadece hepatik, %27,6'sında hepatonörolojik, %7,8'inde hepatik ve renal tutulum, 2 hastada ise üç sistemde birlikte (hepatik, nörolojik ve renal) tutulum saptanmıştır. Çalışmada hastaların son kontrol muayenelerinde saptanan hepatomegali, splenomegali, asit, sarılık, Kayser-Fleischer halkası pozitiflik oranları, ortalama ALT-AST-ALP-INR ve total bilirübin düzeyleri, tanı anındaki değerlere göre anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (p<0,05). Ortalama seruloplazmin ve 24 saatlik idrar bakır değerleri ise son kontrolde anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edilmiştir (p<0,05). Karaciğer biyopsisi yapılan 99 hastanın 83 (%84)'ünde karaciğer dokusunda bakır miktarı 250 µgr/gr'ın üzerinde saptanmıştır. Histopatolojik olarak %50,6'sında kronik hepatit, %31,4'ünde siroz ve %6'sında fibröz doku artışı bulunmuştur. Çalışmada hastaların 97 (%83,7)'sine D-penisillamin

ile çinko birlikte başlanmıştır. Tek başına D-penisillamin 7, çinko 2 ve trientin 10 hastaya başlanmıştır. Toplam 10 hastada yan etki gözlenmiş, bunların 8'i D-penisillamin ilişkili, 2'sinin ise trientin ilişkili olduğu saptanmıştır. D-penisillamine bağlı görülen yan etkiler nefrotik sendrom (%25), transaminaz yükselmesi (%25), pansitopeni (%25) ve trombositopeni (%25)'dir. Ayrıca hastalarda proteinüri (%12,5) ve bisitopeni (%12,5) gibi yan etkiler de saptanmıştır. Hastaların 10'una (%8,6) karaciğer nakli yapılmış ve 1 hastaya da nakil önerilmiştir. İzlemede sadece 1 hasta WH'ye bağlı akut karaciğer yetmezliğinden kaybedilmiştir.

Akraba evliliği sıklığı yüksek olan ülkemizde transaminaz yüksekliği, akut ya da kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda ve karaciğer hastalığı yanında nörolojik bulguların eşlik ettiği hastalarda ayırıcı tanıda Wilson hastalığı akla gelmelidir. Aile taramasının önemli olduğu, erken tanı ve tedavinin hayat kurtarıcı olduğu düşünülmektedir. D-penisilamin, trientin gibi şelatör ilaçlar ve çinkonun bazı yan etkileri olsa da hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının düzelmesinde etkin olduğu gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Wilson Hastalığı, uzun dönem izlem, doğal seyir, tedavi, prognoz

ABSTRACT

Satılmış M.; Evaluation of clinical courses and long term treatment outcomes of Wilson's disease cases. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics. Thesis, Ankara, 2014

Wilson's disease (WD) is characterized by degenerative changes in the brain, liver and cornea as a result of excessive accumulation of copper in tissues. While it is known as a chronic liver disease, early diagnosis and treatment of WD may provide a normal life course even in the presence of cirrhosis. World wide prevalence is 1/30.000 and carrier frequency is 1/90. The incidence is estimated as 1/50.000 to 1/100.000 in births. Most common diagnostic tools include; ceruloplasmin level, 24 hour urine copper excretion, presence of Kayser Fleischer ring and detection of liver tissue copper amount. Early diagnosis is particularly important in WD since the treatment maintains lifelong. The treatment aims reducing accumulation of copper in tissues.

In this retrospective study we aimed to evaluate long term treatment outcomes and follow up features as well as initial clinical and laboratory findings in a group of 116 WD cases whom were followed up at least 36 months.

Mean follow up duration was 71,3±38,7 months and 64 (55,2%) of participants were male. The youngest patient with WD diagnosis was 17 months aged. Consanguinity rate was 52,6% while 45,7% of them reported to have at least one brother with WD. Contrary to synchronize involvement of 3 systems (hepatic, neurologic, renal) in 2 cases, single hepatic involvement was seen in 62,9% of them, hepatoneurologic involvement in 27,6% and hepato-renal involvement in 7,8%. Clinical and laboratory features such as hepatomegaly, splenomegaly, ascites, jaundice, presence of Kayser fleischer rings, mean ALT- AST-ALP-INR levels and total bilirubin levels were found to be significantly lower at the last control visit when compared to initial state ($p<0.05$). However mean ceruloplasmin and 24 hour urine copper levels belonging to last control visits were significantly elevated than the initial levels ($p<0,05$). Liver biopsy was done in 99 patients. Hepatic tissue copper values were more than 250 $\mu\text{gr}/\text{gr}$ (normal= ≤ 50 $\mu\text{gr}/\text{gr}$) in 83 (83,8%) of

patients. According to histopathological findings in biopsy 50,6% of cases were detected to had chronic hepatitis, 31,4% cirrhosis and 6% with increased fibrosis. Combination therapy of D-penicillamine and zinc were administered to 83,7% (n=97) of patients. D-penicillamine in 7 patients, zinc in 2 and trientine in 10 patients were used without combination. Adverse effects of drugs were observed in 10 patients. In 8 patients adverse effects were related with the D-penicillamin. These were nephrotic syndrome (25%), hypertransaminasemia (25%), pancytopenia (25%) and trombocytopenia (25%). Moreover some patients were detected to have impairments such as proteinuria (12,5%) and bicytopenia (12,5%). 10 of patients (8,6%) had been performed liver transplantation and 1 was suggested to have transplantation. During follow up only 1 (0,9%) case died due to acute liver failure caused by WD.

Owing to the high frequency of consanguinity in our country, it is imperative to consider WD in differential diagnosis of children with acute or chronic liver diseases and corresponding neurologic impairments as well as increased transaminases. Moreover family screenings are crucial in terms of establishing early diagnosis and treatment of WD. Despite their some adverse effects D-penicillamine, trientin and zinc are beneficial drugs for recovery of clinical and laboratory findings.

Key Words: Wilson Disease, long term follow up, natural progression, treatment, prognosis

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	
ÖZET	
ABSTRACT	
İÇİNDEKİLER	
KISALTMALAR	
TABLolar DİZİNİ	
ŞEKİLLER DİZİNİ	
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Bakır Metabolizması	3
2.3. Genetik	8
2.4. Hastalığın Doğal Seyri	8
2.5. Klinik Bulgular	9
2.5.1. Hepatik Bulgular	10
2.5.2. Nöropsikiyatrik Bulgular	11
2.5.3. Göz Bulguları	13
2.5.4. Renal Bulgular	14
2.5.5. Kardiyak Bulgular	14
2.5.6. Hematolojik Bulgular	14
2.5.7. Kemik Bulgular	15
2.5.8. Diğer Bulgular	15
2.6. Tanı	15
2.6.1. Biyokimyasal Testler	18
2.6.2. Serum Serüloplazmin Düzeyi	18
2.6.3. Ürik Asit Düzeyi	18
2.6.4. Serum Bakır	18
2.6.5. İdrar Bakır Düzeyi	19
2.6.6. Hepatik Parenkimal Bakır Konsantrasyonu	19
2.6.7. Karaciğer Biyopsi Bulguları	20

2.6.8. Genetik Çalışmalar	20
2.6.9. Radyolojik Yöntemler	21
2.7. Tanı Kriterleri	22
2.8. Tedavi	22
2.8.1. Medikal Tedavi	22
2.8.2. Karaciğer Nakli	25
2.8.3. Gen Tedavisi	27
2.8.4. İzole Hepatosit Transplantasyonu	27
2.8.5. Özel Durumlarda Tedavi	27
2.9. Tedavinin Hedefleri	28
3. HASTALAR VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	69
7. KAYNAKLAR	74

KISALTMALAR

aPTT	: aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AKY	: Akut Karaciğer Yetmezliği
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BT	: Beyin tomografisi
Cu	: Bakır
CPN	: Seruloplazmin
DPA	: D-penisillamin
EKG	: Elektrokardiyografi
GABA	: Gama amino bütirik asit
HM	: Hepatomegali
INR	: International normalized ratio
KC	: Karaciğer
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
KF	: Kayser Fleischer halkası
MARS	: Moleküler Adsorbent Recirculating System
MELD	: Model for End Stage Liver Disease
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Magnetik rezonans spektroskopisi
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PELD	: Pediatric End Stage Liver Disease
PET	: Pozitron emisyon tomografisi

PT	: Protrombin zamanı
SM	: Splenomegali
SPSS	: Statistical package for social sciences
SSS	: Santral sinir sistemi
TİT	: Tam idrar tetkiki
TPN	: Total paranteral nutrisyon
USG	: Ultrasonografi
WH	: Wilson Hastalığı

TABLolar DİZİNİ

1. Hastaların cinsiyet ve tanı anındaki yaşları
2. Hastaların anne-baba akrabalığı ile kardeşlerinde WH olma durumları
3. Hastalarda Wilson Hastalığı'na bağlı organ tutulum durumları
4. Hastaların izlem sürelerinin dağılımı
5. Hastaların ilk başvuru şikayetlerinin dağılımı
6. Hastalardaki hepatomegalinin izlem süresindeki değişimi
7. Hastalardaki splenomegalinin izlem süresindeki değişimi
8. Abdominal asit bulgusunun izlem süresindeki değişimi
9. Sarılık bulgusunun izlem süresindeki değişimi
10. Hastaların bazı muayene bulgularının son kontrol ve tanı anındaki durumlarının karşılaştırılması
11. Başlangıç ve son kontrol hemoglobin, beyaz küre, trombosit ortalamalarının karşılaştırılması
12. Tam idrar tetkiki bulgularının izlem süresindeki değişimi
13. ALT değerlerinin izlem süresindeki değişimi
14. AST değerlerinin izlem süresindeki değişimi
15. Albumin değerlerinin izlem süresindeki değişimi
16. Total bilirubin değerlerinin izlem süresindeki değişimi
17. Başlangıç ve son kontrol ALT, AST, albumin ve total bilirubin ortalamalarının karşılaştırılması
18. Başlangıç ve tedavi sonrası 6. ay ALT, AST, albumin ve total bilirubin ortalamalarının karşılaştırılması
19. ALP değerlerinin izlem süresindeki değişimi
20. INR değerlerinin izlem süresindeki değişimi
21. Seruloplazmin değerlerinin izlem süresinde değişimi
22. 24 saatlik idrar bakırı değerlerinin izlem süresinde değişimi
23. Tanı anında ve son kontrol ALP, INR, seruloplazmin ve 24 saatlik idrar Cu ortalamalarının karşılaştırılması
24. Hastaların karaciğer doku bakırı değerlerinin dağılımı
25. Karaciğer biyopsisindeki histopatolojik bulgular

26. Hastaların kraniyal MRG bulguları
27. Hastaların abdominal USG bulguları
28. Hastalara başlanan ilk medikal tedaviler
29. D-penisillamin kullanımına baēlı olarak görölen yan etkiler
30. İzlem sürecinde karşılaşılan sorunlar
31. Hastaların bazı sosyodemografik ve klinik özelliklerine göre son kontrolde ALT düzeyi durumu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bakır Metabolizması

Şekil 2. ATP7B'nin şeması

Şekil 3. İntraselüler bakır trafiği

Şekil 4. Açıklanamayan karaciğer hastalığında Wilson Hastalığı tanısına yaklaşım

Şekil 5. Wilson Hastalığı tanısı kesin çocuk veya kardeşlerde tarama aşamaları

Şekil 6. Hastaların ALT ortalamalarının izlem süresindeki değişimi

Şekil 7. Hastaların AST ortalamalarının izlem süresindeki değişimi

Şekil 8. Hastaların total bilirubin ortalamalarının izlem süresindeki değişimi.

Şekil 9. Hastaların seruloplazmin ortalamalarının izlem süresindeki değişimi

Şekil 10. Hastaların idrar bakır ortalamalarının izlem süresindeki değişimi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Wilson hastalığı (WH); karaciğer, beyin, böbrek ve korneada yoğun miktarda bakır birikmesi sonucu ortaya çıkan kronik bir hastalıktır (1). Dünya genelinde hastalığın prevalansı 1/30.000 iken taşıyıcı sıklığı 1/90'dır. Hastalığın insidansının ise 1/50.000 ile 1/100.000 doğum arasında olduğu bildirilmektedir (2,3). Wilson hastalığından ATP7B'deki gen mutasyonu sorumludur. Gen sıklığı toplumlarda %0,3-0,7 arasında değişmektedir (4). ATP7B'deki mutasyonlar, bakırın hücre dışına transportunu düzenleyen membran proteinin fonksiyonunu bozar. Bunun sonucunda bakırın biliyer sisteme atılımı ve seruloplazmin sentezi azalır. Bakır safra ile atılamaz ve karaciğer başta olmak üzere diğer organlarda (beyin, kornea, böbrek) birikir.

WH'de klinik bulgular genelde 5 yaşından önce ortaya çıkmaz ve hastalığın başlangıç yaşı 3-70 yaşlar arasında değişebilmektedir (5,6). Kız çocuklarında erkeklere göre 3 kat daha sık akut karaciğer yetmezliği (AKY) tablosu oluşmaktadır (3). WH tedavi edilmediğinde 5 evrede ilerleme göstermektedir. Evre 1'de hasta genellikle 5 yaşın altında ve asemptomatik olup Evre 5'te karaciğer yetmezliği veya dönüşümsüz beyin hasarı ile ölüme neden olabilmektedir (7).

Karaciğer tutulumu asemptomatik transaminaz yüksekliğinden, hepatomegali, yağlı karaciğer, AKY ve siroza kadar değişkenlik gösterebilir.

WH, erken tanı alan hastalarda tedavi ile normal bir yaşam sağlanan, siroz geliştikten sonra tanı konduğunda bile tedaviye yanıt verebilen kronik bir karaciğer hastalığıdır (8-10). Erken tanı önemlidir. Tanısı konduktan sonra tedavi, yaşam boyudur (8,9). Tedavide amaç, bakırın vücutta birikimini azaltmaktır. Semptomatik hastalarda tedavide başlangıç olarak şelatör ajanlar (D-penisillamin, trientin, tetrathiomolibdat) ve çinko kullanılmaktadır. Akut karaciğer yetmezliği gelişen ve tedaviye cevap vermeyen olgularda ise karaciğer nakli gereklidir (11-13). Nakil sonrası nörolojik semptomlarda azalma ile birlikte yaklaşık %85-90'lara varan sağ kalım bildirilmiştir (3). Tedavide hepatosit nakli ve gen tedavisi de denenmektedir (13).

Bu çalışmada WH tanısı almış hastalar retrospektif olarak değerlendirilerek tanı anındaki klinik ve laboratuvar profillerinin, uygulanan tedavilerin etkinliğinin ve karşılaşılan yan etkilerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca hastaların uzun dönem

izlem sonuçları değerlendirilerek WH'larımıza yönelik yaklaşım protokolü oluşturulmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Wilson hastalığı (WH) ilk olarak 1912 yılında S.A. Kinnear Wilson isimli bir nörolog tarafından "*karaciğer sirozu ile ilişkili familyal bir nörolojik hastalık*" başlığı ile bir doktora tezi konusu şeklinde tanımlanmıştır. Hall'in 1921 yılında hepatik tutulumu tanımlamasıyla da "hepatolentiküler dejenerasyon" adını almıştır (14). Hastalığın karaciğer, santral sinir sistemi, böbrekler, kornea, iskelet sistemi ve diğer organlarda yoğun bakır birikimine bağlı ortaya çıktığı bilinmektedir.

WH çok farklı klinik prezentasyonlarla seyreden otozomal resesif geçişli doğumsal bir bakır (Cu) metabolizması bozukluğudur. Cummings 1948 yılında hastaların dokularında bakır biriktiğini göstermiş, hemen arkasından da Scheinberg ve Gitlin serumda seruloplazmin düzeyinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (15).

WH'nin genetik bir hastalık olduğu ve sorumlu genin (ATP7B), 13. kromozomda (13q14.3) yerleştiği 1993 yılında saptanmıştır. Sorumlu gen sadece hepatositte ifade edilmektedir. ATP7B'deki mutasyonlar, bakırın hücre dışına transportunu düzenleyen membran proteinin fonksiyonunu bozucu etki göstermektedir. Bunun sonucunda bakırın biliyer sisteme salınımı ve seruloplazmin sentezi azalmaktadır. Bakırın safra ile atılmaması, karaciğer başta olmak üzere diğer organlarda birikmesine neden olmaktadır. Genelde 1. ve 2. dekatta hepatik, 3. ve 4. dekatta ise nörolojik bulgular tabloya hakimdir. WH, etkili farmakolojik tedavisi yapılan, ilk karaciğer hastalığıdır ve ilk defa 1951 yılında şelatör ilaçlar geliştirilmiştir (1,4,8).

2.1. Epidemiyoloji

Dünya genelinde hastalığın prevalansı 1/30.000 iken taşıyıcı sıklığı 1/90'dır. Hastalığın insidansının ise 1/50.000 ile 1/100.000 doğum arasında olduğu bildirilmektedir (2,3). Akraba evliliğinin sık görüldüğü bölgelerde sıklığı daha yüksektir. Genetik olarak tek yumurta ikizlerinde başlangıç yaşı ve klinik bulgular benzerlik göstermekle birlikte biyokimyasal veriler ve organ sistem tutulumlarındaki

farklılıklar hastalığın ortaya çıkışında çevresel veya diğer faktörlerin varlığına işaret etmektedir.

2.2. Bakır Metabolizması

Bakır esansiyel bir element olup, özel kuproproteinler içinde yer alarak elektron transferi reaksiyonlarını kolaylaştırır ve melanin biyosentezi, dopamin metabolizması, mitokondrial respirasyon, demir homeostazı, antioksidan sistemi, bağ dokusu oluşumu ve peptid amidasyonu gibi birçok süreçte kullanılır (16).

Batı toplumlarında günlük erişkin diyetinde 5 mg bakır bulunur ve çikolata, fındık, kabuklu deniz hayvanları gibi çok çeşitli gıdalar bakırdan çok zengindir. Bu nedenle ağır emilim bozukluğu veya anormal diyetler olmadıkça eksikliği nadir olarak görülür. Oral olarak alınan bakırın %40'ı mide ve duodenumdan emilir. Portal sistemden hızla elimine edilir. Bakırın diyetle alınan besin kaynakları karaciğer, böbrek, kabuklu deniz hayvanları, çikolata, kuru fasulye, bezelye, işlenmemiş buğdaydır. Ortalama diyet 1-5 mg/gün bakır içermektedir. Bunun yarısı emilmeden dışkıyla, %30'u cilt yoluyla atılır. Böbreklerle atılan kısmı ise <0,07 mg/gün'dür. Homeostaz için gerekli olan %20'lik kısmı, normalde safra yoluyla dışkıya geçer. WH'de safraya atılamayan bu kalan kısmın birikimi söz konusudur; gastrointestinal kanaldan bakır emilimi normaldir. Yapılan çalışmalarda oral radyoaktif bakır verilmesiyle kandaki ortalama bakır konsantrasyonu yükselmesinin Wilson'lu hastalar ve kontrol hastaları arasında fark göstermediği bildirilmiştir (17).

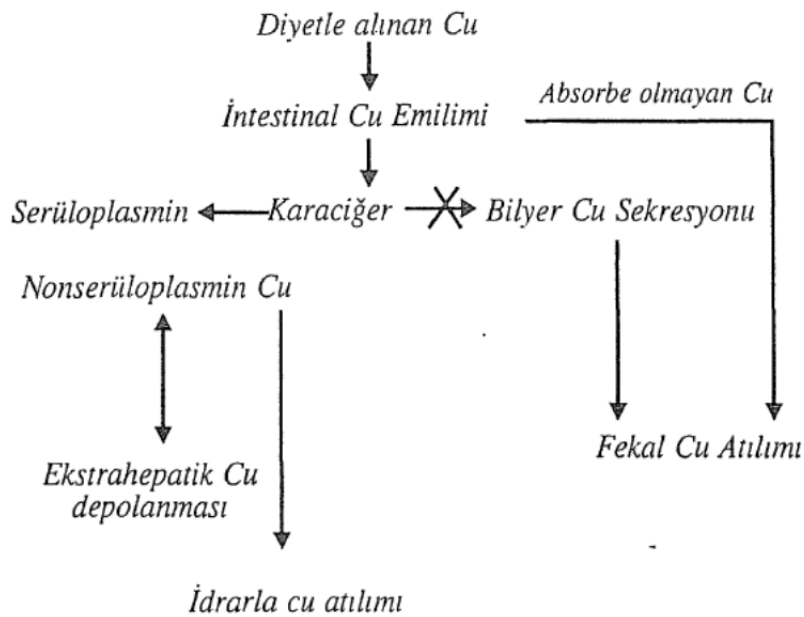
Plazmada bulunan bakırın %95'i bir ferooksidaz olan seruloplazmine yerleşir ancak bu enzimin bakır transportunda esansiyel bir görevi yoktur. Normalde serum bakırının %71'i seruloplazmin, %7'si transkuprein, %19'u albumin, %12'si aminoasitlere bağlı olarak taşınır. Cu'nun plazmada histidin gibi aminoasitlere bağlanarak çeşitli dokulara taşındığı ileri sürülmüştür. Bu aminoasitlere bağlı bakırın %99'u böbrekten filtre edilip tekrar emildiği için Cu yüklenmesi durumlarında bu yolla atılamamaktadır (16). Seruloplazmine bağlı olmayan bakır ise tedavi edilmemiş WH'de daha yüksek olabilir (18).

Bakırın tutulması ve alımı hepatositlerde gerçekleşir ve hepatositler bakırın safra ile atılımını düzenler. Safraya atılan Cu emilemez olduğu için enterohepatik dolaşıma girmez. Cu homeostazı, oral olarak alınan Cu arttığında biliyer atılım

artırılarak sağlanır, ancak tek atılım yolu safra olduğu için bu süreci bozan durumlarda karaciğerde kolaylıkla Cu birikir. Fetusta safra ile Cu atılım mekanizmaları tam gelişmediği için yenidoğanın karaciğerindeki Cu içeriği yüksektir. Biliyer Cu atılımı geliştikçe serumdaki seruloplazmin artar ve karaciğerdeki Cu içeriği azalır. Bu fizyolojik olay nedeniyle yenidoğan dönemindeki Wilson taramalarında serum seruloplazmin ölçümleri kullanılamaz (Şekil 1). Bakır hepatosit plazma membranındaki ctr1 proteini ile hücre içine alınmaktadır (19).

Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda ctr1 delesyonunun embriyonun ölümüne neden olduğu, bu nedenle memelilerin gelişimi ve Cu homeostazında kritik bir rolü olduğunu göstermektedir. Ctr1 sadece hepatositlerde bulunmaz, birçok hücrede eksprese olur ve metale spesifik doyurulabilir bir şekilde Cu'ı taşır. Ancak deneyler ctr1 olmaksızın da Cu'nın memeli hücrelerine girebildiğini göstermiştir, bu da ikinci bir mekanizmanın rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ctr1 aynı zamanda "cisplatin uptake"nden de sorumludur. Ancak ctr1 hepatic Cu homeostazının düzenleyicisi değildir (16-19).

Hücrede bulunan ve sisteinden zengin olan metalloproteinler bakır, kadmiyum ve çinko gibi metalleri bağlarlar. Bunlardan MTI ve MTII hepatosit içinde bulunurlar ve hücre içi "Cu scavenger "i (bakır temizleyicisi) gibi davranırlar ancak Cu değişimi ve trafiğinde bir rolleri bulunmamaktadır (19).

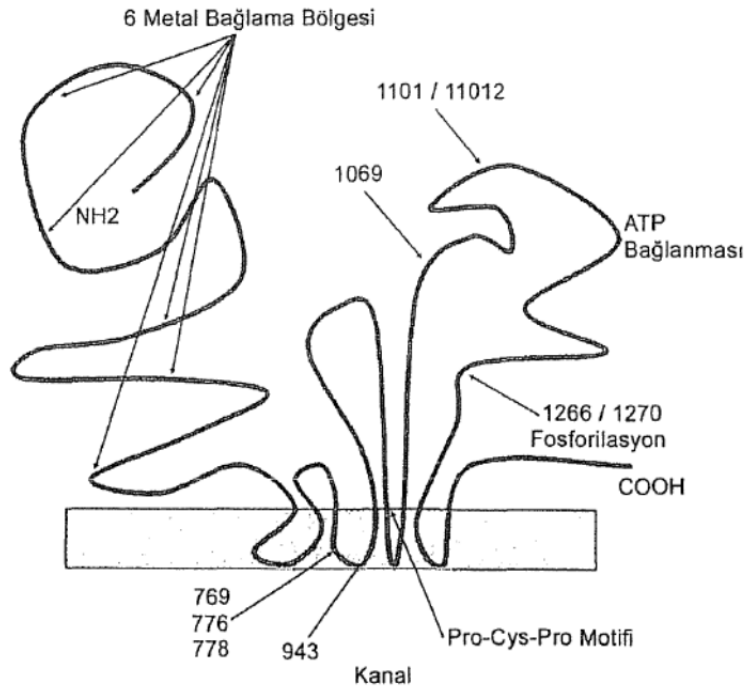


Şekil 1. Bakır Metabolizması

Fizyolojik şartlarda hücre içi bakır belli bir seviyede tutulur ve metalloşaperon (metalleri bağlayarak ortamdan uzaklaştıran maddeler) ile özel proteinlere iletilir. Atox 1 sitoplazmik bir Cu şaperonu olup bakırı ATP7B 'ye iletir. Bu ileti hem atox 1 hem de ATP7B'de olan MXCXXC Cu bağlayıcı motifi üzerinden gerçekleşir. Hücre içinde kısıtlı olan Cu ortamında atox 1'in bakırı iletmesi hem katalitik aktiviteyi hem de ATPazların intrasellüler trafiğini başlatır.

Çok miktarda ATP7B hepatositlerde eksprese edilir ve trans Golgi ağında yerleşmiştir. Hücrede bakır arttığı zaman ATPaz sitoplazmik veziküler kompartmana geçer. Bu ATP7B aracılığıyla gerçekleşen veziküler Cu sekestrasyonu tamamlandıktan sonra protein tekrar trans Golgi ağına geri döner. H1069Q mutasyonu ATP7B'nin katlanmasında ısıya hassas bir bozukluk oluşturur ve endoplazmik retikulumdaki yerini bozar. Mutasyon sonrasında atox1 bağlanmasında da sorunlar oluşmaktadır (20).

ATP7B'yi kodlayan genlerin doğumsal mutasyonlarla fonksiyonunun kaybolması WH'ye yol açar. Hepatositlerde ATPaz trans-golgi ağında yerleşmiştir ve bakırı sekretuar yola ileterek aposerüloplasmine yerleştirir ve safraya atılımını sağlar. ATP7B'nin amino terminalindeki MXCXXC motifi atox 1'den gelen bakırı bağlar. Bu motif Cu taşıyan tüm P tipi ATPazlarda bulunmaktadır ve hem Wilson hem de Menkes hastalığında ATPaz fonksiyonlarını düzenler. Bu bölge ATP7B' nin 5. ve 6. transmembran bölgesi arasındaki sitoplazmik lup ile doğrudan etkileşir ve CPC bağlayıcı bölgesine Cu transferini kolaylaştırır. Bu luptaki EHPL motifindeki histidin rezidüsü H1069Q missense mutasyonunun bölgesidir ve Kuzey Avrupa'daki Wilson hastalarının birçoğunda bu mutasyon söz konusudur (21) (Şekil 2).



Şekil 2. ATP7B'nin şeması (22).

Seruloplazmin alfa 2 globulin fraksiyonunda yer alan ve hepatositlerde sentezlenen bir proteindir ve serum bakırının %95'ini içermektedir. Scheinberg ve Gitlin ilk olarak WH'de serum seruloplazmin düzeyinin düşük olduğunu göstermişlerdir. Aslında düşük olan seruloplazmin konsantrasyonu değil, enzimatik aktivitesidir (16,20,23).

Seruloplazmin geni 3. kromozomun q23-q24 bölgesinde lokalizedir. Sentezi hepatositler tarafından gerçekleşir ve plazmada bulunur. Serum seruloplazmini karaciğerde yapılıır ancak beyin, akciğer, dalak ve testis gibi ekstrahepatik gen ekspresyonu da mevcuttur (23).

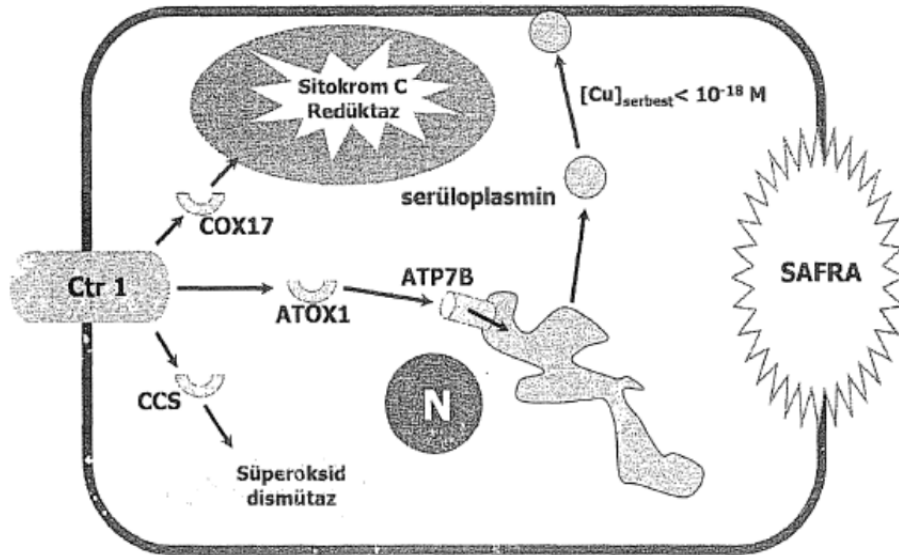
Akut faz reaktanı olan seruloplazminin gen transkripsiyonu inflamatuvar sitokinler üzerinden olur ve hepatositlerde inflamasyon, travma, enfeksiyon gibi nedenlerle artar. Ayrıca gebelik, östrojen replasmanı ve oral kontraseptif kullanımında da düzeyleri yükselir.

Seruloplazmin ilk 6 ayda fizyolojik olarak düşüktür, erken çocukluk çağında erişkin yaş düzeylerinin üstünde seyrederek, daha sonra erişkindeki değerlere iner (yaklaşık 30-50 mg/dl). Serum seruloplazmini WH'nin yanı sıra belirgin renal veya enterik protein kaybı olanlarda, terminal dönem karaciğer hastalığında, parenteral

alimentasyon alıp bakır replasmanı yapılmayanlarda ve ATP7A mutasyonuna bağlı olarak Cu metabolizması bozulan X'e bağlı olarak geçen Menkes hastalığında da düşüktür (12).

Seruloplazmin 1046 aminoasitten oluşan tek bir zincirdir ve 4 tane Cu atomunu katalitik merkezinden bağlar. Ayrıca 2 Cu atomunu da oksidaz reaksiyonuna girmeyen bölgesinden bağlar. Altı tane Cu atomunu bağlamış olan seruloplazmin holoseruloplazmin adını alır (24). Seruloplazmin 2 değerli demiri 3 değerli demire okside ederek memelilerin Fe metabolizmasında esansiyel bir rol oynar. Seruloplazmin mRNA translasyonunun erken terminasyonu ile ilişkili nadir görülen bir genetik hastalık olan aseruloplazminemide ciddi demir metabolizması bozukluğu olur. Ancak bakır metabolizması sorunu gözlenmez (25).

Seruloplazmin sentezi sırasında Cu yerleşimi gerçekleşmezse aposeruloplazmin sentezlenmiş olur ve bunun ferooksidaz aktivitesi olmayıp hızla dolaşımdan atılır. Bakır eksikliğinde hepatik Cu azalmasına bağlı sekretuar yola bakır salınımı azalır ve safradaki bakır içeriği ve serum seruloplazmini düşer. WH'de fonksiyonel ATP7B'nin olmaması aposeruloplazmin sekresyonu ile sonlanır ve serum seruloplazminindeki düşme hastalığın tanısal belirteçlerinden birisidir (Şekil 3).



Şekil 3. İntraselüler bakır trafiği (26).

Nörolojik WH'nin patogenezi net değildir. Dolaşıma salınan bakır artınca, bakırdan en çok santral sinir sistemi etkilenir. Apolipoprotein E'deki genetik varyasyon, H1069Q homozigot bireylerde, nörolojik semptomların başlamasına neden olur. Wild tip (ApoE ε3) olanlarda, belli derecede bakır toksisitesinden korunulmaktadır. İki protein nörodejeneratif hastalık ile ilişkilidir. Birincisi amiloid prekürsör protein (APP) olup, bakır bağlayan domainidir (CuBD). Diğeri prion proteindir (PrP). Bu proteinler ve bakır toksisitesi, WH'de nöronal fonksiyon bozukluğuna ve nörodejeneratif hastalığa neden olmaktadır (27).

2.3. Genetik

1985'de Frydman ve arkadaşları 13. kromozomda D lokusu ile ilişkili WH genini gösterdiler. Daha sonra gen 3 farklı grup tarafından klonlandı. WH proteinini (ATP7B) kodlayan genle ilgili bugüne dek 200' den fazla mutasyon tariflenmiştir ve Alberta Üniversitesinin veri tabanında saklanmaktadır (<http://www.medgen.med.ualberta.ca>). Belirlenen mutasyona sahip bireylerin çoğunun kompaund heterozigot olduğu bildirilmektedir (10). En sık görülen mutasyon His 1069 Glu, daha az sıklıkta 2874 del C ve Arg 778 Lösin'dir (28). Bu mutasyonların yarısı missense olup transmembran bölgelerini veya iyi tanımlanmış konsensus motiflerini kapsamaktadır. Kuzey Avrupa kökenlilerde H1069Q mutasyonu hastalık allellerinin %40'ını oluşturmaktayken Asya'lılarda 4. transmembran bölgesindeki A778L mutasyonu %30 oranında görülmektedir. Allelik heterojenite fenotip genotip analizlerini güçleştirmektedir. Belli bir mutasyonla hastalık başlangıcı, klinik belirtiler, biyokimyasal bulgular ve hastalık şiddeti arasındaki ilişki zayıftır. Genotip fenotip ilişkisi gösterilememiştir. Muhtemelen ek genetik ve çevresel faktörler spesifik mutasyonların fenotipik prognozunu belirgin bir şekilde etkilemektedirler (29). Bugün için haplotip analizine dayalı genetik tanı hastaların birinci dereceden akrabaları için kullanılmaktadır (30).

2.4. Hastalığın Doğal Seyri

Doğumsal bir hastalık olmasına rağmen major organ sistemlerinde bakır birikiminin neden daha geç hastalık tablosuna yol açtığı araştırılmasıyla WH'de ilerlemenin 5 evrede olduğu gösterilmiştir (7):

Evre I'de hepatosit sitozollerinde ilerleyici bakır birikimi oluşmaktadır. Bakır birikimi hepatosit bağlanma noktalarının hepsi doyana dek sürer. Bu süreçte hasta asemptomatiktir ve genellikle 5 yaşın altındadır.

Evre II'de bakır hepatosit içinde sitozollerden lizozomlara dağılır ve aynı zamanda karaciğerden dışarı atılır. Bakırın atılması yavaş olursa hasta yine asemptomatik kalır ancak hızlı olursa karaciğer nekrozu oluşmasıyla hasta karaciğer hastalığı semptomlarını gösterir.

Evre III'de, bakırın lizozomlarda depolanmasına bağlı olarak değişen derecede fibrozis veya siroz gelişir. Bu aşamada bakır; beyin, kornea, böbrek veya iskelet gibi diğer dokularda birikir.

Evre IV'de karaciğer ve beyin gibi organlarda birikim yavaş gerçekleşirse, hasta yıllarca asemptomatik kalabilir. Eğer bakır birikimi hızlı oluşursa kısa sürede karaciğer hasarı, SSS hastalığı veya ikisi birden oluşur.

Evre V'de; karaciğer yetmezliği veya dönüşümsüz beyin hasarı görülür.

2.5. Klinik Bulgular

WH'nin klinik prezentasyonu farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle hastalığın tanısı geç konmakta veya atlanmaktadır. Genellikle semptomlar 5 ile 10 yaşları arasında ortaya çıkar. Bugüne dek bildirilmiş en küçük hasta 3 yaşında, en yaşlı hasta ise 80 yaşındadır (30). Hepatik bulgular en sık görülen başlangıç şeklidir ve genelde 10-13 yaşlarında ortaya çıkar. Nörolojik bulgular 19-20 yaşlarında görülür ve en sık görülen ikinci prezentasyon şeklidir. Diğer tutulumlar hastaların %5-10'unda mevcuttur (31).

WH'de biyokimyasal bozukluk, doğuştan beri olduğundan, aslında bakır birikimi bebek doğduğunda mevcuttur. Hastalığın başlangıç klinik belirtileri, % 42 vakada hepatik, % 34 vakada nörolojik, % 12 vakada hematolojik, % 10 vakada psikiyatrik ve % 1 vakada renal belirtiler şeklindedir.

Adölesanlarda ve 40 yaş altındakilerde aşağıdaki semptomlardan biri varsa WH açısından ileri incelemeler yapılmalıdır (22).

- ✓ Rastlantısal olarak veya akut hepatit sırasında saptanmış transaminaz yüksekliği
- ✓ Nörolojik hastalık ile açıklanamayan dizartri veya disfaji

- ✓ Tremor veya hareket bozukluğu
- ✓ Psikiyatrik semptomlar ile birlikte karaciğer hastalığı
- ✓ Mizaç bozukluğu ve hafif transaminaz yüksekliği olan adölesanlar
- ✓ Coombs negatif hemolitik anemi
- ✓ Karaciğer sirozu
- ✓ Akut karaciğer yetmezliği

İlk dekatta tipik vakalarda başvuru semptomları; halsizlik, karın ağrısı, karaciğer fonksiyon bozukluğu sonucu dalak büyüklüğü olsun olmasın hepatomegali, sarılık, asit veya portal hipertansiyona bağlı gastrointestinal kanamalardır.

Karaciğer, etkilenen bireylerin yaklaşık 1/3'ünde belirgin tutulum gösteren organdır. Walsche serisinde ağırlıklı hepatik tutulum gösterilmiştir (32). Çocukluk yaş grubunda hepatik tutulum erken ve ön planda olup, nörolojik tutulum bunu birkaç yıl sonra izler.

2.5.1. Hepatik Bulgular

WH'de hepatik bulgular geniş bir spektrumda yer alır. Akut kendini sınırlayan, tamamen iyileşebilen, viral hepatiti düşündüren bulgularla ortaya çıkabilir. Hepatik bulgular tekrarlayana dek uzun bir süre geçebilir (26-28).

Özellikle çocukluk çağındaki ilk başvurularda hastalar sarılık, hipoalbuminemi, koagülasyon bozuklukları, asit, hepatik ensefalopatiye eşlik eden coombs negatif hemolitik anemi bulgularıyla ve AKY tablosunda olabilir. Aile öyküsü veya akrabalık olmayan durumlarda kötü prognoz gösteren bu tablonun tanısını koymak güçtür (29-31).

Özellikle 40 yaşın altında olup nedeni açıklanamayan karaciğer hastalığı olanlarda WH araştırılmalıdır. Hepatik prezentasyon daha çok sinsi hafif transaminaz yüksekliği şeklindedir. Erken dönemlerde karaciğer enzimleri tamamen normal veya hafif yüksek olabilir. İzole yağlı karaciğer, izole splenomegali, asemptomatik hepatomegali gibi diğer bulgulara da rastlanabilir. Tedavisiz bırakılan hastalık sinsicce siroza kadar ilerlemektedir (33).

Bazı hastalarda başlangıç bulgusu AKY şeklinde olup tanı koymak çok güç olabilir. Bu hastalarda aminotransferaz ve alkalin fosfataz düzeyleri düşük, orantısız şekilde bilirubin yüksektir. Tabloya hemolitik anemi eşlik edebilir. Fulminan WH

hızla progressif karaciğer yetersizliği, ensefalopati, koagülopati ve ölümlerle sonlanır. Bu durumda karaciğer nakli tek seçenektir (34).

WH'nin en sık görülen hepatik tutulum şekli sirozdur. Siroz makronodüler, mikronodüler veya mikst tipte olabilir. Bakır fibrogenezin indükleyicisi olarak kabul edilmektedir (22,29). Bu hastalarda hepatosellüler karsinom gelişimi çok nadirdir. Çocuklarda diğer sık rastlanan klinik tablo kronik karaciğer yetmezliği ve sirozu gösteren asit, ödem, hipoalbüminemi, sarılık ve portal hipertansiyon tablosudur (35).

Hastaların %10-20'sinde hepatik bulgu kronik aktif hepatit veya otoimmün hepatit şeklinde olabilir. Bu hastaların histopatolojisi diğer kronik hepatitlerinkinden farklı değildir (33). Çocuk veya yetişkinlerde otoimmün hepatit şüphesi olup steroidle yanıt vermeyen vakalarda WH akla gelmelidir (36).

Kayser-Fleischer halkasının olmadığı, serum seruloplazmin düzeyinin normal olduğu ancak nörolojik bulguları olan hastalarda tanı koymak güçtür. Pozitif aile öyküsü, akraba evliliği olan ailelerin çocukları özellikle Wilson yönünden araştırılmalı; ultrasonografide saptanan yağlı karaciğer görüntüsü (37), AST'nin ALT'ye göre belirgin yükselmesi veya alkalin fosfataz düzeyi normalken hiperbilirubinemi saptanması WH için uyarıcı olmalıdır (38).

2.5.2. Nöropsikiyatrik Bulgular

Nöropsikiyatrik semptomlar genellikle orta genç yaş ve yirmili yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Hafif tremor, konuşma-yazma problemleri gibi belirtiler çoğu kez puberteye bağlı davranış değişiklikleri sanılarak atlanabilmektedir. Psikiyatrik problemleri olan hastaların üçte birinde okul-iş performansında azalma, depresyon, değişken duygudurumu ve cinsel teşhircilik görülebilmektedir. Okulda adölesanlar sıklıkla psikoterapiye ve psikolojik danışmanlara yönlendirilirler. WH'de lentiküler dejenerasyon; genç yaşta görülen bulgu olup, dizartri ve tremorlara yol açmaktadır. Lentiküler dejenerasyon olan hastalarda distoni olur ve tedaviye dirençlidir. Özellikle disfaji ve dizartrisi olan hastalarda mutlaka WH düşünülmelidir (34,39).

Hastaların %20'sinde depresyon, fobi, kompulsif ve antisosyal davranış veya şizofrenik kişilik bozukluğu gibi psikiyatrik semptomlar olabilir. Nörolojik bulgular nadiren puberte öncesi görülebilir ve erkek çocuklarda kızlara göre daha az rastlanır.

Proksimal ekstremite tremoru kanat çırpma gibi görülür. Kafa tremoru da olabilir. Bu çocuklarda elde deformite, ağızdan salya akması, konuşma ve yazma güçlüğü, kişilik bozukluğu görülebilir (34,39).

WH'de santral sinir sistemi (SSS) hasarının bazal ganglionlar, özellikle putamene sınırlı olduğu düşünülmüştür (40). Bugün SSS tutulumunun daha sık olup nörolojik bulguların geniş bir spektrum gösterdiği bilinmektedir. Nörolojik bulgular tipik olarak yaşamın 3. dekatında başlamakta ve KF halkası eşlik etmektedir, ancak 6 yaş gibi erken başlayan olgular da bildirilmiştir (2). KF halkası ve diğer sistem bulguları olmaksızın nörolojik bulguları olan hastalara ait seriler de mevcuttur. Nörolojik bulgular kademeli olarak gelişmekte ve tedavi görmeyen olgularda ilerleme devam etmektedir. Hasar genellikle sensoryal sistemin korunduğu motor sistem tutulumu şeklindedir. Semptomlar ince motor becerilerde (yazma ve giyinme gibi) bozukluklarla başlar; tremor, inkoordinasyon, distoni görülür. Maske yüzü, dizartri, rijidite, yürüme bozuklukları daha ileri bulgulardır. Zeka etkilenmediği için hasta giderek dehşete kapılır. Çocuklarda ilk semptom okul başarısı düşüklüğü olabilmektedir (41,42).

Asemptomatik veya sadece hepatik tutulumu olan hastalarda beyin tomografisi (BT) tanıda yardımcı olabilir. Williams'ın 60 Wilson hastasında yaptığı çalışmada, %73 ventriküler dilatasyon, %63 kortikal atrofi, %55 beyin sapı atrofi, %45 bazal ganglion yoğunluk azalması ve % 10 posterior fossa atrofi bulunmuştur (43). Başka çalışmalarda da internal kapsül, talamus ve beyaz cevher değişiklikleri gösterilmiştir. BT'de gösterilen anomaliler, bakır birikiminin kendisinin değil, yaptığı hasarın neden olduğu değişikliklerdir ve klinikle her zaman ilişkili değildir (44).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise BT'yi destekleyen ve daha hassas olan bir tanı yöntemidir. MRG ile ayrıntılı olarak lentiform, dentat nukleus, substansiya nigra ve serebellum vermisindeki tutulumlar ayırt edilebilir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) de Wilson hastalarında kullanılmaya başlanmıştır (45).

Wilson hastalarında, mutlaka nöroloji uzmanı tarafından nörolojik muayene yapılmalıdır. WH'de ekstrapiramidal, serebellar ve serebral semptomlar bulunur (27,36). Genelde ilk olarak bulber semptomlar oluşur. Migren benzeri baş ağrısı ve uykusuzluk, anksiyete, kişilik değişikliği, depresyon ve psikoz şeklinde psikiyatrik

belirtiler bulunabilir. Psikiyatrik semptomlar, hepatik ve nörolojik semptomlardan genelde 2-3 yıl önce belirgin hale gelir. Bazı vakalarda nörolojik ve psikolojik belirtiler olmasına rağmen, altta yatan KC hastalığına ait semptomlar olmayabilir (46,47).

2.5.3. Göz Bulguları

WH'de henüz laboratuvar araştırmaları yapılmadan önce göz bulguları saptanmış ve önem kazanmıştır. Kornea-sklera sınırındaki “descement membran”ında bakır birikimine bağlı kahverengi-yeşil renkli halka ilk olarak Kayser tarafından bulunmuş (1902), Fleisher bu halkanın WH ile ilişkisini yayınlamış (1909) ve Kayser-Fleisher halkası adını vermiştir (KF). KF rengi, irisin rengine de kısmen bağlı olarak sarı-kahverengi-yeşil-bronz-ten rengi arasında değişim gösterebilir ve yarık lamba muayenesinde saptanır. İlk bakır birikimi ve tedaviyle ilk bakır kaybının halkanın üst ve alt kutuplarında oluşması göz muayenesinde önemlidir (48).

KF halkası gözle direkt inspeksiyonda (saat 10-02 pozisyonda), altın-kahverengi bir band halinde, limbusun yakınında oluşmaktadır (49). WH için spesifik olmayıp, kronik kolestatik hastalıklar, otoimmün hepatit, total parantral nutrisyon (TPN) ile ilişkili intrahepatik kolestaz, kronik aktif hepatit, primer bilier siroz, kriptojenik siroz, neonetal kolestaz gibi hastalıklarda da görülebilmektedir. Nörolojik hastalığı olan WH'de % 90-95 oranında, asemptomatik kardeşlerde % 10 oranında KF halkası bulunurken bazı çalışmalarda nörolojik tutulumlu Wilson hastalarının %98'inde, hepatik tutulumların ise ancak %50'sinde görüldüğü bildirilmiştir.

Ayçiçeği katarakt (Sunflower cataract) yeşil-gri renklidir ve ön lensin oftalmoskopik incelemesinde görülür. KF halkası ile birlikte görülebilmekte ancak her zaman eşlik etmeyip daha nadirdir. Lensin anterior kapsülünde periferde doğru ışınal uzanan gri yeşil veya sarı disk şeklindedir ve görüşü etkilememektedir (50). Diğer nadir bulgular gece körlüğü, strabismus ve kseroftalmidir (16,29,30). Ayçiçeği katarakt ve KF halkası, karaciğer nakli sonrası veya iyi bir medikal tedavi ile giderek kaybolabilmektedir (51).

2.5.4. Renal Bulgular

WH'nin önemli komplikasyonlarından. Renal Fanconi sendromu, nefrolitiazis, aminoasidüri, glikozüri, artmış ürik asit ve kalsiyum atılımı ile birlikte proksimal tübuler disfonksiyon, azalmış filtrasyon hızı ve efektif kan akımı görülebilmektedir. Distal tübuler fonksiyon bozukluğundakine benzer asidifikasyon defekti potasyum kaybı ve eksikliğine yol açabilir. WH'li hastalarda böbrek taşına yatkınlık bulunmaktadır (52).

WH'de renal biyopsideki patolojik değişiklikler her zaman belirgin değildir. Membranoproliferatif glomerulonefrit görülebilir. Scheinberg ve Sternlieb tedavi edilmemiş hastaların otopsisinde yüksek bakır konsantrasyonunu bildirmiş, Reynolds tübüler epitelde bakır birikimini göstermiştir (53). Renal fonksiyonların da tedaviyle düzelebildiği bildirilmektedir (54). Böbrekte proksimal renal tübüllerde bakır birikimi, vakuolar dejenerasyona neden olmaktadır.

2.5.5. Kardiyak Bulgular

Bakır fazlalığına bağlı olarak kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği, iletim bozuklukları görülebilmektedir. Elektrokardiyografide (EKG) sol ventrikül hipertrofisi, prematür ventriküler vurular, atriyal fibrilasyon ve sinoatriyal blok oluşmaktadır (55).

Wilson'lu 53 olgudan oluşan bir çalışmada %34 oranında EKG anomalisi gösterilmiştir; bunlar sol ventrikül hipertrofisi, ST depresyonu, T dalgası dönüşümü ve ritim bozukluklarıdır (56). Otopsi raporlarında ağır olmayan kardiyak hipertrofi, fibroz, küçük damar sklerozlarından söz edilmektedir. Ancak patolojinin bakır birikimi ile ilişkisi gösterilememiştir. Aritminin ani ölüm nedeni olabildiği rapor edilmiştir (57).

2.5.6. Hematolojik Bulgular

WH'de Coombs negatif hemolitik anemi, trombopeni ve lökopeni gibi hematolojik bulgular görülebilmektedir. Hemoliz; kısa süreli, anemiye yol açan ilk öncül bulgu olabilir. Bakırın eritrositlerde oksidatif hasar yapması nedeniyle olduğu düşünülüyorsa da gerçek neden bilinmemektedir (58). WH'de hemoliz ve siroza bağlı safra taşları komplikasyon olarak ortaya çıkabilir. Bunlar mikst tipte kolesterol

ve pigment içeren taşlardır; bu nedenle safra taşı ayırıcı tanısında WH düşünülmesi gerekir (59). Spontan dalak düptürü de hastalığın ilk bulgusu olabilmektedir (28).

2.5.7. Kemik Bulguları

WH'de iskelet değişiklikleri geniş bir dağılım gösterir; bunlar arasında osteoporoz, rikets, osteomalazi, spontan kırıklar, osteokondritis dissekans, osteoartrit sayılabilir (60). Büyük eklemlerde artrit, osteoporoz, osteokondritis dissekans, D vitaminine dirençli raşitizm görülebilmektedir. Bazı hastalarda kemik ağrısı ve spastisite oluşmaktadır.

Renal nedenle oluşan hiperkalsiüri ve hiperfosfatüri, demineralizasyon nedenidir. Kronik karaciğer hastalığı, distonik kontraktürler ve hareketsizlik de diğer komplikasyon nedenleridir (61). Biyopsi yapılan hastalarda kartilajda yüksek düzeyde bakır birikimi gösterilmiştir (62). Pediatrik hastalarda nadiren anlamlı iskelet değişiklikleri görülmektedir.

2.5.8. Diğer Bulgular

Wilson hastalığında çeşitli organlarda rastlanabilecek diğer bulgular şunlardır: Endokrin sistemde hipoparatiroidizm, hipotiroidi, amenore ve testiküler atrofi bakır toksisitesi nedeniyle oluşabilmektedir. Kaslarda rabdomiyoliz bulguları görülebilmektedir. Mavi lunula, deride hiperpigmentasyon, akantozis nigrikans gibi dermatolojik bulgular, gastrointestinal sistemde ise kolelitiazis ve pankreatit gibi patolojiler bildirilmiştir (15,29).

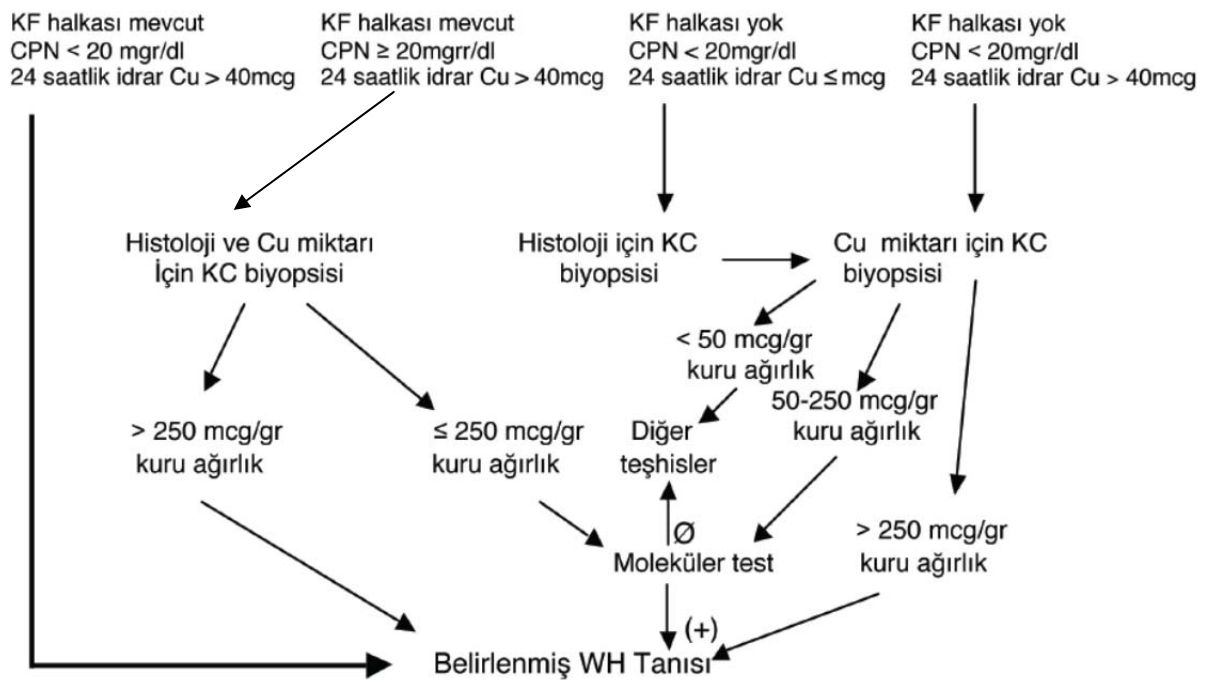
2.6. Tanı

Tanıda hastalığın klasik triadı; hepatik hastalık, nörolojik tutulum ve KF halkası pozitifliğidir. Diğer durumlarda kesin tanı koydurucu tek başına bir test bulunmamaktadır. Tanı, hastalığın anamnezi, öz ve soygeçmiş bilgileri (akrabalık, hasta birey öyküsü), fizik muayene ve destekleyici laboratuvar bulguları ile konur (43). Atipik durumlarda genetik analiz de gerekebilir.

Açıklanamayan KC hastalığı varlığında kullanılan algoritma Şekil 4'de gösterilmiştir (36). Tanıda ilk test serum seruloplazmin ölçümüdür; hepatik bulguları olan hastaların %75'inde düzey düşüktür. Ancak seruloplazmin düşüklüğünün hepatik sentez fonksiyonu yetersizliklerinde, protein kaybettiren enteropati, nefrotik sendrom, kalıtsal hipo-seruloplazminemi, altı ayın altındaki süt çocuklarında görülebileceği unutulmamalıdır. Testin Wilson hastalarındaki aktif hepatik inflamasyonda veya gebelikte olması gerekenden yüksek (yanlış negatif); taşıyıcılarda %10 oranında olması gerekenden düşük (yanlış pozitif) olması mümkündür (63).

Açıklanamayan Karaciğer Hastalığı

Serum seruloplazmin; 24 saatlik idrar bakır, biyomikroskopik inceleme



Şekil 4. Açıklanamayan Karaciğer Hastalığında Wilson Hastalığı tanısına yaklaşım (64). CPN: Seruloplazmin, KF: Kayser-Fleischer, KC: Karaciğer

Plazma veya serum bakırının klasik olgularda düşük olması beklenmesine rağmen tedavi veya hastalığın aşaması ile ilgili değişiklikler gösterebilir, bu nedenle tanıda tek başına güvenli değildir. İdrar bakır atılımı, güvenli bir tanısal testtir; normalde idrarda 40 µg/gün altında bakır atılmalıdır. WH tanısı için semptomatik

hastalarda idrarda 100 µg/gün üzerinde bakır atılması gerekmektedir. Karaciğerde bakırın yükseldiği durumlarda idrarda bakır atılımı normalin üzerine çıkmakla birlikte, tanısız yükseklik göstermeyebilir. Bu durumda penisillamin ile uyarılan bakır atılım testi (D-penicillamine challenge test) yapılır. KF halkasının görülmesi tanıyı desteklerken görülmemesi ekarte ettirmez; çünkü ancak nöropsikiyatrik bulguları olan hastalarda %95 oranında saptanırken, sadece hepatik tutulumda ancak %50 hastada saptanır. Ayrıca Wilson dışı, karaciğerde bakır artımı ile birlikte olan durumlarda da pozitiflik saptanabilir (28).

Tanıyı destekleyen diğer önemli bir test de karaciğer dokusunda bakır konsantrasyonunun kantitatif tayinidir. Karaciğer biyopsisi ile alınan doku örneğinde kuru karaciğer dokusu bakır konsantrasyonu normal (50 µg/gr'dan düşük) ise WH ekarte edilir. Wilson hastalarında genellikle 250 µg/gr'dan yüksek Cu değerleri saptanır. Preseptomatik homozigot hastalar, özellikle çocuklarda bu değer her zaman 250 µg/gr'ın üzerinde olmayabilir. Heterozigotlar da değerler 150- 200 µg/gr arasında değişiklikler gösterir (28).

WH'de genetik analiz, son zamanlarda asemptomatik, yeni tanı alan olguların birinci derece akrabalarına yönelik uygulanmaktadır; ATP7B'nin hastalığa özgü mutasyonları araştırılmaktadır. Asemptomatik akrabalarda taşıyıcılık için tarama testi olarak; fizik muayene, gözde KF halkası, serum bakır ve seruloplazmin düzeyi, transaminaz düzeyleri, 24 saatlik bakır atılımı test edilmelidir (38). Testler negatif ise izlemde tekrarlanır. Herhangi bir test anormal ise karaciğer biyopsisinde histopatoloji ve kantitatif bakır tayini yapılmalıdır. Çocuklarda 24 saatlik bakır atılımı normal ise, bir süre sonra tekrarlanmalıdır. Hemolizi olan, retikülositi yüksek, haptogloblin düzeyi düşük, hiperkalsiüri olan hastalar Wilson için şüpheli kabul edilmelidir. Ayrıca pediatrikte karaciğer hastalığı olan her çocukta Wilson hastalığı düşünülmesi gerekir (28).

Tanıda, 24 saatlik idrarda bakır atılımı (>100 µg/gün), serum seruloplazmin düzeyi (<20 mg/dL), kuru karaciğer dokusunda bakır miktarı (>250 µg/gr kuru doku), KF halkası ve aile öyküsü varlığı değerlendirilir. Bunlardan herhangi üçünün pozitif bulunması ile tanı doğrulanır (65). Akut karaciğer yetmezliği tablosundaki hastalarda yukarıda bahsedilen yöntemler tanı için yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle 1991'de Berman, fulminan Wilson hastalığı için tanı kriterleri belirlemiştir.

Buna göre alkalen fosfataz/bilirubin oranının 2'nin altında olması, aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz oranının 4'un üzerinde ve Coombs (-) hemolitik anemi olması WH için özgül kabul edilmiştir (66).

WH tanısında kullanılan bazı testler ve parametrelerin düzeyleri aşağıda verilmiştir.

2.6.1. Biyokimyasal testler

Aminotransferaz aktiviteleri çok erken yaşlar hariç, genelde anormaldir. Genelde aminotransferaz seviyeleri hafif artmış olup, hastalığın şiddetini yansıtmaz.

2.6.2. Serum serüloplazmin düzeyi

Serüloplazmin seviyesi, enzimatik olarak, nefelometri, radial immünodiffüzyon ve radioimmünassay yöntemi ile ölçülür. WH'de seviyesi düşüktür. Serüloplazmin seviyesinin <200 mg/L (<20 mg/dl) olduğu vakalarda, KF halkası mevcutsa WH akla gelmelidir. Serüloplazmin seviyesinin normal olması hastalığı ekarte ettirmez, düşüklüğü de WH için her zaman anlamlı olmayabilir.

Serüloplazmin çok düşük olduğu zaman tanı değeri yüksektir, ancak heterozigotların %10-20'sinde de düşüktür (67). Ayrıca birçok başka nedenle de serum değerlerinde düşme görülebilir. Normalin altındaki düzeyler daha ileri incelemeyi gerektirir (16,30).

2.6.3. Ürik asit düzeyi

Semptomatik KC veya nörolojik hastalığı olanlarda (renal tübüler disfonksiyona bağlı) serum ürik asit düzeyi düşüktür. Birlikte renal Fankoni sendromu oluşması nedeniyle semptomatik, hepatik veya nörolojik hastalıkla başvuranlarda serum ürik asit düzeyi düşüktür (59,67).

2.6.4. Serum bakırı

WH'de total serum Cu'ı düşüktür. WH'de serbest Cu düzeyi (normal<15 µgr/dl) artmıştır (>25 µgr/dl). Serbest bakır = Bakır – 3 x serüloplazmin düzeyi şeklinde hesap edilir. Normal değer, 1,3-1,9 µmol/L'dir. Serbest Cu düzeyi; WH'de, AKY'de ve kronik kolestazda artar. AKY olan WH'de, depo dokularda ani Cu

salınımı sonucu serum Cu'ı artabilir. Serum non-serüloplazmin bağlı Cu düzeyi, WH için tanı koydurucudur. Tedavi edilmeyen WH'de serum düzeyi, 25 µgr/dl (250 µgr/L) üzerinde artmıştır (normal: <15 µgr/dl veya 150 µgr/L). Serüloplazminin her miligramı, 3,15 µgr/dl Cu bağlamaktadır. WH'de serum serüloplazmininde düşme ile birlikte serum Cu düzeyi de düşer.

2.6.5. 24 saatlik idrar bakır düzeyi

24 saatlik idrarla atılan Cu miktarı önemli olup, hastalığın tanısında ve tedavinin monitorizasyonunda yararlıdır. 24 saatlik idrarla atılan Cu miktarı, dolaşımdaki non-serüloplazmin Cu'ı yansıtmaktadır. Semptomatik WH'li bireylerde tanı koydurucu değer, >100 µgr/gün (>1,6 µmol/gün) kadardır, ancak >40 µgr/gün olanlarda daha ileri tetkik gerekir. Ayrıca, referans değerler laboratuvarlara göre değişmektedir. Çocuk popülasyonunda D-penisillamin verilerek bakılan idrar Cu atılımı (D-penicillamine challenge test), tanı koydurucu bir testtir. 500 mgr D-penisillamin verilerek ölçülen idrar Cu miktarı, >1600 µgr/dl olması anlamlıdır.

Yüksek idrar Cu düzeyi bulunan diğer durumlar: 1) primer biliyer siroz 2) primer sklerozan kolanjit 3) Alagille sendromu 4) Otoimmün hepatit'tir.

Ancak bazal 24 saatlik idrarda Cu düzeyi hastaların %20'sinde düşük bulunmaktadır (31).

2.6.6. Hepatik parenkimal Cu konsantrasyonu

Hepatik dokunun kuru ekstresinde Cu içeriğinin $\geq 250 \mu\text{gr}/\text{gr}$ olması, WH tanısı için en iyi tanı testidir. Ancak, karaciğerde Cu birikiminin, nodülden nodüle, hepatositten hepatosite farklı olduğu, yani heterojen dağılım gösterdiği unutulmamalıdır. KC'deki Cu miktarı, yaş ve fibrozisin derecesi ile korelasyon göstermemektedir.

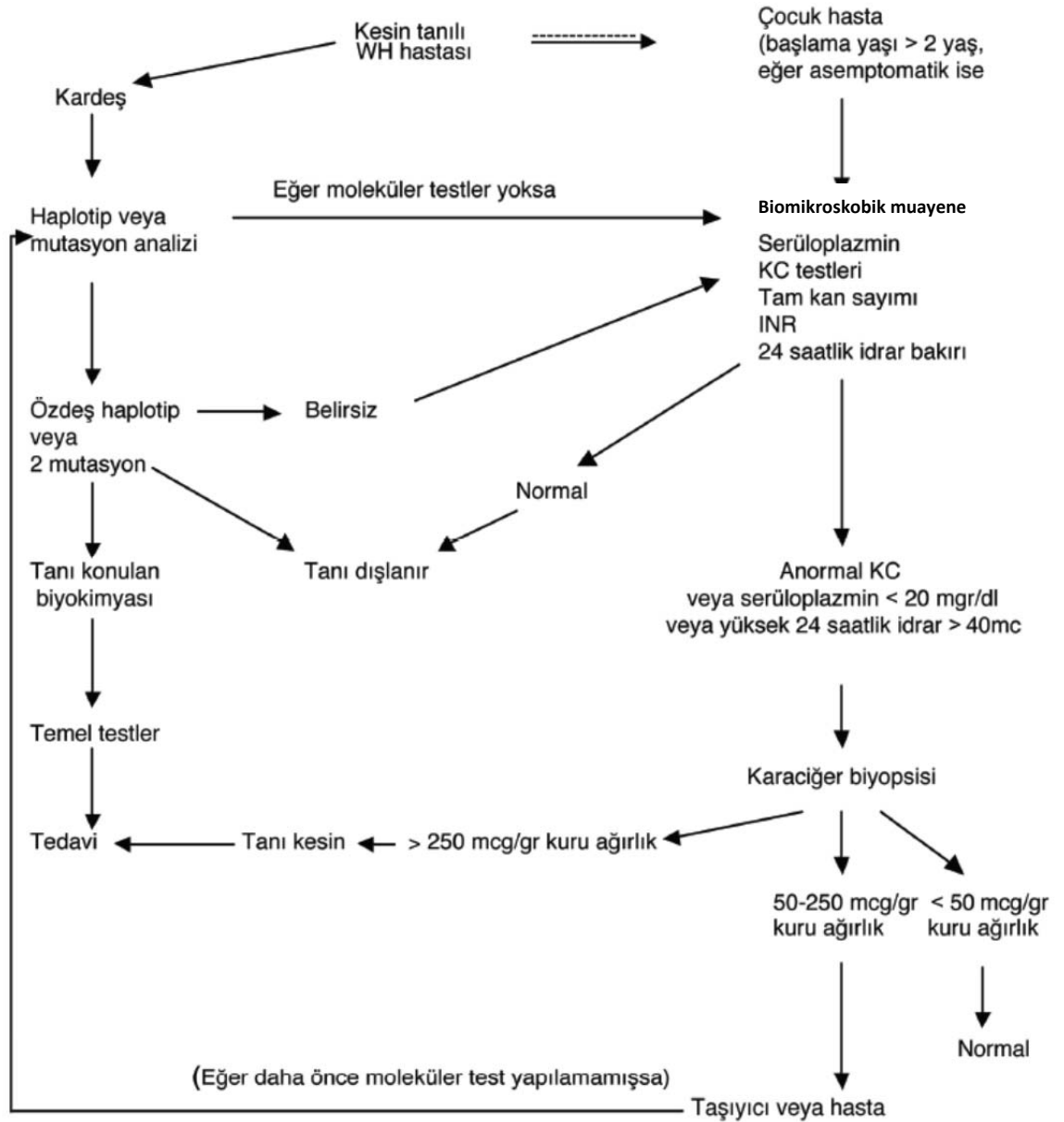
Ancak kronik kolestaz, idiyopatik Cu toksikozu sendromlarında da bu konsantrasyon yüksektir. Karaciğerde Cu ölçümünün ana sorunu hastalığın ileri evrelerinde KC içindeki Cu dağılımının homojen olmaması ve bu nedenle örnekleme hatasının artmasıdır. En az 1 cm'lik bir biyopside ölçüm yapılması testin hassasiyetini artırır (64).

2.6.7. Karaciğer biyopsi bulguları

WH'de siroz, genelde makronodüler bazen de mikronodüler özellikte olabilmektedir. Bakır, erken dönemlerde sitoplazmada metallothioneine bağlı bulunurken, ileri dönemlerde lizozomlarda bulunmaktadır. Boyamada, rhodanin, orcein, rubeanik asit, Victoria mavisini ve bazen de Timms sülfür boyası kullanılmaktadır (67). Erken histolojik bulgular, artmış matriks dansitesi ile birlikte geniş pleomorfik mitokondria, peroksizomlarda sayı, büyüklük ve pleomorfizmde artma, düz endoplazmik retikulumda vezikülasyon, trigliserid vaküollerde artış, lizozomlarda bakır depolanması, hafif steatozis (mikroveziküler ve makroveziküler), hepatositte glikojenize nükleus ve fokal hepatosellüler nekrozdur. Hepatosteatozdan KC sirozuna gidiş değişkendir, yaşla ilişkili değildir. Bu bulgular WH için spesifik değildir. KC biyopsi bulguları otoimmün hepatiti düşündürülebilir.

2.6.8. Genetik çalışmalar

Moleküler genetik çalışmalar yapılmaktadır. Mutasyon analizi (tüm gen sekansı), klinik ve biyokimyasal olarak WH tanısı zor olan bireylerde yapılmalıdır. Tarama, Wilson hastalarının aile bireylerine, açıklanamayan KC veya nöropsikiyatrik bozukluklarda, izah edilemeyen AST yüksekliklerinde ve izole splenomegali'de yapılmalıdır. Aile bireyleri de taranmalıdır. Haplotip veya testler, WH'nin birinci derece akrabalarında yapılmalıdır. Çocuk ve kardeşlerde WH taraması, şekil 5'te gösterilmiştir. Yeni doğanların taranmasında seruloplazmin, Guthrie'de kurutulmuş kan spotu ile veya idrar örneklerinin incelenmesi ile yapılır. Moleküler genetik test, çok sayıdaki mutasyonlar nedeniyle zordur. Bu nedenle asemptomatik aile bireylerinde PCR ile tarama faydalıdır (68,69).



Şekil 5. Wilson Hastalığı tanısı kesin çocuk veya kardeşlerde tarama aşamaları (36).

2.6.9. Radyolojik yöntemler

Beyin tomografisinin duyarlılığı azdır. Beyin MRG'de daha faydalı bilgiler elde edilir. En sık bulgular, gri ve beyaz maddede sinyal yoğunluğunda değişiklikler olması ve kaudat nükleus, beyin sapı, serebral ve serebellar hemisferlerde atrofi olmasıdır. Proton magnetik rezonans spektroskopisi (MRS) noninvazif yöntem olup, beyinle ilgili bilgiler elde edilebilmektedir.

Kraniyal BT veya MRG'lerde bazal ganglionlardaki değişiklikler gösterilebilir. Tüm hastalara nörolojik muayene yapılması gereklidir (41,45,64,65).

2.7. Tanı Kriterleri

WH tanısında farklı sınıflamalar kullanılabilmektedir. Stiernlieb's kriterlerine göre,

- 1) KF halkası,
 - 2) Tipik nörolojik semptomlar
 - 3) Düşük serüloplazmin düzeyi (<20 mgr/dl)
 - 4) Artmış hepatik bakır miktarı (>250 µgr/gr kuru ekstre)
- bulgularından iki veya daha fazla belirtinin olması, WH teşhisini koydurur (70).

Frenci ve arkadaşlarının WH için tanısal skorlamasında

Semptomlardan

- 1) KF halkası (2 puan)
- 2) Nöropsikiyatrik semptomlar veya beyin MR bulguları (2 puan)

Laboratuvar bulgularından

- 3) 24 saatlik idrar bakır düzeyi (2 puan)
- 4) Hepatik bakır konsantrasyonu (2 puan)
- 5) Serüloplazmin düzeyi (2 puan)
- 6) ATP7B gen mutasyonu varlığı (4 puan)
- 7) Coombs negatif hemolitik anemi (1 puan)
- 8) Rodanin pozitifliği (1 puan)

kriterlerin varlığı-yokluğu ya da düzeyine göre alınan puanlar üzerinden WH tanısı konmaktadır (71). Bu skorlamaya göre değerlendirme şu şekildedir;

4 ve üzeri puan: kuvvetli muhtemel WH

2-3 puan: muhtemelen WH ancak ek tetkikler yapılmalı

0-1 puan: WH tanı ihtimali düşük

2.8. Tedavi

2.8.1. Medikal Tedavi

Hastalığın ilk yıllarında etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktaydı. İlk olarak Denny-Brown adlı bir nörolog "*British antilevisite*" (BAL) ile üç hastayı tedavi etti (72), daha sonra ise penisilamin bulundu. Önceleri semptomatik hastalar tedavi ediliyor iken presemptomatik hasta tanısının artmasıyla alternatif ajanlar geliştirildi.

Günümüzde Wilson hastasının tedavisi ömür boyu farmakolojik tedavidir. Ağır veya rezistan olgularda ise karaciğer nakli yapılmaktadır.

Genelde tedavi yaklaşımı hastalığın aktif olup olmamasına, hepatik veya nörolojik tutulumu ve hastanın prelinik dönemde olup olmamasına göre yapılmaktadır. Semptomatik hastanın ilk tedavisi şelatörler ile yapılır. Çinko ile birlikte şelatörlerin kullanılması hem bakır emilimini bloke eder hem de fazla bakırın atılımını sağlar. Medikal tedaviden 2-6 ay sonra biyokimyasal bulgular stabilize olur ve idame dozlarına geçilebilir. Semptomsuz hastalar baştan idame dozu veya çinko ile tedavi edilebilirler. Tedavinin kesilmesi tekrarlayan semptomlara ve karaciğer yetersizliğine neden olmaktadır. Tedaviler arasında kabuklu deniz ürünleri, kabuklu yemişler, çikolata, mantar, sakatat gibi bakır içeriği yüksek gıdalardan fakir diyet ile D-penisilamin, trientin, çinko ve tetratıyomolibdat gibi ilaçlar yer almaktadır (64,72).

D-penisilamin (DPA): İlk kez 1956'da, Walshe tarafından uygulanarak etkin bir ilk basamak tedavisi olduğu gösterilmiştir. Serbest sülfidril grubu ile bakırı bağlayarak etki eder. Penisilamin idrarla bakır atılımını artırır, ayrıca metallothioneine'leri indükler, kollajen bağlarını etkiler ve immunsupressif etki gösterir (31).

D-penisilamin gastrointestinal sistemden hızla emilir ve toplam biyoyararlanımı %40-70 arasındadır. Tedaviye düşük dozda başlanarak giderek artırılır. Yemekle beraber alındığında, emilimi % 50 oranında azalır. %80'den fazlası idrarla atılır. Atılım yarı ömrü, 1,7-7 saattir. Çocuklarda 20 mg/kg/gün, 2-3 dozda, aç karnına verilmesi önerilmektedir (12). Etkin tedavi ile başlangıçta idrar bakır atılımı 5000 µg/gün üzerine çıkar; daha sonra azalır; tedavi idame fazında 600 µg/gün'ün altına düşmesi beklenir. Klinik ve laboratuvar olarak yeterli iyileşme olmamışsa DPA dozu artırılabilir. Doz artması ile yan etki riski artabilir. Yan etkiler; ateş, ciltte döküntü, lenfadenopati, granülositopeni ve trombositopenidir (22).

Tedavinin erken döneminde aşırı duyarlılık reaksiyonları, pansitopeni, geç dönemlerde ise nefrotoksisite, lupus benzeri sendrom, ciddi kemik iliği toksisitesi ve cilt bulgularına yol açabilmektedir. Piridoksin eksikliğine neden olabileceği için, hastalara günlük 25 mg B6 vitamini verilmesi tavsiye edilmektedir. Semptomatik hastalarda iyileşme 2-6 ayda olur, ancak bir yıla kadar uzayabilir. Tedavi kesilirse, sonraki 1-12 ay içinde ölümle sonuçlanacak şekilde kötüleşme olabilir. Tedavinin

yan etkileri hastaların %20-30'unda tedaviyi kesecek kadar şiddetlidir. Reaksiyon olursa ilacın kesilip, kortikosteroid verilmesi, sonra yeniden daha düşük dozdan tedaviye başlanması önerilmektedir (28). Ek olarak piridoksin takviyesinde 24 saatlik idrarda Cu atılımı ile tedavi uyumu takip edilmektedir (73).

Penisilamin tedavisi alan nörolojik bulguları olan olgularda bulguların ağırlaştığı, asemptomatik taşıyıcılarda ise nörolojik bulguların ortaya çıkabildiği belirtilmiştir. Tedavinin erken dönemlerinde hastaların %10-50'sinde nörolojik bulgularda kötüleşme olur (74). Bu durumda trientin tedavisi ilk basamak olarak tercih edilir. Trientin tedavisi ile KF halkasının kaybolmasının ve karaciğerdeki bakır düzeyinin azalması ile birlikte patolojik bulguların ve fonksiyonlarındaki düzelmenin başarıldığı gösterilmiştir (75).

Trientin: D-penisilamininden farklı yapıya sahip bir şelatör olup 1969'da Walshe tarafından DPA'ya alternatif olarak bulunmuştur. Henüz semptom geliştirmemiş hastalarda ilk tedavi seçeneğidir (65). Böbreklerden bakır atılımını uyarır, özellikle DPA'yı tolere edemeyen veya olası bir intoleransı gösterecek hikayesi olanlarda endikedir (12). Doz, günde 2-3 doza bölünmüş halde, 750-1500 mgr/gün arasındadır. Yemeklerden 1 saat önce veya yemekten 2 saat sonra alınmalıdır. En belirgin yan etkisi gastrik irritasyondur, ayrıca tat kaybı ve döküntü yapabilir.

Trientin'le de tedaviye başladıktan sonra nörolojik bulgularda kötüleşme olur. Dekompanse karaciğer hastalığı olanlarda bile kullanılabilir. Yan etkisi daha az olup demiri de bağladığı için birlikte verilmemelidir.

DPA ile olan çoğu yan etkilerin geri dönüşümünde etkin bulunmuştur. Gebelikte güvenlidir. 10 yaşından küçük çocuklarda 0,5 gr/gün (yaklaşık 20 mg/kg); daha büyüklerde ve erişkinlerde 1-1,5 gr/gün bölünmüş dozlarda önerilir (32).

Çinko: İlk olarak 1960'lı yılların başlarında WH'de kullanılmaya başlanmıştır. Bakırın gastrointestinal sistemden emilimini bozarak etki etmektedir. Enterositlerdeki metallothioneine'leri indükler. Gebelerde ve asemptomatik kişilerde kullanılabilir. Amilaz, lipaz ve alkali fosfatazı yükseltebilir. Ancak pankreatik hastalık yapmaz ve diğer ilaçlarla birlikte kullanılabilir.

Çocuklar ve gebelerde aç karnına günde 3 kez 25 mg, erişkinlerde ise 50 mg olarak önerilmektedir. Gastrik irritasyon nedeniyle, aç karnına alınmalıdır. Özellikle,

asemptomatik ve presemptomatik hastalarda kullanılması önerilmektedir. Etkisi en erken 1-2 haftada ortaya çıktığı için idame tedavisinde kullanılabilir (76). İdrar bakırı ölçülerek tedavinin etkinliği izlenir.

Antioksidanlar: Wilson hastalarında serum ve hepatik E vitamini düzeylerinin düşük olduğu bilindiği için tedaviye eklenebilir.

Diyet: En azından tedavinin ilk yılında bakırdan zengin gıdalardan (midye, fındık, çikolata, kabuklu deniz hayvanları ve sakatat) kaçınılmalıdır. Kuyu suyu, bakırlı borularla taşınan sular kontrol edilmelidir. Birinci yıldan sonra tedavi ile hasta stabil ise, diyetle kısıtlamadan kaçınılır. Bakırlı kaplarda yemek yenmemelidir. İçme suyunda Cu miktarı $<2,2$ pgr/ml olmalıdır.

Tetramolibdat: Nörolojik semptomu olan hastalarda tercih edilir ancak halen deneme aşamasındadır (77). İntestinal bakır emilimini azaltır ve plazmada Cu'ı bağlar, kuvvetli bakır azaltıcı bir ilaçtır. Henüz, ABD ve Kanada'da deneysel aşamdadır.

İki mekanizmayla etkindir: Luminal bakırı bağlayarak emilimini önler ve serumda albumin ve bakırı bağlayarak hücreye geçişini önler. Antiinflamatuvar, antifibrotik ve antianjiogenez etkisi ile Wilson'a bağlı kronik karaciğer hastalığında etkin olabilir. İlacın ticari kullanıma girmesi ile alternatif olarak düşünülebilir (78).

2.8.2 Karaciğer Nakli

Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda veya AKY ile gelen hastalarda endikedir. Metabolik defekti düzeltir ve bakır birikimini düşürür. Genelde kadavradan nakil yapılmaktaysa da canlıdan da yapılabilir. Nörolojik hastalığın tedavisinde yeri yoktur (79-81).

Sirozlu bir hastada asit, ensefalopati gelişimi, kontrolü güç varis kanamalarının varlığı, hepatopulmoner sendrom varlığında pO_2 basıncının 50 mmHg'ya düşmesi, hepatorenal sendrom gelişimi kompanse durumdan dekompanse sürece geçildiğini, terminal sürecin başladığını işaret eder. Terminal yetmezlikte zamanlama hatalarını minimale indirmek için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Son yıllara kadar tüm dünyada hepatoselüler fonksiyonların değerlendirilmesi ve doğru zamanlama için Child-Pugh skorlaması kullanılmıştır. Ancak yapılan çalışmalar bu skorlama sisteminin çocuk hastalar için uygun

olmadığını ortaya koymaktadır. Ayrıca ABD’de organ dağıtımında listeye giriş sırasından çok, hastanın yetmezlik düzeyinin öne alınması gerekliliğinden yola çıkılarak 1999’dan itibaren yeni nakil kriterleri üzerinde çalışılmış ve son yıllarda Mayo Kliniğinin geliştirdiği PELD skoru (Pediatric End Stage Liver Disease) kullanılmaya başlanmıştır. Bu sistemde hastanın yaşı, büyüme performansı, INR, bilirubin ve albumin düzeyleri üzerinden logaritmik bir hesaplama yapılmakta ve 3 ay içindeki mortalite olasılığı değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalar KC nakli yapılan hastalarda skorun 10’un üstünde olduğunu işaret etmektedir (82,83).

On iki yaştan büyük çocuklarda nakil kriterleri, erişkinlerde kullanılan MELD skoruna (Model for End Stage Liver Disease) göre planlanmaktadır. Burada yaş, büyüme geriliği ve albumin düzeyi değerlendirmeye alınmazken, skor serum kreatinin, bilirubin ve INR üzerinden hesaplanmaktadır. Hastalığın ağırlığına göre, skor 6-40 puan arasında değişmektedir. Skorun 12-15 arasında olması gelecek 1,5 aydaki yüksek mortalite riskini işaret etmektedir.

Bu skora sistemleri son dönem KC yetmezliği için geliştirilmiş olmakla birlikte, son yıllarda erişkin ve çocuk AKY olgularında nakil ihtiyacı MELD skoru ile değerlendirilmektedir (82-85).

Nakil yapılınca kadar plazmaferez, kan değişimi, hemofiltrasyon, albumin diyalizi ve “molecular adsorbent recirculating system” (MARS) yöntemlerinin faydalı olabileceği belirtilmektedir (65). KC nakli öncesi köprü işlevi görür, serum bakır seviyeleri düşer (86). Bakırın büyük bir kısmı plazmada seruloplazmine bağlı olarak bulursa da, %20’si albumine bağlı olarak taşınmaktadır. Albumin diyalizi ve MARS ile özellikle bakırın seruloplazmine bağlanmayan kısmının temizlendiği düşünülmektedir. Plazma değişimi ve şelatörlerin birlikte kullanımının, akut hemolizin ve karaciğer fonksiyonlarının düzeltilmesinde etkili olabileceği belirtilse de AKY’de kesin tedavi yöntemi karaciğer naklidir (87).

WH’de karaciğer nakli endikasyonları (28):

- 1) AKY
- 2) Tedaviye yanıtız dekompanse karaciğer hastalığı
- 3) Tedavi kesilmesi ile yetmezliğe giren hastalar

Bazı merkezlerde, ilerleyici nöropsikiyatrik bulguların karaciğer nakli sonrası düzeldiğini bildiren çalışmalar rapor edilmiştir (88,89). Ancak nörolojik bulgulara sahip Wilson hastalarına karaciğer nakli yapılması önerilmemektedir.

2.8.3. Gen Tedavisi

Adenoviral ve lentiviral vektörlerle yapılmaktadır. Bu tedavide, % 30-50 oranında ATP7B ile transfekte hepatosit bile, yeterli sonuç vermektedir. Bu hücreler, fonksiyonel olarak normaldir. Gen tedavisi, immünoşüpresyona neden olmaması açısından bir avantajdır (26,64).

2.8.4. İzole Hepatosit Transplantasyonu

Bu yöntemde verilen sağlam hepatositler, sinüzoidlerde birikir ve bakırı safra yollarına başarıyla atar. Bakırın KC'de birikimi engellenmektedir.

2.8.5. Özel Durumlarda Tedavi

Asemptomatik hastalar: Aile taraması sonucu saptanan asemptomatik veya presemptomatik hastalarda tedavide DPA veya çinko kullanılır. Hastalığın ilerlemesinin önlenmesinde yarar sağlar. Çinko, 3 yaş altındaki presemptomatik hastalarda tercih edilmelidir (26,64).

Akut KC Yetmezliği: AKY bulunan Wilson hastaları için karaciğer nakli hayat kurtarıcıdır ve hemen nakil merkezine gönderilmelidir. Bu hastalarda Nazer ve arkadaşları tarafından prognostik bir skora yöntemi geliştirilmiştir. Bu prognostik skora; serum bilirubin, serum AST ve uzamış protrombin zamanını içermektedir. Yapılan çalışmalarda, 7 ve üzerinde skora sahip Wilson hastalarının kaybedildiği bildirilmiştir (90). Skora yöntemi, AKY olan çocuk ve erişkin hastalar için uygulanabilmekte ve hastalar hakkında iyi öngörüler yapabilmeyi sağlamaktadır. Ancak rutin olarak klinikte kullanılmadığı gözlenmektedir.

Nörolojik bozukluklarda tedavi: Bu amaçla L-dopa, baclofen, GABA agonistleri (klonazepam), antikolinerjikler ve tizanidipin kullanılabilir.

Gebelik: Tüm hastalarda gebelik süresince tedavi sürdürülmelidir. Tedavi kesilmesi AKY ile sonuçlanır. Şelatör ajanlardan; DPA ve trientine dozları düşürülerek kullanılır. Çinko da tedavide doz azaltılmadan gebelere verilebilir. Eğer sezeryan uygulanacaksa, şelatör ajanların (DPA ve trientine) dozu, özellikle son trimesterde

azaltılmalıdır. Hastalar hamilelikte monitörize edilmelidir. Ayrıca, DPA alan hastaların bebekleri anneleri tarafından, ilaç anne sütü ile de atıldığından, emzirilmemelidir (28-30).

2.9. Tedavinin Hedefleri

Klinik ve biyokimyasal iyileşmenin, tedaviye uyumun sağlanması ve yan etkilerin kontrolü ana hedeflerdir. Tedavi yaşam boyu sürdürülmelidir ve altı aylık aralarla takip edilmelidir. Özellikle depresyon açısından dikkatli olunmalıdır. Preseptomatik dönemde tedaviye başlayanlarda prognoz çok iyidir ve nadiren semptomlar gelişir. Tedaviye uyumlu olup karaciğer hastalığı bulunanlarda da prognoz çok iyidir. Yirmi dört saatlik idrarda bakır atılımı tedaviye uyumu değerlendirmek için kullanılabilir. Genellikle günlük atılım 200-500 µgr (3-8 µmol) arasındadır. Bu değerler dışında olması tedaviye uyumsuzluğu veya bakır eksikliğini düşündürmelidir. Hasta ne kadar uzun süreli tedavi alırsa alsın düzenli tam kan sayımı, periferik yayma ve idrar tahlili yapılmalıdır (16,29,30).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

WH tanısı almış hastaların retrospektif olarak değerlendirilerek, tanı anında klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi, başlanan tedaviler, tedavilerin etkinliği, izlemde karşılaşılan yan etkiler ile uzun süreli izlem sonuçlarının belirlenmesi amacıyla planlanan bu çalışmada hasta popülasyonu 01.01.1990-01.01.2010 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından izlenen ve en az 3 yıl takip edilen hastalardan oluşmaktadır. Bu çalışma 11.12.2013 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, etik açıdan uygun bulunmuştur (GO 13/542-05).

Araştırma için örneklem seçilmemiş olup yukarıda belirtilen özelliklere sahip hastaların tümüne ulaşılması hedeflenmiştir. Belirtilen tarihlerde çalışma kriterlerine uyan toplam 126 hastanın dosyası incelenmiş ancak 10 hastaya ait tıbbi bilgiler yeterli olmadığı için çalışmadan çıkarılmış ve geri kalan 116 hastanın verileri çalışmaya dahil edilmiştir.

WH tanısı, karaciğer hastalığı bulunması yanında aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin olması ile konuldu:

- Aile hikayesinin olması
- Düşük serum seruloplazmini (<20 mg/dl)
- Artmış kuru karaciğer bakırı ($\geq 250 \mu\text{gr}/\text{gr}$ kuru ağırlık)
- Kayser-Fleischer (KF) halkasının olması
- 24 saatlik idrarda artmış bakır atılımı ($>100 \mu\text{gr}/\text{gün}$)
- D-penisilamin ile uyarı testinden sonra 24 saatlik idrarda bakır atılımının artması ($>1600 \mu\text{gr}/\text{gün}$)
- AKY tablosuna eşlik eden Coombs negatif hemolitik anemi varlığı.

Çalışmada veri kaynağı olarak kullanılacak değişkenler literatür bilgisi doğrultusunda araştırmacı ve danışman tarafından belirlenmiştir. Hastaların kan seruloplazmin düzeyi (normal: 22-58 mg/dl), spektrofotometre ile parafenildiamin dihidrokloridin serum ile oksidasyonu yöntemiyle bakılmıştır. Hastaların başvuru ve izlem sırasındaki klinik ve laboratuvar (tam kan sayımı, biyokimyasal tetkik sonuçları, tam idrar tetkiki, serüloplazmin, 24 saatlik idrar bakır atılımı, karaciğer

biyopsisi, karaciğer doku bakır miktarı) bulguları ve tedaviye yanıtları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Aynı parametreler hastanın tedavi sürecindeki 0. ay, 6.ay, 1. yıl ve en son kontrol düzeyleriyle birlikte tekrar değerlendirilmiştir. Araştırmada bakılacak parametreler hastaların hastane kayıtları, arşiv dosyalarından ve Hacettepe Tıp Fakültesi hastane enformasyon sisteminden elde edilmiş olup, sonradan araştırma amaçlı ek bir tetkik yapılmamıştır.

Aşağıda araştırmada değerlendirilen değişkenler, referans değerleri ve bazı çalışmaya dahil edilme kriterleri belirtilmiştir;

Tedavi başlangıcındaki hastaya ait bazı özellikler

- Sosyodemografik özellikler: Hastaların dosyalarındaki cinsiyet ve tanı anındaki yaşları kaydedilmiştir.
- Özgeçmiş ve sağlık durumuyla ilgili özellikler: Wilson hastalığının genetik geçişli bir hastalık olması nedeniyle ebeveynlerinin akraba olma durumu ve diğer kardeşlerde hastalığın görülme durumu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada karaciğer fonksiyon testleri değerlendirileceğinden bu parametreleri etkileyecek viral hepatit, otoimmün hepatit, alfa-1 antitripsin eksikliği, kistik fibrozis gibi kronik karaciğer hastalığına neden olan hastalıklar çalışmadan çıkarılmıştır. Biyokimyasal ve diğer tetkiklerin sonuçlarını etkilemeyecek kronik hastalıklar ve bu kronik hastalıklara bağlı kullanılan ilaçlar kaydedilmiştir.
- Fizik muayene özellikleri: Tanı anındaki vücut ağırlığı, boy, sarılık, hipoalbuminemi, koagülasyon bozuklukları, asit, ödem, portal hipertansiyon, hepatik ensefalopatiye eşlik eden coombs negatif hemolitik anemi, transaminaz yüksekliği, fizik muayenede saptanan izole splenomegali ve asemptomatik hepatomegali bulguları hepatolojik bulgular olarak çalışmaya dahil edilmiştir. İlk muayenedeki tam nörolojik inceleme ile proksimal ekstremite tremoru, elde deformite, ağızdan salya akması, konuşma ve yazma güçlüğü, kişilik bozukluğu, ince motor becerilerde (yazma ve giyinme gibi) bozulma, inkoordinasyon, distoni, maske yüzü, dizatri, rijidite, yürüme bozuklukları, okul başarısı düşüklüğü ve depresyon, fobi, kompulsif ve antisosyal davranış veya şizofrenik kişilik bozukluğu gibi psikiyatrik semptomlar nöropsikiyatrik bulgular kapsamında çalışmaya dahil edilmiştir. Biyomikroskopik göz muayenesi sonucu Kayser-Fleischer halkası pozitifliği, gece körlüğü, strabismus ve kseroftalmi gibi bulgular ise göz bulguları olarak kaydedilmiştir.

- Böbrek tutulumu tam idrar incelemesi, aminoasidüri bulunması ve/veya 24 saatlik idrar Ca, P, protein düzeylerinin artmış olmasıyla konulmuştur.
- Radyolojik (abdominal US, beyin MRG) bulgular: Hastaların tanı anındaki yağlı karaciğer, hepatomegali, splenomegali, hepatosplenomegali, portal hipertansiyon, asit gibi ultrasonografik sonuçları çalışmada değerlendirilmiştir. Benzer şekilde gri ve beyaz maddede sinyal yoğunluğunda değişiklikler olması ve kaudat nükleus, beyin sapı, serebral ve serebellar hemisferlerde atrofi gibi WH ile uyumlu kraniyal MRG sonuçları çalışmaya dahil edilmiştir.
- Histopatolojik bulgular: Makronodüler ve mikronodüler siroz, mikroveziküler ve makroveziküler yağlanma, kronik hepatit, steatohepatit gibi biyopsi bulguları da karaciğer biyopsi bulguları kapsamında kaydedilmiştir.
- Biyokimyasal ve tam kan sayımı parametreleri ile tam idrar tetkiki değerlendirmelerinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı referans değerleri temel alınmıştır.

Hastalara tedavi olarak bakırdan fakir diyet ile beraber D-penisilamin tablet (20–30 mg/kg/gün), çinko (1-2 mg/kg/gün), B6 vitamini (25 mg/haftada 3 kez), gerek görülen hastalara ursodeoksikolik asit (20–30 mg/kg/gün) ve ek destek tedavileri başlanmıştır. D-penisilamin tedavisi sonucu yan etki gözlenen hastalar ile başlangıçta nörolojik tutulumu ön planda olan hastalara trientin (1–1,5 g/gün ya da 20 mg/kg/gün) tedavisi verilmiştir. Tedavi sürecinde karşılaşılan yan etkiler ve uzun süreli izlem sonuçları kaydedilmiştir.

İlaç tedavisine yanıt; her hangi bir yakınmanın olmaması, fizik incelemenin normal olması ve karaciğer işlevlerini gösteren transaminazların, albumin, protrombin zamanı (PT) ve bilirubinin normal değerlere ulaşması olarak kabul edildi.

İncelenen parametrelerin dosyada eksik ve yetersiz olması, hastaya ulaşılamaması, hastanın tedaviyi terk etmiş veya izleminin başka merkezlerde yapılmış olması araştırmanın kısıtlılıkları olarak değerlendirilebilir.

Araştırmada toplanan veriler SPSS 15.0 paket program ile analiz edilmiştir. Analiz yapılırken frekans dağılımlarını tanımlayıcı ölçülerden satır yüzdesi, ortanca, ortalama, standart sapma değerleri, McNemar, Wilcoxon, Paired t, Pearson ki kare testi ve t testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

01.01.1990-01.01.2010 tarihleri arasında WH tanısı almış 116 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 64'ü erkek (%55,2) idi. Tanı konulan en küçük hasta 17 aylık iken (WH'li anne bebeği olup karaciğer biyopsisinde doku bakır miktarı 2187 µgr/gr olması ile tanı almıştır), en büyük hasta 18 yaşındadır. Çalışmada ortalama tanı alma yaşı 119,4±45,3 ay (ortanca=125,5 ay) olup, hastaların yaklaşık yarısı (%44) 9 yaşından önce tanı almıştır. 15 yaş ve üzerinde tanı alan hastalar ise 12 kişidir (%10,3) (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların cinsiyet ve tanı anındaki yaşları (Hacettepe, 2014)

	Sayı	Yüzde (%)
Cinsiyet (n=116)		
Erkek	64	55,2
Kız	52	44,8
Tanı anındaki yaş grupları (yıl)		
0-4	11	9,5
5-9	40	34,5
10-14	53	45,7
15-19	12	10,3

Tablo 2'de hastaların anne-baba akrabalık durumu ile kardeşlerde WH tanısı bulunma durumuna ait bilgiler verilmiştir. Hastaların %52,6'sının ebeveynleri akraba iken, %45,7'sinin kardeşlerinin en az birinde WH tanısı bulunmaktadır.

Tablo 2. Hastaların anne-baba akrabalığı ile kardeşlerinde WH olma durumları (Hacettepe, 2014)

	Sayı	Yüzde (%)
Anne-Baba akrabalığı (n=116)		
Var	61	52,6
Yok	55	47,4
Kardeşlerde WH olma durumu		
Var	53	45,7
Yok	63	54,3

WH'de hepatik, nörolojik ve renal tutulum sık görülmektedir. Hastalarımızın 73'ünde (%62,9) sadece hepatik, 2 hastada (%1,7) ise üç sistemde birlikte tutulum saptanmıştır. Nörolojik şikayetlerle başvuran hastalar tetkik edildiğinde aynı

zamanda KC hastalığı da saptanmış olup izole nörolojik tutulum tespit edilmemiştir. Ayrıca sadece hepatik tutulumla başvuran hastaların %38,7'sinde, hepatonörolojik tutulumla başvuran hastaların ise %73,3'ünde KF halkası pozitifliği saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Hastalarda Wilson Hastalığı'na bağlı organ tutulum durumları (Hacettepe, 2014)

Organ Tutulumu (n=116)	Sayı	Yüzde (%)
Hepatik	73	62,9
Hepatik+Nörolojik	32	27,6
Hepatik+Renal	9	7,8
Hepatik+Renal+Nörolojik	2	1,7

Çalışmada WH tanısıyla en az 36 ay izlemde olan hastalar değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama izlem süresi 71,3±38,7 aydır. En uzun takip edilen hasta 180 ay (15 yıl) izlenmiştir. Hastaların yaklaşık yarısı (%47,4) 3-5 yıl arası izlenmiştir. Hastaların %28,4'ü ise sekiz yılın üzerinde izlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların izlem sürelerinin dağılımı (Hacettepe, 2014)

İzlem süresi (ay) (n=116)	Sayı	Yüzde (%)
36-59	55	47,4
60- 95	28	24,1
>96	33	28,4

Hastalara ait başvuru anındaki hepatolojik/gastrointestinal sistem ve nöropsikiyatrik şikayetler ile tarama amaçlı başvuru sayıları Tablo 5'te verilmiştir. Bazı hastaların birden fazla şikayetle kliniğe başvurdukları görülmüştür. Hastalar en sık transaminaz yüksekliği (%33,6) nedeniyle başvururken, nöropsikiyatrik bulgulardan konuşma bozukluğu (dizartri), ellerde titreme (tremor), yürüme bozukluğu (ataxi), gözlerde kayma (nistagmus) gibi serebellar bulgular (n=16) ile nörolojik muayenede saptanan distoni, rijidite, koreatetoz, istirahat tremoru gibi ekstrapiramidal bulgular (n=12) da mevcuttu. Ayrıca davranış bozukluğu, depresyon, okul başarısında azalma ve çevresine zarar verme gibi psikiyatrik semptomlar (n=4) da saptandı. Nörolojik şikayetler daha çok konuşma ve yazma bozukluğu, konuşma bozukluğu ve ellerde titreme, konuşma ve yürüme bozukluğu gibi birliktelikler gösteriyordu. Nöropsikiyatrik şikayetlerle yapılan başvuruların hepatolojik

nedenlerle olanlara göre daha az sıklıkta olduğu tespit edilmiştir. Tanı anında herhangi bir yakınması olmayan 15 (%12,9) hastaya, birinci derece yakınlarında WH tanısı olması nedeniyle tarama amaçlı tetkik edilerek WH tanısı konmuştur. Bir hastada genetik çalışma yapılmış ve ATP7B gen mutasyon analizi pozitif saptanmıştır (D642H/D642H).

Tablo 5. Hastaların ilk başvuru şikayetlerinin dağılımı (Hacettepe, 2014)

İlk Başvuru Şikayetleri (n=116)	Sayı	Yüzde (%)
Hepatolojik/Gastrointestinal Şikayetler		66,8
Transaminaz yüksekliği	39	33,6
Sarılık	20	17,2
Karın ağrısı	19	16,4
Karın şişliği	16	13,8
Burun kanaması	5	4,3
İdrarda renk değişikliği	4	3,4
Halsizlik	4	3,4
Kaşıntı	2	1,7
İştahsızlık	1	0,9
Kusma	1	0,9
Nöropsikiyatrik Şikayetler		20,3
Konuşma bozukluğu	12	10,3
Ellerde titreme	4	3,4
Yürüme bozukluğu	3	2,6
Yazma bozukluğu	3	2,6
Gözlerde kayma	2	1,7
Okul başarısında azalma	2	1,7
İstirahat tremoru	2	1,7
Ataksik yürüyüş	1	0,9
Davranış bozukluğu	1	0,9
Depresyon	1	0,9
Çevresine zarar verme	1	0,9
Tarama amaçlı	15	12,9

Çalışmada tanı ve tedavi sürecindeki hepatomegali, splenomegali, asit ve sarılık gibi bazı fizik muayene bulguları değerlendirilmiştir. İlk muayenede hastaların %44,8'inde hepatomegali saptanırken, sonraki muayenelerde hepatomegali oranı azalmış ve son kontrolde hastaların ancak %25,9'unda hepatomegali saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Hastalardaki hepatomegalinin izlem süresindeki değişimi (Hacettepe, 2014)

Hepatomegali (n=116)	Sayı	Yüzde (%)
Tanı anında		
Var	52	44,8
Yok	64	55,2
6. ayda		
Var	40	34,5
Yok	76	65,5
12. ayda		
Var	34	29,3
Yok	82	70,7
Son kontrolde		
Var	30	25,9
Yok	86	74,1

Tanı ve tedavi sürecindeki splenomegali varlığı Tablo 7’de verilmiştir. İlk muayenede hastaların %25’inde splenomegali saptanırken, son kontrolde hastaların ancak %16,4’ünde splenomegali saptanmıştır.

Tablo 7. Hastalardaki splenomegalinin izlem süresindeki değişimi (Hacettepe, 2014)

Splenomegali (n=116)	Sayı	Yüzde (%)
Tanı anında		
Var	29	25,0
Yok	87	75,0
6. ayda		
Var	25	21,6
Yok	91	78,4
12. ayda		
Var	20	17,2
Yok	96	82,8
Son kontrolde		
Var	19	16,4
Yok	97	83,6

İlk muayenede hastaların %13,8’inde asit saptanırken, sonraki muayenelerde ve son kontrolde hastaların %8,6’sında abdominal asit saptanmıştır (Tablo 8). Sarılık saptanma oranları da %19,8’den %8,6’lara düşmüştür (Tablo 9).

Tablo 8. Abdominal asit bulgusunun izlem süresindeki değişimi (Hacettepe, 2014)

Abdominal asit (n=116)	Sayı	Yüzde (%)
Tanı anında		
Var	16	13,8
Yok	100	86,2
6. ayda		
Var	13	11,2
Yok	103	88,8
12. ayda		
Var	11	9,5
Yok	105	90,5
Son kontrolde		
Var	10	8,6
Yok	106	91,4

Tablo 9. Sarılık bulgusunun izlem süresindeki değişimi (Hacettepe, 2014)

Sarılık (n=116)	Sayı	Yüzde (%)
Tanı anında		
Var	23	19,8
Yok	93	80,2
6. ayda		
Var	17	14,7
Yok	99	85,3
12. ayda		
Var	14	12,1
Yok	102	87,9
Son kontrolde		
Var	10	8,6
Yok	106	91,4

Hastaların bazı muayene bulgularının son kontrol ve tanı anındaki durumları karşılaştırılmıştır (Tablo 10). Buna göre hastaların son kontrolde saptanan hepatomegali, splenomegali, asit, sarılık ve Kayser-Fleischer pozitiflik oranları tanı anındaki muayeneye göre anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır ($p<0,0001$).

Tablo 10. Hastaların bazı muayene bulgularının son kontrol ve tanı anındaki durumlarının karşılaştırılması (Hacettepe, 2014)

	Tanı anında	Son Kontrol				Toplam		
		Var		Yok		Sayı	Yüzde**	p***
		Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde**	p***
Hepatomegali	Var	28	53,8	24	46,2	52	44,8	0,000
	Yok	2	3,1	62	96,9	64	55,2	
	Toplam	30	25,9	86	74,1	116	100,0	
Splenomegali	Var	16	55,2	13	44,8	29	25,0	0,000
	Yok	3	3,4	84	96,6	87	75,0	
	Toplam	19	16,4	97	83,6	116	100,0	
Asit	Var	6	37,5	10	62,5	16	13,8	0,000
	Yok	4	4,0	96	90,6	100	86,2	
	Toplam	10	9,4	106	90,6	116	100,0	
Sarılık	Var	8	34,8	15	65,2	23	19,8	0,000
	Yok	2	2,2	91	97,8	93	80,2	
	Toplam	10	9,4	106	90,6	116	100,0	
Kayser-Fleischer Halkası	Var	27	49,1	28	50,9	55	47,4	0,000
	Yok	2	3,3	59	96,7	61	52,6	
	Toplam	29	25,0	87	75,0	116	100,0	

*Satır Yüzdesi **Sütun Yüzdesi *** McNemar Testi

Tanı anında hemoglobin değeri düşük olan (<10,3 g/dL) 14 (%12,1) hasta mevcutken son kontrolde 13 (%11,2) hastanıniki düşük bulunmuştur. Farklı zamanlarda kaydedilen hemoglobin değerlerinin hastaların yaklaşık %82-88'inde normal sınırlarda olduğu tespit edilmiştir. Tanı anı ve son kontrolde beyaz küre değerlerinin çoğunlukla (%84,5 ve %88) normal sınırlarda olduğu saptanmıştır. İlk kontrolde hastaların %6'sında beyaz küre düşüklüğü saptanırken, son kontrolde bu durum %5,2'ye gerilemiştir. Hastaların yaklaşık üçte ikisinin (%66,4) tanı anındaki trombosit değerleri normal sınırlarda iken son kontrol trombosit değerleri de benzer şekilde (%64,7) normal sınırlardadır. Tanı anındaki düşük trombosit değerleri (<150000/mm³) hastaların %30,2'sinde saptanırken, son kontrolde bu oran %31 olarak saptanmıştır. Çalışmada tanı anında ve son kontrolde saptanan ortalama hemoglobin, beyaz küre ve trombosit değerleri karşılaştırılmıştır (Tablo 11). Son kontroldeki ortalama hemoglobin değeri başlangıç değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p=0,003). Tanı anındaki ortalama beyaz küre değeri ise son kontroldekine göre anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,002).

Tablo 11. Başlangıç ve son kontrol hemoglobin, beyaz küre, trombosit ortalamalarının karşılaştırılması

Ortalama değerler (n=116)	Ortalama±SD	p*
Hemoglobin (g/dL)		
Başlangıç hemoglobin	12,01±1,44	0,003
Son kontrol hemoglobin	12,48±1,63	
Beyaz küre (/µL)		
Başlangıç beyaz küre	7566±247	0,002
Son kontrol beyaz küre	6983±233	
Trombosit (/mm³)		
Başlangıç trombosit	217051±104757	0,494
Son kontrol trombosit	217991±100658	

* Wilcoxon Testi

Çalışmada tanı anı ve izlemde kaydedilen tam idrar tetkiki (TİT) bulguları Tablo 12’de verilmiştir. Başvuru anında böbrek tutulumu hastaların %9,5’inde (11 hasta) mevcuttu. Böbrek tutulumu olanların 9’unda proteinüri (2 hastada nefrotik düzeyde), 2’sinde ise hafif orta derecede aminoasidüri vardı. Hastaların farklı kontrollerdeki TİT bulguları çoğunlukla normal sınırlarda idi. Tüm kontrollerde en sık görülen ikinci bulgu ise proteinüridir. Başlangıçta proteinürisi olan hastaların izlemde azalmakla beraber devam ettiği, ilaca bağlı proteinüri olan hastanın ise tanı anındaki TİT bulguları normal olup 6. aydaki kontrolünde proteinüri saptanmıştır. İlacın değiştirilmesi üzerine 12. aydaki kontrolünde normal bulgular saptanmıştır.

Tablo 12. Tam idrar tetkiki bulgularının izlem süresindeki değişimi (Hacettepe, 2014)

TİT bulguları (n=116)	Sayı	Yüzde (%)
Tanı anında		
Normal	103	88,8
Proteinüri	9	7,8
Aminoasidüri	2	1,7
Proteinüri ve hematüri	1	0,9
Lökosidüri	1	0,9
6. ay		
Normal bulgular	107	92,2
Proteinüri	8	6,9
Aminoasidüri	1	0,9
12. ay		
Normal bulgular	109	94,0
Proteinüri	6	5,2
Aminoasidüri	1	0,9
Son kontrol		
Normal bulgular	110	94,8
Proteinüri	5	4,3
Aminoasidüri	1	0,9

Hastaların ALT ve AST değerlerinin tanı anı ve izlemdeki düzeyleri değerlendirilmiştir. Tanı anında hastaların %22,4'ünün ALT değerleri normal sınırlarda iken son kontrolde %44 hastada ALT değerleri normaldir (Tablo 13). Tanı anında hastaların %34,5'inin AST değerleri normal sınırlarda iken son kontrolde bu oran %69,8'e yükselmiştir (Tablo 14).

Tablo 13. ALT değerlerinin izlem süresindeki değişimi (Hacettepe, 2014)

ALT düzeyi (normal değer: 0-38 U/L) (n=116)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tanı anında		
0-38	26	22,4
39-76	27	23,3
77-114	18	15,5
>115	45	38,8
6. ayda		
0-38	37	31,9
39-76	36	31,0
77-114	20	17,2
>115	23	19,8
12. ayda		
0-38	50	43,1
39-76	40	34,5
77-114	16	13,8
>115 U/L	10	8,6
Son kontrolde		
0-38	51	44,0
39-76	45	38,8
77-114	16	13,8
>115	4	3,4

Tablo 14. AST değerlerinin izlem süresindeki değişimi (Hacettepe, 2014)

AST düzeyi (normal değer: 0-50 U/L) (n=116)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tanı anında		
0-50	40	34,5
51-74	15	12,9
75-99	16	13,8
>100	45	38,8
6. ayda		
0-50	63	54,3
51-74	26	22,4
75-99	13	11,2
>100	14	12,1
12. ayda		
0-50	76	65,5
51-74	22	19,0
75-99	6	5,2
>100	12	10,3
Son kontrolde		
0-50	81	69,8
51-74	25	21,6
75-99	3	2,6
>100	7	6,0

Çalışmada kaydedilen albumin ve total bilirubin değerleri Tablo 15 ve Tablo 16'da verilmiştir. Tanı anında hastaların %48,3'ünde hipoalbuminemi (<3,8 g/dl) saptanırken, son kontrolde bu oran %44,8'e gerilemiştir. Hastaların %73,3'ünün tanı anındaki total bilirubin düzeyleri normal değerler arasında iken, son kontrolde bu oran %83,6'ya yükselmiştir.

Tablo 15. Albumin değerlerinin izlem süresindeki değişimi (Hacettepe, 2014)

Albumin düzeyi (normal değer: 3,8-5,4 g/dl) (n=116)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tanı anında		
<3,8	56	48,3
3,8-5,4	59	50,9
>5,4	1	0,9
6. ayda		
<3,8	55	47,4
3,8-5,4	61	52,6
>5,4	-	-
12. ayda		
<3,8	53	45,7
3,8-5,4	63	54,3
>5,4	-	-
Son kontrol		
<3,8	52	44,8
3,8-5,4	63	54,3
>5,4	1	0,9

Tablo 16. Total bilirubin değerlerinin izlem süresindeki değişimi (Hacettepe, 2014)

Total bilirubin (normal değer: 0,1-1,2 mg/dl) (n=116)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tanı anında		
0,10-1,20	85	73,3
>1,2	31	26,7
6. ay		
0,10-1,20	91	78,4
>1,2	25	21,6
12. ay		
0,10-1,20	98	84,5
>1,2	18	15,5
Son kontrol		
0,10-1,20	97	83,6
>1,2	19	16,4

Hastaların tanı anında ve son kontroldeki ortalama ALT, AST, albumin ve total bilirubin düzeyleri karşılaştırılmıştır (Tablo 17). Buna göre son kontroldeki ortalama ALT, AST ve total bilirubin değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı düzeyde daha düşüktür ($p < 0,0001$). İlk ve son muayenelerdeki ortalama albumin değerleri arasında ise anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$)

Tablo 17. Başlangıç ve son kontrol ALT, AST, albumin ve total bilirubin ortalamalarının karşılaştırılması

Ortalama değerler (n=116)	Ortalama±SD	p*
ALT (U/L)		
Başlangıç ALT	119±109	0,000
Son kontrol ALT	51±33	
AST (U/L)		
Başlangıç AST	113±106	0,000
Son kontrol AST	48±39	
Albumin (g/dl)		
Başlangıç albumin	3,8±0,7	0,130**
Son kontrol albumin	3,9±0,8	
Total bilirubin (mg/dl)		
Başlangıç total bilirubin	1,7±4,7	0,000
Son kontrol total bilirubin	1,2±3,1	

* Wilcoxon testi, ** Paired t testi

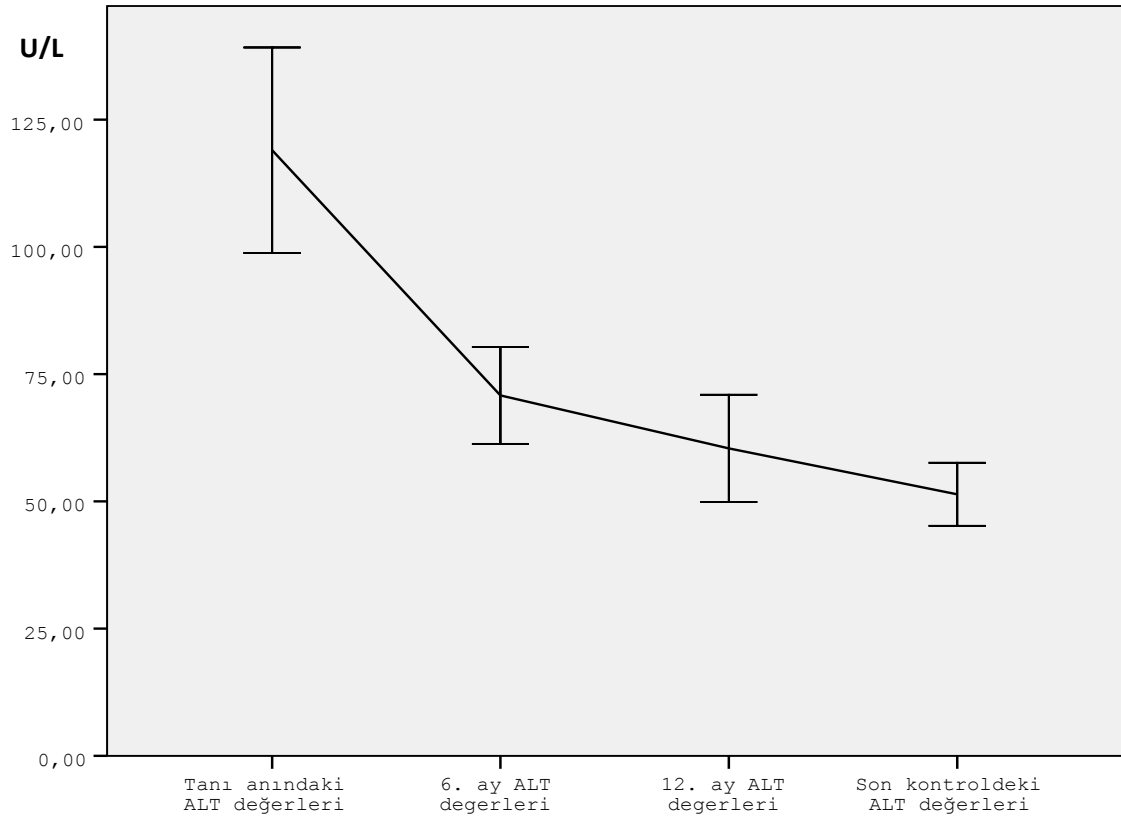
Aynı değişkenlerin tanı anında ve tedavi sonrası altıncı aydaki değerlerinin karşılaştırılması Tablo 18'de gösterilmiştir. Son kontrol bulgularına benzer şekilde altıncı aydaki ortalama ALT, AST ve total bilirubin değerlerinin başlangıç değerlerine

göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,0001$). Hastaların ortalama ALT, AST ve total bilirubin değerlerinin izlem süresince değişimi grafikte Şekil 6-8'de verilmiştir.

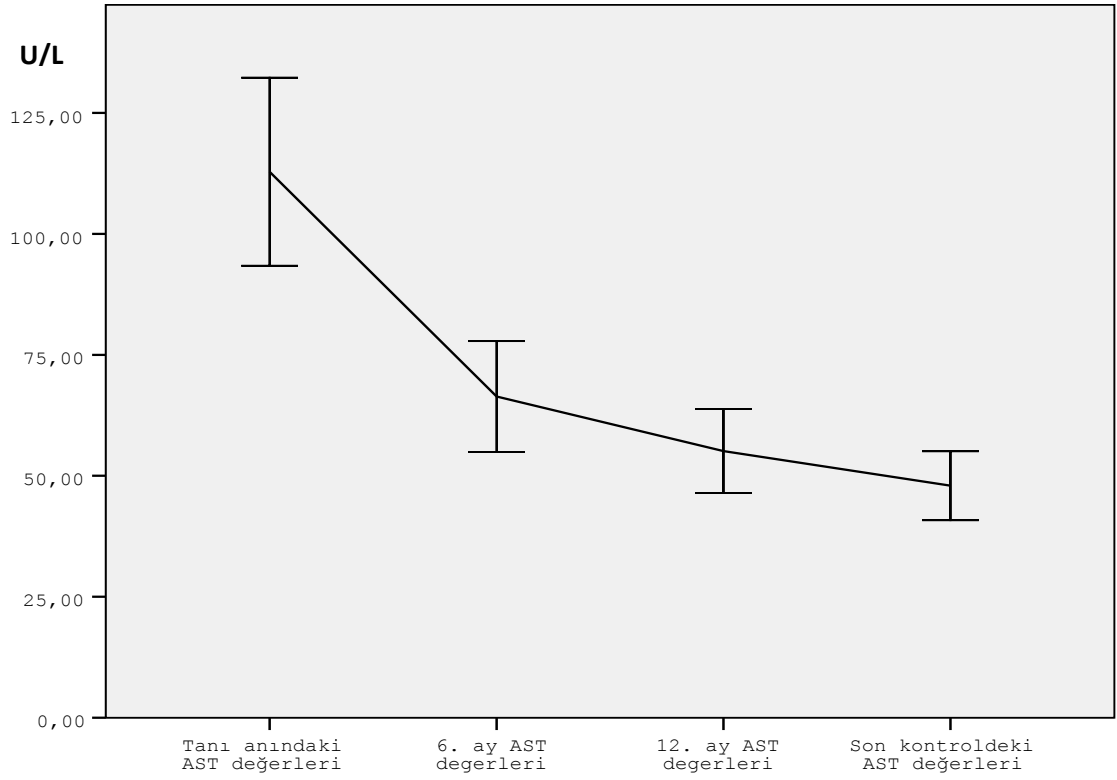
Tablo 18. Başlangıç ve tedavi sonrası 6. ay ALT, AST, albumin ve total bilirubin ortalamalarının karşılaştırılması

Ortalama değerler (n=116)	Ortalama±SD	p*
ALT (U/L)		
Başlangıç ALT	119±109	0,000
6.ay ALT	71±52	
AST (U/L)		
Başlangıç AST	113±106	0,000
6.ay AST	66±62	
Albumin (g/dl)		
Başlangıç albumin	3,8±0,7	0,983
6.ay albumin	3,8±0,7	
Total bilirubin (mg/dl)		
Başlangıç total bilirubin	1,7±4,7	0,005
6.ay bilirubin	1,4±3,9	

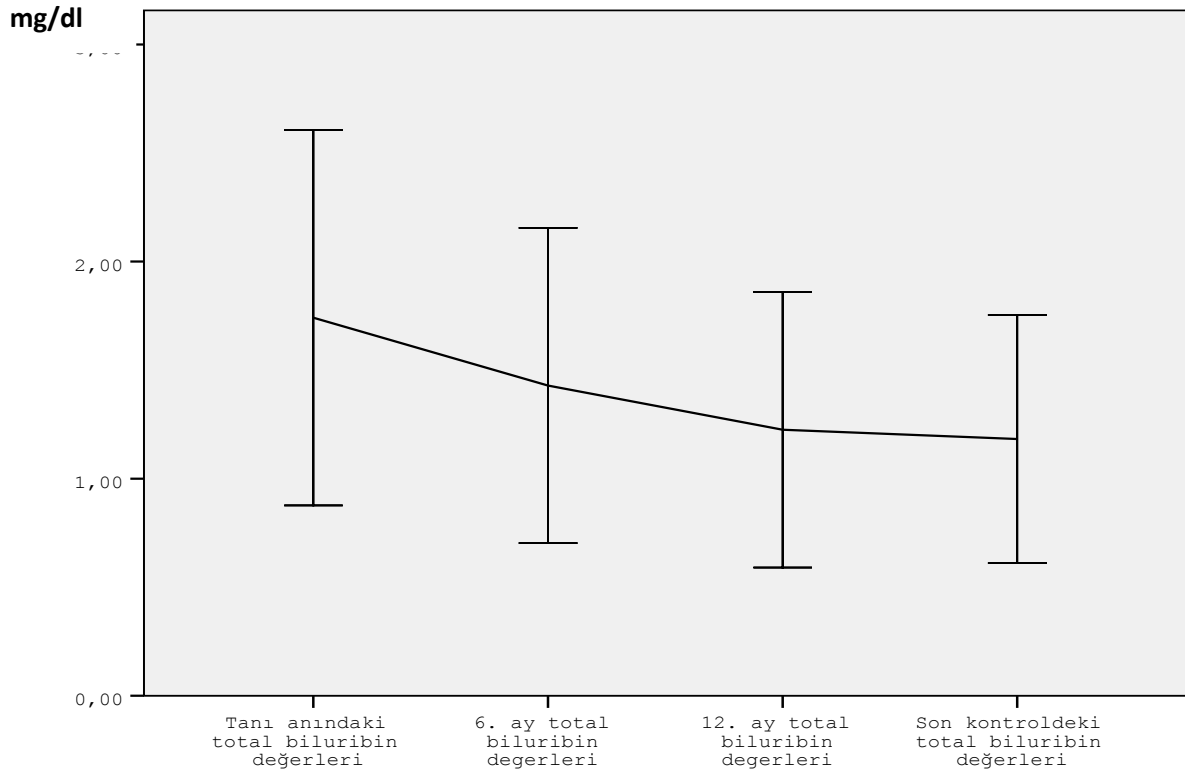
* Wilcoxon testi



Şekil 6. Hastaların ALT ortalamalarının izlem süresindeki değişimi.



Şekil 7. Hastaların AST ortalamalarının izlem süresindeki değişimi.



Şekil 8. Hastaların total bilirubin ortalamalarının izlem süresindeki değişimi.

Çalışmada ALP ve INR değerlerinin tanı ve izlemdaki düzeyleri Tablo 19 ve Tablo 20’de verilmiştir. Tanı anında hastaların %19’unun ALP değerleri normal sınırlarda iken bu oran son kontrolde %63,8’e yükselmiştir. Tanı anında hastaların %62,9’unun INR değerleri normal sınırlarda iken bu oran son kontrolde %72,4’e yükselmiştir. Tanı anı ve izlemlerinde 3 ve üzeri INR değerleri nadir olarak (%0-1,7) saptanmıştır. Bu 2 hasta AKY ve hepatik ensefalopati tablosunda başvurmuş olup 1 tanesi kaybedilmiştir.

Tablo 19. ALP değerlerinin izlem süresindeki değişimi (Hacettepe, 2014)

ALP düzeyi (normal düzey: 0-300 U/L) (n=116)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tanı anında		
0-300	22	19,0
301-399	28	24,1
400-499	21	18,1
>500	45	38,8
6. ayda		
0-300	37	31,9
301-399	32	27,6
400-499	15	12,9
>500	32	27,6
12. ayda		
0-300	58	50,0
301-399	30	25,9
400-499	11	9,5
>500	17	14,7
Son kontrol		
0-300	74	63,8
301-399	28	24,1
400-499	5	4,3
>500	9	7,8

Tablo 20. INR değerlerinin izlem süresindeki değişimi (Hacettepe, 2014)

INR düzeyi (normal düzey: 0,86-1,20) (n=116)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tanı anında		
0,86-1,20	73	62,9
1,21-2,99	41	35,3
3 ve üzeri	2	1,7
6. ayda		
0,86-1,20	78	67,2
1,21-2,99	36	31,0
3 ve üzeri	2	1,7
12. ayda		
0,86-1,20	80	69,0
1,21-2,99	36	31,0
3 ve üzeri	-	-
Son kontrolde		
0,86-1,20	84	72,4
1,21-2,99	31	26,7
3 ve üzeri	1	0,9

Hastaların tanı anı ve izlemdeki kontrollerde saptanan seruloplazmin değerleri Tablo 21’de belirtilmiştir. İzlemde tüm hastaların tedavi sonrası 6. 12. ay ve son kontrollerinde rutin olarak seruloplazmin tetkiklerinin yapılmadığı saptanmıştır. Buna göre tanı anında hastaların %11,2’sinin seruloplazmin değerleri normal sınırlarda iken bu durum son kontrolde %51,8’e yükselmiştir. Hastaların 102’sinde (%87,9) tanı anındaki seruloplazmin değerleri 22 mg/dl’den düşükken, son kontrolde bu oran %48,2’ye düşmüştür.

Tablo 21. Seruloplazmin değerlerinin izlem süresinde değişimi (Hacettepe, 2014)

Seruloplazmin düzeyi (normal: 22-58 mg/dl) (n=116)	Sayı	Yüzde (%)
Tanı anında	116	
0-21,99	102	87,9
22-58	13	11,2
>58	1	0,9
6. ayda	50	
0-21,99	45	90,0
22-58	5	10,0
>58	-	-
12. ayda	69	
0-21,99	46	66,7
22-58	23	33,3
>58	-	-
Son kontrolde	56	
0-21,99	27	48,2
22-58	29	51,8
>58	-	-

Hastaların bir kısmına kontrollerde 24 saatlik idrarda bakır testinin yapılmadığı saptanmıştır. Tanı anında bu test 114 hastanın 30'unda (%26,4) 100 µgr/gün'ün altında saptanırken, hastaların sadece 2'sinde (%1,8) normal sınırlarda bulunmuştur. Başlangıçta 24 saatlik idrar bakır 100 µgr/gün'ün altında olan hastalara D-penisilamin uyarı testi yapılmış olup test sonucu pozitif olan (>1600µgr/gün) hasta sayısı 16 (%53)'dir. D-penisilamin uyarı testi negatif olan hastalara tanı ise diğer klinik ve laboratuvar tetkikler ile konulmuştur. Başlangıçta hastaların %73,7'sinde 24 saatlik idrar bakır değerleri 100 µgr/gün'ün üzerindedir (Tablo 22).

Tablo 22. 24 saatlik idrar bakır değerlerinin izlem süresinde değişimi (Hacettepe, 2014)

24 saatlik idrar Cu (normal: 11-22 µgr/gün) (n=116)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tanı anında	114	
11-22	2	1,8
23-99	28	24,6
100-999	80	70,2
>1000	4	3,5
6. ayda	86	
11-22	1	1,2
23-99	3	3,5
100-999	76	88,4
>1000	6	7,0
12. ayda	82	
11-22	1	1,2
>23-99	1	1,2
100-999	79	96,3
1000	1	1,2
Son kontrolde	92	
11-22	2	2,2
23-99	6	6,5
100-999	81	88,0
>1000	3	3,3

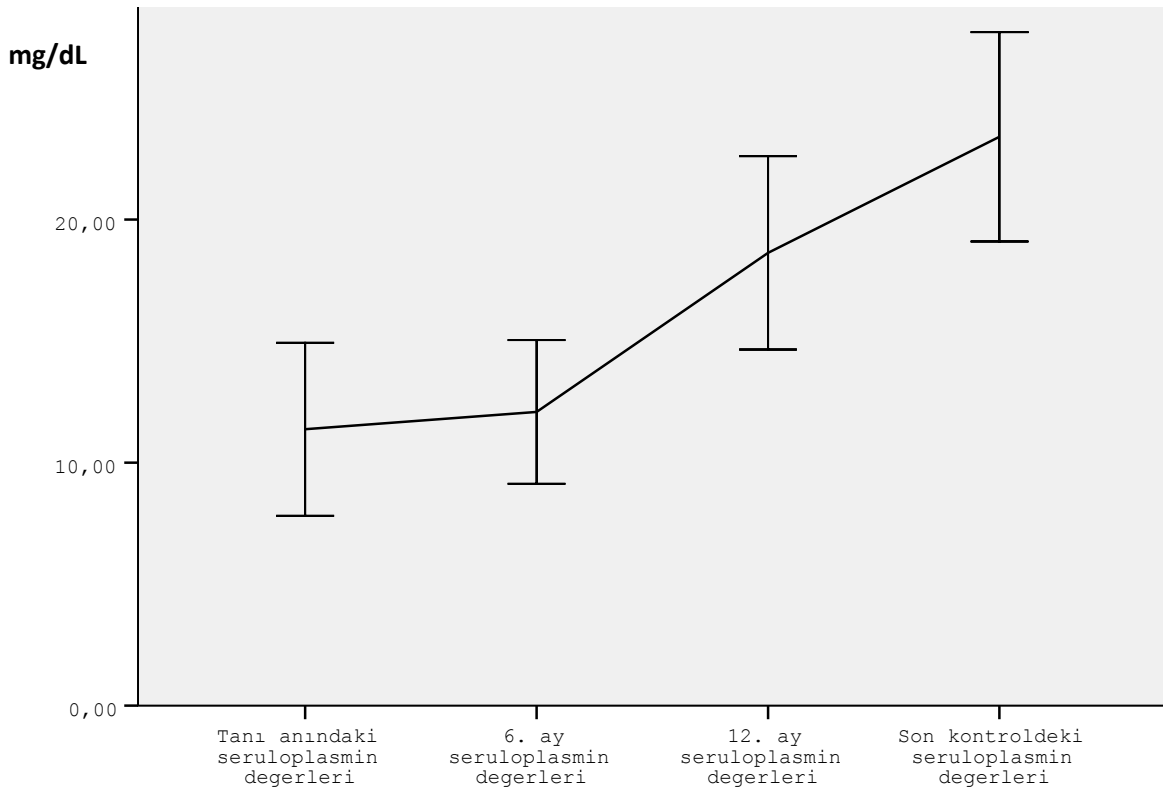
Çalışmada ALP, INR, seruloplazmin ve 24 saatlik idrar bakır değişkenlerinin tanı anındaki ve son kontroldeki ortalama değerleri karşılaştırılmıştır. Buna göre son kontroldeki ortalama ALP ve INR değerlerinin başlangıç değerlerine göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,0001$). Son kontroldeki ortalama seruloplazmin ve 24 saatlik idrar bakır değerleri ise tanı anındaki değerlerine göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,0001$) (Tablo 23). Seruloplazmin ve 24 saatlik

idrар bakırı ortalama değеrlerinin izlem süresince değışimi grafik olarak Şekil 9 ve Şekil 10'da verilmiştir.

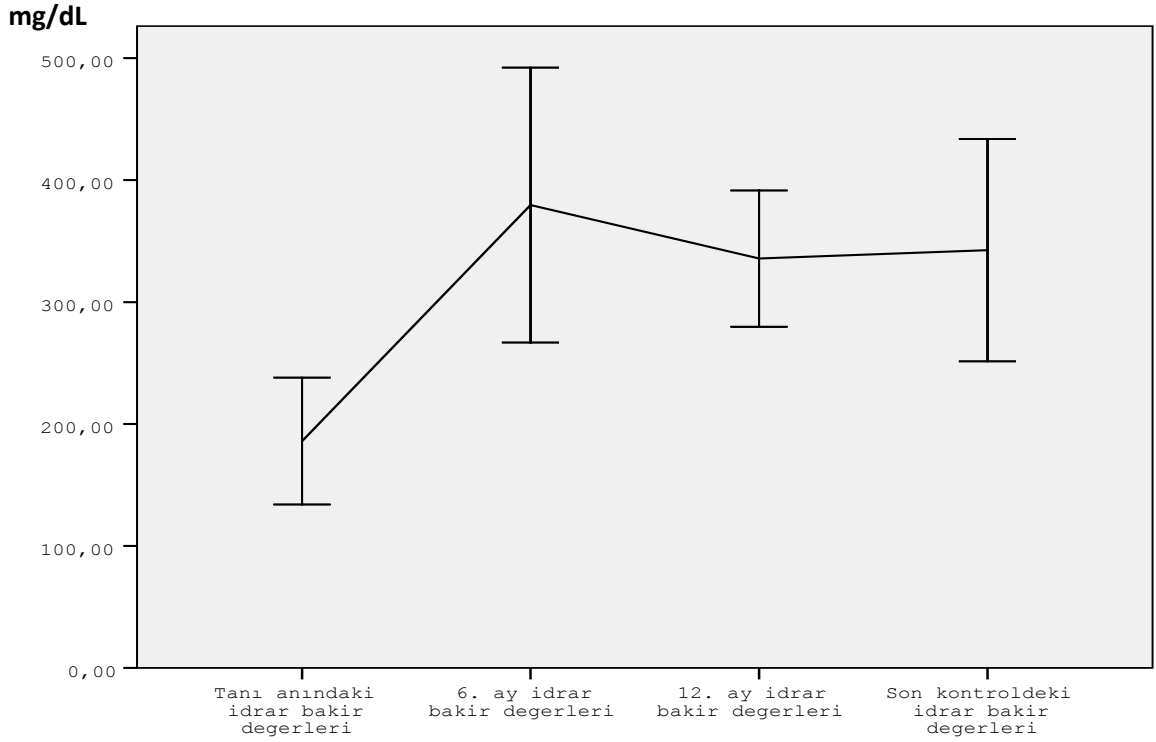
Tablo 23. Tanı anında ve son kontrol ALP, INR, seruloplazmin ve 24 saatlik idrar Cu ortalamalarının karşılaştırılması

Ortalama değеrler (n:hasta sayısı)	Ortalama±SD	p*
ALP (n=116, U/L)		
Tanı anında ALP	517±397	0,000
Son kontrol ALP	276±200	
INR (n=116)		
Tanı anında INR	1,3±0,5	0,000
Son kontrol INR	1,2±0,9	
Seruloplazmin (Sp, mg/dl)		
Tanı anında Sp (n:116)	12±11	0,000
Son kontrol Sp (n:56)	23±13	
24 saatlik İdrar Cu (µgr/gün)		
Tanı anında idrar Cu (n:114)	227±283	0,000
Son kontrol idrar (n:92)	383±519	

* Wilcoxon testi.



Şekil 9. Hastaların seruloplazmin ortalamalarının izlem süresindeki değışimi.



Şekil 10. Hastaların idrar bakır ortalama değerlerinin izlem süresindeki değişimi.

Karaciğer biyopsisi yapılmasına karar verilen 102 hastanın 99'una biyopsi yapılmış (diğer hastalar ise dış merkezlerde tanı alıp takibimize giren hastalardı), 3 hastada ise INR değerleri yüksek olduğu için karaciğer biyopsisi yapılamamıştır. Karaciğer dokusunda Cu miktar tayini yapılan 99 hastanın verileri Tablo 24'te verilmiştir. Hastaların 16 (%16,2)'sında karaciğer dokusunda bakır miktarları 250 $\mu\text{g}/\text{gr}$ altında saptanmıştır. Bu hastaların tanısı, diğer laboratuvar ve klinik bulgular ile desteklenmiştir. Buna göre hastaların tamamında artmış KC transaminazları ile birlikte; 3 hastada aile hikayesi pozitifliği ve düşük seruloplazmin düzeyi, 5 hastada artmış 24 saatlik idrar Cu'ı ve düşük seruloplazmin düzeyi, 8 hastada ise artmış 24 saatlik idrar Cu'ı, seruloplazmin düşüklüğü ve KF halkası mevcuttu. Hastaların %10'unda ise karaciğer dokusu bakır miktarı 1000 mcg/gr'ın üzerindedir.

Tablo 24. Hastaların karaciğer doku bakırı değerlerinin dağılımı (Hacettepe, 2014)

Karaciğer doku bakır miktarı (Normal: <50 µgr/gr) (n=99)	Sayı (n)	Yüzde (%)
0-50	-	-
51-249	16	16,2
250-999	73	73,7
>999	10	10,1
Toplam	99	100

Karaciğer biyopsisinde saptanan histopatolojik bulgular değerlendirilmiştir. Hastaların %50,6'sında kronik hepatit, %31,4'ünde siroz ve %6'sında fibröz doku artışı görülmüştür. Sayıları az olmakla birlikte hastalarda makro ve mikroveziküler yağlanma, yaygın vakuoler dejenerasyon ve steatohepatit gibi histopatolojik bulgular rapor edilmiştir (Tablo 25).

Çalışmada KC biyopsisi yapılan 99 hastanın ancak 52 tanesine rodanin boyası ile boyama yapılmış olup bunların da 12'sinde (%23) rodanin boyası pozitifliği saptanmıştır.

Tablo 25. Karaciğer biyopsisindeki histopatolojik bulgular (Hacettepe, 2014)

KC biyopsi bulguları (n=99)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kronik hepatit	51	50,6
Siroz	31	31,4
Fibröz doku artışı	6	6
Yağlanma	8	8
Makroveziküler yağlanma	3	3
Mikro ve makroveziküler yağlanma	2	2
Mikroveziküler yağlanma	3	3
Steatohepatit	2	2
Yaygın vakuoler dejenerasyon	1	1

Hastaların kraniyal MRG bulguları ve abdominal US bulguları Tablo 26 ve Tablo 27'de verilmiştir. Hastaların %80,6'sında normal, %19,4'ünde ise WH ile uyumlu kraniyal MRG bulguları (korpus striatumda T2 sinyal artışları ve hafif ödem, talamuslarda sitotoksik ödem alanları, beyin sapında özellikle mezensefalon ve ponsta T2 sinyal artışları ve serebral parankimal volüm kaybı) saptanmıştır. Kraniyal MRG bulguları WH ile uyumlu olan 17 hastanın 16'sı nörolojik şikayetlerle başvurmuş, aynı zamanda hepatik tutulum da tespit edilmiştir. 1 tanesi ise hem

hepatik hem de nörolojik semptomla başvurmuştu. Hastaların %63,8'inde abdominal US bulguları normal olarak raporlanmıştır.

Tablo 26. Hastaların kraniyal MRG bulguları (Hacettepe, 2014)

Kraniyal MRG bulguları (n=88)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Normal	71	80,6
WH ile uyumlu	17	19,4

Tablo 27. Hastaların abdominal ultrasonografi bulguları (Hacettepe, 2014)

Abdominal US bulguları (n=116)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Normal	74	63,8
Asit	13	11,2
Hepatomegali	12	10,3
Hepatosplenomegali	11	9,5
Splenomegali	4	3,4
Portal hipertansiyon	1	0,9
Hepatosteatoz	1	0,9

Çalışmada hastalara başlanan medikal tedaviler Tablo 28'de özetlenmiştir. Buna göre hastaların %83,7'sine d-penisillamin ile çinko birlikte başlanmıştır. 10 hastaya (%8,6) sadece trientin, 7 hastaya (%6) sadece d-penisillamin, asemptomatik ve yaşı küçük olan 2 hastaya (%1,7) sadece çinko başlanmıştır. Ek olarak çalışmada bütün hastalara Cu'dan fakir diyet önerilmiştir. Ayrıca nörolojik tutulumu olup gerek görülen hastalara L-dopa, baclofen, GABA agonistleri (klonazepam) ve antikolinerjik ilaçlar başlanmış olup, extremitte distonisi olan bir hastaya ise botulinum toksini uygulanmıştır.

Tablo 28. Hastalara başlanan ilk medikal tedaviler (Hacettepe, 2014)

Başlangıç ilaç tedavisi (n=116)	Sayı (n)	Yüzde (%)
D- penisillamin+çinko	97	83,7
D-penisillamin	7	6,0
Çinko	2	1,7
Trientin	10	8,6

Hastaların 10'unda (%8,6) medikal tedaviye bağlı yan etki gözlenmiş ve bunların da 8'inin D-penisillamin kullanımına bağlı olduğu görülmüştür. İki hastada ise (%20) trientin kullanımına bağlı yan etkiler görülmüş ve ilaç değiştirilmiştir.

Diğer bir bakış açısıyla D-penisilamin alanların %7,7'sinde (8/104 hasta) yan etki görülürken bu oran trientin alanlarda %20 idi.

D-penisillamine bağlı görülen yan etkiler Tablo 29'de verilmiştir. Bazı hastalarda birden fazla yan etki görüldüğü gözlenmiştir. Hastalarda (n=8) en sık nefrotik sendrom (%25), transaminaz yükselmesi (%25), pansitopeni (%25) ve trombositopeni (%25) görülmüştür. Ayrıca bisitopeni ve (%12,5) proteinüri (%12,5) de saptanmıştır. Hastalarda trientin ve çinkoya bağlı görülen yan etkiler nadirdir. İki hastada çinkoya bağlı kusma ve bir hastada trombositopeni görülmüştür. Trientine bağlı bir hastada uykusuzluk-hırçınlık ve bir hastada döküntü gözlenmiştir.

Tablo 29. D-penisillamin kullanımına bağlı olarak görülen yan etkiler (Hacettepe, 2014)

D-penisillamine bağlı görülen yan etkiler (n=8)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Nefrotik sendrom	2	25
Transaminaz yükselmesi	2	25
Pansitopeni	2	25
Trombositopeni	2	25
Bisitopeni (trombositopeni+lökopeni)	1	12,5
Proteinüri	1	12,5
Steven jhonson	1	12,5
Ateş	1	12,5
Kusma	1	12,5

Hastaların 10 (%8,6) tanesine karaciğer nakli yapılmıştır. Nakil yapılanlar AKY tablosunda başvuran bir hastamız ile tedaviye yanıtız dekompanse KC hastalığı (siroz, asit, sarılık, ensefalopati, koagülopati) olan hastalarımızdı. Nakil yapılan hastalarımızın takipleri nakilin yapıldığı merkezde devam ettiğinden nakil sonrası verilere ulaşılammıştır. AKY tablosu ile başvuran diğer bir hastamız hemen KC nakil programına alınmış iken uygun destek tedavi ile bulguları stabil hale gelmiş ve izleme alınmıştır. Ancak izleminin 3. yılında aniden genel durumu kötüleşmiş; asit, spontan peritonit, pulmoner kanama ve hepatorenal sendrom nedeniyle kaybedilmiştir.

Hastalarda izlem sırasında karşılaşılan sorunlar Tablo 30'da verilmiştir. Hastalarda izlemde en sık transaminazlarda yükselme (%9,5) görülmüş olup ayrıca bir hastada hemoliz meydana gelmiştir. AKY gelişen bir hastamızda nefrotik sendrom, özofagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatik ensefalopati gibi ağır komplikasyonlar meydana gelmiştir. Bir hastada ise nakil sonrası rejeksiyon gelişmiştir.

Tablo 30. İzlem sürecinde karşılaşılan sorunlar (Hacettepe, 2014)

İzlemde karşılaşılan sorunlar (n=20)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Transaminaz yükselmesi	11	9,5
Trombositopeni	2	1,7
AKY	1	0,9
Hemoliz	1	0,9
Nefrotik sendrom	1	0,9
Nakil sonrası rejeksiyon	1	0,9
Psikolojik bulgular	1	0,9
Akciğer enfeksiyonu	1	0,9
Hiperlipidemi	1	0,9

Hastalar son kontroldeki ALT düzeyi normalin iki katından (76 U/L) düşük ve eşit-yüksek olarak iki gruba ayrılıp, gruplar bazı sosyo-demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. Buna göre anne baba arasında akrabalık bulunan ve karaciğer doku bakırı miktarı 250 µgr/gr'nin üzerinde olan hastaların olmayanlara göre son kontroldeki ALT düzeyleri anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,027$, $p=0,05$). Diğer parametrelerde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca bu iki grubun tanı anındaki ALT, AST, albumin, total bilirubin, ALP, INR ve seruloplazmin düzeyleri arasında da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 31).

Tablo 31. Hastaların bazı sosyodemografik ve klinik özelliklerine göre son kontrolde ALT düzeyi durumu

		Son Kontrol ALT (U/L)				Toplam		p***
		<76		≥76		Sayı	Yüzde**	
		Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*			
Cinsiyet	Erkek	53	82,8	11	17,2	64	55,2	0,986
	Kız	43	82,7	9	17,3	52	44,8	
	Toplam	96	82,8	20	17,2	116	100,0	
Tanı yaşı (yıl)	0-9	40	78,4	11	21,6	51	44,0	0,274
	≥10	56	86,2	9	13,8	65	56,0	
	Toplam	96	82,8	20	17,2	116	100,0	
Kardeşlerde WH olma durumu	Var	44	83,0	9	17,0	53	45,7	0,946
	Yok	52	82,5	11	17,5	63	54,3	
	Toplam	96	82,8	20	17,2	116	100,0	
Anne-Baba akrabalığı	Var	46	75,4	15	24,6	40	52,6	0,027
	Yok	50	90,9	5	9,1	76	47,4	
	Toplam	96	82,8	20	17,2	116	100,0	
İzlem süresi (yıl)	<5	44	80,0	11	20,0	55	47,4	0,458
	≥5	52	85,2	9	14,8	61	52,6	
	Toplam	96	82,8	20	17,2	116	100,0	
Karaciğer doku bakır (µgr/gr)	≤250	10	66,7	5	33,3	15	15,2	0,050
	>250	73	86,9	11	13,1	84	84,8	
	Toplam	83	83,8	16	16,2	99	100,0	

*Satır Yüzdesi, **Sütun Yüzdesi, *** Pearson Ki-kare Testi

5. TARTIŞMA

Wilson hastalığı; karaciğer, beyin, böbrek ve korneada yoğun miktarda bakır birikmesi sonucu ortaya çıkan (1), erken tanı alan hastalarda tedavi ile normal bir yaşam sağlanan, siroz geliştikten sonra tanı konduğunda bile tedaviye yanıt verebilen kronik bir karaciğer hastalığıdır (8-10).

Bu çalışmada WH tanısı almış en az 36 ay izlenen 116 hasta retrospektif olarak değerlendirilerek, tanı anındaki klinik ve laboratuvar bulguları, uygulanan tedaviler ve uzun dönem izlem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. WH insidansının 1/50.000 ile 1/100.000 doğum arasında olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda hastaların 64'ü (%55,2) erkekti. Genetik geçişli otozomal resesif bir hastalık olan WH'de cinsiyet oranı hakkında net bir veri yoktur. Bir merkezde 52 yıllık (1958-2010, n=627) kayıtları inceleyerek, WH'de cinsiyete bağlı farklılıkları saptamayı amaçlayan bir çalışmada benzer şekilde erkeklerde WH sıklığı %53,7 bulunmuştur (91). Hepatologların yaptıkları çalışmalarda (70,90,82) kadınlarda WH sıklığının daha yüksek olduğu (%57-60) bildirilse de, bu durumun kadınlarda hepatik formun daha sık görülmesinden (%51-59) kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmada tanı konulan en küçük hasta 17 aylık iken, en büyük hasta 18 yaşındadır. Ortalama tanı alma yaşı 119 aydır. Mısır'da pediatrik hepatoloji ünitesinde 54 WH'li hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ortalama WH tanı alma yaşı 132 ay (11 yıl) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada tanı alma yaş aralığı 8-18 yıl arasında değişmektedir (92). İran'da pediatrik ve erişkin gastroenteroloji bulunduran bir merkezde, 1990-2004 yıllarını kapsayan kesitsel bir çalışmada (n=111) ise ortalama WH tanı alma yaşı 11 yıl, tanı alma yaş dağılımı ise 3-50 olarak bildirilmiştir (93). Literatürde ortalama WH tanı alma yaşı ve kliniğe ilk başvuru şikayetleri araştırmanın yapıldığı merkezin özelliklerine göre değişiklik göstermektedir. Psikiyatri, nöroloji ve erişkin gastroenteroloji gibi kliniklerde yapılan çalışmalarda ortalama WH tanı alma yaşı ikili veya üçlü dekatları görebilirken, pediatri kliniklerinde tanı alma yaşı daha küçüktür ve beklenen bir durumdur. Çalışmada da en küçük (17 aylık) tanı alan hasta WH'li anne bebeği olup KC biyopsisinde doku bakır miktarı 2187 µgr/gr olması ile tanı almıştır. Hastamız literatürün en küçük yaştaki hastası olup komplikasyon geliştirmeden izlendi.

Hastaların erken yaşa kayması ve küçük yaştaki hastaların sayısının artması hastalık yönünden riskli hasta gruplarının erken dönemde taranıp tanı konması ile açıklanabilir. Çalışmamızda da çok küçük yaşlarda tanısı koyulan hastaların tarama sonucu saptanan hastalar olduğu görülmüştür.

Hastalarımızın %52,6'sının ebeveynleri akraba iken, %45,7'sinin kardeşlerinin en az birinde WH tanısı saptanmıştır. Ayrıca anne babasında akrabalık bulunan hastaların olmayanlara göre tedavi sonrası son kontroldeki ALT düzeylerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda tedaviye rağmen ALT yüksekliğinin devam ediyor olması muhtemelen daha başka resesif genlerin metabolik yollara olan olumsuz etkilerinden kaynaklanmış olabilir. Akraba evliliklerinde otozomal resesif geçişli hastalıkların görülme sıklığı artış göstermektedir. Akraba evliliği oranının bazı bölgelerde %40'lara ulaştığı ülkemizde (94) evlilik öncesi bireyler ve aileler otozomal resesif geçişli hastalıklar konusunda bilgilendirilmeli ve bu konudaki farkındalıkları artırılmalıdır. Tedavi edilebilir bir hastalık olması yönüyle siroz gelişimini durdurmak ve nöropsikiyatrik semptomların daha kötüye gidişini engellemek amacıyla erken tanı WH'de önemlidir. Erken tanı için aile taramaları yapılarak asemptomatik vakalar küçük yaşta tanımlanmalı ve tedaviye alınmalıdır. Nitekim asemptomatik ve WH tanı kriterlerini tam olarak taşımayan bir hastamızda genetik çalışma yapılmış ve ATP7B gen mutasyon analizi pozitif saptanmıştır (D642H/D642H).

WH'de hepatik, nörolojik ve renal tutulum sık görülmektedir. Hastalarımızın %62,9'unda sadece hepatik, %27,6'sında heptonörolojik, 2 hastada ise üç sistemde birlikte tutulum saptanmıştır. Başvuru anında hastaların 11'inde (%9,5) renal tutulum mevcuttur. Bu hastaların 9'unda proteinüri (2 hastada nefrotik düzeyde), 2'sinde ise hafif orta derecede aminoasidüri vardır. Demir ve arkadaşlarının 34 WH'li hastada yaptıkları çalışmada klinik semptom veren hastaların %62'sinde hepatik, %17'sinde heptonörolojik tutulum saptanırken üç sistemde birlikte tutulum bildirilmemiştir (83). Özçay ve arkadaşlarının 134 WH'li hastayı değerlendirdiği çalışmada ise hastaların %72,2'sinde hepatik, %10,4'ünde heptonörolojik tutulum saptanmıştır (95). Litwin ve arkadaşlarının 627 Wilson hastasında yaptıkları kapsamlı bir çalışmada (ortalama yaş=26,3 yıl) çalışmamızdan farklı olarak tanı anında hastaların

%59'unda nöropsikiyatrik, %40'ında hepatik tutulum rapor edilmiştir (91). Bu çalışmada yaş ortalamasının bizim hasta grubundan büyük olması nörolojik bulguların ön planda saptanmasını açıklayabilir. WH'de klinik hastalık nadiren 5 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. Genellikle yaşamın 2. dekatında, primer hepatik prezentasyon ile ortaya çıkmakta (%40-67); hastaların geri kalan bölümü yaşamın 3. ve 4. dekatında primer nörolojik (%34), psikiyatrik (%10), hematolojik veya endokrin (%12) ve renal (%1) bulgularla başvurmaktadır (28). Yapılan araştırmalarda pediatrik yaş grubunda hepatik bulguların genellikle nörolojik tablo ortaya çıkmadan görüldüğü bildirilmekte ve bulgularımız literatürle uyum göstermektedir (28). Hastalarımızda böbrek tutulumu %9,5 oranında saptanmış olup, diğer çalışmalarda bildirilen oranlara göre yüksektir. Tedavide kullanılan ilaçların böbrek işlevleri üzerine yan etkileri olması tanı sırasında hastaların böbrek tutulumu açısından değerlendirilmesinin izlemde önemli olduğu düşünülmektedir.

Hastaların ilk başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde en çok hepatolojik/gastrointestinal (%66,8), nöropsikiyatrik (%20,3) ve tarama amaçlı (%12,9) nedenlerle kliniğe başvurulduğu tespit edilmiştir. Hepatolojik şikayetler içinde en sık transaminaz yüksekliği (%33,6); nöropsikiyatrik grupta ise konuşma bozukluğu (%10,3) ve ellerde titreme (%3,4) tespit edilmiştir. El-Karakıy ve arkadaşlarının 54 Wilson hastasında yaptıkları çalışmada hastaların %80'inin hepatik, %20'sinin ise nörolojik semptomlarla kliniğe başvurdukları bildirilmiştir (92). Taly ve arkadaşlarının ortalama yaşı 15,9 yıl olan 282 Wilson hastasını değerlendirdikleri bir çalışmada ise başvuruların %72,6'sı nöropsikiyatrik (parkinsonizm, distoni ve ataksi gibi), %18,4'ünün hepatik semptomlar olduğu bildirilmiştir. (96). Brezilya'da 17 pediatrik Wilson hastasında yapılan bir çalışmada ise hastaların %65'inin hepatik şikayetlerle, %35'inin ise aile öyküsü pozitifliği nedeniyle tarama amaçlı kliniğe başvurduğu belirtilmiştir (97). Ayrıca hastalığın kliniği cinsiyet ve yaşa göre değişkenlik gösterebilmektedir (91). Dört yaşındaki bir çocukta ciddi karaciğer hastalağı oluşabilirken, yaşlı ve asemptomatik bir hastanın tanısı 60 yaşına kadar gecikebilmektedir (98). Yapılan çalışmalarda WH'li hastaların daha çok dirençli transaminaz yüksekliği, AKY, koagülopati, ensefalopati ve hemoliz gibi hepatik şikayetlerle ve tremor, distoni, disdiadokinezi, bradikinezi, disartri, inkoordinasyon, kore, atetoz, miyoklonus, spastisite, parkinsonizm, migren ve

insomnia gibi nöropsikiyatrik semptomlarla kliniğe başvurabildikleri bildirilmiştir (11,99). Başvuru şikayetlerinin geniş bir yelpazede yer alması hekimin hepatik ve veya nörolojik semptomlarla başvuran hastalarda WH'yi akılda tutması ve bu sayede erken tanının konması açısından önem taşımaktadır.

Başvuru anında hastaların %44,8'inde hepatomegali saptanırken, son kontrolde bu oran %25,9'a düşmüştür ($p<0,0001$). Arıkan ve arkadaşlarının 46 Wilson hastasında yaptıkları çalışmada hastaların %56,5'inde, El-Karaksy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise çalışmamıza benzer şekilde hastaların ilk başvuruda %40,7'sinde hepatomegali saptanmıştır (92,94). Başka bir merkezde 111 Wilson hastasının %20,7'sinde hepatomegali tespit edilmiştir (93). WH'de inatçı asemptomatik hepatomegali veya serum transaminaz yüksekliği ilk belirti olabilmektedir. Pediatrik popülasyonda yapılan çalışmalarda 10'lu yaşlardaki tipik başvuru semptomlarının halsizlik, karın ağrısı, karaciğer fonksiyon bozukluğu sonucu –dalak büyüklüğü olsun olmasın- hepatomegali, sarılık, asit veya portal hipertansiyona bağlı gastrointestinal kanamalar olduğu bildirilmektedir (1). Benzer şekilde başvuru anında hastaların %25'inde son kontrolde ise %16,4'ünde splenomegali saptanmıştır ($p<0,0001$). Tanı anında splenomegali görülme oranı değişik çalışmalarda %39-57 arasında değişmektedir. (94,100). Mısır ve Güney İran'da pediatrik merkezlerde yapılan çalışmalarda splenomegali sıklığı sırasıyla %31,5 ve %48,6 olarak bildirilmiştir (92,93). Çalışmalarda WH'li hastaların izole splenomegaliden belirgin olmayan siroza kadar geniş yelpazede semptomlarla kliniklere başvurdukları bildirilmektedir (101). Tüm bu çalışmalarda tanı anında hepatomegali ve splenomegali sıklığı belirtilmekle beraber bu bulguların tedavi sonrasındaki değişimi bildirilmemiştir. Çalışmamız karaciğer ve dalak büyüklüğünün tedavi ile değişimi açısından da fikir vermektedir.

Tanı anında hastaların %13,8'inde asit, %19,8'inde ise sarılık saptanırken, son kontrolde hastaların ancak %8,6'sında asit ve sarılık %8,6'sında saptanmıştır ($p<0,0001$). WH'de asit görülme oranı %15-37,5 arasında değişirken, sarılık %25 oranında bildirilmiştir (92,94,102). Pooya ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise hastaların %61,3'ünde asit tespit edilmiş ve bu yüksek oranın tedavideki gecikmeden kaynaklandığı düşünülmüştür (93). Genel olarak Wilson hastalarında asit sıklığının %14-50 arasında olduğu belirtilmektedir (101). Pediatrik hastalarda yapılan

çalışmalarda kronik karaciğer yetmezliği ve sirozu gösteren asit, ödem, hipoalbuminemi ve portal hipertansiyon tablosunun Wilson hastalarında sık görüldüğü bildirilmektedir (103). Semptomatik karaciğer hastalığında, karaciğerin sentez fonksiyonunda ve klinik bulgularda (sarılık, asit gibi) 2-6 ay içerisinde düzelmenin gerçekleştiği, ancak daha ileri düzeyde düzelmelerin 1. yılda meydana geldiği rapor edilmiştir (36,104). Çalışmamızda medikal tedavi başlanan hastalarda hepatomegali, splenomegali, sarılık ve asit gibi klinik bulguların görülme oranları izlemin sonunda anlamlı düzeyde düşüş göstermiştir. Bu bulgu diğer çalışmalardan farklı olarak tedavinin etkinliğini göstermek açısından önemlidir.

Hastalarımızın tanı anında %47,4 olan KF halkası pozitifliği oranı son kontrolde %25'e gerilemiştir ($p<0,0001$). Sadece hepatik tutulumla başvuran hastaların %38,7'sinde, hepatonörolojik tutulumla başvuran hastaların ise %73,3'ünde KF halkası pozitifliği saptanmıştır. Demir ve arkadaşları tanı anında hastaların %73,5'inde, Yüce ve arkadaşları ise 33 Wilson'lu hastada yaptıkları çalışmada hastaların %63'ünde KF halkası pozitifliği saptamışlardır (83,105). KF halkası Wilson hastası yetişkinlerin %60'ında pozitif saptanırken, çocuklarda pozitifliği daha az sıklıktadır ve genellikle nörolojik tutulumlu WH'ye eşlik etmektedir (98). KF halkası tamamen WH'ye özgü olmayıp, kronik kolestatik hastalıklarda da görülebilmektedir (106,107). KF halkası pozitifliği etkili medikal tedavi ve karaciğer nakli sonrası kaybolabilmektedir. Çalışmamızda KF halkası pozitiflik oranının tedavi sonrası izlem suresinde anlamlı düşüş göstermesinin uygulanan tedavinin etkinliği açısından önemli olduğunu düşünüyoruz.

Tanı anında normalden düşük hemoglobun değerleri hastalarımızın %12'sinde saptanmıştır. Son kontroldeki ortalama hemoglobun değerinin başlangıç değerine göre yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,003$). İzlemden bir hastamızda ise coombs negatif hemoliz gelişmiştir. Pooya ve arkadaşları 111 Wilson hastasının (ortalama yaş 11 ± 7 yıl) tanı anında ortalama hemoglobun değerini $10,3\pm2,1$ g/dl olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada hastaların %62,4'ünün hemoglobun değeri 11 g/dl'nin altında saptanmıştır (93). Kleine ve arkadaşlarının 28 Brezilya'lı ocuk hastada (ortalama yaş=11 yıl) tanı anında ortalama hemoglobun değeri 12,45 g/dl bulunmuş ve hastaların %3,5'inde hemolitik anemi tespit edilmiştir (102). 220 Wilson hastasının değerlendirildiği kapsamlı bir çalışmada benzer şekilde hastaların

%11'inde kronik ve düşük düzeyde hemoliz saptanmıştır (108). Japonya'da 283 Wilson hastasında yapılan diğer bir çalışmada ise 3 hasta izole akut hemolizle başvurmuş ancak sarılıkla başvuran hastaların dörtte birinde öncesinde hemoliz bulunduğu tespit edilmiştir (109). Çalışmada tanı anında sadece akut hemoliz tablosuyla başvuran hasta bulunmamaktadır ancak izlemde 1 hastada hemoliz gelişmiştir. Hastalarımızın başlangıç ve son kontrol beyaz küre değerlerinin çoğunlukla normal sınırlarda olduğu saptanmıştır. Tanı anında hastaların %30,2'sinde düşük trombosit değerleri saptanırken, son kontrolde bu oran çok değişmemiştir (%31). Kleine ve arkadaşları 25 Wilson hastasında tanı anındaki ortalama beyaz küre ve trombosit sayılarının son kontrolde düştüğünü bildirilmiştir (102). WH'de Coombs negatif hemolitik anemi, trombositopeni ve lökopeni gibi hematolojik bulgular görülebilmektedir. Bakırın eritrositlerde oksidatif hasarı sonucu hemoliz olduğu düşünülüyorsa da gerçek neden bilinmemektedir (58). WH'de şelatör ilaç tedavisine bağlı olarak da lökopeni, trombositopeni gibi yan etkiler görülebilmektedir (28). WH'de ayrıca portal hipertansiyon neticesi oluşan splenomegali ve hipersplenizm nedeni ile lökopeni ve trombositopeniler oluşabilmektedir (9).

Hastaların tedavi sonrası son kontrol ortalama ALT düzeyi oranı tanı anına göre düşüktür (%44 vs %22,4). Altıncı aydaki ve son kontroldeki ortalama ALT değerlerinin (sırasıyla; 71 ± 52 ve 51 ± 33 U/L) başlangıç değerlerine (119 ± 109 U/L) göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,0001$). Demir ve arkadaşları Wilson hastalarında (n:34) çalışmamıza benzer şekilde ilk kontroldeki ortalama ALT değerinin ($76 \pm 54,5$ U/L) altıncı ayda ($45 \pm 25,4$ U/L) düşme gösterdiğini ve aradaki farkın anlamlı olduğunu saptamışlardır (83). Ülkemizde 28 Wilson hastasında yapılan başka bir çalışmada ise hastaların ilk başvuruda ortalama ALT değerlerinin $60,3 \pm 41,5$ U/L olduğu tespit edilmiştir (100). Güncel şelatör tedavi ile takip edilen hastalarda başlangıç ve son kontrol ortalama ALT değerlerinde düşme olduğu değişik çalışmalarda bildirilmiştir (92,102,110). WH'de serum transaminaz düzeyleri çok erken yaşlar haricinde genellikle yüksek seyretmektedir. Yapılan çalışmalarda 3 yaşındaki presemptomatik Wilson hastalarında dahi serum transaminazlarının yüksek olabileceği bildirilmektedir. Birçok Wilson hastasında aminotransferaz aktivitelerinin yükselmeleri orta düzeyde olabilir ve gerçek

karaciğer hastalığını yansıtmayabilmektedir (101). WH'de ALT seviyesinin çok yüksek düzeylere çıkmadığı ve ALP seviyesinde düşüklüğün tanı için uyarıcı olması gerektiği ileri sürülmüştür (67).

Hastalarımızın AST düzeyleri de tedavi sonrası izlem süresinde ALT'dekine benzer şekilde değişim izlenmiştir. Normal AST düzeyinin oranı son kontrolde artmış (%69,8 vs %34,5) ve 6.ay ile son kontroldeki ortalama AST değerleri (sırasıyla; 48 ± 39 ve 66 ± 62 U/L) başlangıç değerine (113 ± 106 U/L) göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,0001$). Kleine ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada benzer şekilde hastaların ortalama AST seviyeleri son kontrolde anlamlı şekilde düşmüştür (102). Ecevit ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise hastaların ortalama AST düzeyleri $51,2 \pm 29,7$ U/L saptanmıştır (100). WH'ye bağlı AKY gelişen bazı hastalarda nakil ihtiyacının değerlendirilebilmesi amacıyla Nazer skorlaması kullanılmaktadır. Bu skorlamanın parametrelerini ise bilirubin, ALP, AST, PTZ ve INR oluşturmaktadır. Dhawan ve arkadaşları Nazer skorlama sisteminden ALP ve PTZ'yi çıkararak yerine beyaz küre ve albumini eklemiştir (101). AST düzeyleri ALT düzeyinden yüksek olabilmektedir ancak AST tanı için tek başına yeterli değildir. AST'nin ALT'ye göre belirgin yükselmesi veya ALP düzeyi normalken hiperbilirubinemi saptanması WH için uyarıcı özelliktedir (38).

Tanı anında hastaların %48,3'ünde hipoalbuminemi ($< 3,8$ g/dl) saptanırken, son kontrolde bu oran %44,8'e gerilemiştir. Ancak ilk ve son kontrol ortalama albumin değerleri arasında fark görülmemiştir. Pooya ve arkadaşlarının 111 Wilson hastasında yaptıkları çalışmada hastaların %48,6'sında albumin düzeyi 3 g/dl'nin altında saptanmıştır. (93). Vega ve arkadaşlarının ağır wilson hastalarında yaptıkları bir çalışmada ise bir yıl süren DPA tedavisi sonrası albumin düzeylerinin koagülasyon düzeylerinde olduğu gibi normal sınırlara ulaştığı tespit edilmiştir (111). Ağır karaciğer hastalığına sahip 9 Wilson hastasını 10 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada, medikal tedavi sonrası 12. ayda protrombin zamanının, artmış bilirubin ve düşük albumin düzeylerinin normale döndüğü rapor edilmiştir (112).

Hastaların son kontrol ortalama total bilirubin düzeyi tanı anına göre belirgin düşüktür ($p < 0,0001$). Benzer şekilde Kleine ve arkadaşları tedavi ile ortalama total bilirubin düzeyinde düşme olduğunu bildirmiştir (102). Tanı anında ortalama total bilirubin düzeyleri farklı olmasına rağmen çalışmalarda tedavinin etkin şekilde

bilirubin düzeylerinde düşme sağladığı gösterilmiştir (92,93,100). Çalışmalar arasındaki farklı bilirubin düzeylerinin hasta populasyonuna ait farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Geç tanı alan hastalarda laboratuvar bulgularının daha bozuk olması beklenen bir bulgudur. DPA tedavisinin kanıtlanmış yararlarından biri de ağır karaciğer hastalarında dahi yüksek total bilirubin seviyelerini düşürebilmesidir (113,114). Çalışmada son kontroldeki total bilirubin seviyelerinin düşüklüğü verilen medikal tedavinin etkinliğini göstermektedir.

Çalışmada tanı anında hastaların %19'unun ALP değerleri normal sınırlarda iken bu durum son kontrolde %63,8'e yükselmiştir ve son kontroldeki ortalama ALP değerlerinin başlangıç değerlerine göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,0001$). Kolestaz, kolesistit, kolanjit, siroz, primer biliyer siroz, hepatitler, yağlı karaciğer, sarkoidoz, karaciğer tümörü ve metastazı gibi durumlarda ALP düzeyi yükselbilmektedir. Çalışmada başlangıçta ALP değerlerinin yüksek olmasının, hastaların tanı anında dahi genellikle hepatik tutulumla başvurmuş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Tedavi sürecinde ALP düzeylerinin düşüş göstermesinin ise tedaviye bağlı karaciğer inflamasyonunun azalmasından kaynaklandığı tahmin edilmektedir. 28 wilson hastasında yapılan bir çalışmada hastaların tanı anında ortalama ALP düzeyleri 396 ± 199 U/L saptanmıştır (100). Berman ve Shaver ALP/Total bilirubin oranının 2'den düşük olmasının fulminan WH göstergesi olduğunu bildirmiş ancak bu durum geniş serilerde doğrulanamamıştır (66,115).

Hastaların tanı anındaki ortalama INR değeri ($1,3 \pm 0,5$) son kontroldeki değere göre ($1,2 \pm 0,9$) daha yüksektir ($p<0,0001$). Tanı anında INR'si 3'den yüksek olan 2 hasta AKY ve hepatik ensefalopati tablosunda başvurmuş olup 1 hasta izlemde kaybedilmiştir. 35 wilson hastasının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların başlangıç ortalama INR düzeyleri $1,02 \pm 1$ olarak saptanmıştır (110). Kleine ve arkadaşları 21 wilson hastasında benzer şekilde tanı anındaki ortalama INR düzeyinin son kontrolde düştüğünü bildirmiş ancak fark anlamlı bulunmamıştır (102). Vega ve arkadaşlarının Wilson hastalarında yaptıkları bir çalışmada bir yıl süren DPA tedavisi sonrası ağır karaciğer hastalarında dahi koagülasyon düzeylerinin normal sınırlara ulaştığı saptanmıştır (111). Akut fulminan WH'de Coombs-negatif

hemolitik anemi, yüksek serum-idrar bakır, düşük seruloplazmin, yüksek INR ve KF halkası anahtar belirtilerdir (116).

Tanı anında hastaların %87,9'unda seruloplazmin değerleri düşük düzeyde (<22 mg/dl) saptanmıştır. Ancak tanı anında hastaların %11,2'sinin seruloplazmin düzeyleri normal sınırlarda iken bu durum son kontrolde %51,8'e yükselmiştir. Son kontroldeki ortalama seruloplazmin değeri de tanı anındaki değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p < 0,0001$). Özçay ve arkadaşlarının 134 Wilson hastasında yaptıkları çalışmada hastaların %97'sinde serum seruloplazmin düzeyleri düşük saptanmıştır (95). Taly ve arkadaşlarının 213 Wilson hastasında yaptıkları çalışmada hastaların %93,1'inde seruloplazmin düzeyleri düşük tespit edilmiştir (96). Normal serum seruloplazmin düzeylerine WH'de %20 dolayında rastlanabilmektedir ve şelatör tedavisi sonucu seruloplazmin seviyeleri düşüş göstermekte ve normal değerlerdeki seruloplazminin %5'lere gerilediği bildirilmektedir. Bunda karaciğerde inflamasyonun gerilemesinin rol oynaması en olası neden olarak görülmektedir (83). Ancak hastalarımızda son kontrolde ölçülen ortalama seruloplazmin düzeyindeki yükseklik tam olarak açıklanamamıştır. Çalışmalarda seruloplazminin tanı anındaki değerleri verilmekte ancak tedavi ile değişimi konusunda net bir veri bulunmamaktadır. WH'de seruloplazmin seviyesinin normal olması hastalığı ekarte ettirmemekte ve düşüklüğü de her zaman anlamlı olmayabilmektedir. Seruloplazminin çok düşük düzeylerinin tanı değeri yüksektir, ancak heterozigotların %10-20'sinde de seruloplazmin düzeyleri düşük saptanmıştır (67). Ayrıca belirgin renal veya enterik protein kaybı, ciddi son dönem karaciğer hastalığı ve bazı nadir görülen nörolojik hastalıklar gibi birçok WH dışı nedenlerle de seruloplazminin serum düzeylerinde düşme görülebilmektedir (117).

Tanı anında idrarda bakır ölçümü yapılan 114 hastanın sadece 2'sinde 24 saatlik idrar bakır normal sınırlarda saptanırken, 30 (%26,4) hastada 100 µgr/gün'ün altında saptanmıştır. Güncel çalışmalar Wilson tanısı alan hastaların %16-23'ünün başlangıçta 24 saatlik idrar bakır düzeylerinin 100 µgr/gün'ün altında olabileceğini bildirmektedir (31,118,119). Demir ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaların %8,7'sinin 24 saatlik idrar bakır düzeyleri 100 µgr/gün'ün altında saptanmıştır (83). Özçay ve arkadaşlarının 134 Wilson hastasını değerlendirdikleri çalışmada ise hastaların 27'sinde 24 saatlik idrar bakır düzeyleri bakılmış ve 7'sinde (%26)

çalışmaya benzer şekilde 100 µgr/gün'ün altında tespit edilmiştir (95). Ayrıca 24 saatlik idrar bakır referans değerleri laboratuvarlar arasında değişkenlik göstermektedir. Birçok laboratuvar 40 µgr/gün değerini normal üst sınır olarak kullanmakta ve bu kestirim değerinin tanı için daha iyi sonuçlar vereceği öngörülmektedir (120,121). Diğer karaciğer hastalıklarının eşlik etmesi 24 saatlik idrar bakır değerlerini yorumlamayı zorlaştırabilmektedir. Ayrıca heterozigotlar daha orta seviye değerlere sahip olabilmektedir. Otoimmün hepatitleri içeren bazı kronik karaciğer hastalarında 24 saatlik idrar bakır değerlerinin 100-200 µgr/gün arasında olabileceği rapor edilmiştir (122). 54 kronik aktif karaciğer hastasında yapılan bir çalışmada, 5 hastada 24 saatlik idrar bakır değerleri 100 µgr/gün'ün üzerinde olduğu bildirilmiştir (123). Tedavinin yeterliliği ve uyum idrarda 24 saatlik bakır atılımı ile değerlendirilir. Genellikle günlük atılım 200-500 µgr (3-8 µmol) arasındadır. Bu değerler dışında olması tedaviye uyumsuzluğu veya bakır eksikliğini düşündürmelidir.

Çalışmada karaciğer biyopsisi hastaların 99'una yapılmış ve hastaların 83 (%84)'ünde karaciğer dokusunda bakır miktarları 250 µgr/gr'ın üzerinde saptanmıştır. Hastaların %10'unda ise karaciğer dokusu bakır miktarı 1000 mcg/gr'ın üzerinde tespit edilmiştir. Hepatik dokunun kuru ekstresinde bakır içeriğinin $\geq 250 \mu\text{gr/gr}$ olması, WH için en iyi tanı testidir. Ancak bu sınır değer bazı kapsamlı çalışmalarda tartışılmıştır. Rutin histokimyasal inceleme ile hepatositlerde Cu saptanması son derece değişkendir. Hastalığın erken evrelerinde saptanamayabilir. Bakır miktarı sirotik bir karaciğerde nodülden nodüle ve presirotik dönemde hücreden hücreye de farklılık gösterebilir. Histolojik olarak tanı koyduracak düzeyde Cu saptanamaması Wilson hastalığının olmadığını göstermez. Genetik olarak tanısı kanıtlanmış 114 Wilson hastasında yapılan bir çalışmada 70 µgr/gr sınır değerinin spesivitede (özgüllük) az bir kayıpla sensitiviteyi (duyarlık) dramatik bir şekilde artırdığı bildirilmiştir (33). Geniş kapsamlı başka bir çalışmada ise 95µgr/gr sınır değerinde hastaların %92'sinin tanı aldığı, sadece hastaların %8'inde KC doku bakır miktarının 250µgr/gr'ın üzerinde olduğu tespit edilmiştir (82). Karaciğer dokusu normal bakır değerleri nadiren 50µgr/gr'ın üzerine çıkmaktadır. Heterozigotlarda karaciğer doku bakır miktarı sıklıkla 50µgr/gr'ın üzerinde seyretmesine rağmen 250 µgr/gr'ın üzerine çıkmamaktadır. Ayrıca uzun süren kolestatik hastalıklarda da

karaciğer doku kuru bakır miktarı $250\mu\text{gr}/\text{gr}$ 'ın üzerine çıkabilmektedir. Belirgin yüksek karaciğer doku bakır miktarı Hindistan çocukluk çağı sirozu gibi idiyoPATİK bakır toksikoz sendromlarında da görülebilmektedir (124).

Çalışmada hastalara yapılan karaciğer biyopsi sonuçlarına göre; biyopsi yapılan hastaların %50,6'sında kronik hepatit, %31,4'ünde siroz ve %6'sında fibröz doku artışı saptanmıştır. Arıkan ve arkadaşlarının 46 Wilson olgusunda yaptıkları çalışmada, 32 olguya karaciğer biyopsisi yapılmış ve sırasıyla en sık yağlanma (%40,6), kronik hepatit (%34,3) ve siroz (%31,2) sonuçları bildirilmiştir (94). Nörolojik semptomlarla başvuran hastalarda yapılan bir çalışmada ise hastaların %38,7'sinde siroz saptanmıştır (33). Bizim hastalarımızda da saptadığımız gibi çocukluk çağında tanı konulan WH hastalarının yaklaşık üçte biri sirotik karaciğere sahiptir. Hastalarımızın 10'una (%8,6) karaciğer nakli yapılmış olması sirotik hastaların çoğunluğunun kompanse siroz olduğunu göstermekte ve klinik ile laboratuvar bulguları bunu desteklemektedir. WH'de karaciğer biyopsi bulguları genellikle nonspesifiktir ve WH tanısında çok yardımcı olmamaktadır ancak diğer etiyojileri ekarte etmek açısından önemli ve ihtiyaç duyulmaktadır (125). Karaciğer biyopsisi ile alınan doku örneğinde kuru karaciğer dokusu bakır konsantrasyonu normal ($<50\mu\text{g}/\text{gr}$) ise Wilson hastalığı ekarte edilir (28). Yapılan çalışmalarda karaciğer biyopsi bulgularının hepatosteatozdan karaciğer sirozuna kadar değişkenlik gösterdiği ve yaşla ilişkili olmadığı bildirilmiştir (11,125,126). Karaciğer biyopsisi ayrıca otoimmün hepatit görünümünde olabilmektedir (118). Siroz daha çok hayatın ikinci dekatında ortaya çıkmakta ve çoğunlukla makronodüler tipte görülmektedir. Hepatoselüler karsinom gelişimi WH'de nadirdir (127).

Çalışmada KC biyopsisi yapılan 99 hastanın 52'sinde rodanın boyası uygulanmış ve %23'ü pozitif saptanmıştır. KC dokusunda rodanınle yapılan histokimyasal testlerde özellikle çocuklarda bakır ve bakırla ilgili protein gösterilebilmektedir ancak WH tanısı için şart değil destekleyici bir testtir ve hastaların az bir kısmında (yaklaşık %10) pozitif olarak saptanmaktadır (128). WH'de erken dönemlerde bakır sitoplazmada metallothionine bağlı bulunurken, ileri dönemlerde lizozomlarda bulunmaktadır. Boyamada; rodanın, orcein, rubeanik asit, Victoria mavisini ve bazen de Timms sülfür boyası kullanılmaktadır. Rodanın ayrıca skorlama sisteminde değerlendirilen testlerdendir (71).

Kraniyal MRG yapılan hastaların %80,6'sında normal, 17'sinde (%19,4) ise WH ile uyumlu kraniyal MRG bulguları saptanmıştır. Bu 17 hasta klinik olarak nörolojik bulguları olan hastalardır. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG); diffuz beyin atrofisi, lentikuler, talamik ve kaudat nukleusta ayrıca beyaz cevherde ve beyin sapında fokal nonspesifik anormallikleri gösterebilmektedir. Bazı çalışmalarda görüntüleme bulguları ile nörolojik semptomlar arasında korelasyon olduğu gösterilmişse de (129,130) bazılarında gösterilememiştir (131,132). MRG de izlenen en sık anormallik, T2 ağırlıklı görüntülerde lentiküler, talamik ve kaudat nukleusta ayrıca beyaz cevherde artmış sinyal intensiteleridir (133,134). Genellikle bulgular bilateraldir (135,136). Yapılan histolojik çalışmalarda beyaz cevherde kapiller endotellerde şişme, gliozis, demyelinizasyon ve ödemin gösterilmesi (137) MRG'deki sinyal değişikliklerini açıklar niteliktedir. Şener ve arkadaşları (132), küçük hiperintens nodüllerin spongiyoz dejenerasyona bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde hareket bozukluklarının ön planda olduğu hastalarda yapılan tedavi sonrasında, özellikle bazal ganglionlardaki sinyal intensitelerinin kaybolduğu gösterilmiştir (133,134). Tremor şikayeti ön planda olan hastalarda ise talamus ve red nukleuslarda intensite kaybı izlenmiştir (134).

Hastaların %63,2'inde abdominal USG bulguları normal olarak raporlanmıştır. Socio ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaların çekilen USG'lerinin %64'ünde hepatosplenomegali ve siroz bulguları, %50'sinde ise portal hipertansiyon bulguları saptanmıştır (97). Nicastro ve arkadaşlarının 40 Wilson hastasında yaptıkları çalışmada ise hastaların %57,5'inin çekilen USG'lerinde hepatomegali tespit edilmiştir (138). Pozitif aile öyküsü, akraba evliliği olan ailelerin çocukları özellikle Wilson yönünden araştırılmalı; USG'de saptanan yağlı karaciğer görüntüsü (37), AST'nin ALT'ye göre belirgin yükselmesi veya ALP düzeyi normalden hiperbilirubinemi saptanması WH için uyarıcı olmalıdır (38).

Çalışmada hastaların %83,7'sine DPA ile çinko birlikte başlanmıştır. DPA bağlı görülen en sık yan etkiler nefrotik sendrom (%25), transaminaz yükselmesi (%25), pansitopeni (%25) ve trombositopeni (%25)'dir. Ulusal bir çalışmada 134 Wilson hastasının %45,5'ine DPA başlanmıştır. Iorio ve arkadaşları DPA tedavisiyle çocuk hastalarda %64 oranında karaciğer enzimlerinde düzelme olduğunu bildirmiştir (139). Demir ve arkadaşlarının 34 Wilson hastasında yaptıkları

çalışmada, 2 hastada DPA tedavisine bağlı izlemde nefrotik sendrom gelişmesi ve nörolojik bulguların ortaya çıkması nedeniyle ilaç trientinle değiştirilmiştir (83). Socio ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise DPA verilen 16 hastanın takibinde %31 oranında başağrısı, trombositopeni, proteinüri, bulantı ve kol-bacak ağrısı gibi yan etkiler görülmüştür (97). DPA tedavisi alan nörolojik Wilsonlu hastalarda bulguların ağırlaştığı, asemptomatik taşıyıcılarda ise nörolojik bulguların ortaya çıkabildiği belirtilmiştir. Bazı çalışmalarda DPA ile tedavi edilen hastaların %25'inde kalıcı nörolojik hasar geliştiği rapor edilmiştir (41,78). Bu gibi durumlarda DPA kısmen daha az toksik olan trientinle değiştirilmelidir. Fulminant Wilson hastalığında DPA kullanımı, plazmaferez, yoğun kan değişimi (exchange transfüzyon) (66,140) hastalığın prognozunu değiştirmeyip, nakil yapılamayan olguların %100 mortal seyrettiği bildirilmiştir (141-143). Klinik ve laboratuvar olarak yeterli iyileşme olmamışsa DPA dozu artırılabilir ancak doz artımı sonucu ateş, ciltte döküntü, lenfadenopati, granülositopeni ve trombositopeni gibi yan etkiler görülebilmektedir (22). Çalışmada hastalarda trientin ve çinkoya bağlı görülen yan etkiler nadirdir. İki hastada çinkoya bağlı kusma ve bir hastada trombositopeni görülmüştür. Nörolojik kötüleşmenin bazı hastalarda çinko tedavisinde de gelişebildiği saptanmıştır. Çinkonun yan etkileri olsa da, hiçbiri ciddi düzeyde değildir. Bu nedenle uzun dönem WH tedavisinde önerilmektedir (144,145). Brewer ve Askari, tetrahiomolybdate'nin başlanmadığı nörolojik/psikiyatrik hastalara ikinci ve üçüncü başlangıç terapisi olarak sadece çinko veya trientin-çinko kombinasyonunu önermektedir (146). Çalışmada trientine bağlı olarak bir hastada uykusuzluk-hırçınlık ve yine bir hastada döküntü gözlenmiştir. DPA ile trientinin yan etkilerinin karşılaştırıldığı bir kaç çalışmada trientinin daha fazla tercih edildiği ve ciddi olmayan orta derece hepatik toksisite, sideroblastik anemi ve allerjik döküntü gibi yan etkilerin görüldüğü tespit edilmiştir (147,148). Ayrıca demir ile birlikte kullanıldığında demir toksisitesi yapabilir.

Tedaviye cevabı etkileyebilecek faktörleri araştırmak amacıyla hastalar son kontroldeki ALT düzeyi normalin iki katından (76 U/L) düşük ve eşit-yüksek olarak iki gruba ayrılıp, gruplar bazı sosyo-demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. Buna göre anne baba arasında akrabalık bulunan ve karaciğer doku bakır miktarı 250 µgr/gr'nin üzerinde olan hastaların olmayanlara göre son

kontroldeki ALT düzeyleri anlamlı düzeyde daha yüksektir. Diğer parametrelerde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Akraba evliliği olan hastalarda tedaviye rağmen ALT yüksekliğinin devam ediyor olması muhtemelen daha başka resesif genlerin metabolik yollara olan olumsuz etkilerinden kaynaklanmış olabilir. Ayrıca tedavide kullanılan DPA'nın yan etkisi olarak transaminaz yükseliğine ya da ultrasonografik olarak ve biyopside saptanan karaciğer yağlanmasına bağlı olarak son kontrolde transaminazlar yüksek bulunmuş olabilir.

Hastaların 10'una (%8,6) karaciğer nakli yapılmış ve 1 hastaya da nakil önerilmiştir. İzlemede sadece 1 hasta WH'ye bağlı AKY nedeniyle kaybedilmiştir. WH'de medikal tedavi ile olguların büyük çoğunluğu tedavi edilebildiği için karaciğer nakil endikasyonları sınırlıdır. Olgular genellikle fulminan hepatit tablosunda başvuran hastalar ile tedaviye yanıtız dekompanse siroz tablosunda başvuran hastalardır. Nörolojik tutulumu ön planda olan hastalara karaciğer nakli önerilmemektedir (81).

Otozomal resesif bir hastalık olan WH, akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde hemen tüm KC patolojilerinde ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Çünkü tedavi edilebilir bir hastalık olup erken tanı ve tedavi yapılmazsa morbidite ve mortalitesi çok yüksektir. Tanı konduktan sonra anne ve babayı da kapsayacak şekilde tüm aile bireyleri taranmalı, hastalar tedaviye uyum ve ilaç komplikasyonları açısından yakından izlenmelidir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kliniğimizde WH tanısı alan ve en az 36 ay izlenen 116 hastanın retrospektif olarak tanı anındaki klinik ve laboratuvar bulguları, uygulanan tedaviler ve uzun dönem izlem sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada;

1- Hastaların 64'ü erkek (%55,2), ortalama izlem süresi 71,3±38,7 aydır. En uzun takip edilen hasta 180 ay (15 yıl) izlenmiştir. Hastaların yaklaşık yarısı (%47,4) 3-5 yıl arası, %28,4'ü ise sekiz yılın üzerinde izlenmiştir.

2- Tanısı koyulan en küçük hasta 17 aylık iken, en büyük hasta 18 yaşındadır. Ortalama tanı alma yaşı 119 (10 yaş) aydır. En küçük hastamız WH'li anne bebeği olup karaciğer biyopsisinde doku bakır miktarı 2187 µgr/gr olması ile tanı almıştır.

3- Hastaların %52,6'sının ebeveynleri akraba iken, %45,7'sinin kardeşlerinin en az birinde WH tanısı saptanmıştır. Çalışmada ayrıca anne babasında akrabalık bulunan hastaların olmayanlara göre son kontroldeki ALT düzeylerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda tedaviye rağmen ALT yüksekliğinin devam ediyor olması muhtemelen daha başka resesif genlerin metabolik yollara olan olumsuz etkilerinden kaynaklanmış olabilir.

4- Hastaların %62,9'unda sadece hepatik, %27,6'sında heptonörolojik, 2 hastada ise üç sistemde birlikte tutulum saptanmıştır. Başvuru anında hastaların 11'inde (%9,5) böbrek tutulumu mevcuttur. Böbrek tutulumu olanların 9'unda proteinüri (2 hastada nefrotik düzeyde), 2'sinde ise hafif orta derecede aminoasidüri vardır.

5- En çok hepatolojik (%66,8) ve nöropsikiyatrik (%20,3) nedenlerle kliniğe başvurulmuştur. Hepatolojik şikayetler içinde en sık transaminaz yüksekliği (%33,6); nöropsikiyatrik grupta ise konuşma bozukluğu (%10,3) ve ellerde titreme (%3,4)'dir. Hasta grubumuzun yaş ortalaması gözönüne alındığında hepatolojik tutulumun ön planda olması beklenen bir durumdur.

6- Başvuru anında hastaların %44,8'inde hepatomegali saptanırken, son kontrolde bu oran %25,9'a düşmüştür ($p<0,0001$).

7- Başvuru anında hastaların %25'inde son kontrolde ise %16,4'ünde splenomegali saptanmıştır ve aradaki fark anlamlıdır ($p<0,0001$).

8- Tanı anında hastaların %13,8'inde asit, %19,8'inde ise sarılık saptanırken, son kontrolde hastaların ancak %8,6'sında asit ve %8,6'sında sarılık saptanmıştır ve aradaki fark anlamlıdır ($p<0,0001$).

9- Hastaların tanı anındaki KF pozitifliği son kontrolde %47,4'ten %25'e gerilemiş ve aradaki bu fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,0001$).

10- Düşük hemoglobin değerleri tanı anı ve son kontrolde %12-11 arasında seyretmektedir. Ayrıca son kontroldeki ortalama hemoglobin değerlerinin, ortalama başlangıç değerlerine göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,003$). İzlemede bir hastada ise hemoliz gelişmiştir.

11- Hastaların başlangıç ve son kontrol beyaz küre değerleri genellikle normal sınırlardadır. Ayrıca araştırmada tanı anındaki düşük trombosit değerleri hastaların %30,2'sinde saptanırken, son kontroldeki düşük trombosit değerleri hastaların %31,0'inde saptanmıştır.

12- Tanı anında hastaların %22,4'ünün ALT değerleri normal sınırlarda iken bu durum son kontrolde %44'e yükselmiştir. Altıncı aydaki ve son kontroldeki ortalama ALT değerlerinin (sırasıyla; 71 ± 52 , 51 ± 33 U/L) başlangıç değerlerine (119 ± 109 U/L) göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,0001$).

13- Tanı anında hastaların %34,5'inin AST değerleri normal sınırlarda iken bu durum son kontrolde %69,8'e yükselmiştir. Altıncı aydaki ve son kontroldeki

ortalama AST değerlerinin (sırasıyla; 48 ± 39 , 66 ± 62 U/L) başlangıç değerlerine (113 ± 106 U/L) göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,0001$).

14- Tanı anında hastaların %48,3'ünde hipoalbuminemi ($<3,8$ g/dl) saptanırken, son kontrolde bu durum %44,8'e gerilemiştir. Çalışmada ilk ve son muayenelerdeki ortalama albumin değerleri arasında ise anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

15- Tanı anında hastaların %73,3'ünün total bilirubin düzeyleri normal değerler arasında iken, son kontrolde bu durum %83,6'ya yükselmiştir. Hastalarda tanı anındaki ortalama total bilirubin değerleri de anlamlı düzeyde altıncı ay ve son kontrol değerlerine göre daha yüksektir ($p<0,0001$).

16-Hastaların tedavi sonrası izlemlerinde ALT, AST, total bilirubin gibi karaciğer fonksiyonlarını gösteren laboratuvar değerlerinin 6 aydan itibaren belirgin şekilde düzelmeye gösterdiği; son kontrolde ise INR ve albumin değerlerinin de anlamlı olarak düzeldiği tespit edilmiştir.

17- Tanı anında hastaların %19'unun ALP değerleri normal sınırlarda iken bu durum son kontrolde %63,8'e yükselmiştir ve son kontroldeki ortalama ALP değerlerinin ortalama başlangıç değerlerine göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,0001$).

18- Tanı anında hastaların %62,9'unun INR değerleri normal sınırlarda iken bu durum son kontrolde %72,4'e yükselmiştir ve tanı anındaki ortalama INR değerleri ($1,3\pm 0,5$) son kontroldeki INR değerlerine göre ($1,2\pm 0,9$) anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,0001$).

19- Tanı anında hastaların %11,2'sinin seruloplazmin düzeyleri normal sınırlarda iken bu durum son kontrolde %51,8'e yükselmiştir. Son kontroldeki ortalama seruloplazmin değerleri de tanı anındaki değerlerine göre anlamlı düzeyde

daha yüksektir ($p<0,0001$). Seruloplazmindeki yükselme beklenen bir bulgu olmayıp, bu bulgunun açıklanabilmesi için ileri çalışmalar gerektiğini düşünüyoruz.

20- Tanı anında 114 hastadan sadece 2'sinde 24 saatlik idrar bakır normal sınırlarda saptanırken, 30 (%26,4) hastada 100 $\mu\text{gr/gün}$ 'ün altında saptanmıştır.

21- Karaciğer biyopsisi hastaların 99'una yapılmış ve hastaların 83 (%84)'ünde karaciğer dokusunda bakır miktarları 250 $\mu\text{gr/gr}$ 'ın üzerinde saptanmıştır. Hastaların %10'unda ise karaciğer dokusu bakır miktarı 1000 mcg/gr 'ın üzerinde tespit edilmiştir.

22- Hastalara yapılan karaciğer biyopsi sonuçlarına göre; biyopsi yapılan hastaların %50,6'sında kronik hepatit, %31,4'ünde siroz ve %6'sında fibröz doku artışı saptanmıştır. Hastalarımızın tanı anında üçte birinde siroz saptanması, WH'nin tanısının daha erken konulabilmesi için farkındalığın artırılması gerektiğini düşündürmüştür.

23- KC biyopsisi yapılan 99 hastanın 52'sinde (%87,8) rodanin boyası boyanma durumuna bakılmış ve %23'ü pozitif saptanmıştır.

24- Son kontrolde hastalar ALT düzeyleri normalin iki katından düşük ve iki katından yüksek/eşit olarak iki gruba ayrılıp; tanı anındaki sosyodemografik ve klinik bulguları ile laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılmıştır. Anne baba akrabalığı ve karaciğer doku bakır dışında iki grup arasında fark saptanmamıştır.

25- Hastaların %80,6'sında normal, %19,4'ünde ise WH ile uyumlu kraniyal MRG bulguları saptanmıştır. Bu bulgular korpus striatumda T2 sinyal artışları ve hafif ödem, talamusalarda sitotoksik ödem alanları, beyin sapında özellikle mezensefalon ve ponsta T2 sinyal artışları ve serebral parankimal volüm kaybıdır. Kraniyal MRG'de patolojik bulgu saptanan hastaların klinik olarakta nörolojik semptomları mevcuttu.

26- Hastaların %64'ünde abdominal USG bulguları normal olarak raporlanmıştır. USG'de hastaların %11'inde asit, %10'unda da hepatomegali tespit edilmiştir.

27- Hastaların %83,7'sine d-penisillamin ile çinko birlikte başlanmıştır. D-penisillamine bağlı görülen yan etkiler sırasıyla en sık nefrotik sendrom (%25), transaminaz yükselmesi (%25), pansitopeni (%25) ve trombositopeni (%25)'dir. Ayrıca hastalarda proteinüri (%12,5) ve bisitopeni (%12,5) gibi bulgular da saptanmıştır.

28- Hastaların 10'una (%8,6) karaciğer nakli yapılmış ve 1 hastaya da nakil önerilmiştir. İzlemede sadece 1 hasta WH'ye bağlı akut karaciğer yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. Nakil yapılan hastalarımızdan biri AKY tablosunda başvuran, diğerleri ise tedaviye yanıtız dekompanse KC hastalığı (siroz, asit, sarılık, ensefalopati, koagülopati) olan hastalarımızdı. Nakil yapılan hastalarımızın takipleri nakilin yapıldığı merkezde devam ettiğinden nakil sonrası verilere ulaşılammıştır. Karaciğer nakli yapılabiliyor olmasının merkezimizde bu hastaların izleminde morbidite ve mortaliteyi olumlu yönde etkileyecek bir faktör olduğunu düşünüyorum.

29- Sonuç olarak Wilson hastalığı; cinsiyet ve yaşa göre kliniği değişkenlik gösteren, karaciğer, beyin, böbrek ve korneada yoğun miktarda bakır birikmesi sonucu ortaya çıkan, tedavi ile normal bir yaşam sağlanan, siroz geliştikten sonra tanı konulduğunda dahi tedaviye yanıt verebilen kronik bir karaciğer hastalığıdır. Otozomal resesif bir hastalık olan WH, akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde hemen tüm KC patolojilerinde ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Tedavi edilebilir bir hastalık olup erken tanı ve tedavi yapılmazsa morbidite ve mortalitesi çok yüksektir. Tanı konduktan sonra anne ve babayı da kapsayacak şekilde tüm aile bireyleri taranmalı, hastalar tedaviye uyum ve ilaç komplikasyonları açısından yakından izlenmelidir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Özkan TB. Çocuklarda Wilson Hastalığı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 31: 163-170.
- 2- Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilson's disease. In: Smith LH Jr (ed). Major problems in internal medicine (Vol XXIII). Philadelphia: WB Saunders Company, 1984: 9-16.
- 3- Carey RG, Balistreri WF. Metabolic diseases of the liver. In; Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al. (eds). Nelson text book of pediatrics (18th ed). Philadelphia (PA): Saunders Elsevier, 2008: 1675-1680.
- 4- Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. Hum Genet 2006; 120: 151-159.
- 5- Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW, Roberts EA. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. J Pediatr 2000; 137: 719-722.
- 6- Walshe JM. Wilson's disease presenting with features of hepatic dysfunction: a clinical analysis of eighty-seven patients. Q J Med 1989; 70: 253-263.
- 7- Shimuzu N. Wilson disease. Nippon Rinsho 2002; 60 Suppl 4: 433-436.
- 8- Tanner S. Disorders of copper metabolism. In: Kelly DA (ed). Diseases of the liver and biliary system in children (3rd ed). Blackwell Science Ltd. 2004:328-349.
- 9- Chitkara DK, Pleskow RG, Grand RI. Wilson's disease. In: Walker WA (ed). Pediatric Gastrointestinal Disease (3rd ed) Canada: BC Decker Inc, 2000: 1171-1184.
- 10- Loudianos G, Gitlin JD. Wilson's disease. Semin Liver Dis 2000; 20: 353-364.
- 11- Langner C, Denk H. Wilson disease. Virchows Arch 2004; 445: 111-118.
- 12- Medici V, Rossaro L, Sturniolo GC. Wilson disease- a practical approach to diagnosis, treatment and follow-up. Dig Liver Dis 2007; 39: 601-609.
- 13- Schilsky ML. Wilson disease: current status and the future. Biochimie 2009; 91: 1278-1281.
- 14- Hall HC. La degenerescence hepatico-lenticulaire malade de Wilson-pseudo-sclerose. Paris. Mason and Cie, 1921.
- 15- Pfeil SA, Lynn DJ. Wilson's disease. Copper unfettered. J Clin Gastroenterol 1999; 29: 22-31.

- 16- Tao TY, Gitlin JD. Hepatic copper metabolism: insights from genetic disease. *Hepatology* 2003; 37: 1241-1247.
- 17- Strickland GT, Beckner WM, Leu ML. Absorbtion of copper in homozygotes and heterozygotes for Wilson's disease and controls: Isotope tracer studies with ⁶⁷ Cu and ⁶⁴ Cu. *Clin Sci* 1972; 43: 617-625.
- 18- Barrow L, Tanner MS. Copper distribution among serum proteins in paediatric liver disorders and malignancies. *Eur J Clin Invest* 1988; 18: 555-560.
- 19- Zhou B, Gitschier J. hCTR1: a human gene for copper uptake identified by complementation in yeast. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7481-7486.
- 20- de Bie P, van de Sluis B, Burstein E, et al. Distinct Wilson's disease mutations in ATP7B are associated with enhanced binding to COMMD1 and reduced stability of ATP7B. *Gastroenterology* 2007; 133: 1316–1326.
- 21- Petrukhin K, Lutesnko S, Chernov L, Ross BM, Kaplan JH, Gilliam TC. Characterization of the Wilson disease gene encoding a P type copper transporting ATP ase: genomic organization, alternative splicing and structure/function predicting. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1647-1656.
- 22- El-Youssef M. Wilson disease. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1126-1136.
- 23- Xu X, Pin S, Gathinji M, Fuchs R, Harris ZL. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1012: 299-305.
- 24- Frieden E, Hsieh HS. Ceruloplasmin: the copper transport protein with essential oxidase activity. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1976; 44: 187–236.
- 25- Vassiliev V, Harris ZL, Zatta P. Ceruloplasmin in neurodegenerative diseases. *Brain Res Brain Res Rev* 2005; 49: 633-640.
- 26- Ala A, Walker A, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369: 397-408.
- 27- Kitzberger R, Madl C, Ferenci P. Wilson disease. *Metab Brain Dis* 2005; 20: 295-302.
- 28- Feldstein AE, Chitkara DK, Plescow R, Grand RJ. In: Decker BC (ed). *Wilson Disease in Pediatric Gastrointestinal Disease* by Walker WA (4th ed). Ontario, 2004: 1440-1454.
- 29- Gitlin JD. Wilson disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1868-1877.

- 30- Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson Disease. *Hepatology* 2003; 37: 1475-1492.
- 31- Giacchino R, Marazzi MG, Barabino A, et al. Syndromic variability of Wilson's disease in children. Clinical study of 44 cases. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29: 155-161.
- 32- Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet* 1982; 1: 643-647.
- 33- Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 811–818.
- 34- Ferenci P. Wilson's disease. *Clin Liver Dis* 1998; 2: 31-49.
- 35- Doering EJ, Savage RA, Dittmer TE. Hemolysis, coagulation defects and fulminant hepatic failure as a presentation of Wilson's disease. *A J Dis Child* 1979; 133: 440-441.
- 36- Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47: 2089-2111.
- 37- Feist D, Wesch H, Schmid-Rüter E. Early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *Monatssch Kinderheilkd* 1978; 126: 371-374.
- 38- Yüce A, Koçak N, Gürakan F, Ozen H. Wilson's disease with hepatic presentation in childhood. *Indian Pediatr* 2000; 37: 31-36.
- 39- Dening TR, Berios GE, Walsche JM. Wilson disease and epilepsy. *Brain* 1988; 111: 1139-1155.
- 40- Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295-509.
- 41- Brewer GJ. Neurologically presenting Wilson's Disease. *CNS Drugs* 2005; 19: 185–192.
- 42- LeWitt PA, Czlonkowska A. Wilson's disease. In: Lisak RP (ed). *International neurology, a clinical approach*. Oxford UK: Wiley-Blackwell, 2009: 644–647.
- 43- Williams FJ, Walsche JM. Wilson's disease. *Brain* 1981;104: 735-752.
- 44- Harik SI, Post MJ. Computed tomography in Wilson disease. *Neurology* 1981; 31: 107-110.

- 45- Buchman AL. PET scanning as a diagnostic tool in Wilson's disease. *Gastroenterology* 1998; 114: 227-228.
- 46- Goldstein NP, Ewert JC, Randall RV, Gross JB. Psychiatric aspects of Wilson's disease. *Psychiatry* 1968; 124: 1555-1561.
- 47- Davison K. Schizophrenia-like psychoses associated with organic cerebral disorders; A review. *Psychiatr Dev* 1983; 1: 1-33.
- 48- Wiebers DO, Hollenhorst RW, Goldstein NP. The ophthalmologic manifestations of Wilson's disease. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 409-416.
- 49- Suvarna JC. Kayser-Fleischer ring. *J Postgrad Med* 2008; 54: 238-240.
- 50- Fleming CR, Dickson ER, Hollenhorst RW, Goldstein NP, McCall JT, Baggenstoss AH. Pigmented corneal rings in a patient with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1975; 69: 220-225.
- 51- Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 1994; 19: 583-587.
- 52- Wiebers DO, Wilson DM, McLeod RA, Goldstein NP. Renal stones in Wilson's disease. *Am J Med* 1979; 67: 249-254.
- 53- Reynolds ES, Tanner R. The renal lesion in Wilson's disease. *Am J Med* 1966; 48: 518-527.
- 54- Walshe JM. Effect of penicillamine on failure of renal acidification in Wilson's disease. *Lancet* 1968; 1: 775-778.
- 55- Nath R. Copper deficiency and heart disease: molecular basis, recent advances and current concepts. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29: 1245-1254.
- 56- Kuan P. Cardiac Wilson's disease. *Chest* 1987; 91: 579-583.
- 57- Factor SM, Cho S, Sternlieb I, Scheinberg IH, Goldfischer S. The cardiomyopathy of Wilson's disease. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1982; 397: 301-311.
- 58- Meyer RJ, Zalusky R. The mechanism of hemolysis in Wilson's disease. *Mt Sinai J Med* 1977; 44: 530-538.
- 59- Rosenfield N, Grand RJ, Watkins JB, Ballantine TV, Levey RH. Cholelithiasis and Wilson disease. *J Pediatr* 1978; 92: 210-213.
- 60- Mindelzun R, Elkin M, Scheinberg IH, Sternlieb I. Skeletal changes in Wilson's disease. *Radiology* 1970; 94: 127-132.

- 61- Paterson CR, Losowsky MS. The bones in chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1967; 2: 293-300.
- 62- Menerey KA, Eider W, Brewer GJ, Braunstein EM, Schumacher HR, Fox IH. The arthropathy of Wilson's disease: Clinical and pathologic features. *J Rheumatol* 1988; 15: 331-337.
- 63- Brewer GJ. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 2002; 50: 136.
- 64- Roberts EA, Schilsky ML. A practice guide line on Wilson disease. *Hepatology* 2003; 37: 1475-1492.
- 65- Usta Y, Yuce A. Wilson Hastalığı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2007; 29: 245-254.
- 66- Berman DH, Leventhal RI, Gavalier JS, Cadoff EM, Van Thiel DH. Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterology* 1991; 100: 1129-1134.
- 67- Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson's disease. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 15-19.
- 68- Shah AB, Chernov I, Zhang HT, et al. Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (ATP7b): population frequencies, genotype-phenotype correlation and functional analysis. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 317-328.
- 69- Ferenci P. Review article: diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 157-165.
- 70- Maier-Dobersberger T, Ferenci P, Polli C, et al. Detection of the His1069Gln mutation in Wilson disease by rapid polymerase chain reaction. *Ann Intern Med* 1997; 127: 21-26.
- 71- Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003; 23: 139-142.
- 72- Vilensky JA, Robertson WM, Gilman S. Denny-Brown, Wilson's disease and BAL. *Neurology* 2002; 59: 914-916.
- 73- Deutscher J, Kies W, Scheerschmidt G, Willgerodt H. Potential hepatotoxicity of penicillamine treatment in three patients with Wilson disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 628.

- 74- Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1987; 44: 490-493.
- 75- Grand RJ, Vawter GF. Juvenile Wilson disease. *J Pediatr* 1975; 87: 1161-1170.
- 76- Brewer GJ, Hill GM, Prasad AS, Cossack ZT, Rabbani P. Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 314-319.
- 77- Brewer GJ, Dick R, Zeng C, Hou G. The use of tetrathiomolybdate in treating fibrotic, inflammatory and autoimmune diseases, including the non-obese diabetic mouse model. *J Inorg Biochem* 2006; 100: 927-930.
- 78- Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. *Arch Neurol* 2003; 60: 379-385.
- 79- Tamura S, Sugawara Y, Kishi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Makuuchi M. Living related liver transplantation for Wilson's disease. *Clin Transplant* 2005; 19: 483-486.
- 80- Geissler I, Heinemann K, Rohm S, Hauss J, Lamesch P. Liver transplantation for hepatic and neurological Wilson's disease. *Transplantation Proc* 2003; 35: 1445-1446.
- 81- Ala A, Schilsky ML. Wilson disease: pathophysiology, diagnosis, treatment, and screening. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 787-805.
- 82- Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007; 56: 115-120.
- 83- Demir K, Karaca Ç, Kaymakoglu S, ve ark. Serum seruloplazmin düzeyi: Wilson hastalığında selatör tedaviden etkileniyor mu? Aile taramasında değeri nedir? *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2002; 1: 86-91.
- 84- Czlonkowska A, Ciesielska A, Gromadzka G, Kurkowska-Jastrzebska I. Gender differences in neurological disease: role of estrogens and cytokines. *Endocrine* 2006; 29: 243-256.
- 85- Shulman L. Gender differences in Parkinson's disease. *Gend Med* 2007; 4: 8-18.
- 86- Kiss JE, Berman D, Van Thiel D. Effective removal of copper by plasma exchange in fulminant Wilson's disease. *Transfusion* 1998; 38: 327-331.
- 87- Asfaha S, Almansori M, Qarni U, Gutfreund KS. Plasmapheresis for hemolytic crisis and impending acute liver failure in Wilson disease. *J Clin Apher* 2007; 22: 295-298.

- 88- Schwimmer J, McGreal N, Deutsch R, Finegold M, Lavine JE. Influence of gender, race and ethnicity on suspected fatty liver obese adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: 561–565.
- 89- Bartzokis G, Tishler T, Lu H, et al. Brain ferritin iron may influence age- and gender-related risks of neurodegeneration. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 414–423.
- 90- Schiefermeier M, Kolleger H, Madl C, et al. The impact of apolipoprotein E genotypes on age at onset of symptoms and phenotypic expression in Wilson's disease. *Brain* 2000; 123: 585–590.
- 91- Litwin T, Gromadzka G, Członkowska A. Gender differences in Wilson's disease. *J Neurol Sci* 2012; 312: 31-35.
- 92- El-Karaksy H, Fahmy M, El-Raziky, et al. A clinical study of Wilson's disease: The experience of a single Egyptian Paediatric Hepatology Unit. *Arab J Gastroenterol* 2011; 12: 125-130.
- 93- Pooya AAA, Eslami NS, Haghighat M. Wilson disease in southern Iran. *Turk J Gastroenterol* 2005; 16: 71-74.
- 94- Arıkan Ç, Çakır M, Yüksekaya HA, ve ark. Çocukluk çağında Wilson hastalığı: 46 olgunun klinik, laboratuvar ve histopatolojik özellikleriyle birlikte tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Ege Pediatri Bülteni* 2007; 14: 157-163.
- 95- Özçay F, Koçak N, Yüce A, Özsoylu Ş. Çocukluk Çağında Wilson Hastalığı (134 Vakanın Analizi). *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 1993; 4: 206-210.
- 96- Taly AB, Meenakshi-Sundaram S, Sinha S, Swamy HS, Arunodaya GR. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades. *Medicine* 2007; 86: 112-121.
- 97- de Socio AS, Ferreira AR, Fagundes EDT, et al. Wilson's disease in children and adolescents: diagnosis and treatment. *Rev Paul Pediatr* 2010; 28: 134-140.
- 98- Roberts EA. Wilson's disease. *Medicine* 2006; 35: 93-95.
- 99- Mak CM, Lam CW. Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008; 45: 263–290.
- 100- Ecevit Ç, Özgenç F, Gökçay F, Celebisoy N, Baran M, Yağcı RV. The diagnostic value of multimodal evoked potentials in the determination of subclinical neurological involvement of Wilson's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 627-632.

- 101- European Association for Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012; 56: 671-685.
- 102- Kleine RT, Mendes R, Pugliese R, Miura I, Danesi V, Porta G. Wilson's disease: an analysis of 28 Brazilian children. *Clinics* 2012; 67: 231-235.
- 103- Polio J, Enriquez RE, Chow A, Wood WM, Atterbury CE. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 220-224.
- 104- Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 209-213.
- 105- Yuce A, Kocak N, Demir H, et al. Evaluation of diagnostic parameters of Wilson's disease in childhood. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22: 4-6.
- 106- Tauber J, Steinert RF. Pseudo-Kayser-Fleischer ring of the cornea associated with non-Wilsonian liver disease. *Cornea* 1993; 12: 74-77.
- 107- Dunn LL, Annable WL, Kliegman RM. Pigmented corneal rings in neonates with liver disease. *J Pediatr* 1987; 110: 771-776.
- 108- Walshe JM. The liver in Wilson's disease. In: Schiff L (ed). *Diseases of the Liver* (6th ed). Philadelphia: J B Lippincott, 1987: 1037-1050.
- 109- Saito T. Presenting symptoms and natural history of Wilson disease. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 261-265.
- 110- Sini M, Sorbello O, Civolani A, Liggi M, Demelia L. Non-invasive assessment of hepatic fibrosis in a series of patients with Wilson's Disease. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 487-491.
- 111- Jara Vega P, Hierro Lianillo L. Wilson's disease: forms of presentation in childhood. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29: 560-567.
- 112- Askari FK, Greenon, Dick RD, Johnson VD, Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. *J Lab Clin Med* 2003; 142: 385-390.
- 113- Sinha S, Taly AB, Ravishankar S, et al. Wilson's disease: cranial MRI observations and clinical correlation. *Neuroradiology* 2006; 48: 613-621.
- 114- Walshe JM, Dixon AK. Dangers of non-compliance in Wilson's disease. *Lancet* 1986; 1: 845-847.

- 115- Shaver WA, Bhatt H, Combes B. Low serum alkaline phosphatase activity in Wilson's disease. *Hepatology* 1986; 6: 859–863.
- 116- Emre S, Atillasoy EO, Özdemir S, et al. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease: a single center experience. *Transplantation* 2001; 72: 1232–1236.
- 117- Walshe JM. Diagnostic significance of reduced serum caeruloplasmin concentration in neurological disease. *Mov Disord* 2005; 20: 1658-1661.
- 118- Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997; 113: 212-218.
- 119- Sanchez-Albisua I, Garde T, Hierro L, 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: 186-190.
- 120- Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 2000; 46: 415-419.
- 121- Garcia-Villarreal L, Daniels S, Shaw SH, et al. High prevalence of the very rare Wilson disease gene mutation Leu708Pro in the island of Gran Canaria (Canary Islands, Spain): a genetic and clinical study. *Hepatology* 2000; 32: 1329-1336.
- 122- Frommer DJ. Urinary copper excretion and hepatic copper concentrations in liver disease. *Digestion* 1981; 21: 169-178.
- 123- LaRusso NF, Summerskill WH, McCall JT. Abnormalities of chemical tests for copper metabolism in chronic active liver disease: differentiation from Wilson's disease. *Gastroenterology* 1976; 70: 653-655.
- 124- Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology* 1992; 15: 609-615.
- 125- Ludwig J, Moyer TP, Rakela J. The liver biopsy diagnosis of Wilson's disease. *Methods in pathology. Am J Clin Pathol* 1994; 102: 443-446.
- 126- Alt ER, Sternlieb I, Goldfischer S. The cytopathology of metal overload. *Int Rev Exp Pathol* 1990; 31: 165-188.
- 127- Kumagi T, Horiike N, Abe M, et al. Small hepatocellular carcinoma associated with Wilson's disease. *Intern Med* 2005; 44: 439-443.
- 128- Geller SA, Petrovic LM, Batts KB, et al. Histopathology of end-stage Wilson disease. *Mod Pathol* 2000; 13: 184.

- 129- Magalhaes ACA, Caramelli P, Menezes JR, et al. Wilson's disease: MRI with clinical correlation. *Neuroradiology* 1994; 36: 97-100.
- 130- Aisen AM, Martel W, Gabrielsen TO, et al. Wilson disease of the brain: MR imaging. *Radiology* 1985; 157: 137-141.
- 131- Koç M, Serhatlıoğlu S, Orhan H. Psikiyatrik Semptomlarla Başvuran Nörowilson Olgusunda Reversibl Kranial MRG Bulguları. *Fırat Tıp Dergisi* 2007; 12: 234-236.
- 132- Sener RN. Wilson's disease: MRI demonstration of cavitations in basal ganglia and thalami. *Pediatr Radiol* 1993; 23: 157.
- 133- Prayer L, Wimberger D, Kramer J, Grimm G, Oder W, Imhof H. Cranial MRI in Wilson's disease. *Neuroradiology* 1990; 32: 211-214.
- 134- van Wassenaeer-van Hall HN, van den Heuvel AG, Jansen GH, Hoogenraad TU, Mali WP. Cranial MR in Wilson Disease: Abnormal White Matter in Extrapyramidal and Pyramidal Tracts. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 2021–2027.
- 135- Saatci I, Topcu M, Baltaoğlu FF, et al. Cranial MR findings in Wilson's disease. *Acta Radiol* 1997; 38: 250-258.
- 136- van Wassenaeer-van Hall HN, van den Heuvel AG, Algra A, Hoogenraad TU, Mali WP. Wilson disease: findings at MR imaging and CT of the brain with clinical correlation. *Radiology* 1996; 198: 531-536.
- 137- Ma KC, Ye ZR, Wu JV. Glial fibrillar acidic protein immuno histochemical study of Alzheimer I & II astrogliosis in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 290–296.
- 138- Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 1948-1956.
- 139- Iorio R, D'Ambrosi M, Marcellini M, et al. Serum Transaminases in Children with Wilson's Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 331-336.
- 140- Chung CC, Wu TC, Sun CH, Chung WW. Fulminant hepatic failure as the first manifestation of Wilson disease: a report of two cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1997; 59: 315-319.
- 141- Sallie R, Chiyende J, Tan KC, et al. Fulminant hepatic failure resulting from coexistent Wilson's disease and hepatitis E. *Gut* 1994; 35: 849-853.

- 142- Sallie R, Katsiyianna L, Baldwin D, et al. Failure of simple biochemical indexes to reliably differentiate fulminant Wilson's disease from other causes of fulminant liver failure. *Hepatology* 1992; 16: 1206-1211.
- 143- Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, et al. Treatment of fulminant wilsonian disease. *Clin Transplant* 1997; 11: 217-224.
- 144- Shimizu N, Fujiwara J, Ohnishi S, et al. Effects of long-term zinc treatment in Japanese patients with Wilson disease: efficacy, stability, and copper metabolism. *Transl Res* 2010; 156: 350–357.
- 145- Huster D. Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 531–539.
- 146- Brewer GJ, Askari FK. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepatol* 2005; 42: 13–21.
- 147- Arnon R, Calderon JF, Schilsky M, Emre S, Shneider BL. Wilson disease in children: serum aminotransferases and urinary copper on triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 596–602.
- 148- Taylor RM, Chen Y, Dhawan A. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1061–1068.