

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA WILSON HASTALIĞI TANISI İLE İZLENEN
HASTALARIN GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayça EFENDİOĞLU AĞAYEV

DANIŞMAN

Doç. Dr. GÖNÜL ÇALTEPE

SAMSUN-2017

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle bana yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Gönül ÇALTEPE' ye,

Eğitimim süresince kıymetli bilgilerini ve tecrübelerini paylaşan, çocuk hekimi olarak yetişmemde çok büyük katkılar sağlayan ve birlikte çalışmaktan gurur duyduğum başta bölüm başkanımız sayın Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR olmak üzere tüm hocalarıma,

Asistanlık eğitimi boyunca acısıyla tatlısıyla bir sürü anı paylaştığımız, zor günleri beraber göğüslediğimiz tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım nedeniyle bana ihtiyaç duyduğu anların çoğunda yanında olamadığım, hayatıma en büyük anlamı veren canım oğlum Demir'e,

Varlığımın ve bugünlere ulaşabilmemin mimarı olan, en büyük şansım, en büyük destekçilerim, en kıymetli varlıklarım sevgili annem, babam, anneannem ve canım kardeşlerim Gamze ve Ferdi'ye sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ayça EFENDİOĞLU AĞAYEV

ÖZET

Wilson Hastalığı, ATP7B genindeki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal resesif geçişli, bakır metabolizması bozukluğudur. Bakırın karaciğer, santral sinir sistemi, göz gibi çeşitli doku ve organlarda patolojik birikimi sonucu hastalık açığa çıkar. Hepatik tutulum daha küçük yaşlarda ortaya çıkarken, nörolojik belirtiler adölesan çağ ve sonrasında ortaya çıkma eğilimindedir. Tanı, klinik ve aile hikayesi göz önünde bulundurularak konulur. Tanı için seruloplazmin, 24 saatlik idrarda bakır atılımı, D-penisilamin testi, karaciğer kuru bakır ağırlığı, genetik mutasyon analizi yardımcıdır. Tedavinin temeli, bakır şelasyonu ile semptomların ve laboratuvar parametrelerin kontrol altına alınmasına dayanır ancak karaciğer yetmezliği gelişmişse, tek etkili tedavisi karaciğer transplantasyonudur.

Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda Ocak 2005-Aralık 2015 tarihleri arasında Wilson Hastalığı tanısı almış 44 hasta, klinik ve laboratuvar özellikleri, tanısal çalışmalar, takip, tedavi ve prognoz açılarından retrospektif olarak analiz edildi.

24 hasta (%54,5) semptomatikti, 20'si (%45,5) ise tarama için ya da tesadüfen saptanan laboratuvar anormallikleriyle refere edilen asemptomatik hastalardı. En sık yakınmalar; karın ağrısı (%31,8), karın şişliği (%20,5) ve halsizlik (%18,2) idi. Hastaların çoğunun hepatik formda prezente olduğu görüldü, nörolojik tutulum başvuru anında 3 (%6,8) hastada mevcuttu.

En sık rastlanan fizik muayene bulguları; hepatomegali, splenomegali ve asit idi. Biyokimyasal testlerde hastaların %97,7'sinde AST, %88,6'sında ALT ve %59,1'inde GGT yüksekliği mevcuttu. Serum seruloplazmin konsantrasyonu 44 hastadan 40'ında (%90,9) düştü, 24 saatlik idrarda bakır atılımı 43 hastanın 37'sinde (%86) artmıştı, 32 hastanın 21'inde (%65,6) ise artmış karaciğer bakır içeriğine rastlandı. Hastaların %36,4'ünde Kayser-Fleischer halkası mevcuttu. Hastalara ilk başvurularından sonra ortalama 3,5 ay içinde tanı konuldu.

Tüm hastalara çinko ve bakırdan fakir diyet verildi. 43 hastaya (%97,7) D-penisilamin, 42 hastaya (%95,5) B6 vitamini ve 9 hastaya (%20,5) trientin tedavisi başlandı. Hem semptomatik hem de asemptomatik hastalarda uygulanan tedavi ile

başvuru yakınmalarında ve laboratuvar değerlerinde düzelmeler sağlandı. İki hasta hariç tüm hastalarda karaciğer enzimlerinde düzelme görüldü. Toplam 2 çocukta klinik gidiş ciddiye ve takiplerinin 25. ve 54. aylarında mortalite ile sonuçlandı.

Ülkemizdeki yüksek akrabalık oranı nedeniyle karaciğer enzim yüksekliği olan bir hastada ayırıcı tanılar arasında Wilson Hastalığı bulundurulmalıdır. Çalışmamızda da görüldüğü gibi hastaların erken dönemde tanı alma şansı gün geçtikçe artmaktadır. Tedavisiz bırakılırsa fatal olabilen bu hastalıkta erken tanı ve tedavi prognoz üzerinde etkili olacaktır.



ABSTRACT

Wilson's disease is an autosomal recessive disease of copper metabolism caused by mutations in the ATP7B gene. Clinical manifestations appear as a result of pathologic accumulation of copper in liver, brain, retina and various tissues and organs. Hepatic involvement tends to appear early in childhood whereas neurological signs appear after adolescence. Clinical features, laboratory findings and family history are necessary for the diagnosis. Measurement of serum ceruloplasmin concentration, 24 hour urinary copper levels, penicillamine challenge test, liver copper content (dry weight) and analyses for genetic mutations are helpful diagnostic tools. Treatment is based on the control of symptoms and laboratory findings by using copper chelators; however in the case of liver failure, liver transplantation becomes the only effective treatment.

In our study we retrospectively analyzed 44 children diagnosed with WD at Ondokuz Mayıs University, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition between January 2005-December 2015 in respects of clinical and laboratory findings, diagnostic studies, follow up, treatment and prognosis.

Twenty four (54,5%) patients were symptomatic, 20 (45,5%) were asymptomatic; referred because of family screening and abnormal laboratory findings found only incidentally. The presenting manifestations of the disease were abdominal pain (31,8%), abdominal distension (20,5%) and fatigue (18,2%). Most of the patients presented with hepatic involvement, neurological disease was seen in only 3 (6,8%) patients.

Hepatomegaly was the most common clinical finding, followed by splenomegaly and ascites. Increased serum AST, ALT and GGT levels were found in 97,7%, 88,6% and 59,1% of patients, respectively. Serum ceruloplasmin concentration was low in 40 of 44 patients (90,9%), 24-hour urinary copper excretion increased in 37 of 43 patients (86%), increased liver copper content was found in 21 of 32 patients (65,6%). 36,4% of the patients had Kayser-Fleischer ring. Patients were diagnosed within a mean period of 3,5 months after their initial presentation.

All the patients were given zinc salts and a diet lack of copper. In 43 cases (97,7%) D-penicilamin, in 42 (95,5%) vitamin B6 and in 9 (20,5) trientin were applied. Both symptomatic and asymptomatic patients had improvement in presenting symptoms and laboratory findings with the given treatment regimen. Liver function tests improved in all but 2 patients. Clinical course were severe in a total of 2 children and they died 25. and 54. months of their follow-up.

As a result of high consanguinity rate in our country, Wilson's Disease should be in the differential diagnosis of a patient with elevated transaminases. As seen in our study, the chance of patients diagnosed at an early stage of disease are increasing with time. Early diagnosis and treatment will be effective in prognosis of Wilson's Disease; which is fatal if left untreated.

KISALTMALAR

WH: Wilson Hastalığı

KF: Kayser-Fleischer

OR: Otozomal resesif

ATP: Adenozin Trifosfat

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

CTR 1: Bakır Transporter 1

hCtr1: İnsan Bakır Transporter 1

hCtr2: İnsan Bakır Transporter 2

CTR3: Bakır Transporter 3

SOD: Süperoksit Dismutaz

TGN: Transgolgi Ağı

GSH: Glutatyon

ALP: Alkalen Fosfataz

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

Hb: Hemoglobin

kDa: Kilodalton

NCBC: Serum Seruloplazmine Bağlı Olmayan Bakır

BT: Bilgisayarlı Tomografi

TCS: Transkranyal Beyin Parankimi Sonografi

TM: Tetratiomolibdat

OMÜTF: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ort: Ortalama

SS: Standart sapma

ŞEKİLLER

Şekil: 1. Bakır metabolizması yolakları, hepatosit (Lancet 2007) Cp: Seruloplazmin, MT: Metallotionein, Cu: Bakır	7
Şekil: 2. Kayser-Fleischer halkası (Uz. Dr. Çiğdem Ömür Ecevit, Yandal Uzmanlık tezi, 2011)	19
Şekil: 3. T2 ağırlıklı aksiyel beyin MRG’de simetrik hiperintens lezyonlar; tektal ortabeyin (sol), talamusun ventromedial ve internal kapsülün arka bacağı (sağ) (Lancet, 2015).....	28
Şekil: 4. Hastaların cinsiyet dağılımları	42
Şekil: 5. Hastaların fizik inceleme bulgularının dağılımı	46
Şekil: 6 Hastaların karaciğer biyopsisi ile histopatolojik tanıları.....	52

TABLÖLAR

Tablo 1. Wilson Hastalığı Tanı Skorlama Sistemi (Leipzig 2011, Uluslararası Wilson Hastalığı Skorlaması)	23
Tablo 2. Mortalite tahmini için yeni Wilson İndeksi (Dhawan ve ark, Liver Transplantation, 2005)	38
Tablo 3. Semptomatik ve asemptomatik hastaların demografik verileri.....	43
Tablo 4. Başvuru yakınmaları	44
Tablo 5. Hastaların aile öyküsü özellikleri	45
Tablo 6. İlk başvurudaki ortalama laboratuvar değerleri	47
Tablo 7. Hastaların tanı sırasındaki laboratuvar bulguları	47
Tablo 8. Semptomatik ve asemptomatik hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri	48
Tablo 9. Tanı sırasında kullanılan laboratuvar ve klinik parametreler.....	49
Tablo 10. Ekstrahepatik tutulum tipleri	50
Tablo 11. Beyin manyetik rezonans görüntüleme bulguları	50
Tablo 12. Hastaların ilk başvuruda yapılan karın ultrasonografi bulguları.....	51
Tablo 13. Biyopsi sonucu elde edilen ayrıntılı histopatolojik bulgular	52
Tablo 14. Uygulanan tedaviler.....	53
Tablo 15. D-penisilamin kullanan hastalarda görülen yan etkileri	53
Tablo 16. Aylara göre tedaviye yanıt değerlendirilmesi	55
Tablo 17. Hastaların son başvurularındaki yakınma, fizik muayene bulguları ve laboratuvar değerlerindeki değişiklikler.....	56
Tablo 18. Hastaların tanı anında, 3-6-12. aylarda ve son vizitteki biyokimyasal değerleri ortalamaları	57
Tablo 19. Semptomatik hastalarda ilk başvuruda ve son takipteki laboratuvar değişimleri	58
Tablo 20. Asemptomatik hastalarda tanı zamanında ve son takipte laboratuvar değişimleri	59
Tablo 21. Karaciğer enzimlerinin düzelme süresi.....	59
Tablo 22. İzlem ve prognoz	60

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER	VII
TABLOLAR	VIII
İÇİNDEKİLER	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Tarihçe	2
2.2.Epidemiyoloji	2
2.3.Genetik	3
2.4. Bakır Metabolizması	3
2.4.1 Bakırın emilimi ve Taşınması	4
2.4.2 Bakırın İntraselüler Trafığı ve Metabolizması	6
2.4.2.1 Metalloşaperonlar	7
2.4.3 Bakırın Hücrelerden Salınımı Ve Bakır Atılımı	8
2.5. Moleküler Patogenez	8
2.6. Patoloji	11
2.7. Klinik	12
2.7.1 Hepatik Tutulum	13
2.7.1.1 Akut hepatit ve akut karaciğer yetmezliği	13
2.7.1.2 Kronik hepatit ve siroz	14
2.7.2 Nörolojik-Nöropsikiyatrik Tutulum	15
2.7.2.1 Nörolojik tutulum	15
2.7.2.2 Psikiyatrik Semptomlar	17
2.7.3 Göz Bulguları	18
2.7.4 Hematolojik Bulgular	19
2.7.5 Böbrek Tutulumu	20
2.7.6 Kas, Kemik ve Eklem Bulguları	20
2.7.7 Kardiyak Bulgular	21

2.7.8 Endokrinolojik Bulgular.....	21
2.7.9 Diğer Bulgular.....	21
2.8. Tanı	21
2.8.1 Serum Seruloplazmin Düzeyi	23
2.8.2 Serum Bakırı	24
2.8.3 Hepatik Doku Bakır Yoğunluğunun Ölçümü.....	25
2.8.4 24 Saatlik İdrarda Bakır Düzeyi.....	26
2.8.5 D-penisilamin Yükleme Testi	26
2.8.6 Radyoaktif Çalışmalar.....	27
2.8.7 Genetik testler	27
2.9 Radyolojik Görüntülemeler.....	28
2.10. Aile Taraması.....	28
2.11. Tedavi.....	29
2.11.1Diyet.....	31
2.11.2 Penisilamin.....	31
2.11.3 Trientin.....	33
2.11.4 Amonyum Tetratiomolibdat.....	34
2.11.5 Çinko.....	34
2.11.6 Diğer Tedaviler	36
2.11.7 Karaciğer Transplantasyonu.....	36
2.12 Gelecek.....	37
2.13 Prognoz	37
3.MATERYAL VE METOD.....	39
4.BULGULAR.....	42
5.TARTIŞMA	61
6.SONUÇLAR	76

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Wilson Hastalığı bakır metabolizmasının nadir görülen otozomal resesif kalıtmı bir bozukluğu olup dünya genelindeki prevalansının 1/30 000 olduğu tahmin edilmektedir. Akraba evliliğinin sık olduğu ülkemiz gibi izole populasyonlarda görülme sıklığının çok daha yüksek olabileceği düşünülmektedir.

Bakır metabolizmasında görevli ATP7B geninin mutasyonları sonucu karaciğer, beyin, göz dahil pek çok doku ve organda toksik düzeyde bakırın birikimi ile klinik belirtiler ortaya çıkar. Hastalık genellikle 5-40 yaşları arasında belirti ve bulgu verir. Erken çocukluk döneminde hepatik tutulum ön planda iken ilerleyen dönemlerde nefrolojik, nörolojik, hematolojik tutulum bulguları ya da psikiyatrik bulgular ile ortaya çıkabilir. Karaciğer tutulumu belirtisiz karaciğer enzim yüksekliğinden akut hepatit, kronik hepatit, siroz, fulminan karaciğer yetersizliğine kadar değişkenlik gösterebilir.

Tanıda multisistemik klinik bulguların yanısıra, serum seruloplazmin düzeyi, gözde Kayser-Fleicher halkası varlığı, idrar bakır atılımının artması ve karaciğer biyopsisinde artmış bakır birikimi olması yol göstericidir.

Hastalığın tedavisi ömür boyu olup, fulminan karaciğer yetmezliği dışında tüm vakalarda diyet ve ilaç tedavisidir. Erken tanı alan hastalarda tedavi ile normal yaşam mümkündür, fulminan yetmezlik dışında, ileri karaciğer hasarı olan hastalarda bile düzelme gözlenmektedir. Tedavinin amacı vücuda alınan bakır miktarının diyetle azaltılmasının yanısıra vücutta biriken bakırın şelasyon ile uzaklaştırılmasını sağlamaktır. Bu amaçla esas olarak iki şelatör ajan D-penisilamin ve trientin kullanılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalımızda Ocak 2005-Aralık 2015 tarihleri arasında Wilson hastalığı tanısı ile takip edilen hastaların geriye dönük olarak incelenmesi yoluyla, klinik ve laboratuvar özelliklerinin, kullanılan tanı ve tedavi yöntemlerinin sorgulanması ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Wilson Hastalığı (WH), ilk kez 1912 yılında İngiliz nörolog Samuel Alexander Kinnier Wilson tarafından ‘progresif lentiküler dejenerasyon’ olarak tanımlanmıştır (1, 2). Wilson, hastalığı ekstrapiramidal tutulumun ön planda olduğu nörolojik bulgular ve karaciğer sirozuyla ilişkili herediter geçişli bir bozukluk olarak tanımlamıştır. Kayser 1902 yılında, Fleischer ise 1903 ve 1912 yıllarında WH’nin karakteristik korneal pigmentasyon halkalarını tariflemişlerdir. İlk defa Rumpel 1913 yılında WH’de karaciğerde bakır içeriğinin artmış olduğunu tanımlamış olsa da WH’deki bakır metabolizması bozukluğu, Glazebrook’un (3) 1945 yılında, Mandelbrote (4) ve Cumings’in (5) 1948 yılında yaptığı çalışmaya kadar net olarak anlaşılamamıştır (6-8). WH’deki seruloplazmin düşüklüğü ise, Scheinberg ve Gitlin (1952) ile Bearn ve Kunkel (1952) tarafından birbirinden bağımsız olarak bildirilmiştir (9, 10). Frommer (1974) tarafından bakırın biliyer atılımında bozukluk olduğu gösterilmiş ve sonraki yıllarda hücresel düzeyde bakır metabolizmasıyla ilgili çalışmalar ağırlık kazanmıştır (11). WH’den sorumlu genin (ATP7B) 13. kromozomda lokalize olduğu belirlendikten sonra, 1993 yılında bu genin bakır transport eden P-tipi ATPaz kodladığı üç ayrı laboratuvar tarafından eş zamanlı olarak gösterilmiştir (13-17). Şimdiye kadar 500’ün üzerinde ATP7B mutasyonu bildirilmiştir (7, 12). Bunlardan 380’inin de WH’nin patogeneğinde rol oynadığı doğrulanmıştır (13, 14).

2.2 . Epidemiyoloji

Otozomal resesif (OR) kalıtım paternine sahip WH’nin dünya genelindeki prevalansının 1/30 000 olduğu, heterozigot taşıyıcı sıklığının ise 1/90 olduğu tahmin edilse de (15, 16) sonraki çalışmalarda prevalans tahminleri sorgulanmaya başlanmıştır (17). Doğu Asya’da yapılan geniş prevalans çalışmalarıyla, prevalansın 1/1500-3000 olduğu raporlanmıştır (18, 19). Birleşik Krallık’ta yapılan ilk genetik prevalans çalışmasında ise prevalansın 1/7000 olduğu belirlenmiş olup (12) izole populasyonlarda, WH prevalansının çok daha yüksek olabileceği düşünülmektedir (20). Her iki cinsiyeti eşit oranda etkileyen bu hastalıkta biyokimyasal ve organ

tutulundaki farklılıklar, hastalığın seyrinde çevresel ve poligenik faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

2.3. Genetik

Wilson Hastalığı, ATP7B genindeki mutasyonlardan kaynaklanan OR geçişli bir hastalıktır. Bu gen, kromozom 13'ün uzun kolu üzerinde yer alır ve hepatik bakır transport proteinini (ATP7B) kodlar. ATP7B proteini, N-terminal domaininden bakırı bağlayan ve ATP'yi enerji kaynağı olarak kullanıp bakırın hücre membranlarından transportunu sağlayan bir P-tipi ATPaz'dır. Mutasyonlar sonucu ATP7B fonksiyonundaki azalma, bakırın seruloplazmine geçişini ve biliyer bakır atılımını bozarak hepatik ve ekstrahepatik dokularda bakır birikimine neden olur. Çoğu hasta birleşik heterozigot mutasyona sahiptir. Genin fonksiyonunu tamamen bozan mutasyonlar, semptomların 2-3 yaş kadar erken-ayırıcı tanıda WH'nin pek de düşünülmeceği bir yaşta ortaya çıkmasıyla ilişkilidir. Daha hafif mutasyonlarda nörolojik veya hepatik belirtiler daha geç ortaya çıkabilir (14, 21).

2.4. Bakır Metabolizması

Bakır, birçok enzim için esansiyel olan önemli bir eser elementtir. İnsan metabolizmasında, mitokondrial elektron transport sisteminde, serbest radikal detoksifikasyonu, intestinal demir Emilimi, bağ dokusu oluşumu, nörotransmitter sentezi, pigmentasyon, kanın pıhtılaşması gibi farklı fizyolojik olaylarda görev alır. Çeşitli redoks reaksiyonlarına katılabildiğinden sayısız biyolojik süreçte fonksiyon görür (21-24). Aynı zamanda bakır, redoks aktivitesi nedeniyle toksik reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açabilmektedir. Bu nedenle, bakırın atılımı olduğu kadar hücre alımı ve depolanması-bakır içeren enzimlerin sentezi için gerekli olan bakır desteğini sağlamaya yetecek kadar ancak bakırla indüklenen oksidatif stresi önleyecek şekilde- sıkıca regüle edilmek zorundadır (22).

Ortalama bir yetişkin batı diyeti günde 0,6-1,6 mg bakır ihtiva ederken, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yetişkinler için bakırın minimal kabul edilebilir alımı yaklaşık 1,3 mg/gün, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) tarafından ise günlük alım 0,9 mg/gün olarak önerilmiştir (26-28). Çocukluk yaş grubu için DSÖ tarafından bakırın minimum günlük alım miktarı henüz belirlenmemiştir ancak Kuzey Amerika ekolü

(FNB=Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies) bakır için önerilen besin tüketiminin yaşla arttığını ve çocuklarda 200-890 µg/gün arasında değiştiğini belirlemiştir. Toler edilebilir üst alım seviyeleri ise çocukluk yaş grubunda 1000-8000 µg/gün arasında değişmektedir (25).

Vücut tarafından üretilmeyen bakırın neredeyse tamamı tüketilen besinlerle vücuda alınır (26). Bakırdan zengin başlıca gıdalar; kabuklu deniz ürünleri, tahıl, kuruyemiş, mantar, bakliyat, çikolata ve sakatatlardır (karaciğer, böbrek) (21, 27). İçme suyunun total bakır alımına katkısının çoğu vakada az olduğu varsayılmaktadır. Düşük su kalitesine ve aşınmış dağıtım sistemlerine sahip alanlarda ise içme suyuyla bakır alımı artabilmektedir (27).

Bakır, insan vücudunun hemen her hücresinde bulunur. En yüksek bakır konsantrasyonlarına beyin ve karaciğerde rastlanır. Beyin ve kalpte de bakır konsantrasyonları yüksektir. Bakır içeriğinin %50'si kemik ve kaslarda depolanır, iskelet kasında bu oran yaklaşık %25'e ulaşır. Ciltte %15, kemik iliğinde %15, karaciğerde %8-15, beyinde ise %3'ü depolanır (28).

2.4.1. Bakırın Emilimi ve Taşınması

Diyetle alınan bakır (0,6-1,6 mg/gün), mide ve proksimal ince bağırsak tarafından %55-75 oranında emilir ve sindirim sistemi, vücut sıvıları ile dokular arasında (başlıca karaciğer) aktif olarak resirküle edilir. Bu nedenle diyetle alınan bakır, total reabsorbe edilen miktarın sadece az bir miktarına katkı sağlar (4-7,5 mg) (29).

Mide mukozal hücrelerinden ve proksimal ince bağırsağa ait fırçamsı kenardan bakırın hücre içine taşınması hem enerji bağımlı olmayan doyurulabilir taşıyıcı ile hem de diffüzyon yoluyla gerçekleşir (29). Mukozal hücreler içerisinde, absorbe edilen bakırın %80'i sitozolde kalır, glutatyon (GSH), metallothionein ve/veya benzer büyüklükteki proteinlere bağlanır. Bağırsak, karaciğer ve diğer dokulardaki fazla miktardaki intraselüler bakır önce GSH'a, ardından metallothioneinlere bağlanır. Glutatyonun hücreleri bakır toksisitesine karşı koruduğu gösterilmiştir (30,31). Hepatositlerdeki glutatyon sentezinin buthionine-sulfoximine verilerek yapılan inhibisyonuyla, bakırın metallothioneinlere inkorporasyonunda %50'den fazla azalma olduğu gösterilmiştir. Metallothioneinler, omurgalı, omurgasız ve mantarlarda bulunan,

düşük moleküler ağırlıklı, sisteinden zengin protein grubudur. Memeli hücrelerindeki çoklu metallothionein proteinleri, bakır, çinko, kadmiyum gibi çeşitli metal iyonların hücre içi konsantrasyonunu tamponlar. Yapılan çalışmalarda, metallothioneinlerin, bakırın uptake'inde direkt rollerinin olmadığı, ancak metal iyonlarının depolanmasını ve bakır toksisitesine karşı koruyucu olduğu için önemli olduğu gösterilmiştir (30, 32). Bu proteinlerin bakır (+2) için afinitesi, çoğu diğer bol bulunan metal iyonlara göre (özellikle çinko) fazla olduğundan, yeni gelen bakır, bu iyonların serbestleşmesini sağlar. Eğer mukozal hücrelerdeki metallothionein konsantrasyonu yüksekse (fazla miktarda çinko alımının indüklediği gibi), bakırın metallothioneine bağlanması, onun serozal yüzeye taşınmasına engel olacaktır. Bu nedenle WH'de, intestinal bakır emilimini azaltmak için yüksek doz çinko kullanılır (33,34).

İntestinal bakır emilimiyle ilgili çeşitli gen ve gen ürünleri ortaya çıkmıştır. Bakır transporter 1 (CTR1), insan bakır transporter 1 (hCtr1), insan bakır transporter 2 (hCtr2) ve Nramp2 bunlardan bazılarıdır. CTR1, hepatositlerin sinüsoidal tarafında hepatosit içine bakır alımından sorumludur. Farelerde, CTR1'in sağlıklı gelişim için esansiyel olduğu ve memeli hücrelerinde bakır alımından sorumlu ana mekanizma olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda, CTR1 geninin zarar görmesi embriyonun ölümü ile ilişkili bulunmuştur (35,36). hCtr1, memeli hücrelerine bakır alımını sağlayan yüksek afiniteli bakır taşıyıcı proteindir. Yüzdoksan aminoasitten oluşan ve üç transmembran domain'e sahip bu proteinin, plazma membranından bakır girişini sağlayan bir por oluşturduğuna inanılmaktadır. Karaciğer, kalp ve pankreas başta olmak üzere birçok doku ve organda eksprese edilir (36-38). Düşük afiniteli bakır taşıyıcısı olan hCtr2, plasenta başta olmak üzere birçok doku ve organda bulunur, yüksek bakır konsantrasyonlarında bakırın sitozole dağıtımında hız kısıtlayan intraselüler oligomerik bir membran proteindir. Baskın olarak endozomal sistemde yerleştiği, sitozolde kullanılmak üzere bakır alımını göreceli olarak düşük afiniteyle stimüle ettiği düşünülmektedir (38,39). Nramp2 proteini ise ikinci düşük afiniteli bakır taşıyıcısıdır, intestinal fırçamsı kenarda yer alır ve demir, çinko, manganez gibi divalen metal iyonlarını taşır (40). Metal iyonlarını taşıması protein bağımlıdır ve membran potansiyeline bağlıdır.

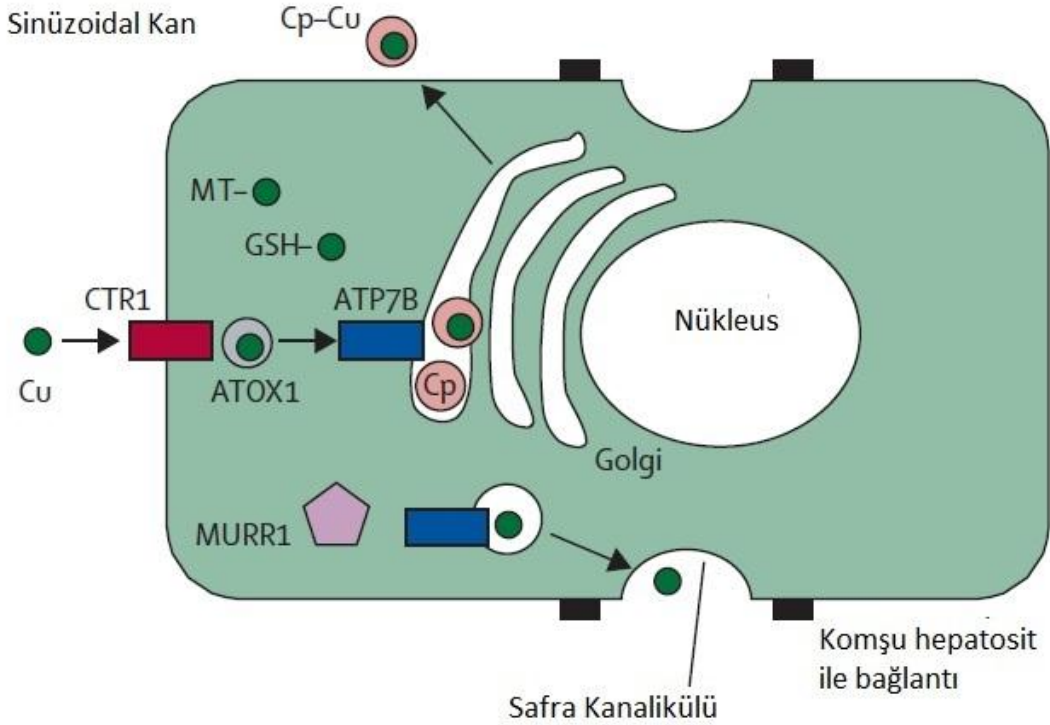
Enterosit içine alınan bakır, bakır taşıyıcı enzim olan ATP7A ile portal dolaşıma verilir. Portal dolaşımda başlıca albumin ve histidin gibi aminoasitler ile transkuprein ve bir grup düşük moleküler ağırlıklı protein exchangeable bakırın çoğunu karaciğere taşır. Hepatositlerin bazolateral membranını geçtikten sonra bakır, endojen bakırgerektiren enzimlere ve seruloplazmin gibi kuproproteinlere dağıtılır, sonrasında dokularca alınmak üzere plazmaya salınır (21,27,41). Normal şartlar altında, seruloplazmin dokular için başlıca bakır kaynağıdır (42,43). Albümine ve seruloplazmin dışı peptidlere bağlı olan bakır, ‘serbest bakır’ olarak isimlendirilir. Serbest bakır, plazma bakırının yaklaşık %10’unu oluşturur. Transkuprein, sindirim sisteminden dolaşıma geçen bakırın başlangıçtaki dağılımından sorumlu olan yüksek afiniteli bakır taşıyıcısıdır (44). Radyoaktif çalışmalar, tek doz yeni emilmiş bakırın karaciğer tarafından hızlıca temizlendiğini ve 24 saat içinde bu dozun %10’unun seruloplazmine bağlı olarak plazmada ortaya çıktığını göstermiştir. Bakırın seruloplazmine bu derecede inkorporasyonu, bu proteinin plazmada göreceli olarak fazlalığının bir yansımasıdır. Karaciğerden bakır transportunda fonksiyonel bir rol üstlenmediği aseruloplazminemili hastalarda normal bakır homeostazisinin olmasıyla gösterilmiştir.

2.4.2 Bakırın İntraselüler Trafiki ve Metabolizması

İnce bağırsak ve mide tarafından emilen bakır portal ven aracılığıyla bakır homeostazisinden sorumlu primer organ olan karaciğere getirilir, daha az bir kısmı ise böbreklere ve dokulara taşınır. Bakır hepatosit içine, sinüzoidal bölgede bulunan CTR1 ile plazma membranı boyunca taşınarak alınır. Hücre içine alınan bakırın büyük çoğunluğunu, spesifik bir bakır şaperonu olan ATOX1/HAH1, bakır bağımlı protein–protein etkileşimi aracılığıyla ATP7B’ye götürür. ATP7B, bakırın transgolgi ağına ve aposeruloplazmine transportunu gerçekleştirir, bakır fazlalığı durumunda ise safra yoluyla atılmak üzere kanaliküler membran yakınındaki sitoplazmik veziküllere taşır (35,36,45). Veziküllere taşınmayla azalan sitoplazmik bakır, ATP7B’nin yeniden trans golgi network’e (TGN) transferine neden olur (46).

Biliyer atılımda görevli diğer bir protein ise MURR1 adıyla da bilinen COMMD1’dir. ATP7B ile direkt etkileşime giren bu proteinin mutasyonunun, Bedlington terrier’larında bakır toksikasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Ancak

yapılan sekanslama ve haplotip çalışmaları, insanlarda COMMD1 proteininin nedeni bilinmeyen bakır depo hastalıklarıyla ilişkisine ait kanıt gösterememiştir (47) (Şekil1).



Şekil: 1.Bakır metabolizması yolları, hepatosit (Lancet 2007) Cp: Seruloplazmin, MT: Metallothionein, Cu: Bakır

2.4.2.1 Metalloşaperonlar

Yüksek oranda reaktif doğasından ötürü bakırın serbest bir iyon biçiminde varolması, hücre membranlarına, proteinlere ve nükleik asitlere zarar verecek bir dizi reaksiyona yol açmasına neden olur. Bu nedenle hücre içinde bakır, ‘bakır şaperon proteinleri’ ya da ‘metalloşaperon’ olarak bilinen küçük sitozolik proteinlerle kompleks oluşturur. ATOX1/HAH1, CCS ve COX17 bilinen metalloşaperonlardır (27).

ATOX1/HAH1 metalloşaperonu; bakırı, transgolgi ağında yerleşen P-tipi-ATPaz’lara taşır(48).P-tipi ATPaz’lar; enterositlerde ATP7A veya MNK (Menkes hastalığında defektif olan protein),karaciğerde ise ATP7B veya WND (WH’de defektif protein)’dir.

CCS şaperon proteini; bakırı, sitoplazmada yerleşen Cu/Zn süperoksit dismutaza (SOD) taşır ve bu da hücreyi süperoksit radikallerinden korur (49).

COX17; diğ er bir metalloşaperon, bakır ı, yapısına katılmak üzere sitokrom-c oksidaza taşı r, sitokrom c oksidaz da solunum zincirinin terminal enzimidir (50,51).

2.4.3 Bakırın Hücrelerden Salınımı ve Bakır Atılımı

Bakır homeostazisi için ana mekanizma, bakır atılımının düzenlenmesidir (52,53). Vücuttan bakır atılımından sorumlu en önemli organ ise karaciğ erdir. Emilen bakırın %80'inden fazlası safra yoluyla atılmaktadır (11). Safraya bakır atılımında rol oynayan mekanizmalardan birincisi, aynı zamanda esas yolu da oluşturan ATP7B bağımlı safra atılımıdır.

Menkes Sendromu ve WH'de defektif olan memeli ATP7A ve ATP7B proteinleri, düşük hücre içi bakır varlığında ağırlıklı olarak trans golgi network'te yerleşir ve burada bakır ı sekrete edilecek kuproproteinlere dağıtırlar (54,55). Karaciğ er dışı tüm dokularda eksprese edilen ATP7A, bakır fazlalığında plazma membranına redistrib e olur ve buradan bakır ı ekstraselüler ortama aktarır (56). Karaciğ er ve nöronal doku başta olmak üzere tüm dokularda eksprese edilen ATP7B ise, bakır fazlalığı durumunda TGN'den intraselüler veziküllere transfer olarak burada karaciğ erden safraya bakır atılımını gerçekleştirir (57,58). ATP7B geni, bakırın biliyer atılımı ve bakırın karaciğ erde seruloplazmine inkorporasyonu için gereklidir (59,60).

Bakır atılımında ikinci mekanizma, bakırın GSH ile konjuge edilerek safraya atılmasıdır. Glutatyonun, bakır ı metallothioneinlere transfer etmesinin yanı sıra bakırın biliyer atılımında rol oynadığı erişkin farelerde gösterilmiştir (31,32,62).

Son mekanizma, bakırın lizozomal ekzositoz yoluyla atılımıdır. Sitololik bakır, metallothionein gibi düşük molekül ağırlıklı proteinlerle birleşerek ekzositoz yoluyla safra kanalik llerine atılır.

2.5. Moleküler Patogene 

Wilson Hastalığı, kromozom 13' n uzun kolunda yerleşen (13q14.3) ATP7B genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu gen, karaciğ er, böbrek ve plasentada yüksek oranda eksprese edilir. ATP7B geni, bakır bağımlı P-tipi-ATPaz olarak görev yapan aynı isimli bir transmembran proteini (ATP7B) kodlar. Transgolgi ağında ve veziküler

kompartmanlarda lokalize olan, sentezleme ve ekstretuar özelliklere sahip ATP7B hepatik bakır taşıyıcı proteini;

1-Bakırı intraselüler şaperonlardan alıp trans golgi network'e taşır,

2-Bakırın apo-seruloplazmine inkorporasyonunu sağlar, böylece fonksiyonel seruloplazmin sentezlenir,

3-Bakırı, fazlalığı halinde, atılımı için safra kanalikülleriyle birleşen veziküllere taşır (14, 21, 47).

İnsan polarize hepatoma hücreleri (HepG2) ile düşük bakır düzeyli ortamda yapılan deneyler, ATP7B'nin transgolgi ağında yerleştiğini gösterir. Bakır miktarı arttığında ise, ATP7B, veziküllere ve vakuollere redistrübe olur. Bu durum insan karaciğerindeki ATP7B'nin immünohistokimyasal paternine benzerdir. Düşük veya normal bakır varlığı durumunda, ATP7B TGN'de bulunur ve holoseruloplazmin biyosentezinde önemlidir. Bakır fazlalığı durumunda ise, hepatositlerin kanaliküler tarafına hareket ederek biliyer bakır atılımını başlatan ekstretuar bir görev üstlenir (47).

Seruloplazmin, plazmadaki bakırın %95'ten fazlasını ihtiva eden bir glikoproteindir. Bu protein, hepatositlerde sentez edilir ve geç sekretuar yoldan geçişi sırasında altı bakır atomu inkorpore edilerek holoprotein olarak sekrete edilir. Bakırın, seruloplazmin sentez veya sekresyon derecesi üzerine bir etkisi olmamasına rağmen inkorporasyonunda bozulma olması, holoseruloplazmin sentezinin aksamasına ve plazmada hızlıca yıkılan bir apoprotein sekresyonuna neden olur (46,61).

ATP7B gen mutasyonları, ATP7B'nin yapı ve fonksiyonunda değişikliklere yol açar. ATP7B'nin fonksiyonundaki bozulma, aposeruloplazmine bakır inkorporasyonunu bozarak holoseruloplazminden farklı şekilde katlanan aposeruloplazmin peptitlerin sekrete edilmesine neden olur. Farklı şekilde katlanması nedeniyle dolaşımdaki yarı ömrü kısalan bu peptidin kararlı durumdaki dolaşan miktarı azalır. Azalmış seruloplazmin düzeyi, WH'nin klinik belirtilerinin ortaya çıkmasında rol oynamaz ancak tanıda yardımcıdır. Başarılı tedavi ile asemptomatik seyreden WH'ye sahip kişilerde sıklıkla rastlanan düşük seruloplazmin düzeyi bunu destekler niteliktedir. Ek olarak, seruloplazmin yokluğu ile seyreden herediter aseruloplazminemili hastalarda

bakır birikimine değil, demir birikimine rastlanılır (62). ATP7B mutasyonuna bağlı bakır atılımında azalma hepatositlerin sitozolünde diffüz bakır birikimine neden olur. Zamanla, metallothioneinlerin doymasıyla karaciğerin bakır depolama kapasitesi aşılmış olur ve bakır, beyin ve böbrekler dahil ekstrahepatik dokularda birikir. İyonik bakır, beyinde pirüvat oksidazı ve membranlardaki ATPaz'ları inhibe eder, bu da dokuda adenosin-trifosfat, fosfokreatin ve potasyum azalmasına neden olur. Böylece, WH'nin klinik özellikleri ortaya çıkar (14,21,47).

Bakıra bağlı hepatosit hasarının patogenezi kısmen anlaşılmıştır. Nekroz ve apoptoza birlikte rastlanılabilir. Hücrel hasara başlıca artmış serbest radikal üretimi ve azalmış redükte glutatyon düzeyine bağlı olarak bozulan hücrel redüksiyon kapasitesi neden olur. Ciddi mitokondrial disfonksiyon, artmış lipid ve DNA oksidatif hasarı, aşırı miktarda bakır varlığı nedeniyle azalmış protein sentezi bu görüşü destekler niteliktedir (63). WH'deki hemolitik anemi ve hepatosit apoptozisi, lökositlerden bakırla indüklenen asit sfingomyelinaz sekresyonu ile ilişkili olabilir (64). Son olarak da karaciğer hücrelerinde bulunan fazla miktardaki bakır, bir apoptozis inhibitör seviyesini (apoptozisin X-linked inhibitörü) azaltarak, apoptotik hepatosit ölümüne daha fazla duyarlılık yaratabilir.

Artmış karaciğer bakır içeriği hepatosit hasarıyla birleşince bakır kana karışır, kanda ise albumin ve küçük peptitlere bağlanır. Bu durum, serbest serum bakır (seruloplazmine bağlı olmayan bakır) konsantrasyonunda bir artışa neden olur ancak seruloplazmin konsantrasyonundaki azalma nedeniyle total serum bakır seviyesi artmamış olabilir. Serbest serum bakırındaki artış, beyin ve diğer dokulardaki bakır birikimi ve toksisitesinin en önemli sebebidir. Serbest serum bakırı havuzundan bakırın üriner yolla atılımı artsa da safrayla azalmış bakır atılımını kompanse edemez. Zamanla ekstrahepatik dokularda bakır birikimi başlar ve merkezi sinir sistemi başta olmak üzere organlara zarar verir.

ATP7B proteininin mutasyonu, kendi normal hücrel işleyişini engeller. Avrupa kökenli hastalarda en sık görülen ATP7B mutasyonu, 1069. aminoasitte bulunan histidin ve glutamatin yer değiştirmesidir (H1069Q). H1069Q için homozigot olan WH'ye sahip hastaların hepatositlerinde, mutant ATP7B'nin, normal olarak lokalize olduğu TGN'den farklı olarak endoplazmik retikuluma yer değiştirdiği

gözlendi. Baculovirüs kullanılarak, böcek SF9 hücrelerinde wild-tip ve mutant ATP7B eksprese edilmiş ve H1069Q mutasyonun major bir katlanma hatasına yol açmadığı ancak ATP7B'nin adenosin trifosfat (ATP) tarafından normal katalitik fosforilasyonunun önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Histidin 1069, ATP7B'nin ATP-bağlayıcı domaininde korunmuş bir halde lokalize olur. Bu da, histidin 1069'un ATP hidrolizinden önce, ATP'nin, ATP7B'nin katalitik kısmındaki doğru oryantasyonunda gerekli olduğu anlamına gelebilir (47).

2.6. Patoloji

Bakır birikiminin erken dönemleri, makrosteatoz, mikrosteatoz ve glikojenize nükleus ile kendini gösterir. Hastalığın erken evrelerinde, yaygın sitoplazmik bakır birikimi, rutin olarak kullanılmayan özel immünohistokimyasal boyalarla gözlemlenebilir. Bu özellikler, non-alkolik steatohepatit gibi çeşitli bazı hastalıklarda da görülür (65). Elektron mikroskopik olarak; mitokondrinin iç ve dış membranlarının büyümesi ve ayrılması, interkristal boşluğun genişlemesi, matriksin yoğunluğu ve granülaritesinde artış veya büyük vakuollerin oluşması gibi yapısal anormallikler görülebilir. Ultrayapısal analiz, heterozigot taşıyıcılarla hastaları ayırt etmeye yardımcı olabilir. Eğer kolestatiz mevcut değilse, bu değişiklikler, Wilson Hastalığı için patognomonik kabul edilir.

Wilson Hastalığı zamanla, periportal inflamasyon, mononükleer hücre infiltratları, sınırlayıcı plak erozyonu, lobüler nekroz ve köprüleşme nekrozu ile karakterize intermediate evreye ilerler. Bu özellikler ile otoimmün hepatitin özelliklerinden ayrılamazlar (66). Biyopsi örneklerinin %50'sinde Mallory cisimcikleri görülebilir (67). Siroz hemen hemen her zaman mikronodüler veya makronodüler-mikronodüler karışık histolojik paterni takip eder. Fulminan hepatik yetmezlikli hastalarda, sıklıkla siroz zemini varlığında, parankimal apoptoz, nekroz ve kollaps ön plandadır (68).

Fazla bakırın histokimyasal olarak doğrulanması tanıda yardımcıdır ancak bunun gösterilememesi, WH tanısını dışlamaz. Tahlillerin düşük sensitivitesi ve bakırın sitoplazmada diffüz olarak bulunması nedeniyle bakır bağlayıcı proteinlerin immünoreaktivitesi düşük olabilir (69). Zamanla bakır ve bakır bağlayıcı protein

konsantrasyonları arttıkça, boyalarla daha kolay tespit edilir hale gelir. Eğer siroz mevcut ise, bakır histokimyasal boyaması, matür doku ve rejenerasyon nodülleri arasındaki konsantrasyon farkı nedeniyle yamalı tarzda olabilir. Rodanin ve rubeanik asit boyaları, sirotik nodüler rejenerasyon aşamasında hepatositlerin içerisinde yoğun granüler lizozomal bakır birikimini gösterebilir (69).

2.7. Klinik

Başta karaciğer ve santral sinir sistemi olmak üzere vücuttaki toksik bakır birikimi; diyet, hormonal etkiler ve diğer gen dışı faktörlerin etkisiyle hastalığın fenotipinden sorumludur (21). Normal bir yenidoğanda bakır atılım mekanizmaları tam olarak gelişmemiştir ve hayatın ilk bir yılı içinde fonksiyonel hale gelir. Wilson Hastalığı'na sahip kişilerde ise bakır birikimi doğumda başlar ve tüm hayat boyunca devam ederek klinik belirtilerin aşamasal olarak ortaya çıkmasına neden olur (70). WH, her yaşta semptomatik olarak görülebilsen de vakaların büyük çoğunluğu 5-35 yaşları arasında prezente olur, ancak bunun istisnaları da mevcuttur (21). WH'ye bağlı hepatik tutulumu olan literatürde tanımlanmış en küçük hasta, 8 aylık bir erkek hastadır (71). Tanı alan en yaşlı hastalar ise 80'li yaşlarda tanı alan kardeşlerdir (72). Wilson Hastalığı'nın başlangıç yaşındaki değişkenlik, muhtemelen mutasyonlardaki ve penetranstaki farklılıkları, gen dışı faktörleri ve diyet dahil çevresel etkileri yansıtmaktadır (73).

Çocuklar ortalama 9-13 yaşlarında sıklıkla karaciğer tutulumuyla prezente olurlar (74). Wilson Hastalığı, çocuklarda görülen kronik aktif hepatitin %8 ila %10'undan sorumludur (75). Hasta kardeş nedeniyle yapılan aile taraması sırasında tanı konulan çocuklar çoğunlukla asemptomatiktir. Karaciğer hastalığı, siroz veya akut karaciğer yetmezliği komplikasyonlarının görülebildiği adölesan çağa kadar sessizce ilerleyebilir. Bazı vakalarda ise nörolojik veya psikiyatrik semptomlar belirgin karaciğer hastalığından önce görülebilir. Nörolojik semptomları olan hastaların prezentasyon yaşı ortalama 15-21 yaşlarıdır (76-79).

Wilson Hastalığı'nın klinik spektrumu geniştir ve hastalığın farklı prezentasyonlarının bilinmesi önemlidir (47). İlk başvuruları nörolojik veya psikiyatrik prezentasyon şeklinde olan hastalar, sadece hepatik tutulumu olanlara göre daha yaşlı

olma eğilimindedirler. Santral sinir sistemi bulguları ile prezente olan hastaların çoğunun, başvuru anında hepatik tutulumları da vardır ancak hastaların karaciğer tutulumları semptomatik olmayabilir. Tanı sıklıkla Kayser–Fleischer (KF) halkası ve düşük seruloplazmin düzeyi temeline dayandırıldığından bu hastalarda hepatik histolojiye ulaşmak da genellikle mümkün olmamaktadır (47).

2.7.1 Hepatik Tutulum

Wilson Hastalığı'nın karaciğer tutulumu, sadece biyokimyasal anormalliğin görüldüğü asemptomatik tutulumdan, fulminan hepatik yetmezliğe kadar oldukça değişkendir. Çocuklar tamamiyle asemptomatik olabilir ve bunlarda sadece karaciğer büyümesi veya anormal serum transaminazları rastlantısal bulunabilir. Bazı hastalar akut viral hepatite benzeyen belirgin bir klinik hastalıkla başvururken, diğerleri otoimmün hepatitten klinik olarak ayırtedilemeyebilirler. Bazıları sadece biyokimyasal anormallikle veya karaciğer biyopsisindeki yağlanma histolojisiyle karşımıza çıkar. Birçok hastada ise, kronik karaciğer hastalığı bulguları veya kompanse-dekompanse siroz kanıtları bulunur. Hastalar portal hipertansiyonun eşlik ettiği klinik olarak anlaşılmamış siroz nedeniyle izole splenomegali ile başvurabilirler. Coombs negatif hemolitik anemi ve akut böbrek yetmezliği ile ilişkili fulminan hepatik yetmezlik tablosunda başvuran hastalar da bulunur (80).

2.7.1.1 Akut Hepatit ve Akut Karaciğer Yetmezliği

Wilson Hastalığı'na sahip hastalar, artmış aminotransferaz seviyeleri, sarılık ve karın ağrısı ile kendini gösteren akut viral hepatit kliniğinden ayrılamayan bir akut hepatit geliştirebilirler (81). Bazı hastalarda bu semptomlar kendiliğinden gerilerken, bazılarında hızla kötüleşir ve akut karaciğer yetmezliği ile sonuçlanır. Akut karaciğer yetmezliği, daha önce bilinen karaciğer hastalığı olmayan bir kişide, koagulopatiyle birlikte azalmış sentezleme işlevi ve ensefalopatinin eşlik ettiği, ciddi ve hızlı gelişen (8-12 haftadan kısa sürede) akut karaciğer hasarıdır. WH'de ilk prezentasyon şekli fulminan hepatik yetmezlik olabilir (77,82). Acil karaciğer transplantasyonu için refere edilen akut karaciğer yetmezlikli hastaların %6-12'sinden WH sorumludur, baskın olarak genç kadınlarda görülür, kadın/erkek oranı 4:1' dir (81).

Wilson Hastalığı'na bağlı akut karaciğer yetmezliği ile başvuran hastaların özellikleri şunlardır:

-Coombs negatif hemolitik anemi: WH'ye bağlı akut karaciğer yetmezliğine genellikle eşlik eder. Hücresel nekrozu takiben karaciğerden salınan fazla miktardaki bakırın eritrositlerin hücre membranını yıkıma uğratması sonucu meydana gelir (83-86).

-Serum aminotransferazları genellikle 2000 IU/L'nin altındadır ve AST ön plandadır, AST/ALT oranı sıklıkla 2' nin üzerindedir.

-Alkalen fosfat (ALP) normal veya belirgin olarak düşük (<40 IU/L) olabilir, ALP / total bilirubin(mg/dl) oranı 4'ün altındadır.

-Ürik asit düzeyi düşüktür.

-K vitaminine yanıtızsız koagülopati vardır.

-Hızlı ilerleyen renal yetmezlik gelişebilir.

Seruloplazmin bir akut faz reaktanı olduğundan, WH'ye bağlı akut karaciğer yetmezliğinin tanısında daha az güvenilir bir belirteçdir (87).

2.7.1.2 Kronik Hepatit ve Siroz

Wilson Hastalığı'na bağlı kronik hepatiti olan hastalar sıklıkla asemptomatiktir. Bu hastalar sıklıkla, aile taramasıyla, anormal karaciğer fonksiyon testlerinin olduğu anlaşıldıktan sonra veya WH'nin nörolojik-psikiyatrik bulgularıyla prezente olduktan sonra tanı alırlar. WH sıklıkla hepatik steatoz ile sonuçlanır, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı nedeniyle tetkik edilen bir hastada WH tanısı konulabilir (88). Bu hastaların çoğunda serum seruloplazmin seviyesi düşüktür ancak hastaların sadece %50'sinde Kayser-Fleischer halkası mevcuttur. Karaciğer kuru bakır ağırlığı neredeyse hepsinde >250 µg/gr'dır fakat bazılarında 75 µg kadar düşük olabilir (normali <40 µg/gr).

Hastalık ilerledikçe hepatik fibrozis gelişir ve hastalarda sarılık, asit, trombositopeni, splenomegali, palmar eritem ve varis kanamaları gibi kompanse veya dekompanse siroz bulguları görülebilir. Ek olarak, başka bir nedenle yapılan abdominal

görüntülemelerde siroz veya portal hipertansiyon bulgularına rastlanması sonucu da WH tanısı konabilmektedir.

Wilson Hastalığı'nda tanı anında siroz, asemptomatik hastalar ve nöropsikiyatrik hastalığı bulunan hastalar dahil, hastaların yaklaşık %35 ile %45'inde bulunur (76,89-93).

Hepatoselüler karsinom, WH ile nadiren ilişkilidir ancak siroz ve kronik inflamasyon zemininde gelişebilir. Bu zamana kadar bildirilen vaka sayısı 11'dir ve uzun süre tedavi alan erkek hastalar hepatoselüler karsinom geliştirme açısından risk altındadır (94,95).

2.7.2 Nörolojik-Nöropsikiyatrik Tutulum

2.7.2.1 Nörolojik Tutulum

Wilson Hastalığı'nda nörolojik tutulum tipik olarak karaciğer hastalığından daha sonra görülür ancak hastalığın ilk belirtisi de olabilir ya da karaciğer bulgularıyla eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir (80, 81). En çok hayatın üçüncü dekadında ortaya çıkar ancak çocukluk yaş grubunda da görülebilir (80). Nörolojik bulgular çok sinsi olabilir, yıllar içinde aralıklı olarak görülebilir veya birkaç ay içinde tamamen sakatlıkla sonuçlanabilecek kadar hızlı gelişebilir. Çoğu vakada nörolojik bulguları sınıflamak çok güçtür çünkü hastalarda her biri farklı ciddiyette olan birden fazla anormallik vardır. Nörolojik anormallikler şu şekilde sınıflandırılabilir:

-Akinetik-rijid sendrom (Parkinson Hastalığı'na benzer)

-Tremorun hakim olduğu pseudoskleroz

-Ataksi

-Distonik sendrom

Sık görülen nörolojik bulgular, dizartri, yürüyüş anormallikleri/ataksi, distoni, tremor, ağızdan salya akmasıdır. Diğer bulgular, risus sardonicus, kore, atetoz, kognitif bozulma, nöbet, hiperrefleksi, miyokloni, üriner inkontinans, otonomik disfonksiyondur.

Nörowilson hastaları arasında en sık görülen nörolojik belirti dizartridir, dizartrinin çeşitli tipleri görülebilir (78). WH'nin karakteristik tremoru; 'kanat çırpma' benzeyen kaba, irregüler proksimal titreme şeklindedir. Dizartriyle birlikte olması kuvvetle WH tanısını akla getirmelidir. Daha sık görülen diğer tremor çeşitleri olan istirahat, aksiyon ve intensiyonel tremor da WH'de görülebilir (7,81). Distoni; fokal, multifokal, segmental veya tüm vücut kısımlarını içerecek kadar ciddi olabilir ve kontraktürlere yol açabilir. Distoni, hastalık ilerledikçe sıklıkla kötüleşir (78). Tek taraflı olarak ortaya çıkabilir ancak en sonunda bilateral ve jeneralize hale gelebilir. Distoninin fokal belirtileri blefarospazm, servikal distoni (tortikolis) ve risus sardonicus olarak adlandırılan egzajere sırtmadır. Vokal kordların, artikülasyon ve yutma kaslarının fokal distonisi nedeniyle hastalarda disfoni, dizartri veya disfaji gelişebilir. Sık görülen motor bozukluklar kraniyal kısmı ilgilendirir ve dizartri, ağızdan salya akması veya orofarengial distoni şeklinde olabilir. Fasiyal sırtma, açık çene, ağızdan salya akması ve dudak retraksiyonu karakteristik belirtilerdir. Konuşmada değişiklik ve ağızdan salya akması genellikle erken nörolojik belirtilerdir. Tremor-rijidite sendromu (juvenil-parkinsonizm), WH şüphesini uyandırmalıdır. Patolojik olarak canlı derin tendon refleksi gibi piramidal belirtiler görülebilir, paralizi nadirdir. Duyusal (sensorial) bozulmanın varlığı ise WH tanısı ihtimalini son derece zayıflatır. Nöbet, WH'de ilk başvuru şekli olabilir, bu durum hastalığın her evresinde görülebile de tedavi başladıktan sonra görülmesi daha sık olabilmektedir (7,81).

Yapısal beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kortikal atrofi ve beyaz cevher değişiklikleriyle birlikte putamen, globus pallidus, kaudat, talamus, orta beyin, pons ve serebellumda yaygın lezyonlar gösterilebilir. Bu lezyonlar, T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal yoğunluğu, T1 görüntülerinde ise düşük yoğunluk özelliği taşır. MRG değişiklikleri, nörolojik semptomu olmayanlar dahil birçok WH hastasında bulunmasına rağmen, nörolojik belirti taşıyanlarda bu değişiklikler daha yaygın ve ciddidir. Proton-yoğunluklu MRG sekanslarının, nöropatolojinin yaygınlığının gösterilmesinde daha sensitif olduğu görünmektedir. Histolojik olarak, gri cevherdeki astrositlerde artış, glialarda şişme, lifefaksiyon ve süngerimsi dejenerasyon görüntüleri bulunur. Nöronal kayıba sıklıkla gliosis ve aktif glial fibriler protein eşlik eder. Karakteristik astrositler Alzheimer Tip 1 ve Tip 2 hücreleridir. Opalski hücreleri,

WH'ye özgüdür. Dejenere astrositlerden kaynaklandığı düşünülen bu hücreler oldukça büyük, ince granüler sitoplazmalı ve biraz anormal çekirdekli hücrelerdir (47).

Nörowilson hastalarında beyin omurilik sıvısı bakır konsantrasyonu, WH olmayanlara ya da WH'ye sahip olup da nörolojik tutulumu olmayanlara göre 3-4 kat artmıştır. Tedaviyle bu değerler gerilemekle birlikte, klinik amaçlı takip önerilmemektedir. Kayser-Fleischer halkasının yok olması, bakırın santral sinir sisteminden temizlendiğini gösterir (96,97).

Hareketleri kontrol etmekte gittikçe zorlanma ve ilerleyici distoni nedeniyle hastalar yatağa bağımlı ve kendilerini bakamayacak hale gelir. En sonunda, hastalar ciddi biçimde özürlü, genellikle alert ama konuşamaz olur. İleri derecede karaciğer hastalığı bulunan hastalarda nörolojik belirtiler, hepatik ensefalopati belirtisi gibi algılanabilir (7,81).

2.7.2.2 Psikiyatrik Semptomlar

Davranışsal ve psikiyatrik semptomlar sıktır ve bunlardan bazıları nörolojik veya hepatik bulgulardan önce çıkabilir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde ilk prezentasyon psikiyatrik bozukluk şeklindedir (81). Hem tedavi edilmemiş hem de tedavi altındaki WH hastalarında ortaya çıkabilir. Psikiyatrik semptomların nörolojik veya hepatik hasarı öncelediği WH'de, psikiyatrik semptomların başlamasından tanı konulana kadar geçen süre çok uzundur (7). WH olan çocuklarda, okul performansında azalma, kişilik değişiklikleri, dürtüsellik, labil duygu-durum, seksüel teşhircilik ve uygunsuz davranışlar gözlenir (98, 99). Başlangıç bulguları, puberteyle ilgili davranışsal problemler olarak sıklıkla yanlış anlaşılabilir. Yaşlı hastalarda, paranoya, şizofreniye benzeyen psikotik özellikler veya depresyon gözlenebilir, ama davranışsal değişiklikler de sıktır. İlerlemiş nörolojik hastalığa sahip olanlarda ciddi kognitif bozulma görülebilir ama genel anlamda, kognitif fonksiyon belirgin olarak etkilenmez (100). Semptomatik veya asemptomatik WH hastalarında dikkat eksikliklerine rastlanılabilir (101).

Nöropsikiyatrik semptomlarla prezente olan hastaların eş zamanlı semptomatik karaciğer tutulumları olabilir ancak çoğu hastada karaciğer hastalığı, laboratuvar değerlendirme, görüntüleme ve karaciğer histolojisiyle gösterilebilir. Hastaların

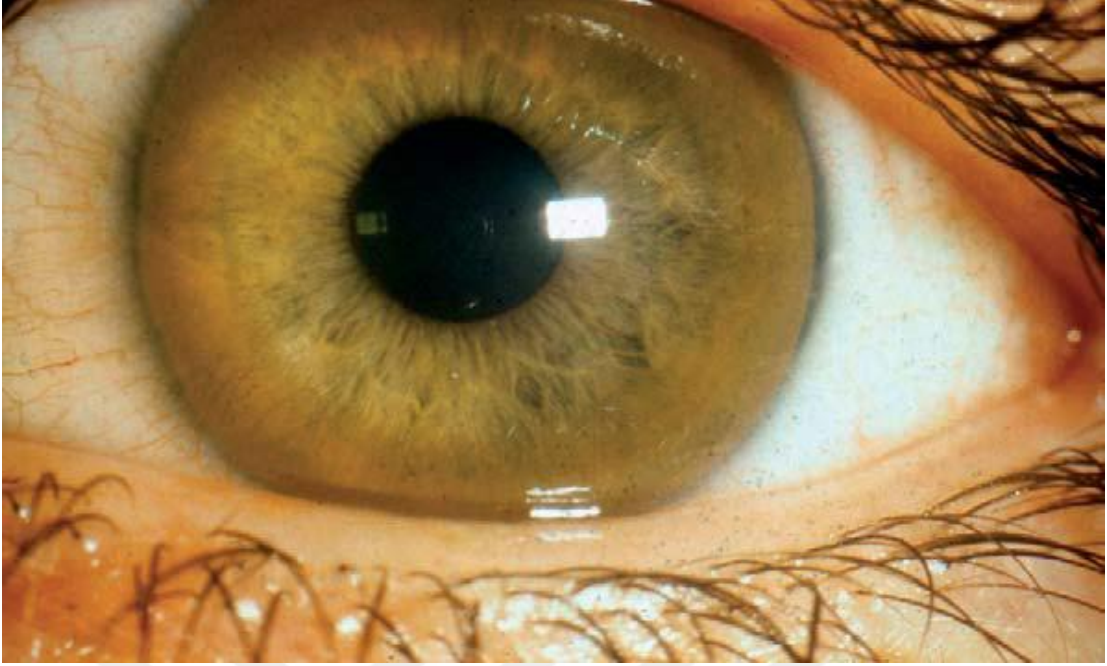
yaklaşık yarısında ilerlemiş fibrozis veya belirgin siroz mevcuttur. Diğer taraftan, karaciğer biyopsisinde, karaciğer hastalığı belirtileri hiç gösterilemeyebilir (90).

2.7.3 Göz Bulguları

Wilson Hastalığı'ndaki oftalmik bulgular KF halkası ve ayçiçeği kataraktıdır (102,103). Her iki bulgu da medikal tedavi veya karaciğer transplantasyonundan sonra gerileyebilir. Medikal olarak tedavi alan bir hastada, bu iki göz değişikliğinin tekrar ortaya çıkması, tedaviye uyumsuzluğun göstergesi olarak kabul edilebilir (104,105) .

Kayser-Fleischer halkası, nörolojik belirtileri bulunan hastaların %95'inde görülürken, nörolojik semptomu olmayanların ancak yarısında mevcuttur (83,106). Karaciğer hastalığı bulunan çocuklarda KF genellikle bulunmaz (107). Bu nedenle KF halkasının görülmesi tanıyı desteklerken, görülmemesi tanıyı ekarte ettirmez. Bu halka, korneanın Descemet membranında bakırın granüler birikiminden kaynaklanır. Önce üst pol etkilenir. Halka sarımsı kahverengi renktedir. Bazen çıplak gözle görülebilse de yarık lamba muayenesi KF halkasının tespiti için gereklidir. KF aslında tamamiyle WH için spesifik değildir. Çocuklardaki neonatal kolestazis dahil kronik kolestatik karaciğer hastalığı ve kriptojenik sirozu bulunanlarda bu halka gözlenebilir (47,81,108) (Şekil 2).

Ayçiçeği kataraktı nadir görülür ve lensin merkez kısmında bakır birikiminden kaynaklanır. Parlakça, çok renkli görünümü olan bu katarakt yalnızca yarık lamba muayenesiyle gözlenebilir. Görmeyi engellemez. Daha az görülen bulgular ise, gece körlüğü, ekzotropik strabismus, optik nörit ve optik disk solukluğudur (102,109).



Şekil: 2. Kayser-Fleischer halkası (Uz. Dr. Çiğdem Ömür Ecevit, Yandal Uzmanlık tezi, 2011)

2.7.4 Hematolojik Bulgular

Wilson Hastalığı'nın ilk ve tek belirtisi Coombs negatif hemolitik anemi olabilir. Bununla birlikte, belirgin bir hemoliz sıklıkla ciddi karaciğer hastalığıyla ilişkilidir. Karaciğer hücrelerinin yıkılması, depolanmış bakırın yüksek miktarlarda dolaşıma salınımına neden olur ve bu da daha sonra hemolizi tetikler. Yapılan bir çalışmada, 220 hastadan 25'inde (%12) hemolize rastlanmış ve buradaki hemolizin akut tek bir atak, tekrarlayıcı veya düşük derecede ve kronik hemoliz karakterlerinde meydana geldiği görülmüştür (110). İki yüz seksen üç Japon hastadan oluşan bir başka seride ise, hastaların sadece üç tanesinde akut hemolize rastlanmıştır ancak sarılıkla başvuran hastaların çeyreğinde aynı zamanda hemoliz olduğu görülmüştür (77). Akut karaciğer hastalığı ve hemoliz, HELLP sendromunu taklit eder biçimde gebelikte de karşımıza çıkabilir (111). Karaciğer hastalığına dair klinik bir kanıt olmasa da düşük dereceli hemoliz varlığı WH'ye işaret edebilir. Nörolojik semptomlarla başvuran hastalardan

bazıları, daha önceden geçici bir sarılık atağı yaşadıklarından bahsetmişlerdir, bu da muhtemelen hemolizle ilişkilidir (111). WH'ye bağlı akut karaciğer yetmezliği gelişenlerde hemoglobin (Hb) değerinin 10g/dL altına düştüğü hemoliz sık görülür ve bu tanı için sensitivitesi %94, spesifitesi %76'dır (87). Hemoliz ve siroz nedeniyle WH'nin komplikasyonlarından biri olan kolelitiazis meydana gelir. Bu nedenle safra taşı bulunan hastalarda ayırıcı tanıda WH akılda bulundurulmalıdır (112).

2.7.5 Böbrek Tutulumu

Wilson Hastalığı'nın renal belirtileri glomerul ve tübüllerin tutulumuyla ilgilidir (46,113). Glomerüler filtrasyon hızında %10 ile %14 arasında bir azalma görülebilir. Glomerüler filtrasyon hızındaki bu azalmanın bakır toksisitesinin primer sonucuna mı, sirozla ilişkili renal hastalığa mı yoksa her ikisine birden mi bağlı olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Şelasyon tedavisiyle iyileşme görüldüğünden, tübüler hastalık bakır fazlalığıyla daha açık bir şekilde ilişkilidir (114). Proksimal tübüler disfonksiyon; artmış ürikozüriden, glukozüri, aminoasidüri, hipoürisemi ve proksimal renal tübüler asidoz ile giden Fanconi sendromuna kadar değişken bir spektrumda bulguya neden olur. Yine bu hastalarda görülebilen distal renal tübüler asidoza sekonder nefrolitiazis meydana gelir, çeşitli elektrolit anormallikleri nefrokalsinozisle sonuçlanır. Glukozun idrarla kaybına, karaciğer yetmezliğinden kaynaklanan hipoglisemi eşlik edebilir. Renal biyopsideki patolojik değişiklikler her zaman belirgin değildir. Membranoproliferatif glomerulonefrit görülebilir. Renal fonksiyonların tedaviyle düzeldiği bildirilmektedir (114,115).

2.7.6 Kas, Kemik ve Eklem Bulguları

Wilson Hastalığı'nda, bakırın mitokondrial fonksiyon üzerine olan toksik etkisinden ötürü rabdomiyoliz görülebilir (46,113). Sinovyumda bakır birikimine bağlı olarak büyük eklem artriti gözlenebilir. Kemğin patolojik değişiklikleri ve periartiküler anormallikler nedeniyle osteomalazi, osteoporoz, spontan kırıklar, osteoartrit, osteokondritis dissekans, kondrokalsinozis, subkondral kist oluşumu gözlenebilir. İskelet ve eklemisel anormallikler açısından en sık tutulan yerler diz eklemi ve omuriliklidir (116,117). Vitamin D dirençli rikets, renal disfonksiyon sonucu olabilir

(113). Distonik kontraktürler ve hareketsizlik de iskeletle ilgili komplikasyonlara neden olur. Pediatrik hastalar nadiren anlamlı iskelet değişiklikleri gösterir (115).

2.7.7 Kardiyak Bulgular

Kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği ve iletim anormallikleri görülebilir ve bunların, fazla miktardaki bakırın miyokardiyal birikimiyle ilişkili olduğu düşünülür. Elektrokardiyografik değişiklikler sol ventrikül hipertrofisi, prematür ventriküler kontraksiyonlar, atriyal fibrilasyon ve sinoatriyal bloğu içerir. Patolojik incelemede ventriküler fibrozis ve dilate kardiyomiyopati gösterilmiştir (47,114,118).

2.7.8 Endokrinolojik Bulgular

Hipoparatiroidizm WH'nin bir komplikasyonudur ve muhtemelen bakır birikimine bağlıdır. Siroza bağlı olarak görülen endokrinolojik bulgular, direkt olarak bakır toksisitesiyle ilişkili değildir. Amenore ve testiküler atrofi ise, bakır toksisitesine bağlı olarak gözükür (46,113).

2.7.9 Diğer Bulgular

Daha az sıklıkla görülen diğer bulgular; gigantizm, pankreatit, infertilite veya tekrarlayan düşükler, akantozis nigrikans, mavi lunulae ve pretibial hiperpigmentasyondur.

2.8. Tanı

Wilson Hastalığı tanısında kullanılan tek bir tanısal test yoktur. Tanıdaki zorluk, semptomların sıklıkla non-spesifik olmasından ve çok sayıda farklı organı etkilemesi nedeniyle başka hastalıklarla karışabilmesinden kaynaklanmaktadır. Nörolojik

semptomları, KF halkası ve düşük seruloplazmin düzeyi olanlarda tanıyı koymak kolaydır. KF halkası yokluğu tanıyı dışlamazken, nörolojik semptomları baskın olan hastalarda KF halkası sadece %2 oranında veya daha azında bulunmaz. Sadece karaciğer bulgusu olan hastalarda tanı daha zor koyulabilir. ATP7B mutasyonlarının moleküler analizi, tanıda yardımcıdır. Ancak bu method pahalıdır ve hastalık oluşturan tüm mutasyonları gösteremez (47).

Tanıya yardımcı olmak için Ferenci ve ark. (2003), bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir (119). Bu skorlama, European Association for the Study of Liver (EASL) klinik uygulama klavuzunda yer almıştır. Buna göre, klinik, biyokimyasal ve histolojik özellikler ve genetik bilgi puanlanıp elde edilen toplam skor hastanın WH'ye sahip olma ihtimalini gösterir. WH skorlaması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Roberts ve Schilsky (2003), American Association for the Study of Liver Diseases için pediatrik ve erişkin WH'ye sahip hastalara yönelik resmi bir kılavuz hazırlamışlardır (80). Bu kılavuz, hastalıkla ilgili güncel tanı ve tedavi yaklaşımını içermektedir.

Tablo 1. Wilson Hastalığı Tanı Skorlama Sistemi (Leipzig 2011, Uluslararası Wilson Hastalığı Skorlaması)

Tipik klinik semptomlar ve bulgular		Diğer testler	
KF halkaları		Karaciğer bakır (kolestaz olmadığı sürece)	
Var	2	>5x ULN (>250 µg/gr)	2
Yok	0	50-250µg/gr	1
Nörolojik bulgular**		Normal (<50 µg/gr)	-1
Şiddetli	2	Rhodanin-pozitif granüller*	1
Orta	1	İdrarda bakır (akut hepatit olmadığı sürece)	
Yok	0	Normal	0
Kanda seruloplazmin		1-2x ULN	1
Normal (>0,2 g/L)	0	>2x ULN	2
0,1-0,2 g/L	1	Normal, fakat >5x ULN D-penisilamin sonrası	
<0,1 g/L	2	2	
Coombs-negatif hemolitik anemi		Mutasyon analizi	
Var	1	Her iki kromozomda tespit edildi	4
Yok	0	Bir kromozomda tespit edildi	1
		Mutasyon tespit edilmedi	0
Toplam Skor	Değerlendirme:		
4 veya üzeri	Tanı saptandı		
3	Tanı olası, daha fazla test gerekiyor		
2 veya daha az	Tanı çok olanaksız		

*Kantitatif bakır saptanmamışsa **veya beyin MRG'de tipik anormallikler. KF: Kayser-Fleischer halkası; ULN: normalin üst sınırı

2.8.1 Serum Seruloplazmin Düzeyi

Seruloplazmin, bakırın kandaki başlıca taşıyıcısıdır. Her bir molekülü altı bakır atomu ihtiva eder (holoseruloplazmin) fakat bakır taşımayan protein halinde de kanda bulunabilir (aposeruloplazmin). Serum seruloplazmin seviyesi, enzimatik olarak, seruloplazminin belirli substratlara karşı bakır-bağımlı oksidaz aktivitesinden yararlanılarak ya da antikor-bağımlı yöntemlerle (radyoimmünassay, radyal immünodiffüzyon veya nefelometre) ölçülür. İmmünolojik yöntemlerle yapılan ölçümlerde aposeruloplazmin ve holoseruloplazmin ayrımı yapılamadığından seruloplazmin seviyesinin normalden fazla çıkmasına neden olur (81). Enzimatik yöntemlerle yapılan ölçümlerde seruloplazmin konsantrasyonunun 0.2 g/L'nin altında olması WH ile uyumludur ve KF halkası varlığında tanısaldır. Homozigotların %95'inde, asemptomatik heterozigotların %20'sinde seruloplazmin seviyesi 0.2 g/L'nin

altındadır. Ancak homozigotların %5'inde, ciddi dekompanse karaciğer hastalığı bulunanların bazı çalışmalarda %50'ye yakınında normal seruloplazmin seviyelerine rastlanmıştır. Bu durumun bir açıklaması olarak, seruloplazminin bir akut faz reaktanı olması ve bu nedenle inflamasyon durumlarında seviyesinin yükselmesi gösterilebilir (47). Hiperöstrojenemiyle ilişkili olan gebelik ve östrojen kullanımı, seruloplazmin seviyesinin artmasına neden olur. Tersine, seruloplazmin seviyesi belirgin renal veya enterik protein kaybı olan durumlarda, malabsorbsiyon sendromlarında ve ciddi son dönem karaciğer hastalığı olanlarda düşük bulunabilir. Heterozigotların yaklaşık %20'sinde serum seruloplazmin seviyesi düşüktür. Aseruloplazminemili hastalarda, 3. kromozomdaki seruloplazmin genindeki mutasyonlar nedeniyle protein bulunmamaktadır. Bu hastalarda, bakır birikimi görülmez, hemosiderozis ile karşımıza çıkarlar. Tüm bu nedenlerle, serum seruloplazmin seviyesi WH tanısını koymak ya da dışlamak için tek başına yeterli değildir. WH'ye sahip çocukların %15-36'sında serum seruloplazmini normal sınırlarda olabilmektedir (81).

Serum seruloplazmin seviyesi, fizyolojik olarak erken süt çocukluğu döneminden 6.aya kadar çok düşüktür, erken çocukluk döneminde pik seviyeye ulaşır ve daha sonra erişkin seviyelerine geriler (80).

2.8.2 Serum Bakır

Bir bakır birikim hastalığı olmasına rağmen serum bakır düzeyi dolaşımdaki seruloplazmin düzeyiyle orantılı olarak genellikle azalmıştır. Ciddi karaciğer hastalığı olanlarda, azalmış serum seruloplazmin seviyesine rağmen serum bakır normal sınırlarda olabilir. WH'de görülen akut fulminan hepatik yetmezlikte, serum bakır düzeyi, dokulardaki depolardan ani salınımına bağlı olarak belirgin şekilde yükselebilir. Azalmış seruloplazmin düzeyine rağmen normal veya artmış bir serum bakır düzeyi, kanda seruloplazmine bağlı olmayan bakır konsantrasyonundaki bir artışı gösterebilir (seruloplazmine bağlı olmayan bakır = serbest bakır).

Serum seruloplazmine bağlı olmayan bakır (NCBC) konsantrasyonu WH için tanısal bir test olarak önerilmiştir. Tedavi edilmemiş çoğu hastada, 25 µg/dL'nin üzerine çıkmıştır (normali <15µg/dL). Serbest bakır, genellikle serum bakır ve seruloplazmini kullanarak tahmin edilir. Seruloplazminle ilişkili bakır miktarı, 1 mg

seruloplazmin başına yaklaşık 3.15 µg bakırdır. Bu da serbest bakırın, serum bakır konsantrasyonu ile (µg/dL) seruloplazmin konsantrasyonunun (mg/dL) 3 katı arasındaki fark olduğunu gösterir. Serum serbest bakır konsantrasyonu, sadece WH’de değil, akut karaciğer yetmezliğinde, kronik kolestazda ve bakır intoksikasyonu durumlarında artabilir. Serbest bakırın WH için tanısal bir test olarak kullanılmasındaki esas problem, serum bakır ve seruloplazminini ölçen metodların yeterliliğine bağlı olmasıdır. Tanıdan çok tedavinin monitorizasyonunda değerlidir. Anlamsız sonuçlar, 24 saatlik idrarda bakır atılımı ile değerlendirilmelidir. 5µg/dL’nin altındaki serbest bakır konsantrasyonu ve çok düşük bir 24 saatlik idrarda bakır atılımı varlığı, uzun süre tedavi alan bazı hastalarda görülebilen sistemik bakır azalmasına işaret edebilir (80,81).

2.8.3 Hepatik Doku Bakır Yoğunluğunun Ölçümü

Normal kuru karaciğer dokusundaki bakır ağırlığı 55µg/gr’ın altındadır. Doğru bir analiz için yeterli karaciğer örneğine ihtiyaç vardır. Karaciğer kuru bakır ağırlığı homozigot Wilson hastalarında sıklıkla 250µg/gr’dan büyüktür ve bazı çevrelerce hastalık tanısı için en iyi biyokimyasal belirteç olarak kabul edilir. Buna rağmen, karaciğer kuru bakır ağırlığının 250µg/gr’nin altında olması tanıyı dışlamaz (47). Heterozigotlarda, karaciğer bakır konsantrasyonu sıklıkla artsa da 250µg/gr’yi geçmez (80). Aşırı fibrozis ve birkaç parankim hücresi içeren bir preparatta bakır konsantrasyonları düşük olarak bulunabilir. Öte yandan, uzun süreli kolestazi olan hastalarda karaciğer bakır konsantrasyonu artmış bulunabilir (47,90). Indian çocukluk sirozu gibi idiyopatik bakır toksikozis sendromlarında, karaciğer bakır değerleri hayli artmıştır (80). Bu nedenle karaciğer bakır içeriği, histolojik, klinik ve biyokimyasal verilerle birlikte değerlendirilmelidir (47,90).

Biyopsiler, tek kullanımlık Jamshidi veya Tru-cut iğnelerle alınmalı ve bakırsız bir kaba konulmalıdır. Alınan materyal hızlıca dondurulmalı ve çalışılacağı laboratuara transferi boyunca da donmuş olarak muhafaza edilmelidir. Parafine gömülü numuneler de bakır içeriği açısından analiz edilebilir.

Karaciğer parankimal bakır konsantrasyonu ile ilgili en büyük problem, WH’nin ileri evrelerinde bakırın dokudaki dağılımının sıklıkla homojen olmamasından kaynaklanır. Histokimyasal olarak bakırın gösterilemediği nodüllerin hemen yanında

bol bakır içeriğine sahip sirotik nodüller bulunabilmektedir. Bu da örnekleme hatasına bağlı olarak konsantrasyonun normalden az olarak algılanabileceği anlamını taşır. Genel olarak, ölçümün hassasiyeti, yeterli örnek boyutuyla geliştirilmiştir; en az 1 cm uzunluğunda bir parça analiz için gereklidir. Karaciğer parankimal bakır içeriğinin ölçümü, en çok hepatoselüler bakırın başlıca sitoplazmada yerleştiği ve bu nedenle histokimyasal olarak saptanamadığı genç yaşlarda önemlidir (80).

2.8.4 24 Saatlik İdrarda Bakır Düzeyi

24 saat periyodunda idrarla atılan bakır miktarı WH tanısını koymada ve tedavinin izleminde yardımcıdır. 24 saatlik idrarda bakır atılımı, serbest bakır miktarını yansıtır. Bazal ölçümler, eğer idrar toplanması doğru bir biçimde yapılmışsa ve biriktirme kabında bakır kontaminasyonu yoksa, yararlı tanısal bilgi sağlar. Toplama işleminin doğruluğunu değerlendirmek için, toplanan volüm miktarı ve total kreatinin atılımı da ölçülmelidir. WH için 100µg/24saat'in üzerindeki değerler semptomatik hastalar için tanısal kabul edilir. Normal 24 saatlik idrarda bakır atılımı için referans değerleri laboratuvarlar arasında değişmekle birlikte, çoğunda 40 µg/24saat, normalin üst sınırı olarak kabul edilir. Sensivite arttığından, bu değer, tanı için daha iyi bir eşik değeridir.

24 saatlik idrarda bakır atılımının yorumlanması diğer karaciğer hastalıklarının bulgularıyla karışabileceğinden (otoimmün hepatit, kronik aktif karaciğer hastalığı, kolestaz ve kısmen akut karaciğer yetmezliği) zordur. Heterozigotlarda ise 24 saatlik idrarda bakır atılımı, kontrollerine göre yüksektir ancak nadiren normal seviyeleri geçer (47,80,81).

2.8.5 D-penisilamin Yükleme Testi

Penisilamin verildikten sonra bakılan 24 saatlik idrarda bakır atılımı, tanısal amaçlı kullanılan testlerdendir. 500 mg D-penisilamin, 24 saatlik idrar toplama işleminin başında ve onikinci saatinde verilir. Otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit ve akut karaciğer yetmezliğini içeren diğer karaciğer hastalıklarıyla karşılaştırıldığında, 1600µg/24saat'in üzerindeki bakır atılımı pediatrik WH için anlamlı kabul edilir (47,80,81). Yetişkinlerde ve heterozigot taşıyıcılarda, D-penisilamin

kullanılmasının yararı ve prediktif değeri bilinmemektedir (47). Bu nedenle yetişkinlerdeki WH'nin tanısında bu test önerilmemektedir (81).

2.8.6 Radyoaktif Çalışmalar

Bu testte, oral olarak verilen radyobakırın (^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{65}Cu) seruloplazmine inkorporasyonuna bakılır. Normal serum seruloplazminine sahip Wilson hastalarında, seruloplazmine radyobakır inkorporasyonu normal kişi ve çoğu heterozigotla karşılaştırıldığında, önemli ölçüde azalmıştır. Hepatosit içerisinde bakırın plazma proteinine inkorporasyonudaki başarısızlık, hastalığa sahip tüm homozigotlarda görülür. Ancak izotop eldesindeki zorluk nedeniyle bu test artık nadiren kullanılmaktadır. Radyobakır kullanımına deneysel bir alternatif, kütle spektroskopik yöntemlerle saptanabilen nonradyoaktif bakır izotopu (^{65}Cu) kullanmaktır. Ancak bu yöntemle heterozigotları hastalardan ayırmak zordur ve rutin kullanılmamaktadır (80).

2.8.7 Genetik Testler

Direkt moleküler genetik tanı zordur çünkü 500'den fazla muhtemel mutasyon vardır ve birkaç daha sık görülen mutasyon haricinde hepsi çok nadir görülür. Ayrıca çoğu hastada mutasyon birleşik heterozigottur yani iki farklı mutasyon vardır. Ayrıntılı moleküler-genetik tarama aylar sürer, bu da yöntemi pratiklikten uzaklaştırır. Yine de WH ön tanısıyla izlenen hastalarda tanıyı doğrulama amacıyla ya da aile bireylerinin taramasını kolaylaştırmak adına kullanılabilir. Belirli bir mutasyonun popülasyonda makul bir sıklıkta görüldüğü yerlerde (Merkez Avrupa'da H1069Q, Uzak Doğu'da R778L...) allel-spesifik problemler, mutasyonun direkt tanımlanması amacıyla kullanılırlar ve klinik olarak çok yararlı olabilirler. Bu vakalarda, bir mutasyonun saptanması tanıyı desteklerken, iki mutasyonun saptanması tanıyı doğrular (81).

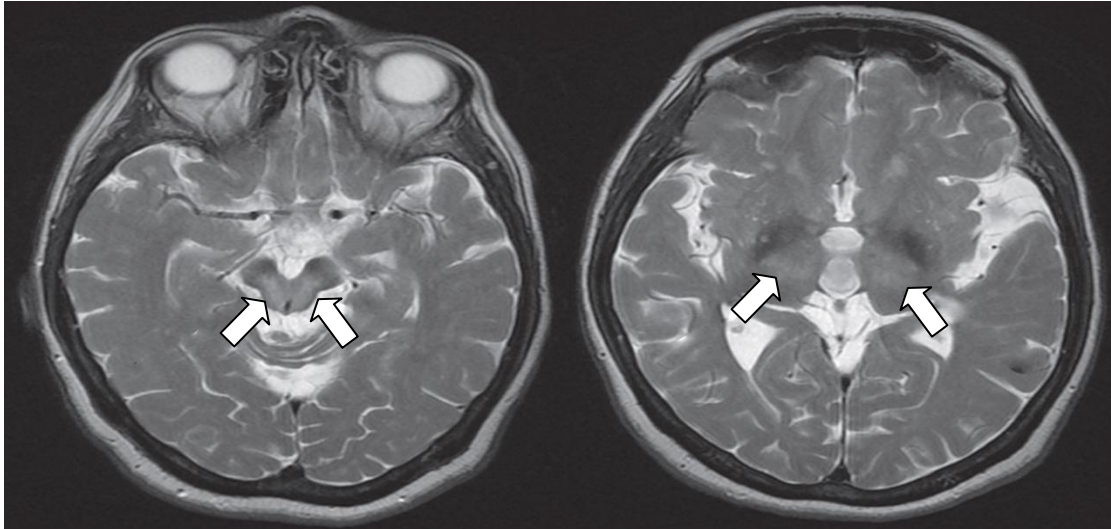
Genotip fenotip korelasyonu, birleşik heterozigot sıklığındaki yüksek prevalans nedeniyle güçleşmiştir. Homozigotlarda yapılan çalışmalar, proteinin bakır bağlayıcı bölümleri ya da ATP'az loop'u gibi kritik kısımlarını etkileyen mutasyonların, karaciğer tutulumunun erken başlangıcıyla ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (80).

2.9 Radyolojik Görüntülemeler

Beyin manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi (BT), bazal gangliyalardaki yapısal anormallikleri saptayabilir. En sık rastlanan bulgular, BT’de dansite artışı ve T2 MRG’de bazal ganglia bölgesinde hiperintensitedir. MRG, bu lezyonları saptamada daha hassas olabilir. Anormal bulgular sadece bu bölgeyle sınırlı değildir. WH’de görülen karakteristik bir bulgu, hastaların çok azında görülen ‘dev panda yüzü’ görünümüdür. Tektal plak ve santral ponsta hiperintensiteler ve bazal ganglia, talamus ve beyin sapının eş zamanlı tutulumu WH için neredeyse patognomoniktir. Bazı hastalarda ise semptomların başlama zamanından önce beyin görüntülemelerinde önemi anormallikler var olabilir (81) (Şekil 3).

Diğer nörogörüntüleme teknikleri olan manyetik rezonans spektroskopi (MR spektroskopi), transkranyal beyin parankimi sonografi (TCS) veya tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) halen araştırma amacıyla kullanılmaktadır (7). MR spektroskopi ve SPECT, WH’de erken dönem hasarı göstermede faydalı olabilir. TCS, lentiküler nükleustaki hiperekojeniteyi MRG’de anormallik görülmesine bile saptayabilir, ancak diğer yöntemlerle konfirme edilmelidir.

İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri, fonksiyonel bozuklukların derecelendirilmesinde ve tedaviyle iyileşmenin değerlendirilmesinde yardımcıdır (81).



Şekil: 3. T2 ağırlıklı aksiyel beyin MRG’de simetrik hiperintens lezyonlar; tektal ortabeyin (sol), talamusun ventromedial ve internal kapsülün arka bacağı (sağ) (Lancet, 2015)

2.10. Aile Taraması

Birinci derece akrabalar WH açısından taranmalıdır. Akrabalarda, karaciğer fonksiyon testleri, serum bakır ve seruloplazmin konsantrasyonları ile idrar bakır analizi incelenmelidir. Gerekli görülürse, araştırmalar KF halkasına kadar genişletilmelidir. Heterozigot WH hastalarında 24 saatlik idrar bakırını yorumlamak zor olabilir. Düşük seruloplazmin düzeyine sahip KF halkası bulunmayan kişilerde tanıda güçlük çekilebilir. Tanıyı dışlamak için bu kişilerde, karaciğer bakır düzeyinin ölçümü için karaciğer biyopsisi gerekebilir. Moleküler genetik analizler giderek daha yaygın olarak kullanılmaktadır. İndeks kişide saptanan mutasyonun kardeşte var olup olmadığı moleküler analizlerle saptanabilmektedir (120).

2.11.Tedavi

Wilson Hastalığı'nda medikal tedavi yaşam boyu devam etmelidir. Düşük bakır içeren bir diyetle anormal bakır birikimi kontrol edilemez. İdeal olarak tedavinin iki aşaması vardır: İlki; akut bakırdan arındırıcı (de-coppering) tedavi aşaması, ikincisi ise onu takip eden idame tedavi aşamasıdır. Tedavi idame dozunun ayarlanması, bakır eksikliğiyle sonuçlanabilecek aşırı tedaviyi de önlemeye yardımcı olur.

Genel olarak tedavi seçenekleri, bakır şelatörlerini (penisilamin, trientin, tetratiomolibdat), çinko tuzlarını veya her ikisini birden içerir (7). Medikal tedaviye yanıt vermeyen karaciğer yetmezlikli hastalarda ise karaciğer transplantasyonu faydalıdır (47). Şelatör ajanlar, kandaki ve dokulardaki bakırı direkt olarak bağlarlar ve atılımını kolaylaştırırlar, çinko ise bakırın intestinal alımını (emilimini) engeller. Çinkonun engelleme mekanizması, intestinal epitelyal hücrelerde metallothionein sentezini uyarmasına bağlıdır, böylece artan metallothionein, intestinal hücrelerdeki diyetle alınan bakırın metallothioneinlere bağlanmasına öncülük eder. Çinko bu mekanizmayla daha fazla bakır birimini engeller ancak bakırdan arındırıcı (de-coppering) potansiyeli düşüktür ve zaten aşırı dolu olan dokulardan bakırı uzaklaştırması üzerine etkili değildir (7).

İlk şelatör ajan olan dimerkaprolun intramuskuler olarak 1951 yılındaki kullanımına kadar WH, progresif ve fatal bir hastalıktı. 1956 yılında oral aktif şelatör olan penisilaminin klinik yararı, tedavide devrim yarattı. 1969 yılında ise penisilamini tolere edemeyen bazı hastalar için alternatif bir şelatör olan trientin ortaya çıktı. Bu iki ajan, Wilson hastaları için tedavinin dayanak noktasını oluşturmaktadır (47). Amonyum tetrahidromolibdat, veterinerler tarafından hayvanlardaki bakır intoksikasyonunun tedavisinde kullanılan bir şelatördür. Çinko, 1960'lı yılların başında WH'nin tedavisinde ilk olarak kullanılmıştır. Başlangıçtaki şelasyon tedavisinin ardından idame tedavide ya da asemptomatik-preseptomatik hastaların tedavisinde önem kazanmaktadır (47).

Bir retrospektif çok merkezli Avrupa çalışmasında, en az 6 ay süreyle penisilamin veya trientin tedavisi alan 405 hastanın sonuçları değerlendirilmiş, hastaların %90'ından fazlasında hepatik düzelme sağlanırken, nörolojik semptomlu hastalarda tedaviye yanıt oranları daha düşük bulunmuştur. 4 yıllık tedavinin ardından, nörolojik semptomlarda iyileşme 143 hastanın 88'inde (%62) görülmüştür. Nörolojik tutulumu olan %38 hastada ise şelasyon tedavisiyle iyileşme sağlanamamış, bu durumun ise geri dönüşümsüz beyin hasarını düşündürdüğü öne sürülmüştür. İster penisilamin ister trientin tedavisiyle başlanan şelasyon tedavisi olsun, hastaların %20'ye yakınında, tedavinin başlamasından sonra klinik nörolojik prezentasyonun paradoksal olarak kötüleştiği görülmüştür. Olası mekanizmalardan biri, şelatör tedaviyle aşırı mobilizasyonuna neden olunan bakırın, toksik etkileri bulunan serbest bakır havuzunu arttırmasıdır. Tedavideki yüksek başlangıç dozunun, şelatörle-indüklenen paradoksal bozulma riskini arttırdığı ileri sürülmektedir. Serbest bakır havuzunu esnek bir doz artırımını ile kontrol etmek, nörolojik kötüleşmeyi önlemeye yardımcı olabilir (7). 143 hastanın 10'unda ise şelasyon tedavisiyle uzun dönemde nörolojik kötüleşme olduğu görülmüştür ki bu da beyin tutulumunun olduğu WH'de, penisilamin ve trientin tedavisinin etkinliği konusunda soruları akla getirmektedir (121).

Varolan verilerle, en iyi tedavi yaklaşımının ne olduğu halen tartışmalıdır ve evrensel olarak kabul edilen bir tedavi rejimi yoktur (47). Bunun belirlenebilmesi için çok merkezli prospektif randomize kontrollü karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır

(81). Klinik ve laboratuvar parametrelerinin yakın monitorizasyonu, penisilamin, trientin veya çinko tedavisinden hangisinin seçileceğinden daha önemli olabilir (7).

2.11.1 Diyet

Yüksek konsantrasyonda bakır içeren kabuklu deniz ürünleri, fındık, çikolata, mantar, sakatat gibi yiyeceklerden özellikle de tedavinin ilk bir yılında uzak durulmalıdır. Bakırdan fakir diyetle hastalığın başlangıcı geciktirilebilir ve hastalığın progresyonu kontrol edilebilir, ancak diyet tedavisi tek tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir. Vejeteryanlar için diyetisyen konsültasyonu önerilmektedir. Sudaki bakır içeriğinin yüksek olduğu yerlerde su arındırıcı sistem kullanımı önerilebilir.

2.11.2 Penisilamin

Wilson Hastalığı'nda D-penisilaminin major etkisi üriner bakır atılımını arttırmaktır. Aynı zamanda metallotionein indüksiyonu yoluyla da etki edebilir. İdame dozu yetişkinlerde genellikle 750-1000 mg/gün'dür ve 2-3 doza bölünerek verilir. Çocuklardaki dozu ise 20mg/kg/gün'dür ve 2-3 doz halinde verilir. D-penisilamin, yemekler emilimini engellediği için yemeklerden bir saat önce verilmelidir. Pridoksinin etkisini engellediğinden, hastalara 25-50 mg/gün dozunda pridoksin desteğinde bulunulmalıdır. D-penisilamin kollajenin çapraz bağlanmasını bozar ve bazı immünsupresif etkileri mevcuttur (81).

Tedavinin yeterliliği, 24 saatlik idrarda bakır atılımının ölçümüyle monitörize edilebilir. Tedavinin başlangıcından hemen sonra atılım en yüksektir ve 1000µg/24saat'i geçebilir. Uzun süreli tedavide, tedavinin yeterliliğini gösteren en önemli belirteç, klinik ve laboratuvar iyileşmedir. Serum seruloplazmini, tedavinin başlangıcından sonra azalabilir. Tedavi altındayken üriner bakır atılımı yaklaşık olarak 200-500µg/24saat olmalıdır. Terapötik etkinlik, D-penisilamin kesildikten iki gün sonra üriner bakır atılımının 100 µg/24saat ve aşağısına düşmesiyle anlaşılabılır. Ek olarak, seruloplazmine bağlı olmayan bakır konsantrasyonu, etkili tedaviyle birlikte normalleşme gösterir. Üriner bakır atılımı bu değerin üzerindeyse, bu durum tedaviye

uyumsuzluğu gösterebilir. Bu hastalarda seruloplazmine bağılı olmayan bakır miktarı artmıştır ($>15\mu\text{g/L}$) (81).

D-penisilamin gastrointestinal sistemden hızlıca emilir. Yemeklerle alınırsa, emilimi %50 oranında azalır. Emildikten sonra %80'i plazma proteinlerine bağılı olarak dolaşır. D-penisilaminin %80'den fazlası böbreklerle atılır. Kişiler arası hatırı sayılır bir varyasyon olmakla birlikte, ekskresyon yarı ömrü 1-1,7 saattir (81).

D-penisilaminin WH'nin tedavisindeki etkinliğı çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır. Semptomatik karaciğer hastalığı olan hastalarda, karaciğerin sentezleme fonksiyonlarının iyileşmesi ve klinik belirtilerde düzelme tipik olarak tedavinin ilk 2-6. aylarında gerçekleşir. İlk bir yıl içinde daha fazla iyileşme de görülebilir. Tedaviye uyumsuzluk veya tedavinin kesilmesi, sonraki 1-12 ay içinde karaciğer hastalığının anlamlı ölçüde ilerlemesine ve karaciğer yetmezliğine sebep olur (81).

Nörolojik tutulumu olan WH hastalarında, semptomların iyileşmesi yavaştır ve üç yıldan sonra bile gözlenebilir. Tedavinin başlangıcında D-penisilamin ile tedavi edilen hastaların %10-50'sinde nörolojik şikayetlerde kötüleşme gözlenmiştir (81).

D-penisilamine bağılı çeşitli yan etkiler gözlenebilir. İlacı kesmeyi gerektirecek kadar ciddi yan etkiler hastaların yaklaşık %30'unda gözlenir. Erken duyarlılık semptomları; ilk 1-3 hafta içinde gözlenen ateş, cilt erupsiyonları, lenfadenopati, nötropeni, trombositopeni ve proteinüridir. Önemli kemik iliğı toksisitesi göstergeleri, ciddi trombositopeni ve total aplazidir. Bu durumda D-penisilamin tedavisi derhal kesilmelidir. Geç reaksiyonlar; proteinüriyle kendini gösteren nefrotoksisite, hematüri, proteinüri ve pozitif ANA'nın eşlik ettiğı lupus-benzeri sendrom, fazla miktarda alımda ise Goodpasture Sendromu'dur. Dermatolojik toksisiteler, deride yaşlanma belirtileri ve elastosis perforans serpingosa, pemfigus ve pemfigoid lezyonlar, liken planus, aftöz stomatittir. Çok geç görülen yan etkiler ise, polimiyozit, tat kaybı, IgA azalması ve ciddi retinittir. Hepatik siderozis, tedavi altında serum seruloplazmin ve seruloplazmine bağılı olmayan bakır miktarı azalan hastalarda görülmüştür. Penisilamin ile aşırı tedavi, geri dönüşümlü bir sideroblastik anemiye ve hemosiderozise neden olur (81).

2.11.3 Trientin

Trientin (trietilen tetramin dihidroklorid veya 2,2,2-tetramin) D-penisilamine bir alternatif olarak 1969 yılında piyasaya sunulmuştur. Trientin, poliamin-benzeri yapısıyla D-penisilaminden kimyasal olarak farklı olan bir şelatördür. Sulfidril grubu içermez ve yapısındaki dört nitrojen ile stabil bir kompleks oluşturarak bakırı bağlar. D-penisilamin gibi üriner bakır atılımını arttırır (81).

Trientinin farmakokinetiğiyle ilgili az sayıda bilgi mevcut olmakla birlikte, gastrointestinal sistemden emiliminin iyi olmadığı ve emilen kısmın da metabolize ve inaktive edildiği bilinmektedir. Alınan trientinin %1'lik kısmı, trientinin metaboliti olan asetiltrientin ise %8'i en sonunda idrarda açığa çıkar. İdrarla atılan trientin miktarının artmasına paralel olarak idrarla atılan bakır, çinko ve demir miktarı da artar. Bir bakır şelatörü olarak trientinin etkisi, D-penisilaminle karşılaştırıldığında tartışmalıdır. Trientin ve D-penisilamin farklı vücut bakır havuzlarına etkiyor olabilir (81).

Trientinin yetişkinlerdeki dozu 900-2700mg/gün'dür, 2-3 doza bölünerek verilir. İdame tedavisinde ise 900-1500mg/gün'dür. Çocuklarda ise genellikle 20mg/kg/gün'dür ve 2 veya 3 doza bölünerek verilir. Trientin yemeklerden 1 saat önce veya 3 saat sonra alınmalıdır. Tedaviye olan kompliyansı arttıracaksa, öğünlere yakın alınması kabul edilebilir. Trientin tabletleri yüksek ortam ısısında uzun süre stabil kalmaz bu da sıcak iklimlere yolculuk edenler için problem olmaktadır (81).

Trientin WH için etkili bir tedavidir. Penisilamine karşı toleransı olmayan hastalar için geliştirilse de başta dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalara karşı etkili bir başlangıç tedavisi olduğu gösterilmiştir. Genel olarak, penisilamine bağlı yan etkiler, trientine geçildiği zaman ortadan kalkmakta ve trientin tedavisi boyunca da gözlenmemektedir (81).

Trientin ile de tedavi başladıktan sonra nörolojik kötüleşme ortaya çıkmıştır ancak D-penisilaminden daha az sıklıktadır. Trientin demir şelatörü de olduğundan demir ve trientinin birlikte verilmesinden kaçınılmalıdır çünkü bu kompleks toksiktir. Aşırı tedavinin bir sonucu olarak geri dönüşümlü bir sideroblastik anemi ve bakır eksikliği görülebilir. Bazı WH hastalarında lupus benzeri reaksiyonlar gösterilmiştir.

Ancak bu hastaların neredeyse tümü öncesinde D-penisilamin tedavisi de aldığından, bu reaksiyonun trientin de novo kullanıldığındaki gerçek sıklığı bilinmemektedir.

Tedavinin yeterliliğini monitörize etmek için, tedavinin kesilmesinden 2 gün sonraki 24 saatlik idrarda bakır atılımı ve seruloplazmine bağlı olmayan bakır miktarı ölçülür (81).

2.11.4 Amonyum Tetratiomolibdat

Amonyum tetratiomolibdat (TM), çok güçlü bir bakırdan arındırıcı ajandır. TM, bakır ile kompleks oluşturur, bakırın intestinal emilimini engeller ve dolaşımdaki bakırın hücresel uptake'ini imkansız kılar. TM, bakırın sekrete edilmiş metallotioneinlere dağıtımını direkt olarak ve geri dönüşümlü bir şekilde down-regüle edebilir. Düşük dozlarda, bakırı metallotioneinlerden uzaklaştır, daha yüksek dozlarda ise çözünmeyen bir bakır kompleksi oluşturur ve bu kompleks karaciğerde depolanır. Ancak TM, deneysel bir tedavi olmaktan öteye gidememiştir ve ticari formu yoktur. Amonyum formülasyonunun rutin klinik kullanım için unstabil olduğu gösterilen bu ilacın bis-kolin formülasyonu, daha stabildir ve hasta bazında Avrupa Birliği ve ABD'de kullanıma girmiştir. Ancak özellikle de geleneksel bakır şelatörleriyle direkt karşılaştırmaların yapıldığı uzun süreli izlem içeren daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Potansiyel yan etkileri kemik iliği depresyonu, hepatotoksisite ve nörolojik disfonksiyona yol açan aşırı bakır uzaklaştırılmasıdır. Kapsamlı bakırdan arındırıcı etkisi nedeniyle anti-anjiojenik etkisi de vardır (81).

2.11.5 Çinko

Çinko, WH'nin tedavisinde ilk kez 1960'lı yılların başında Hollanda'da kullanılmıştır. Etki mekanizması penisilamin ve trientinden farklıdır: Gastrointestinal sistemden bakırın alımını engeller. Enterositlerdeki metallotioneinleri uyarır. Metallotioneinlerin bakır için afinitesi, çinkonunkinden daha fazladır. Böylece enterositlerde bakır metallotioneinler tarafından bağlanır ve bakırın portal dolaşıma geçmesi engellenir. Enterosit içinde hapsolan bakır artık emilemez, enterositin normal turn-overının sonucu olarak fekal içerikle atılır. Bakır gastrointestinal yola tükürük ve mide sekresyonları yoluyla da girdiğinden, çinko tedavisi bakır için negatif bir denge

yaratabilir, depolanmış bakırı böylece uzaklaştırabilir. Çinkonun hepatoselüler metallotionein seviyesini de indükleyebildiği, böylece toksik bakırın fazlasını bağlayarak hepatoselüler hasarı önleyebildiği düşünülmektedir (81).

Farklı çinko tuzları (sülfat, asetat, glukonat) kullanılmaktadır. Yetişkinlerde 150 mg/gün elemental çinko, 3 doza bölünerek yemeklerden 30 dakika önce olacak şekilde kullanılır. Çocuklarda ise 50 kg'nin altında 75mg/gün dozunda verilir. Şelatörlerle kombine edilerek kullanılmasının avantajlarının olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak şelatörler tarafından çinkonun etkisinin nötralizasyonunu önlemek için, farklı zamanlarda alınmaları önerilir. 3 dozda alınmaları kompliyans problemi yaratabilmektedir. Yemeklerle birlikte alınması, emilimini engeller. Tedavi yeterliliği, klinik ve biyokimyasal iyileşme ile ve 24 saatlik idrarda bakır atılımının 100µg'den az olmasıyla anlaşılr. Ek olarak, seruloplazmine bağlı olmayan bakır, efektif tedaviyle birlikte azalmalıdır. Kompliyansı ölçmek için, zaman zaman idrarla çinko atılımı ölçülebilir (81).

Çinkonun yan etkileri az miktardadır. Gastrik irritasyona sık rastlanır ve verilen tuza bağlı olabilir. Çinkonun immünsupresif etkileri olabilir ve lökosit kemotaksisini azaltır. Pankreatitin klinik ve radyolojik kanıtları olmadan serum lipaz ve/veya amilazında artış görülebilir. Bozulmuş renal fonksiyonları olan hastalarda yüksek doz çinkonun güvenilirliği ortaya konmamıştır (81).

Çinko, WH'nin tedavisinde şelatör ajanlardan muhtemelen daha az etkilidir ancak bununla ilgili veriler kısıtlıdır ve kontrolsüzdür. Çinko halen idame tedavisi için saklanıyor olsa da asemptomatik ve presemptomatik hastaların tedavisinde çoğunlukla ilk basamak ilaç olarak tercih edilmektedir. D-penisilamin ile benzer etkinlikte fakat daha iyi tolere edilir görünmektedir. Çinko monoterapisi, nörolojik tutulumlu Wilson hastalarında ve asemptomatik kardeşlerde etkili ve güvenli iken, hepatik tutulumlu Wilson hastalarında büyük dikkat gerekmektedir. Çinko başlanan bir vakada hepatik bozulma raporlanmış ve fatal seyretmiştir. Bu nedenle, semptomatik karaciğer tutulumlu WH hastalarında çinko monoterapisinin yeri tartışmalıdır. Güncel rehberler, tüm semptomatik WH hastalarının bir şelatör ajan tedavisi almasını önermektedir. Nörolojik hastalığı bulunanlarda çinko, ilk tercih ilaç olarak kullanılabilir (81).

2.11.6 Diğer Tedaviler

Antioksidanların, özellikle de E vitamininin tedaviye yardımcı rolü olabilir. WH'de serum ve hepatik vitamin E seviyeleri düşük bulunmuştur. Tedavi rejimine vitamin E eklendiğinde semptomatik iyileşme bildiren çalışmalar vardır (81). Bir başka çalışma ise antioksidan eksikliğiyle klinik semptomlar arasında bir korelasyon bulamamıştır (122).

Hayvan çalışmalarında amitriptilinin, yaklaşmakta olan karaciğer yetmezliğini önlemede rolü olabileceği öne sürülmüştür. Amitriptilin, bakırla indüklenen karaciğer hücresi apoptozisini azaltarak ATP7B eksik olan farelerin yaşam süresini uzatmıştır. Ancak insanlarda yeterli veri bulunmamaktadır (81).

2.11.7 Karaciğer Transplantasyonu

WH'de karaciğer transplantasyonuna, medikal tedaviye genellikle cevap alındığından, nadiren ihtiyaç duyulur. Hepatik genotipi düzelten ve bakır atılım kapasitesini restore eden karaciğer transplantasyonu, akut karaciğer yetmezliğiyle başvuran (fulminan Wilson Hastalığı) veya dekompanse sirozlu hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Ciddi nörolojik semptomları olan hastalarda karaciğer transplantasyonunun bir tedavi seçeneği olarak yeri tartışmalıdır (7). Daha az ciddi nörolojik tutulumu olan hastalarda, karaciğer transplantasyonun yeri tam bir ikilemdir. WH'nin karaciğer tutulumu nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda ve nörolojik bozulma nedeniyle transplantasyon gerçekleşen bazı hastalarda nörolojik ve psikiyatrik hastalığın düzeldiği raporlanmıştır. Nörolojik olarak etkilenen hastaların tedavi altındayken iyileşme gösterebildikleri uzun periyod nedeniyle, tıbbi tedaviden ziyade transplantasyonu seçip seçmeme kararı tartışmalıdır (47).

Transplantasyon efektif bir kür olsa da prosedürle ilişkili ve onu izleyen immunsupresif tedaviyle ilişkili riskler vardır. İdeal olarak aile taraması ve WH için yapılan etkili populasyon taramalarıyla, karaciğer transplantasyonuna ihtiyaç duyan Wilson hastaları azalacaktır (47).

2.12 Gelecek

Günümüzde tedavisi bulunan WH'de hastaların yaşam boyu medikal tedavi kullanma gereksinimleri ve hekimlerin karşılaştığı tedaviye uyumsuzluk, iki önemli sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Küratif tedavi olarak, günümüzde halen kullanılmakta olan karaciğer transplantasyonu ile gelecekteki gen tedavisi ve hepatosit transplantasyonu sayılabilir. Hücre ve karaciğer transplantasyonu, immünsupresyon gerektirir. Kök hücrelerinin gelecekteki kullanımı, gen tedavisiyle hücrelerin ex-vivo modifikasyonu veya immuntoleransın indüklenmesi yoluyla immünsupresyondaki zorluklar ortadan kaldırılabilir ve hücre transplantasyonu yoluyla kür sağlanabilir (47).

2.13 Prognoz

Wilson Hastalığı'na sahip hastaların erken saptandığında ve uygun tedaviyle prognozları çok iyidir. Zamanında tanı konulan ve tedaviye uyumlu hastalar, hastalığın sonucu olarak ölmezler, hastalıklarıyla birlikte ölürlər. Tanı anında asemptomatik olan hastalar ikinci bir hastalık gelişmedikçe ya da tedavi durdurulmadıkça, tedavi altındayken hiçbir belirti göstermezler. Karaciğer hastalığı olanlar, aktif inflamasyonları veya ileri fibrozisleri olsa bile tedaviyle stabilize edilebilir ve zamanla fibrozisleri bile gerileyebilir (21).

Prognostik skrlama sistemleri, tedaviyi yönlendirmede, özellikle hangi hastaların medikal olarak tedavi edilebileceği ve hangilerinin karaciğer transplantasyonu gerektirebileceğiyle ilgili yararlı bilgiler sağlayabilir (21). Nazer ve ark. (1986) tarafından oluşturulan prognostik indeks, serum bilirubin, AST ve PT uzaması baz alınarak oluşturulmuştur, altı veya daha az skor alan (skor aralığı 0-12) yeni tanı Wilson hastalarının şelasyon tedavisine cevabı öngörülelebilmektedir (123). Dhawan ve ark. (2005) tarafından bu indeks geliştirilmiş, serum bilirubin, INR, AST, beyaz küre sayısı ve albumine dayalı bir prognostik skrlama indeksi oluşturulmuştur (124). Buna göre yeni tanı almış pediatrik WH hastalarında 11 veya daha az skoru bulunanlarda şelasyon tedavisinin uygun olabildiği, bunun üzerindeki skorların ise transplantasyonsuz hastalarda ölümle sonuçlanabileceği öngörülmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Mortalite tahmini için yeni Wilson İndeksi (Dhawan ve ark, Liver Transplantation, 2005)

Skor	Bilirubin(mg/dl)	INR	AST(IU/L)	BK($10^9/L$)	Albumin(g/L)
0	<5,8	0-1,29	0-100	0-6,7	>45
1	5,9-8,8	1,3-1,6	101-150	6,8-8,3	34-44
2	8,9-11,7	1,7-1,9	151-300	8,4-10,3	25-33
3	11,8-17,5	2,0-2,4	301-400	10,4-15,3	21-24
4	>17,5	>2,5	>401	>15,4	<20

Santral sinir sistemi tutulumunda da tedaviyle hastalık stabilize olmakta ve hastalık belirtileri zamanla gerileyebilmektedir. Ancak bazı hastalarda tedaviye rağmen hastalık progresyonu devam edebilir. Hangi ilaçla olursa olsun, tedavi başladıktan sonraki 4 hafta içinde kötüleşme görülebilir. Teorik olarak bu durum, şelatörlerin geniş hepatik bakır depolarını mobilize etmesine ve kan ve beyin bakır seviyelerinin geçici yükselmesinin hasarı daha da arttırmasına bağlanmıştır. Psikiyatrik belirtilerde, nörolojik bulgularda ve konuşmada önemli değişiklikler, 3 sene ve üstünde şelasyon ve çinko tedavisi alan hastalarda ortaya çıkabilir.

Wilson Hastalığı için karaciğer transplantasyonu yapılan hepatik tutulumlu hastalarda uzun dönemli sonuçlar diğer nedenlerle karaciğer transplantasyonu yapılanlardan çok daha iyidir. Karaciğer ve nörolojik hastalığı birlikte bulunanlarda transplantasyon sonuçları, perioperatif komplikasyonlar ve yaşam süresindeki kısalıkla birlikte daha olumsuz olabilir. Aynı zamanda ciddi ve uzun süreli rahatsızlıklar varsa, transplantasyondan sonra da bunlar devam edebilir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda, Ocak 2005-Aralık 2015 tarihleri arasında WH tanısı ile izlenen 44 hastanın geriye dönük analizi yapıldı.

Wilson Hastalığı tanısı karaciğer hastalığına ek olarak, aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin olmasıyla konuldu (124):

1. Pozitif aile hikayesi
2. Düşük serum seruloplazmini (<20mg/dl)
3. Artmış karaciğer doku bakır (>250 µg /gr kuru ağırlık)
4. Kayser-Fleischer halkası varlığı
5. Artmış bazal 24 saatlik idrar bakır atılımı (>100 µg /24saat)
6. D-penisilamin uyarı testine yanıt olarak artmış idrar bakır atılımı (1500µg/24saat)
7. Coombs negatif hemolitik anemi

Karaciğer hastalığına neden olan enfeksiyöz, otoimmün, metabolik ve endokrin diğer nedenler; hepatit A, B, C belirteçleri, anti-nükleer antikor, anti-SMA antikorları, anti-LKM antikorları gibi otoimmün belirteçler, serum α-1-antitripsin düzeyi ve ter testi gibi testlerle dışlandı.

Başvuru anında aktif yakınması bulunan hastalar semptomatik, aktif yakınması bulunmayan hastalar asemptomatik kabul edildi. Asemptomatik hastalar grubuna; tarama ile tanı alan, tesadüfi saptanan transaminaz yüksekliği bulunan ve splenomegali ve bisitopenileri araştırılan hastalar dahil edildi ve karşılaştırmalar bu iki grup arasında yapıldı.

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (OMÜ TAEK karar numarası 2016/84). Hasta dosyaları ve hastane otomasyon sistemi bilgileri

incelenerek, hastaların demografik verileri, başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, laboratuvar incelemeleri, radyolojik görüntülemeleri, karaciğer biyopsi sonuçları kaydedildi. Seruloplazmin ölçümü, OMÜTF Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda Beckman Coulter cihazıyla nefelometrik yöntemle gerçekleştirildi. Karaciğer kuru bakır ağırlığı ölçümü için alınan biyopsi materyalleri Gülhane Askeri Tıp Akademisi Farmakoloji Ana Bilim Dalı'na gönderildi. Hastaların 24 saat idrarda bakır ölçümleri ve D-penisilamin uyarı testi sonuçları için toplanan örnekler özel bir laboratuvarında çalıştırıldı. Hastanemiz Göz Hastalıkları Bölümü'nce tüm hastalar KF halkası yönünden yarık lamba yöntemi ile göz muayenesinden geçti.

Hastaların yakınmaları, fizik muayene bulguları ve laboratuvar incelemeleri; ilk başvurularında, tedavi başlangıcından sonraki 3. ayda, 6. ayda, 12. ayda ve son kontrollerinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla kaydedildi. İzlemde yakınmalarda kaybolma, fizik muayene bulgularının normale düzelmesi, transaminazlarda en az yarıdan fazla düşme, düzelme olarak değerlendirildi. Hepatik ve ekstrahepatik tutulumlar açısından hastalar araştırıldı. Nörolojik tutulum açısından hastalara ayrıntılı nörolojik muayenin yanı sıra bazı hastalara beyin MRG uygulandı. Portal hipertansiyon yönünden hastalar üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve portal venöz doppler ultrasonografi yapılarak değerlendirildi.

Hastalara başlanan tedaviler, izlemde ortaya çıkan ilaç yan etkileri belirlenip, tedavinin etkinliği açısından hastalar düzenli aralıklarla değerlendirildi. Tüm hastalara bakırdan fakir diyet önerildi. D-penisilamin tedavisi 20mg/kg/gün, trientin tedavisi 20mg/kg/gün, çinko tedavisi (2-3 dozda 50 mg) dozunda başlandı, D-penisilamin kullanan hastalara B6 vitamini eklendi. Karaciğer enzimlerinde yükseklik bulunan hastalara ursodeoksikolik asit, koagülopatisi bulunan hastalara K vitamini, portal hipertansiyon saptanan hastalara ayrıca propranolol eklendi.

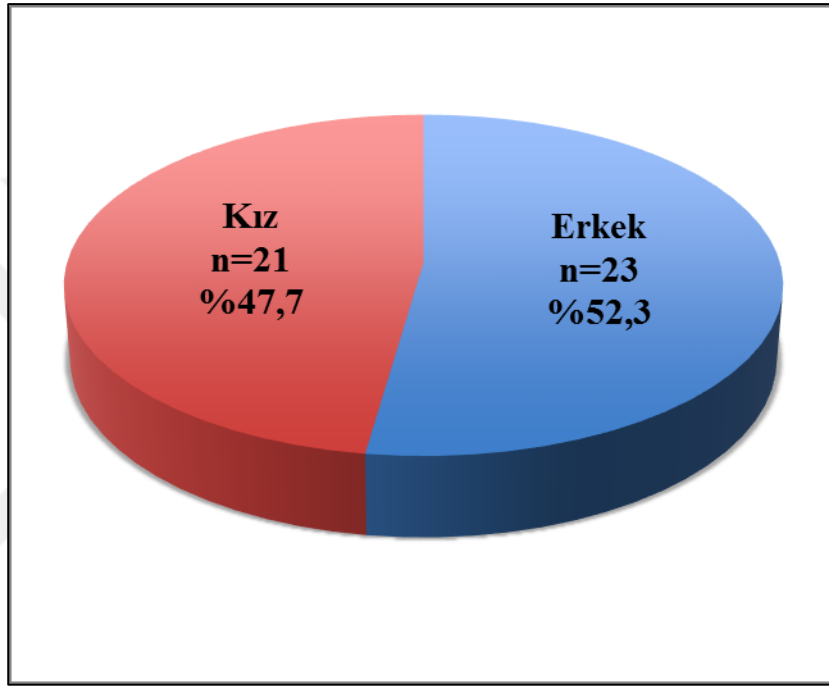
Çalışmada değerlendirilen parametrelerin tanımlayıcı analizlerinin gösteriminde sayısal veriler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca [min-maks] değerleri, kategorik verilerin gösteriminde ise sıklık (yüzde) değerleri kullanılmıştır. Çalışmanın zaman içerisinde değişim gösteren parametreleri bağımlı gruplar olarak ele alındı ve ikiden fazla zamandaki ölçümler Friedman non-parametrik varyans analizi ile değerlendirildi. Çoklu karşılaştırmalarda tespit edilen farklılıkların ileri

değerlendirmesinin yapıldığı post-hoc ikili analiz gruplarının karşılaştırmalarında ise Wilcoxon signed ranks testi kullanıldı. Çalışmanın bağımsız grupları arasında yapılan sayısal parametre karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler için bağımsız gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-Kare istatistiği kullanıldı, bu testin varsayımlarının karşılanmadığı koşullarda ise Fisher düzeltmesi ile birlikte değerlendirme yapıldı.

Çalışma kapsamında yapılan istatistiksel analizler SPSS 21 (IBM Corp. Armonk, NY, USA) yazılımı ile gerçekleştirildi. Analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı olarak %5'lik Tip-1 hata kullanıldı, bu değerin altında tespit edilen hipotez testi sonuçları ($p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çok gruplu karşılaştırmalar sonrasında yapılan post-hoc değerlendirmelerde ise toplam Tip-1 hatanın ikiye bölünmesi ile elde edilen Bonferroni düzeltilmiş p değerleri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 23 erkek (%52,3) ve 21 kız (%47,7) olmak üzere 39 aileden toplam 44 hasta yer aldı (Şekil 4). Hastaların başvuru anındaki yaş ortalaması $10,22 \pm 3,37$ yıl (3,4-16,3 yıl) olarak belirlendi. Hastaların tanı aldığı yaş ortalaması ise $10,51 \pm 3,42$ yıl (3,4-16,4 yıl) olarak saptandı. Hastaların demografik özellikleri Şekil 4'te sunulmuştur.



Şekil: 4. Hastaların cinsiyet dağılımları

Hastaların 24'ü (%54,5) aktif şikayetler ile (semptomatik), 20'si (%45,5) ise herhangi bir yakınması olmadan (asemptomatik); tarama için ya da tesadüfen saptanıp başvuran hastalardı. Semptomatik ve asemptomatik hastalar yaş ve cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında, yaş ve cinsiyetleri arasında fark olmadığı görüldü (Tablo 3). Hastaların 5'i (%11,4) beş yaşın altında idi. Bu 5 hastadan yalnız 1'inin aktif yakınması bulunmaktaydı.

Tablo 3. Semptomatik ve asemptomatik hastaların demografik verileri

	Semptomatik hastalar (n=24)	Asemptomatik hastalar (n=20)	P
	Ort±SS	Ort±SS	
Tanı Yaşı (yıl)	11,4±2,9	9,5±3,6	0,1
	n (%)	n (%)	P
Cinsiyet			0,14
<i>Erkek / Kız</i>	15(62,5) / 9(37,5)	8(40) / 12(60)	

Başvuru anındaki yakınmalar incelendiğinde; 14 hastada (%31,8) karın ağrısı, 9’unda (%20,5) karın şişliği, 8’inde (%18,2) halsizlik, 4’er hastada (%9,1) kusma, burun kanaması ve sarılık, 3’er hastada (%6,8) nörolojik bulgular ve ödem olduğu tespit edildi. Başvuru anında aktif yakınması olmayan (asemptomatik) hastalar değerlendirildiğinde ise, 11 hastanın (%25,0) transaminaz yüksekliği ile, 6 hastanın (%13,6) aile taraması nedeni ile, 2 hastanın (% 4,5) tesadüfen saptanan splenomegali ve 1 hastanın da (%2,3) bisitopeni ile başvurduğu görüldü. Hastaların başvuru yakınmalarının dağılımı Tablo 4’te özetlenmiştir.

Tablo 4. Başvuru yakınmaları

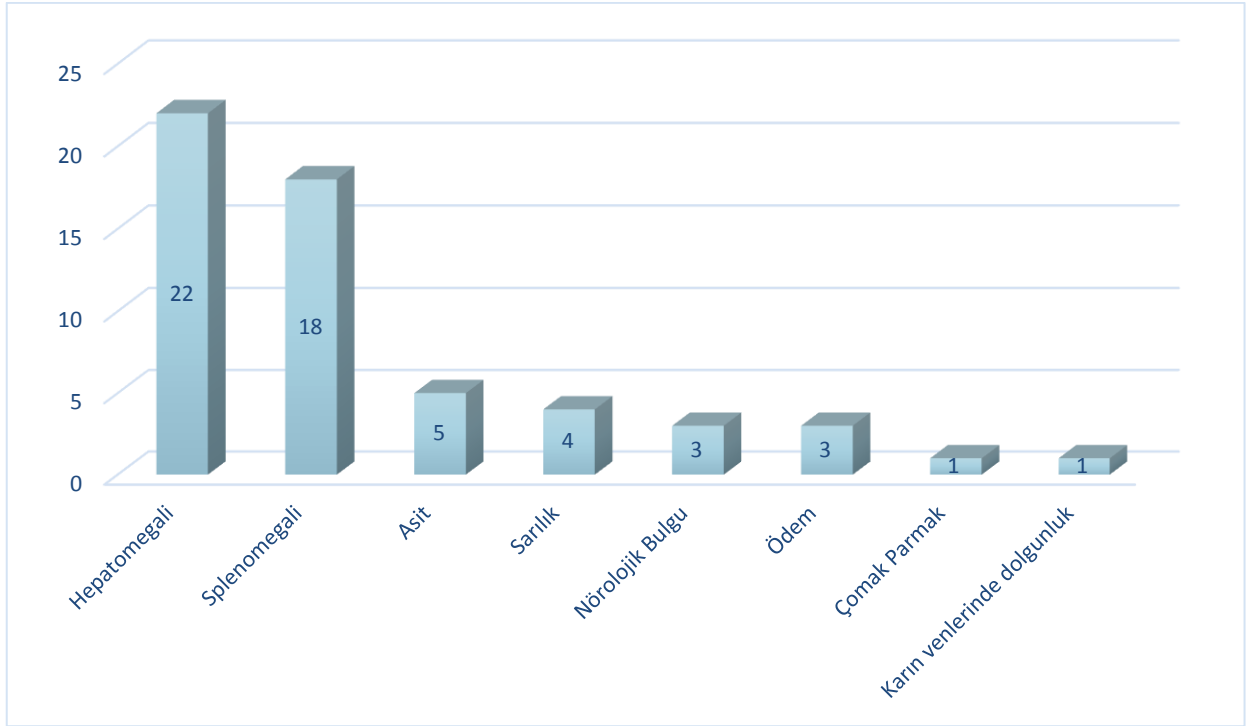
	n	%
<u>Semptomatik(n=24)</u>		
<i>Karın Ağrısı</i>	14	31,8
<i>Karın Şişliği</i>	9	20,5
<i>Halsizlik</i>	8	18,2
<i>Burun Kanaması</i>	4	9,1
<i>Sarılık</i>	4	9,1
<i>Kusma</i>	4	9,1
<i>Nörolojik yakınmalar</i>	3	6,8
<i>Ödem</i>	3	6,8
<u>Aseptomatik (n=20)</u>		
<i>Transaminaz yüksekliği</i>	11	25,0
<i>Aile taraması</i>	6	13,6
<i>Splenomegali</i>	2	4,5
<i>Bisitopeni</i>	1	2,3

Hastaların özgeçmiş ve soygeçmişleri değerlendirildiğinde; 26 hastanın (%59,1) anne-babalarının akraba olduğu, 11'inin (%25) kardeşlerinde de hastalık öyküsünün bulunduğu, 2 hastanın (%4,5) anne-babalarında hastalık öyküsü olduğu ve 10 hastanın (%22,7) ailesinde karaciğer hastalığı öyküsü bulunduğu saptandı. Hastaların bilinen ek hastalık öyküleri incelendiğinde, bir hastanın Ailevi Akdeniz Ateşi tanısıyla takip edildiği, izlemde bir hastaya akromegali teşhisi konulduğu, birer hastada ise safra taşı, yüzde hemanjiom ve spina bifida occulta saptandığı görüldü. Hastaların özgeçmiş ve soy geçmişi özelliklerinin dağılımı Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Hastaların aile öyküsü özellikleri

	n	%
Anne-Baba Akrabalığı	26	9,1
Kardeşte Hastalık	11	25
Anne-Babada Hastalık	2	4,5
Ailede Karaciğer Hastalığı	10	22,7
Bilinen Diğer Hastalıklar		
<i>FMF</i>	1	2,3
<i>Safrataşı</i>	1	2,3
<i>Hemanjiyom</i>	1	2,3
<i>Spina bifida occulta</i>	1	2,3
<i>Akromegali</i>	1	2,3

Hastaların fizik incelemeleri değerlendirildiğinde; 22'sinde (%50) hepatomegali, 18'inde (%40,9) splenomegali, 5 hastada (%11,4) asit, 4'ünde (%9,1) sarılık, 3'er hastada (%6,8) nörolojik bulgular ve ödem, 1'er (%2,3) hastada ise çomak parmak ve karında venöz dilatasyon olduğu görüldü. Nörolojik bulgusu olan 3 hastanın 1'inde (%2,3) ağızdan salya akması, diğer 2 hastada (%4,6) ise dizartri olduğu görüldü. Başvuru anında vücut ağırlığı ve boy ölçümleri kaydedilen 41 hastanın büyümleri yaşlarına göre normal sınırlardaydı. Hastaların fizik inceleme bulgularının dağılımı Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Hastaların fizik inceleme bulgularının dağılımı

Tüm hastaların başvuru anındaki tam kan sayımı, biyokimyasal parametreleri ve idrar incelemeleri değerlendirildi. Başvuru anında ortalama AST değeri $134,4 \pm 99,2$ U/L (15-531 U/L), ALT $160,1 \pm 126,9$ U/L (17-636 U/L), GGT $115,7 \pm 108,7$ U/L (22-456 U/L), ALP ise $580,7 \pm 454,3$ U/L (78-2048 U/L) idi (Tablo 6). Başvuru anında 43 hastada (%97,7) AST yüksekliği, 39 hastada (%88,6) ALT yüksekliği, 26 hastada (%59,1) GGT yüksekliği mevcuttu. 44 hastanın 24'ünde (%54,5) INR uzaması, 13'ünde (%29,5) albumin düşüklüğü, 13'ünde (%29,5) total ve direkt bilirubin yüksekliği saptandı (Tablo 7). Ortalama total bilirubin değeri $1,08 \pm 1,15$ mg/dL (0,14-5,6 mg/dL), ortalama direkt bilirubin değeri ise $0,59 \pm 0,82$ mg/dL (0,05-4,3 mg/dL) idi. Hastaların tanı anındaki ortalama laboratuvar değerleri ve bununla ilişkili veriler tablo 6'da gösterilmiştir.

Tam kan sayımı değerlendirilmesinde, hemoglobin ortalaması $12,02 \pm 1,48$ gr/dL idi. Ortalama trombosit sayısının $252 \text{ bin} \pm 138 \text{ bin/uL}$ (35-527) olduğu gözlemlendi. 12 hastada (%27,3) trombositopeni saptandı (Tablo 7).

Tam otomatik idrar incelemelerinde, tanı anında hastaların 3'ünde (%6,8) mikroskopik hematüri mevcuttu. Mikroskopik hematürisi olan hastaların kontrol örneklerinde hematüri gözlenmediği görüldü ve renal tutulumla ilişkilendirilmedi.

Tablo 6. İlk başvurudaki ortalama laboratuvar değerleri

Değişkenler (birim)	Ortalama±SS
AST (U/L)	134,4±99,2
ALT (U/L)	160,1±126,9
GGT (U/L)	115,7±108,7
ALP (U/L)	580,7±454,3
PT (sn)	15,9±5,5
INR (INR)	1,39±0,55
aPTT (sn)	34,3±9,4
Albumin (gr/dl)	3,73±0,86
Total bilirubin (mg/dL)	1,08±1,15
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,59±0,82
Hemoglobin (gr/dL)	12,02±1,48
Hematokrit (%)	36,1±4,5
Beyaz küre (bin/uL)	6834,0±2228,6
Platelet (bin/uL)	252±138

Tablo 7. Hastaların tanı sırasındaki laboratuvar bulguları

Değişken	n	%
AST yüksekliği (>46 U/L)	43/44	97,7
ALT yüksekliği (>40 U/L)	39/44	88,6
GGT yüksekliği (>61 U/L)	26/43	59,1
PT uzaması (>14 sn)	22/44	50,0
INR uzaması (>1,15)	24/44	54,5
Hipoalbuminemi (<3,5gr/dL)	13/44	29,5
T.Bilirubin yüksekliği(>1,5 mg/dL)	10/44	22,7
D.Bilirubin yüksekliği (>0,4mg/dL)	13/44	29,5
Hemoglobin düşüklüğü (<12 gr/dL)	20/44	45,4
Trombositopeni (<150bin/Ul)	12/44	27,3
AST:ALT >2,2	3/44	6,8
ALP:TB <4	0/44	0

Semptomatik hastalarla asemptomatik hastaların başvuru anındaki biyokimya parametreleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında AST, ALT, GGT ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, aPTT, PT ve INR ortalamaları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,001$, $p=0,003$). İki grup arasındaki laboratuvar testlerinin değerlendirilmesi Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Semptomatik ve asemptomatik hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri

	Semptomatik hastalar (n=24)	Asemptomatik hastalar (n=20)	
	Ort±SS	Ort±SS	p
AST(U/L)	146,4±102,4	120,0±95,9	0,187
ALT(U/L)	133,2±98,7	192,6±150,5	0,144
GGT(U/L)	127,7±117,3	97,4±96,2	0,458
aPTT (sn)	38,5±10,5	29,3±4,4	0,002
PT (sn)	18,2±6,6	13,2±1,4	0,001
INR	1,6±0,66	1,12±0,13	0,003

Taniya yönelik olarak; serum seruloplazmin düzeyi, 24 saatlik idrarda bakır atılımı, D-penisilamin uyarı testi, karaciğer kuru bakır ağırlığı ölçümleri, gözde KF halkası ve coombs negatif hemolitik anemi varlığı araştırıldığında; seruloplazmin seviyesi 40 hastada (%90,9) düşük bulundu. Seruloplazmin değeri ortalaması $10,5\pm5,3\text{mg/dL}$ (1,9-30,3) olarak saptandı. 24 saatlik idrarda bakır atılımı 44 hastanın 38’sinde (%86,3) yüksek bulundu. 10 hastaya D-penisilamin uyarı testi uygulandı, 4’ünde (%40) idrar bakır atılımının $1500\mu\text{g}/24\text{saat}$ üzerine çıktığı görüldü.

Karaciğer biyopsisi yapılan 33 hastanın 32’sinde karaciğer kuru bakır ağırlığı çalışıldı, 21’inde (%65,6) yüksek bulundu. Karaciğer kuru bakır ağırlığı ortalaması $615,9\pm516,4\mu\text{g/gr}$ (9-2006) idi. Karaciğer kuru bakır ağırlığı yüksek olmayan 11 hastada tanı, diğer laboratuvar ve klinik bulgular ile desteklendi.

Tüm hastalar, yarık lamba yöntemi ile KF halkası aranması amacıyla Göz hastalıkları bölümüne konsülte edildi. 16 hastada KF halkası (%36,4) pozitif saptandı.

Hastaların hiçbirinde coombs negatif hemolitik anemiye rastlanmadı. Tanıya yönelik olarak yapılan test ve incelemeler tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9. Tanı sırasında kullanılan laboratuvar ve klinik parametreler

	n (%)
Seruloplazmin düşüklüğü (<20mg/dL)	40/44 (90,9)
24 saatlik idrarda bakır atılımında artış (>100mcg/g)	37/43 (86)
D-penisilamin uyarı testiyle bakır atılımında artış (>1500mcg/g)	4/10 (40)
Karaciğer kuru bakır yüksekliği (>250mg/gr)	21/32 (65,6)
Kayser- Fleischer halkası varlığı	16/44 (36,4)

Hastaların 18’inde (%40,9) ekstrahepatik tutulum varlığı mevcuttu. Tüm hastaların 9’unda nörolojik tutulum (%20,5) tespit edildi. Bu hastaların 3’ünde başvuru anında nörolojik şikayetler mevcutken (bir hastada ağızdan salya akması, diğer iki hastada dizartri), iki hastada izlemde nörolojik tutulum geliştiği (bir hastada motor koordinasyon bozukluğu, diğer hastada spastisite) görüldü. Nörolojik şikayeti olmayan 4 hastada (asemptomatik) beyin MRG ile nörolojik tutulum varlığı gösterildi (Tablo 10). On altı hastaya (%36,4) beyin MRG yapıldı. Bu hastaların 7’sinde (%43,7) normal bulgular tespit edildi, 9 hastada (%56,3) ise bazal ganglia tutulumu mevcuttu. Tutulum olan hastaların 2’sinde, bilateral simetrik basal ganglia hiperintensitesine serebral atrofinin atrofi eşlik ettiği görüldü (Tablo 11). Beyin MR tutulumu olan 9 hastanın 5’inde nörolojik bulgular, 7’sinde Kayser-Fleischer halkası vardı.

Tablo 10. Ekstrahepatik tutulum tipleri

Ekstrahepatik tutulum tipi	n	%
Nörolojik tutulum	9	20,5
-Dizartri	1	4,5
- Ağzdan salya akması	2	2,3
-Motor koordinasyon bozukluğu	1	2,3
-Spastisite	1	2,3
-Aseptomatik	4	9,1
Göz tutulumu	16	36,4

Tablo 11. Beyin manyetik rezonans görüntüleme bulguları

	(n=16)	%
Beyin MR sonucu		
-Normal	7	43,8
- Bilateral simetrik basal ganglia tutulumu	7	43,8
-Bilateral simetrik basal ganglia tutulumu+Serebral atrofi	2	12,5

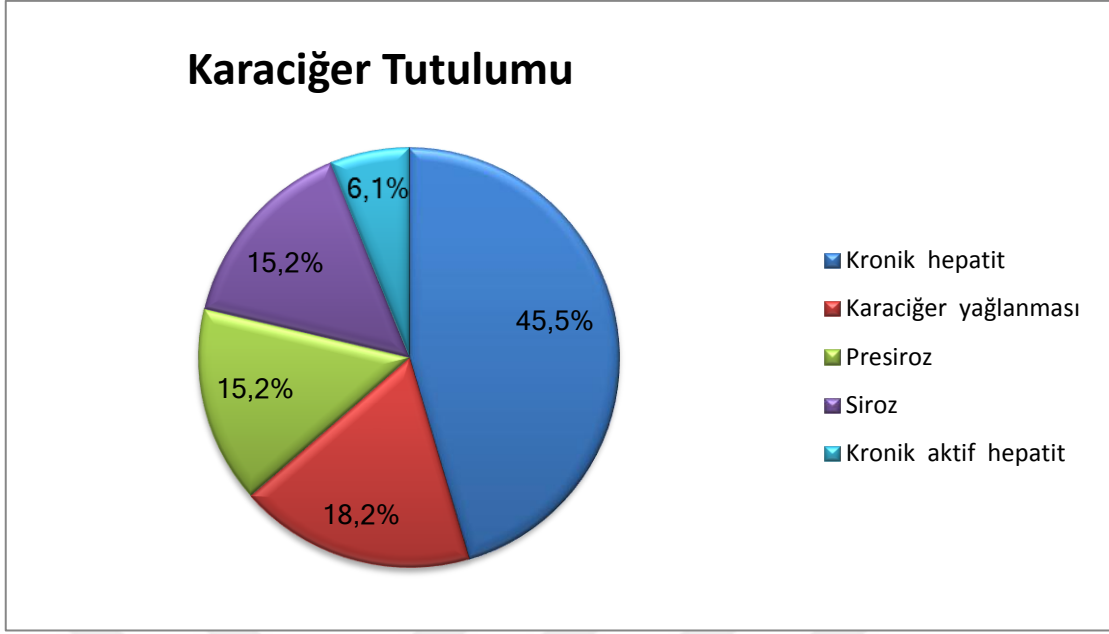
Radyolojik incelemelerden, karın ultrasonografi WH tanısıyla izlenen tüm hastalara uygulandı. Yapılan ilk karın ultrasonografilerde, hastaların 7'sinde (%15,9) herhangi bir bulgu saptanmadı. Ultrasonografide en sık saptanan bulgular sırayla, splenomegali (%54,5), hepatomegali (%47,7), karaciğer parankim heterojenitesinde artış (%27,3) idi. Hastaların ilk değerlendirilmelerindeki ultrasonografi bulguları Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. Hastaların ilk başvuru da yapılan karın ultrasonografi bulguları

Bulgu	n	%
Splenomegali	24	54,5
Hepatomegali	21	47,7
Karaciğerde heterojenite	12	27,3
Karaciğerde yağlanma	9	20,5
Asit	5	11,4
Karaciğerde granülerite	2	4,5
Kolelitiazis	1	2,3

Hastalardaki portal hipertansiyon varlığı, doppler USG ve endoskopi yapılarak incelendi. Buna göre, doppler USG yapılan 22 hastanın 8'inde (%36,3) portal hipertansiyon bulgularına rastlandı. 44 hastadan 32'sine (%72,7) endoskopi işlemi uygulandı. Endoskopi yapılan hastaların 14'ünde (%43,75) portal hipertansiyon bulgusu olarak özefagus varisleri saptandı. Analizler sonucu, radyolojik ve endoskopik incelemelerle 44 hastanın toplam 15'ine (%34,1) portal hipertansiyon tanısı konuldu.

Kanama riski nedeniyle hastaların hepsine karaciğer biyopsisi uygulanamadı. Karaciğer biyopsisi yapılan 33 hastanın (%75) histopatolojik değerlendirmesi sonucunda, 15 hastada (%45,5) kronik hepatit, 6 hastada (%18,2) karaciğerde yağlanma, 5'er (%15,2) hastada presiroz ve siroz tespit edildi, 2 hastanın (%6,1) ise kronik aktif hepatitinin olduğu görüldü (Şekil 6). Biyopsi raporları ayrıntılı incelendiğinde en sık görülen histopatolojik bulguların sırayla, portal alanda mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu (%69,7) makrovesiküler yağlanma (%57,6) ve parankim nekrozu (%51,5) olduğu görüldü (Tablo 13). Rhodanine (n=4) ve orcein (n=2) yöntemleri ile toplam 6 hastada (%18,1) bakır birikimi görüldü.



Şekil: 6 Hastaların karaciğer biyopsisi ile histopatolojik tanıları

Tablo 13. Biyopsi sonucu elde edilen ayrıntılı histopatolojik bulgular

Bulgu	n	%
Portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu	23	69,7
Makroveziküler yağlanma	19	57,6
Parankim nekrozu	17	51,5
Fibrozis	16	48,5
Portal alanda bağ dokusu artışı	12	36,4
Safra kanalikül proliferasyonu	11	33,3
Mikroveziküler yağlanma	9	27,3
Köprüleşme nekrozu	9	27,3
Nodül oluşumu	7	21,2
Arayüz hepatiti	7	21,2
Çatı bozulması	5	15,2
Mallory cisimciği	3	9,1

Wilson Hastalığı tanısı konulan tüm hastalara tedavi başlandı. Tüm hastalara bakırdan fakir diyet önerildi. Kullanılan başlıca ilaçlar; çinko, D-penisilamin ve trientin idi. Hastaların hepsine çinko tedavisi (2 veya 3 dozda, 50mg) başlandı. Hastaların 43'üne (%97,7) D-penisilamin tedavisi (20mg/kg/gün) ve 9'una (%20,5) trientin tedavisi (20mg/kg/g) verildi. Trientin tedavisi, nörolojik tutulumu olup semptomatik olan 5 hastada ilk seçenek olarak başlandı (Tablo 14).

Tablo 14. Uygulanan tedaviler

Tedaviler	n / (%)
Bakırdan kısıtlı diyet	44 (100)
Çinko sülfat	44 (100)
D-penisilamin	43 (97,7)
Trientin	9 (20,5)

Çalışmaya alınan hastaların 9'unda (%20,5) ilaç yan etkisi (D-penisilamine bağlı) görüldü. En sık görülen yan etkiler, proteinüri (%36,4) ve sitopeni idi (%27,2). Birer hastada ise artrit, kaşıntı, hematüri, myopati görüldü. Sitopenisi bulunan 3 hastadan ikisinde, sitopeninin yanında başka bir yan etki (bir hastada proteinüri, diğer hastada miyopati) bulunmakta idi (Tablo 15). D-penisilaminin yan etkisi nedeniyle izlemde üç hastada trientin tedavisine geçildi.

Tablo 15. D-penisilamin kullanan hastalarda görülen yan etkileri

Yan etkiler	n / (%)
Proteinüri	4 / (9,3)
Sitopeni	3 / (6,9)
Artrit	1 / (2,3)
Hematüri	1 / (2,3)
Kaşıntı	1 / (2,3)
Myopati	1 / (2,3)

Hastalar ortalama 50,3±33,9 ay (6-126) süreyle izlendi. Çalışmada hastaların 3. ay, 6. ay, 12. ay ve son kontrolleri değerlendirmeye alındı. Hastaların tedaviye olan yanıtları; başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları ve laboratuvar bulguları

açısından incelendi. Transaminazlarda en az yarıdan fazla düşme, düzelme olarak değerlendirildi. Yapılan 3. ay değerlendirmelerinde hastaların %33,3'ünün başvuru yakınmalarının, %7,1'inin fizik muayene bulgularının ve %73,8'inin laboratuvar değerlerinin düzeldiği tespit edildi. Bu düzelme oranlarının, 6. ay değerlendirmesinde sırasıyla %31, %4,8 ve %81; 12. ay değerlendirmesinde %34,1, %7,3 ve %80,5; son görüşmede yapılan değerlendirmede ise %30,8, %7,7 ve %66 olduğu görüldü. Hastaların başvuru yakınmalarındaki düzelme oranlarının ($p=0,206$), fizik muayene bulgularındaki düzelme oranlarının ($p=0,529$) ve laboratuvar değerlerindeki düzelme oranlarının ($p=0,301$) dönemsel farklılıklar göstermediği tespit edildi (Tablo 16). Hastaların ilk ve son değerlendirilmelerindeki yakınmalar, fizik muayene ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında ise sırasıyla %38,5, %12,8 ve %78,6 oranında düzelme izlendiği görüldü. Hastaların tedavi yanıtları ve iyileşme durumları Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 16. Aylara göre tedaviye yanıt değerlendirilmesi

	3. Ay Değerlendirme	6. Ay Değerlendirme	12. Ay Değerlendirme	Son Değerlendirme	
	n=42	n=42	n=41	n=39	p
Başvuru yakınmasında düzelme					0,206
<i>Var</i>	14 (33,3)	13 (31)	14 (34,1)	12 (30,8)	
<i>Yok</i>	7 (16,7)	6 (14,3)	4 (9,8)	5 (12,8)	
<i>Aynı</i>	21 (50)	23 (54,8)	23 (56,1)	22 (56,4)	
Fizik muayene bulgularında düzelme					0,529
<i>Var</i>	3 (7,1)	2 (4,8)	3 (7,3)	3 (7,7)	
<i>Yok</i>	18 (42,9)	15 (35,7)	14 (34,1)	12 (30,8)	
<i>Aynı</i>	21 (50)	25 (59,5)	24 (58,5)	24 (61,5)	
Laboratuvar değerlerinde düzelme					0,301
<i>Var</i>	31 (73,8)	34 (81)	33 (80,5)	26 (66)	
<i>Yok</i>	9 (21,4)	4 (9,5)	4 (9,8)	9 (23)	
<i>Aynı</i>	2 (4,8)	4 (9,5)	4 (9,8)	4 (10)	

Tablo 17.Hastaların son başvurularındaki yakınma, fizik muayene bulguları ve laboratuvar değerlerindeki değişiklikler

	Düzelme var (%)	Düzelme yok (%)	Aynı (%)	n (hasta sayısı)
Başvuru yakınması	15(38,5)	5(12,8)	19(48,7)	39
Fizik muayene bulgusu	5(12,8)	13(33,3)	21(53,8)	39
Laboratuvar değeri	33(78,6)	7(16,7)	2(4,8)	42

Laboratuvar değerlerinin zaman içinde gösterdikleri değişimler incelendiğinde AST ($p<0,001$), ALT ($p<0,001$), GGT ($p<0,001$), ALP ($p<0,001$), aPTT ($p=0,025$), INR ($p=0,036$), albümin ($p<0,001$), hemoglobin ($p=0,001$), hematokrit ($p=0,013$) ve platelet ($p<0,001$) değerlerinin anlamlı derecede değişim gösterdiği tespit edildi (Tablo 18).

Tablo 18.Hastaların tanı anında, 3-6-12. aylarda ve son vizitteki biyokimyasal değerleri ortalamaları

	Başlangıç	3. ay (n=42)	6. ay (n=42)	12. ay (n:41)	Son (n=39)	P
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
AST (U/L)	134,4±99,2	103,7±79,6	78,0±60,0	72,1±82,3	45,5±33,2	<0,001
ALT (U/L)	160,1±126,9	136,1±110,3	102,1±74,2	83,4±76,6	58,5±41,5	<0,001
GGT (U/L)	115,7±108,7	82,1±70,4	67,6±70,6	42,6±22,9	39,1±26,6	<0,001
ALP (U/L)	580,7±454,3	600,2±380,2	650,3±487,8	705,5±541,4	269,0±228,8	<0,001
PT (sn)	15,9±5,5	14,86±3,48	14,37±2,91	14,09±2,78	14,61±5,89	0,112
aPTT (sn)	34,3±9,4	32,36±7,28	31,74±5,81	30,72±5,95	31,06±8,18	0,025
PT INR (INR)	1,39±0,55	1,25±0,29	1,22±0,22	1,17±0,26	1,21±0,46	0,036
Albumin (gr/dl)	3,73±0,86	3,87±0,69	3,94±0,72	4,14±0,60	4,34±0,57	<0,001
Total Bilirubin (mg/dl)	1,08±1,15	0,97±0,86	0,90±0,92	0,75±0,73	0,99±1,17	0,658
Direkt Bilirubin (mg/dl)	0,59±0,82	0,48±0,56	0,45±0,71	0,33±0,48	0,49±0,84	0,137
Hemoglobin (g/dl)	12,02±1,48	12,28±1,52	12,67±1,17	12,81±1,22	13,21±1,74	0,001
Hematokrit (%)	36,14±4,52	36,33±4,68	37,73±3,92	37,92±3,83	39,89±4,54	0,013
Beyaz küre (bin/uL)	6834,0±2228,6	6032,8±2078,1	6195,4±1987,8	6192,6±2520,6	5679,2±2048	0,246
Trombosit (bin/uL)	252±138	228±139	240±150	232±144	217±119	<0,001

Semptomatik hastalarda ilk ve son değerlendirmelere göre laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları Tablo 19’da sunulmuştur. Buna göre AST ($p<0,001$), ALT ($p<0,001$), GGT ($p<0,001$) ve INR ($p=0,009$) lmlerinin başvuru ve son takip arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdikleri tespit edildi.

Tablo 19.Semptomatik hastalarda ilk başvuruda ve son takipteki laboratuvar değişimleri

Semptomatik hastalar (n=24)			
	İlk Değerlendirme	Son Değerlendirme	p
	Ort±SS	Ort±SS	
AST (U/L)	141,9±106,2	46,3±40,2	<0,001
ALT (U/L)	138,9±104,6	53,6±42,0	<0,001
GGT (U/L)	121,0±125,1	31,1±13,6	<0,001
aPTT (sn)	38,6±11,2	33,3±10,3	0,042
PT (sn)	18,3±7,1	16,2±7,8	0,073
INR	1,65±0,70	1,33±0,61	0,009

Aseptomatik hastaların (n=20) ilk ve son değerlendirmelerdeki laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 20’de sunuldu. Buna göre AST ($p=0,003$), ALT ($p=0,002$) ve GGT ($p=0,007$) lmlerinin çalışmanın başlangıcı ve sonu arasında anlamlı olarak düşüş gösterdiği tespit edildi. aPTT ($p=0,554$), PT ($p=0,376$) ve INR ($p=0,182$) lmlerinin hiçbirinin çalışma başlangıcı ve sonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edildi.

Tablo 20. Asemptomatik hastalarda tanı zamanında ve son takipte laboratuvar değişimleri

Asemptomatik hastalar (n=20)			
	İlk Değerlendirme	Son Değerlendirme	P
	Ort±SS	Ort±SS	
AST_(U/L)	123,6±97,1	44,2±25,5	0,003
ALT_(U/L)	197,5±152,9	61,5±41,4	0,002
GGT_(U/L)	100,5± 97,8	47,4±34,6	0,007
Aptt_(sn)	29,2± 4,5	28,6± 4,0	0,554
PT_(sn)	13,2±1,5	12,9± 1,2	0,376
INR	1,12 ±0,13	1,08 ± 0,11	0,182

Hastalarda karaciğer enzimlerinin başvuruındaki değerinin en az yarısına düşme süreleri değerlendirildiğinde, en az 12 ay süreyle takibi yapılan 42 hastadan 8'inin (%19) 3 ay, 16'sının (%38,1) 6 ay, 3' ünün (%7,1) 9 ay, 10'unun (%23,8) 12 ay içinde ve 3 hastanın da (%7,1) 12. aydan sonra karaciğer enzimlerinin istenen seviyelere gerilediği tespit edildi (Tablo 21).

Tablo 21. Karaciğer enzimlerinin düzelme süresi

Süre	n=42	%
0-2 ay	8	19,0
3-6 ay	16	38,1
7-9 ay	3	7,1
10-12 ay	10	23,8
>12 ay	3	7,1
Düzelme yok	2	4,8

İzlem süresi boyunca hastalardan 32'sinin (%72,7) tedavi uyumunun tam, 12'sinin (%27,3) tedavi uyumunun iyi olmadığı görüldü. Son değerlendirmelere göre 25 hastanın (%56,8) hala takiplerine devam ettiği, 17 hastanın (%38,6) takipten çıktığı ve 2 hastanın da (%4,5) takiplerinin 25. ayında (12yaş 3 ay) ve 54. ayında (17yaş 11 ay) ex olduğu görüldü (Tablo 22).

Tablo 22. İzlem ve prognoz

	n	%
Tedavi uyumsuzluğu		
<i>Var</i>	12	27,3
<i>Yok</i>	32	72,7
Prognoz		
<i>Takipte</i>	25	56,8
<i>Takipten çıkan</i>	17	38,6
<i>Exitus</i>	2	4,5

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda 01.01.2005-07.12.2015 tarihleri arasında Wilson Hastalığı tanısı alan 44 hasta, demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin incelenmesi, kullanılan tanı ve tedavi yöntemlerinin sorgulanması ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla geriye dönük olarak incelendi.

Çalışmaya alınan hastaların %52,3'ü erkek, %47,7'si kızdı. Literatüre bakıldığında, WH'li çocuklarda tanı anında erkek cinsiyet hakimiyeti bulunmaktadır (70,125). Yüce ve ark (126), 34 WH hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaların %55,8'ini erkek, %44,2'sini kız olarak saptadılar. Arıkan ve ark (127), WH tanısı alan 46 olgunun %58,7'sini erkek, %41,3'ünü kız olarak tespit ettiler. Ancak bu bulgunun önemi henüz bilinmemektedir (77).

Bakır metabolizmasında doğumsal bir defektin var olduğu WH'de hastaların büyük çoğunluğu 5-35 yaşlarında prezente olmakta, klinik bulgular genellikle 5 yaştan önce ortaya çıkmamaktadır. Çalışmamızdaki hastaların başvuru anındaki yaş ortalaması $10,22 \pm 3,37$ yıl (3,4-16,3) iken, hastaların %11,4'ü 5 yaşın altında bulunmuştur. Arıkan ve ark.'ın (127) yayınladığı benzer sayıda hastadan oluşan çalışmada, yaş ortalaması $9,2 \pm 3,4$ yıl olarak saptanmış, hastaların %17'sinin 5 yaşın altında olduğu görülmüştür. Yine ülkemizde yayınlanan başka bir çalışmada, Kırsacıoğlu ve ark., WH tanısı alan hastalarda ortalama yaşı $10,4 \pm 3,4$ yıl olarak saptamış, %10,5'inin 5 yaşından küçük olduğunu belirtmiştir (125). Sonuç olarak çalışmamızda yer alan hastaların yaş ortalaması, diğer çalışmalarla benzer özellikteydi (70,107,128).

Hastaların ilk başvuruındaki yaşlarından tanı aldıkları zamana kadar geçen süre $3,48 \pm 0,6$ ay idi. Hastaların en erken bir ay içinde, en geç üçüncü senede tanı aldığı görüldü. Yüce ve ark.'ın (126) yaptıkları çalışmada bu süre 7 ay idi (2gün-4 yıl). Tayvan'da yapılan bir çalışmada ise semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin $8,8 \pm 1,3$ ay olduğu görüldü (128). Çalışmalarındaki 11 hastadan üçünün 5 yaşın altında olması ve 7'sine genotiplendirme yapılarak tanıya varılmasının, bu süreyi çalışmamıza göre uzattığı düşünüldü. Ayrıca WH tanısını koymada tek bir geçerli test

olmayışı ve tanı için farklı kriterlerin alınabilmesi, aradaki süreyi uzatmış olabilir. Çalışmamızda, 5 yaşından küçük bir hastada tanıya genetik çalışmalarla gidildi ve bu hastada tanı, ilk başvurusundan sonraki 7. ayda konulabildi. Bu iki çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda başvuru ile tanı arasında geçen süre ortalaması daha kısaydı.

Hastaların ilk başvuru nedenleri incelendiğinde, 24'ünün (%54,5) semptomatik, 20'sinin (%45,5) asemptomatik olduğu görüldü. Özçay ve ark'larının (129) yayınladığı 134 vakalık seride, olguların %85,8'i semptomatik, %14,2'si asemptomatiktir. Semptomatik vaka sayısının bizim çalışmamızdan çok daha yüksek olmasının sebebi, diğer çalışmada asemptomatik hastaların sadece aile taramasıyla tanı alan hastalarla sınırlandırılması olarak gösterilebilir. Çalışmamızda ise, asemptomatik hastalara, tesadüfi saptanan enzim yüksekliği, fizik muayene bulguları ya da sitopenileri araştırılırken tanı alan hastaları dahil ettik. Sanchez-Albisua ve ark. (107) tarafından İspanya'da yapılan bir çalışma, 26 Wilson hastasının 18'inin (%69) başlangıçta asemptomatik olduğunu belirtmiş, bu göreceli yüksek oran nedeniyle kronik karaciğer enzim yüksekliği saptanan çocuklarda klinik olarak iyi olsalar bile WH ihtimalinin göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır. Erken tanı ve tedavi ile hastalığın ciddi komplikasyonlarının önlenebildiği bu hastalıkta, asemptomatik hasta oranının göreceli yüksekliği, tanı için yüksek şüphe gerektiğinin önemini göstermektedir.

Semptomatik hastalarla asemptomatik hastaların ortalama tanı yaşı ve cinsiyetleri karşılaştırıldığında, semptomatik hastalarda tanı yaşı $11,4 \pm 2,9$ yıl, asemptomatik hastalarda $9,5 \pm 3,6$ yıl olarak saptandı. Semptomatik hastalarda erkek, asemptomatik hastalarda kız cinsiyeti hakimdi. Ancak bu iki grup arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Merle ve ark (93), 163 hastadan oluşan çalışmalarında aile taramasıyla tanı alan hastalarda ortalama yaşın (15,5 yıl), semptomatik hastalık nedeniyle tanı alanlardan (20,4 yıl) anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadılar. Bu durum, aile taramasının WH tanısını erken koymada etkili bir yöntem olduğunu desteklemektedir. Merle ve ark.'ın (93) çalışmasında 1-51 yaş aralığındaki hastaların çalışılması ve hasta sayılarının kendi çalışmamıza göre fazla olması, aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmasının sebebi olabilir. Çalışmamızda gruplar arasında yaklaşık 2 senelik fark olmasına rağmen istatistiksel

olarak anlamlı olmamasının nedeni, yaş aralığının dar olması ve örneklemimizin küçük olmasına bağlandı.

Çalışmamızdaki semptomatik hastaların başvuru yakınmaları incelendiğinde, en sık görülen yakınmalar karın ağrısı (%31,8), karın şişliği (%20,5) ve halsizlik (%18,2) idi. Yüce ve ark, hepatik tutulumlu WH hastalarında en sık yakınmanın karın ağrısı olduğunu (%76,9) bildirdi. Arıkan ve ark., çalışmalarında en sık rastladıkları semptomları, sarılık (%50), karında şişkinlik (%41,3) ve karın ağrısı (%34,7) olarak belirtti. Çalışmamıza benzer şekilde diğer çalışmalarda da en sık görülen yakınmalar karın ağrısı, halsizlik, sarılık ve karında şişlik olarak bulunmuştur (77,125). Başvurudaki semptomların çoğunluğu, WH için spesifik değildir (107,126). WH'li hastaların %42'sinde spesifik olmayan yakınmaların olduğu Sanchez ve ark. tarafından belirtilmiştir.

Çocukluk çağında, bakırın ilk birikim yeri karaciğer olduğundan, çoğu hasta primer hepatik tutulumla karşımıza çıkar (77). Çalışmamızda klinik ve laboratuvar çalışmaları sonucunda vakaların çok büyük kısmının (%93,2) başlangıçta hepatik formda prezente olduğu görüldü, hastaların %6,8'i sadece nörolojik bulgularla prezente oldu. Kliene ve ark. (130), 28 hastadan oluşan çalışmalarında, hastaların %42,8'inin asemptomatik olduğunu, 13 hastada (%46,5) hepatik tutulum, 3 hastada (%10,7) ise nörolojik tutulum bulunduğunu saptadı. El Karakasy ve ark.'ları çalışmalarında hastaların sadece %15'inin nörolojik tutulumunun olduğunu bildirdi (131). Yapılan diğer çalışmalarda da WH'nin çocukluk çağında %55-96 oranında sadece karaciğer tutulumu ile başvurduğu gösterilmiştir (107,125,127). Çalışma sonuçlarımızın diğer çalışmalar ve literatür bilgisiyle uyumlu olduğu görüldü.

Asemptomatik hastaların başvuru nedenleri incelendiğinde, ilk sırada transaminaz yüksekliği (%25,0) yer alırken bunu aile taraması (%13,6), tesadüfen saptanan splenomegali (%4,5) ve bisitopeni (%2,3) izledi. Manolaki ve ark. 57 WH'li hastadan oluşan çalışmalarında hastaların %32'sinin transaminaz yüksekliğiyle başvururken %33'ünün aile taramasıyla tanı aldığını ortaya koymuştur. Diğer çalışmalarda da aile taramasıyla tanı alan hastalar, tüm hastaların %6-26'sını oluşturmaktadır (107,125,127,132). Portal hipertansiyonun eşlik ettiği asemptomatik sirozu bulunan hastalar, izole splenomegali başvurabilir (89). Çalışmamızda iki hasta

splenomegali ile dış merkezden refere edilen hastalardı. Bu hastaların her ikisinde özefagus varisi ve kronik hepatit mevcuttu. Çalışmamızda, sadece bir hasta bisitopeni ile başvurdu. Nadir görülse de WH'de hematolojik semptomlar hastalığın ilk belirtisi olabilir. Çocukluk çağında hematolojik semptomlar daha çok tedavinin bir yan etkisi olarak görülürken, Hogland HC. ve ark. (133) erişkin hastalarda %30 oranında trombositopeni ve lökopenin ilk laboratuvar bulgusu olabileceği saptamıştır. Dirençli trombositopeni ve lökopeni bulgusuyla başvuran 1 olguya takibinin 4. yılında splenektomi uygulandı ve ameliyat sonrasında değerleri normale geldi. Trombositopeninin hemolitik anemiyle birlikte veya ondan ayrı olarak da görülebileceği unutulmamalıdır (6).

Hastaların %59,1'inde anne-baba akrabalığı vardı ve aile öyküsü sıklıkla mevcuttu. WH hastalığı bulunan 100 Bangladeş'li çocukla yapılan bir çalışmada akraba evliliği oranı %30 olarak bulundu (134). Kumagi ve ark., 16 hastadan oluşan çalışmalarında hastaların %25'inde anne-baba akrabalığı ve %25'inde aile öyküsü pozitifliği bulunduğunu bildirdiler (135). Bu nedenle akraba evliliklerinin sık görüldüğü ülkemizde karaciğer enzim yüksekliğiyle başvuran bir hasta aile öyküsü, karaciğer yetmezliği nedeniyle kaybın varlığını içerecek şekilde dikkatlice sorgulanmalı, otozomal resesif geçiş özelliği taşıyan WH açısından daha dikkatli olunmalıdır.

Hastaların bilinen ek hastalık öyküleri incelendiğinde, bir hastanın FMF tanısıyla takip edildiği, izlemde bir hastaya akromegali teşhisi konduğu, birer hastada ise safra taşı, yüzde hemanjiom ve spina bifida occulta saptandığı görüldü. WH tanısı aldıktan 2 yıl sonra akromegali teşhisi konan hastanın beyin görüntülemesinde hipofizinde mikroadenom saptandı. Gigantizmin, WH' nin nadir görülen prezentasyonlarından biri olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (81). Rosenfield ve ark. 1978 yılında üç WH hastasının kolestrolden zengin safra taşlarıyla prezente olduğunu bildirdi (112). İran'dan yapılan bir vaka bildiriminde, 4 yaşında kaşıntı ve kekemelik şikayetiyle başvuran bir hastada tanı gecikmesi nedeniyle 3,5 yıl sonra kolesistit tablosuyla geldiği zaman tanı aldığı bildirildi (136). Safra taşı olan hastamızın, tanı aldıktan sonra rutin yapılan karın ultrasonografisinde taşa rastlandı. Hemoliz ve siroz sonucu oluşan safra taşları, WH komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilir, bu nedenle safra taşı ortaya çıkan bir hastada ayırıcı tanıda WH akılda tutulmalıdır (115).

WH'nin Ailevi Akdeniz Ateşi ve spina bifida ile ilişkisi gösteren yayına ulaşılammıştır.

Çalışmamızdaki hastaların fizik incelemeleri değerlendirildiğinde; en sık bulgular hepatomegali (%50), splenomegali (%40,9), asit (%11,4) ve sarılık (%9,1) olarak bulundu. Nazer ve ark. (123) 34 hasta ile gerçekleştirdikleri çalışmada, hastaların %81'inde hepatomegali, %70'inde splenomegali olduğunu, fatal seyreden 13 vakada ise en sık olarak sarılık ve aside rastlandığını bildirildi. Manolaki ve ark.'ın (70) yaptıkları çalışmada ise hepatomegali (%77,2) ve splenomegali (%36,8) en sık fizik muayene bulgusu olarak saptanmıştır. Literatürde, karaciğer tutulum bulgularıyla başvuran WH hastalarının %16-49'unda hepatomegali/splenomegali saptanmıştır (81). Çalışmamızdaki hepatomegali/splenomegali oranları literatür bilgisiyle uyumludur.

Nörowilson hastaları geniş spektrumlu nörolojik, davranışsal veya psikiyatrik hastalık belirtileri gösterir. Nörolojik semptomlar çocukların yaklaşık %15'inde bulunmaktadır ve en erken semptomlar konuşmada zorluk, ağızdan salya akmasıdır (81). Çalışmamız da literatüre benzer şekilde hastaların %20,5 inde nörolojik tutulum saptandı. Üç hastamızda (%6,8) tanı anında nörolojik bulgular mevcuttu. Bunlardan 1'inde (%2,3) ağızdan salya akması, diğer 2 hastada (%4,6) ise dizartri olduğu görüldü. Nörolojik prezentasyonla başvurdıkları ortalama yaş 12,4 yıl idi. Altı hastada nörolojik tutulum sonradan gelişti, bunların 4'ü asemptomatikti, birinde motor koordinasyon bozukluğu, diğerinde spastisite mevcuttu. Machado ve ark. 119 Nörowilson hastasından oluşan retrospektif çalışmalarında ortalama tanı yaşını 19,5 yıl (7-37) , en sık nörolojik bulguların ise dizartri (%91) ve yürüyüş bozukluğu (%75) olduğunu bildirdi (137). Bayram ve ark., yaptığı çalışmada ise hastaların %17,4'ünde nörolojik tutulumun varlığını, bunların %10,1'inde nörolojik tutulumun sonradan geliştiğini gösterdi (138). Başağrısı (%58), tremor (%58) ve distoni (%25) en sık rastlanan başvuru şikayetleriydi ve nörolojik belirtilerin çıktığı yaş, $12,7 \pm 2,6$ yıldır. Çalışmamızda nörolojik belirtilerin ortaya çıkış yaşı, Bayram ve ark.'ın çalışmasıyla benzerdir. Erişkin hastaları da içermesi nedeniyle yaş ortalaması Machado ve ark.'ın çalışmasında daha yüksek bulunmuştu.

Hastaların başvuru esnasında bakılan laboratuvar incelemelerinde en sık görülen anormallik persiste eden yüksek serum transaminazlarıdır. WH'de çok erken evre haricinde serum aminotransferazları genellikle yüksektir. Birçok hastada, serum

aminotransferazlarındaki yüksekliğin derecesi hafif olabilir ve karaciğer hastalığının ciddiyetini yansıtmayabilir (80). Hastalık ilerledikçe karaciğerin sentezleme disfonksiyonu sonucunda albumin azalır ve INR uzar, taşıma fonksiyonundaki bozulmayla birlikte hiperbilirubinemi ortaya çıkar (21). Çalışmamızda başvuru anında ortalama AST, ALT, GGT değeri yüksek idi. Başvuru anında hastaların %97,7'sinde AST yüksekliği, %88,6'sında ALT yüksekliği, %59,1'inde GGT yüksekliği mevcuttu. 44 hastanın 24'ünde (%54,5) koagülasyon testlerinde bozulma, 13'ünde (%29,5) hipoalbuminemi, 10'unda (%22,7) total bilirubin, yüksekliği saptandı. Manolaki ve ark.'ın çalışmasında da ortalama karaciğer fonksiyon testleri yüksekti ve sonuçlarımıza oldukça yakın idi (70). Arıkan ve ark. (127) yaptıkları çalışmada hastaların %26'sında hipoalbuminemi, %36,9'unda koagülasyon testlerinde bozukluk, %54,3'ünde hiperbilirubinemi saptadılar. Hiperbilirubinemi dışındaki parametreler çalışmamızdaki sonuçlarla benzerdir. Hiperbilirubinemiye çalışmamızda daha az sıklıkta rastlanmasının nedeni, fulminan hepatik yetmezlik tablosunda hastamızın olmayışından kaynaklanabilir. Çin'de Hui ve ark. yaptıkları çalışmada izole persistan ALT yüksekliğinin presemptomatik WH hastalarının erken tanısında önemli bir bulgu olabileceğini öne sürmüştür. Bu nedenle inatçı serum transaminaz yüksekliği olan hastalar WH yönünden ileri araştırmaya tabii tutulmalıdır. WH'nin %10-15 olguda ilk klinik belirtisi hemolitik anemi olabilir. Hemoliz, nekrotik hepatositlerden bakırın hızla dolaşıma geçmesi sonucu serbest bakırın eritrosit membran ve hemoglobinde oksidatif zedelenmeye yol açmasından kaynaklanır. Ağır hemoliz sıklıkla fulminan hepatit tablosuna eşlik eder ve bu WH için bir ipucu niteliğindedir (81). Walshe ve ark.'larının (110) 220 olgudan oluşan çalışmalarında, hastaların %12'sinde hemolizin tek bir akut atak şeklinde ya da kronik ve düşük derecede var olduğu gösterilmiştir. Vakaların %43'ünü çocuk hastaların oluşturduğu 283 WH hastasından oluşan bir çalışmada, hastaların ancak %1'inde ilk başvuru şekli akut hemoliz iken, sarılıkla başvuran hastaların dörtte birinde hemolizin olduğu gösterilmiştir (77). Çalışmamızda hastalardan hiçbirinin ilk prezentasyonu coombs negatif hemolitik anemi değildi. İtalya'da 109 çocuk hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada, hastaların hiçbirinde hemolitik anemi varlığı gösterilememiştir. Ülkemizdeki çalışmalarda ise hemolitik anemi ile prezentasyonun %6-15,8 olduğu bildirilmiştir (125,127,129).

Semptomatik hastalarla asemptomatik hastaların başvuru anındaki biyokimya parametreleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında AST, ALT, GGT ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, aPTT, PT ve INR ortalamaları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı idi. Manolaki ve ark. (70), 57 pediatrik WH hastası ile yaptıkları çalışmada da benzer sonuca ulaşmış, asemptomatik hastalardaki çalıştıkları tek koagülasyon parametresi olan PT değerinde anlamlı düşüklük göstermişlerdir.

WH'nin tanısı için kullanılan tek bir test yoktur, biyokimyasal belirteçlerinden hiçbirisi %100 sensitivite ve özgüllüğe sahip değildir. Bununla birlikte, Kayser-Fleischer halkası ve düşük serum seruloplazmini, WH tanısı koymada yeterli kabul edilir (107). Ancak çocukluk yaş grubunda bu bulgulara her zaman ulaşamayabilir. Nöropsikiyatrik tutulumlu hastaların %85-100'ünde, hepatik prezentasyonlu hastaların %33-86'sında, asemptomatik hastaların %0-59'unda KF halkasına rastlanırken çocukluk yaş grubunda karaciğer hastalığıyla prezente olan WH'de KF halkasına genellikle rastlanmaz (81,140). Fenu ve ark. (139) 67 WH hastasından (13-62 yıl) oluşan kohort çalışmasında, tüm hastaların %27'sinde KF halkası görülürken, nörolojik tutulumu olanların ise %72'sinde KF halkası gördüklerini bildirdi. Bern ve ark. (140), 36 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, KF halkasının tüm hastaların %55,6'sında, nöropsikiyatrik semptomu olanların %77,8'inde görüldüğünü tanımladılar. Çalışmamızda 16 hastada (%36,4) KF halkası pozitif saptandı. KF halkası, karaciğer tutulumu olan hastaların %25,7'sinde, nörolojik tutulumu olanların %77,8'inde pozitif bulunmuştur. KF halkasının WH hastalığı için oldukça spesifik olduğu ancak WH dışı karaciğer hastalıklarında da sekonder bakır birikimine bağlı olarak nadir de olsa görülebileceği unutulmamalıdır.

Serum seruloplazmin konsantrasyonu WH'li hastaların %95'inde azalmıştır ve 20mg/dL'nin altındaki değerler WH'yi düşündürür (21). WH'li çocuk hastaların %15-36'sında seruloplazmin normal sınırlardadır (81). Bu nedenle serum seruloplazmini WH tanısını koymada veya tanıyı dışlamada tek başına kullanılamaz. Seruloplazmin, WH'de tipik olarak azalsa da protein kaybı olan diğer durumlarda, son dönem karaciğer yetmezliğinde, hiposeruloplazminemide ve WH için heterozigot olanlarda düşük olabilir. Ayrıca seruloplazmin bir akut faz reaktanı olduğundan inflamasyon ve

enfeksiyon durumlarında serum düzeyi normalden yüksek bulunabilir. Dhawan ve ark. (124), fulminan hepatik yetmezlikle başvuran 27 hastadan 4'ünde (%14,8) seruloplazmin konsantrasyonunu normal olarak bulmuştur. Yapılan bir başka çalışmada, Wilson hastalarının sadece 3'ünde (%11,5) seruloplazmin düzeyi normal bulunmuştur. Perman ve ark. (141) çalışmalarında 25 WH hastasının 7'sinde (%28) serum seruloplazminini normal bulmuştur. Çalışmamızda ise, seruloplazmin seviyesi 40 hastada (%90,9) düşük bulundu ve seruloplazmin değeri ortalaması $10,5 \pm 5,3$ mg/dL (1,9-30,3) olarak saptandı. Sonuçlarımız literatür ile uyumluydu.

Wilson Hastalığı'nda 24 saatlik idrarda bakır düzeyi artmıştır ve $100\mu\text{g/gün}$ 'ün üzerindeki değerler tanı için anlamlı kabul edilir (93). Özellikle çocukluk yaş grubunda hastaların %16-23'ünde bakır atılımı $100\mu\text{g/gün}$ 'ün altında bulunabilir (81). Çalışmamızda tüm hastaların 24 saatlik idrarda bakır atılımı değerlendirildi ve 38'inde (%86,3) yüksek saptandı. Kleine ve ark. (130) çalışmalarında WH hastalığı bulunan 28 Brezilyalı çocuğun 22'sinde (%78,5) bakır atılımını yüksek buldu. Nazer ve ark. (123) bakır atılımı test edilen 26 hastanın 21'inde (%84)'ünde 24 saatlik idrarda bakır atılımını yüksek buldu. Merle ve ark. (93) çalışmalarında 163 hastanın %87,1'inde 24 saatlik idrarda bakır atılımını artmış olarak buldular. Yapılan diğer çalışmalarda da hastaların %75,5- %89,5'unda bakır atılımının yüksek olduğu görüldü (70,107,125). Bulgularımız literatür bulguları ile benzerdi.

Erişkinlerde WH tanısı için çok kullanılmayan D-penisilamin uyarı testi, pediatrik yaş grubunda standardize edilmiştir ve tanısal amaçlı kullanılan yararlı testlerden biridir. D-penisilamin testinin amacı, şüpheli olgularda D-penisilamin şelasyonuna idrar bakır atılımı yanıtının değerlendirilmesidir. Yapılan bir çalışmada 57 çocuk hastanın 23'ünde (%40,4) D-penisilamin uyarı testi ile seruloplazmin düşüklüğü ve KF halkası olmayan 13 hastaya tanı konmuştur. (70). Müller ve ark. (142), 38 WH tanılı çocuk hasta ile yaptıkları prospektif kontrollü çalışmada hastaların 29'unda (%76) penisilamin uyarı testine yanıtın $1600\mu\text{g}/24\text{saat}$ 'in üzerinde olduğunu, testi negatif olan 9 hastadan 7'sinin ise taramayla tanı alan asemptomatik hastalar olduğunu bildirdi. Çalışmamızda 10 hastaya D-penisilamin uyarı testi uygulandı, 4'ünde (%40) idrar bakır atılımı $1600\mu\text{g/gün}$ üzerine çıktı. Testi negatif olan altı hastanın hepsi asemptomatik hasta grubunda idi. Asemptomatik hastaların birer tanesi aile taraması ve sitopeni, 2'si

splenomegali, 2'si transaminaz yüksekliği ile başvuran hastalardı. Çalışmamızda, D-penisilamin testi uyguladığımız hastalardan çoğunun asemptomatik olması nedeniyle testin hastaların ancak %40'ında pozitif bulunduğunu düşünmekteyiz. Çalışmalarda bu testin sensitivitesi %88,2, spesifitesi ise %98,2 olarak bildirilmiştir (124). Ancak asemptomatik hastalarda testin sensitivite ve spesifitesinin daha düşük olduğu ve asemptomatik hastalarda güvenilir bir test olmadığı bilinmektedir (143). Çalışma sonuçlarımız da bunu destekler niteliktedir.

Tanıda altın standart olarak kullanılan test karaciğer kuru bakır ağırlığının ölçümüdür. WH'de $250\mu\text{g/gr}$ 'nin üstündedir ancak $250\mu\text{g/gr}$ 'nin altında olması WH ihtimalini dışlamaz. Çalışmamızda karaciğer biyopsisi yapılan 33 hastanın 32'sinde karaciğer kuru bakır ağırlığı çalışıldı, 21'inde (%65,6) yüksek bulundu. Karaciğer kuru bakır ağırlığı ortalaması $615,9\pm 516,4\mu\text{g/gr}$ (9-2006) idi. İki hastada (%6,3) karaciğer kuru bakır ağırlığı $50\mu\text{g/g}$ 'den az bulundu. Bu hastalar transaminaz yüksekliğiyle başvurup biyopsi ile kronik hepatit histopatolojik tanısı konulan hastalardı ve birinde tanı genetik çalışmalarla konuldu. Karaciğer kuru bakır ağırlığı yüksek olmayan diğer 10 hastada tanı, diğer laboratuvar ve klinik bulgular ile desteklendi. Pediatrik WH hastalarının %50'sinde bakır içeriğinin $250\mu\text{g/gr}$ 'den az olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (125). Ferenci ve ark., 114 WH hastasından alınan karaciğer biyopsi örneklerinde hastaların 95'inde (%83,3) karaciğer bakır içeriğinin $250\mu\text{g/gr}$ 'den yüksek, 15'inde (%13,2) $50\text{-}250\mu\text{g/gr}$ arasında, 4'ünde (%3,5) $50\mu\text{g/gr}$ 'den az olduğunu gösterdi (90). Karaciğer bakır içeriğinin yaşla, fibrozisin derecesiyle ve boyanabilir bakırın varlığıyla korelasyonu olmadığını bildirdi (90). Örneklem hataları ile bakırın karaciğerdeki heterojen dağılımı nedeniyle 500 kata varan içerik farklılıklarına rastlanabilmektedir (143). Karaciğer kuru bakır ağırlık ölçümüyle ilgili Çin'de yapılan prospektif bir çalışmada ise standardize edilmiş ve uygun örneklemelerle, $209\mu\text{g/gr}$ kuru ağırlığın WH tanısı için eşik değeri sayılabileceği belirtilmiştir (144).

Biyopsi değerlendirmelerine göre, hastaların tanı anında yaklaşık yarısında siroz vardır (81). Iorio ve ark. biyopsi yaptıkları çalışmada, 97 WH'li çocuğun %46'sında portal fibrozis ve yağlanma, %24'ünde yağlanma, %16'sında siroz ve yağlanma olduğunu kaydetmişlerdir (132). Sanchez ve ark. da çalışmalarında portal fibrozis ve yağlanmanın en sık bulgu olduğunu belirtmiştir (107). Arıkan ve ark., hepatik tutulumu

olan hastaların %40,6'sında steatoz, %34,3'ünde kronik hepatit, %31,2'sinde siroz bulunduğunu bildirdi. Çalışmamızda ise en sık rastlanan bulgular kronik hepatit (%45,5), karaciğerde yağlanma (%18,2), presiroz ve siroz (%15,2) olarak tespit edildi. İzole steatoz oranı Iorio ve ark.'ın çalışmasına, kronik hepatit/siroz oranımız ise Arıkan ve ark.'ın çalışmasına yakındı. Kronik hepatit ve presiroz/siroz olgularının vakaların büyük kısmını oluşturması, hastalar karaciğer yetmezliğiyle başvurmasa bile karaciğer hasarının ve siroz gelişiminin erken çocukluk döneminde gerçekleştiğinin kanıtı olarak görülmelidir.

En sık görülen histopatolojik bulgular sırayla portal alanda mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu (%69,7), makrovesiküler yağlanma (%57,6), parankim nekrozu (%51,5) ve fibrozis (%48,5) idi. Kleine ve ark., 28 hastadan oluşan çalışmalarında en sık görülen histopatolojiyi 7 hastada siroz (%41,1), 6 hastada (%35,3) kronik hepatit olarak tanımlamışlar, karaciğer steatozunu sadece 2 hastada (%11,7) tespit etmişlerdir (130). Diğer bakır metabolizması bozukluklarının aksine WH'deki patoloji sıklıkla aşama olarak ilerler. Pilloni ve ark. (145), 35 yaş üstü İtalyan 11 WH hastasının biyopsi örneklerini steatoz (evre 1), arayüz hepatiti (evre 2), köprüleşme nekrozu (evre 3) ve siroz (evre 4) olarak ayırıp evre 1 ve 2'yi hafif-orta karaciğer değişiklikleriyle, evre 3 ve 4'ü ciddi karaciğer hasarıyla ilişkilendirdi. Johncilla ve Mitchell (146), kendi deneyimlerinde bu evrelerin iç içe geçtiğini belirttiler. Çalışmamızda da bu evrelerin iç içe geçtiği görüldü. WH'nin presirotik evrelerindeki değişiklikler minimal olsa da hepatoselüler dejenereatif değişiklikler, yağlı metamorfoz, periportal atipik lipofuscin birikimi ve vakuollü nükleuslar çoğu vakada bulunur. Bu bulguların her biri non-spesifik olarak nitelendirilse de hepsinin, özellikle de çocuk veya genç erişkinde birlikte bulunması akla WH'yi getirmelidir (147). Karaciğerdeki fazla bakırı tespit etmede histokimyasal boyalar güvenilir değildir. Bakır boyamada kullanılan rodanin ve bakır ilişkili proteini boyamada kullanılan orcein boyaları sadece lizozomal bakır komplekslerini gösterir ve kimyasal bakır düzeyleriyle ilişkisi olmaksızın pozitif ya da negatif olabilir (148). Çalışmamızda rhodanin ve orcein kullanılarak toplam 6 hastada (%18,1) bakır birikimi görüldü. Literatürde bu boyaların fokal bakır depolarını hastaların %10'undan azında boyadığı bildirilmektedir.

Çocuklarda en sık görülen WH formu hepatik formdur ve bizim çalışmamızda da hastaların %79,5'i hepatik tutulumla prezente olmuştu. Ekstrahepatik tutulum olarak, hastalarımızın %20,5'inde nörolojik tutulum, %36,4'ünde göz tutulumu tespit edilmiştir. Iorio ve ark. (132), 109 WH hastasının 6'sında (%6) nörolojik tutulum olduğunu, hepatik tutulumun hastaların 96'sında (%88,1) bulunduğunu belirtti. Yapılan çalışmalarla nörolojik semptomların tipik olarak hayatın 2. veya 3. dekadında başladığı, çocukluklarda ise daha çok adolesan dönemde ortaya çıktığı gösterilmiştir (77,129). Özçay ve ark.'larının 134 vakalık çalışmasında ortalama yaş nörolojik formda 12 yıldır, çalışmamızda ise 12,4 yıl olarak görüldü. Nörolojik tutulumu olan 9 hastanın 4'ünde hiçbir nörolojik belirti yokken bu hastaların beyin MRG'lerinde bilateral simetrik basal ganglia tutulumu tespit edildi. Van Wassenae-van Hall HN ve ark.'ın (149) yaptıkları çalışmada da semptomların başlangıcından önce bazı hastaların beyin MRG'lerinde önemli anormalliklerin olabileceği saptanmıştır.

Karın ultrasonografi WH tanısıyla izlenen tüm hastalara uygulandı. %15,9'unun normal olduğu görüldü. Ultrasonografide en sık saptanan bulgular sırayla, splenomegali (%54,5), hepatomegali (%47,7), hepatosplenomegali (%29,5) ve karaciğer parankim heterojenitesi (%27,3) idi. Ortalama yaşın 16 olduğu 28 WH olgusu üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, karaciğere yönelik yapılan ultrasonografide en sık rastlanan bulgulardan ilk 3'ü arasında çalışmamızdaki ile benzer şekilde karaciğer parankim ekojenitesinde artışın ve splenomegalinin yer aldığı görüldü (150). Corda ve ark. WH bulunan 8 hastanın karaciğer USG'sinde hepatomegali, kontür düzensizliği, artmış ekojenite ve rejenerasyon nodülleri tanımladılar. Akpınar, uzmanlık tezinde WH tanılı 28 hastanın yapılan karaciğer ultrasonografisinde parankim heterojenitesi (%92,9), kontür düzensizliği (%85,7) ve splenomegali (%78,6) olduğunu bildirdi, hepatomegali hastaların %21'inde vardı. Bu nedenle hepatomegali ve/veya splenomegali, parankim heterojenitesiyle gelen bir çocukta ayırıcı tanılar açısından WH akılda tutulmalıdır. Safra kesesinde taş saptanan sadece bir hastamız (%2,3) olmasına rağmen, çocuklarda ilk prezentasyon şekli de olabileceğinden safra taşı bulunan çocuklar WH yönünden araştırılmalıdır.

Hastalardaki portal hipertansiyon varlığı, doppler USG ve endoskopi yapılarak incelendi. Buna göre, doppler USG yapılan hastaların %36,3'ünde endoskopi yapılan

hastaların %43,7'sinde portal hipertansiyon bulgularına rastlandı. Toplamda hastaların %34,1'i portal HT tanısı aldı. Hastaların hiçbirinde varis kanaması gözlenmedi. Literatürde pediatrik WH hastalarında portal HT sıklığını ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Kırsaçlıoğlu ve ark'ın (125) çalışmasında endoskopi yapılan 9 hastanın 5'inde (%55.6) ortalama 2.-3. derece özeagus varisi bulunduğu bildirildi.

Hastalara başlanan tedaviler incelendiğinde, tüm hastalara bakırdan fakir diyet önerildi. Hastalarımızda tercih edilen tedavi, şelatör bir ajan olan D-penisilamin (%97,7) ve çinkodan (%100) oluşan kombine tedavi idi. Hastaların 9'una (%20,5) trientin tedavisi verildi. Trientin tedavisi, nörolojik tutulumu olup semptomatik olan 5 hastada ilk seçenek olarak başlandı. Çalışmamızla benzer şekilde Yüce ve ark. (126) çalışmalarında hepatik tutulumu olan WH'li hastalarda D-penisilamin ve çinkodan oluşan kombine tedaviyi tercih etmiştir. Güncel tedavi rehberleri, bakır şelatörleri ve/veya çinko kullanımını önermektedir. Son yıllarda WH tedavisini başlangıç tedavisi ve devam tedavisi olarak ikiye ayıran bir yaklaşım da mevcuttur. Bu yaklaşımın dayanağını, daha etkili olan şelatör ajanlarla tedavinin başlanmasının ardından, daha düşük dozla veya çinko gibi alternatif bir tedaviyle bakır dengesini sağlamanın yeterli olabileceği düşüncesi oluşturmaktadır. Çinko tuzları asemptomatik hastaların ve sadece nörolojik tutulumlu hastaların tedavisinde primer ilaç olarak kullanılabilmektedir ancak monoterapi şeklindeki bu kısıtlı kullanımı bile halen tartışmalıdır. Weiss ve ark (151), 288 WH tanılı hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri kohort çalışmalarında, hepatik tutulumda şelatör tedavinin çinko tedavisinden daha etkili olduğunu, çinko tedavisine yanıt vermeyenlere başlanan şelatör tedaviyle hepatik düzelmenin sağlanabildiğini bildirdiler. Ranucci ve ark. (152), 42 hastada yaptıkları çalışmalarında hepatik tutulumlu hastalardan 15'ine ilk tercih olarak çinko monoterapisi başlamış ve 13'ünde (%87) hastalığın kontrol altına alındığını, iki hastada ise tedavi uyumsuzluğu bulunduğunu saptamıştır. D-penisilamin veya kombinasyon tedavisinden fayda görmeyen hastaların %60'ında, çinko başlandıktan sonra düzelmenin görüldüğünü bildirdiler. Pediatrik hastalarda genel görüş, çinkonun asemptomatik hastalarda ve idame tedavisinde kullanılabileceği yönündedir (153).

Çalışmaya alınan hastaların 9'unda (%20,5) D-penisilamine bağlı yan etkiler görüldü. En sık görülen yan etkiler, proteinüri (%36,4) ve sitopeni idi (%27,2). Birer

hastada artrit, kaşıntı, hematüri, myopati görüldü. Sitopenisi bulunan 3 hastadan ikisinde, sitopeninin yanında başka bir yan etki (bir hastada proteinüri, diğer hastada miyopati) bulunmakta idi. D-penisilaminin yan etkisi nedeniyle izlemde üç hastada trientin tedavisine geçildi. Diğer hastalarda ilaç dozunun azaltımıyla yan etkilerin ortadan kalktığı gözlemlendi. Vega ve ark. (154), D-penisilamine bağlı yan etkilerin daha çok tedavinin başlangıcında ve hastaların %10-20'sinde gözlemlendiğini bildirdi. Weiss ve ark. (121), penisilamin kullanan hastaların %31,6'sında yan etkiler nedeniyle tedavinin kesildiğini, en sık görülen yan etkilerin nefrotoksisite, hematolojik anormallikler ve elastoze perforans serpiginosa olduğunu bildirdi. En sık görülen yan etkilerin sitopeni ve proteinüri olması nedeniyle düzenli olarak tam kan sayımı ve üriner protein kontrolü (dipstick) önerilmektedir (47,120).

Hastalar ilk 3 ay aylık, daha sonra 6 ay ve yıllık kontrollerle izleme alındı. Hastaların tedaviye olan yanıtları; başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları ve laboratuvar bulguları açısından incelendi. Transaminazlarda en az yarıdan fazla düşme, düzelme olarak değerlendirildi. 3., 6., 12. ay ve son kontrollerindeki değerlendirmelerde hastaların yakınmalarının %30,8-%34,1 oranında, fizik muayene bulgularının %4,8-%7,7 oranında gerilediği görüldü. Laboratuvar değerlerindeki düzelme, 3. ayda %73,8, 6. ayda %81, 12. ayda %80,5 ve son kontrolde ise %66 idi. Hastaların başvuru yakınmalarındaki, fizik muayene bulgularındaki ve laboratuvar değerlerindeki düzelme oranlarının dönemsel farklılıklar göstermediği tespit edildi. Hastaların ilk ve son değerlendirilmelerindeki yakınmalar, fizik muayene ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında ise sırasıyla %38,5, %12,8 ve %78,6 oranında düzelme izlendiği görüldü. WH'nin erken fazında; halsizlik, karın ağrısı ve hepatomegali gibi klinik bulgulardan ziyade transaminaz seviyelerinin tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde daha güvenilir bir parametre olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (132,155). Çalışmamızda da şikayet ve fizik muayene bulgularındaki düzelmenin bu nedenle daha az oranda gerçekleştiği düşünüldü.

Laboratuvar değerlerinin zaman içinde gösterdikleri değişimler incelendiğinde tüm laboratuvar değerlerinin anlamlı derecede düzelme gösterdiği tespit edildi. 28 WH'li çocuk hastanın 26'sına D-penisilamin ve vit B6 tedavisi başlandığı Kleine ve ark.'ın çalışmalarında, iki hastada (%7,7) yan etkiler nedeniyle trientin ve çinko tedavisine

geçildi ve 5 hastada enzimler düşmediği için D-penisilamin tedavisine çinko tedavisi eklendi. Bu tedavi yöntemiyle çalışmamızdaki ile benzer şekilde laboratuvar değerlerinde anlamlı düşmeler bildirildi (130).

Asemptomatik hastalarda da ilk ve son değerlendirmelerdeki laboratuvar ölçümleri karşılaştırıldığında, AST, ALT ve GGT ölçümlerinin çalışmanın başlangıcı ve sonu arasında anlamlı olarak düşüş gösterdiği tespit edildi. Semptomatik hastalarla karşılaştırıldığında asemptomatik hastalarda ciddi karaciğer hastalığı bulgularından (bilirubin yüksekliği, albumin düşüklüğü, uzamış PT, asit vb) koagülopatinin bulunmayışı, hastalığın asemptomatik dönemde teşhisinin ve erken tedavisinin prognoz üzerine olumlu etkisiyle ilişkili olabileceğini düşündürdü. Aynı zamanda transaminazlarda ve koagülasyon parametrelerindeki düşüş, WH için verdiğimiz tedavinin etkili olduğunu gösterdi.

Karaciğer enzimlerinin en erken normale dönme süresi değerlendirildiğinde, en az 12 ay süreyle takibi yapılan 42 hastadan 8'inin (%19) 3 ay, 16'sının (%38,1) 6 ay, 3'ünün (%7,1) 9 ay, 10'unun (%23,8) 12 ay içinde ve 3 hastanın da (%7,1) 12. aydan sonra karaciğer enzimlerinin istenen seviyelere gerilediği tespit edildi. Her ne kadar Iorio ve ark. (132), penisilamin tedavisi başladıkları hastaların %64'ünde ortalama 17 ayda karaciğer enzimlerinin normalde döndüğünü bildirirse de başarılı bir tedaviyle, tedavinin başlangıcından 3-12 ay sonrasında biyokimyasal çalışmaların normale döndüğü bilinmektedir (21).

İzlem süresi boyunca hastalardan 32'sinin (%72,7) tedavi uyumunun tam, 12'sinin (%27,3) tedavi uyumunun iyi olmadığı görüldü. Iorio ve ark. (132), hastaların %10'unda tedaviye uyumsuzluktan şüphelenmiştir. Çalışmamızdaki nispeten yüksek uyumsuzluğun, hastaların her vizitinde tedaviye uyum açısından dikkatle sorgulanmasından ve tek sefere mahsus olsa bile bu durumun değerlendirmeye alınmasından kaynaklandığı düşünüldü. Son değerlendirmelere göre 25 hastanın (%56,8) hala takiplerine devam ettiği, 17 hastanın (%38,6) takipten çıktığı ve 2 hastanın da (%4,5) takiplerinin 25. ayında (12yaş 3 ay) ve 54. ayında (17yaş 11 ay) ex olduğu görüldü. Ölümle sonuçlanan iki vakamızın da ağır santral sinir sistemi tutulumu mevcuttu, birinin tedaviye uyumsuz olduğu görüldü. Uygulanan tedaviden bağımsız

olarak medikal tedaviye uyumsuzluk veya ilacın kesilmesi, dirençli hepatik dekompanseasyon ile ilişkilidir (7).

Fulminan hepatik yetmezlik tablosunda başvuran bir hastanın başvuru değerlerinin AST:120,2U/L, ALT:30,4U/L, GGT:333.5U/L, ALP:31U/L, aPTT:44,2sn, PT:24,2sn, INR:2,08, Total bilirubin:34,3mg/dL, Direkt bilirubin:33,1mg/dL olduğu görüldü. Serum seruloplazmin düzeyi:9,2mg/dL, AST/ALT:3,95 (>2,2), ALP/Total bilirubin:0,9 (<4) olan hastada WH düşünüldü. Hasta, transplantasyon ihtiyacı nedeniyle hızla nakil merkezine sevk edildi. Post-transplantasyon karaciğerine ulaşılamayan hasta, tanı kriterlerini karşılamadığı için çalışmaya alınmadı.

Sonuç olarak, karaciğer, göz, beyin ve böbreklerde bakır birikimi ve bunun yarattığı hasarla ilişkili seyreden WH, çocukluk yaş grubunda daha çok hepatik formda görülmektedir. Akraba evliliğinin hala yüksek olduğu ülkemizde WH karşımıza önemli bir sorun olarak çıkmaktadır. Her ne kadar tedavi ile sağaltılabilir bir hastalık olsa da fulminan seyirli olgularda karaciğer transplantasyonu tek çaredir. Erken tanı ve uygun tedavi WH için çok önemlidir. Çalışmamızda da gösterdiğimiz gibi, hastaların asemptomatik olduğu erken dönemde tanı alma şansı gün geçtikçe artmaktadır. Ayrıntılı, dikkatli bir öykü, fizik inceleme bulguları ve transaminaz yüksekliği ile hastalığın akla getirilmesi erken tanı şansını arttıracaktır.

6.SONUÇLAR

- Çalışmaya 39 aileden 44 hasta alındı. 23'ü erkek (%52,3) ve 21'i kız (%47,7) idi.
- Hastaların başvuru anındaki ortalama yaşı $10,22 \pm 3,37$ yıl (3,4-16,3), tanıda ortalama yaşı ise $10,51 \pm 3,42$ (3,4-16,4) yıl olarak saptandı.
- Hastaların %11,4'ü 5 yaşından önce tanı aldı.
- Hastaların 24'ü (%54,5) aktif şikayetler ile (semtomatik), 20'si (%45,5) ise herhangi bir yakınması olmadan (asemptomatik); tarama için ya da tesadüfen saptanan hastalardı.
- Semptomatik ve asemptomatik hastalar yaş ve cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında, yaş ve cinsiyetleri arasında fark olmadığı görüldü.
- Başvuru anındaki yakınmalar incelendiğinde; 14 hastada (%31,8) karın ağrısı, 9'unda (%20,5) karın şişliği, 8'inde (%18,2) halsizlik, 4'er hastada (%9,1) kusma, burun kanaması ve sarılık, 3'er hastada (%6,8) nörolojik bulgular ve ödem olduğu tespit edildi.
- 5 yaşın altındaki 5 hastadan (%11,4) sadece 1'i aktif yakınmayla başvurdu, 1'i aile taraması nedeniyle, 3'ü ise transaminaz yüksekliği nedeniyle refere edildi.
- Başvuru anında aktif yakınması olmayan (asemptomatik) hastalar değerlendirildiğinde, 11 hasta (%25,0) transaminaz yüksekliği, 6 hasta (%13,6) aile taraması, 2 hasta (%4,5) tesadüfen saptanan splenomegali ve 1 hasta da (%2,3) bisitopeni ile başvurmuştu.
- Özgeçmiş ve soy geçmişleri değerlendirmelerinde; hastaların %59,1'inde anne-baba akrabalığı, %25'inde kardeşle hastalık öyküsü, %4,5'inin anne-babalarında hastalık öyküsü ve %22,7'sinin ailesinde karaciğer hastalığı öyküsü bulunduğu saptandı.
- Hastaların WH'ye eşlik eden hastalıkları incelendiğinde, birer hastada FMF, akromegali, safra taşı, yüzde hemanjiom ve spina bifida occulta saptandığı görüldü.
- Hastaların fizik incelemelerinde; 22'sinde (%50) hepatomegali, 18'inde (%40,9) splenomegali, 5 hastada (%11,4) asit, 4'ünde (%9,1) sarılık, 3'er hastada (%6,8)

nörolojik bulgular ve ödem, 1'er (%2,3) hastada ise clubbing ve caput medusa saptandı.

- Nörolojik bulgusu olan hastalarda dizartri (%4,6) ve ağızdan salya akması (%2,3) mevcuttu.
- Başvuru anında 43 hastada (%97,7) AST yüksekliği, 39 hastada (%88,6) ALT yüksekliği, 26 hastada (%59,1) GGT yüksekliği mevcuttu. Hastaların 24'ünde (%54,5) INR uzaması, 13'ünde (%29,5) albumin düşüklüğü, 10'unda (%22,7) total bilirubin yüksekliği, 13'ünde (%29,5) direkt bilirubin yüksekliği saptandı
- Hastaların hemoglobin ortalaması $12,02 \pm 1,48$ gr/dL, trombosit sayım ortalaması 252 ± 138 bin/uL (35-527) idi. 12 hastada (%27,3) trombositopeni saptandı.
- Tanı anında hastaların 3'ünde (%6,8) mikroskopik hematüri mevcuttu. Bu hastaların kontrol örneklerinde hematüri saptanmadı ve renal tutulumla ilişkilendirilmedi.
- Semptomatik hastalarla asemptomatik hastaların başvuru anındaki ortalama AST, ALT, GGT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, aPTT, PT ve INR düzeyleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı idi.
- Seruloplazmin seviyesi hastaların %90,9'ında düşük bulundu, ortalama seruloplazmin değeri $10,5 \pm 5,3$ mg/dL (1,9-30,3) olarak saptandı. Tüm hastalarda 24 saatlik idrarda bakır atılımı ölçüldü, %86,3'ünde yüksek bulundu. 10 hastaya D-penisilamin uyarı testi uygulandı, 4'ünde (%40) idrar bakır atılımının 1500 µg/gün üzerine çıktığı görüldü.
- Karaciğer biyopsisi yapılan 33 hastanın 32'sinde karaciğer kuru bakır ağırlığı çalışıldı, 21'inde (%65,6) yüksek bulundu. Karaciğer kuru bakır ağırlığı ortalaması $615,9 \pm 516,4$ µg /gr (9-2006) idi.
- 16 hastada (%36,4) KF halkası pozitif saptandı.
- Hastaların 18'sinde (%40,9) ekstrahepatik tutulum saptandı. Tüm hastaların 9'unda nörolojik tutulum (%20,5) tespit edildi. Bu hastaların 3'ünde başvuru anında nörolojik şikayetler mevcuttu, iki hastada izlemde nörolojik tutulum gelişti, nörolojik şikayeti olmayan 4 hastada (asemptomatik) beyin MRG ile nörolojik tutulum gösterildi.
- On altı hastaya (%36,4) beyin MRG yapıldı. Bu hastaların 7'sinde (%43,7) normal bulgular tespit edildi, 9 hastada (%56,3) ise bazal ganglia tutulumu

mevcuttu. Beyin MRG tutulumu olan 9 hastanın 5'inde nörolojik bulgular, 7'sinde Kayser-Fleischer halkası vardı.

- Karın ultrasonografi WH tanısıyla izlenen tüm hastalara uygulandı. Ultrasonografide en sık saptanan bulgular sırayla, splenomegali, hepatomegali, karaciğer parankim heterojenitesinde artış idi, hastaların % 15,9'unda herhangi bir bulgu saptanmadı.
- Radyolojik ve endoskopik incelemelerle 44 hastanın toplam 15'ine (%34,1) portal hipertansiyon tanısı konuldu.
- Karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda en sık görülen histopatolojik tanılarsırayla; kronik hepatit, karaciğerde yağlanma ve presiroz/siroz idi.
- Biyopsilerde en sık görülen histopatolojik bulgular sırayla, portal alanda mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, makrovesiküler yağlanma ve parankim nekrozu idi. Rodanin (n=4) ve orcein (n=2) yöntemleri ile hastaların %18,1'inde bakır birikimi görüldü.
- Tedavide tüm hastalara bakırdan fakir diyet önerildi. Hastaların tümüne çinko tedavisi, 43'üne (%97,7) D-penisilamin ve 9'una (% 20,5) trientin tedavisi verildi.
- Hastaların 9'unda (%20,5) D-penisilamine bağlı yan etki görüldü. En sık görülen yan etkiler, proteinüri ve sitopeni idi.
- Hastalar ilk 3 ay aylık, daha sonra 6 ay ve yıllık kontrollerle izleme alındı. Hastaların yapılan 3. ay değerlendirmelerinde hastaların %33,3'ünün başvuru yakınmalarının, %7,1'inin fizik muayene bulgularının ve %73,8'inin laboratuvar değerlerinin düzeldiği tespit edildi. Bu düzelme oranlarının, 6. ay değerlendirmesinde sırasıyla %31, %4,8 ve %81; 12. ay değerlendirmesinde %34,1, %7,3 ve %80,5; son görüşmede yapılan değerlendirmede ise %30,8, %7,7 ve %66 olduğu görüldü.
- Hastaların ilk ve son değerlendirilmelerindeki yakınmalar, fizik muayene ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında ise sırasıyla %38,5, %12,8 ve %78,6 oranında düzelme izlendiği görüldü.
- Hastaların başvuru yakınmalarındaki, fizik muayene bulgularındaki ve laboratuvar değerlerindeki düzelme oranlarının dönemsel farklılıklar göstermediği tespit edildi.

- Laboratuvar değerlerinin zaman içinde gösterdiği değişimler incelendiğinde AST, ALT, GGT, ALP, aPTT, INR, albümin, hemoglobin, hematokrit ve platelet değerlerinin anlamlı derecede değişim tespit edildi.
- Aseptomatik hastalarda, AST, ALT ve GGT lmlerinin çalışmanın başlangıcı ve sonu arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak düştüğü tespit edildi.
- Semptomatik hastalarda AST, ALT, GGT ve INR lmlerinin çalışmanın başlangıcı ve son takip arasında istatistiksel olarak anlamlı dşş gösterdiği tespit edildi.
- En az 12 ay süreyle takibi yapılan 42 hastadan 8'inin (%19) 3 ay, 16'sının (%38,1) 6 ay, 3'ünün (%7,1) 9 ay, 10'unun (%23,8) 12 ay içinde ve 3 hastanın da (%7,1) 12. aydan sonra karaciğer enzimlerinin istenen seviyelere gerilediği tespit edildi.
- İzlem süresi boyunca hastalardan %72,7'sinin tedavi uyumu tam, 12'sinin (%27,3) tedavi uyumunun iyi olmadığı görüldü.
- Son değerlendirmelere göre 25 hastanın (%56,8) hala takiplerine devam ettiği, 17 hastanın (%38,6) takipten çıktığı ve 2 hastanın da (%4,5) ex olduğu görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Kinnier Wilson SA. Progressive lenticular degeneration : A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. The Lancet. 1912;179(4626):1115-9.
2. Compston A. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver, by S. A. Kinnier Wilson, (From the National Hospital, and the Laboratory of the National Hospital, Queen Square, London) Brain 1912: 34; 295-509. Brain. 2009;132:1997-2001.
3. Glazebrook AJ. Wilson's disease. Edinburgh Med J. 1945;52:83-7.
4. Mandelbrote BM, Stanier MW, Thompson RHS, et al. Studies on copper metabolism in demyelinating diseases of the central nervous system. Brain. 1948;71:212-28.
5. Cumings JN. The Copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepato-lenticular degeneration. Brain. 1948;71:410-5.
6. Pfeiffer R. Wilson's Disease. Seminars in Neurology. 2007;27:123-32.
7. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. The Lancet Neurology. 2015;14:103-13.
8. Walshe JM. The conquest of Wilson's disease. Brain. 2009;132:2289-95.
9. Scheinberg IH, Gitlin D. Deficiency of Ceruloplasmin in Patients with Hepatolenticular Degeneration (Wilson's Disease). Science. 1952;116:484-5.
10. Bearn A, Kunkel H, Biochemical abnormalities in Wilson's disease. J Clin Inv.; 1952;31:616-616.
11. Frommer D. Defective biliary excretion of copper in Wilson's disease. Gut. 1974;15:125-9.
12. Coffey AJ, Durkie M, Hague S, et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. Brain. 2013;136:1476-1487.
13. <http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/database.asp>.
14. Balistreri WF, Carey RG. Wilson's Disease. In: Kleigman RM, Stanton BF, Behrman eds. Nelson Textbook of Pediatrics 19th edition Philadelphia Saunders Elsevier; 2011;pp 1391-2.
15. Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease. Hepatology. 1990;12:1234-9.
16. Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilson's disease in: R Wright, KGM Alberti, S Karran eds, Liver and Biliary Disease. Bailliere Tindall, London 1985:949-961.

17. Park R, McCabe P, Fell G, Russell R. Wilson's disease in Scotland. *Gut*. 1991;32:1541-5.
18. Ohura T, Abukawa D, Shiraishi H, et al. Pilot study of screening for Wilson disease using dried blood spots obtained from children seen at outpatient clinics. *J Inherit. Metab. Dis*. 1999;22(1):74-80.
19. Hahn SH, Lee SY, Jang Y-J, et al. Pilot study of mass screening for Wilson's disease in Korea. *Mol. Genet. Metab*. 2002;76:133-6.
20. Antonietta Z, Olympia M, Lepori MB, et al. High incidence and allelic homogeneity of Wilson disease in 2 isolated populations: a prerequisite for efficient disease prevention programs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:334-8.
21. Rosencrantz R, Schilsky M. Wilson Disease: Pathogenesis and Clinical Considerations in Diagnosis and Treatment. *Semin Liver Dis*. 2011;31:245-59.
22. Scheiber IF, Mercer JFB, Dringen R. Metabolism and functions of copper in brain. *Progress in Neurobiology*. 2014;116:33-57.
23. Angelova M, Asenova S, Nedkova V, Koleva-Kolarova R. Copper in the human organism. *Trakia J Sci*. 2011;9:88-98.
24. Puig S, Thiele DJ. Molecular mechanisms of copper uptake and distribution. *Curr Opin Chem Biol* 2002;6:171-80.
25. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc*. 2001;101:294-301.
26. Sadhra SS, Wheatley AD, Cross HJ. Dietary exposure to copper in the European Union and its assessment for EU regulatory risk assessment. *Sci Total Environ*. 2007;374:223-34.
27. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology. Copper. *Biomed Pharmacothe*. 2003;57:386-98.
28. Gibson RS. Principles of nutritional assessment: Oxford university press, USA; 2005.
29. Linder M. Biochemistry of copper, 1991. Plenum Press, New York; 1991.
30. Freedman JH, Ciriolo MR, Peisach J. The role of glutathione in copper metabolism and toxicity. *J Biol Chem*. 1989;264:5598-605.

31. Steinebach O, Wolterbeek HT. Role of cytosolic copper, metallothionein and glutathione in copper toxicity in rat hepatoma tissue culture cells. *Toxicology*. 1994;92:75-90.
32. Suzuki KT, Akira K, Hiroyuki S, Hiroshi K. Uptake of copper from the bloodstream and its relation to induction of metallothionein synthesis in the rat. *Comp Biochem Physiol C*; 989;94:93-7.
33. Johnson MA, Fischer JG, Kays SE. Is copper an antioxidant nutrient? *Critical Reviews in Food Sci Nutr*. 1992;32:1-31.
34. JR. T. Modern Nutrition in Health and Disease. Lippincott Williams & Wilkins. 2006:286-99.
35. Lee J, Prohaska JR, Thiele DJ. Essential role for mammalian copper transporter Ctr1 in copper homeostasis and embryonic development. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2001;98:6842-7.
36. Kuo Y-M, Zhou B, Cosco D, Gitschier J. The copper transporter CTR1 provides an essential function in mammalian embryonic development. *Proc Natl. Acad. Sci*. 2001;98:6836-41.
37. Maryon EB, Molloy SA, Ivy K, et al. Rate and regulation of copper transport by human copper transporter 1 (hCTR1). *J Biol. Chem*. 2013;288:18035-46.
38. Zhou B, Gitschier J. hCTR1: A human gene for copper uptake identified by complementation in yeast. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*. 1997;94:7481-6.
39. Van den Berghe Peter VE, Folmer Dineke E, et al. Human copper transporter 2 is localized in late endosomes and lysosomes and facilitates cellular copper uptake. *Biochemical Journal*. 2007;407:49-59.
40. Picard V, Govoni G, Jabado N, Gros P. Nramp 2 (DCT1/DMT1) expressed at the plasma membrane transports iron and other divalent cations into a calcein-accessible cytoplasmic pool. *J Biol. Chem*. 2000;275:35738-45.
41. Larin D, Mekios C, Das K, Ross B, et al. Characterization of the interaction between the Wilson and Menkes disease proteins and the cytoplasmic copper chaperone, HAH1p. *J Biol. Chem*. 1999;274:28497-504.
42. Campbell CH, Brown R, Linder MC. Circulating ceruloplasmin is an important source of copper for normal and malignant animal cells. (BBA)-Gene Subjects. 1981;678:27-38.

43. Lee SH, Lancey R, Montaser A, Madani N, Linder MC. Ceruloplasmin and copper transport during the latter part of gestation in the rat. *Exp Biol and Med.* 1993;203:428-39.
44. Liu N, Lo LS, Askary SH, Jones L, et al. Transcuprein is a macroglobulin regulated by copper and iron availability. *J Nutr Biochem.* 2007;18:597-608.
45. Linder MC, Wooten L, Cerveza P, et al. Copper transport. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:965S-71S.
46. Loudianos G, Gitlin JD, editors. Wilson's disease. *Seminars in liver disease;* 1999.
47. Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease. *The Lancet.* 2007;369:397-408.
48. Klomp LW, Lin S-J, Yuan DS, et al. Identification and functional expression of HAH1, a novel human gene involved in copper homeostasis. *J Biol. Chem.* 1997;272:9221-6.
49. Culotta VC, Klomp LW, Strain J, et al. The copper chaperone for superoxide dismutase. *J Biol Chem.* 1997;272:23469-72.
50. Amaravadi R, Glerum DM, Tzagoloff A. Isolation of a cDNA encoding the human homolog of COX17, a yeast gene essential for mitochondrial copper recruitment. *Hum. Genet.* 1997;99:329-33.
51. Glerum DM, Shtanko A, Tzagoloff A. Characterization of COX17, a yeast gene involved in copper metabolism and assembly of cytochrome oxidase. *J Biol Chem* 1996;271:14504-9.
52. Scott KC, Turnlund JR. Compartmental model of copper metabolism in adult men. *J Nutrl Biochem.* 1994;5:342-50.
53. Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL, Scott KC. Copper absorption, excretion, and retention by young men consuming low dietary copper determined by using the stable isotope ⁶⁵Cu. *Am Journal Clin. Nutr.* 1998;67:1219-25.
54. Yamaguchi Y, Heiny ME, Suzuki M, Gitlin JD. Biochemical characterization and intracellular localization of the Menkes disease protein. *Proc. Natl Acad. of Sci..* 1996;93:14030-5.

55. Dierick HA, Adam AN, Escara-Wilke JF, Glover TW. Immunocytochemical localization of the Menkes copper transport protein (ATP7A) to the trans-Golgi network. *Hum. Mol. Gen.* 1997;6:409-16.
56. Petris M, Mercer J, Culvenor J, et al Ligand-regulated transport of the Menkes copper P-type ATPase efflux pump from the Golgi apparatus to the plasma membrane: a novel mechanism of regulated trafficking. *The EMBO Journal.* 1996;15:6084.
57. Schaefer M, Hopkins RG, Failla ML, Gitlin JD. Hepatocyte-specific localization and copper-dependent trafficking of the Wilson's disease protein in the liver. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* 1999;276:G639-G46.
58. Roelofsen H, Wolters H, Van Luyn MJ, et al Copper-induced apical trafficking of ATP7B in polarized hepatoma cells provides a mechanism for biliary copper excretion. *Gastroenterology.* 2000;119:782-93.
59. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet.* 1993;5:327-37.
60. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet.* 1993;5:344-50.
61. Sato M, Gitlin J. Mechanisms of copper incorporation during the biosynthesis of human ceruloplasmin. *J Biol. Chem.* 1991;266:5128-34.
62. Harris ZL, Takahashi Y, Miyajima H, et al. Aceruloplasminemia: molecular characterization of this disorder of iron metabolism. *Proc. Nat.l Acad Sci.* 1995;92:2539-43.
63. Gu M, Cooper J, Butler P, Walker A, et al. Oxidative-phosphorylation defects in liver of patients with Wilson's disease. *The Lancet.* 2000;356:469-74.
64. Lang PA, Schenck M, Nicolay JP, et al. Liver cell death and anemia in Wilson disease involve acid sphingomyelinase and ceramide. *Nature Medicine.* 2007;13:164-70.
65. Alt E, Sternlieb I, Goldfischer S. The cytopathology of metal overload. *Int J Exp. Pathol.* 1989;31:165-88.
66. Sternlieb I. Mitochondrial and fatty changes in hepatocytes of patients with Wilson's disease. *Gastroenterology.* 1968;55:354-67.

67. Müller T, Langner C, Fuchsbichler A, et al. Immunohistochemical analysis of Mallory bodies in Wilsonian and non-Wilsonian hepatic copper toxicosis. *Hepatology*. 2004;39:963-9.
68. Strand S, Hofmann WJ, Grambihler A, et al. Hepatic failure and liver cell damage in acute Wilson's disease involve CD95 (APO-1/Fas) mediated apoptosis. *Nat Medicine*. 1998;4:588-93.
69. Goldfischer S, Sternlieb I. Changes in the distribution of hepatic copper in relation to the progression of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *American J Pathol*. 1968;53:883.
70. Manolaki N, Nikolopoulou G, Daikos GL, et al. Wilson disease in children: analysis of 57 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:72-7.
71. Abuduxikuer K, Li L-T, Qiu Y-L, et al. Wilson disease with hepatic presentation in an eight-month-old boy. *World J Gastroenterol : WJG*. 2015;21(29):8981-4.
72. Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, Schilsky M. Wilson disease in septuagenarian siblings: raising the bar for diagnosis. *Hepatology*. 2005;41:668-70.
73. Ala A, Schilsky ML. Wilson disease: pathophysiology, diagnosis, treatment, and screening. *Clin Liver Dis*. 2004;8:787-805.
74. Walshe J. Wilson's disease presenting with features of hepatic dysfunction: a clinical analysis of eighty-seven patients. *QJM*. 1989;70:253-63.
75. Gitlin JD. Wilson disease. *Gastroenterology*. 2003;125:1868-77.
76. Ferenci P, Członkowska A, Merle U, et al. Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology*. 2007;132:1294-8.
77. Saito T. Presenting symptoms and natural history of Wilson disease. *Eur J Pediatr*. 1987;146:261-5.
78. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N. Y. Acad. Sci*. 2010;1184:173-87.
79. Oder W, Grimm G, Kollegger H, et al. Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a prospective study of 45 cases. *J Neurol*. 1991;238:281-7.
80. Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology*. 2003;37:1475-92.

81. Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. *Journal of Hepatology*. 2012;56:671-85.
82. Yüce A, Koçak N, Gürakan F, Özen H.: Wilson's Disease Presented with Fulminating Hepatic Failure in Children. *Dig. Dis. Sci*. 2000;45:704.
83. Steindl P, Ferenci P, Dienes H, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology*. 1997;113:212-8.
84. Walia B, Singh S, Marwaha R, Bhusnurmath S, Dilawar J. Fulminant hepatic failure and acute intravascular haemolysis as presenting manifestations of Wilson's disease in young children. *J Gastroenterol Hepatol* 1992;7:370-3.
85. Hartleb M, Zahorska-Markiewicz B, Ciesielski A. Wilson's disease presenting in sisters as fulminant hepatitis with hemolytic episodes. *Am J Gastroenterol*. 1987;82.
86. Kiss J, Berman D, Thiel D. Effective removal of copper by plasma exchange in fulminant Wilson's disease. *Transfusion*. 1998;38:327-31.
87. Korman JD, Volenberg I, Balko J, et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology*. 2008;48:1167-74.
88. Huster D. Wilson disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2010;24:531-9.
89. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008;47:2089-111.
90. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2005;3:811-8.
91. Bruha R, Marecek Z, Pospisilova L, et al. Long-term follow-up of Wilson Disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation. *Liver International*. 2011;31:83-91.
92. Pfeiffenberger J, Gotthardt DN, Herrmann T, et al. Iron metabolism and the role of HFE gene polymorphisms in Wilson disease. *Liver International*. 2012;32(1):165-70.
93. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, et al. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut*. 2007;56:115-20.
94. Walshe JM, Waldenström E, Sams V, et al. Abdominal malignancies in patients with Wilson's disease. *QJM*. 2003;96:657-62.

95. Wilkinson M, Portmann B, Williams R. Wilson's disease and hepatocellular carcinoma: possible protective role of copper. *Gut*. 1983;24:767-71.
96. Kodama H, Okabe I, Yanagisawa M, et al. Does CSF copper level in Wilson disease reflect copper accumulation in the brain? *Pediatric Neurology*. 1988;4:35-7.
97. Hartard C, Weisner B, Dieu C, Kunze K. Wilson's disease with cerebral manifestation: monitoring therapy by CSF copper concentration. *J Neurol*. 1993;241:101-7.
98. Svetel M, Potrebić A, Pekmezović T, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Parkinsonism Related Dis*. 2009;15:772-5.
99. Seniów J, Mroziak B, Czlonkowska A, et al. Self-rated emotional functioning of patients with neurological or asymptomatic form of Wilson's disease. *Clin. Neuropsychol*. 2003;17:367-73.
100. Seniów J, Bak T, Gajda J, et al. Cognitive functioning in neurologically symptomatic and asymptomatic forms of Wilson's disease. *Movement Disorders*. 2002;17:1077-83.
101. Iwański S, Seniów J, Leśniak M, et al. Diverse attention deficits in patients with neurologically symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. *Neuropsychology*. 2015;29:25.
102. Cairns JE, Williams HP, Walshe JM. "Sunflower cataract" in Wilson's disease. *BMJ*. 1969;3:95-6.
103. Wiebers DO, Hollenhorst R, Goldstein N, editors. The ophthalmologic manifestations of Wilson's disease. *Mayo Clin. Proc.*; 1977.
104. Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology*. 1994;19:583-7.
105. Esmaeli B, Burnstine MA, Martonyi CL, et al. Regression of Kayser-Fleischer rings during oral zinc therapy: correlation with systemic manifestations of Wilson's disease. *Cornea*. 1996;15:582-8.
106. Gow PJ, Smallwood R, Angus PW, et al. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut*. 2000;46:415-9.
107. Sánchez-Albisua I, Garde T, Hierro L, Camarena C, Frauca E, de la Vega A, et al. A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *J Pediatr. Gastroenterol Nutr*. 1999;28:186-90.

108. Fleming CR, Dlickson ER, Wahner HW, et al. Pigmented corneal rings in non-Wilsonian liver disease. *Ann. Int Med.* 1977;86:285-8.
109. Richard JM, Friendly D. Ocular findings in pediatric systemic disease. *Pediatr Clin. North Am.* 1983;30:1123-44.
110. Walshe J. The liver in Wilson's disease. *Diseases of the Liver* 6th ed Philadelphia, PA: JB Lippincott. 1987:1037-50.
111. Członkowska A, Gromadzka G, Büttner J, et al. Clinical features of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome in undiagnosed Wilson disease: report of two cases. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010;281:129-34.
112. Rosenfield N, Grand RJ, Watkins JB, et al. Cholelithiasis and Wilson disease. *J Pediatr.* 1978;92:210-3.
113. Gitlin N. Wilson's disease: the scourge of copper. *J Hepatol.* 1998;28:734-9.
114. El-Youssef M, editor Wilson disease. *Mayo Clinic Proceedings*; 2003: Elsevier.
115. Özkan TB. Çocuklarda Wilson Hastalığı. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2005, 31:163-70
116. Golding D, Walshe J. Arthropathy of Wilson's disease. Study of clinical and radiological features in 32 patients. *Ann. Rheum Dis.* 1977;36:99-111.
117. Yu-zhang X, Xue-zhe Z, Xian-hao X, et al. Radiologic study of 42 cases of Wilson disease. *Skeletal Radiol.* 1985;13:114-9.
118. Factor SM, Cho S, Sternlieb I, et al. The cardiomyopathy of Wilson's disease. *Virchows Archiv A.* 1982;397:301-11.
119. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int.* 2003;23:139-42.
120. Mallikarjun Patil KAS, Adarsh C. Krishnamurthy, Harshad Devarbhavi. <A Review and Current Perspective on Wilson Disease.pdf>. *Journal of Clinical and experimental Hepatology.* 2013;3:321-36.
121. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin. Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:1028-35.
122. Sinha S, Christopher R, Arunodaya G, et al. Is low serum tocopherol in Wilson's disease a significant symptom? *J Neurol Sci.* 2005;228:121-3.

123. Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, et al. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut*. 1986;27:1377-81.
124. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, et al. Wilson's disease in children: 37-Year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2005;11:441-8.
125. Kırsaçlıoğlu CT, Kuloğlu Z, Erden AK, Girgin N. Wilson Hastalığı ile İzlenen Ondokuz Olgunun Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 2006;15:92-7.
126. Yuce A, Kocak N, Gurakan F, Ozen H. Wilson's disease with hepatic presentation in childhood. *Indian Pediatr*. 2000;37:31-6.
127. Arikan Ç. 46 olgunun klinik, laboratuvar ve histopatolojik özellikleri ile birlikte tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Ege Pediatri Bülteni*. 2007;14(3):157-65.
128. Wang L-C, Wang J-D, Tsai C-R, et al. Clinical features and therapeutic response in Taiwanese children with Wilson's disease: 12 years of experience in a single center. *Pediatr. Neonatol*. 2010;51:124-9.
129. Özçay UDF, Koçak DN, Yüce DDA, Özsoylu DŞ. Çocukluk Çağında Wilson Hastalığı (134 Vakanın Analizi). *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology*. 1993;4:206-10.
130. Kleine RT, Mendes R, Pugliese R, et al. Wilson's disease: an analysis of 28 Brazilian children. *Clinics*. 2012;67:231-5.
131. El-Karaksy H, Fahmy M, El-Raziky MS, et al. A clinical study of Wilson's disease: The experience of a single Egyptian Paediatric Hepatology Unit. *Arab J Gastroenterol*. 2011;12:125-30.
132. Iorio R, D'Ambrosi M, Marcellini M, et al. Serum transaminases in children with Wilson's disease. *J Pediatric Gastroenterol Nutr*. 2004;39:331-6.
133. Hogland H, Goldstein N, editors. Hematologic (cytopenic) manifestations of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Mayo Clin. Proc*; 1978.
134. Rukunuzzaman M. Wilson's Disease in Bangladeshi Children: Analysis of 100 Cases. *J. Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr*. 2015;18:121-7.
135. Kumagi T, Horiike N, Michitaka K, et al. Recent clinical features of Wilson's disease with hepatic presentation. *J Gastroenterol*. 2004;39:1165-9.

136. Halimiasl A, Ghadamli P, Afshar SE, et al. A Neglected Case of Wilson Disease. *J Comp. Pediatr.* 2013;4:143-6.
137. Machado A, Fen Chien H, Mitiko Deguti M, , et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases. *Movement Disorders.* 2006;21:2192-6.
138. Bayram AK, Gümüş H, Arslan D, et al. Neurological features and management of Wilson disease in children: an evaluation of 12 cases. *Turkish Archives of Pediatrics.* 2016;51:15.
139. Fenu M, Liggi M, Demelia E, et al. Kayser–Fleischer ring in Wilson's disease: A cohort study. *Eur J Int. Med.* 2012;23:150-6.
140. Bem RSd, Muzzillo DA, Deguti MM, et al. Wilson's disease in southern Brazil: a 40-year follow-up study. *Clinics.* 2011;66:411-6.
141. Perman JA, Werlin SL, Grand RJ, et al. Laboratory measures of copper metabolism in the differentiation of chronic active hepatitis and Wilson disease in children. *J Pediatr.* 1979;94:564-8.
142. Müller T, Koppikar S, Taylor RM, et al. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children. *J Hepatol.* 2007;47:270-6.
143. Mak CM, Lam C-W. Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review. *Crit Rev. Clin. Lab. Sci.* 2008;45:263-90.
144. Yang X, Tang Xp, Zhang Yh, et al. Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of hepatic copper content, as determined using the entire core of a liver biopsy sample. *Hepatology.* 2015;62:1731-41.
145. Pilloni L, Coni P, Mancosu G, et al. Late onset Wilson's disease. *Pathologica.* 2004;96:105-10.
146. Johncilla M, Mitchell KA. Pathology of the Liver in Copper Overload. *Semin Liver Dis.* 2011;31:239-44.
147. Stromeyer FW, Ishak KG. Histology of the liver in Wilson's disease: a study of 34 cases. *Am J Clin Pathol.* 1980;73:12-24.
148. Ludwig J, Moyer TP, Rakela J. The Liver Biopsy Diagnosis of Wilson's Disease: Methods in Pathology. *Am J Clin Pathol.* 1994;102:443-6.
149. Van Wassenaeer-van Hall H, Van den Heuvel A, et al. Wilson disease: findings at MR imaging and CT of the brain with clinical correlation. *Radiology.* 1996;198:531-6.

150. Akhan O, Akpınar E, Karcaaltınçaba M, et al. Imaging findings of liver involvement of Wilson's disease. *Eur J.Radiol.* 2009;69:147-55.
151. Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology.* 2011;140:1189-98. e1.
152. Ranucci G, Di Dato F, Spagnuolo MI, et al. Zinc monotherapy is effective in Wilson's disease patients with mild liver disease diagnosed in childhood: a retrospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:1.
153. Schilsky ML. Treatment of Wilson's disease: what are the relative roles of penicillamine, trientine, and zinc supplementation? *Current gastroenterology Reports.* 2001;3:54-9.
154. Jara VP, Hierro LL. Wilson's disease: forms of presentation in childhood. *Gastroenterologia Hepatologia.* 2006;29:560-7.
155. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson disease. *Medicine.* 1992;71:139-64.