

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



Wilson Hastalığında Kemik Mineral Yoğunluğunun İncelenmesi

Dr. Selay ARTAN

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Doç. Dr. Aslı ÇİFCİBAŞI ÖRMECİ

İSTANBUL

2021

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

Wilson Hastalığında Kemik Mineral Yoğunluğunun İncelenmesi

Dr. Selay ARTAN
Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Doç. Dr. Ash Çifcibaşı ÖRMECİ

İSTANBUL

2021



TEŞEKKÜR...

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım aşaması sırasında bilgisini paylaşmaktan çekinmeyen ve desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Aslı ÇİFCİBAŞI ÖRMECİ ve Prof. Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM başta olmak üzere tüm hocalarıma, birbirimize destek olup bilgi alışverişi yaptığımız tüm asistan arkadaşlarıma, her gün yan yana çalıştığımız hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Öğrencilik ve asistanlık hayatım boyunca rol modelim olan ve kendisini her daim örnek almaya devam edeceğim merhum Prof. Dr. Cemil TAŞÇIOĞLU'na,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan ve benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan aileme teşekkür ederim.

Dr. Selay ARTAN

İstanbul, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. WİLSON HASTALIĞI.....	4
2.1. Epidemiyoloji.....	4
2.2. Bakır metabolizması ve transportu.....	4
2.3. Genetik.....	6
2.4. Klinik bulgular.....	6
2.4.1. Hepatik bulgular.....	6
2.4.2. Nörolojik ve psikiyatrik bulgular.....	7
2.4.3. Göz bulguları.....	8
2.4.4. Renal bulgular.....	8
2.4.5. Osteoartiküler bulgular.....	9
2.4.6. Kardiyak bulgular.....	10
2.4.7. Hematolojik bulgular.....	10
2.4.8. Diğer bulgular.....	10
2.5. Tanı.....	11
2.6. Tedavi.....	13
2.6.1. D-penisilamin (DPA).....	13
2.6.2. Trientin.....	14
2.6.3. Çinko.....	14
2.6.4. Tetratiomolibdat.....	15
2.6.5. Karaciğer transplantasyonu.....	15
2.6.6. Gebelikte tedavi.....	15
3. OSTEOPOROZ.....	16
3.1. Tanı.....	16
3.2. Sınıflandırma.....	16

3.3. Patogenez.....	18
3.4. Kemik yapım ve yıkım belirteçleri.....	19
3.5. Tedavi.....	20
4. HASTALAR VE YÖNTEM.....	20
5. BULGULAR.....	21
6.TARTIŞMA.....	31
7. KAYNAKLAR.....	33
8. EKLER.....	47
8.1.Etik kurul onayı.....	47
8.2.Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu.....	48
8.3.Özgeçmiş.....	51



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Leipzig skoru.....	12
Tablo 2: Sekonder osteoporoz nedenleri.....	17
Tablo 3: Kemik yapım ve yıkım belirteçleri.....	19
Tablo 4: Lombe vertebra ve femurda T ve Z skorlarının dağılımı.....	25
Tablo 5: Sirotik ve nonsirotik grubun demografik özellikleri, biyokimyasal parametreler ve KMY açısından dağılımı.....	26
Tablo 6: Hastaların kullandıkları şelatör tedaviye göre genel bilgiler, laboratuvar verileri ve KMY ölçümlerinin karşılaştırması	28
Tablo 7: Osteoporotik, osteopenik ve KMY normal olan gruplarda kemik döngüsü belirteçleri, PTH ve 25-OH D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması.....	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Cinsiyet dağılımı.....	22
Şekil 2: Hastalık prezentasyonu dağılımı.....	23
Şekil 3: tutulum şekli dağılımı.....	24
Şekil 4: kemik mieneral yoğunluğuna göre hastaların dağılımı.....	25



KISALTMALAR

AFP:	Alfa feto protein
ALP:	Alkalem fosfataz
ALT:	Alanin aminotransferaz
AST:	Aspartat aminotransferaz
BALP:	Kemik spesifik alkalem fosfataz
B-CTX:	Beta- cross-laps
Ctr1:	Cu transporter 1
DB:	Direkt bilirubin
DPA:	D-penisilamin
DSÖ:	Dünya sağlık örgütü
DXA:	Dual x-ray absorbsiyometri
HCC:	Hepatosellüler karsinom
INR:	International normalized ratio
KFH:	Kayser Fleischer halkası
KMY:	Kemik mineral yoğunluğu
LDH:	Laktat dehidrogenaz
MELD:	Model for end-stage liver disease
MR:	Manyetik rezonans
PTH:	Parathormon
SS:	Standart sapma
TB:	Total bilirubin
VKİ:	Vücut kitle indeksi
WH:	Wilson hastalığı



ÖZET

Giriş ve amaç: Wilson hastalığı (WH), özellikle karaciğer ve merkezi sinir sisteminde bakır birikimi ile karakterizedir. Literatürde WH’da yüksek oranda osteoporoz olduğu gösterilmiştir. Çalışma grubumuzda hastaların kemik yıkım ve yapım belirteçleri ile kemik mineral yoğunluğunun incelenmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda kullanılan şelatör tedavi ve siroz varlığına göre kemik belirteçleri ve KMY ölçümlerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Hastalar ve yöntem: Çalışma grubu, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Gastroenteroloji kliniğinde izlenen 58 Wilson hastalığı tanılı kişiden oluşmaktadır. Tüm hastaların demografik verileri, parathormon , 25-OH D vitamini, kalsiyum, fosfor, kemik spesifik alkalen fosfataz ve beta cross laps değerlendirildi. Tüm hastalara Kemik mineral yoğunluğu (KMY) dual x-ray absorpsiyometri (DXA) yöntemiyle ölçüldü. Osteoporoz, T skorunun -2.5 ve altında olması şeklinde, osteopeni ise -1 ile -2.5 arasında olması şeklinde tanımlandı. Eş zamanlı hastaların kullandıkları ilaçlar ve siroz varlığının osteopeni yada osteoporoz üzerine olan etkisi değerlendirildi.

Bulgular: Olguların %62.1’i erkek ve %37.9’u kadındır. Ortalama yaş 33.5 ± 10.1 yıl, ortalama tanı yaşı 20.2 ± 10.3 yıldır. Hastaların karaciğer ve/veya nörolojik tutulumu mevcuttur. Hastaların takip süresi en az 3 ve en çok 286 ay olmak üzere ortalama 112 ± 97.1 ay olarak hesaplanmıştır. Hastaların %10.3’ünde osteoporoz, %67.2’sinde osteopeni saptanmış ve %22.4’ünün kemik mineral yoğunluğu normal bulunmuştur. Her üç grup arasında kemik yapım ve yıkım belirteçleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p < 0.05$). Sirotik ve sirotik olmayan gruplar karşılaştırıldığında da kemik mineral yoğunluğu açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p < 0.05$).

Sonuç: Çalışma grubumuzda gerek kullanılan şelatör tedavinin gerekse siroz varlığının osteopeni ve osteoporoz üzerine etkisi saptanmamıştır.

ABSTRACT

Introduction and purpose: Wilson's disease (WD) is characterized by the accumulation of copper, especially in the liver and central nervous system. It has been shown in the literature that WD has a high rate of osteoporosis. In our study group, it was aimed to examine the bone resorption and production markers and bone mineral density of the patients. At the same time, it was aimed to compare bone markers and BMD measurements according to the chelator therapy used and the presence of cirrhosis.

Patients and method: The study group consisted of 58 patients diagnosed with Wilson disease who were followed up in the Istanbul Medical Faculty Internal Diseases US Gastroenterology Clinic. Demographic data of all patients, parathyroid hormone, 25-OH vitamin D, calcium, phosphorus, bone specific alkaline phosphatase (BALP) and beta cross laps (B-CTX) were evaluated. Bone mineral density (BMD) of all patients was measured by dual x-ray absorptiometry (DXA) method. Osteoporosis was defined as a T score of -2.5 and below, and osteopenia as a value between -1 and -2.5. The effects of the drugs used by concurrent patients and the presence of cirrhosis on osteopenia or osteoporosis were evaluated.

Results: 62.1% of the cases are men and 37.9% are women. The mean age was 33.5 ± 10.1 years, the mean age at diagnosis was 20.2 ± 10.3 years. Patients have liver and/or neurological involvement. The follow-up period of the patients was calculated as 112 ± 97.1 months, with a minimum of 3 months and a maximum of 286 months. Osteopenia was found in 10.3% of the patients, osteoporosis was found in 67.2%, and bone mineral density was found to be normal in 22.4%. There was no significant difference between the three groups in terms of bone formation and resorption markers ($p < 0.05$). When the cirrhotic and non-cirrhotic groups were compared, there was no significant difference in bone mineral density ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study group, neither the chelator therapy nor the presence of cirrhosis had any effect on osteopenia and osteoporosis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Wilson hastalığı (WH), bakır transportunda görevli ATPaz transmembran proteinini kodlayan ATP7B genindeki mutasyon sonucu meydana gelir (1). Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (2). Karaciğer ve beyin başta olmak üzere birçok organda anormal bakır birikimi ve buna bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlar ile karakterizedir.

Hepatik tutulumu olan hastalarda asemptomatik karaciğer transaminaz yüksekliği, akut hepatit, kronik karaciğer hastalığı ve sirozu gibi çeşitli tablolar görülmektedir (3). Nörolojik tutulumu olanlarda ise dizartri, distoni, tremor, kognitif disfonksiyon, depresyon ve kişilik değişikliği gibi bulgular görülmektedir (4, 5).

WH tedavisinde bakır şelatörleri (D-penisilamin veya trientin) ve çinko kullanılır. Tedavi ile hücrelerde anormal bakır birikimi engellenerek hepatik ve nörolojik tutulumun ilerlemesini yavaşlatmak amaçlanır. Akut karaciğer yetersizliği ile başvuran ve destek tedavi ile kliniği gerilemeyen hastalar ile WH zemininde kronik karaciğer hastalığı gelişen kişilerde karaciğer nakli gereklidir (6).

Osteoporoz, kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin yıkım lehine bozulduğu ve kemik kitlesinde azalmaya neden olan bir hastalıktır. Osteoporozu olan hastalarda spontan ya da minör travma ile kırık riski artar (7). Osteoporotik kırıklar, hem morbidite hem mortalite riskini artırmaktadır (8).

Pek çok çalışmada WH tanısı olan kişilerde kemik mineral yoğunluğu anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir, patogenez tam anlaşılacakla birlikte kemik yıkımında artışın bundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (9).

Bu çalışmada WH nedeniyle kliniğimizden takipli hastalarda kemik mineral yoğunluğu ölçülerek hepatik ve nörolojik tutulumlu hastalarda karşılaştırılma yapılması amaçlanmaktadır. Osteopenik ve osteoporotik hastalarda erken tanı ve uygun tedaviler ile kırık riskinin azaltılabileceği, böylece yaşam kalitesinde artma, hastane başvurusu ve mortalitede azalma olabileceği öngörülmektedir.

2. WILSON HASTALIĞI

Wilson hastalığı, Samuel Alexander Kinnier Wilson adlı nörolog tarafından 1912 yılında “karaciğer sirozu ile ilişkili ailevi nörolojik sendrom” olarak tanımlanmıştır (10). Otozomal resesif geçişlidir. Bakır transportunda rol oynayan ATP7B proteinindeki mutasyon sonucu meydana gelir. ATP7B, bakırın hücre dışına taşınmasında rol oynayan intrasellüler bir proteindir. 13. kromozomdaki ATP7B gen mutasyonu sonucu hücre içi bakırın hem aserüloplazmine bağlanması hem de hepatositlerden bilyer sisteme geçişi bozulur (11). Karaciğer, santral sinir sistemi, kornea, böbrek ve iskelet sistemi gibi çeşitli organ ve dokularda bakır birikir.

2.1. Epidemiyoloji

WH prevalansı 1/30.000 ve taşıyıcılık sıklığı 1/90’dır (12). Akraba evliliği olan bölgelerde daha sıktır. Erkekler ve kadınlar hastalıktan eşit etkilenmektedir. Genellikle 5-35 yaşları arasında tanı koyulmaktadır (13). Hepatik tutulum 9 ile 13, nörolojik tutulum ise ortalama 15 ile 21 yaşları arasında bulgu verir (14).

2.2. Bakır Metabolizması ve Transportu

Bakır diyetle alınan esansiyel bir elementtir. Kabuklu deniz ürünleri, çikolata, fındık, kuru baklagiller gibi gıdalar bakırdan zengindir. En çok bulunduğu organlar karaciğer, beyin, göz ve kalptir. Bakır pek çok besinde bulunduğundan malabsorbsiyon ya da ciddi malnütrisyon olmadığı sürece eksikliği nadirdir. Mitokondriyal solunum, dopamin ve melanin sentezi, demir metabolizması, bağ doku üretimi, serbest oksijen radikallerinin temizlenmesi gibi pek çok süreçte kofaktör olarak kullanılır (15).

Diyetle günlük bakır alımı 1-2 miligramdır ve alınan bakırın %40’ı mide ve duodenumda emilir (16,17). Mide asidinin etkisiyle bakır, gıdalarda bağlı olduğu makro moleküllerden ayrılır ve emilimi kolaylaşır. Emilen bakır albümine bağlanarak portal sisteme ulaşır ve karaciğere geçer. Bakırın fazlası ATP7B proteini aracılığıyla bilyer sisteme atılır (18). WH’da bu mekanizma bozulmuştur.

Bakır, hepatosit membranında bulunan ‘‘Cu transporter 1 (Ctr1)’’ proteini ile hücre içine alınır. Farelerde yapılan bir çalışmada bu proteini kodlayan gende delesyon sonucu homozigot mutasyon olanlarda ölüm, heterozigot mutasyon olanlarda ise gelişim geriliği ve morfolojik anormallik geliştiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada heterozigot mutasyon olan farelerde beyindeki bakır miktarının sağlıklı farelerdekinin yarısı kadar olduğu bulunmuştur bu nedenle ctr1 proteininin beyne bakır transportunda da rol oynadığı düşünülmektedir (19). Ctr1 olmaksızın da bakırın hücre içine girebildiği gösterilmiştir, bu nedenle hücre içine girişten ikinci bir mekanizma da sorumlu olabilir.

Ctr1, enterositlerin apikal membranında da yer almaktadır, böylece diyetle alınan bakırın bağırsaktan emiliminde de rol oynar (20).

Metalloproteinler sisteinden zengin olan ve metal kofaktör içeren proteinlerdir. Hücre içinde bakır, çinko gibi metalleri bağlarlar. MT1, MT2, MT3 ve MT4 olmak üzere dört tipi vardır. Bunlardan MT1 ve MT2, hücre içi bakırı temizlerler ancak bakır değişimi ve trafiğinde rol oynadıkları gösterilememiştir (19).

Fizyolojik olarak hücre içi bakır belli bir düzeyde tutulur ve metalloşaperon denilen proteinlerle ortamdan uzaklaştırılır. Atox1, ATOX1 geni tarafından kodlanan bir metalloşaperondur (21). Bakırın sitoplazmadan ATP7A ve ATP7B’ye transportunu sağlar.

ATP7A ve ATP7B bakırın vücutta dağılımını sağlayan proteinlerdir. ATP7B özellikle hepatositlerdeki Golgi aygıtında yerleşmiştir ancak beyin, meme ve plasentada da yer alır (22). Hücre içi bakır arttığında kanaliküler membranın yakınındaki sitoplazmik veziküllere geçerek fazla bakırı aserüloplazmine bağlar ve bakırın safra kanallarına atılmasını sağlar. Hücre içi bakır azaldığında yeniden Golgi aygıtındaki yerine döner.

Serüloplazmin, hepatositlerde sentezlenen ve alfa-2 globulin sınıfında yer alan bir enzimdir. Serumdaki bakırın %95’ini içerir. Altı adet bakır atomu bağlar, bakırla bağlanmış serüloplazmine holoserüloplazmin adı verilir (23). Serüloplazminin bakır metabolizmasında rolü yoktur. Primer görevi demir homeostazını sağlamaktır. Ferrooksidaz aktivitesi ile iki değerlikli demiri üç değerlikli demire okside eder (24). Aserüloplazminemi denilen otozomal resesif geçişli hastalıkta serüloplazmin üretilemez, bu nedenle vücutta anormal demir birikimi ve buna bağlı organ hasarları olur ancak anormal bakır birikimi söz konusu değildir (25).

WH'da ATP7B aracılığıyla bakırın aserüloplazmine bağlanması bozulduğu için serum serüloplazmin düzeyi düşüktür (26). Serüloplazmin aynı zamanda akut faz reaktanı olduğundan fulminan hepatitle prezente olan WH'da kandaki serüloplazmin düzeyi normal ya da yüksek saptanabilir ve tanı koyarken yanıltıcı olabilir.

Östrojen maruziyetinde (gebelik, oral kontraseptif kullanımı gibi) serum serüloplazmin düzeyi artar (27); karaciğer yetersizliğinde, total parenteral nutrisyonla beslenenlerde, renal ya da gastrointestinal sistemden protein kaybı olanlarda ise azalır (28).

2.3 Genetik

Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (2) Bu nedenle akraba evliliği görülen toplumlarda daha sıktır. WH ile ilişkili olduğu düşünülen 500'den fazla mutasyon olduğu düşünülmektedir (29). Çoğu vakada bileşik heterozigot mutasyon yani bir lokusta iki farklı mutant alleli olan genotip söz konusudur. En sık ATP7B H1069Q mutasyonu görülür. Ferenci ve arkadaşlarının 1357 hasta üzerinde yaptığı çalışmada genotiple fenotip arasında korelasyon gösterilememiştir (30). Ancak Stapelbroek ve arkadaşlarının 70 Hollandalı hastada yaptığı çalışmada ATP7B H1069Q mutasyonunun nörolojik tutulum ve geç başlangıçla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (31).

2.4. Klinik Bulgular

Hastalar genellikle ilk kez 15-35 yaşları arasında hastaneye başvurur. Literatürde bildirilmiş en küçük vaka 3, en büyüğü ise 72 yaşındadır (32,33). Hastalar hepatik, nörolojik, psikiyatrik bulgular veya bunların kombinasyonu ile prezente olur. Genellikle hepatik tutulum nörolojik tutulumla göre daha erken yaşta ortaya çıkar (14).

2.4.1. Hepatik Bulgular

Karaciğer, bakırın başlıca biriktiği organdır. Hepatik tutulumda asemptomatik transaminaz yüksekliği, akut hepatit, karaciğer sirozu gibi pek çok tablo görülebilir. Fizik muayenede hepatomegali, splenomegali, ikter, asit ve sirozun diğer periferik bulguları (telenjiektazi, palmar eritem gibi) görülür. Hepatik tutulumu olan vakaların %50'sinde

Kayser-Fleischer halkası (KFH) saptanır (11). Anamnezde hastanın daha önce ikter öyküsü olup olmadığı sorgulanmalıdır. Bazı hastalarda kronik hemolize bağlı ikter atakları görülmektedir.

Akut hepatitle prezente WH'da akut viral hepatit veya toksik hepatitlerdeki kadar transaminaz yüksekliği beklenmez, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) genellikle 2000'in altındadır. AST/ALT oranının 2'nin üzerinde olması beklenir. Fulminan hepatitle prezente olan hastalarda alkalen fosfataz (ALP) düzeyi normal ya da düşük (40 IU/L'nin altında) ve ALP/total bilirubin oranının 4'ün altında olması WH için uyarıcı olmalıdır (34). Yine akut fulminan hepatite Coombs negatif hemolitik anemi, hipotüremi ve akut börek hasarı eşlik edebilir (2, 35). Serüloplazmin pozitif akut faz reaktanı olduğundan fulminan hepatitte normal ya da yüksek saptanabilir ve etyolojiyi saptamada yanıltıcı olabilir (36).

Akut fulminan hepatitle prezente vakalar ve dekompanse siroz gelişenlerde karaciğer transplantasyonu yapılır. Nakil WH'da küratiftir (37). Ancak transplantasyon yapılan hastalarda nekroze hepatositlerden sistemik dolaşıma bakır geçişi sonucu nörolojik kötüleşme olabileceği unutulmamalıdır (38). Yine fulminan hepatitte plazmaferez ve albümin diyalizi gibi yöntemlerle serum bakırını kandan uzaklaştırılabilir ancak bu yöntemlerin hiçbirinin prognoza olumlu katkısı yoktur (39, 40).

Kronik hepatit veya sirozu olan hastalar asemptomatik olabileceği gibi asit, özofagus varis kanaması gibi sirozun dekompanse bulguları ile de başvurabilirler. Tanı anında vakaların %35-45'i sirotiktir (41). WH'da hepatosellüler karsinom (HCC) gelişimi çok nadirdir ancak yine de hastalar hepatobilyer ultrason ve alfa-feto protein (AFP) ile HCC açısından taranmalıdır (42).

2.4.2. Nörolojik ve Psikiyatrik Bulgular

Nörolojik tutulumu olan hastalar dizartri, yürüyüş anomalisi veya ataksi, tremor, distoni, ağızdan istemsiz salya akması, Parkinsonizm, kognitif disfonksiyon ile hastaneye başvurur. Bunların içinde en sık görülen semptom dizartridir (43). Nörolojik tutulumu olan vakaların %95'inde vakaya Kayser-Fleischer halkası saptanır (44). Kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde mezensefalonda dev panda yüzü görünümü WH için tipiktir

(45). Özellikle bazal gangliyon, talamus ve beyin sapında T2 sekansında hiperintens görünüm, bakır birikimini gösterir ve aynı anda her üç alanda da tutulum olması WH için patognomoniktir.

Davranışsal ve psikiyatrik semptomlar, hepatik ve nörolojik semptomlardan önce ortaya çıkar ve gözden kaçabilir. Psikiyatrik bulgular nörolojik tutulumlu hastalarda hepatik tutulumlu hastalardakinden daha siktir. En sık bulgular depresyon, uygunsuz davranışlar, iritabilite ve kişilik değişiklikleridir. Okul performansında düşme, WH için uyarıcı olmalıdır (46).

2.4.3. Göz Bulguları

Kayser-Fleischer halkası (KFH), korneadaki Descemet membranında bakır birikimi sonucu ortaya çıkan ve yarık lamba ile muayenede saptanabilen bir bulgudur. Nörolojik tutulumu olanların %95'inde, hepatik tutulumu olanların ise %50'sinde görülür (44). WH için patognomonik değildir. Otoimmün hepatit ve primer bilyer siroz gibi kronik kolestatik hastalıklarda da KFH görülebilir. Herhangi bir semptoma yol açmaz. Bakır şelatör tedavisi ile gerilemesi beklenir, dolayısıyla tedavi uyumunu değerlendirmede kullanılabilir (47).

Bakırın lenste depolanması sonucu ayçiçeği kataraktı görülür. Yine yarık lamba ile muayenede saptanır. KFH ile karşılaştırıldığında daha nadirdir. Görme kaybına neden olmaz (48, 49).

2.4.4. Renal Bulgular

Bakırın fazlası böbrek yoluyla vücuttan atılır. WH'da böbrekte bakır birikimi sonucu renal tübüler hasar olur. Proksimal ya da distal tübüler disfonksiyon ortaya çıkar.

Renal proksimal tübülde bakır birikimi sonucu Fanconi sendromu görülür; glukozüri, aminoasidüri, hiperfosfatüri, ürikozüri, metabolik asidoz bu sendromun komponentleridir (50).

Distal tübülde bakır birikimi sonucu ise metabolik asidoz ve hiperkalsiüri olur. Hiperkalsiüri sonucu nefrolityazis meydana gelir, hastalar renal kolik kliniği ile hastaneye

başvurur (51, 52). Renal koliğe makroskopik ya da mikroskopik hematüri eşlik eder. Bazı hastalarda ise başka bir sebeple yapılan batin görüntülemesinde insidental olarak nefrolityazis saptanır.

Hiperkalsiürinin bir diğer sebebi de metabolik asidozu kompanse etmek için kemiklerden kalsiyum mobilizasyonunda artış olmasıdır (53).

Renal tutulum sonucu hiperkalsiüri ve hiperfosfatüri olması, kemik mineral yoğunluğunda azalmaya da neden olmakta ve bunun WH'da osteoporoz gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (54).

2.4.5. Osteoartiküler Bulgular

WH'da osteopeni, osteoporoz ve artropati başta olmak üzere pek çok kemik ve eklem bulguları görülür. Yapılan çalışmalarda iskelet sisteminde bakır birikiminin sağlıklı kişilere göre dört kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (55). Anormal bakır birikiminin mitokondriyal disfonksiyona yol açmasının patogeneze sorumlu olduğu düşünülmektedir ancak patofizyoloji net olarak ortaya koyulamamıştır (56).

Kemik demineralizasyonuna hiperkalsiüri, hiperfosfatemi ve metabolik asidoz katkıda bulunur. Metabolik asidoz varlığında D vitamininin hidroksillenmesi bozulur, dolayısıyla intestinal ve renal kalsiyum absorpsiyonu azalır (57, 58).

Kronik karaciğer hastalığında özellikle kolestatik hastalıklarda K vitamini eksikliğine bağlı olarak osteokalsin üretimi azalır ve bu durum kemik mineral yoğunluğunu olumsuz etkiler (59). Yine kronik karaciğer hastalığında hipogonadizme bağlı olarak da osteoporozu yatkınlık olduğu gösterilmiştir (60).

Hedegus ve arkadaşlarının 2002'de yayımladığı çalışmada WH tanılı 21 hastanın %43'ünde osteoporoz tespit edilmiştir. Bu çalışmada WH tanılı kişilerde sağlıklı kontrol grubuna göre B-CTX düzeyinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmış ve osteoporoz patogenezinin kemik yıkımında artışın sorumlu olduğu öne sürülmüştür (9).

Quemeneur ve arkadaşlarının 85 hastada yaptığı çalışmada ise hem kemik spesifik ALP hem de B-CTX yüksek bulunmuş ve bu bulgunun hem kemik yapımı hem de yıkımında artışı gösterdiği ifade edilmiştir. Aynı çalışmada düşük vücut kitle indeksi (VKI), amenore ve ciddi nörolojik tutulumun düşük kemik mineral yoğunluğu ve dolayısıyla kırık riskinde artışın neden olduğu saptanmıştır (61).

Literatürde diz eklemi başta olmak üzere büyük eklemlerde artralji, efüzyon, kostokondrit, erken osteoartrit görülebildiği bildirilmiştir. Patogenez tam bilinmemekle beraber santral sinir sistemi tutulumuna bağlı anormal hareketler sonucu rekürren mikrotravmalar ve sık düşme sorumlu tutulabilir (62). Yine D-penisilamin (DPA) kullanan hastalarda ilaç ilişkili lupus ve buna bağlı artrit bildirilmiştir (63).

Paratiroid bezlerinde bakır birikimine bağlı hipoparatiroidi sonucu hipokalsemi ve osteopeni görülebilir (64).

2.4.6. Kardiyak Bulgular

Bakır birikimi sonucu ileti bozuklukları, aritmi, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati görülür (65, 66). Otopsi serilerinde miyokartta isterstisyel fibrozis ve miyokardit bulguları görülmüştür. Diğer doku ve organ tutulumlarında olduğu gibi burada da anormal bakır birikiminin klinik bulgulardan sorumlu olduğu düşünülmektedir ancak otopsilerdeki bulguların bakır birikimi ile ilişkisi gösterilememiştir (67).

2.4.7. Hematolojik Bulgular

Bakırın eritrositlerde oksidatif hasara neden olması sonucu hemoliz gelişir (68). Coombs negatif hemolitik anemi tek başına görülebilir veya akut ciddi seyirli hepatite eşlik edebilir (69). Hemoliz ataklar halinde ya da kronik seyirli olabilir. Sirotik hastalarda hipersplenizm sonucu trombositopeni ve lökopeni de anemiye eşlik eder.

2.4.8. Diğer Bulgular

Miyopati, pankreatit, kolelityazis, hipogonadizm, infertilite, spontan abortus, mavi lunula, ciltte hiperpigmentasyon diğer nadir bulgulardır (65, 70).

2.5. Tanı

Tanı; anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile koyulur. Anamnez alırken ailede WH öyküsü ve anne ile baba arasında akrabalık olup olmadığı sorgulanmalıdır. Gerekirse genetik analiz yapılmalıdır.

Laboratuvarında öncelikle karaciğer enzimleri, tam kan sayımı, serum serüloplazmin ve bakır düzeyleri, 24 saatlik idrarda bakır düzeyi bakılmalıdır. KFH varlığını araştırmak için göz muayenesi yapılmalıdır.

Erişkinlerde normal serüloplazmin düzeyi 20-35 mg/dl arasındadır. WH'da vakaların %85-90'ında serum serüloplazmin düzeyi düşüktür (10). Bu nedenle serum serüloplazmin düzeyi tarama testi olarak da kullanılır (71).

WH'da serüloplazmin düzeyi düşük olduğundan serum total bakır düzeyi düşük, serbest bakır düzeyiyse yüksektir (72). Serbest bakır düzeyi normalde <15 mgr/dl'dir ve (total serum bakır - serüloplazmin x3.15) formülüyle hesaplanır. Tedavi almamış hastalarda, kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında ve bakır intoksikasyonunda serbest serum bakır genellikle 20-25 mcg/dl 'nin üzerindedir (73).

WH'da 24 saatlik idrarda bakır genellikle 100 mcg (1.6 mmol) üzerindedir, 40 mcg altında olması tanıyı dışlar (74). Özellikle asemptomatik taşıyıcılarda 100 mcg altında olabilir. Kronik böbrek yetmezliği olanlarda 24 saatlik idrar bakır tanıda kullanılmaz.

24 saatlik idrarda bakır atılımı düşük ancak WH şüphesi devam eden hastalarda DPA yükleme testi yapılabilir. Bu test yalnızca pediatrik popülasyonda standardize edilmiştir. 500 mg DPA verilerek 12 saat sonra 24 saatlik idrar toplanır. Bakır atılımı >1600 mcg (>25mmol) ise WH kabul edilir (75).

Serum serüloplazmin düzeyinin 20 mg/dl altında olduğu vakalarda KFH saptanırsa 24 saatlik idrarda bakırın 40 mcg üzeri olması tanısaldır, ancak KFH saptanmayan olgulara WH tanısı koyabilmek için 24 saatlik idrar bakır 100 mcg üzeri olmalıdır.

Serum serüloplazmin düzeyinin 20 mg/dl üzerinde olduğu vakalarda 24 saatlik idrar bakır 40 mcg'dan fazla ve muayenede KFH saptansa dahi kesin tanı için karaciğer biyopsisi ya da genetik analiz yapılmalıdır. Yine serum serüloplazmini 20 mg/dl üzeri, 24 saatlik idrar bakır 40 mcg ve altı olan ve muayenede KFH saptanmayan kişilerde WH tanısı dışlanır.

Karaciğer biyopsisinde kuru karaciğer dokusunun bakır konsantrasyonunun 250 µg/gr'dan yüksek olması tanısaldır, 50 µg/gr'dan düşük olması ise tanıyı dışlar (76). Ancak karaciğer dokusunda bakırın heterojen dağılımı (özellikle ileri evre hastalarda) nedeniyle biyopsi yanıltıcı olabilir. Yine kronik kolestazda da karaciğer kuru doku bakır ağırlığının yüksek saptanabileceği unutulmamalıdır. Bakır konsantrasyonu 50-250 µg/gr arasındaki olgularda genetik test tanıya yardımcı olabilir.

Karaciğer biyopsisinin tanıda yardımcı olmadığı durumlarda ya da kardeş taramasında genetik test kullanılır (44).

Klinik ve laboratuvar bulgularından oluşan Leipzig skoru tanıda yardımcıdır (77). Skorun 4 puan ve üzeri olması WH tanısını güçlü bir şekilde destekler, 2 puan ve altı ise tanıyı dışlar.

Tablo 1: Leipzig Skoru

Kayser Fleischer halkası: 2 puan
Nöropsikiyatrik semptomlar: 2 puan
Coombs negatif hemolitik anemi ve yüksek serum bakır: 1 puan
İdrar bakır (Akut hepatit yokluğunda)
Üst sınırın 2 katına dek yüksek: 1 puan
Üst sınırın 2 katından fazla yüksek: 2 puan
Normal ama penisilamin yüklemesinden sonra üst sınırın 5 katından fazla: 2 puan
Karaciğer bakır
Normal: -1 puan
Normalden fazla ancak 5 kattan az: 1 puan
Normalden 5 kat ve üzeri yüksek: 2 puan
Rodanin pozitif hepatositler: 1 puan
Serum serüloplazmini

>20 mg/dL: 0 puan

10-20 mg/dL: 1 puan

<10 mg/dL: 2 puan

Mutasyon analizi

Her iki kromozomda mutasyon: 4 puan

Bir kromozomda mutasyon: 1 puan

Mutasyon yok: 0 puan

2.6. Tedavi

Tedavide biriken bakırın atılımı ve sonrasında idame tedavi ile bakır birikiminin önlenmesi amaçlanır. Diyetle çikolata, kabuklu deniz ürünleri gibi bakırdan zengin gıdalar kısıtlanır. Biriken fazla bakırın atılımı için bakır şelatörleri kullanılır.

2.6.1. D-Penisilamin (DPA)

DPA, serbest sülfidril grubu ile bakırı bağlayan şelatördür. Bakırın idrarda atılımını artırarak etki eder. Sistinle birleşerek idrarda çöünürlüğünü artırır ve sistin taşı oluşmasını engeller (78).

Gastrointestinal sistemden hızla emilir, biyoyararlanımı %40-70 arasındadır. Besinlerle biyoyararlanım azalır, bu nedenle yemekten bir saat önce ya da iki saat sonra alınması önerilir (79).

Genellikle 250-500 mg/gün gibi düşük dozlarla başlanıp doz titrasyonu yapılır. Günde 2 ile 4 doza bölünerek kullanılabilir. Maksimum doz 1000-1500 mg/gün'dür.

Takiplerde 24 saatlik idrar bakır kullanılır. Başlangıçta idrarla bakır atılımı hastanın bazal değerine göre artar ve ortalama 6-12 ayda 500 mcg/gün (8 mmol/gün)'ün altına inmesi beklenir. Transaminaz düzeyleri ve karaciğer sentez fonksiyonları normal, serum serbest bakır 15 mcg/dl altında ve 24 saatlik idrar bakır 500 mcg/gün altında olan kişilerde idame tedaviye geçilmelidir.

DPA'nın etkisiyle kollajen çapraz bağ oluşumunda rol oynayan ve bakırı kofaktör olarak kullanan lizil oksidaz enziminin aktivitesi azalır. Karaciğerde fibrozis gelişiminin bu yolla gerileyebileceği düşünülmektedir (80).

Yan etki olarak hipersensitivite reaksiyonu, ilaç ilişkili lupus, pansitopeni, bulantı-kusma ve ishal gibi gastrointestinal şikayetler, membranöz nefropati, B6 (piridoksin) vitamin eksikliği ve nörolojik kötüleşme görülür (42, 81, 82). Piridoksin eksikliğine neden olduğundan hastalara günlük 25 miligram B6 vitamini takviyesi yapılması önerilmektedir.

2.6.2. Trientin

Trientin diğer bakır şelatörüdür, bakırın idrarla atılımını artırır. Yan etkiler veya nörolojik kötüleşme nedeniyle DPA tolere edemeyen hastalarda tercih edilir. 750-1500 mg/gün dozunda ve günde 2-3 doza bölünerek kullanılır.

DPA'ya göre daha az yan etki görülür. Dispepsi, demir eksikliği ve hipersensitivite reaksiyonuna neden olabilir. Mitokondriyal demir metabolizmasını bozduğu için sideroblastik anemiye neden olabilir (83). Nörolojik kötüleşmeye DPA'dan daha az sıklıkla neden olduğu için nörolojik tutulumlu hastalarda ilk tercihtir (84).

Gastrointestinal emilimi zayıftır. DPA'da olduğu gibi yemekten bir saat önce ya da iki saat sonra alınmalıdır. Demirle şelasyon yaptığı için demir preparatlarıyla birlikte alınmamalıdır.

2.6.3. Çinko

Enterositlerdeki metallothioneinleri indükleyerek bakırın gastrointestinal emilimini engeller. İndüksiyon tedavisinde şelatörle birlikte ya da idamede tek başına kullanılabilir. Gebelikte güvenlidir. Asemptomatik olgularda kullanılabilir (85, 86).

Genellikle günde üç kez yemeklerden önce 50 mg olarak kullanılır.

Dispepsi ve gastrit sık görülen yan etkileridir. Amilaz ve lipazda yükselmeye neden olur ancak pankreatit nadirdir (87).

2.6.4. Tetratiomolibdat

Besinlerdeki bakırı bağlayarak intestinal bakır emilimini engeller ve serumdaki bakırı bağlayarak şelatör etki gösterir (88). Nörolojik tutulumlu WH'da kullanılır. Yan etki olarak anemi ve lökopeni görülebilir (89).

2.6.5. Karaciğer transplantasyonu

Medikal tedaviye yanıt vermeyen dekompanse karaciğer sirozu ve akut karaciğer yetmezliğinde endikedir. Transplantasyonun nörolojik tutulumuna faydası yoktur (90).

Karaciğer sirozunda transplantasyon kararı vermek için diğer siroz nedenlerinde olduğu gibi "Model for end-stage liver disease (MELD)" skoru kullanılır. Bu skorlamada total bilirubin, kreatinin ve "International Normalized Ratio (INR)" kullanılır. MELD skoru arttıkça mortalite riski de artmaktadır (91, 92).

2.6.6. Gebelikte tedavi

Gebelikte de şelatör ve çinko tedavisine devam edilir. Hayvan çalışmalarında yüksek doz DPA maruziyetinin teratojen olduğu ve insanlarda da özellikle bağ dokusu malformasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (93). Bu nedenle gebelikte DPA dozu azaltılmalıdır. Yine trientin ile yapılan hayvan çalışmalarında terotojen olduğu gösterilmiştir ancak insanlarda terotojen olduğu bildirilmemiştir.

Pfeiffenberger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada WH tanısından önce ve sonraki gebelikler karşılaştırılmış, tedavisiz dönemdeki hastalarda DPA ve çinko alan yani tanı koyulup tedavi verilen hastalara göre spontan abortusun daha sık olduğu gösterilmiştir (70). Bu çalışmaya da dayanarak klinik pratikte gebelerde gebelik öncesindeki göre %50 doz azaltılarak şelatör tedaviye devam edilir.

Çinko tedavisi ile ilgili bildirilmiş bir terotojen etki yoktur. Gebelikte çinko tedavisine gebelik öncesindeki dozla devam edilir.

DPA kullanan annelerin bebeklerini emzirmesi önerilmez çünkü ilaç süte geçerek infanta zararlı olabilir (94).

3. OSTEOPOROZ

Osteoporoz, kemik kütlelerinde azalma ve kemiğin mikro yapısında bozulmayla karakterize bir hastalıktır (95). Frajilite kırığı ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonlara neden olur. Genellikle kırık gelişene dek asemptomatiktir, bu nedenle kırık gelişmeden osteoporozun saptanması ve tedavi edilmesi önem taşır (96).

3.1. Tanı

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) dual x-ray absorpsiyometri (DXA) yöntemiyle ölçülür. DXA ile lomber vertebra ve kalçanın KMY ölçümü yapılır, primer hiperparatiroidi ve morbid obezitede ön kol ölçümü de kullanılır (97). 50 yaş üzeri erkekler ile postmenopozal kadınlarda T skoru ve 50 yaş altı erkekler ve premenopozal kadınlarda Z skoru kullanılır. T ve Z skorları hastanın KMY'sinin referans gruba göre standart sapmasını ifade eder. T skoru aynı cinsiyetteki sağlıklı genç populasyonun ortalamasına göre hesaplanırken Z skoru ise aynı cinsiyet ve yaşta sağlıklı populasyonun ortalamasına göre hesaplanır (98).

KMY 0 ile -1 arasında olanlar sağlıklı, -1 ile -2.5 arasında olanlar osteopenik ve -2.5 ya da altı olanlar osteoporotik olarak tanımlanır (99).

3.2. Sınıflandırma

Osteoporoz primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Primer osteoporoz ise tip 1 ve tip 2 olarak ikiye ayrılır. Tip 1 yani postmenopozal osteoporozda trabeküler kemikte kayıp ön plandadır (100). Tip 2 yani senil osteoporozda ise hem trabeküler hem kortikal kemik kaybı söz konusudur (101).

Sekonder osteoporoz, postmenopozal durum ya da yaşlanma dışındaki tüm sebepleri kapsamaktadır. Pek çok hastalık ve ilaç kullanımı sekonder osteoporozu neden olmaktadır.

Tablo 2: Sekonder osteoporoz nedenleri

İlaçlar	<ul style="list-style-type: none">• Antiepileptikler• Antikoagülanlar (warfarin, heparin)• Aromataz inhibitörleri• GnRH analogları• Kortikosteroidler• Kalsinörin inhibitörleri• Lityum• Proton pompa inhibitörleri• Selektif serotonin geri alım inhibitörleri• Tiazolidindionlar• Aromataz inhibitörleri
Endokrin sebepler	<ul style="list-style-type: none">• Akromegali• Cushing sendromu• Diyabetes mellitus• Gebelik• Hiperparatiroidi• Hiperprolaktinemi• Hipertiroidizm• Hipogonadizm
Gastrointestinal hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">• Çölyak hastalığı• Ekzokrin pankreas yetmezliği• Gastrektomi• İnflamatuvar bağırsak hastalıkları• Kronik kolestatik hastalıklar• Malabsorbsiyon• Primer bilyer kolanjit
Hematolojik hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">• Hemokromatozis• Lösemi• Lenfoma• Multipl myelom• Oral hücreli anemi• Sistemik mastositoz• Talasemi
Genetik hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">• Hipofosfatazya• Kistik fibrozis• Osteogenezis imperfekta
Romatolojik hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">• Ankilozan spondilit• Romatoid artrit• Sistemik lupus eritematozus
Diğer nedenler	<ul style="list-style-type: none">• Alkolizm• Anoreksiya nervroza• Aşırı tuz tüketimi• D vitamini eksikliği

	<ul style="list-style-type: none">• Hiperkalsiüri• İmmobilizasyon• Kronik böbrek yetmezliği• Renal tübüler asidoz• Solid organ ve kemik iliği transplantasyonu
--	--

3.3. Patogenez

Kemik dokusundaki yapım ve yıkım hayat boyu devam eder. Zirve kemik kitlesine ulaşmak için otuz yaşına dek kemik mineralizasyonu artar, bu yaştan sonra ise kemik mineralizasyonu korunmaya çalışılır (102). Yapımda azalma ya da yıkımda artış sonucu denge bozulur ve osteoporoz ortaya çıkar.

Kemik yapımında Wnt/ β -katenin yolağı rol oynar. Anabolik bir hormon olan IGF-1 bu yolağı aktifleştirerek yapımı artırır (103). Osteositlerden salınan sklerostin ise tam tersine aynı yolağı inhibe eder (104). Romasozumab isimli monoklonal antikor sklerostini inhibe ederek anabolik etki gösteren yeni bir osteoporoz ilacıdır (105).

Postmenopozal hastalarda yapılan çalışmalarda östrojenin kemik dokunun yapım ve yıkım döngüsünde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Osteoblastlardan salınan RANKL aracılığıyla osteoklastlar indüklenir ve kemik rezorpsiyonu artar. Östrojen, RANKL aracılı osteoklast aktivasyonunu azaltır ve osteoklastlarda apoptozu artırır (106).

D vitamini yağda çözünen bir vitamindir ve primer olarak deri yoluyla vücuda alınır. Kolekalsiferol yani D3 vitamini karaciğerde 25-hidroksilaz enziminin etkisiyle 25-OH D vitaminine (kalsidiol) dönüşür. 25-OH D vitamini kan dolaşımındaki başlıca formdur ve yarım ömrü iki ile üç haftadır. Kalsidiol, renal proksimal tübülde yer alan 1,25-alfa hidroksilaz enziminin etkisiyle 1,25-OH D vitaminine (kalsitriol) dönüşür. Kalsitriol en aktif D vitamini formudur, yarım ömrü yaklaşık altı saattir. 1-25 OH D vitamini, bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonunu artırıp renal kalsiyum ve fosfor ekskresyonunu azaltır (107).

Yarı ömrü uzun olduğu için D vitamini düzeyi tayininde 25-OH D vitaminine bakılır. Optimal 25-OH D vitamini konsantrasyonu konusunda ortak görüş yoktur. Bazı çalışmalara göre 20 ve diğer çalışmalara göre 30 ng/mL ve üzerine tutulması önerilmektedir (108, 109).

Parathormonun (PTH) kemik üzerindeki etkisi değişkendir, aralıklı salındığında kemik yapımını artırırken primer hiperparatiroidi gibi yüksek düzeylerde kana salındığı durumlarda kemik rezorpsiyonunu artırarak etki gösterir (110).

Kronik inflamatuvar durumlarda IL-1 ve TNF gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artar. Proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu artar, kemik yıkımı indüklenmiş olur (111,112). Romatoid artrit gibi bağ doku hastalıklarında osteoporozdan bu patogenezin sorumlu olduğu düşünülmektedir (113).

3.4. Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri

Kemik döngüsü osteoklast aracılı yıkım ve osteoblast aracılı yapımı birbirini takip etmesiyle oluşur. Bu yapım ve yıkım sırasında kemik matriksindeki bazı enzim ve peptitler sistemik dolaşıma salınır ve kemik yapım ile yıkımını göstermede belirteç olarak kullanılabilirler.

Tablo 3: Kemik yapım ve yıkım belirteçleri (114)

Kemik yapım belirteçleri	Kemik spesifik alkalen fosfataz (BALP) Osteokalsin Tip 1 kollajen C-terminal propeptit (P1CP) Tip 1 kollajen N-terminal propeptit (P1NP)
Kemik yıkım belirteçleri	Hidroksiprolin Hidroksilizin Tip 1 kollajen karboksiterminal crosslinked telopeptit (CTX) Tip 1 kollajen aminoterminal crosslinked telopeptit (NTX) Piridinolin Deoksiipridinolin Tartarat rezistan asit fosfataz (TRAP)

Kemik yapım ve yıkım belirteçleri pek çok değişkenden etkilenirler. Örneğin kemik döngüsünde diüurnal varyasyon söz konusudur ve sabah saatlerinde belirteçlerin pik yapması ve akşam saatlerinde düşük saptanmaları beklenir, diüurnal varyasyondan etkilenmeyen tek

belirteç BALP'dır (115, 116). Sigara içmek, fraktür ve düşük VKİ varlığında da kemik belirteçleri yüksek saptanır (117).

Kemik döngüsü belirteçleri kırık riskini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılır (118).

3.5. Tedavi

Osteoporoz tanısı koyulan kişilerde öncelikle değiştirilebilir risk faktörleri (Yetersiz güneş ışığı maruziyeti, alkol tüketimi, malnütrisyon) sorgulanmalıdır. Özellikle erkek ve premenopozal kadın hastalarda sekonder osteoporoz etyolojisini belirlemek için ayrıntılı anamnez alınmalı, kronik hastalıklar, aile öyküsü ve kullandığı ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır.

T skoru -2.5 altında olan hastalar ile T skoru -1 ile -2.5 arasında olan ancak fragilité kırığı öyküsü olanlarda tedavi önerilmektedir (119). Öncelikle hastaların günlük yeterli kalsiyum ve D vitamini aldığından emin olunmalıdır. Dünya sağlık örgütü (DSÖ)'ne göre erişkin bireyler günde 400-800 IU D vitamini ve 1200 miligram kalsiyum almalıdır (120). Osteoporoz tedavisinde bifosfanat, denosumab ve teriparatid gibi çeşitli ajanlar kullanılır (121). Bunlar içerisinde en sık bifosfanatlar tercih edilir, oral ya da parenteral yolla kullanılabilirler.

Kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde oral bifosfanat tedavisi planlanırken özofagus varisi açısından hastalar değerlendirilmeli ve varis varlığında parenteral tedavi tercih edilmelidir (122).

4. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı polikliniğinden takipli ve Wilson hastalığı tanılı 58 hasta alındı. Çalışmaya 18 yaş ve üzeri, ardışık en az iki poliklinik başvurusu olan ve karaciğer transplantasyonu öyküsü olmayan hastalar dahil edildi.

Hastalara çalışmaya dair detaylı sözel bilgi verildi ve hastalardan yazılı onam alındı (Ek-1).

Hastaların demografik özellikleri, tanı yaşı, tanı anındaki prezentasyon şekli, takip süresi, aldıkları şelatör tedavi, hepatik ve nörolojik tutulum olup olmadığı, tanı anında KFH varlığı, hepatik tutulumu olan hastalarda sirozun eşlik edip etmediği, laboratuvar bulguları (lökosit sayısı, hemoglobin, trombosit sayısı, glukoz, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, AST, ALT, ALP, GGT, laktat dehidrogenaz (LDH), sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, albümin, total bilirubin, direkt bilirubin, ferritin, serüloplazmin, 24 saat idrarda bakır, serum total ve serbest bakır, BALP, B-CTX, PTH, 25-OH D vitamini) ve kemik mineral yoğunluk ölçümleri (L1-4 lomber vertebra, femur boynu ve femur total skorları g/cm^2 cinsinden) poliklinik dosyalarındaki bilgilerden yararlanılarak kaydedildi. Hazırlanan soru-cevap formu ile hastaların kırık öyküsü, osteoporozu yol açabilecek ek hastalıklar ve ilaçlar (kortikosteroid kullanımı dahil), sekonder amenore ve menopoz öyküleri sorgulandı. Hastaların boy ve kiloları kaydedilerek VKİ hesaplandı.

Araştırma, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından incelenerek 05.02.2021 tarihinde onaylandı (Dosya no: 2021/99).

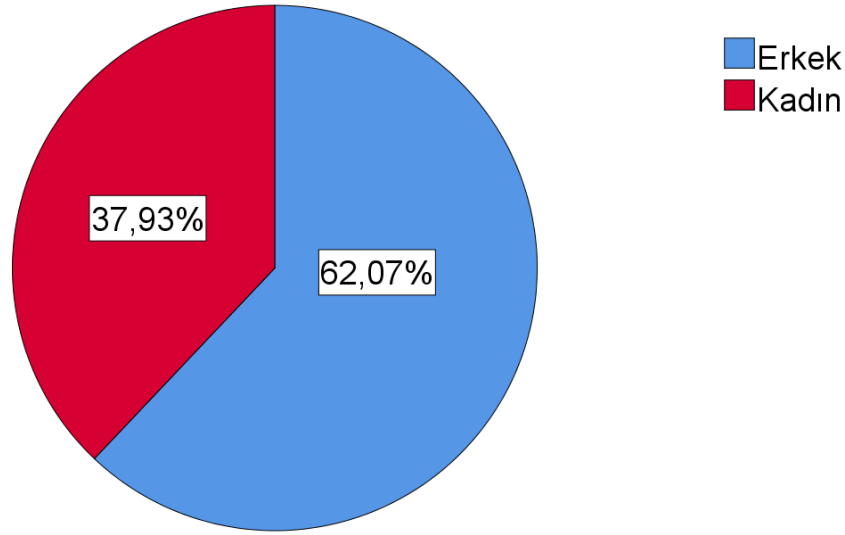
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS v23.0 programı aracılığıyla yapıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama \pm standart sapma (SS), medyan en düşük ve en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t testi, Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ise ki-kare test ve ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fisher testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık için p değerinin 0.05'in altında olması kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya 22 kadın ve 36 erkek olmak üzere toplam 58 hasta dahil edildi. Olguların yaşları 19 ile 60 arasında değişmekte olup ortalama yaş 33.5 ± 10.1 'dir. Ortalama VKİ

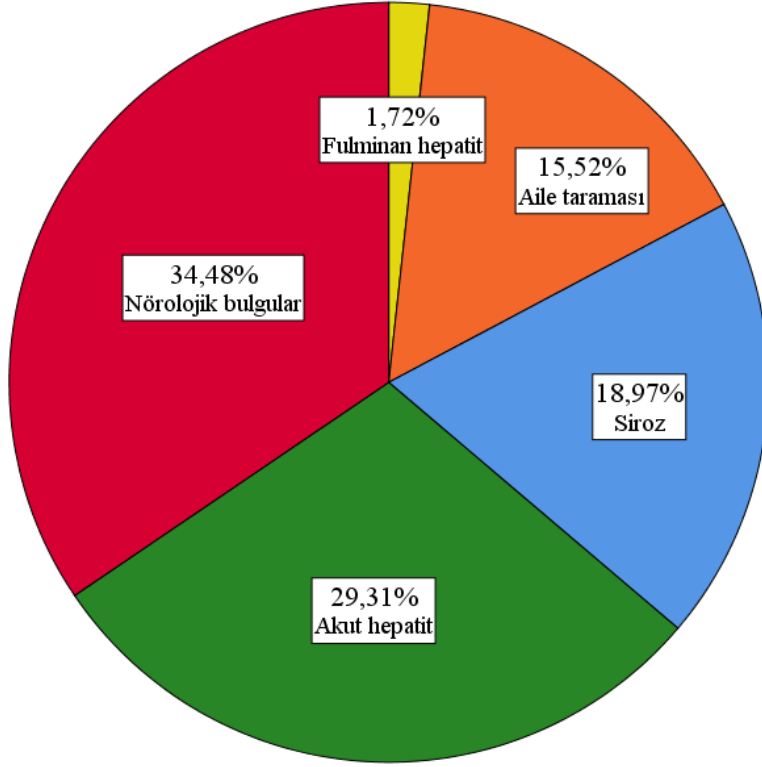
24.2±4.2 kg/m²'dir. Hastaların ilk semptomu gösterdiği yaş 19.5±10.5, ortalama tanı yaşı 20.2±10.3 yıldır. Tanıda gecikme 1.3±3.5 yıl olarak hesaplandı. Kliniğimize ortalama başvuru yaşı ise 23.9±9.1 yıldır. Hastaların takip süresi en az 3 ve en çok 286 ay olmak üzere ortalama 112±97.1 ay olarak hesaplandı.



Şekil 1: Cinsiyet Dağılımı

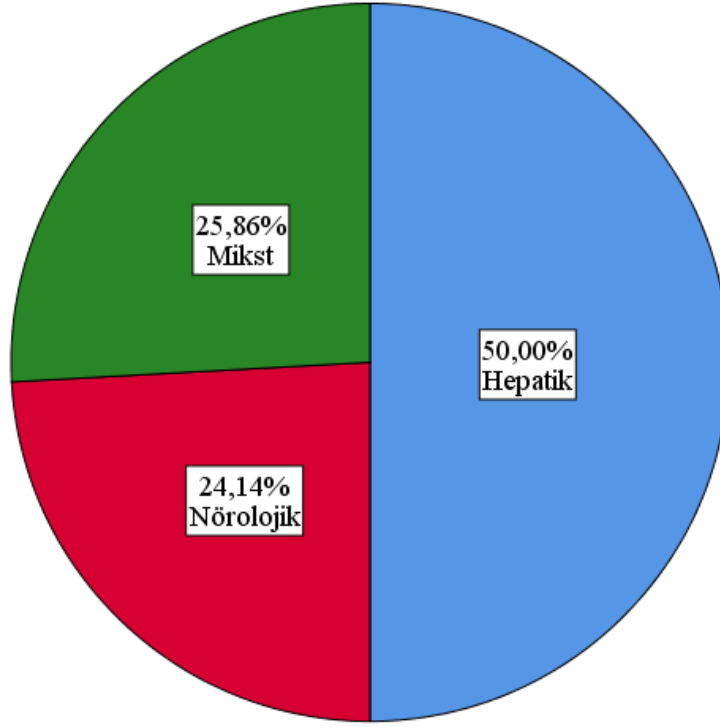
Hastaların %65.5'i indeks vaka (n=38) iken %34.5'inde (n=22) birinci veya ikinci derece akrabalarda WH öyküsü mevcuttu. Yine hastaların %51.7'sinde (n=30) anne ve baba akraba iken %48.3'ünde ebeveynler arası akrabalık olmadığı tespit edildi.

Hastalık prezentasyonu akut hepatit, siroz, nörolojik bulgular, aile taraması ve fulminan hepatit olarak beş gruba ayrıldı. Hastaların %34.5'i (n=20) nörolojik bulgular, %29.3'ü (n=17) akut hepatit tablosu, %19'u (n=11) siroz ve komplikasyonları, %15.5'i (n=9) aile taraması ile ve %1.7'si (n=1) fulminan hepatit ile tanı aldığı kaydedildi.



Şekil 2: Hastalık Prezantasyonunun Dağılımı

Hastalar tutulum şekline göre hepatik, nörolojik ve mikst olmak üzere üç gruba ayrıldı. Başlangıçta izole hepatik tutulumu olup sonradan nörolojik tutulum eklenen hastalar da olduğundan gruplama yapılırken son poliklinik muayenelerindeki tutulum esas alındı. Hastaların %50'sinde hepatik (n=29), %24.1'inde (n=14) nörolojik ve %25.9'unda (n=15) mikst tutulum tespit edildi. Psikiyatrik bulguları olan ancak dizartri başta olmak üzere Parkinsonizm semptomları göstermeyen hastalar nörolojik tutulum grubuna dahil edildi.

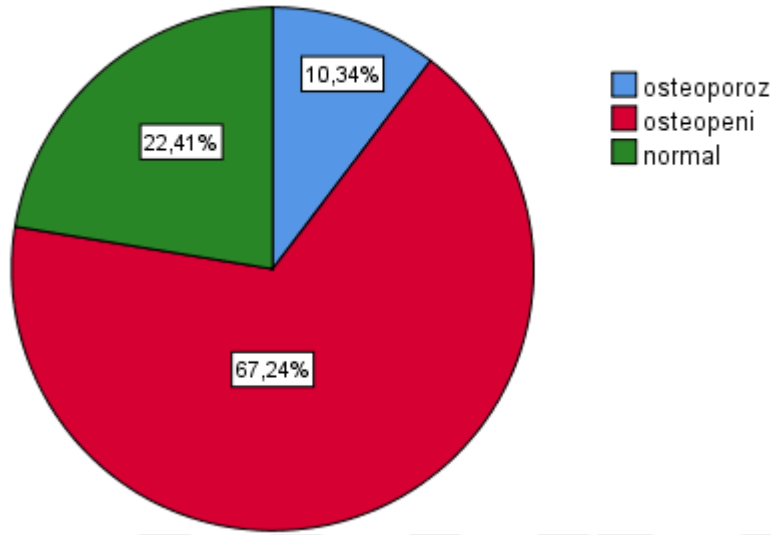


Şekil 3: Tutulum Şeklinin Dağılımı

Hastaların %41.4'ünde (n=24) tanı anında KFH olduğu görüldü. Yine tanı anında hastaların %29.3'ünde (n=17) kraniyal MR görüntülemesinde WH düşündürülen bulgular olduğu saptandı.

Hastaların ortalama lökosit sayısı $6.8 \pm 1.9 \times 10^3/\mu\text{l}$, hemogloblin düzeyi $14.1 \pm 2.3 \text{ g/dl}$, trombosit sayısı $209.6 \pm 74.9 \times 10^3/\mu\text{l}$, INR düzeyi 1.1 ± 0.1 , BUN düzeyi $12.3 \pm 3.2 \text{ mg/dl}$, kreatinin düzeyi $0.8 \pm 0.2 \text{ mg/dl}$, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) $108.5 \pm 16.5 \text{ ml/dk/1.73m}^2$, AST düzeyi $29.1 \pm 22.8 \text{ U/L}$, ALT düzeyi $35.5 \pm 28.8 \text{ U/L}$, ALP düzeyi $96.1 \pm 45.9 \text{ U/l}$, GGT düzeyi $37.6 \pm 32.5 \text{ U/L}$, LDH düzeyi $177. \pm 33.2 \text{ U/L}$, sodyum düzeyi $140.1 \pm 2.0 \text{ mmol/l}$, potasyum düzeyi $4.24 \pm 0.39 \text{ mmol/l}$, kalsiyum düzeyi $9.51 \pm 0.38 \text{ mg/dl}$, fosfor düzeyi $3.47 \pm 0.66 \text{ mg/dl}$, magnezyum düzeyi $0.85 \pm 0.06 \text{ mmol/l}$, albümin düzeyi $4.64 \pm 0.43 \text{ g/dl}$, total bilirubin (TB) düzeyi $0.84 \pm 0.90 \text{ mg/dl}$, direkt bilirubin (DB) düzeyi $0.30 \pm 0.28 \text{ mg/dl}$, ferritin düzeyi $101.3 \pm 92.0 \text{ ng/ml}$, serüloplazmin düzeyi $10.8 \pm 8.3 \text{ mg/dl}$, 24 saat idrarda bakır düzeyi $509.3 \pm 317.6 \text{ mg/gün}$, serum total bakır düzeyi $53.8 \pm 43.5 \text{ mg/dl}$, serum serbest bakır düzeyi $22.1 \pm 22.3 \text{ mg/dl}$, BALP düzeyi $20.9 \pm 12.6 \mu\text{g/l}$, B-CTX düzeyi $0.5 \pm 0.3 \text{ ng/ml}$, PTH düzeyi $43.1 \pm 29.2 \text{ pg/ml}$ ve 25-OH D vitamini düzeyi $17.1 \pm 14.3 \text{ ng/ml}$ olarak hesaplandı.

Çalışmaya katılan hastaların KMY ölçümleri değerlendirildi ve %10.3'ünde (n=6) osteoporoz, %67.2'sinde (n=39) osteopeni tespit edildi ve %22.4'ünün (n=13) KMY ise normal olarak değerlendirildi. Kadın hastaların %4.5'unda (n=1) sekonder amenore ve %4.5'unda (n=1) menopoz öyküsü olduğu kaydedildi.



Şekil 4: Kemik mineral yoğunluğuna göre hastaların dağılımı

Tablo 4: Lomber vertebra ve femurda T ve Z skorlarının dağılımı

	Minimum – Maksimum	Medyan	Ortalama±SS
L1-4 T skoru	-3.2 - 1.4	-1.5	-1.3 ± 0.9
L1-4 Z skoru	-2.9 - 1.7	-1.5	-1.2 ± 0.9
Femur total T skoru	-3.6 - 1.4	-1.1	-0.9 ± 0.9
Femur total Z skoru	-3.3 - 1.6	-0.9	-0.8 ± 0.9
Femur boynu T skoru	-3.7 - 2.0	-1.2	-1.0 ± 1.0
Femur boynu Z skoru	-3.2 - 2.2	-0.9	-0.8 ± 1.0

Son poliklinik vizitinde hastaların %39.7'si (n=23) sirotik iken %60.3'ünde (n=35) siroz gelişmediği tespit edildi. Hastalarda siroz olup olmadığı belirlenirken görüntülemelerde karaciğer konturlarında yuvarlaklaşma ya da parenkiminde heterojenite olması, yapılan gastroskopiye özofagus ve/veya fundus varisi tespit edilmesi, fizik muayenede asit başta olmak üzere sirozun periferik bulgularının görülmesi ya da fibroscan ile karaciğer

parenkiminin incelenmesi esas alındı. Sirotik hastaların %21.7'sinde (n=5) dekompanse bulguları geliştiği ve hiçbir hastanın HCC tanısı almadığı saptandı.

Hastalar sirotik ve sirotik olmayan şekilde iki gruba ayrılarak incelendi. İki grup arasında L1-4 T ve Z skorları, femur boynu ile total T ve Z skorları, BALP, B-CTX, PTH ve 25-OH D vitamini düzeyleri anlamlı farklılık gösterilemedi ($p>0.05$). Sirotik grupta sirotik olmayan gruba göre serum kalsiyum düzeyi ($p<0.05$) ve serum potasyum düzeyi ($p<0.05$) anlamlı düşük saptandı. Sirotik grupta tanı anındaki KFH pozitifliği sirotik olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.05$).

Tablo 5: Sirotik ve nonsirotik grubun demografik özellikleri, biyokimyasal parametreler ve KMY açısından karşılaştırılması

	Sirotik (+)		Sirotik (-)		p değeri
	ort.±ss / n-%	medyan	ort.±ss / n-%	medyan	
Yaş	31.0 ± 11.2	27.0	35.2 ± 9.2	37.0	0.119 ^t
Cinsiyet					
Erkek	14 %60.9		22 %62.9		0.879 ^{x2}
Kadın	9 %39.1		13 %37.1		
Takip süresi (ay)	79.9 ± 74.1	53.0	131.1 ± 92.9	143.0	0.047^m
WBC (x10³/µl)	6.00 ± 1.77	5.50	7.29 ± 1.88	6.90	0.011^t
Hb (g/dl)	14.1 ± 1.4	14.2	14.1 ± 2.8	14.8	0.546 ^m
PLT (x10³/µl)	183.7 ± 82.2	189.0	226.7 ± 65.3	212.0	0.031^t
INR	1.14 ± 0.18	1.10	1.00 ± 0.06	1.00	0.000^m
BUN (mg/dl)	12.3 ± 3.1	12.0	12.3 ± 3.4	12.0	0.805 ^m
Kre (mg/dl)	0.83 ± 0.23	0.76	0.82 ± 0.15	0.83	0.865 ^t
GFR (ml/dk/1.73m²)	110.2 ± 20.2	113.0	107.3 ± 13.8	110.0	0.555 ^t
AST (U/L)	35.1 ± 29.9	27.0	25.1 ± 16.0	21.0	0.011^m
ALT (U/L)	36.5 ± 22.3	31.0	34.9 ± 32.6	25.0	0.157 ^m
ALP (U/L)	108.7 ± 60.3	96.0	87.8 ± 31.6	86.0	0.324 ^m
GGT (U/L)	43.6 ± 35.7	33.0	33.6 ± 30.2	23.0	0.110 ^m
LDH (U/L)	175.7 ± 37.5	167.0	177.9 ± 30.5	183.0	0.809 ^t
Na (mmol/l)	140.3 ± 2.1	140.0	139.9 ± 1.9	140.0	0.529 ^m

K (mmol/l)	4.08 ± 0.40	4.10	4.34 ± 0.35	4.30	0.009 ^t
Ca (mg/dl)	9.39 ± 0.48	9.40	9.59 ± 0.26	9.60	0.017 ^m
P (mg/dl)	3.52 ± 0.62	3.60	3.44 ± 0.70	3.30	0.642 ^t
Mg (mmol/l)	0.86 ± 0.08	0.86	0.85 ± 0.05	0.85	0.509 ^t
Albümin (g/dl)	4.47 ± 0.56	4.55	4.75 ± 0.26	4.75	0.063 ^m
TB (mg/dl)	1.00 ± 1.23	0.60	0.73 ± 0.57	0.53	0.404 ^m
DB (mg/dl)	0.36 ± 0.40	0.26	0.25 ± 0.16	0.19	0.212 ^m
Ferritin (ng/ml)	88.3 ± 73.4	65.0	109.9 ± 102.5	76.0	0.474 ^m
Serüloplazmin (mg/dl)	10.9 ± 7.3	11.0	10.8 ± 9.0	10.0	0.707 ^m
24 saat idrar bakırı	559.7 ± 355.9	549.0	476.3 ± 290.4	510.0	0.332 ^t
Serum total bakırı	58.6 ± 42.8	49.0	50.5 ± 44.4	37.0	0.406 ^m
Serum serbest bakırı	27.0 ± 26.2	21.0	18.8 ± 18.9	9.0	0.355 ^m
L1-4 T skoru	-1.59 ± 0.79	-1.60	-1.16 ± 1.00	-1.40	0.252 ^m
L1-4 Z skoru	-1.49 ± 0.82	-1.50	-1.06 ± 0.97	-1.40	0.232 ^m
Femur total T skoru	-1.18 ± 0.83	-1.10	-0.76 ± 0.86	-0.90	0.351 ^m
Femur total Z skoru	-1.10 ± 0.78	-1.00	-0.66 ± 0.86	-0.80	0.198 ^m
Femur boyun T skoru	-1.30 ± 0.82	-1.20	-0.85 ± 1.07	-1.10	0.421 ^m
Femur boyun Z skoru	-1.11 ± 0.76	-1.20	-0.55 ± 1.04	-0.90	0.123 ^m
BALP	25.1 ± 17.3	22.8	18.1 ± 7.2	18.5	0.090 ^m
B-CTX	0.60 ± 0.38	0.54	0.44 ± 0.21	0.44	0.100 ^m
PTH	51.3 ± 39.6	37.0	27.6 ± 18.3	33.0	0.262 ^m
25-OH D vitamini	17.0 ± 9.4	17.0	18.1 ± 16.8	10.0	0.493 ^m
KFH	14 %60.9		10 %28.6		0.015 ^{x²}

WBC: lökosit sayısı, Hb: hemoglobin, PLT: trombosit sayısı, INR: international normalized ratio, BUN: blood urea nitrogen, Kre: kreatinin, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkaleen fosfataz, GGT: gama glutamil transferaz, LDH laktat dehidrogenaz, Na: sodyum, K: potasyum, Ca: kalsiyum, P: fosfor, Mg: magnezyum, TB: total bilirubin, DB: direkt bilirubin, BALP: kemik spesifik alkaleen fosfataz, B-CTX, beta cross laps, PTH: parathormon, KFH: kayser fleisher halkası (m: Mann-Whitney U testi, t: Bağımsız örneklem t testi, ^{x²}: Ki-kare testi)

Hastaların son vizitlerinde almakta oldukları şelatör tedaviler kaydedildi ve hastalar penisilamin ve trientin kullananlar olarak iki gruba ayrıldı. Bir hastanın takiplerinde nefrotik düzeyde proteinüri ve hipoalbüminemi gelişmesi üzerine yapılan böbrek biyopsisinde membranöz nefropati saptandığı ve penisilamin ilişkili olduğu tespit edildi. Bu hasta dışındaki kişilerde majör ilaç yan etkisine rastlanmadı.

Penisilamin ve trientin grubunda L1-4 T ve Z skorları, femur total ve boyun T ve Z skorları, KMY, kırık öyküsü, son vizitteki siroz oranı ve siroz dekompanseasyonunda anlamlı fark gösterilemedi ($p>0.05$).

Penisilamin ve trientin grubunda lökosit sayısı, hemoglobin, trombosit sayısı, INR, BUN, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, sodyum, kalsiyum, fosfor, albümin, total ve direkt bilirubin, ferritin, serüloplazmin, 24 saat idrarda bakır, serum total ve serbest bakır düzeyleri, BALP, B-CTX, PTH ve 25-OH D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark gösterilemedi ($p>0.05$). Trientin grubunda kreatinin düzeyi penisilamin grubuna göre daha yüksek ve GFR düzeyi yine diğer gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0.05$). Trientin grubunda potasyum ve magnezyum düzeyleri penisilamin grubuna göre anlamlı olarak daha düşük tespit edildi ($p<0.05$).

Tablo 6: Hastaların kullandıkları şelatör tedaviye göre genel bilgiler, laboratuvar verileri ve KMY ölçümlerinin karşılaştırması

	Penisilamin		Trientin		p değeri
	ort.±ss / n-%	medyan	ort.±ss/ n-%	medyan	
WBC (x10³/µl)	6.9 ± 1.6	67.9	6.5 ± 2.7	5.4	0.535 ^t
Hb (g/dl)	14.1 ± 2.6	14.3	14.1 ± 1.6	14.8	0.749 ^m
PLT (x10³/µl)	214.8 ± 63.7	208.0	194.7 ± 101.6	199.0	0.376 ^t
INR	1.05 ± 0.14	1.00	1.07 ± 0.17	1.00	0.692 ^m
BUN (mg/dl)	12.1 ± 3.2	12.0	12.9 ± 3.4	14.0	0.481 ^m
Kre (mg/dl)	0.80 ± 0.15	0.80	0.92 ± 0.23	0.87	0.020 ^t
GFR (ml/dk/1.73m²)	111.1 ± 14.5	113.0	100.9 ± 19.9	104.0	0.037 ^t

AST (U/L)	31.0 ± 26.0	23.0	23.5 ± 7.5	23.0	0.638 ^m
ALT (U/L)	39.0 ± 32.3	30.0	25.6 ± 10.1	24.0	0.158 ^m
ALP (U/L)	89.8 ± 33.2	86.0	114.0 ± 69.3	111.0	0.214 ^m
GGT (U/L)	36.1 ± 28.4	25.0	41.9 ± 43.2	23.0	1.000 ^m
LDH (U/L)	179.4 ± 36.0	175.0	170.3 ± 23.5	182.0	0.367 ^t
Na (mmol/l)	140.2 ± 2.0	140.0	139.9 ± 1.9	139.0	0.528 ^m
K (mmol/l)	4.31 ± 0.33	4.30	4.04 ± 0.49	4.00	0.022^t
Ca (mg/dl)	9.53 ± 0.36	9.50	9.47 ± 0.43	9.60	0.879 ^m
P (mg/dl)	3.48 ± 0.73	3.50	3.46 ± 0.43	3.50	0.913 ^t
Mg (mmol/l)	0.87 ± 0.06	0.86	0.82 ± 0.07	0.82	0.018^t
Albümin (g/dl)	4.67 ± 0.38	4.70	4.54 ± 0.53	4.70	0.605 ^m
TB (mg/dl)	0.91 ± 1.02	0.55	0.62 ± 0.29	0.60	0.894 ^m
DB (mg/dl)	0.31 ± 0.31	0.21	0.26 ± 0.14	0.23	0.880 ^m
Ferritin (ng/ml)	95.6 ± 88.8	69.0	117.7 ± 101.9	94.0	0.435 ^m
Venöz kan gazında metabolik asidoz	1 %2.3		1 %6.7		0.454 ^{x2}
Serüloplazmin (mg/dl)	11.3 ± 8.5	13.0	9.5 ± 7.7	10.0	0.432 ^m
24 saat idrar bakır	542.4 ± 305.7	512.0	414.5 ± 342.6	344.0	0.182 ^t
Serum total bakır	55.5 ± 45.0	52.0	49.3 ± 40.6	43.5	0.796 ^m
Serum serbest bakır	22.8 ± 22.0	17.5	20.4 ± 23.7	13.0	0.757 ^m
BALP (µg/l)	20.0 ± 9.0	19.0	23.5 ± 19.7	19.0	0.852 ^m
B-CTX (ng/ml)	0.48 ± 0.24	0.46	0.57 ± 0.41	0.44	0.749 ^m
PTH (pg/ml)	46.8 ± 32.3	37.0	32.3 ± 13.0	32.0	0.140 ^m
25-OH D vitamini (ng/ml)	17.1 ± 15.5	10.0	19.3 ± 10.0	20.0	0.173 ^m
L1-4 T skoru	-1.4 ± 0.9	-1.6	-1.1 ± 0.9	-1.3	0.191 ^m
L1-4 Z skoru	-1.3 ± 0.9	-1.5	-1.0 ± 0.9	-1.3	0.210 ^m
Femur total T skoru	-0.9 ± 0.8	-1.0	-1.0 ± 1.1	-1.2	0.963 ^m
Femur total Z skoru	-0.8 ± 0.8	-0.9	-0.9 ± 1.0	-1.0	0.985 ^m
Femur boyun T skoru	-1.0 ± 1.0	-1.1	-1.2 ± 1.1	-1.2	0.591 ^m
Femur boyun Z	-0.7 ± 0.9	-0.9	-0.8 ± 1.1	-0.9	0.956 ^m

skoru					
Osteopeni	29	%67.4		10	%66.7
Osteoporoz	5	%11.6		1	%6.7
Normal	9	%20.9		4	%26.7
Kırık öyküsü	7	%16.3		4	%26.7
Siroz (+)	17	%39.5		6	%40.0
(-)	26	%60.5		9	%60.0
Dekompanseasyon	4	%9.3		1	%6.7

WBC: lökosit sayısı, Hb: hemoglobin, PLT: trombosit sayısı, INR: international normalized ratio, BUN: blood urea nitrogen, Kre: kreatinin, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalen fosfataz, GGT: gama glutamil trabsferaz, LDH laktat dehidrogenaz, Na: sodyum, K: potasyum, Ca: kalsiyum, P: fosfor, Mg: magnezyum, TB: total bilirubin, DB: direkt bilirubin, BALP: kemik spesifik alkalen fosfataz, B-CTX, beta cross laps, PTH: parathormon, KFH: kayser fleisher halkası (m: Mann-Whitney U testi, t: Bağımsız örneklem t testi, χ^2 : Ki-kare testi)

Osteoporoz, osteopeni ve KMY normal olan gruplar arasında Kruskal-Wallis testi ile analiz yapıldığında BALP ve B-CTX düzeyleri osteoporotik grupta diğer gruplardakilere göre daha yüksek düzeyde oldukları saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 7: Osteoporotik, osteopenik ve KMY normal olan gruplarda kemik döngüsü belirteçleri, PTH ve 25-OH D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

	Osteoporoz (n=6) ort. \pm ss	Osteopeni (n=39) ort. \pm ss	Normal (n=13) ort. \pm ss	p değeri
BALP ($\mu\text{g/l}$)	24.0 \pm 16.48	21.01 \pm 13.68	19.10 \pm 6.10	0.736
B-CTX (ng/ml)	0.71 \pm 0.37	0.50 \pm 0.28	0.39 \pm 0.22	0.082
PTH (pg/ml)	45.0 \pm 20.82	40.0 \pm 29.22	51.32 \pm 32.36	0.481
25-OH D vitamini (ng/ml)	22.33 \pm 16.72	18.56 \pm 15.16	12.83 \pm 9.02	0.323

BALP: Kemik spesifik alkalen fosfataz, B-CTX: beta cross laps, PTH: parathormon

6. TARTIŞMA

WH dünyada prevalansı 1/30.000 olan bir hastalıktır ancak ülkemizdeki prevalans bilinmemektedir. Yine ülkemizde akraba evliliği sıklığı Kaplan ve arkadaşlarının çalışmasında %18.5 olarak saptanmıştır (123), bu sebeple OR geçişli bu hastalığın Türkiye’de erken tanınması ve komplikasyonlar gelişmeden şelatör tedaviye başlanması önem arz etmektedir. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda ebeveynler arası akrabalık öyküsü sıklığı %51.7 olarak belirlendi, bu sonuç özellikle akraba evliliği olan ailelerde açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliği, okul başarısında düşme gibi nonspesifik semptomlarda WH’nın akla gelmesinin önemini göstermektedir.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda tanı yaşı en küçük 1 ve en büyük 52 olarak saptandı, ortalama tanı yaşı ise 20.24 ± 10.31 olarak belirlendi. Literatürde en küçük tanı yaşı üç olarak bildirilmiştir (32).

Chenbhanich ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde dört gözlemsel çalışmadaki toplam 283 hastada osteoporoz ile osteopeni sıklığı sırasıyla %27.7 ve %36.5 olarak belirlenmiştir. Erkek cinsiyet ve genç yaşın KMY’de düşme ve osteoporozla ilişkili olduğu saptanmıştır. Yine serüloplazmini düşük olan kişilerde demir birikiminin artması ve demirin kemik yıkımına katkısı bulunmasından bahsedilmiştir. Erkeklerde kadınlarda olduğu menstruasyonla kayıp söz konusu olmadığından demir birikiminin ve buna sekonder kemik yıkımında artış olabileceği öne sürülmüştür (124).

Weiss ve arkadaşlarının serisinde 148 adet WH tanılı kişi ile aynı sayıda sağlıklı kişi karşılaştırılmıştır. Çalışmada hasta grupta osteoporoz sıklığı %8.8 ve osteopeni sıklığı ise %50.0 olarak belirlenmiştir. Hastalığın ciddiyeti, laboratuvar parametreleri ve tedavi ile KMY arasında ilişki gösterilememiştir. Tüm bu sonuçlar ışığında iskelet sisteminde bakır birikiminin osteoporoz patogenezinin sorumlu olabileceği ifade edilmiştir (125). Selimoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında osteoporoz patogenezinde hiperkalsiüri ve renal fosfor ekskresyonunda artış sorumlu tutulmuştur. Tedavinin birinci yılında halen renal kalsiyumve fosfor atılımının yüksek olduğu görülmüş ve buradan yola çıkarak tedavinin osteoporozu engellemediği öne sürülmüştür (126). Yine bizim çalışmamızda da penisilamin ve trientin alan gruplar ile sirozu olan ve olmayan gruplar arasında KMY açısından anlamlı fark

saptanmamıştır ($p < 0.05$). Ancak çalışmamızda 24 saatlik idrarda elektrolitler incelenmediğinden tübülopatinin KMY'ye etkisi değerlendirilememiştir.

Hegedus ve arkadaşlarının bildirdiği 21 hastalık seride vakaların %43'ünde osteoporoz tespit edilmiş ve osteoprotogerin ile B-CTX düzeyleri bu grupta anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Buradan yola çıkarak WH'da kemik döngüsünde yıkım lehine bozulma olduğu sonucu çıkarılmıştır (9). Ancak bizim çalışmamızda B-CTX düzeyi osteoporotik grupta osteopenik ve normal gruba daha daha yüksek saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır ($p < 0.05$).

WH'da proksimal ve distal renal tübüllerde bakır birikimi sonucu renal disfonksiyon gelişebildiği bilinmektedir (127). Yine DPA kullananlarda nadiren de olsa membranöz glomerülopati ortaya çıkabilir (81). Bu çalışmada DPA ve trientin alan gruplar karşılaştırılmış ve trientin grubunda GFR, serum potasyum ve magnezyum düzeylerinin DPA grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla p : 0.037, 0.022 ve 0.018 olmak üzere). Her iki grup karşılaştırıldığında metabolik asidoz açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p < 0.05$). Literatürde trientin ile majör renal yan etki bildirilmemiştir, bu açıdan çalışmamızın sonucu dikkat çekicidir. Ancak Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum BUN ve kreatinin düzeyleri nörolojik tutulumu olanlarda izole hepatik tutulumu göre daha yüksek bulunmuş ve bu sonuç nörolojik tutulumu olanların daha ileri yaşta tanı almasına ve yaş ilerledikçe GFR'nin düşmesine bağlanmıştır (128). Özellikle nörolojik tutulumu olanlarda şelatör olarak trientinin tercih edildiği göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda trientin grubunda GFR'nin daha düşük saptanması beklenen bir sonuç olabilir ancak serum potasyum ve magnezyum düzeylerindeki fark salt bu çıkarımla ilişkilendirilememektedir. Bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hepatik osteodistrofi, kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen osteoporoz ve osteomalazinin genel adıdır (129). Siroz zemininde KMY azalmasına pek çok faktör katkıda bulunur. Alkol kullanımı, malnütrisyon, kronik kolestatik karaciğer hastalığı zemininde yağda çözünen vitaminlerin emiliminin bozulması ve buna sekonder gelişen vitamin D eksikliği, varis kanama öyküsü nedeniyle sık proton pompa inhibitörü kullanımı ya da asit tedavisi için diüretik kullanımı gibi pek çok ilaç ve faktör KMY'de azalmaya neden zemin hazırlar (130). Ancak patogenezi tüm bu faktörlere rağmen net olarak ortaya koyulamamıştır. Çetinkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sirotik ve sirotik olmayan grup arasında KMY farkı anlamlı

saptanmamıştır (131). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sirotik olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı KMY farkı gösterilememiştir ($p < 0.05$).

Bu çalışmada son poliklinik kontrolünde sirozu olan ve olmayan gruplardaki KMY karşılaştırıldığında lomber total, femur total ve femur boyun T ve Z skorlarında anlamlı fark izlenmemiştir. Yine her iki grup arasında serum 25-OH D vitamini düzeyleri arasında da anlamlı fark izlenmemiştir ($p: 0.493$). Beklendiği üzere sirotik grupta AST düzeyi daha yüksek ($p:0.011$), INR daha uzun ($p: 0.000$) ve lökosit ile trombosit sayısı sirotik olmayan gruba göre daha düşüktür (sırasıyla $p:0.011$ ve $p:0.031$).

Serüloplazmin ferooksidaz aktivitesi aracılığıyla demir homeostazından sorumludur ve WH'da serüloplazmin düşüklüğü sonucu demir metabolizması bozulur. Demirin karaciğerde birikerek fibrozis ve dolayısıyla siroza neden olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda sirotik ve nonsirotik gruplar arasında serum ferritin düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p < 0.05$).

Çalışmanın güçlü olmayan yanları, kohorta dahil edilen hasta sayısının azlığı ve vakaların sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmamasıdır. Yine kemik döngüsü belirteçlerinden yalnızca BALP ve B-CTX'e bakılabilmiş, RANKL ve osteoprotegerin gibi diğer belirteçlere bakılamamıştır. Aynı zamanda veriler poliklinik dosya kayıtlarından elde edildiği için parametrelerde yanlışlık olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Netice itibariyle WH'da osteoporoz ve osteopeni sıklığı artmıştır. Ancak KMY'deki azalmanın patogenezi net olarak bilinmemektedir ve bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Osteoporozun fraktür başta olmak üzere tüm komplikasyonları düşünüldüğünde komplikasyon gelişmeden tanı koyup uygun tedaviye başlamak gerekmektedir. Bu sebeple WH tanısı koyulan kişilerde aralıklı olarak kemik dansitometrisi ile KMY değerlendirilmelidir.

7- KAYNAKLAR

- 1- Luoma LM, Deeb TMM, Macintyre G, Cox DW. Functional analysis of mutations in the ATP loop of the Wilson disease copper transporter, ATP7B. *Hum Mutat.* 2010;31(5):569-577.
- 2- Huster D. Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(5):531-539.
- 3- Boga S, Ala A, Schilsky ML. Hepatic features of Wilson disease. In: *Handbook of Clinical Neurology.* ; 2017:91-99.
- 4- Zimbren PC, Schilsky ML. Psychiatric aspects of Wilson disease: a review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014;36(1):53-62.
- 5- Członkowska A, Litwin T, Chabik G. Wilson disease. In: *Handbook of Clinical Neurology.* ; 2017:101-119.
- 6- Catana AM. Liver transplantation for Wilson disease. *World J Hepatol.* 2012;4(1):5.
- 7- Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet.* 2019;393(10169):364-376.
- 8- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726-1733.
- 9- Hegedus D, Ferencz V, Lakatos PL, et al. Decreased Bone Density, Elevated Serum Osteoprotegerin, and β -Cross-Laps in Wilson Disease. *J Bone Miner Res.* 2002;17(11):1961-1967.
- 10- Rosencrantz R, Schilsky M. Wilson Disease: Pathogenesis and Clinical Considerations in Diagnosis and Treatment. *Semin Liver Dis.* 2011;31(03):245-259.
- 11- Kitzberger R, Madl C, Ferenci P. Wilson Disease. *Metab Brain Dis.* 2005;20(4):295-302.

- 12- Collet C, Laplanche J-L, Page J, Morel H, Woimant F, Poujois A. High genetic carrier frequency of Wilson's disease in France: discrepancies with clinical prevalence. *BMC Med Genet.* 2018;19(1):143.
- 13- Lin L-J, Wang D-X, Ding N-N, Lin Y, Jin Y, Zheng C-Q. Comprehensive analysis on clinical features of Wilson's disease: an experience over 28 years with 133 cases. *Neurol Res.* 2014;36(2):157-163.
- 14- Saito T. Presenting symptoms and natural history of Wilson disease. *Eur J Pediatr.* 1987;146(3):261-265.
- 15- Arredondo M, Núñez MT. Iron and copper metabolism. *Mol Aspects Med.* 2005;26 (4-5):313-327.
- 16- Ma J, Betts NM. Zinc and Copper Intakes and Their Major Food Sources for Older Adults in the 1994–96 Continuing Survey of Food Intakes by Individuals (CSFII). *J Nutr.* 2000;130(11):2838-2843.
- 17- Jacobson AE, Kahwash SB, Chawla A. Refractory cytopenias secondary to copper deficiency in children receiving exclusive jejunal nutrition. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(11):e26617.
- 18- Cater MA, La Fontaine S, Shield K, Deal Y, Mercer JFB. ATP7B Mediates Vesicular Sequestration of Copper: Insight Into Biliary Copper Excretion. *Gastroenterology.* 2006;130(2):493-506.
- 19- 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(12):6836-6841.
- 20- Lönnerdal B. Intestinal regulation of copper homeostasis: a developmental perspective. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(3):846S-850S.

- 21- Itoh S, Kim HW, Nakagawa O, et al. Novel Role of Antioxidant-1 (Atox1) as a Copper-dependent Transcription Factor Involved in Cell Proliferation. *J Biol Chem*. 2008;283(14):9157-9167.
- 22- Buiakova OI, Xu J, Lutsenko S, et al. Null Mutation of the Murine ATP7B (Wilson Disease) Gene Results in Intracellular Copper Accumulation and Late-Onset Hepatic Nodular Transformation. *Hum Mol Genet*. 1999;8(9):1665-1671.
- 23- Frieden E, Hsieh HS. Ceruloplasmin: the copper transport protein with essential oxidase activity. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1976; 44: 187–236.
- 24- Patel BN, Dunn RJ, Jeong SY, Zhu Q, Julien J-P, David S. Ceruloplasmin Regulates Iron Levels in the CNS and Prevents Free Radical Injury. *J Neurosci*. 2002;22(15):6578-6586.
- 25- Xu X, Pin S, Gathinji M, Fuchs R, Harris ZL. Aceruloplasminemia: An Inherited Neurodegenerative Disease with Impairment of Iron Homeostasis. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1012(1):299-305.
- 26- Mak CM, Lam C-W, Tam S. Diagnostic Accuracy of Serum Ceruloplasmin in Wilson Disease: Determination of Sensitivity and Specificity by ROC Curve Analysis among ATP7B-Genotyped Subjects. *Clin Chem*. 2008;54(8):1356-1362.
- 27- Laurell C-B, Rannevik G. A Comparison of Plasma Protein Changes Induced by Danazol, Pregnancy, and Estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;49(5):719-725.
- 28- Ferenci P, Czlonkowska A, Stremmel W, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012;56(3):671-685.
- 29- Patil M, Sheth KA, Krishnamurthy AC, Devarbhavi H. A Review and Current Perspective on Wilson Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(4):321-336.
- 30- Ferenci P, Stremmel W, Czlonkowska A, et al. Age and Sex but Not ATP7B Genotype Effectively Influence the Clinical Phenotype of Wilson Disease. *Hepatology*. 2019;69(4):1464-1476

- 31- Stapelbroek JM, Bollen CW, Ploos van Amstel JK, et al. The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic presentation in Wilson disease: results of a meta-analysis. *J Hepatol.* 2004;41(5):758-763.
- 32- Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW, Roberts EA. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. *J Pediatr.* 2000;137(5):719-722.
- 33- Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, Schilsky M. Wilson disease in septuagenarian siblings: Raising the bar for diagnosis. *Hepatology.* 2005;41(3):668-670.
- 34- Tian Y, Gong G-Z, Yang X, Peng F. Diagnosis and management of fulminant Wilson's disease: a single center's experience. *World J Pediatr.* 2016;12(2):209-214.
- 35- Rath HC, Enger IM, Rüschoff J, Schölmerich J, Holstege A. [Acute hemolytic crisis as the initial manifestation of Wilson disease]. *Z Gastroenterol.* 1997;35(3):199-203.
- 36- 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(4):1167-1174.
- 37- Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet.* 2007;369(9559):397-408.
- 38- Litwin T, Gromadzka G, Czlonkowska A. Neurological presentation of Wilson's disease in a patient after liver transplantation. *Mov Disord* 2008;23:743–746.
- 39- Collins KL, Roberts EA, Adeli K, Bohn D, Harvey EA. Single pass albumin dialysis (SPAD) in fulminant Wilsonian liver failure: a case report. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(6):1013-1016.
- 40- Jhang JS, Schilsky ML, Lefkowitz JH, Schwartz J. Therapeutic plasmapheresis as a bridge to liver transplantation in fulminant Wilson disease. *J Clin Apher.* 2007;22(1):10-14.

- 41- 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(8):811-818.
- 42- Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(6):512-520.
- 43- Shimizu N, Suzuki M, Yamaguchi Y, Aoki T, Matsuda I, Arima M. [A nation-wide survey for neurologic and hepato-neurologic type of Wilson disease: clinical features and hepatic copper content]. *No to hattatsu = Brain Dev*. 1996;28(5):391-397.
- 44- Ferenci P. Diagnosis of Wilson disease. In: *Handbook of Clinical Neurology*. ; 2017:171-180.
- 45- Chakraborty S, Mondal S, Sinha D, Nag A. Face of the giant panda sign in Wilson disease. *South African J Radiol*. 2013;17(3):104.
- 46- Aggarwal A, Bhatt M. Update on Wilson Disease. In: *International Review of Neurobiology*. ; 2013:313-348.
- 47- Fenu M, Liggi M, Demelia E, Sorbello O, Civolani A, Demelia L. Kayser–Fleischer ring in Wilson's disease: A cohort study. *Eur J Intern Med*. 2012;23(6):e150-e156.
- 48- Langwińska-Wośko E, Litwin T, Dzieżyc K, Członkowska A. The sunflower cataract in Wilson's disease: pathognomonic sign or rare finding? *Acta Neurol Belg*. 2016;116(3):325-328.
- 49- Deguti MM, Tietge UJF, Barbosa ER, Cancado ELR. The eye in Wilson's disease: sunflower cataract associated with Kayser-Fleischer ring. *J Hepatol*. 2002;37(5):700.
- 50- Foreman JW. Fanconi Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):159-167.

- 51- Di Stefano V, Lionetti E, Rotolo N, La Rosa M, Leonardi S. Hypercalciuria and Nephrocalcinosis as Early Feature of Wilson Disease Onset: Description of a Pediatric Case and Literature Review. *Hepat Mon.* 2012;12(8):e6233.
- 52- Nakada SY, Brown MR, Rabinowitz R. Wilson's Disease Presenting as Symptomatic Urolithiasis: A Case Report and Review of the Literature. *J Urol.* 1994;152(3):978-979.
- 53- Wiederkehr M, Krapf R. Metabolic and endocrine effects of metabolic acidosis in humans. *Swiss Med Wkly.* 2001;131(9-10):127-132.
- 54- Ryan LE, Ing SW. Idiopathic Hypercalciuria and Bone Health. *Curr Osteoporos Rep.* 2012;10(4):286-295.
- 55- Xie YZ, Zhang XZ, Xu XH, Zhang ZX, Feng YK. Radiologic study of 42 cases of Wilson disease. *Skeletal Radiol.* 1985;13:114-119.
- 56- Sokol RJ, Twedt D, McKim JM, et al. Oxidant injury to hepatic mitochondria in patients with Wilson's disease and Bedlington terriers with copper toxicosis. *Gastroenterology.* 1994;107(6):1788-1798.
- 57- Kawashima H, Kraut JA, Kurokawa K. Metabolic Acidosis Suppresses 25-Hydroxyvitamin D3-1 α -Hydroxylase in the Rat Kidney. *J Clin Invest.* 1982;70(1):135-140.
- 58- Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;347(1-2):25-29.
- 59- Yadav A, Carey EJ. Osteoporosis in Chronic Liver Disease. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(1):52-64.
- 60- Guañabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver Int.* 2018;38(5):776-785.
- 61- Quemeneur A-S, Trocello J-M, Ea H-K, et al. Bone status and fractures in 85 adults with Wilson's disease. *Osteoporos Int.* 2014;25(11):2573-2580.

- 62- Quemeneur A-S, Trocello J-M, Ea H-K, Woimant F, Lioté F. Miscellaneous non-inflammatory musculoskeletal conditions. Musculoskeletal conditions associated with Wilson's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(5):627-636.
- 63- Walshe JM, Golding DN. Penicillamine-induced Arthropathy in Wilson's Disease. *Proc R Soc Med.* 1977;70:4-6.
- 64- Rubin MR, Dempster DW, Sliney Jr. J, et al. PTH(1-84) administration reverses abnormal bone-remodeling dynamics and structure in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2011;26(11):2727-2736.
- 65- Dzieżyc K, Litwin T, Członkowska A. Other organ involvement and clinical aspects of Wilson disease. In: *Handbook of Clinical Neurology.* ; 2017:157-169.
- 66- Kuan P. Cardiac Wilson's Disease. *Chest.* 1987;91(4):579-583.
- 67- Factor SM, Cho S, Sternlieb I, Scheinberg IH, Goldfischer S. The cardiomyopathy of Wilson's disease. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1982;397(3):301-311.
- 68- Attri S, Sharma N, Jahagirdar S, Thapa BR, Prasad R. Erythrocyte Metabolism and Antioxidant Status of Patients with Wilson Disease with Hemolytic Anemia. *Pediatr Res.* 2006;59(4 Part 1):593-597.
- 69- Wadera S, Magid M, McOmber M, Carpentieri D, Miloh T. Atypical Presentation of Wilson Disease. *Semin Liver Dis.* 2011;31(03):319-326.
- 70- Pfeiffenberger J, Beinhardt S, Gotthardt DN, et al. Pregnancy in Wilson's disease: Management and outcome. *Hepatology.* 2018;67(4):1261-1269.
- 71- Kelly D, Crotty G, O'Mullane J, Stapleton M, Sweeney B, O'Sullivan SS. The Clinical Utility of a Low Serum Ceruloplasmin Measurement in the Diagnosis of Wilson Disease. *Ir Med J.* 2016;109(1):341-343.

72- Mak CM, Lam C-W. Diagnosis of Wilson's Disease: A Comprehensive Review. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2008;45(3):263-290.

73- Gross JB, Ludwig J, Wiesner RH, McCall JT, LaRusso NF. Abnormalities in tests of copper metabolism in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 1985;89(2):272-278.

74- Dong Y, Wang R-M, Yang G-M, et al. Role for Biochemical Assays and Kayser-Fleischer Rings in Diagnosis of Wilson's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(3):590-596.

75- Hanağası F, Hanağası HA. Wilson Hastalığı. *Türk Nöroloji Derg.* 2013;19(4):122-127.

76- Liggi M, Mais C, Demurtas M, et al. Uneven distribution of hepatic copper concentration and diagnostic value of double-sample biopsy in Wilson's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(12):1452-1458.

77- Xuan A, Bookman I, Cox DW, Heathcote J. Three atypical cases of Wilson disease: Assessment of the Leipzig scoring system in making a diagnosis. *J Hepatol.* 2007;47(3):428-433.

78- Moussa M, Papatsoris AG, Abou Chakra M, Moussa Y. Update on cystine stones: current and future concepts in treatment. *Intractable Rare Dis Res.* 2020;9(2):71-78.

79- Osman MA, Patel RB, Schuna A, Sundstrom WR, Welling PG. Reduction in oral penicillamine absorption by food, antacid, and ferrous sulfate. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;33(4):465-470.

80- Kazemi K, Geramizadeh B, Kakaei F, Nikeghbalian S, Malekhosseini SA. Effect of D-Penicillamine on Liver Fibrosis and Inflammation in Wilson Disease. *Exp Clin Transplant.* 2008;6(4):261-263.

81- Kumar RPS, Prasad NDS, Tirumavalavan S, Fernando Me. D-penicillamine-induced membranous nephropathy. *Indian J Nephrol.* 2014;24(3):195.

- 82- Weinstein A. D-penicillamine-induced lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1991;34(10):1343-1344.
- 83- Condamine L, Hermine O, Alvin P, Levine M, Rey C, Courtecuisse V. Acquired sideroblastic anaemia during treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine dihydrochloride. *Br J Haematol.* 1993;83(1):166-168.
- 84- Li W-J, Chen C, You Z-F, Yang R-M, Wang X-P. Current Drug Managements of Wilson's Disease: From West to East. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(4):322-325.
- 85- Eda K, Mizuochi T, Iwama I, et al. Zinc monotherapy for young children with presymptomatic Wilson disease: A multicenter study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(1):264-269.
- 86- Malik A, Khawaja A, Sheikh L. Wilson's disease in pregnancy: case series and review of literature. *BMC Res Notes.* 2013;6(1):421.
- 87- Yuzbasiyan-Gurkan V, Brewer GJ, Abrams GD, Main B, Giacherio D. Treatment of Wilson's disease with zinc. V. Changes in serum levels of lipase, amylase, and alkaline phosphatase in patients with Wilson's disease. *J Lab Clin Med.* 1989;114(5):520-526.
- 88- Aggarwal A, Bhatt M. Advances in Treatment of Wilson Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2018;8:525.
- 89- Karunajeewa H, Wall A, Metz J, Grigg A. Cytopenias secondary to copper depletion complicating ammonium tetrathiomolybdate therapy for Wilson's disease. *Aust N Z J Med.* 1998;28(2):215-216.
- 90- Tamura S, Sugawara Y, Kishi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Makuuchi M. Living-related liver transplantation for Wilson's disease. *Clin Transplant.* 2005;19(4):483-486.
- 91- Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007;45(3):797-805.

- 92- Acharya G, Kaushik RM, Gupta R, Kaushik R. Child-Turcotte-Pugh Score, MELD Score and MELD-Na Score as Predictors of Short-Term Mortality among Patients with End-Stage Liver Disease in Northern India. *Inflamm Intest Dis*. 2020;5(1):1-10.
- 93- Endres W. D-penicillamine in pregnancy — to ban or not to ban? *Klin Wochenschr*. 1981;59(11):535-537.
- 94- Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology*. 2008;47(6):2089-2111.
- 95- Lupsa BC, Insogna K. Bone Health and Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(3):517-530.
- 96- Haczynski J, Jakimiuk A. Vertebral fractures: a hidden problem of osteoporosis. *Med Sci Monit*. 2001;7(5):1108-1117.
- 97- Wood K, Dhital S, Chen H, Sippel RS. What Is the Utility of Distal Forearm DXA in Primary Hyperparathyroidism? *Oncologist*. 2012;17(3):322-325.
- 98- Sheu A, Diamond T. Diagnostic Tests: Bone mineral density: testing for osteoporosis. *Aust Prescr*. 2016;39(2):35-39.
- 99- Karaguzel G, Holick MF. Diagnosis and treatment of osteopenia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(4):237-251.
- 100- Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, et al. Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2(1):16069.
- 101- Qadir A, Liang S, Wu Z, Chen Z, Hu L, Qian A. Senile Osteoporosis: The Involvement of Differentiation and Senescence of Bone Marrow Stromal Cells. *Int J Mol Sci*. 2020;21(1):349.
- 102- Nguyen HG, Pham MT, Ho-Pham LT, Nguyen T V. Lean mass and peak bone mineral density. *Osteoporos Sarcopenia*. 2020;6(4):212-216

- 103- Ardawi M-SM, Akhbar DH, AlShaikh A, et al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. *Bone*. 2013;56(2):355-362.
- 104- Miyatake K, Kumagai K, Imai S, Yamaguchi Y, Inaba Y. Sclerostin inhibits interleukin-1 β -induced late stage chondrogenic differentiation through downregulation of Wnt/ β -catenin signaling pathway. Schubert M, ed. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239651.
- 105- Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1532-1543.
- 106- Robinson LJ, Yaroslavskiy BB, Griswold RD, et al. Estrogen inhibits RANKL-stimulated osteoclastic differentiation of human monocytes through estrogen and RANKL-regulated interaction of estrogen receptor- α with BCAR1 and Traf6. *Exp Cell Res*. 2009;315(7):1287-1301.
- 107- Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319-329.
- 108- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930.
- 109- Recommendations Abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on Vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(1):147-152.
- 110- Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;22:41-50.
- 111- Polzer K, Joosten L, Gasser J, et al. Interleukin-1 is essential for systemic inflammatory bone loss. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(01):284-290.

- 112- Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF- α induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest.* 2000;106(12):1481-1488.
- 113- Adami G, Saag KG. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(7):34.
- 114- Shetty S, Kapoor N, Bondu J, Thomas N, Paul T. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(6):846.
- 115- Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover – uses and limitations. *Ann Clin Biochem.* 2014;51(2):189-202.
- 116- Taylor AK, Lueken SA, Libanati C, Baylink DJ. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20(3):589-607.
- 117- Glover SJ, Garner P, Naylor K, Rogers A, Eastell R. Establishing a reference range for bone turnover markers in young, healthy women. *Bone.* 2008;42(4):623-630.
- 118- Szulc P. The role of bone turnover markers in monitoring treatment in postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem.* 2012;45(12):907-919.
- 119- Anthamatten A, Parish A. Clinical Update on Osteoporosis. *J Midwifery Womens Health.* 2019;64(3):265-275.
- 120- Capozzi A, Scambia G, Lello S. Calcium, vitamin D, vitamin K2, and magnesium supplementation and skeletal health. *Maturitas.* 2020;140:55-63.
- 121- Tu KN, Lie JD, Wan CKV, et al. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. *P T.* 2018;43(2):92-104.
- 122- Collier JD. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut.* 2002;50(90001):1-9.

123- Kaplan S, Pinar G, Kaplan B, et al. The prevalence of consanguineous marriages and affecting factors in turkey: a national survey. *J Biosoc Sci.* 2016;48(5):616-630.

124- Chenbhanich J, Thongprayoon C, Atsawarungrangkit A, Phupitakphol T, Cheungpasitporn W. Osteoporosis and bone mineral density in patients with Wilson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2018;29(2):315-322.

125- Weiss KH, Van de Moortele M, Gotthardt DN, et al. Bone demineralisation in a large cohort of Wilson disease patients. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(5):949-956.

126- Selimoglu MA, Ertekin V, Doneray H, Yildirim M. Bone Mineral Density of Children With Wilson Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(2):194-198.

127- Kapoor N, Cherian KE, Sajith KG, Thomas M, Eapen CE, Thomas N, Paul TV. Renal Tubular Function, Bone Health and Body Composition in Wilson's Disease: A Cross-Sectional Study from India. *Calcif Tissue Int.* 2019 Nov;105(5):459-465.

128- Wang H, Zhou Z, Hu J, et al. Renal impairment in different phenotypes of Wilson disease. *Neurol Sci.* 2015;36(11):2111-2115.

129- Goral V. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2010;16(13):1639.

130- De A, Ray D, Lamoria S, Sharma V, Khurana TR. Hepatic osteodystrophy and fracture risk prediction using FRAX tool in Indian patients with cirrhosis. *JGH Open.* 2020;4(5):945-949.

131- Çetinkaya A, Özen H, Yüce A, Saltık-Temizel İN, Demir H, Gürakan F. Bone mineralization in children with Wilson's disease. *Indian J Gastroenterol.* 2014;33(5):427-431.

8- EKLER

8.1. Etik kurul onayı

KVKK GEREĐİ KALDIRILMIŐTIR.



8.2. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu

Bu bilgilendirilmiş gönüllü onam formu, İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran kişileri "Wilson Hastalığında Kemik Mineral Yoğunluğunun İncelenmesi" isimli araştırmaya davet etmek üzere hazırlanmıştır.

Araştırmayı yürüten merkez: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Sorumlu araştırmacı: Doç. Dr. Aslı Çifcibaşı Örmeci

Yardımcı araştırmacı: Dr. Selay Artan

Birinci Bölüm: Araştırma Hakkında Bilgiler

"Wilson Hastalığında Kemik Mineral Yoğunluğunun İncelenmesi" adını verdiğimiz çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın amacını ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmama doğrultusundaki kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Araştırma hakkında size sözel olarak aktaracağımız bilgiler yazılı olarak da bir sonraki bölümde yer alacaktır. Lütfen size verilen bu formu dikkatlice okuyunuz. Bu formdaki son bölüm onay işlemi ile ilgilidir, araştırmayı kabul etmeniz halinde bu bölümü imzalayınız. Okuma ve yazma konusunda engelinizolması halinde tanık gözetiminde bu belgeyi onaylamanız ve parmak izi basmanız istenecektir.

Wilson hastalığı öncelikle karaciğer ve beyni etkilemektedir ancak yapılan çalışmalarda kemik üzerine de etkileri olduğu ve hem kemikte yıkımı artırarak hem de böbreğe etki ederek kemik erimesine (osteoporoz) yol açtığı gösterilmiştir. Osteoporozun omurga ve kalça başta olmak üzere birçok kemikte kırığa neden olduğu bilinmektedir. Osteoporoz tanısı kemik kırığı olmadan koyulabilirse erken tedavi ile kırık ve bunun yol açacağı sorunların önlenebileceği öngörülmektedir.

Araştırmada poliklinik dosyanıza kaydedilen tanı yaşı, takip süresi, hastalığınıza bağlı organ tutulumları (karaciğer, beyin, göz gibi) incelenecektir. Herhangi bir poliklinik kontrolünüzde ölçülmüş kemik mineral yoğunluğu, 25-OH D vitamini, serumda kalsiyum ve fosfor, B-CTX ve kemik spesifik-ALP sonuçlarınız yine poliklinik dosyanız üzerinden incelenecektir. Bilgileriniz üçüncü şahıslarla kesinlikle paylaşılmayacaktır. Araştırma sırasında herhangi bir zarar görmeniz beklenmemektedir.

İkinci Bölüm: Katılımcının Beyanı

Doç. Dr. Aslı Çıfıbaşı Örmeci ve Dr. Selay Artan tarafından (İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı) ‘‘ Wilson Hastalığında Kemik Mineral Yoğunluğunun İncelenmesi’’ konulu bir araştırma yapılacağı belirtildi ve bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bölümde de belirtilen bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra araştırmaya gönüllü olmak için davet edildim. Araştırmaya katıldığım takdirde hekim ile aramda kalması gereken kişisel bilgilerimin korunacağı güvencesi verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir gerekçe gösterilmeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumumu etkilememesi şartıyla araştırmacı tarafından da araştırma dışında tutulabilirim. Araştırma için tarafıma herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Doğrudan ya da dolaylı olarak araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle olabilecek herhangi bir sağlık sorunu gelişmesi halinde her türlü tıbbi müdahalenin yapılacağı güvencesi verildi. Bu tıbbi müdahale ile ilgili maddi yükümlülük altına girmeyeceğim.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekimle olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde gönüllü olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içinde kabul ediyorum. İmzalı bilgilendirilmiş gönüllü onam formunun bir örneğinin bana verileceğini de biliyorum.

Üçüncü Bölüm: Gönüllünün Onayı

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma konusu hakkında bana sözlü ve yazılı olarak açıklama yapıldı. Bu koşullarla dosya bilgilerimin araştırma için incelenmesini kendi rızamla ve hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kabul ediyorum.

Gönüllünün;

Adı-Soyadı:

Adresi:

Telefon-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanları için veli veya vasi için;

Adı-Soyadı:

Adresi:

Telefon-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının;

Adı-Soyadı: Dr. Selay ARTAN

Adresi:

Telefon-Faks: 0538 5153863

Tarih ve İmza:



8.3. Özgeçmiş

ADI SOYADI: Selay ARTAN

1. GENEL

GÖREV YERİ	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
GÖREV UNVANI	Asistan Doktor
YAZIŞMA ADRESİ	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa/Fatih İstanbul

2. EĞİTİM

1998-2006	Siyavuşpaşa İlköğretim Okulu
2006-2010	Florya Tevfik Ercan <u>Anadolu Lisesi</u>
2010-2016	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
2016-Halen	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlığı

3. YAYINLARI

1. Burak İnce, Selay Artan, Yasemin Yalcinkaya, Bahar Artim-Esen, Ahmet Gul, Lale Ocal, Murat Inanc: ‘‘Long-term follow-up of 89 patients with giant cell arteritis: a retrospective observational study on disease characteristics, flares and organ damage.’’ Rheumatol Int. 2021 Feb;41(2):439-448