

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

WILSON HASTALIĞINDA RENAL FONKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. VAFA SULEYMANOVA

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. ASLI ÇİFCİBAŞI ÖRMECİ



İSTANBUL 2021

ÖNSÖZ

Öncelikle asistanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle bana yardımcı olan, pratik yaklaşımı ile her zaman yol gösteren kıymetli hocam ve tez danışmanın Doç. Dr. Asli Çifcibaşı Örmeci'ye,

Eğitimim süresince bilgilerini ve tecrübelerini paylaşan, dahiliye hekimi olarak yetişmemde ve tez çalışmamda değerli katkıları için Doç.Dr.Halil Yazıcı hocama ve bütün hocalarıma,

Üniversite ve asistanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan meslektaşım ve arkadaşım Dr. Lale Soltanova ve asistanlık eğitimi boyunca acısıyla ve tatlısıyla bir sürü anı paylaştığımız bütün asistan arkadaşlarıma,

Desteklerini her zaman hissettiğim aileme teşekkür ederim.

Dr. Vafa Suleymanova
İstanbul, 2021

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I.	ÖNSÖZ.....	i
II.	İÇİNDEKİLER.....	ii
III.	KISALTMALAR VE SEMBOLLER.....	v
IV.	TABLOLAR.....	vi
V.	ŞEKİLLER.....	viii
1.	ÖZET.....	1
2.	ABSTRACT.....	2
3.	GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4.	GENEL BİLGİLER.....	5
4.1	Tarihçe.....	5
4.2	Epidemiyoloji.....	5
4.3	Genetik.....	6
4.4	Bakır Metabolizması.....	6
4.4.1	Bakır Emilimi.....	7
4.4.2	Bakırın taşınması.....	9
4.4.3	Bakırın intrasellüler trafiği ve metabolizması, bakırın taşınması, Metalloşaperonlar.....	10
4.5	Patogenez.....	11
4.6	Patoloji.....	11
4.7	Klinik.....	12
4.7.1	Tanı yaşı ve semptomlar	12
4.7.2	Karaciğer tutulumu	13
4.7.3	Wilson hastalığına bağlı akut karaciğer yetmezliği.....	13
4.7.4	Kronik hepatit ve siroz.....	14
4.7.5	Hemoliz.....	14

4.7.6 Nörolojik tutulum.....	14
4.7.7 Psikiyatrik semptomlar.	15
4.7.8 Göz tutulumu bulguları.....	16
4.7.9 Osteoartikuler sistem.....	16
4.7.10 Kardiovaskuler sistem.....	16
4.7.11 Endokrinolojik tutulum.....	16
4.7.12 Cilt tutulumu.....	17
4.7.13 Böbrek tutulumu.....	17
4.8 Tanı.....	20
4.8.1 Seruloplazmin.....	22
4.8.2 Kayser Flesicher halkası.....	23
4.8.3 Serum bakırı.....	23
4.8.4 Üriner bakır atılımı.....	23
4.8.5 Karaciğer doku bakırı.....	24
4.8.6 Nörolojik bulgular ve hastalarda Kranyal Nörogörüntüleme.....	23
4.9 Aile taraması.....	25
4.10 Tedavi.....	25
4.10.1 D-penisilamin.....	26
4.10.1 Trientin.....	27
4.10.2 Ammonium tertrahiyomolibdat.....	27
4.10.3 Çinko.....	27
4.10.4 Karaciğer transplantasyonu.....	28
4.10.5 Diyet.....	29
4.11 Gebelik.....	29

5. MATERYAL VE YÖNTEM.....	30
5.1 Hastalar ve takip.....	31
5.2 Laboratuvar testleri.....	31
5.3 İstatiksel analiz.....	32
6. BULGULAR.....	33
6.1 Genel bulgular.....	31
7. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	51
8. KAYNAKLAR.....	56
9. ÖZGEÇMİŞ.....	65

III. KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACE: Angiotensin-converting enzyme

AD: Anabilim Dalı

BD: Bilim Dalı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DPA: D-Penisilamin

EASL: European Association for the Study of the Liver

GSH: Glutasyon

GFR: Glomerular Filtration Rate

İTF: İstanbul Tıp Fakültesi

İgA: İmmunoglobulin A

KBY: Kronik böbrek Yetmezliği

KF:Kayser Fleischer halkası

MRI: Manyetik rezonans inceleme

MTs: Metallotioneinler

PBS: Primer Biliyer Siroz

OR: Otozomal resesif

RTA: Renal Tubüler Asidoz

USG: Ultrasonografi

WH: Wilson hastalığı

IV. TABLOLAR

Sayfa No

Tablo-1: Wilson hastalığı tanı ve skarlama sistemi.....	21
Tablo-2: Genel dermografik özellikler.....	34
Tablo-3: Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grubun dermografik özelliklere göre karşılaştırılması	35
Tablo-4: Başvuru bulguları ve hastalık tutulum şekli.....	36
Tablo-5: Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grubun başvuru bulguları ve hastalık tutulum şekline göre karşılaştırılması.....	37
Tablo-6: Laboratuvar bulgular.....	39
Tablo-7: böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grubun laboratuvar bulgulara göre karşılaştırılması.....	40
Tablo-8: Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan laboratuvar bulgulara göre grubun karşılaştırılması.....	41
Tablo-9: 24 saatlik idrar parametreleri	44
Tablo-10: Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grubun 24 saatlik idrar parametrelerine göre karşılaştırılması.....	45
Tablo-11: İlaç kullanım dağılımı.....	47
Tablo-12: Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grubun ilaç kullanımı dağılımına göre karşılaştırılması.....	48
Tablo 13: KBY, karaciğer sirzou ve dekompanseasyon bulguları varlığı.....	49

Tablo-14: Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grubun KBY, karaciğer sirozu varlığı ve dekompanseasyon bulguları açısından karşılaştırılması.....	50
---	----



V. ŞEKİLLER

Şekil-1: Bakır metabolizması.....	8
Şekil-2: Asidoz varlığın göre karşılaştırma.....	42
Şekil-3: Hiperkalsiüri varlığına göre karşılaştırma.....	46



1.ÖZET

Giriş: Wilson hastalığı ATP7B genindeki mutasyondan kaynaklanan, otozomal resesif geçişli bakır metabolizma hastalığıdır. Wilson hastalığının gerek tanısı gerek tedavisi sırasında böbrek fonksiyon testlerindeki anormallikler ve tedavinin seyrinde ortaya çıkabilecek tubulopati gibi etkiler üzerine az çalışma bulunmaktadır.

Materyel ve yöntem: Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı'nda Wilson Hastalığı tanısı ile takip edilmekte olan 58 hasta retrospektif olarak böbrek tutulumu açısından değerlendirildi. Tüm hasta grubunda hastaların genel dermografik özellikleri, biyokimyasal testleri, hastalık prezentasyon bulguları, hastalık tutulum şekli, ilaç kullanımı, şelatör ajanların böbrek üzerine yan etkisi, sirotik ve non sirotik karaciğer hastalığı varlığı, renal fonksiyon testleri ve tubulopati açısından değerlendirildi.

Bulgular: Olguların % 39.7'i erkek ve % 60.3'ü kadındı, ortalama yaş 33.1 ± 11.8 yıl, ortalama tanı yaşı 20.2 ± 11.1 yıldır, hastaların %56.9'unda karaciğer, %24.1'inde nörolojik tutulum mevcuttu. Hastaların takip süresi en az 1 ay ve en çok 286 ay olmak üzere ortalama 93.9 ± 85.4 ay olarak hesaplandı. Tüm hasta grubunda, mikroalbuminurisi olan hasta oranı %9.4, 150 mg/gün üzerinde proteinurisi olan hasta oranı % 8.8 idi. 1 hastada nefrotik düzeyde 8500 mg/gün proteinüri saptandı. 58 hastanın değerlendirmesinde tüm hasta grubunda asidoz hastaların %46 kadarında, hiperkalsiüri ise hastaların %17.9 kadarında saptandı. Böbrek taşı %22.2 oranında saptandı.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grup arasında genel dermografik özellikler, hastalık tutulum şekli, ilaç kullanımı, karaciğer sirozunun varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: WH da Böbrek fonksiyon testlerinde anormallik sık görülmekle birlikte gerek tedavi öncesinde gerek tedavi sırasında ortaya çıkabilecek komplikasyon olup takipte dikkatle değerlendirilmelidir.

2.ABSTRACT

Introduction: Wilson's disease is an autosomal recessive copper metabolism disease caused by a mutation in the ATP7B gene. There are few studies related to the abnormalities in kidney function tests during diagnosis and treatment of Wilson's disease and effects such as tubulopathy that may occur during the course of the treatment.

Material and method: In our study, 58 patients who were followed up in Istanbul Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterohepatology with the diagnosis of Wilson's disease were evaluated retrospectively in terms of kidney involvement. In all patient groups, general dermatographic characteristics, biochemical tests, disease presentation findings, disease involvement, drug use, side effects of chelator agents on the kidney, presence of cirrhotic and non-cirrhotic liver disease, renal function tests and presence of tubulopathy were evaluated.

Results: In our study, 39.7% of the cases were male and 60.3% were female, mean age was 33.1 ± 11.8 years, mean age at diagnosis was 20.2 ± 11.1 years, 56.9% of the patients had liver and 24.1% had neurological involvement. The mean follow-up period of the patients was 93.9 ± 85.4 months (min. 1-max.286 months). In the whole patient group, the rate of patients with microalbuminuria was 9.4%, and the rate of patients with proteinuria over 150 mg/day was 8.8%. Nephrotic level proteinuria (8500 mg/day) was detected in 1 patient. Acidosis was detected in 46% of all patients, hypercalciuria was in 17.9%, and kidney stones was in 22.2%.

There was no significant difference between the groups with and without renal dysfunction in terms of general dermatographic characteristics, disease involvement, drug use, and presence of liver cirrhosis.

Discussion: Although abnormality in kidney function tests is common in Wilson's disease, it is a complication that may occur both before and during the treatment and should be carefully evaluated during follow-up.

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Wilson hastalığı ATP7B genindeki mutasyonlara bağlı ortaya çıkan bakır metabolizma hastalığıdır. Hastalık otozomal resesif katılım göstermekte ve prevalansının 1/30 000 olduğu bilinmektedir. Ülkemizin de dahil olduğu akraba evliliğinin fazla olduğu ülkelerde hastalığın görülme sıklığının daha yüksek olabileceği düşünülmektedir.

ATP7B geninde meydana gelen mutasyonlar bakır taşıyıcı proteinin fonksiyonunu bozar ve bakır karaciğerden biliyer sisteme atılamaz. Biliyer sisteme atılamayan bakır karaciğer başta olmak üzere beyin, göz korneası, böbrekler ve diğer organlarda birikir. Hastalık genelde 5-40 yaşlarında belirti ve bulgu verir. Hayatın birinci ve ikinci dekadında hepatik, üçüncü ve dördüncü dekadında nörolojik semptomlar tabloya hakimdir. Hastalık bazen nefrolojik, hematolojik bulgularla da ortaya çıkabilir.

Karaciğer tutulumu asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinden akut, kronik hepatit, kronik zeminde akut hepatit, siroz, fulminan karaciğer yetersizliğine kadar değişkenlik gösterebilir.

Tanıda sistemik bulguların yanısıra serum seruloplazmin düzeyi, Kayser-Fleischer halkası, 24 saatlik idrar bakır düzeyi, karaciğer biyopsisinde artmış doku bakır birikimi kullanılmaktadır.

Hastalığın tedavisi ömür boyu süren şelatör tedavisidir. Tedavi amacıyla kullanılan şelatörler D-penisillamin, Trientin, ammonium tetrahiomolybdat ve Çinko'dur. Hastalık tanısı erken konulan hastalarda şelasyon tedavisi ile normal yaşam ve hastalık bulgularının geri dönmesi mümkündür. Sadece fulminan karaciğer yetmezliği gelişen hastaların tek tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonudur.

Wilson hastalığı çok sık olmasa da böbrekleri etkilemektedir. Karaciğerden atılamayan fazla bakır diğer organlarda olduğu gibi böbreklerde de birikmektedir. Bakırın daha çok böbrek tubüllerinde birikerek tubüler disfonksiyona neden olduğu bilinmektedir. Glomerüler hasar tubüler hasara göre daha az görülmektedir. WH'da tubüler disfonksiyona bağlı artmış ürikozüri, aminosiduri, glukozüri, hipoürisemi, hipofosfatemi, proteinuri, hematuri, proksimal ve distal renal tubüler asidoz, Fankoni sendromu, hiperkalsiüri ve nefrolitiyazis görülebilmektedir. Böbrek tutulumunu gösteren bulgular genellikle şelatör tedavisi ile iyileşmektedir.

Bu çalışmanın amacı İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim dalında Wilson hastalığı tanısı ile takip edilen hastaların geriye dönük böbrek tutulumu açısından değerlendirilmesi, hastalık tutulum tipi, hastalık süresi, hastaların demografik özellikleri ile böbrek tutulumu arasında ilişkinin saptanması, sirotik ve non sirotik hastaların böbrek tutulumu açısından karşılaştırılması, verilen tedavinin böbrek disfonksiyonunu iyileştirmek üzerinde olan etkisinin ve şelatör ajanların böbrek üzerinde olan yan etkilerinin değerlendirilmesidir.



4.GENEL BİLGİLER

Tarihçe

Wilson hastalığı ilk kez 1912 yılında Amerikalı nörolog Samuel Aleksandr Kimmiel-Wilson tarafından tanımlanmıştır. O hastalığı karaciğer sirozu ile ilişkili ailesel nörolojik semptomlara neden olan progresif lentikuler dejenerasyon olarak tanımlamıştır (1). Wilsonun tarif ettiği hastalık daha çok juvenil başlangıç gösteren ve dizartrinin ön planda olduğu hastalıktı ve 1883 yılında Westaphl tarafından bildirilen daha çok orta yaşlılarda görülen, dizartri, tremorun ön planda olduğu hastalıktan farklı idi (2). Karaciğer tutulumu 1921 yılında Hall tarafından tanımlanmış ve hastalık hepatolentikuler dejenerasyon daha sonraları ise Wilson hastalığı olarak adlandırılmıştır. Bakır birikimi ile karaciğer hasarı arasında ilişki 1913 yılında Rumpel tarafından (3), beyinde fazla bakır birikimi 1929 yılında önce Vogt daha sonra Hurowitz ve Glazebrook tarafından tanımlanmıştır. WH'da bakır metabolizmasındaki bozukluk Glazebrookun 1945 yılında, Mandelbrote ve Cumingsinsin 1948 yılında yaptıkları çalışmalarda daha iyi anlaşılmıştır (4). Kayser 1902 yılında ve Fleischer daha sonra 1903 ve 1912 yıllarında Kayser Fleischer halkası olarak bilinen korneada bakır birikimine bağlı karakteristik pigmentasyon halkalarını saptamıştır. WH'da seruloplazmin düşüklüğü Schwinber ve Gitlin tarafından 1952 (5), Bearn ve Kunkel tarafından da aynı yılda birbirinden bağımsız olarak bildirilmiştir (6). Bakırın biliyer atılımında olan bozukluk 1974 yılında Frommer tarafından gösterilmiştir (7). ATP7B geninin 13. kromozomda lokalize olduğu belirlendikten sonra, bu genin bakır transportunda görevli P-tipi ATPaz kodladığı 3 ayrı laboratuvar tarafından eşzamanlı 1993 yılında bulunmuştur (8). ATP7B geninde şimdiye kadar 500'e yakın mutasyon bildirilmiştir (9, 10) ve bunların 380'inin WH patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir.

Epidemiyoloji

Wilson hastalığı otozomal resesif katılım göstermektedir. Hastalığın toplumdaki prevalansı bazı toplumlarda farklılık gösterse de 1/30. 000-1/50. 000 arasında, heterozigot taşıyıcılık oranı 1/90, insidansının milyonda 15-30 olduğu bilinmektedir. Her iki cinsiyet eşit oranda

etkilenmektedir. Ortalama tanı yaşı 40 olsa da hem erken yaş çocuklarda hem de yaşlılarda görülebilmektedir. Etkilenen kardeşlerde tanı yaşı ve klinik tutulum benzer olabilmekte fakat biyokimyasal bulgular ve organ-sistemik tutulum farklılıkları hastalığın seyrinde polijenik ve çevresel faktörlerin de yer alabileceğini göstermektedir (11-13).

Genetik

Wilson hastalığının moleküler temelini ATP7B genindeki mutasyonlar oluşturur. ATP7B geni 13. kromozomun kısa kolunda yerleşir. Bu gen 80kb genomik bölgedeki 21 ekzondan oluşur ve 1465 aminoasitlik proteini kodlar (14, 15). P tipli ATPaz olarak fonksiyon gösteren bu protein hepatositlerde transgolgi ağında yerleşir ve bakırın transsellüler transportunu sağlar (16). ATP7B genindeki mutasyon sonucu proteinin 3 boyutlu yapısında meydana gelen değişiklikler işlev kusuruna neden olur ve bakırın seruloplazmine bağlanması, biliyer sisteme aktarılması bozulur (16, 17). WH ile ilgili 500'den fazla mutasyon bildirilmiştir (18). Mutasyonlar ekzonların 21'inde de görülebilir ve genelde nonsense ve missense mutasyonlar görülmektedir (19). Mutasyonlar genelde topluma özgüdür. ABD'de ve Avrupa ülkelerinde H106Q mutasyonu daha sık görülmekte iken (18), Çinlilerde yapılan çalışmalarda R778L (20), ülkemizde daha sık A1003T ve P969Q mutasyonları görülmektedir (21, 22).Yapılan in vitro çalışmalarda farklı mutasyonların klinik farklılığa ve bakır taşıyıcı aktivitede farklılıklara neden olduğu görülmüştür. Non-sense veya frame-shift mutasyonlarda hastalık başlangıç yaşının daha erken ve klinik seyrin daha kötü olduğu bilinmektedir. Missense mutasyonlar nörolojik tutulumla ilgili olup, bu mutasyonu taşıyan hastalarda geç klinik başlangıç olmaktadır (23).

Bakır Metabolizması

Bakır vücutta 3. en yaygın eser elementtir. Birçok enzimin kofaktörü ve yapısal elementi olduğundan enerji metabolizması, antioksidan yanıtı ve demir metabolizması gibi birçok fizyolojik yollarda yer almaktadır. Bunun dışında anjiogenez, hipoksiye yanıt ve nöromodülasyon gibi biyolojik olaylarda da yer almaktadır (24, 25).

Bakır mitokondrial enerji jenerasyonunda (Sitokrom C Oksidaz), Demir hemostazında (Ferroksidaz), Serbest radikal detoksifikasyonunda (Cu/Zn Dismutaz), Melanin formasyonunda (Tirozinaz), nörotransmitter biyosintezinde (Dopamin B Hidroksilaz) ve konnektif doku oluşumunda rol oynamaktadır (26).

Bakır aynı zamanda redoks aktivitesi nedeniyle toksik reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açabilmektedir. Vücutta gereğinden fazla bakır birikimi oksidatif stresi artırır ve hücrel hasara neden olur. Bu nedenle hücreler vücuttaki bakır düzeyini gerekli aralıkta tutmak için mekanizmalar geliştirmiştir (27).

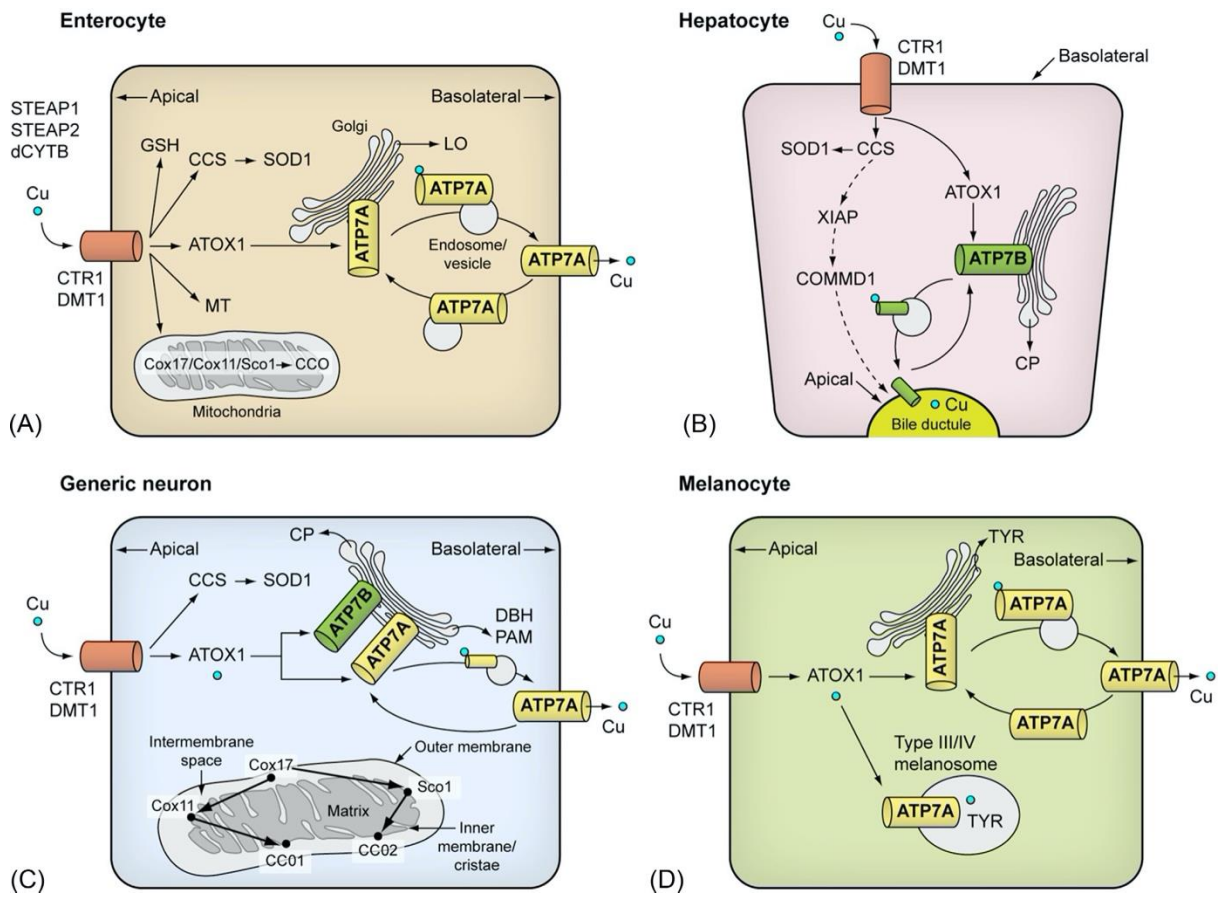
Ortalama bir yetişkin batı diyeti, günde 0.6-1.6 mg bakır ihtiva etmektedir. Bakırdan zengin başlıca gıdalar kabuklu deniz ürünleri, tahıl, kuruyemiş, mantar, bakliyat, çikolata ve sakatatlardır (26).

Bakır insan vücudunun hemen her hücresinde bulunur. En yüksek bakır konsantrasyonu beyin ve karaciğerdedir. Bakır içeriğinin %50'si kemik ve kaslarda depolanır, iskelet kasında bu oran %25, ciltte %15, kemik iliğinde %15, karaciğerde %8-15, beyinde ise %3'dür (28).

Bakır Emilimi

Diyetle alınan bakır mide ve duodenumdan emilir. Diyetle alınan bakırın miktarına göre bakırın absorpsiyonu değişmektedir. Diyetle alınan bakır miktarı az ise bakır daha fazla, çok ise daha az absorbe olmaktadır. Bu da bağırsak bariyerinin vücut bakır düzeyinin ilk regülatörü olduğunu göstermektedir. Bakır içeren ürünlerle alınan bakırın absorbe edilebilmesi için bakır iyonize formuna redükte olur, bunu yapan enzim Sitokrom B Redüktazdır. Sindirim sonrası bakır bağırsak hücrelerinin fırçamsı kenarlarından iki bakır taşıyıcı protein ile enterosit içine alınır: CTR1(Copper Transporter 1) ve DMT1 (Divalent metal Transporter 1). Bakırın hücre içine bu transporterle alınması enerji bağımlı işlemdir. Bakırın hücre içine alınmasında CTR1 önemli rol oynamaktadır, DMT1 esas fonksiyonu demiri hücre içine almaktır. Bakır DMT1'e nonspesifik olarak bağlanmaktadır, muhtamelen bu işlem sadece demir eksikliğinde olabilmektedir (29-31). Bakır hücre içine girdikten sonra bakır şaperonlarına bağlanır. Şaperonlar bakırı bağlayarak hücre içi hasara neden olmasını engeller. CTR1'in karboksil ucu özellikle metalloşaperon olan ATOX1 ile etkileşime

girmektedir. ATOX1 bakırı sitozolde enerji bağımlı bakır pompaları ATP7A ve ATP7B'ye taşır. ATP7A bakırın enterositlerden absorbe edilmesi ve kan beyin bariyerini geçmesinde önemli rol oynamaktadır. ATP7B ise karaciğerde bulunur ve bakırın aposeruloplazmine bağlanmasında ve hepatositlerin apikal yüzünden safraya atılmasında rol oynar. ATP7A bakırı enterosit bazolateral yüzeyinden kana aktarmak için ATP hidrolizinden kaynaklanan enerjiyi kullanır. ATP7A'nın düzeyi bakır düzeyi ile korelidir. Bakır düzeyi normal olduğu zaman ATP7A sadece transgolgi ağında bulunur. Bakır düzeyi arttığı zaman ise ATP7A plazma membranına transloke olur ve bakırın intrasellüler alanda birikimini önlemek için bakırı ekstrasellüler alana aktarır (29, 32, 33).



Şekil 1. Bakır Metabolizması (Clin Liver Dis. 2004)

Bakır emilimini etkileyen bir çok etken vardır. Dermografik özellikler bakır emilimini etkileyebilmektedir. Bir çalışmada bakır emiliminin 20-59 yaş grubundaki kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bakır emilimi diyetle alınan gıda türünden

etkilenebilmektedir. Bakırın biyoyararlanması protein bazlı gıdalarda vejeteryan gıdalara göre daha fazladır. Bağırsağın intralüminal içeriği de bakır emilimini etkilemektedir. Örneğin, Çinko bakırla yarışarak bakırın intestinal membrandan emilimine engel olmaktadır (34-36).

Bakırın taşınması

İnce bağırsaktan emildikten sonra bakır kanda albümin, alfa 2 makroglobulin gibi proteinlere bağlanarak taşınmaktadır (37, 38). Albumine bağlanan bakır portal sistem ile karaciğere taşınmaktadır. Bakır düzeyine bağlı olarak karaciğerde bakır 3 şekilde kullanılabilir:

- 1.Hücrede depolanır
- 2.Yeniden kana aktarılır
- 3.Biliyer sisteme aktarılır (39).

Moleküler düzeyde enterositlerde olduğu gibi CTR1 bakırı hepatosit içine alır. Sitozolde bakır Glutasyon ve metallothioneinlere bağlanır veya CTR1 bakırı direkt olarak ATOX1 şaperonuna aktarabilir. ATOX1 bakırı ATP7B'e taşır. ATP7B bakır düzeyi normal olduğu zaman transgolgi ağında yerleşir ve bakır seruloplazmine bağlayarak sistemik dolaşıma sunulur. Bakır düzeyi fazla olduğu zaman ise ATP7B sitoplazmik veziküler komponent içerisinde hepatosit apikal membranına transloke olur ve fazla bakır safraya ekskrete edilir (40-42).

Bakırın intrasellüler trafiği ve metabolizması, metalloşaperonlar

Hücrel bakır homeostazının birçok bileşeni moleküler düzeyde tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlisi Bakır transport reseptörü 1'dir (CTRL1) (43). Sitozolde fazla bakır birikmesi oksidatif stres riskini ve bakırın esansiyel biomoleküllere bağlanma riskini artırır. Fizyolojik koşullarda bakırın hücre içindeki düzeyi metallothionein (MTs) ve Glutasyon (GSH) gibi küçük moleküllü ligandlara bağlanarak 10-18 M (0.06 pg/g) düzeyinde tutulmaktadır (44). MTs ve GSH fazla bakırın intrasellüler sekestrasyonu ve depolanmasında rol oynayan en önemli moleküllerdir. Bakır şaperonları olarak adlandırılan bazı proteinler bakırı bakır bağımlı enzimlere ve organellere taşıyarak bakırın MTs ve GSH'e bağlanmasını önler. ATOX1, ATP7B ile birlikte görev yapan şaperondur ve ATP7B aracılığı ile transgolgi ağına giden bakırı taşır. COX 17 şaperonu bakırı Siroxrom C aktivitesi için mitokondriye taşır. CCS şaperonu Süperoksit dismutaza bağlanacak bakırı taşımaktadır (45, 46).

Bakırın hücre dışına taşınmasında görev alan iki önemli protein vardır. ATP7B ve ATP7A. Bu proteinler P1B tipli ATPaz sınıfına dahildir ve ağır metalları hücre membranından taşımaktadırlar (47). Bakırı hücre içine ve hücre dışına taşımanın yanı sıra bu proteinler bakırı bakır bağımlı enzimler olan Tirozinaz, Dopamin-B monoksigenaz, Lizil oksidaz ve Seruloplazmine bağlanması için sekretuar yollara aktarırlar (48).

ATP7B proteini, altı bakır bağlama bölgesi, 8 transmembran segment, ATP hidrolizi ile oluşan enerjinin katyon taşınmasında kullanılmasından sorumlu bir transduction domain, bir fosforilasyon bölgesi, bir transmembran katyon kanalı, bir ATP bağlama domaininden oluşmaktadır (49). Bu domeinler bakırın hücre içinde taşınmasında ve fazla bakırın atılmasında görev almaktadırlar. Domeinlerin şifrelendiği DNA dizisinde oluşan mutasyon proteinin 3 boyutlu yapısını bozar ve fonksiyonunu yerine yetirmesini engeller. Hücre içinde bakır miktarı normal olduğu zaman ATP7B bakırı transgolgi membranından aposeruloplazmine taşır ve böylelikle seruloplazmin oluşur ve bakır sistemik dolaşıma geçer. Hücre içinde bakır miktarı fazla olduğu zaman ise ATP7B sitoplazmik membran keseciklerine yerleşerek bakırı hepatositlerden safra kanallarına aktarır (50). ATP7B proteinin disfonksiyonu fazla bakırın karaciğerde ve diğer organlarda birikmesine neden olmaktadır (49). WH olan hastaların karaciğer kuru doku bakır miktarı genelde 250 µg/g'ın üstündedir. Sağlıklı insanlarda bu rakam 15-55 µg/g olmaktadır (50-53).

Patogenez

Bakır hücre fonksiyonları için esansiyel eser element olsa da serbest bakır toksik etkilidir ve hücresel hasara neden olmaktadır. ATP7B genindeki mutasyonlara bağlı ATPaz fonksiyonunun bozulması sonucunda bakır safra yollarına atılamaz ve karaciğer başta olmak üzere bütün organlarda birikerek hasara neden olmaktadır. Bakırın hepatositlerde birikmesi nekroz ve apoptoza neden olmaktadır (54). Hücresel hasarın başlıca nedeni artmış serbest radikal üretimi ve azalmış redukte glutatyon düzeyine bağlı bozulmuş hücresel redüksiyon kapasitesidir. Hücrelerde mitokondrial hasar, artmış lipid ve DNA oksidatif hasarı meydana gelmektedir. Hepatositlerde bulunan fazla miktarda bakır apoptotik hepatosit ölümüne daha fazla duyarlılık yaratabilmektedir. Hepatosit hasarı sonucunda karaciğerin bakır içeriği kana geçer. Bakır serumda seruloplazmine bağlanarak taşınır, az miktarı ise albümin ve aminoasit gibi bazı proteinlere bağlanarak taşınmaktadır (55). Periferik vücut hücrelerine toksik etki gösteren bakır, bağlı olmayan serbest bakırdır. Son dekada kadar serbest bakırın seruloplazmine bağlı olmayan nonseruloplazmin bakır olduğu düşünülmekte idi. Fakat nonseruloplazmin bakırın içinde aminoasit ve albümin gibi plazma proteinlerine bağlı olan bakır da bulunmakta ve bunların dokular arası veya ultrafiltrata geçişi kısıtlı olmaktadır. Serbest bakırın gerçek değerinin hesaplanması için proteinlere bağlı olan bakırın da nonseruloplazmin bakırdan çıkarılması gerekmektedir. Total vücut bakırının WH tanısında ve takibinde rolü yoktur.

Patoloji

WH'ın erken dönemlerinde histopatolojik olarak makrosteatoz, mikrosteatoz ve glikojenize nukleus görülebilmektedir. Bakır birikimi hastalığın erken evrelerinde rutin olarak kullanılmayan özel histokimyasal boyalarla gözlenebilmektedir (56). Elektron mikroskopunda ise mitokondrinin iç ve dış kısımlarında büyüme ve ayrılma, matriks yoğunluğunda ve granüleritesinde artış gibi bulgular görülmektedir. Hastalık ilerledikçe periportal inflamasyon, mononükleer hücre infiltratı, sınırlayıcı plak erozyonu, lobüler nekroz ve köprüleşme nekrozu görülür. Bu özellikler otoimmün hepatit özelliklerine benzerlik göstermektedir (57). Biyopsi yapılan hastaların %50'de mallory cisimcikleri görülebilir.

Hastalarda mikronoduler veya makro-mikronoduler karışık histolojik patern görülebilmektedir. Fulminan karaciğer yetmezliği olan hastalarda, sıklıkla siroz zemini varlığında parankimal apoptoz, nekroz ve kollaps görülebilir. Histokimyasal olarak fazla bakır miktarının gösterilmesi tanıda yardımcı olsa da gösterilememesi tanıyı dışlamaz (58, 59).

Siroz gelişmiş ise matür doku ve rejenerasyon nodülleri arasında konsantrasyon farkı nedeniyle bakır yamalı tarzda boyanabilir. Rodanin ve rubeanik asit boyaları, sirotik nodüler rejenerasyon gamasında hepatositlerin içerisinde yoğun granüler lizozomal bakır birikimini göstermektedir (60).

WH olan hastaların karaciğer kuru doku bakır miktarı genelde 250 µg/g'ın üstündedir. Sağlıklı insanlarda bu rakam 15-55 µg/g 'dır. WH'nın beyinlerindeki kuru bakır miktarı 450'µg/g dır, sağlıklı insanlarda bu rakam 7-60 µg/g'dır. Serum bakırı ise WH'da genelde düşüktür. Çünkü serum bakırının %90 Seruloplazmine bağlanan bakırı göstermektedir (5, 51-53)

Klinik

Tanı yaşı ve semptomlar

WH en sık karaciğer hastalığı veya nöropsikiyatrik bulgular ile prezente olmaktadır. Asemptomatik hastalar genelde aile taraması ile tanı alırlar.

WH bütün yaş gruplarında görülebilse de 5-35 yaş arası görülme sıklığı daha fazladır. Çocuklar genelde 9-13 yaş aralığında karaciğer hastalığı ile tanı almaktadırlar. Aile taraması ile tanı alan çocuklar genelde asemptomatikler (61). Bazen hastalık semptomsuz ilerler ve adolesan yaşlarda siroz komplikasyonları ve akut karaciğer yetmezliği ile prezente olur. Bazı hastalar ise karaciğer hastalığından önce nöropsikiyatrik hastalık bulguları ile tanı alırlar. Erişkinlerde hastalığın nörolojik bulgular ile manifestasyonu daha fazla olmaktadır. Nörolojik bulgular genelde 15-21 yaş aralığında ortaya çıkmaktadır (62-64).

Karaciğer tutulumu

WH'ın karaciğer hasar bulguları çok geniş aralıkta değişkenlik göstermektedir. Hastalık karaciğerde asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği ile ileri evre karaciğer sirozu, akut hepatit, kronik zeminde akut hepatit ve akut karaciğer yetmezliği gibi tablolara neden olabilmektedir (65, 66).

Wilson hastalığına bağlı akut karaciğer yetmezliği (Fulminan Wilson hastalığı)

Akut hepatit tablosu olan bütün gençlerde hastalık etiyolojisinde WH araştırılmalıdır. WH'ın klinik prezentasyonu akut viral hepatit, asemptomatik enzim yüksekliğinden fulminan karaciğer tablosuna kadar geniş aralıkta değişkenlik göstermektedir. Bazen tablo kendinden gerilese de WH tanısı olan bütün hastaların ömür boyu tedavi almaları gerekmektedir. WH'ın %6-12'si akut karaciğer yetmezliği ile başvurmaktadır (67, 68). Bu hastaların büyük kısmında karaciğer sirozu mevcut olup tablo hızla ilerlerlemekte ve karaciğer ve böbrek yetmezliği gelişmektedir. Tedavi edilmez ise bu durum %95 mortal seyretmektedir. WH'a bağlı karaciğer yetmezliği tablosu genelde genç kadınlarda gelişmektedir (kadın/erkek oranı 4:1). Akut yetmezlik tablosu daha önceden tedavi alan, fakat tedavisini yarım bırakan hastalarda da görülebilir (67). Karaciğer yetmezliği tablosunda başvuran hastada WH şüphesi özellikle ciddi sarılık, düşük Hemoglobin değeri, hafif kolinesteraz yüksekliği, orta derecede transaminaz yüksekliği ve düşük ALP düzeyi olan hastalarda düşünülmelidir (68). WH'da transaminaz yüksekliği düzeyi viral hepatitli hastalara kıyasla daha düşük olmaktadır. Transaminaz düzeyleri genelde 2000 İU/L'nin altında olmakta ve AST/ALT oranı genelde >2 olmaktadır. ALP değeri genelde normal veya <40 olmakta ve ALP (İU/l)/total bilirubin (mg/dl) oranı genelde <4 olmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda tabloya genelde Coombs negatif hemolitik anemi eşlik etmektedir. Bunun nedeni karaciğer hücrelerinden nekroza bağlı vücuda salınan bakırın eritrosit hücre membranına toksik etki göstermesidir. Akut hepatit tablosuna genelde düşük ürik asit düzeyi, K vitaminine yanıtız koagulopati ve hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği eşlik etmektedir (69-73).

Serum seruloplazmin düzeyi akut hepatit tablosunda olan hastada akut faz reaktanı olarak artabileceğinden veya sentez bozukluğu nedeniyle düşük olabileceğinden güvenilir değildir (69).

Kronik hepatit ve siroz

WH'a bağlı kronik hepatiti olan hastalar genelde asemptomatik olmakta ve aile taramasında tanı almakta veya nöropsikiyatrik semptomlar ile başvurumaktadırlar (13). Bu hastalarda seruloplazmin düzeyi genelde düşüktür, Kayser Fleischer halkası ise sadece %50 hastada pozitif saptanmaktadır. Neredeyse bütün hastalarda karaciğer bakırı >250 µg/g üzerinde saptansa da bazı hastalarda >40 µg/g gibi normal düzeyler de görülebilmektedir (74). Hastalık ilerleyince hastalarda hepatik fibrozis gelişir ve hastalar kompanse veya dekompanse siroz bulguları ile başvururlar. Nöropsikiyatrik semptomlar ile başvuran hastaların %35-45'de tanı anında karaciğer siroz geliştiği görülmektedir (74-76).

Hemoliz

Nadir de olsa izole Coombs negatif hemolitik anemi WH'ın başlangıç semptomu olabilmektedir. Genelde hemolitik anemi akut karaciğer yetmezliği tablosuna eşlik etmektedir. Hemolitik anemi epizodu hastalık seyrinde sadece bir kez olabilmekte veya düşük, epizodik veya kronik olabilmektedir. Düşük dereceli hemoliz karaciğer hastalığı bulgusu olmayan hastalarda da görülebilmektedir. Nörolojik semptomlar ile başvuran hastaların bazılarında daha önce geçirilmiş sarılık atakları olabilmektedir (77, 78).

Nörolojik tutulum

Wilson hastaları nörolojik hastalık semptomları, davranış bozuklukları ve psikiyatrik hastalık semptomları ile başvurabilmektedir. Karaciğer hastalığı bu semptomlara eşlik edebilir veya yıllar sonra gelişebilir. Nörolojik semptomlar genelde yavaş seyirlidir, aralıklı atakla gidebilir bazen de hızla progresse olur. WH'da görülen nörolojik hastalıklar 4 gruba ayrılır:1) Parkinson benzeri akinetik rijid sendrom 2) Tremorun eşik ettiği psödoskleroz 3) Ataksi 4) Distonik sendrom (79, 80). Nörolojik manifestasyonu olan hastaların %98'de Kayser Fleischer halkası görülmektedir (81). Karaciğer sirozu olan hastalarda nörolojik semptomlar hepatik ensefalopati ile karışabilmektedir. Hastaların beyin manyetik rezonans veya bilgisayarlı tomografilerinde bazal ganglionlarda yapısal bozukluklar görülebilmektedir (82).

WH'ın beyin görüntülemelerinde saptanan en yaygın bulgular BT'de bazal ganglionda dansite artışı, MRT'de ise T2 sekansında bazal ganglionlarda hiperintensitedir (83). Nörolojik semptomları olan hastaların BOS'da bakır düzeyi nörolojik tutulum olmayanlar veya WH olmayanlar ile kıyasla 3-4 kat artmış bulunmaktadır (84). Tedavi sonrası bu değerin takibine gerek yoktur çünkü takiplerde Kayser-Fleischer halkasının kaybolması santral sinir sisteminde bakır birikiminin azaldığını göstermektedir (85).

Nörolojik tutulumu olan hastalar en sık görülen nörolojik semptom dizartridir. Hastalarda ataksik dizartri veya atheoid, hipofonik, spastik konuşma bozuklukları görülmektedir (86).

Distoni WH'ın başlarında hafif olsa da hastalığın progresyonu ile artar ve hastanın zamanla yatağa bağımlı hale gelmesine neden olabilir. Distoni fokal, segmental, multifokal ve jeneralize olmaktadır (86).

Bunlar dışında nörolojik tutulumu olan Wilson hastalarında Parkinsonizm, koreateto, serebellar ataksi ve kognitif fonksiyon bozuklukları görülmektedir. Bazı hastalarda hastalığın ilk bulgusu nöbet olabilmektedir. Genelde hastalarda nöbet şelasyon tedavisini başladıktan sonra görülmektedir (86).

Psikiyatrik semptomlar

Wilson hastalarında psikiyatrik semptomlar ve davranış bozuklukları genelde karaciğer hastalığından çok nörolojik hastalığa eşlik etmektedir (87, 88). Hastaların 1/3'ünde ilk olarak psikiyatrik bulgular gelişmektedir. Hastalarda davranış ve kişilik bozuklukları, azalmış okul performansı, değişken ruh hali, uyumsuz davranışlar görülebilmektedir. Hastalığın başlangıç semptomları genelde ergenliğe bağlı davranış bozuklukları ile karışabilmektedir. Nöropsikiyatrik semptomlar ile prezente olan hastalarda genelde WH tanısı gecikebilmekte ve bir hastanın tanı alması ortalama 12 yıl sürmektedir. (76, 80, 89).

Göz tutulumu bulguları

Kayser Fleischer halkası bakırın korneanın Descement membranında birikmesi nedeniyle gelişir ve biomikroskop inceleme ile saptanır. Nörolojik tutulumu olan hastaların %95-100'de saptanır, saptanmadığı zaman tanıya şüphe ile yaklaşılmalıdır. Karaciğer tutulumu olanlarda ise %50-62 oranında saptanır. Tanı dışında tedavi uyumunun takibinde de kullanılır. Hastalara 6 ayda bir göz muayenesinin yapılması ve halkanın kaybolmasının izlenmesi gerekmektedir. Halkanın kaybolmaması tedavi uyumsuzluğunu veya yetersiz tedaviyi akla getirmelidir.

Wilson hastalığının daha az görülen bulguları renal tutulum, nefrolitiazis, artropati, gigantizm, kardiyomiyopati, miyopati, hipoparatiroidizm, pankreatit, impotans, infertilite ve bazı dermatolojik hastalıklardır (90).

Osteoartikular sistem

Osteoartikuler sistem tutulumu WH'da sık görülmektedir. En sık rastlanan bulgular osteopeni, osteoporoz ve artropatidir. WH'da sık görülen kemik mineral yoğunluğunda azalmanın hiperkalsiuri ve hiperfosfaturiye bağlı olabileceği, osteoporozun karaciğer sirozuna bağlı azalmış osteoblast fonksiyonu ve kemik turnoverinin azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Eklem hasarının bakır birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir (91-93).

Kardiovasküler sistem

WH'ın kardiyak tutulumu nadiren klinik semptomlara neden olmaktadır. WH'da kardiyomiyopati, aritmi, otonom disfonksiyon görülebilmektedir. WH'da kalpte bakır miktarının hasta olmayan insanlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Miyokard dokusunda biriken bakırın aritmilere neden olabileceği düşünülmektedir (94, 95).

Endokrinoloji

WH'da gonadal disfonksiyon, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, tekrarlayan abortus, infertilite görülebilmektedir. WH'da gonadal disfonksiyonun en sık nedeni karaciğer

sirozuna bağılı gelişen hipogonodotropik hipogonodizmdir. Bu hastalarda SBH (sex binding hormone) ve prolaktinin fazla üretimi gonadal disfonksiyona neden olmaktadır. Erkeklerde artmış östrojen üretimi de görülmektedir (81, 96, 97).

Cilt tutulumu

WH'da en sık görülen cilt tutulum bulguları alt ekstremitte cilt rengine koyulaşma, anetoderma, kserozis, akantozis nigrikans ve dermatomiyozittir. Tedavi altında olan hastalarda görülen cilt bulguları D penisilamin yan etkisine bağılı gelişmektedir. Sirotik hastalarda spider hemanjiyom ve palmar eritem görülebilmektedir (98).

Böbrek tutulumu

WH'da karaciğerden safraya atılmayan ve biriken fazla bakır böbreklerden atılarak böbreklerde de bakır birikimine neden olur. İdrarla atılan bakırın normal değeri 50 µg/24 saattir. WH'da ise bu değer >100 µg /24 saat olmaktadır. İdrarda bakır atılımının PBS, Hepatit, Kolestaz, karaciğer sirozu, Nefrotik sendrom, Makroalbuminüri olan diyabetli hastalar da arttığı bilinmektedir (81, 99).

WH'nın böbrek tutulumu farklı bulgular ile prezente olabilir. Böbrek tutulumu genelde semptomsuz seyir göstermektedir. WH'da böbrek tutulumunun en sık laboratuvar bulguları proteinüri, glukozüri, fosfatüri, jeneralize aminoasidüri ve mikroskopik hematuridir. Renal disfonksiyonu gösteren GFR'de azalma ve azalmış renal plazma akımı da bu hastalarda görülmektedir (100-102).

WH'da tübüler disfonksiyon sıklığının glomerüler disfonksiyona göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Tübüler disfonksiyonun tübüler epitelde biriken bakırla ilişkili olduğu düşünülmektedir (100).

WH'da böbrek disfonksiyonu karaciğer yetmezliğine bağılı da görülmektedir. Portal hipertansiyon ve ileri karaciğer yetmezliği böbrek hasarına da neden olmaktadır. Hepatorenal sendrom adlandırılan bu durumda sistemik arteriyel vazodilatasyona yanıt olarak renal

vazokonstriksiyon oluşmaktadır. Bu vazokonstriksiyon sonucunda serum kreatininde artış, oligüri, minimal proteinüri ve azalmış sodyum ekskresyonu görülmektedir (103, 104).

WH'da böbrek tutulumu ile ilgili yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bu hastalarda böbrek tutulumu olabileceği ilk kez 1948 yılında Uzman ve Danny Brown tarafından ileri sürülmüş ve yaptıkları çalışmada bu hastalarda ileri aminoasidürinin olduğunu göstermişlerdir (105).

WH'da laboratuvar göstergeleri böbrek tutulumunu gösterse bile böbrek biyopsisinde patolojik bulgu saptanmayabilir. Bakırın böbreklerde en sık proksimal ve distal tubülde biriktiği bilinmektedir. WH'da böbreklerde en sık görülen histopatolojik bulgu tubülde kalsiyum depozitleridir. Bakır birikimine bağlı bazal membran kalınlaşması renal tubülün reabsorbsiyon fonksiyonunu bozar ve glukozüri, aminoasidüri, hiperkalsiüri fosfatüri ve proteinüriye neden olur.

Xiao-Hui Zhuan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların böbrek biyopsisinde interkapiller hücrelerde hafif hiperplazi ve mezengial bölgede interstisiyal İgA birikimi saptanmıştır. Böbrek tutulumu olan hastaların böbrek biyopsisinde mezangioproliferatif nefrit de görülebilmektedir. Bunun nedeni glomerüler mezengiumda bakır birikiminin mezengial proliferasyon ve glomerüler hasara neden olmasıdır. Glomerüler hasar sonucu renal hematüri, proteinüri ve böbrek yetmezliği gelişebilmektedir (106).

WH'da tubüler disfonksiyona bağlı nadiren nefrotik düzeye ulaşan, çoğu hastada minimal düzeyde proteinüri olabilmektedir (107).

WH'da tubüler disfonksiyona bağlı RTA görülebilmektedir. RTA böbreklerden asit atılımı azalmasına bağlı ortaya çıkan asit baz bozukluğudur. RTA'nın klinik bulguları hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, ürolitiazis ve azalmış kemik mineral yoğunluğudur. WH'da hem proksimal hem de distal RTA görülmektedir. Bu hastalarda hiperkalsiüri idrardaki asiti tamponet etmek için kemiklerden artan kalsiyum reabsorbsiyonuna bağlıdır. Diğer bulgular kalsiyum reabsorbsiyonuna bağlı osteomalazi ve raşitizmdir (108-110). Wilson hastalığında proksimal RTA izole defekt olarak görülebileceği gibi jeneralize proksimal tubulus defekti de görülebilir. Jeneralize proksimal tubulus defekti HCO₃, Sodyum, Potasyum, Glukoz, Fosfat, Aminoasit gibi birçok solütün idrar ile kaybına neden olur ve Fankoni sendromu olarak adlandırılır (108, 111-114).

Hiperkalsiüri idrarla kalsiyum atılımının artmasıdır ve genelde nefrolitiazise eşlik eder. Nefrolitiazisi olan hastaların %60'da hiperkalsiüri görülmektedir. Hiperkalsiürinin WH'da böbrek tutulumu bulgusu olabileceği ilk kez 1959 yılında Litin ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür. Yaptıkları çalışmada 5 hastadan 4'ünde hiperkalsiüri mevcuttu ve 2 hastada eşlik eden nefrokalsinozis ve nefrolitiazis vardı. WH'da hiperkalsiüri nedeninin bakırın toksik etkilerine bağlı oluşan tübüler hasar ve distal tübül disfonksiyonuna bağlı kalsiyum reabsorbsiyon bozukluğu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Hiperkalsiürinin diğer nedeninin sistemik asidozu nötralize etmek amaçlı kemikten kalsiyum mobilizasyonundaki artış da olabileceği düşünülmektedir. Hiperkalsiürinin böbrek taşı gibi sonuçları olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada hastaların %40'da hiperkalsiüri ve %16'da böbrek taşı saptanmıştır. Böbrek taşı oluşumu için en önemli predispozan faktörün asid-baz ekskresyon anomalisi olduğu düşünülmektedir. WH'da genelde kan pH normal aralıkta olduğu, ama amonnyum klorid uygulaması sonrası idrar pH'nın alt sınırdan tutulmadığı bu bulgunun da inkomplet RTA ile ilgili olduğu bilinmektedir (101, 109, 111, 115, 116).

Renal tutulum nadir de olsa hastalığın başlangıç semptomu olabilir. Scheinber ve Sternliebin yaptığı ve WH tanılı 151 çocuk hastanın dahil edildiği çalışmada sadece 2 (%1.3) hastanın hastalığı hematuri ile prezente olmuş ve takiplerinde hematuri spontan gerilemiştir. 276 WH tanılı çocuğun dahil edildiği çalışmada renal tutulum oranı %7.6 saptanmıştır. Renal tutulum olarak hastalarda nefrit, glomerulonefrit, nefrotik sendrom ve ürolitiazis saptanmıştır.

WH'ın böbrek tutulumu nadiren Fankoni ile prezente olmakta. Fankoni sendromunda proksimal RTA'ya eşlik eden proksimal tübül defekti bulguları: glukozuri, aminoasiduri, ürikozuri ve fosfaturi görülmektedir. Nadir hastalık olsa da çocuklarda hipfosfatemik riketsin nedenlerinden biridir (117, 118).

Renal hastalık bulguları genelde şelatör tedavi ile gerilemektedir fakat D penisilaminin kendisi de böbrek hasarına neden olabilmektedir. D penisilamine bağlı böbrek hasarının en sık bulgusu proteinuri, nadir de olsa hematuridir. Tedaviye bağlı yan etkinin ortaya çıkma süreci ortalama 6 aydır. Genelde glomerüler patoloji görülme de minor proliferatif bulgular olabilmektedir. D penisilamine bağlı Good Pasture benzeri sendrom ve nefrotik sendrom bildirilmiştir.

Tanı

WH tanısında tek bir kriter yoktur. Genellikle Kayser Fleischer halkasının saptanması ve düşük seruloplazmin değeri, artmış idrar bakır ve karaciğerde kru bakırın artışı hastalık teşhisi için yeterlidir. Fakat özellikle hepatik tutulumu olan WH'da KF halkası olmayabilir (81). Seruloplazmin değeri de WH dışı durumlarda da düşük olabileceğinden her zaman güvenilir değildir. Seruloplazmin değeri Otoimmün hepatit, ciddi karaciğer yetmezliği, Çölyak hastalığı ve Ailevi aseruloplazminemide, ATP7B gen mutasyonunun heterozigot taşıyıcılarında düşük saptanabilir (119). Karaciğer veya karaciğer dışı inflamasyon durumlarında seruloplazmin değeri akut faz reaktanı olarak normal değerlere yükselebilir. Bu nedenlere bağlı olarak birçok hastada WH tanısı için kombine testler önerilmektedir. Hiçbir tetkik hastalık tanısı için spesifik olmadığından tanı için günümüzde en sık kullanılan skarlama sistemi Leipzig skarlama sistemidir (120).

Tablo-1:Wilson hastalığı tanı ve skarlama sistemi

Wilson hastalığı tanı ve skarlama sistemi (Leipzig 2011, Uluslararası Wilson Hastalığı Skarlaması)			
WH tanı kriterleri-septomlar		Laboratuvar testler	
<i>KF (halkası biomikroskop ile)</i>		<i>İdrar bakır</i>	
Var	2	Normal	0
Yok	0	1-2xNUS	1
Nöropsikiyatrik semptomlar		>2xNUS	2
Ağır	2	Normal ama D penisilamin yükleme testi ile*>x5 NUS	
Orta	1		2
Hafif	0	Karaciğer bakır içeriği	
Coombs negatif hemolitik anemi		Normal	-1
Var	1	<5x NUS	1
Yok	0	>5xNUS	2
Mutasyon analizleri		Karaciğer bakır (Rhodanin boyası ile)	
İlgili mutasyon için homozigot	4	Yok	0
İlgili mutasyon için heterozigot.	1	Var	1
Mutasyon yok	0	Serum seruloplazmin düzeyi	
		Normal	0
		10-20	1
		>10	2
Total skor değerlendirilmesi			
4 veya fazla	kesin		
3	şüpheli (ileri tetkik gerekli)		
0-2	olası değil		
*2x0.5 g yükleme ile			

Seruloplazmin

Seruloplazmin serumda bakırı taşıyan en önemli proteindir. Bir seruloplazmin molekülü 6 adet bakır atomu taşıyabilir. Seruloplazmin aposeruloplazmin adlanan öncül olarak sentezlenir. ATP7B aracılığı ile bakır aposeruloplazmine bağlanır ve haloseruloplazmine dönüşür. Wilson hastalığında seruloplazmin geninde mutasyon yoktur. Fakat haloseruloplazmin yarılanma süresi 5 gün, aposeruloplazmin yarılanma süresi 5 saattir. Aposeruloplazmin haloseruloplazmine çevrilemediğinden serumda seruloplazmin düzeyi azalır. Serum seruloplazmin seviyesi, enzimatik olarak, seruloplazminin belirli substratlara karşı bakır-bağımlı oksidaz aktivitesinden yararlanılarak ya da antikor-bağımlı yöntemlerle (radyoimmünassay, radyal immünodiffüzyon veya nefelometrik) ölçülür. İmmünolojik yöntemlerle yapılan ölçümlerde aposeruloplazmin ve holoseruloplazmin ayrımı yapılamadığından seruloplazmin seviyesinin normalden fazla çıkmasına neden olur. Normal seruloplazmin düzeyi 20-60 mg/dl iken, 5 mg/dl altından olması şiddetle Wilson hastalığını düşündürür. Wilson hastalığı dışında hipoproteinemi yapan hastalıklarda, nefrotik sendromda, Menkes hastalığında, aseruloplazminemide de seruloplazmin düzeyi azalır. Akut faz reaktanı olduğundan şiddetli inflamasyonlarda ve hiperöstrojenemide ise düzeyi artar. Wilson hastalarının %15’de seruloplazmin düzeyi normal saptanabilir, hepatik tutulumu olan hastalarda bu oran %40’a ulaşmaktadır.

Heterozigotların yaklaşık %20’sinde serum seruloplazmin seviyesi düşüktür. Aseruloplazminemisi olan hastalarda, 3. kromozomdaki seruloplazmin genindeki mutasyonlar nedeniyle protein bulunmamaktadır. Bu hastalarda, bakır birikimi görülmez, hemokromatozis ile karşımıza çıkarlar. Tüm bu nedenlerle serum seruloplazmin seviyesi WH tanısını koymak ya da dışlamak için tek başına yeterli değildir. WH’na sahip çocukların %15-36’sında serum seruloplazmin değeri normal sınırlarda olabilmektedir (121-123).

Kayser Fleischer Halkası

Bakırın korneanın Descement membranında birikmesi nedeniyle gelişir ve biomikroskop inceleme ile saptanır. Nörolojik tutulumu olan hastaların %95-100'de saptanır, saptanmadığı zaman tanıya şüphe ile yaklaşılmalıdır. Karaciğer tutulumu olanlarda ise %50-62 oranında saptanır. Tanı dışında tedavi uyumunun takibinde de kullanılır. Hastalara 6 ayda bir göz muayenesinin yapılması ve halkanın kaybolmasının izlenmesi gerekmektedir. Halkanın kaybolmaması tedavi uyumsuzluğunu veya yetersiz tedaviyi akla getirmelidir (90).

Serum Bakırı

Serum bakırı bağırsaklardan emilerek portal ven ile karaciğere getirilen fakat hepatosit tarafından kullanılmayan ve kana geçen bakırdır. Bakır serumda seruloplazmine bağlanarak, az miktarda ise albümin ve diğer aminoasitlere bağlanarak taşınır. WH'da hücrelere toksik etki eden bakır bağlı olmayan, labil veya serbest bakırdır. Serbest bakır son dekada kadar nonseruloplazmin bakır olarak kabul edilmiştir. Seruloplazmin değerleri değişken olduğu için nonseruloplazmin bakırın tanıda yeri yoktur. Nonseruloplazmin bakır düzeyi Total bakır düzeyinden (mg/dl) 3x seruloplazmin (mg/dl) çıkarılarak hesaplanır. Değer normalde <15/ µg dl'dir. Değerin >25 µg /dl olması şiddetle WH'ı düşündürür. Tedavi sırasında değer <15 mg/dl olması hedeflenir. Değer < 5 µg /dl ise bakır eksikliği mevcuttur (124, 125).

Üriner bakır atılımı

İdrar bakırı serum serbest bakırını yansıtır. 24 saatlik idrar uygun kaplarda toplanmalıdır. Böbrek yetersizliği olan hastalarda değerlendirilmesi olanaksızdır. Normalde günlük idrar bakır atılımı 40-50 µg, semptomatik hastalarda genelde >100 µg /gün saptanır. WH dışında kronik karaciğer hastalığında, kolestazda, akut karaciğer yetmezliğinde de idrar bakırı atılım düzeyi yüksek saptanır. Bu durumların varlığında WH tanısında yüksek bulunması hata tanısı koydurmaz.

D-Penisilamin yükleme testi tanısı sırasında günlük çekilen hastalarda kullanılabilir. Hastalara idrar toplarken başlangıç ve 12 saatte 500 mg D-penisilamin verilerek yapılan penisilamin

yükleme testi hastalık tanısında kullanılır. Test sonrası günlük idrar atılımının $>1600 \mu\text{g}$ saptanması şiddetle WH tanısını düşündürür. EASL kılavuzu yükleme sonrası bazal değerin 5 katı yükselme olan hastalara skorlamada 2 puan verilmesini önermektedir. Çocuklarda testin duyarlılığı %92 iken, erişkinde değeri bilinmemektedir (125-128).

Karaciğer doku bakırı

Karaciğerde bakır birikimi WH için karakteristik özellik olsa da Rodamin ve Orsein ile boyama yapılan hastaların %10'undan az kısmında birikim gösterilebilmiştir. Bu boyaların sadece lizozomal bakır birikimini göstermesinden kaynaklanır (129). Kuru karaciğer bakır içeriğinin $<55 \mu\text{g} / \text{gr}$ olması gereklidir. Ölçümün sağlıklı olması için biyopsi 1.6 mm çapında en az 1 cm uzunluğunda olmalıdır. Wilson hastalığında beklenen ve patognomik sayılan değer $>250 \mu\text{g} / \text{gr}$ olması gereklidir. WH tanısı için en önemli tanı kriterlerinden biri olsa da özellikle karaciğer sirozu olan hastalarda bakırın heterojen dağılımı tanısal değerini azaltmıştır. Değerin $<250 \mu\text{g} / \text{gr}$ olması tanıyı ekarte ettirmemektedir (74, 130, 131).

Nörolojik bulgular ve hastalarda Kranyal Nörogörüntüleme

Nörolojik değerlendirme presemptomatik ve hepatik tutulumu olan WH'da da yapılmalıdır. Nörolojik tutulumu olan hastalarda tedaviye başlamadan veya başladıktan hemen sonra nöroloji konsültasyonu istenmelidir (132, 133).

WH'nın kraniyal görüntülemelerinde bazal ganglionda yapısal değişiklikler görülmektedir. Bilgisayarlı Tomografide genelde jeneralize atrofi, ventriküllerde genişleme, bazal ganglionlarda düşük hipodensite saptanır. Manyetik rezonans görüntülemelerde putamende, ponsun santralinde ve dorsalinde T1'de hipointensite, T2'de hiperintensite saptanır. MRT BT'ye göre daha sensitiftir. Bazı hastalarda karakteristik dev panda yüzü ("face of giant panda") görülmektedir (133, 134).

Genetik analiz

Tanımlanmış 500 kadar mutasyon olduğundan hastalık teşhisini direkt moleküler genetik analiz ile koymak zordur. Hastalar genelde kompond heterozigot mutasyon taşırlar, kapsamlı moleküler genetik değerlendirme genelde birkaç ayda sonuçlanmaktadır. Bu da tanıda genetik analizi kullanışsız hale getirmektedir (135).

Kapsamlı genetik değerlendirmenin aksine allel spesifik değerlendirme direkt mutasyonun sapanması için daha hızlı ve kullanışlı yöntem olabilir. Bu test ise yalnızca bazı bölgelere özgü spesifik mutasyonların saptanmasında kullanılabilir (Merkezi Avrupada H106Q gibi). Bu yöntemle tek mutasyonun saptanması tanıyı destekler, iki mutasyonun saptanması tanıyı doğrular (22).

Aile taraması

WH tanısı almış her hastanın ilk basamakta kardeşleri, ikinci basamakta çocukları ve ebeveynleri ile amca, hala, dayı ve teyzeleri araştırılmalıdır. İndeks hastanın çocuklarında hastalığın saptanma oranı % 0.5 kardeşlerinde ise %25'dir. Hastalık OR katılım gösterse de bazen pseudodominant geçiş gösterebilmektedir. Aile taramasında Kayser Fleischer halkası, serum seruloplazmin ve 24 saatlik idrar bakır atılımı, gerekirse nörolojik değerlendirilme yapılması önerilmektedir. Asemptomatik dönemde tanı koyulan hastalara indeks vaka ile aynı tedavi uygulanmalıdır (81).

Tedavi

WH tanısı alan hastaların ömür boyu tedavi alması gerekmektedir. Bakırın vücuttan en etkin atılımı safra ile olan atılımdır. Wilson hastalarında bakır safra ile atılamadığından bakırın atılım yolu değiştirilerek idrarla atılımı sağlanır ve diyetle alınan bakırın emilimi engellenir. Tedavide bakırı bağlayan D-penisilamin, trientin ve tetratiomolibdat gibi şelatörler ve emilimi engelleyen çinko tuzları kullanılmaktadır.

D-penisilamin

D-penisilamin bakırın idrar ile atılımını artırarak etki etmektedir (136). İdame dozu genellikle 750-1500 mg/gün olarak günde 2 veya 3 kez kullanılmaktadır. Çocuklarda kullanılan doz genelde 20 mg/kg olmaktadır. Gıdalar D-penisilamin emilimini etkilediğinden ilacın yemekten 1 saat önce alınması önerilmektedir. D-penisilamin piridoksin emilimini etkilediğinden 20-50 mg/gün piridoksin kullanımı önerilmektedir (137). Tedavi yanıtını değerlendirmek için 24 saatlik idrar bakırı ölçülmektedir. Tedavinin erken evrelerinde 24 saatlik idrar bakırının >1000 µg olması hedeflenmektedir. Tedavinin seyrinde ise en az >250 µg / gün olması gerekmektedir (138). D-penisilamin gastrointestinal sistemden emilir, gıdalarla birlikte ilaç alımı ilaç emilimini %50 azalmasına neden olmaktadır (139). Emildikten sonra D-penisilaminin %80'i plazma proteinlerine bağlanarak taşınır. D-penisilaminin %80'den fazlası böbreklerden atılmaktadır. İlaç yarılanma ömrü bireyler arasında ciddi farklılık göstermekle birlikte ortalama 1.7-7 saattir.

D-penisilaminin WH tedavisinde etkinliğini göstermek için yapılan birçok çalışma vardır. Semptomatik karaciğer hastalığı olanlarda klinik bulgular ve karaciğerin sentez fonksiyonlarının düzelmesi ilk 2-6 ayda olmakta, ancak etki genellikle ilk birkaç yıl içinde olmaktadır. D-penisilamin tedavisi alan hastaların dahil edildiği çalışmada hepatik iyileşme %90 oranında görülmüş ve bu iyileşme ilk 2-6 ay içinde başlamıştır (140, 141). Nörolojik iyileşme ise %66 oranında görülmüştür ve 1-3 yıl sonra gözlemlenmeye başlamıştır. Nörolojik bulguların kötüleşmesi yaklaşık %10-50 hastada görülmektedir. Yapılan son çalışmalarda WH tedavisinde kullanılan her üç ajanın (D-penisilamin, Trientin, Çinko) nörolojik bulguların kötüleşmesine neden olabileceği gösterilmiş fakat en sık yan etki D-penisilamin ile görülmüştür (%13.8)(142, 143).

Hastalara tedavi 125-250 mg/gün başlanmalı ve 4-7 günde bir 250 mg artırılarak maksimum 1000-1500 mg/gün verilmelidir. İlaç günde 2-4 sefer kullanılmalıdır. Tek seferde 1500 mg/gün veya daha fazla doz kullanılması nörolojik semptomların hızlı kötüleşmesine neden olmaktadır (81).

D-penisilaminin bazı yan etkileri vardır. İlacın derhal kesilmesini gerektiren yan etkiler %30 oranda görülmektedir. İlaç başladıktan sonra ilk 1-3 haftada görülen yan etkiler erken hipersensivite bulguları, ateş ve cilt erupsiyonları, lenfadenopati, nötropeni, trombositopeni ve proteinüridir.

Ciddi kemik iliği toksisite bulguları, ciddi trombositopeni ve total aplazidir. Bu durumlarda ilaç hemen kesilmelidir (140).

Geç yan etki olarak proteinüri ve idrar sellülaritesinde artış görülmektedir. Bu durumlarda ilaç kesilmelidir. Diğer geç yan etkiler hematüri, proteinüri ve ANA pozitifliği ile seyreden Lupus-like sendrom, Goodpasture sendromudur (81).

Çok geç yan etki olarak nefrotoksisite, Miyastenia gravis, polimiyozit, tat kaybı, İgA eksikliği görülmektedir (144, 145).

Trientin

Trientin Wilson hastalığının tedavisinde 1969 yılından itibaren D-penisilamine alternatif olarak kullanılmaktadır. Başlangıç tedavisi olarak 900-2700 /gün dozunda günde 2 veya 3 kez kullanılmaktadır, 900-1500 mg/gün olarak tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Trientinin yemekten 1 saat önce veya 3 saat sonra alınması gerekmektedir. İlaç kompliansını artırmak için yemek ile ilaç alımı arasında süre azaltılabilir (146, 147). Trientin WH tedavisinde D-penisilamin intoleransı olan hastalarda kullanılmaktadır. Trientin başlanan hastalarda da nörolojik semptomların kötüleşmesi görölse de D-penisilamin ile kıyaslandığında bu yan etki daha az oranda görülmektedir (148, 149). Trientin demiri de kendisine bağlar, bu yüzden Trientin alan hastalara demir replasmanı verilmesinden kaçınılmalıdır. Trientin ve demir kompleksi toksik etki göstermektedir. Yüksek doz trientin ile tedavi sonucu bakır eksikliğine bağlı sideroblastik anemi görülebilmektedir. Trientin tedavisi alan hastalarda da Lupus benzeri tablo görülebilmektedir.

Şelatör tedavisi altında hastaların idrar bakır düzeyler ilk iki yıl içinde 3-6 ayda bir, sonrasında 6-12 ayda bir değerlendirilmelidir. Tedavi ile non seruloplazmin bakır düzeyinin <15 mg/dL olması sağlanmalıdır. Tedavinin erken dönemlerinde idrar bakır düzeyi>1000 µg olması amaçlanmalıdır, tedavinin seyrinde en az 250 µg /gün olmalı. Tedavi uyumsuzluğunu değerlendirmek için 2 gün şelatör ajan kesilir ve 3. gün idrar bakır düzeyi değerlendirilir. İdrar bakır düzeyi <50 µg /gün ise hasta uyumlu, >50 µg g/gün ise hasta uyumsuzdur (81).

Ammonium Tetrahiyomolibdat

Ammonium tetrahiyomolibdat (TM) bakıra bağlanarak gastrointestinal sistemden Emilimini ve bakırın metalloenzimlere aktarılmasını önlemektedir. TM düşük dozlarda bakırı metallothioneinlerden ayırır. Yüksek dozlarda ise bakırla çözünülmez kompleks oluşturur ve bu kompleks karaciğerde birikir. Klinik pratikte kullanımı az olsa da yapılan çalışmalarda TM'nın serbest bakır düzeyini daha iyi azalttığı ve nörolojik yan etkilerinin daha az olduğu görülmüştür. TM henüz deneysel tedavi formu olarak kullanılmaktadır, ticari formu yoktur (150-152).

Çinko

Çinko WH tedavisinde 1960'lı yıllardan kullanılmaktadır. Etki mekanizması D- penisilamin ve Trientin ile farklıdır. Çinko gastrointestinal sistemden bakır Emilimini engellemektedir. Çinko bakır afinitesi çinkodan daha yüksek olan enterosit metallothioneinini aktive ederek bakırın metallothioneine bağlanmasına neden olur ve bakırın portal sisteme transportunu engeller, bakır fekal yolla atılır (153-155). Çinkonun 150 mg/gün olarak günde üç kez yemekten yarım saat önce kullanımı önerilmektedir (156). Çinkonun en sık görülen yan etkisi gastrik irritasyondur (157). Lökosit kemotaksisini engelleyerek immunsupresif etki de gösterebilmektedir. Klinik olarak pankreatit bulgusu olmaksızın amilaz ve/veya lipaz yüksekliği görülebilmektedir. Çinko tedavisi ile nörolojik semptomlarda kötüleşme görülmemektedir. Çinkonun şelatör ajanlara göre tedavide daha az etkili olduğu düşünülmektedir fakat bununla ilgili kontrollü çalışma verisi çok azdır. Çinko genelde idame tedavisi olarak veya presemptomatik ve asemptomatik nörolojik tutulumu olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Hepatik tutulumu olan hastalarda tek başına Çinko tedavisi ile karaciğer hasarında ilerleme ve fatal sonuçlar da bildirildiğinden tedavide tek başına dikkatli kullanılmalıdır (158).

Kılavuzlar semptomatik hastalığı olan bütün hastalarda şelatör tedavisini önermektedir (159).

Karaciğer transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu karaciğer yetersizliği ile prezente olan hastalarda veya Wilson hastalığına bağlı dekompanse karaciğer sirozu olan hastalarda gereklidir. Özellikle karaciğer yetersizliği ile başvuran hastalarda etkinliği tartışılmazdır. Nörolojik hastalarda karaciğer

transplantasyonu ile ilgili yeterli veri yoktur, fakat faydalı olabileceği düşünülmektedir (160, 161).

Diyet

Yüksek konsantrasyonda bakır içeren ürünlerden özellikle tedavinin birinci yılında uzak durulması gerekmektedir. Bu ürünler kabuklu deniz ürünleri, fındık, çikolata, mantar, sakatat gibi yiyeceklerdir. Sadece diyetle uyulması tek tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir. Diyet ile hastalık başlangıcının geciktirilebileceği ve progresyonun yavaşlatılabileceği düşünülmektedir. Vejeteryanlar için diyetisyen konsültasyonu önerilmektedir (162).

Gebelik

Şelatör ajanların teratojen olmadığı bilinmektedir, fakat bakır eksikliği fetal anomalilere neden olabilmektedir. Bu yüzden gebelikte şelatör ajanlar kesilmemeli, artan bakır ihtiyacı nedeniyle doz azaltımı yapılmalıdır. AASLD gebelikte ilaç dozunun önceki dozun %25-50'ne azaltılmasını önermektedir (163-165)

.

5.MATERYEL ve METOD

Bu çalışma, İstanbul Tıp Fakültesi (İTF), İç hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilimdalında yapılmış olup, Wilson hastalığı tanısı ile takip edilen ve ardışık poliklinik kontrollerine gelen 58 hasta değerlendirilmiştir. Tüm hastalar için bilgilendirilmiş onam formu doldurularak onayları alınmıştır

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 1.Onsekiz yaşında büyük olmak
- 2.Wilson hastalığı tanılı olmak
- 3.Çalışmaya dahil olmayı kabul etmek
- 4.Ardışık en az iki kez poliklinik takibine gelmek

Hastaların dermografik verileri, tanı süresi, WH tanı konulma yaşı, hastalık prezentasyon ve tutulum şekli, aldığı tedaviler, tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri, ailede WH öyküsü, ebeveynler arasında akrabalılık ilişkisi, ek hastalık ve kullandıkları ek ilaç bilgileri, biyokimyasal ve radyolojik verileri hasta dosyalarından ve İTF Hastanesi ‘‘Hasta Bilgileri Yönetim Sistemi’’nden retrospektif olarak elde edildi.

WH tanısı konulurken hastaların seruloplazmin değeri, Kayser Fleischer halkası varlığı, 24 saatlik idrar bakır miktarı, penisilamin yükleme testi, nörolojik semptom şiddeti, karaciğer doku bakırı, genetik analizi, Coombs negatif hemolitik anemi varlığı gibi değerler bakılarak Leipzig skoru hesaplanmıştır. Hasta dosyalarında başvuru anındaki değerlerine ulaşamayan ve Leipzig skoru hesaplanamayan 8 hasta dışında diğer hastaların Leipzig skorları 4 puan ve üzerinde saptanmıştır.

Laboratuvar Testleri

Çalışmada kullanılan biyokimyasal parametreler, tam kan sayımı ve koagulasyon değerleri İTF ‘’merkez biyokimya laboratuvarında’’ çalışılmış olup sonuçlar hasta kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi.

Glomerular filtrasyon hızı (GFR): CKD-EPI yöntemiyle hesaplanmıştır.

24 saatlik idrar kalsiyum miktarı: 4mg/kg/gün’den düşük üzerinde olan değerler hiperkalsiüri kabul edildi.

24 saatlik idrar ürik asid: kadınlarda 740 mg/gün , erkeklerde 800 mg/günden fazla olması hiperürikozüri olarak kabul edildi.

24 saatlik idrarda fosfor miktarı : fosfor atılımı değerlendirmek için tubuler fosfat reabsorpsiyonu (TRP) ve Tubüler maksimal fosfat reabsorbsiyonu Tmp/GFR hesaplandı. Tmp/GFR 2.6’nın altında olması artmış fosfat atılımı olarak kabul edildi.

$$TRP = 1 - \frac{\text{serum kreatinin}}{\text{idrar kreatinin}} \times \frac{\text{idrar fosforu}}{\text{serum fosforu}}$$

$$Tmp/GFR = TRP \times \text{serum fosfat (eğer } TRP < 0.86 \text{ ise)}$$

$$Tmp/GFR = TRP \times a \text{ (eğer } TRP > 0.86 \text{ ise)}$$

$$\text{formuldeki } a = \frac{0.3 \times TRP}{1 - (0.8 \times TRP)}$$

Spot idrar proteiniuri: rutin biyokimyasal yöntemlerle çalışıldı ve idrar protein/kreatinin oranının 150 mg/gün üzerinde olması proteinuri olarak kabul edildi

Spot idrar mikroalbuminuri: Spot idrarda protein/kreatinin oranının 30 mg/gün üzerinde olması mikroalbuminuri olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda Böbrek Disfonksiyonu Tanımlama:

- 1) Anormal idrar analiz bulgusu (hematuri, proteinuri)
- 2) Tubüler disfonksiyon bulgusu hiperkalsiuri, ürikozuri, hiperfosfaturi, hipokalemi, hipomagnezemi, hipofosfatemi, ürik asit düşüklüğü ve asidoz saptanması
- 3) Böbrek disfonksiyonu bulgusu BUN ve kreatinin artışı, GFR’de azalma saptanması
- 4) Böbrek ultrasonunda anormal bulgu saptanması

Yukarıdaki bulgularda enaz birinin saptanması böbrek fonksiyon bozukluğu olarak kabul edildi ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan hastalar dermografik özellikler, hastalık tutulum şekli, tedavi süresi, siroz varlığı, ilaç kullanım şekli açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

6.BULGULAR

Çalışmaya %60.3'ü kadın (n=35), %39.7'i erkek (n=23) olmak üzere toplam 58 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 33.1 ± 11.8 yıl, ortalama tanı yaşı 20.2 ± 11.1 yıl, ortalama semptomların başlama yaşı 19.5 ± 11.4 yıl, kliniğimize ortalama başvuru yaşı 23.7 ± 10.8 yıl, hastalık tanısının ortalama gecikmesi 0.6 ± 1.3 yıl saptandı. 8 hastada WH dışında ek hastalık mevcut idi. %67.9 (n=38) hastanın birinci veya ikinci derece akrabasında WH öyküsü mevcut idi. %55.2 (n=32) hastanın anne ve baba akraba iken %44.8 (n=26) hastada ebeveynler arasında akrabalık olmadığı tespit edildi (Tablo 2).

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grupta yaş, tanı yaşı, kliniğe başvuru yaşı, semptom yaşı, tanı gecikmesi ve cinsiyet dağılımına göre anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan grupta ek hastalık oranı böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan gruptan anlamlı daha düşüktü ($p<0.05$). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grupta ek ilaç kullanım oranında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grupta aile öyküsü ve ebeveynler arasında akrabalık oranında anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). (Tablo 3)

Hastaların ortalama takip süresi 93.9 ± 85.4 ay idi. Hastalardan sadece 1'i (%1.8) asemptomatik iken tanı almıştı. Hastalığın prezentasyon bulgusu karaciğer enzim yüksekliği olan hasta oranı %25 (n=14), ikter ile prezentasyon oranı %3.6 (n=2), siroz ile prezentasyon oranı %21.4 (n=12), splenomegali ile prezentasyon oranı %1.8 (n=1), fulminan karaciğer yetmezliği ile başvuran hasta oranı %1.8 (n=1), nörolojik semptomlarla başvuru oranı %30.4 (n=17) idi. Kardeşlerinde hastalık öyküsü olan ve tarama sırasında tanı alan hasta oranı %12.5 (n=7) idi. (Tablo 6)

Hastalık tutulum şekli %56.9 hastada (n=33) hepatik, %24.1 hastada (n=14) nörolojik, %19 hastada (n=11) mikst tipte idi. Başvuru anında karaciğer sirozu olan hasta oranı %27.6 (n=16), sirozu olmayan hasta oranı %72.4 (n=42) idi. Parkinsonizm bulguları olan hasta oranı %31 (n=18) idi ,parkinsonizm bulguları olmayan hasta oranı %69 (n=40). (Tablo:4)

Hastaların başvuru anındakifizik muayenesinde %24.6 (n=14) hastada hepatomegali, %35.1 (n=20) hastada splenomegali, %12.3 (n=7) hastada ikter, %10.% (n=6) hastada asit, %45.7 (n=21) hastada Kayser Fleischer halkası saptandı (Tablo 4).

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grupta ortalama takip süresi, başlangıçta karaciğer sirozu saptanması, parkinsonizm bulguları, splenomegali, hepatomegali, asit, iktter saptanması, hastalık tutulum şekli dağılımı arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) Böbrek fonksiyon bozukluğu olan grupta Kayser Fleischer halkasının saptanma oranı olmayan gruba göre anlamlı daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 5)

Tablo-2: Genel demografik özellikler

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s /n-%	
Yaş		19.0 - 76.0	31.0	33.1 ± 11.8	
Tanı Yaşı		4.0 - 52.0	17.0	20.2 ± 11.1	
Semptom Yaşı		0.0 - 51.0	17.0	19.5 ± 11.4	
İTF Başvuru Yaşı		6.0 - 64.0	19.0	23.7 ± 10.8	
Tanı Gecikmesi (Yıl)		0.0 - 7.0	0.0	0.6 ± 1.3	
Cinsiyet	Erkek			23	39.7%
	Kadın			35	60.3%
Ek Hastalık	Yok			46	85.2%
	Var			8	14.8%
	Bilgi Yok			4	
		AS		1	12.5%
		HSP		1	12.5%
		HT		1	12.5%
		İKH		1	12.5%
		Kronik HBV		1	12.5%
		Membranoz Glomerulonefrit		1	12.5%
		RA		2	25.0%
Ek İlaç	Yok			45	86.5%
	Var			7	13.5%
	Bilgi Yok			6	
		Anti TNF		1	14.3%
		ASA		1	14.3%
		Klopidogrel		1	14.3%
		DC		1	14.3%
		NSAİİ		1	14.3%
		Steroid		1	14.3%
		OKB (Selectra)		1	14.3%
		PPI		1	14.3%
		Tenofovir		1	14.3%
Aile Öyküsü	Yok			38	67.9%
	Var			18	32.1%
	Bilgi Yok			2	
Kardeş Sayısı		0.0 - 12.0	3.0	3.2 ± 2.4	
Akraba Evliliği	Yok			32	55.2%
	Var			26	44.8%

Tablo-3: Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grubun dermografik özelliklere göre karşılaştırılması

		Böbrek Fonksiyon bozukluğu (-)		Böbrek Fonksiyon bozukluğu (+)		p
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Yaş		32.8 ± 10.2	3.0	33.2 ± 12.6	30.0	0.804 ^m
Tanı Yaşı		19.6 ± 9.7	15.0	20.5 ± 11.8	17.0	0.871 ^m
Semptom Yaşı		18.8 ± 10.4	14.0	19.8 ± 11.9	17.0	0.786 ^m
İTF Başvuru Yaşı		23.8 ± 9.4	22.5	23.7 ± 11.5	19.0	0.695 ^m
Tanı Gecikmesi (Yıl)		0.4 ± 1.3	0.0	0.6 ± 1.4	0.0	0.423 ^m
Cinsiyet	Erkek	5	29.4%	18	43.9%	0.304 ^{X²}
	Kadın	12	70.6%	23	56.1%	
Ek Hastalık	Yok	12	70.6%	34	91.9%	0.041 ^{X²}
	Var	5	29.4%	3	8.1%	
	Missing	0		4		
	AS	1	20.0%	0	0.0%	
	HSP	1	20.0%	0	0.0%	
	HT	1	20.0%	0	0.0%	
	İKH	1	20.0%	0	0.0%	
	Kronik HBV	0	0.0%	1	33.3%	
	Membranoz Glomerulonefrit	0	0.0%	1	33.3%	
	RA	1	20.0%	1	33.3%	
Ek İlaç	Yok	13	81.3%	32	88.9%	0.456 ^{X²}
	Var	3	18.8%	4	11.1%	
	Missing	1		5		
	Anti TNF	1	33.3%	0	0.0%	
	ASA	1	33.3%	0	0.0%	
	Klopidogrel	1	33.3%	0	0.0%	
	DC	1	33.3%	0	0.0%	
	NSAİİ	0	0.0%	1	25.0%	
	Steroid	0	0.0%	1	25.0%	
	OKB (Selectra)	0	0.0%	1	25.0%	
	PPI	0	0.0%	1	25.0%	
	Tenofovir	0	0.0%	1	25.0%	
Aile Öyküsü	Yok	8	53.3%	30	73.2%	0.159 ^{X²}
	Var	7	46.7%	11	26.8%	
	Missing	2		0		
Kardeş Sayısı		3.8 ± 3.1	3.0	3.0 ± 2.0	3.0	0.573 ^m
Akraba Evliliği	Yok	10	58.8%	22	53.7%	0.719 ^{X²}
	Var	7	41.2%	19	46.3%	

Tablo-4:Başvuru bulguları ve tutulum şekli

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s /n-%
Takip Süresi (Ay)		1.0 - 286.0	70.0	93.9 ± 85.4
Son Geliş Tarihi	2019			3 5.2%
	2020			36 62.1%
	2021			19 32.8%
Prezentasyon				
Aseptomatik				1 1.8%
Enzim Yüksekliği				14 25.0%
Fulminan Hepatit				1 1.8%
İkter				2 3.6%
Nörolojik				17 30.4%
Siroz				12 21.4%
Splenomegali				1 1.8%
Tarama				7 12.5%
Kronik Hepatit				1 1.8%
Bilinmiyor				3
Tutulum Şekli	Hepatik			33 56.9%
	Mikst			11 19.0%
	Nörolojik			14 24.1%
Siroz (Başlangıçta)	(-)			42 72.4%
	(+)			16 27.6%
Kranyal Mr Bulgusu	Yok			18 50.0%
	Var			18 50.0%
	Bilgi Yok			22
Parkinson	(-)			40 69.0%
	(+)			18 31.0%
Hepatomegali	(-)			43 75.4%
	(+)			14 24.6%
	Bilgi Yok			1
Splenomegali	(-)			37 64.9%
	(+)			20 35.1%
	Bilgi Yok			1
İkter	(-)			50 87.7%
	(+)			7 12.3%
	Bilgi Yok			1
Assit	(-)			51 89.5%
	(+)			6 10.5%
	Bilgi Yok			1
Kayser Fleischer	(-)			25 54.3%
	(+)			21 45.7%
	Bilgi Yok			12
Leipzig Score		2.00 - 9.00	5.00	5.38 ± 1.56

		Böbrek Fonksiyon bozukluğu (-)		Böbrek Fonksiyon bozukluğu (+)		p
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Takip Süresi (Ay)		77.6 ± 84.6	48.0	100.6 ± 86.0	78.0	0.304 ^m
Son Geliş Tarihi	2019	1	5.9%	2	4.9%	0.028 ^{X²}
	2020	14	82.4%	22	53.7%	
	2021	2	11.8%	17	41.5%	
Tutulum Şekli	Hepatik	10	58.8%	23	56.1%	0.622 ^{X²}
	Mikst	2	11.8%	9	22.0%	
	Nörolojik	5	29.4%	9	22.0%	
Siroz (Başlangıçta)	(-)	14	82.4%	28	68.3%	0.328 ^{X²}
	(+)	3	17.6%	13	31.7%	
Kranyal Mr Bulgusu	Yok	6	46.2%	12	52.2%	0.729 ^{X²}
	Var	7	53.8%	11	47.8%	
	Missing	4		18		
Parkinson	(-)	12	70.6%	28	68.3%	0.863 ^{X²}
	(+)	5	29.4%	13	31.7%	
Hepatomegali	(-)	11	68.8%	32	78.0%	0.464 ^{X²}
	(+)	5	31.3%	9	22.0%	
	Missing	1		0		
Splenomegali	(-)	9	52.9%	28	68.3%	0.392 ^{X²}
	(+)	7	41.2%	13	31.7%	
	Missing	1		0		
İkter	(-)	14	87.5%	36	87.8%	1.000 ^{X²}
	(+)	2	12.5%	5	12.2%	
	Missing	1		0		
Assit	(-)	16	100.0%	35	85.4%	0.170 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	6	14.6%	
	Missing	1		0		
Kayser Fleischer	(-)	11	78.6%	14	43.8%	0.029 ^{X²}
	(+)	3	21.4%	18	56.3%	
	Missing	3		9		
Leipzig Score		4.92 ± 2.02	4.00	5.54 ± 1.37	6.00	0.230 ^m

Tablo-5:Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grubun başvuru bulguları ve hastalık tutulum şekline göre karşılaştırılması

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grupta Hgb, Hct, Plt, İNR,AST, ALT, ALP,GGT, T.bil, D.bil, Seruloplazmin değeri, İdrar bakır atılımı, Serum bakır düzeyi, total protein, BUN, üre, kreatinin ve GFR değeri, serum glukoz değeri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p<0.05$) Tablo 6)

Çalışmaya dahil olan hastalardan 2 hastada (%3.5) hipoalbuminemi saptandı (Tablo 6). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grupta hipoalbuminemi oranı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 8).

Asidozu olan hasta sayısı 24 (%46.2) olmayan hasta sayısı 28 (%48.3) saptandı (Tablo 6). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan grupta kan pH değeri, böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan gruptan anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$) (Tablo 8). HCO_3 değeri 20'nin altında olan hasta saptanmadı (Tablo 6).

Ürik asit düzeyi 6 hastada (%10.7) düşük, 50 hastada (%89.3) normal saptandı (Tablo 6). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grupta ürik asit düşüklüğü oranı anlamlı farklılık göstermedi ($p<0.05$) (Tablo 8).

Hipopotasemi 2 hastada (%3.4) saptandı, 56 hastanın (%96.6) potasyum değeri normal aralıkta idi (Tablo 6). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grupta potasyum değeri, hipopotasemi oranı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 8).

Fosfor düşüklüğü 6 hastada (%10.3) saptandı, 52 hastanın (%89.7) fosfor değeri normal aralıkta idi (Tablo 9). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grupta fosfor değeri, hipofosfatemi oranı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 8).

Hipomagnezemi 1 hastada saptandı (%1.8), 56 hastanın (%98.2) Magnezyum değeri normal aralıkta idi (Tablo 8). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grupta hipomagnezemi oranı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 8).

Tablo-6: Laboratuvar bulgular

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s /n-%
Hgb		9.6 - 17.4	13.9	13.8 ± 1.9
Hct		29.9 - 52.2	42.1	41.5 ± 5.3
PLT (x10 ³)		20.0 - 813.0	189.0	204.7 ± 120.9
INR		0.9 - 10.8	1.1	1.6 ± 2.2
AST		11.0 - 73.0	24.0	28.1 ± 13.2
ALT		8.0 - 163.0	27.0	35.9 ± 29.3
ALP		46.0 - 297.0	89.0	101.2 ± 51.8
GGT		7.0 - 143.0	24.0	37.1 ± 30.0
T.Bil		0.2 - 5.8	0.6	0.9 ± 1.0
D.Bil		0.1 - 18.0	0.2	0.7 ± 2.4
Seruloplazmin		1.0 - 38.0	9.0	10.6 ± 8.7
İdrar Cu		11.0 - 1671.0	470.0	477.9 ± 356.2
Serum Cu		5.0 - 1234.0	44.0	80.1 ± 171.1
Serbest Serum Cu		1.0 - 65.0	14.0	19.3 ± 16.1
BUN		7.7 - 22.0	12.7	12.8 ± 2.9
Üre		16.5 - 47.0	26.3	27.1 ± 6.1
Kreatin		0.5 - 1.2	0.8	0.8 ± 0.2
GFR		72.0 - 143.0	111.5	110.8 ± 14.9
Glukoz		69.0 - 131.0	88.0	91.4 ± 12.3
Na		134.0 - 145.0	140.0	139.9 ± 2.2
İdrar Dansite		1007.0 - 1029.0	1018.0	1018.4 ± 6.0
Güncel İdrar Ph		5.5 - 8.5	6.0	6.3 ± 0.6
Albumin		1.9 - 50.6	4.7	5.4 ± 6.1
Hipoalbuminemi	(-)			55 96.5%
	(+)			2 3.5%
	Bilgi Yok			1
T.Prot		6.4 - 8.3	7.3	7.3 ± 0.4
Kan Ph		7.3 - 7.4	7.3	7.3 ± 0.0
Asidoz	(-)			28 53.8%
	(+)			24 46.2%
	Bilgi Yok			6
HCO ₃		19.7 - 29.1	24.3	24.4 ± 1.8
HCO ₃	> 20			51 98.1%
	< 20			1 1.9%
	Bilgi Yok			6
Ürik Asit		1.1 - 7.2	4.3	4.3 ± 1.4
Ürik Asit Düşüklüğü	(-)			50 89.3%
	(+)			6 10.7%
	Bilgi Yok			2
K		3.3 - 4.9	4.2	4.2 ± 0.4
Hipo K	(-)			56 96.6%
	(+)			2 3.4%
Ca		8.4 - 10.7	9.5	9.5 ± 0.4
Hipo Ca	(-)			56 96.6%
	(+)			2 3.4%

Tablo-7: Böbrek Fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grubun laboratuvar parametreler göre karşılaştırılması

	Böbrek Fonksiyon bozukluğu (-)		Böbrek Fonksiyon bozukluğu (+)		p
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
Hgb	14.1 ± 1.7	14.3	13.7 ± 2.0	13.9	0.574 ^t
Hct	42.0 ± 5.1	43.3	41.2 ± 5.4	41.9	0.610 ^t
PLT (x10 ³)	233.9 ± 90.5	202.0	192.3 ± 13.8	185.5	0.109 ^m
INR	1.68 ± 2.41	1.06	1.60 ± 2.10	1.08	0.723 ^m
AST	30.3 ± 10.7	28.3	27.1 ± 14.2	23.5	0.105 ^m
ALT	36.0 ± 17.1	32.5	35.9 ± 33.3	22.1	0.103 ^m
ALP	104.1 ± 46.9	96.0	100.0 ± 54.3	86.0	0.412 ^m
GGT	39.9 ± 29.2	30.0	35.8 ± 30.6	21.5	0.238 ^m
T.Bil	0.76 ± 0.74	0.60	0.96 ± 1.05	0.58	0.556 ^m
D.Bil	0.35 ± 0.44	0.24	0.78 ± 2.84	0.24	0.682 ^m
Seruloplazmin	12.47 ± 10.78	11.00	9.70 ± 7.63	8.50	0.499 ^m
İdrar Cu	504.5 ± 289.7	617.0	466.6 ± 383.8	393.5	0.717 ^t
Serum Cu	61.4 ± 40.1	58.0	87.8 ± 201.9	37.0	0.383 ^m
Serbest Serum Cu	21.1 ± 13.1	20.0	18.5 ± 17.3	10.5	0.263 ^m
T.Prot	7.4 ± 0.3	7.5	7.3 ± 0.4	7.2	0.518 ^t
BUN	12.6 ± 3.7	12.0	12.9 ± 2.6	12.8	0.711 ^t
Üre	27.3 ± 7.7	25.9	27.0 ± 5.4	26.5	0.890 ^t
Kreatin	0.84 ± 0.14	0.87	0.79 ± 0.18	0.79	0.283 ^t
GFR	110.7 ± 11.1	109.0	110.8 ± 16.3	113.0	0.982 ^t
Glukoz	90.1 ± 11.9	86.0	91.9 ± 12.6	89.0	0.596 ^m
Na	140.5 ± 2.3	141.0	139.7 ± 2.2	139.0	0.071 ^m
İdrar Dansite	1018 ± 6	1017	1018 ± 6	1019	0.925 ^t
Güncel İdrar Ph	6.1 ± 0.3	6.0	6.3 ± 0.7	6.0	0.583 ^m
P	604.2 ± 394.6	779.6	653.4 ± 329.3	632.5	0.627 ^t

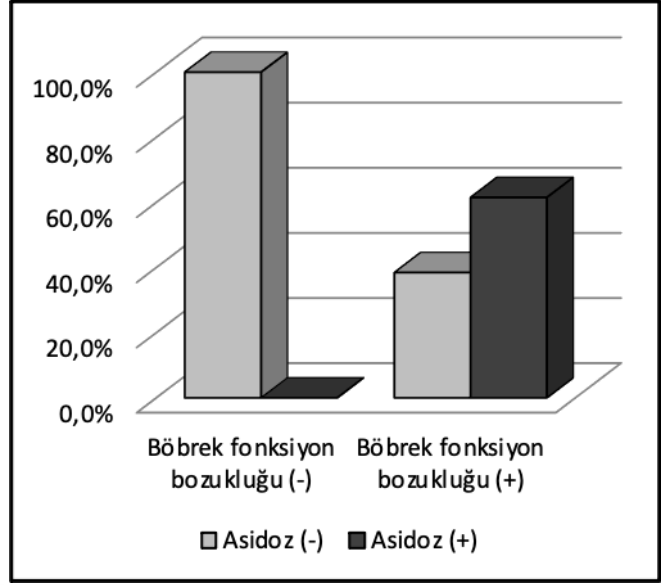
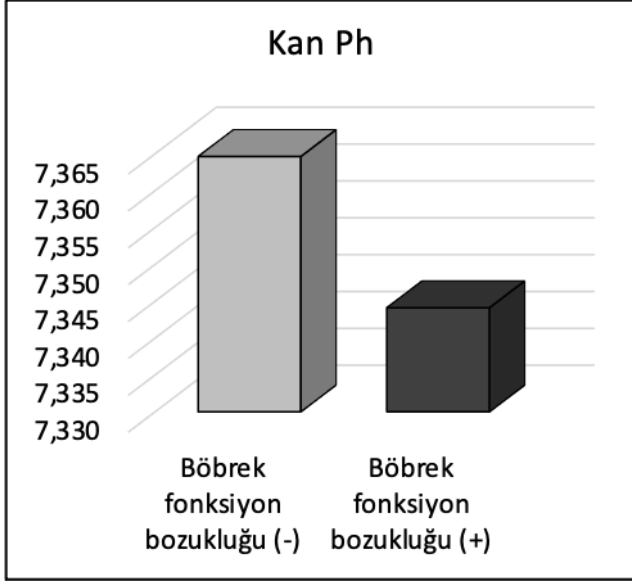
^tBağımsız örneklem t test / ^mMann-whitney u test

Tablo-8: Böbrek Fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grubun laboratuvar parametreler göre karşılaştırılması

		Böbrek Fonksiyon bozukluğu (-)		Böbrek Fonksiyon bozukluğu (+)		p
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Albumin		4.6 ± 0.5	4.7	5.7 ± 7.3	4.6	0.800 ^m
Hipoalbuminemi	(-)	17	100.0%	38	95.0%	1.000 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	2	5.0%	
	Bilgi Yok	0		1		
Kan Ph		7.4 ± 0.0	7.4	7.3 ± 0.0	7.3	0.039 ^m
Asidoz	(-)	13	100.0%	15	38.5%	0.000 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	24	61.5%	
	Bilgi Yok	4		2		
HCO ₃		24.2 ± 1.4	23.8	24.5 ± 1.9	24.5	0.535 ^t
HCO ₃	> 20	13	100.0%	38	97.4%	1.000 ^{X²}
	< 20	0	0.0%	1	2.6%	
	Bilgi Yok	4		2		
Ürik Asit		4.56 ± 1.09	4.70	4.23 ± 1.56	4.20	0.418 ^t
Ürik Asit Düşüklüğü	(-)	17	100.0%	33	84.6%	0.163 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	6	15.4%	
	Bilgi Yok	0		2		
K		4.29 ± 0.37	4.30	4.17 ± 0.35	4.10	0.265 ^t
Hipo K	(-)	17	100.0%	39	95.1%	1.000 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	2	4.9%	
Ca		9.51 ± 0.45	9.52	9.48 ± 0.44	9.43	0.767 ^t
Hipo Ca	(-)	16	94,1%	40	97,6%	0,504 ^{X²}
	(+)	1	5,9%	1	2,4%	
P		3.73 ± 0.67	3.57	3.44 ± 0.67	3.53	0.140 ^t
Hipo P	(-)	17	100.0%	35	85.4%	0.166 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	6	14.6%	
Mg		0.85 ± 0.07	0.85	0.85 ± 0.09	0.86	0.734 ^t
Hipo Mg	(-)	17	100.0%	39	97.5%	1.000 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	1	2.5%	
	Bilgi Yok	0		1	2.4%	

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Şekil 2. Asidoz varlığına göre karşılaştırma



		Böbrek fonksiyon bozukluğu (-)	Böbrek fonksiyon bozukluğu (+)
Kan Ph		7,365	7,344
		Böbrek fonksiyon bozukluğu (-)	Böbrek fonksiyon bozukluğu (+)
Asidoz (-)		100,0%	38,5%
(+)		0,0%	61,5%

Mikroalbuminuri 5 hastada saptandı (%9.4), 48 (%90.6) hastanın mikroalbumin/kreatinin oranı normal aralıkta idi (Tablo 9). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan grupta

mikroalbumin/kreatinin oranı börek fonksiyon bozukluğu olmayan gruptan anlamlı daha yüksekti ($p<0.05$)(Tablo 10). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grupta mikroalbumin/kreatinin oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 10).

150 mg/gün üzerinde proteinüri 5 hastada saptandı (%8.8), 52 hastada (%91.2) proteinüri saptanmadı (Tablo 9). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grupta spot idrar t.prot/kreatinin değeri ve proteinüri oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 10).

Hiperkalsiüri 10 hastada (%17.9) hastada saptandı, 46 hastanın (%82.1) 24 saatlik idrar kalsiyum değeri normal aralıkta idi (Tablo 9). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grupta 24 saatlik idrar kalsiyum değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan grupta hiperkalsüri oranı olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 10).

Hiperfosfatüri 5 hastada (%8.8), 52 hastanın (%91.2) saptandı fosfat değeri normal aralıkta idi (Tablo 9). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grupta TMP/GFR değeri,hiperfosfatüri oranı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 10).

Ürikozüri 1 hastada (%2) saptandı, 50 hastanın (%98.0) 24 saatlik idrar ürik asit düzeyi normal aralıkta idi (Tablo00) .Böbrek fonksiyon olan ve olmayan grupta ürikozuri oranı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 10).

Hastalardan 48'i (%82.2) başlangıç tedavisi olarak penisilamin, 10'u (%17.2) trientin tedavisi almakta idi (Tablo 11). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grupta başlangıç tedavi dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 12).

41 hasta (%71.9) güncel tedavi olarak D penisilamin, 16 hasta (%28.1) güncel tedavi olarak trientin almakta idi (Tablo 11). Böbrek anomalisi olan ve olmayan grupta güncel tedavi dağılımında anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0.05$) (Tablo 12).

Çalışmaya dahil edilen hastalarda 7'de (%12.1) KBY saptanmıştır. 51 hastanın %87.9) GFR değeri normal aralıkta idi. 6 hastada (%10.3) evre 2, 1 hastada (%1.7) evre 1 KBY saptandı (Tablo 13). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grupta KBY oranı anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 14).

13 hastada (%26.5) hematuri saptandı, 36 hastanın (%73.5) hematürisi yoktu (Tablo 13).

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grupta hematuri oranı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 14).

12 hastada (%22.2) nefrolitiazis saptandı, 42 hastanın (%77.8) nefrolitiazis öyküsü yoktu (Tablo 13). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grupta nefrolitiazis oranı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 14).

Son başvuru anında 14 hastada (%24.1) karaciğer sirozu gelişmişti. Bu hastalardan 9'da (%15.5) dekompanse bulgusu mevcuttu. Tedavi altına karaciğer yetmezliği gelişen ve karaciğer nakli olan hasta yoktu (Tablo 13). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grupta karaciğer sirozu gelişmesi oranı ve dekompanse bulgularının olması oranı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 14).

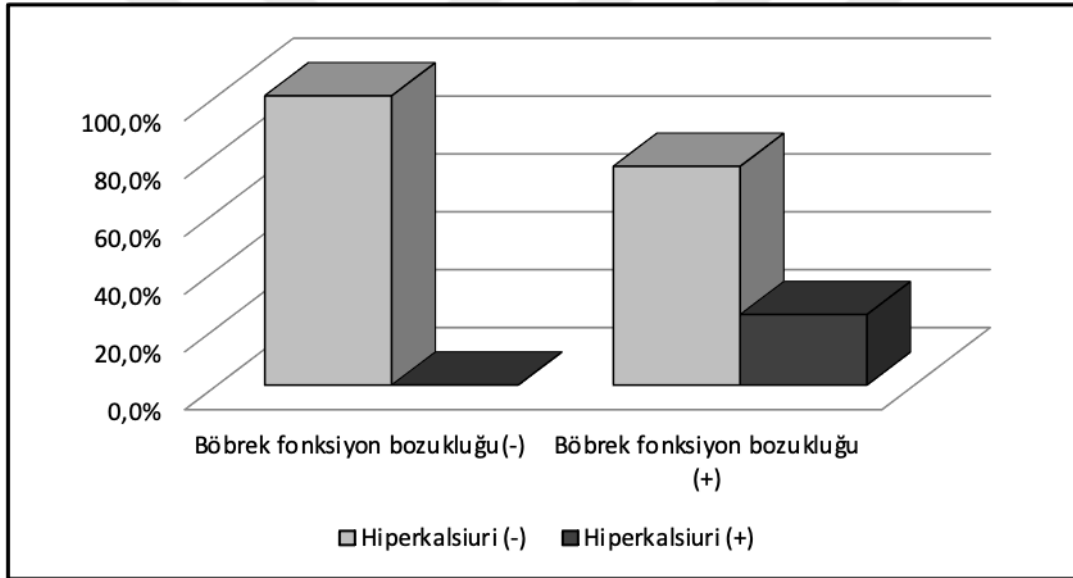
		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s /n-%
P		1.7 - 5.3	3.6	3.5 ± 0.7
Hip P	(-)			52 89.7%
	(+)			6 10.3%
Mg		0.7 - 1.2	0.9	0.9 ± 0.1
Hip Mg	(-)			56 98.2%
	(+)			1 1.8%
	Bilgi Yok			1
Mikroalbumi /Kreatin		0.1 - 72.2	6.0	11.0 ± 14.8
Mikroalbuminuri	(-)			48 90.6%
	(+)			5 9.4%
	Bilgi Yok			5
T.Protonin/Kreatin		20.0 - 600.0	70.0	87.5 ± 82.2
Proteinuri > 150 mg	(-)			52 91.2%
	(+)			5 8.8%
	Bilgi Yok			1
24 Saatlik İdrar Ca		13.9 - 545.8	164.5	181.8 ± 114.8
Hiperkalsiuri	(-)			46 82.1%
	(+)			10 17.9%
	Bilgi Yok			2
P		22.2 - 1460.2	651.0	639.0 ± 346.8
TMP / GFR		1.5 - 5.3	3.5	3.4 ± 0.7
Hiperfosfaturi	(-)			52 91.2%
	(+)			5 8.8%
	Bilgi Yok			1
Ürat		9.3 - 1050.0	495.0	456.5 ± 231.0
Ürikozuri	(-)			50 98.0%
	(+)			1 2.0%
	Bilgi Yok			7

Tablo-9:. 24 saatlik idrar parametreleri

		Böbrek Fonksiyon bozukluğu (-)		Böbrek Fonksiyon bozukluğu (+)		p
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Mikroalbumi /Kreatin		5.1 ± 4.8	4,0	13.2 ± 16.7	9,0	0.025 ^m
Mikroalbuminuri	(-)	15	100.0%	33	86.8%	0.305 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	5	13.2%	
	Bilgi Yok	2		3		
T.Protonin/Kreatin		69.6 ± 25.1	7,0	94.9 ± 95.8	70.0	0.607 ^m
Proteinuri	(-)	17	100.0%	35	87.5%	0.308 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	5	12.5%	
	Bilgi Yok	0		1		
24 Saatlik İdrar Ca		168.3 ± 89.6	170.7	187.0 ± 123.8	163.5	0.585 ^t
Hiperkalsiuri	(-)	15	100.0%	31	75.6%	0.035 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	10	24.4%	
	Bilgi Yok	2		0		
TMP / GFR		3.7 ± 0.7	3.5	3.4 ± 0.7	3.5	0.147 ^t
Hiperfosfaturi	(-)	17	100.0%	35	87.5%	0.308 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	5	12.5%	
	Bilgi Yok	0		1		
Ürat		410.8 ± 248.6	492.8	476.9 ± 223.1	500.5	0.332 ^t
Ürikozuri	(-)	15	100.0%	35	97.2%	1.000 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	1	2.8%	
	Bilgi Yok	2		5		

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Tablo-10: Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grubun 24 saatlik idrar parametrelerine göre karşılaştırılması



	Böbrek Fonksiyon bozukluğu (-)	Böbrek fonksiyon bozukluğu(+)
(-)	100.0%	75.6%
Hiperkalsiüri (+)	0.0%	24.4%

Şekil3. Hiperkalsiüriye göre karşılaştırma

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s /n-%
Başlangıç Tedavisi	Penisilamin		48	82.8%
	Trientin		10	17.2%
	Çinko		51	87.9%
Güncel Tedavi	Penisilamin		41	71.9%
	Trientin		16	28.1%
	Bilgi Yok		1	
En Yüksek Penisilamin Dozu		600.0 - 1800.0	1200.0	1212.5 ± 327.2
En Yüksek Trientin Dozu		500.0 - 1250.0	750.0	897.1 ± 250.9
Penisilamin Bugünkü Dozu (mg)		300.0 - 1500.0	900.0	892.7 ± 288.4
<i>Trientin Yan Etkisi</i>				
Yok			9	90.0%
Nörolojik Kötüleşme			1	10.0%
Çinko	1*1		2	4.2%
	2*1		1	2.1%
	3*1		45	93.8%
	Bilgi Yok		3	

Tablo-11: İlaç kullanımı dağılımı

		Böbrek Fonksiyon bozukluğu (-)		Böbrek Fonksiyon bozukluğu (+)		p
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Başlangıç Tedavisi	Penisilamin	14	82.4%	34	82.9%	0.958 ^{X²}
	Trientin	3	17.6%	7	17.1%	0.958 ^{X²}
	Çinko	14	82.4%	37	90.2%	0.401 ^{X²}
Güncel Tedavi	Penisilamin	11	68.8%	30	73.2%	0.739 ^{X²}
	Trientin	5	31.3%	11	26.8%	
	Bilgi Yok	1		0	0.0%	
En Yüksek Penisilamin Dozu		1180 ± 265	1200	1227 ± 355	1200	0.601 ^m
En Yüksek Trientin Dozu		800 ± 274	750	938 ± 241	750	0.255 ^m
Penisilamin Bugünkü Dozu		845.5 ± 294.5	900.0	910.0 ± 289.3	900.0	0.661 ^m
Trientin Yan Etkisi						
Yok		3	100.0%	6	85.7%	1.000 ^{X²}
Nörolojik Kötüleşme		0	0.0%	1	14.3%	
Çinko	1*1	0	0.0%	2	5.6%	0.563 ^{X²}
	2*1	0	0.0%	1	2.8%	
	3*1	12	85.7%	33	91.7%	
	Bilgi Yok	2		1		

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Tablo-12: böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grubun ilaç kullanım dağılımına göre karşılaştırılması

		n	%
KBY	(-)	51	87.9%
	(+)	7	12.1%
KBY Evre	I	1	1.7%
	II	6	10.3%
Hematüri	(-)	36	73.5%
	(+)	13	26.5%
	Bilgi Yok	9	
Piyuri	(-)	40	81.6%
	(+)	9	18.4%
	Bilgi Yok	9	
Nefrolitiazis	(-)	42	77.8%
	(+)	12	22.2%
	Bilgi Yok	4	
Götüntülemeye	(-)	28	90.3%
Nefrolitiazis	(+)	3	9.7%
	Bilgi Yok	27	
Tedavi Altında KC	(-)	58	100.0%
Yetersizliği	(+)	0	0.0%
KC Nakli	(-)	58	100.0%
	(+)	0	0.0%
Siroz	(-)	44	75.9%
	(+)	14	24.1%
Dekomp. S	(-)	49	84.5%
	(+)	9	15.5%
HCC	(-)	58	100.0%
	(+)	0	0.0%
Ölüm	(-)	58	100.0%
	(+)	0	0.0%

Tablo-13: Siroz ve dekompanasyon bulguları, KBY bulguları

		Böbrek Fonksiyon bozukluğu(-)		Böbrek fonksiyon bozukluğu (+)		p
		n	%	n	%	
KBY	(-)	17	100,0%	34	82,9%	0,069 ^{X²}
	(+)	0	0,0%	7	17,1%	
KBY Evre	I			1	14,3%	
	II			6	85,7%	
Hematüri	(-)	13	81,3%	23	69,7%	0,390 ^{X²}
	(+)	3	18,8%	10	30,3%	
	Bilgi Yok	1		8		
Piyuri	(-)	14	87,5%	26	78,8%	0,460 ^{X²}
	(+)	2	12,5%	7	21,2%	
	Bilgi Yok	1		8		
Nefrolitiyazis	(-)	15	88,2%	27	73,0%	0,210 ^{X²}
	(+)	2	11,8%	10	27,0%	
	Bilgi Yok	0		4		
Götüntülemelerde Nefrolitiyazis	(-)	9	100,0%	19	86,4%	0,537 ^{X²}
	(+)	0	0,0%	3	13,6%	
	Bilgi Yok	8		19		
Tedavi Altında KC Yetersizliği	(-)	17	100,0%	41	100,0%	1,000 ^{X²}
	(+)	0	0,0%	0	0,0%	
KC Nakli	(-)	17	100,0%	41	100,0%	1,000 ^{X²}
	(+)	0	0,0%	0	0,0%	
Siroz	(-)	15	88,2%	29	70,7%	0,156 ^{X²}
	(+)	2	11,8%	12	29,3%	
Dekomp. S	(-)	16	94,1%	33	80,5%	0,192 ^{X²}
	(+)	1	5,9%	8	19,5%	
HCC	(-)	17	100,0%	41	100,0%	1,000 ^{X²}
	(+)	0	0,0%	0	0,0%	
Ölüm	(-)	17	100,0%	41	100,0%	1,000 ^{X²}
	(+)	0	0,0%	0	0,0%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Tablo-14: Böbrek Fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan grubun siroz ve dekompanasyon bulguları, KBY bulgularına göre karşılaştırılması

7.TARTIŞMA VE SONUÇ

Wilson hastalığının dünyada prevalansının 1/30000 olduğu bilinmekte, ülkemizde WH prevalansı ile ilgili yapılmış çalışma yok, fakat ülkemizin de dahil olduğu akraba evliliğin fazla olduğu ülkelerde hastalık prevalansının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda ebeveynler arasında akrabalık oranı % 44.8 saptandı. Toplumumuz gibi akraba evliliğinin fazla yapıldığı ülkelerde nadir görülen hastalıklara verilen önem artırılmalıdır. WH'da indeks vaka tanı aldıktan sonra anne, baba, kardeş ve kuzenlerin hastalık açısından taranması gerekmektedir. Tarama yapılması hastaların presemptomatik evrede tanı almasını ve hastalığın ağır nörolojik ve hepatolojik tutulumunu önlemektedir. Aile taraması ile hastalık tanısı alan hasta oranı %12.5 saptandı.

WH genelde 5-40 yaşlarında bulgu vermektedir. Çalışmamıza dahil olan hastaların en erken tanı yaşı 4, en geç 52, tanı yaşı ortalaması 20.2 ± 11 saptandı. Hastaların %56.9'da hepatik tutulum, %24.1'inde nörolojik tutulum, %19'unda mikst tipde hastalık tutulumu saptandı.

WH'da karaciğer tutulumu asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinden fulminan hepatik yetmezliğe kadar değişken tabloya neden olabilir. Hastalarda klinik olarak hepatomegali, splenomegali, ikter, asit görülebilmektedir. Tanı anında hepatomegali %24.6 hastada, splenomegali %35.1 hastada, ikter %12.3 hastada, asit %10.5 hastada saptandı.

Nörolojik bulgular beyin dokularında bakır birikimine ve karaciğer hasarına bağlı görülebilmektedir. Tanı anında parkinsonizm bulguları olan hasta oranı %31 saptandı. MR ile değerlendirme yapılan 36 hastanın 18'de (%50) hastalık tutulum bulgusu olan bazal ganglionlarda yapısal değişiklikler saptanmıştır.

Kayser Fleischer halkası tanı anında %45 hastada pozitif saptandı. Özellikle nörolojik tutulumda belirgin saptanan KF halkası hem tanı, hem tedavinin etkinliğinde kullanılan bir muayene göstergesidir.

Wilson hastalığında Coombs negatif hemolitik anemi ilk başvuru bulgusu olabilir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan Coombs negatif hemolitik anemisi olan hasta saptanmadı.

WH'da vücutta biriken fazla bakır idrar yolu ile atılmakta ve beyin ve karaciğerde olduğu gibi böbreklerde de birikerek böbrek hasarında neden olmaktadır. İdrar bakırının normal değeri $<50 \mu\text{g} / \text{saat}$ 'tir. WH'da bu değer $> 100 \mu\text{g} / 24 \text{ saate}$ ulaşmaktadır .(81). WH'da böbrek

tutulumu olabileceği ilk kez 1948 yılında Uzman ve Danny Brown tarafından ileri sürülmüştür. Yaptıkları çalışmada bu hastalarda ileri aminoasidürinin olabileceğini göstermiş ve aminoasidüri düzeyinin karaciğer yetmezliğinin evresi ile ilgili olmadığı ve daha çok vücutta biriken bakır miktarına bağlı hastalığın ilerleme evresi ile ilişkili olabileceğini düşünmüşler (105).

Bu çalışmada WH tanısıyla İTF Gastroenterohepatoloji polikliniğinde takip edilmekte olan hastalar böbrek fonksiyon bozukluğu açısından değerlendirildi.

WH'da böbrek fonksiyonlarının bozulması karaciğer yetmezliği komplikasyonu olarak da görülmektedir. Hepatorenal sendrom adlandırılan bu durum sistemik arteryel vazodilatasyona sekonder olarak gelişen renal vazokonstriksiyon sonucu oluşmaktadır. Hepatorenal sendromda artmış kreatinin değeri, minimal proteinüri, oligüri ve azalmış idrar sodyumu düzeyi görülmektedir (103). Çalışmamızda hepatorenal sendrom bulgusu olan hasta saptanmadı.

WH'da hastalığın bütün evrelerinde böbrek hasarı görülebilmektedir. Böbrek hasarının mekanizması tam olarak bilinmese de tubüler disfonksiyonun glomerüler disfonksiyona kıyasla daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bunun nedeninin bakırın böbreklerde özellikle proksimal ve distal tubülüslerde birikmesi olduğu düşünülmektedir. Böbrek tutulumu genelde semptomsuz seyir göstermektedir. Bu hastalarda böbrek tutulumunu gösteren en sık bulgular glukozüri, fosfatüri ürikozüri, hiperkalsiüri, jeneralize aminosidüri ve mikroskobik hematüridir. Hastalarda GFR'de azalma ve böbrek plazma akımında azalma görülebilmektedir (166).

RTA böbreklerde H iyon ekskresyonu veya HCO₃ emiliminin bozulması sonucu ortaya çıkan normal anyon açıklı hiperkloremik metabolik asidoz tablosudur. WH'da hem proksimal hem de distal RTA olabilmektedir.

Bu çalışmaya dahil edilen hastaların %46.2 (n=24) hafif asidoz görüldü. Proksimal tubülopati bulgusu olan renal glukozüri olan hasta saptanmadı, ürikozüri saptanan hasta oranı ise %2 (n=1) idi. İdrarda aminoasit bakılamadı. İdrar pH<5.5 olan hasta görülmedi. Hiperfosfatüri saptanan hasta oranı %8.8, hipofosfatemi saptanan hasta oranı %10.3 idi. Hipofosfatemisi olan 6 hastanın 5'inde hiperfosfatüri saptandı. Jeneralize proksimal tubül disfonksiyonu düşündürecek bulguları olan hasta bu çalışmada görülmedi.

Çalışmamızda, Distal RTA bulgusu olan: hiperkalsüri %17.9, nefrolitiazis %22.2, hipokalemi %3.4 hastada saptandı. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan grupta kan ph değeri olmayan grupla kıyaslandığında anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0.05$) ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan grupta asidoz oranı böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların kan gazı değerlendirilmesi venöz kan gazından yapıldığından buna bağlı ön planda hastalarda respiratuar asidoz olduğu görüldü. Hastaların asit baz bozukluğu açısından değerlendirilmesinin arter kan gazı ile daha doğru sonuç vereceği düşünüldü. Bikarbonat değeri 20'nin altında olan hasta görülmedi. Hastalarda metabolik asidoz görülmesi de proksimal RTA'ya eşlik eden bulgular: hiperfosfaturi, hiperürükozuri, hipofosfatemi ve ürik asit düşüklüğü saptanması, distal RTA bulguları olan: hiperkalsüri, nefrokalsinozis ve hipokalemi saptanması hastalarda proksimal ve distal tübül hasarı olduğunu göstermektedir.

Kapoor ve arkadaşlarının 25 hastanın dahil edildiği çalışmalarında %56 hastada RTA saptanmış olup oran çalışmamızla benzerdir (175). RTA oranı hepatik tutulumu olan ve hastalık süresi uzun olan hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda böbrek fonksiyon bozukluğu ile hastalık tutulumu ve takip süresi arasında ilişki saptanmadı.

Hiperkalsüri kalsiyumun böbreklerden atılımının artmasıdır ve genelde böbrek taşı ile ilişkilidir. Hiperkalsüri olan hastaların %60'da renal kalkül görülmektedir (167).

Çalışmamıza dahil edilen hastalar arasında hiperkalsüri oranı %17.9, Nefrolitiazis öyküsü %22.2 saptandı. Görüntüleme yapılan 31 hastadan renal kalkül oranı % 9.7 saptandı. Bu çalışmada ammonium klorid infüzyon testi yapılamadığından inkomplet RTA hastalarda değerlendirilemedi.

WH'da hiperkalsüri ilk kez Litin ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. 6 çocuk hastanın dahil edildiği çalışmadan hastaların 4'de hiperkalsüri ve 2 hastada eşlik eden nefrolitiazis saptanmıştır(168). Azizi ve arkadaşları WH'da hiperkalsüri nedeninin distal tübül hasarına bağlı olabileceğini söylemiştir (169). Di Stefano ve arkadaşları WH'da hiperkalsüriinin diğer bir nedeninin asidoza bağlı kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu artımı sonucu olabileceğini vurgulamışlardır (170). Son yıllarda yayınlanan 60 hastanın dahil edildiği Helmy ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %23'ünde başlangıçta hiperkalsüri tespit edilmiş,

tedavinin ilk 5 yılındaki hiperkalsiüri sıklığı %34 ve >5 yıllık tedavide sıklık %37.5 olarak bulunmuştu. Bizim çalışmamızda da hiperkalsiüri oranı literatür ile uyumludur (174).

Wieber ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada çalışmaya dahil edilen 45 WH tanılı hastanın %16'da renal kalkül saptanmış, bu hastaların %40'ında hiperkalsüri saptanmıştır. Çalışmamızda nefrolitiyazis oranı bu çalışmayla benzer oranda saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinin renal USG ile değerlendirilmesi yoktu, bu nedenle nefrolitiyazis oranının saptandığından daha yüksek olabileceği düşünüldü. Toplumda nefrolitiyazis oranı %8.8 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda bu oranın topluma göre yüksek saptandığı görüldü. Bu da hastaların nefrolitiyazis açısından takip edilmesi gerektiğini göstermektedir.

WH'da tübüler disfonksiyon sıklığı daha fazla olsa da bakırın toksik etkilerine bağlı glomeruler disfonksiyon, hematuri ve proteinüri de görülmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastalardan %26.5'de hematüri saptandı. Literatürde Hemly ve arkadaşlarının 60 hastanın dahil edildiği çalışmada hematuri oranı %11 saptanmış olup, çalışmamızla benzerdir (174).

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda mikroalbuminurisi olan hasta oranı %9.4, 150 mg/gün üzerinde proteinurisi olan hasta oranı % 8.8 idi. 1 hastada nefrotik düzeyde 8500 mg/gün proteinüri saptanmıştır. Zhuan ve arkadaşlarının 85 WH tanılı hastada yaptıkları çalışmada proteinüri oranı %14 saptanmış olup, oran çalışmamızla benzerdir (173).

WH'da hastalığın kendi tutulumu dışında D penisilamine bağlı mikroalbuminüri görülmektedir. D penisilamine bağlı mikroalbuminuri genelde hafif düzeyde olup nadiren yüksek rakamlara ulaşmaktadır. D- penisilamin kullanan ve kullanmayan hastaların proteinüri ve mikroalbuminüri açısından takip edilmeleri gerekmektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan %71'i D -penisilamin, %28'i trientin tedavisi almakta idi. Bizim çalışmamızda D-penisilamin ya da trientin kullanmanın böbrek fonksiyon bozukluğu üzerine etkisinde anlamlı fark saptanmadı. Literatürde Helmy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavinin ilk 5 yılında %52 oranında orta düzeyde mikroalbuminüri bildirilmiştir. Merle ve arkadaşlarının 163 WH tanılı hastada yaptığı çalışmada D- penisilamine bağlı toksisite %11 hastada saptanmıştır (76, 81, 171, 172).

Çalışmamızda, sadece 1 hastada D penisilamin kullanımına bağlı Membranöz glomerulonefrit saptandı. Bu hastada ilaç kesilmesi ile birlikte bulgular geriledi. D-penisilamine bağlı Membranöz Glomerulonefrit vaka bazlı bildirilmiş olup çoğu hastada geri dönüşümlü olduğu saptanmıştır.

İlaç yan etkisinin D-Penisilamin ve Trientin kullanımı açısından anlamlı farka ulaşmamasının nedeninin hasta sayısının az olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

WH'da sık olmasa renal plazma akımında azalma ve GFR'de azalma olmaktadır. Çalışmaya dahil edilen %12.1'de evre 2 KBY ile uyumlu GFR düşüklüğü saptandı. Ürik asit %10.7 (n=6) hastada düşük saptandı. Wang ve arkadaşlarının yaptığı 691 hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların büyük çoğunun serum BUN ve kreatinin değeri normal aralıkta saptanmış, nörolojik tutulumu olan grupta BUN ve kreatinin değeri diğer gruplara göre daha yüksek saptanmış. Böbrek fonksiyonları ileri yaşa bağlı değişiklik göstermekte ve bu çalışmada nörolojik semptomu olan hastalar daha yaşlı hastalar olması ile ilişkilendirilmiş (173). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan hastalarda GFR azalması, ürik asit düşüklüğüne göre fark bizim çalışmamızda saptanmadı. Bu da hasta sayının az olması ile ilişkilendirildi.

WH'da sık olmasa da böbrekler etkilenebilmektedir. Böbrek tutulumu hastalarda genelde asemptomatik seyretmektedir. Hastalığın kendi tutulumuna ve kullanılan şelatör ajanın nefrotoksik yan etkisine bağlı böbrek fonksiyonlarında bozulma hastalık seyri sırasında görüldüğünden bu hastalarda renal fonksiyonların yakından takip edilmesi gerekmektedir

Çalışmamızda verilerin anlamlı farklılığa neden olmamasının nedeninin büyük oranda hasta sayısının az olmasına bağlı olduğu ve bu konuda daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir. Aynı zamanda retrospektif olarak yaptığımız değerlendirmede tüm verilere ulaşamaması çalışmamızın kısıtlı yönüdür.

Ancak WH nadir görülen hastalıklar grubunda olması ve tek merkez verileri olmasına rağmen çalışmamızın WH olan hastalarda böbrek ve fonksiyonunun değerlendirilmesinde ışık tutacağını düşünmekteyiz.

8.KAYNAKLAR

1. Compston A. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver, by S. A. Kinnier Wilson, (From the National Hospital, and the Laboratory of the National Hospital, Queen Square, London) Brain 1912; 34; 295-509. Brain. 2009;132(Pt 8):1997-2001.
2. Homburger f, kozol hl. Hepatolenticular degeneration. Journal of the american medical association. 1946;130(1):6-14.
3. Walshe JM. History of Wilson disease: a personal account. Handb Clin Neurol. 2017;142:1-5.
4. Mandelbrote bm, stanier mw, thompson rhs, thruston mn. Studies on copper metabolism in demyelinating diseases of the central nervous system. Brain. 1948;71(2):212-28.
5. Scheinberg ih, gitlin d. Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). Science. 1952;116(3018):484-5.
6. bearn a, kunkel h, editors. biochemical abnormalities in wilsons disease. journal of clinical investigation; 1952: amer soc clinical investigation inc room 4570 kresge i, 200 zina pitcher
7. frommer d. defective biliary excretion of copper in wilson's disease. Gut. 1974;15(2):125-9.
8. Park RH, mccabe P, Fell GS, Russell RI. Wilson's disease in Scotland. Gut. 1991;32(12):1541-5.
9. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. The Lancet Neurology. 2015;14(1):103-13.
10. Coffey AJ, Durkie M, Hague S, mclay K, Emmerson J, Lo C, et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. Brain. 2013;136(5):1476-87.
11. Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, Vilstrup H, Weiss KH, Ott P. The prevalence of Wilson's disease: An Update. Hepatology. 2020;71(2):722-32.
12. Sternlieb I, Scheinberg IH. Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients. New England Journal of Medicine. 1968;278(7):352-9.
13. Huster D. Wilson disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24(5):531-9.
14. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type atpase similar to the Menkes gene. Nat Genet. 1993;5(4):327-37.
15. Petrukhin K, Fischer S, Pirastu M, Tanzi R, Chernov I, Devoto M, et al. Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. Nature genetics. 1993;5(4):338-43.
16. Lovicu M, Dessì V, Lepori MB, Zappu A, Zancan L, Giacchino R, et al. The canine copper toxicosis gene MURR1 is not implicated in the pathogenesis of Wilson disease. Journal of gastroenterology. 2006;41(6):582-7.
17. Kenney SM, Cox DW. Sequence variation database for the Wilson disease copper transporter, ATP7B. Human mutation. 2007;28(12):1171-7.
18. Usta J, Wehbeh A, Rida K, El-Rifai O, Estiphan TA, Majarian T, et al. Phenotype-genotype correlation in Wilson disease in a large Lebanese family: association of c. 2299insc with hepatic and of p. Ala1003Thr with neurologic phenotype. Plos One. 2014;9(11):e109727.
19. Stenson PD, Mort M, Ball EV, Shaw K, Phillips AD, Cooper DN. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular

- genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. *Human genetics*. 2014;133(1):1-9.
20. Gu YH, Kodama H, Du SL, Gu QJ, Sun HJ, Ushijima H. Mutation spectrum and polymorphisms in ATP7B identified on direct sequencing of all exons in Chinese Han and Hui ethnic patients with Wilson's disease. *Clin Genet*. 2003;64(6):479-84.
 21. Chang IJ, Hahn SH. The genetics of Wilson disease. *Handbook of clinical neurology*. 2017;142:19-34.
 22. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Human genetics*. 2006;120(2):151-9.
 23. Panagiotakaki E, Tzetzis M, Manolaki N, Loudianos G, Papatheodorou A, Manesis E, et al. Genotype-phenotype correlations for a wide spectrum of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B). *Am J Med Genet A*. 2004;131(2):168-73.
 24. Scheiber IF, Brůha R, Dušek P. Pathogenesis of Wilson disease. *Handbook of clinical neurology*. 2017;142:43-55.
 25. Lewińska-Preis L, Jabłońska M, Fabiańska MJ, Kita A. Bioelements and mineral matter in human livers from the highly industrialized region of the Upper Silesia Coal Basin (Poland). *Environmental geochemistry and health*. 2011;33(6):595-611.
 26. Langner C, Denk H. Wilson disease. *Virchows Archiv*. 2004;445(2):111-8.
 27. Scheiber IF, Mercer JF, Dringen R. Metabolism and functions of copper in brain. *Prog Neurobiol*. 2014;116:33-57.
 28. Gibson RS. *Principles of nutritional assessment*: Oxford university press, USA; 2005.
 29. Abou Zeid C, Kaler SG. Normal Human Copper Metabolism. *Wilson Disease*: Elsevier; 2019. P. 17-22.
 30. Gulec S, Collins JF. Molecular mediators governing iron-copper interactions. *Annual review of nutrition*. 2014;34:95-116.
 31. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature*. 1997;388(6641):482-8.
 32. Chun H, Catterton T, Kim H, Lee J, Kim B-E. Organ-specific regulation of ATP7A abundance is coordinated with systemic copper homeostasis. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-13.
 33. Kaler SG. ATP7A-related copper transport diseases—emerging concepts and future trends. *Nature reviews Neurology*. 2011;7(1):15-29.
 34. Van Den Berghe PV, Klomp LW. New developments in the regulation of intestinal copper absorption. *Nutrition reviews*. 2009;67(11):658-72.
 35. Johnson PE, Milne DB, Lykken GI. Effects of age and sex on copper absorption, biological half-life, and status in humans. *The American journal of clinical nutrition*. 1992;56(5):917-25.
 36. Prasad AS, Brewer GJ, Schoomaker EB, Rabbani P. Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *Jama*. 1978;240(20):2166-8.
 37. Gordon DT, Leinart AS, Cousins RJ. Portal copper transport in rats by albumin. *Am J Physiol*. 1987;252(3 Pt 1):E327-33.
 38. Liu N, Lo LS, Askary SH, Jones L, Kidane TZ, Trang T, et al. Transcuprein is a macroglobulin regulated by copper and iron availability. *J Nutr Biochem*. 2007;18(9):597-608.
 39. Press N. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. 2001.
 40. Babula P, Masarik M, Adam V, Eckschlager T, Stiborova M, Trnkova L, et al. Mammalian metallothioneins: properties and functions. *Metallomics*. 2012;4(8):739-50.

41. Hellman NE, Gitlin JD. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annual review of nutrition*. 2002;22(1):439-58.
42. Wang Y, Hodgkinson V, Zhu S, Weisman GA, Petris MJ. Advances in the understanding of mammalian copper transporters. *Advances in nutrition*. 2011;2(2):129-37.
43. Lee J, Petris MJ, Thiele DJ. Characterization of mouse embryonic cells deficient in the Ctr1 high affinity copper transporter: Identification of a Ctr1-independent copper transport system. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(43):40253-9.
44. Rae T, Schmidt P, Pufahl R, Culotta V, o'halloran T. Undetectable intracellular free copper: the requirement of a copper chaperone for superoxide dismutase. *Science*. 1999;284(5415):805-8.
45. Culotta VC, Klomp LW, Strain J, Casareno RLB, Krems B, Gitlin JD. The copper chaperone for superoxide dismutase. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(38):23469-72.
46. Nj R, Winge DR. Copper metallochaperones. *Annu Rev Biochem*. 2010;79:537-62.
47. Argüello JM, Eren E, González-Guerrero M. The structure and function of heavy metal transport P1B-atpases. *Biometals*. 2007;20(3-4):233-48.
48. Scheiber IF, Mercer JF, Dringen R. Metabolism and functions of copper in brain. *Progress in neurobiology*. 2014;116:33-57.
49. Lutsenko S, Barnes NL, Bartee MY, Dmitriev OY. Function and regulation of human copper-transporting atpases. *Physiological reviews*. 2007;87(3):1011-46.
50. Pfeiffer RF. Wilson's Disease. *Semin Neurol*. 2007;27(2):123-32.
51. Mikol J, Vital C, Wassef M, Chappuis P, Poupon J, Lecharpentier M, et al. Extensive cortico-subcortical lesions in Wilson's disease: clinico-pathological study of two cases. *Acta neuropathologica*. 2005;110(5):451-8.
52. Yang X, Tang Xp, Zhang Yh, Luo Kz, Jiang Yf, Luo Hy, 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(6):1731-41.
53. Horoupian D, Sternlieb I, Scheinberg I. Neuropathological findings in penicillamine-treated patients with Wilson's disease. *Clinical neuropathology*. 1988;7(2):62-7.
54. Huster D, Hoppert M, Lutsenko S, Zinke J, Lehmann C, Mössner J, et al. Defective cellular localization of mutant ATP7B in Wilson's disease patients and hepatoma cell lines. *Gastroenterology*. 2003;124(2):335-45.
55. Mufti AR, Burstein E, Csomos RA, Graf PC, Wilkinson JC, Dick RD, et al. XIAP Is a copper binding protein deregulated in Wilson's disease and other copper toxicosis disorders. *Molecular cell*. 2006;21(6):775-85.
56. Alt ER, Sternlieb I, Goldfischer S. The cytopathology of metal overload. *International review of experimental pathology*. 1990;31:165-88.
57. Sternlieb I. Mitochondrial and fatty changes in hepatocytes of patients with Wilson's disease. *Gastroenterology*. 1968;55(3):354-67.
58. Müller T, Langner C, Fuchsbichler A, Heinz-Erian P, Ellemunter H, Schlenck B, et al. Immunohistochemical analysis of Mallory bodies in Wilsonian and non-Wilsonian hepatic copper toxicosis. *Hepatology*. 2004;39(4):963-9.
59. Strand S, Hofmann WJ, Grambihler A, Hug H, Volkmann M, Otto G, et al. Hepatic failure and liver cell damage in acute Wilson's disease involve CD95 (APO-1/Fas) mediated apoptosis. *Nature medicine*. 1998;4(5):588-93.
60. Goldfischer S, Sternlieb I. Changes in the distribution of hepatic copper in relation to the progression of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *The American journal of pathology*. 1968;53(6):883.

61. Lin LJ, Wang DX, Ding NN, Lin Y, Jin Y, Zheng CQ. Comprehensive analysis on clinical features of Wilson's disease: an experience over 28 years with 133 cases. *Neurol Res.* 2014;36(2):157-63.
62. Saito T. Presenting symptoms and natural history of Wilson disease. *Eur J Pediatr.* 1987;146(3):261-5.
63. Oder W, Grimm G, Kollegger H, Ferenci P, Schneider B, Deecke L. Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a prospective study of 45 cases. *J Neurol.* 1991;238(5):281-7.
64. Ferenci P, Członkowska A, Merle U, Ferenc S, Gromadzka G, Yurdaydin C, et al. Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology.* 2007;132(4):1294-8.
65. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson disease. *Medicine (Baltimore).* 1992;71(3):139-64.
66. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl C, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology.* 1997;113(1):212-8.
67. Walshe J, Dixon A. Dangers of non-compliance in Wilson's disease. *The Lancet.* 1986;327(8485):845-7.
68. Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W, Encke J, Merle U. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. *World journal of gastroenterology: WJG.* 2007;13(11):1711.
69. Korman JD, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires RH, Jr., et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology.* 2008;48(4):1167-74.
70. Kraut JR, Yogev R. Fatal fulminant hepatitis with hemolysis in Wilson's disease: Criteria for diagnosis. *Clinical pediatrics.* 1984;23(11):637-40.
71. Kiss JE, Berman D, Van Thiel D. Effective removal of copper by plasma exchange in fulminant Wilson's disease. *Transfusion.* 1998;38(4):327-31.
72. Hartleb M, Zahorska-Markiewicz B, Ciesielski A. Wilson's disease presenting in sisters as fulminant hepatitis with hemolytic episodes. *Am J Gastroenterol.* 1987;82(6):549-51.
73. Walia BN, Singh S, Marwaha RK, Bhusnurmath SR, Dilawari JB. Fulminant hepatic failure and acute intravascular haemolysis as presenting manifestations of Wilson's disease in young children. *J Gastroenterol Hepatol.* 1992;7(4):370-3.
74. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, Jessner W, Gschwantler M, Stauber R, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(8):811-8.
75. Pfeiffenberger J, Gotthardt DN, Herrmann T, Seessle J, Merle U, Schirmacher P, et al. Iron metabolism and the role of HFE gene polymorphisms in Wilson disease. *Liver Int.* 2012;32(1):165-70.
76. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut.* 2007;56(1):115-20.
77. Członkowska A, Gromadzka G, Büttner J, Chabik G. Clinical features of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome in undiagnosed Wilson disease: report of two cases. *Archives of gynecology and obstetrics.* 2010;281(1):129-34.
78. Członkowska A. A study of haemolysis in Wilson's disease. *Journal of the neurological sciences.* 1972;16(3):303-14.
79. Brewer GJ. Neurologically presenting Wilson's disease. *CNS drugs.* 2005;19(3):185-92.

80. Svetel M, Potrebić A, Pekmezović T, Tomić A, Kresojević N, Ješić R, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2009;15(10):772-5.
81. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012;56(3):671-85.
82. Van Wassenae-van Hall HN, van den Heuvel AG, Algra A, Hoogenraad TU, Mali WP. Wilson disease: findings at MR imaging and CT of the brain with clinical correlation. *Radiology*. 1996;198(2):531-6.
83. Prashanth LK, Sinha S, Taly AB, Vasudev MK. Do MRI features distinguish Wilson's disease from other early onset extrapyramidal disorders? An analysis of 100 cases. *Mov Disord*. 2010;25(6):672-8.
84. Kodama H, Okabe I, Yanagisawa M, Nomiyama H, Nomiyama K, Nose O, et al. Does CSF copper level in Wilson disease reflect copper accumulation in the brain? *Pediatr Neurol*. 1988;4(1):35-7.
85. Hartard C, Weisner B, Dieu C, Kunze K. Wilson's disease with cerebral manifestation: monitoring therapy by CSF copper concentration. *J Neurol*. 1993;241(2):101-7.
86. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1184:173-87.
87. Denning TR, Berrios GE. Wilson's disease: a longitudinal study of psychiatric symptoms. *Biol Psychiatry*. 1990;28(3):255-65.
88. Denning TR, Berrios GE. Wilson's disease. Psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(12):1126-34.
89. Seniów J, Mroziak B, Czlonkowska A, Jedryka-Góral A. Self-rated emotional functioning of patients with neurological or asymptomatic form of Wilson's disease. *The Clinical Neuropsychologist*. 2003;17(3):367-73.
90. Sridhar MS, Pineda R. Anterior segment optical coherence tomography to look for Kayser-Fleischer rings. *Pract Neurol*. 2017;17(3):222-3.
91. Warnock CG. Hepatolenticular degeneration; Wilson's disease; a report of five cases, with commentary. *Ulster Med J*. 1952;21(2):155-71.
92. Feller ER, Schumacher HR. Osteoarticular changes in Wilson's disease. *Arthritis Rheum*. 1972;15(3):259-66.
93. Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, McDowall D, Eckstein RP, Posen S. Hepatic osteodystrophy. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone Gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology*. 1989;96(1):213-21.
94. Factor SM, Cho S, Sternlieb I, Scheinberg IH, Goldfischer S. The cardiomyopathy of Wilson's disease. Myocardial alterations in nine cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1982;397(3):301-11.
95. Kuan P. Fatal cardiac complications of Wilson's disease. *Am Heart J*. 1982;104(2 Pt 1):314-6.
96. Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Arunodaya GR, Swamy HS. Successful pregnancies and abortions in symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. *J Neurol Sci*. 2004;217(1):37-40.
97. Karagiannis A, Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(4):501-13.
98. Ivanova, II, Kotzev IA, Atanassova MV, Gancheva DT, Pavlov SI, Krasnaliev IJ, et al. Wilson's disease in association with anetoderma. *Clin J Gastroenterol*. 2015;8(1):52-6.
99. Ito S, Fujita H, Narita T, Yaginuma T, Kawarada Y, Kawagoe M, et al. Urinary copper excretion in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Nephron*. 2001;88(4):307-12.
100. Bearn AG, Yu TF, Gutman AB. Renal function in Wilson's disease. *J Clin Invest*. 1957;36(7):1107-14.
101. Azizi E, Eshel G, Aladjem M. Hypercalciuria and nephrolithiasis as a presenting sign in Wilson disease. *Eur J Pediatr*. 1989;148(6):548-9.

102. Wilson DM, Goldstein NP. Bicarbonate excretion in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Mayo Clin Proc.* 1974;49(6):394-400.
103. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *Bmj.* 2020;370:m2687.
104. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1279-90.
105. Uzman L, Denny-Brown D. Amino-aciduria in hepato-lenticular degeneration (Wilson's disease). *Am J Med Sci.* 1948;215(6):599-611.
106. Zhuang XH, Mo Y, Jiang XY, Chen SM. Analysis of renal impairment in children with Wilson's disease. *World J Pediatr.* 2008;4(2):102-5.
107. Sözeri E, Feist D, Ruder H, Schärer K. Proteinuria and other renal functions in Wilson's disease. *Pediatr Nephrol.* 1997;11(3):307-11.
108. Fulop M, Sternlieb I, Scheinberg IH. Defective urinary acidification in Wilson's disease. *Ann Intern Med.* 1968;68(4):770-7.
109. Chu CC, Huang CC, Chu NS. Recurrent hypokalemic muscle weakness as an initial manifestation of Wilson's disease. *Nephron.* 1996;73(3):477-9.
110. Palkar AV, Shrivastava MS, Padwal NJ, Padhiyar RN, Moulick N. Renal tubular acidosis due to Wilson's disease presenting as metabolic bone disease. *BMJ Case Rep.* 2011;2011.
111. Wiebers DO, Wilson DM, mcleod RA, Goldstein NP. Renal stones in Wilson's disease. *Am J Med.* 1979;67(2):249-54.
112. Reddy P. Clinical approach to renal tubular acidosis in adult patients. *Int J Clin Pract.* 2011;65(3):350-60.
113. Unwin RJ, Capasso G. The renal tubular acidoses. *J R Soc Med.* 2001;94(5):221-5.
114. Tesar V, Mokrejšová M, Marecek Z, Petrtyl J. [Distal renal tubular acidosis in patients with Wilson's disease]. *Sb Lek.* 1991;93(9-10):315-23.
115. 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.
116. Hoppe B, Neuhaus T, Superti-Furga A, Forster I, Leumann E. Hypercalciuria and nephrocalcinosis, a feature of Wilson's disease. *Nephron.* 1993;65(3):460-2.
117. 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):978-9.
118. Morgan HG, Stewart WK, Lowe KG, Stowers JM, Johnstone JH. Wilson's disease and the Fanconi syndrome. *Q J Med.* 1962;31:361-84.
119. Cauza E, Maier-Dobersberger T, Polli C, Kaserer K, Kramer L, Ferenci P. Screening for Wilson's disease in patients with liver diseases by serum ceruloplasmin. *Journal of hepatology.* 1997;27(2):358-62.
120. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease 1. *Liver International.* 2003;23(3):139-42.
121. Frieden E, Hsieh HS. Ceruloplasmin: the copper transport protein with essential oxidase activity. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol.* 1976;44:187-236.
122. Gromadzka G, Chabik G, Mendel T, Wierzychowska A, Rudnicka M, Czlonkowska A. Middle-aged heterozygous carriers of Wilson's disease do not present with significant phenotypic deviations related to copper metabolism. *Journal of genetics.* 2010;89(4):463.
123. Harris ZL, Klomp L, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *The American journal of clinical nutrition.* 1998;67(5):972S-7S.
124. Roberts EA, Cox DW. 3 Wilson disease. *Baillière's clinical gastroenterology.* 1998;12(2):237-56.

125. Gross Jr JB, Ludwig J, Wiesner RH, mccall JT, lorusso NF. Abnormalities in tests of copper metabolism in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 1985;89(2):272-8.
126. Steindl P, Ferenci P, Dienes H, Grimm G, Pabinger I, Madl C, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology*. 1997;113(1):212-8.
127. 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. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1999;28(2):186-90.
128. Da Costa CM, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology*. 1992;15(4):609-15.
129. Ludwig J, Moyer TP, Rakela J. The liver biopsy diagnosis of Wilson's disease: methods in pathology. *American journal of clinical pathology*. 1994;102(4):443-6.
130. Faa G, Nurchi V, Demelia L, Ambu R, Parodo G, Congiu T, et al. Uneven hepatic copper distribution in Wilson's disease. *J Hepatol*. 1995;22(3):303-8.
131. Mcdonald JA, Snitch P, Painter D, Hensley W, Gallagher ND, mccaughan GW. Striking variability of hepatic copper levels in fulminant hepatic failure. *J Gastroenterol Hepatol*. 1992;7(4):396-8.
132. Leinweber B, Möller JC, Scherag A, Reuner U, Günther P, Lang CJ, et al. Evaluation of the Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) in German patients with treated Wilson's disease. *Movement disorders*. 2008;23(1):54-62.
133. Czlonkowska A, Tarnacka B, Moller J, Leinweber B, Bandmann O, Woimant F, et al. Unified Wilson's disease rating scale-a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2007;41(1):1.
134. Jacobs DA, Markowitz CE, Liebeskind DS, Galetta SL. The "double panda sign" in Wilson's disease. *Neurology*. 2003;61(7):969-.
135. Ferenci P. Wilson's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(8):726-33.
136. Scheinberg I, Sternlieb I, Schilsky M, Stockert R. Penicillamine may detoxify copper in Wilson's disease. *The Lancet*. 1987;330(8550):95.
137. Siegel R. Collagen cross-linking. Effect of D-penicillamine on cross-linking in vitro. *Journal of Biological Chemistry*. 1977;252(1):254-9.
138. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Lee D-Y, Appelman H. Treatment of Wilson's disease with zinc. VI. Initial treatment studies. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1989;114(6):633-8.
139. Perrett D. The metabolism and pharmacology of D-penicillamine in man. *The Journal of rheumatology Supplement*. 1981;7:41-50.
140. Walshe J. Copper Chelation in Patients with Wilson's Disease: A COMPARISION OF PENICILLAMINE AND TRIETHYLENE TETRAMINE DIHYDROCHLORIDE. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1973;42(3):441-52.
141. Czlonkowska A, Gajda J, Rodo M. Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. *Journal of neurology*. 1996;243(3):269-73.
142. Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Archives of neurology*. 1987;44(5):490-3.
143. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut*. 2007;56(1):115-20.
144. Czlonkowska A. Myasthenia syndrome during penicillamine treatment. *British medical journal*. 1975;2(5973):726.

145. Shiono Y, Wakusawa S, Hayashi H, Takikawa T, Yano M, Okada T, et al. Iron accumulation in the liver of male patients with Wilson's disease. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(11):3147-51.
146. Walshe J. The management of Wilson's disease with triethylene tetramine 2HC1 (Trien 2HC1). *Progress in clinical and biological research*. 1979;34:271-80.
147. Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *New England Journal of Medicine*. 1987;317(4):209-13.
148. Saito h, watanabe k, sahara m, mochizuki r, edo k, ohyama Y. Triethylene-tetramine (trien) therapy for Wilson's disease. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 1991;164(1):29-35.
149. Silva EES, Sarles J, Buts JP, Sokal EM. Successful medical treatment of severely decompensated Wilson disease. *The Journal of pediatrics*. 1996;128(2):285-7.
150. Brewer GJ, Dick RD, Johnson V, Wang Y, Yuzbasiyan-Gurkan V, Kluin K, et al. Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate: I. Initial therapy in 17 neurologically affected patients. *Archives of Neurology*. 1994;51(6):545-54.
151. Alvarez HM, Xue Y, Robinson CD, Canalizo-Hernández MA, Marvin RG, Kelly RA, et al. Tetrathiomolybdate inhibits copper trafficking proteins through metal cluster formation. *Science*. 2010;327(5963):331-4.
152. Ogra Y, Suzuki KT. Targeting of tetrathiomolybdate on the copper accumulating in the liver of LEC rats. *Journal of inorganic biochemistry*. 1998;70(1):49-55.
153. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Young AB, editors. *Treatment of Wilson's disease*. *Seminars in neurology*; 1987.
154. BREWER GJ, HILL GM, PRASAD AS, COSSACK ZT, RABBANI P. Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Annals of Internal Medicine*. 1983;99(3):314-20.
155. Hoogenraad TU. Zinc treatment of Wilson's disease. *J Lab Clin Med*. 1998;132(4):240-1.
156. Pécoud A, Donzel P, Schelling JL. Effect of foodstuffs on the absorption of zinc sulfate. *Clin Pharmacol Ther*. 1975;17(4):469-74.
157. Walshe JM, Munro NA. Zinc-induced deterioration in Wilson's disease aborted by treatment with penicillamine, dimercaprol, and a novel zero copper diet. *Arch Neurol*. 1995;52(1):10-1.
158. Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, Merle U, Ferenci-Foerster D, Schaefer M, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology*. 2011;140(4):1189-98.e1.
159. Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology*. 2003;37(6):1475-92.
160. Khanna A, Jain A, Eghtesad B, Rakela J. Liver transplantation for metabolic liver diseases. *Surg Clin North Am*. 1999;79(1):153-62, ix.
161. Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology*. 1994;19(3):583-7.
162. Russell K, Gillanders LK, Orr DW, Plank LD. Dietary copper restriction in Wilson's disease. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(3):326-31.
163. Scheinberg IH, Sternlieb I. Pregnancy in penicillamine-treated patients with Wilson's disease. *N Engl J Med*. 1975;293(25):1300-2.
164. Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. *Hepatology*. 2000;31(2):531-2.
165. Saroli Palumbo C, Schilsky ML. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019;7(Suppl 2):S65.
166. Bearn A, Yü T, Gutman A. Renal function in Wilson's disease. *The Journal of clinical investigation*. 1957;36(7):1107-14.

167. Stechman MJ, Loh NY, Thakker RV. Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis. *Pediatric nephrology*. 2009;24(12):2321-32.
168. Litin R, Randall R, Goldstein N, Power M, Diessner G. Hypercalciuria in hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *The American journal of the medical sciences*. 1959;238:614-20.
169. Azizi E, Eshel G, Aladjem M. Hypercalciuria and nephrolithiasis as a presenting sign in Wilson disease. *European journal of pediatrics*. 1989;148(6):548-9.
170. 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. *Hepatitis monthly*. 2012;12(8).
171. Czlonkowska A. The influence of prolonged treatment with D-penicillamine on the immune response in Wilson's disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 1977;12(4):265-71.
172. Hall CL, Jawad S, Harrison PR, mackenzie JC, Bacon PA, Klouda PT, et al. Natural course of penicillamine nephropathy: a long term study of 33 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6629):1083-6.
173. Wang H, Zhou Z, Hu J, Han Y, Wang X, Cheng N, et al. Renal impairment in different phenotypes of Wilson disease. *Neurol Sci*. 2015;36(11):2111-5.
174. Helmy H, Fahmy M, Abdel Aziz H, Ghobrial C, Abdel Hameed N, El-Karaksy H. Urinary abnormalities in children and adolescents with Wilson disease before and during treatment with d-penicillamine. *J Gastroenterol Hepatol*.
175. 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