

## Serum seruloplazmin düzeyi: Wilson hastalığında şelatör tedaviden etkileniyor mu? Aile taramasında değeri nedir?

Serum ceruloplasmin levels in Wilson disease: Diagnostic value and the effect of chelation therapy

Kadir DEMİR, Çetin KARACA, Sabahattin KAYMAKOĞLU, Sadakat ÖZDİL, Dinç DİNÇER, Ziyaettin DURAKOĞLU, Fatih BEŞİŞİK, Yılmaz ÇAKALOĞLU, Atilla ÖKTEN

Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, İstanbul

**Giriş ve amaç:** Serum seruloplazmini, akut faz reaktanlarından biridir. Bu durum, özellikle hepatik formdaki Wilson hastalığı tanısında, serum seruloplazmin düzeyinin kullanımını zorlaştırır. Aynı zamanda şelatör tedavi sırasında serum düzeylerinde azalma da görülebilir. **Gereç ve yöntem:** Bu çalışmada 34 Wilson hastasında (15 hepatik, 6 nöropsikiyatrik, 4 hepatonörolojik ve 9 asemptomatik) başlangıç seruloplazmin seviyesinin tanıda değeri ve tedavi seyrindeki değişiklikleri değerlendirilmiştir. Seruloplazmin seviyesi radyal immunodiffüzyon tekniği ile, başlangıçta ve şelatör tedavinin en az 6. ayından sonra ölçülmüştür. Hastaların ortalama yaşı  $20\pm 9.6$  yıl (7-46 yıl) ve ortalama takip süresi  $36\pm 25$  ay (6-75 ay) idi. **Bulgular:** Tüm grupta, tedavi öncesi düşük serum seruloplazmin seviyesi ( $< 20$  mg/dl) %76.5 (26 hasta) ve ortalama serum seruloplazmin düzeyi  $13.1\pm 6.8$  mg /dl (3.2-26.9 mg/dl) idi. Tedavi seyrinde, düşük serum seruloplazmin düzeyi hastaların %94'ünde (32 hasta,  $p=0.421$ ) ve ortalama serum seruloplazmin düzeyi  $9.4\pm 4.4$ mg /dl (3-23.9,  $p< 0.003$ ) idi, anlamlı azalmıştı. Serum seruloplazmin düzeyi 7 hastada (3 hepatik, 2 hepatonörolojik, 2 asemptomatik) anlamlı azalırken sadece 1 hastada (hepatik form) anlamlı olarak arttı. **Sonuç:** Bu sonuçlarla, düşük serum seruloplazmin düzeyi Wilson hastalığı tanısı ve aile taramasında en iyi testlerden biri olmasına rağmen, normal serum seruloplazmin düzeyi tanıyı ekarte ettirmez. Bu hastaların çoğunda şelatör tedavi seyrinde seruloplazmin düzeyleri anlamlı olarak azalmaktadır. Tanı aşamasında, serum seruloplazmin düzeyi normal ise, şüpheli vakalarda bozulmuş bakır metabolizmasının göstergesi diğer bir test ile yapılmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Wilson hastalığı, seruloplazmin, şelatör tedavi.

**Background and aims:** Serum ceruloplasmin level is an acute phase reactant. It may be difficult to determine its value in the diagnosis of Wilson's disease, especially in the hepatic form and serum ceruloplasmin levels may be decreased by chelation therapy. The aim of this study was to determine its diagnostic value and to evaluate whether there is a change in serum ceruloplasmin level with chelation therapy. **Materials and methods:** Serum ceruloplasmin levels of 34 patients with Wilson's disease (15 hepatic, six neurologic, four hepatoneurologic and nine asymptomatic) were measured by radial immunodiffusion at the time of diagnosis and at least six months after the beginning of therapy. The mean age at diagnosis was  $20\pm 1.65$  years (range 7-46 years) and the mean duration of follow-up was  $45.2\pm 43.8$  months (range, 6-75 months). **Results:**In the whole group, a low serum ceruloplasmin level ( $< 20$  mg/dl) was found in 76.5 % (26) of patients and the mean serum ceruloplasmin levels were  $13.1\pm 6.8$  mg /dl (range, 3.2-26.9 mg/dl) at baseline. However, low serum ceruloplasmin level was found in 94% (32,  $p=0.421$ ) of patients and mean serum ceruloplasmin levels were decreased to  $9.4\pm 4.4$ mg /dl (range; 3-23.9,  $p< 0.003$ ) during therapy. The serum ceruloplasmin level was decreased in seven pts (three hepatic, two hepatoneurologic and two asymptomatic) and only one low serum ceruloplasmin level increased during therapy. **Conclusions:** Although determination of the serum ceruloplasmin level is suggested to be the most useful screening test for Wilson's disease, a normal serum ceruloplasmin level does not exclude the disease. Serum ceruloplasmin levels in such patients may be decreased during chelation therapy. Even if the serum ceruloplasmin level is normal at the time of diagnosis other laboratory parameters suggestive of impaired copper metabolism should be evaluated in patients with a suspected diagnosis Wilson's disease.

**Key words:** Wilson's disease, ceruloplasmin, chelation therapy.

### GİRİŞ

Wilson hastalığı (WH), ilk kez 1916 yılında, nörolog Samuel Alexander Kinnier Wilson tarafından karaciğer sirozu ile birlikte familial, progresif lentiküler dejenerasyon olarak tarif edilmiştir (1). Günümüzde WH'nin, bakır metabolizmasında bozukluğa bağlı, otozomal resessif geçişli metabolik bir karaciğer hastalığı olduğu

bilinmektedir. Prevalans 30.000 canlı doğumda 1, insidens milyonda 15-30 olarak tahmin edilmekte, sorumlu genin sıklığının % 0.3-0.7, heterozigot taşıyıcılığın ise % 1'den az olduğu bilinmektedir (2-4). Primer genetik defekt 13. kromozomun uzun kolunda, P tipi ATPazlardan, ATPaz 7B genindeki mutasyonlardır (5-8). ATPaz

7B, membranlarda bulunan ve katyon transportu ile ilgili bir enzimdir; başlıca karaciğer, böbrek ve plasentada bulunsa da kalp, beyin, akciğer, iskelet kası ve pankreasta da gösterilmiştir. WH geninde 200'den fazla mutasyon tarif edilmiştir, ancak vakaların yaklaşık % 40'ında His 1069 Gln mutasyonu bulunmaktadır (9,10). Mutasyonların farklılığı, değişik hücrelerde ve düzeylerde bakır transportunu etkilemektedir. Bu durum, farklı klinik tabloların oluşmasında muhtemel neden olarak düşünülmektedir (11-13). Gen mutasyonları karaciğerde bakırın safraya ekskresyonunu bozarak, başta karaciğer olmak üzere beyin, kornea gibi dokularda bakır birikimine ve organ disfonksiyonlarına neden olmaktadır (2,12,13).

Seruloplazmin, serumda bakırın % 90'ının bağlı bulunduğu ve oksidaz aktivitesi ile özellikle demir metabolizmasında da önemli rol oynayan bir proteindir (2,13). WH'nda seruloplazmin geninde mutasyon ve aposeruloplazmin sentezinde yetersizlik yoktur; ancak aposeruloplazmine bakırın katılması, yani holoseruloplazmin yapımı bozulmuştur. Seruma geçen aposeruloplazminin hızlı yıkımı da, serum seruloplazmin düzeylerinde düşüklüğe neden olur (2,14,15). Hepatik formdaki hastalarda serumda % 40'lara varan normallik tarif edilse de, genel olarak hastaların ancak % 15 dolayında normal bulunur (4,16-20). Seruloplazmin aynı zamanda akut faz reaktanı olarak karaciğerde sentez edilir, bundan dolayı enflamasyonun varlığında serum düzeylerinde artış gözlemlenebilir (13).

Bu çalışmada; WH tanısı konulmuş 34 hastada, serum seruloplazmin düzeylerinin tanısal değeri ve şelatör tedavi seyrindeki değişimi araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı'na, Ekim 1994-Ocak 2001 tarihleri arasında başvuran ve WH tanısı konulan 34 hasta alındı. Wilson hastalığı tanısı indeks vakalarda serum seruloplazmin düzeyi (<20 mg/dl), idrar bakır (100 mg/24 saat), nörolojik bulgular (distoni, disartri gibi ekstrapramidal sistem bulguları), Kayser Fleischer halkası ve karaciğer doku bakır (>250 mg/gr kuru ağırlık) kriterleri araştırılarak en az iki kriterin varlığında konuldu. Seruloplazmin düzeyi normal ve KF halkası

olmayanlarda, 24 saatlik idrar bakır 100 mg'ın üstünde ise ve kolestatik karaciğer hastalığı yoksa WH tanısı kondu. Hastaların tümünde diğer kronik karaciğer hastalığı nedenleri ekarte edildi. Gerektiğinde D-penisillamin yükleme testi yapıldı. Test 12 saat arayla (0. ve 12. saatlerde) verilen 600 mg D-penisillamin ile birlikte toplanan 24 saatlik idrarda yapıldı, >500 mg/24 saat veya bazalin 10 katına ulaşan değerler pozitif kabul edildi. Tüm hastalar 8th Uluslararası Wilson Hastalığı ve Menkes Hastalığı Konferansında, Çalışma Grubunun önerdiği tanı kriterlerine göre (ekte sunulmuştur) kesin WH tanısı almakta idi. D-penisillamin tedavisine, günde bölünmüş dozlarda 600 mg (nörolojik bulgusu olanlarda 300 mg) olarak başlandı, yan etki görülmeyenlerde haftalar içinde kupriürezin 1000mg/gün üzerine yükselten doza ulaşıldı. Genellikle nörolojik bulgusu olmayanlarda 1200 - 1500 mg/gün dozu yeterli bulundu. D-penisillamin tedavisi sırasında artan nörolojik bulgular nedeniyle iki, nefrotik sendrom gelişmesi (membranoproliferatif glomerulonefrite bağlı) nedeniyle bir hastaya benzer dozlarda Trientine tedavisi uygulandı.

Başvurusu sırasında, sadece hepatomegali, splenomegali veya karaciğer enzimlerinde yükselik olanlar "hepatik", sadece nörolojik bulguları olanlar "nörolojik", her ikisinin varlığında ise "hepatonörolojik" ve aile taramasında tespit edilen semptomu olmayanlarda "asemptomatik" klinik form olarak değerlendirildi. Hastalar başlangıçta 15 günde bir, sonrasında ise giderek açılan aralar ile en fazla 6 ayda bir vizite çağırıldı. Her hastada ilk görüldüğünde, dahili muayene ve nörolog tarafından nörolojik muayenesi, oftalmolog tarafından "slit lamp" ile Kayser-Fleischer halkası-"sunflower" katarakt yönünden göz muayenesi yapıldı. Biyokimyasal testleri, viral ve otoimmün hepatit göstergeleri, serum seruloplazmin düzeyi ve 24 saatlik idrarda bakır düzeyi analiz edildi. Bu üç parametrenin negatif kaldığı bir hastada, şüphe devam ettiği için D-penisillamin yükleme testi yapıldı ve sonrasında idrar bakırının artışı ile tanı konuldu (16). Bu hastada, karaciğer biyopsisinde bakır içeriği 250 mg/g üzerinde idi. Karaciğer biyopsisi yapılan 16 hastada karaciğer bakır içeriği tayin edildi. Hastaların tekrarlanan vizitlerinde fizik muayenenin yanısıra, kan biyokimyası (şeker, ürik asid, AST, ALT, ALP, GGT, total protein, albumin, tam kan sayımı), tam idrar tahlili (pro-

**Tablo 1.** Hastaların tanı konulduğunda klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri

	Total	Hepatik	Nörolojik	Hepato-nörolojik	Asemptomatik	p**
N (%)	34	15 (44)	6 (18)	4 (12)	9 (26)	
Cins, E (%)	18 (53)	10 (67)	3 (50)	3 (75)	2 (22)	>0.05
Tanı yaşı,yıl (aralık)	20±9.6 (7-46)	22±9 (12-40)	22±10 (13-41)	16±4 (12-22)	18±12 (7-46)	>0.05
KayserFleischer halkası, n(%)	25 (74)	11 (73)	6 (100)	4 (100)	4 (44)	=0.057
Seruloplazmin,mg/dl (aralık)	13±6.8 (3-27)	14±6 (6-23)	8±4 (3-16)	17±8 (7-25)	14±8 (7-27)	>0.05
İdrar bakır, µg/24 saat (aralık)	449±541 (76-2324)	614±743 (104-2324)	564±344 (246-1071)	169±96 (76-284)	221±76 (121-323)	>0.05
İdrar bakır (>100µg/24 saat) n(%)	33 (97.1)	15 (100)	6 (100)	3*** (75)	9 (100)	>0.05
Karaciğer bakır içeriği* µg/gr kuru ağı.(aralık)	728±401 (355-1751)	698±328 (413-1063)	406±5 (403-410)	403±42 (355-435)	976±434 (382-1751)	>0.05

\* Karaciğer bakır 16 hastada (gruplara göre 4,2,3,7 hastada) çalışılmıştır.\*\*"one-way ANOVA" testi ile,

\*\*\* idrar bakır <100µg/24 saat olan hastada D-penisillamin yükleme testi pozitif idi.

teinüri, hematüri) ve bakır göstergelerinden günlük idrar bakır, serum seruloplazmin ve serum bakır düzeyleri bakıldı. Serum seruloplazmin düzeyi bazal ve tedavinin en az 6. ayı veya sonrası değerler ile karşılaştırıldı.

Biyokimyasal tetkiklerden serum protein elektroforezi REP otoanalizörü; alkalin fosfataz, total bilirubin ve total protein kolorimetrik; AST, ALT ve GGT ise kinetik yolla DAX 72 otoanalizörü (Techicon, Bayer Diagnostics) ve kan sayımları H2 (Techicon, Bayer Diagnostics) otoanalizöründe yapıldı. Karaciğer biyopsileri Menghini tekniği ile Hepafix 1.6 (Braun, Germany) iğneleri kullanılarak yapıldı. Alınan örnek bölünerek, bir parçası formalin içinde fikse edildi ve Patoloji Anabilim Dalı'nda haematoksilen-eosin boyası ile boyanarak değerlendirildi. Diğer parça ise Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Eser Elementler Laboratuvar'ına, doku bakır içeriğinin tayini için özel cam kaplar içinde gönderildi. Serolojik testlerden HBsAg, anti-HCV ve otoantikörler ticari kitleri kullanılarak ELİSA ile tayin edildi. Serum seruloplazmin düzeyi radyal immunodifüzyon, 24 saatlik idrarda bakır atomik absorpsiyon ve karaciğer bakır içeriği de atomik absorpsiyon spektroskopik olarak test edildi.

İstatistiki değerlendirilmeler SSPS for Windows 10 paket programı kullanılarak, sürekli değerler eşlenmiş-t testi, nominal değerlerde ki-kare testi ile yapıldı. Dekstriktif değerler ortalama±1 standart sapma olarak verildi. "p<0.05" ise anlamlı olarak değerlendirildi.

## SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 34 hastanın ort.yaşı : 20±9.6 yıl (7-46 yıl), 18'i erkek (%52.9) idi. Tanı 24 hastaya semptomları nedeniyle başvurusu sonrası ve 10 hastaya da aile taraması sonrası konuldu. Aile taraması sırasında bir hastada nörolojik bulgu (yavaş konuşma ve tremor) saptandı. Hastalar 36±25 ay (6-75 ay) izlendiler.

Başvuru sırasında, klinik olarak 24 indeks hastanın 15'i hepatik (%62), 5'i nörolojik (%21) ve 4'ü hepatonörolojik (%17) formdaydı. Öykülerinde indeks 24 vakanın 4'ünde kardeşlerden birinin daha önce sebebi bilinmeyen karaciğer sirozundan kaybedildiği öğrenildi. Ebeveynlerde akraba evliliğine beş ailede (%21) rastlandı.

Kayser-Fleischer halkası 25 hastada (%73.5), düşük serum seruloplazmin düzeyi (<20 mg/dl) 26 hastada (%76.5) ve yüksek idrar bakır

**Tablo 2.** Serum seruloplazmin düzeylerindeki, tedavi sırasında gözlenen kantitatif değişim

	Total	Hepatik	Nörolojik	Hepato-nörolojik	Aseptomatik	p**
N	34	15	6	4	9	
Bazal SC,mg/dl	13.1±6.8 (3.2-26.9)	13.5±6.1 (6-23)	8.5±4.3 (3-16)	17.2±8.2 (7-25)	13.5±8.1 (7-27)	>0.05
Tedavi sonrası SC,mg/dl	9.4±4.4 (3-23.9)	9.7±5.2 (5-23.9)	7.9±2.1 (3.2-12.2)	10.6±4.7 (7-16.9)	9.5±4.5 (7-20)	>0.05
P*	0.003	0.034	0.715	0.109	0.144	

\*eşlenmiş t-testi, \*\*one-way ANOVA test

(>100mg/24 saat) 33 hastada rastlandı. Düşük olan idrar bakırlı hastada D-penisillamin yüklemeye testine pozitif yanıt alındı. Karaciğer bakır 16 hastada bakılabildi, hepsinde değerler, tanı için yeterli olan 250 mg/gr.kuru ağırlık düzeyin üzerinde idi. Değerler, klinik formlara göre tablo 1-4' de özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

Seruloplazmin geni 3. kromozomda bulunur ve WH'nda bu gende herhangi bir defekt gözlenmez, ancak % 90dan fazla vakada serum düzeylerinde düşüklük gözlenir. Bundan dolayı, uzun yıllar Kayser-Fleischer halkası ile birlikte aile taramalarında kullanılan yegane laboratuvar tetkiki olmuştur. Bugün seruloplazmin metabolizmasının iyi bilinmesi ve yapılan araştırmalarda hepatik form Wilson hastalarında % 40'lara varan oranda normal değerler ile karşılaştırılması tek başına yeterli olmadığını düşündürmektedir. Seruloplazmin hepatositlerde aposeruloplazmin olarak sentezlenir ve Wilson gen ürünü, ATP 7B varlığında bakır ile birleşerek seruloplazmin (holoseruloplazmin) oluşur, serumda bakırın

büyük bölümünü bağlayarak periferik dokulara taşır. WH'nda seruloplazmin oluşamayacağı için, serumda bulunan bileşik daha çok aposeruloplazmindir, seruloplazmin düşük miktarda tespit edilir. Seruloplazmin, karaciğerde yapılan birçok protein gibi, akut faz reaktandır. İnflamasyonda, gebelik veya ekzojen östrojen kullanımlarında serum düzeyi artar. Bundan dolayı inflamasyon ile seyreden karaciğer hastalıklarında serumda düzeylerinde artış gözlenir (13). Seruloplazminin hemen en önemli fizyolojik fonksiyonlarından bir de oksidaz aktivitesidir ve seruloplazminde mevcuttur, aposeruloplazminin böyle bir aktivitesi yoktur. Serum seruloplazmin düzeyleri iki yöntemle ölçülür. Oksidaz aktivitesini ölçen enzimatik yöntemler ile seruloplazmin düzeyi belirlenirken; immunolojik yöntemlerde (radial immunodiffüzyon gibi) hem seruloplazmin hemde aposeruloplazmin düzeyleri birlikte ölçülür. Literatürde çalışmalarda seruloplazmin düzeylerindeki fark, ölçüm yöntemlerinin benzer olmaması ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Biz çalışmamızda radial immunodiffüzyon yöntemini kullandık. Normal seruloplazmin düzeyi (>20 mg/dl) vakalarımızın % 23'ünde mevcut idi.

**Tablo 3.** Serum seruloplazmin düzeylerindeki, tedavi sırasında gözlenen kalitatif değişim

	Total	Hepatik	Nörolojik	Hepato-nörolojik	Asemp-tomatik	p*
N	34	15	6	4	9	
Bazal SC (< 20mg/dl), n (%)	26 (76.5)	12 (80)	6 (100)	2 (50)	6 (66.7)	>0.05
Tedavi sonrası SC (<20 mg/dl),n (%)	32 (94.1)	14 (93.3)	6 (100)	4 (100)	8 (88.8)	>0.05
p*	0.421	1.00	-	-	0.333	

\*Ki-kare testi

**Tablo 4.** Hastalarda şelatör tedavisi sırasında serum seruloplazmin düzeyleri

	<i>bazal SC*</i> (mg/dl)	<i>tedavi sonrası SC (mg/dl)</i>	<i>Önemli değişiklik**</i>	<i>Klinik form***</i>
MS	25	11.7	EVET	HEPNEU
HE	7	7.0		H
MB	8	7.0		N
STB	7	7.0		HEPNEU
MK	20	10.0	EVET	H
ASY	16	12.2		N
GG	18	7.0		H
BB	9	7.0		H
AM	3	7.0		N
HS	23	7.0	EVET	H
FD	7	7.0		H
AC	13	8.3		H
MK	12	8.1		H
BO	6	5.0		H
NG	19.6	19.6		H
DE	7	7.0		N
SG	17	23.9	EVET	H
YG	10	7.0		N
SS	23	7.7	EVET	H
YD	8	7.0		H
GZ	9	10.5		H
YC	14	7.0		HEPNEU
MB	23	16.9	EVET	HEPNEU
NG	7	7.0		N
OE	7	7.0		S
IB	18	7.0		S
FY	7	12.0		S
NU	7	7.0		S
TG	20	20.0		S
TG	22	11.7	EVET	S
SS	27	7.0	EVET	S
SS	7	7.0		S
TC	12	10.5		H
SD	7	7.0		S

\* serum seruloplazmin düzeyi

\*\* tanıyı etkileyecek değişikliğin varlığı

\*\*\* H: hepatik, HEPNEU: hepatonörolojik, N: nörolojik, S: semptomsuz

Bu oran benzer yöntemle seruloplazminin değerlendirildiği Steindl ve ark.larının (17) çalışması ile uyumlu olmasına rağmen; bir çok çalışmadaki orandan fazladır (4,18-21). Bu farklılığın ölçüm yöntemi ile ilgili olduğu aşikardır. Klinik formlar arasında çalışmamızda fark hem kalitatif hem de kantitatif olarak tespit edilmedi.

Çalışmamızın esas amacı, hastaların başvurusunda veya aile taramasında seruloplazmin düzeyinin değerlendirilmesi ve bunun şelatör tedaviden etkilenip etkilenmediğinin araştırılması idi. WH'nda şelatör tedavi ile ancak 3-6 ay sonra klinik düzelmeye başladığı bilindiğinden, hastalarda ikinci seruloplazmin düzeyleri olarak tedavinin 6. ayı veya sonrasında bakılan değerler göz önünde bulunduruldu.

Tedavi seyrinde serum seruloplazmin düzeylerinde anlamlı düşüklük gözlemlendi (p=0.003). Seruloplazmin düzeylerinde azalma her klinik formda tespit edilmesine rağmen, sadece hepatik formda istatistik olarak anlamlı idi (p= 0.034). Hepatik formdaki hastalarda, bazal seruloplazmin düzeyleri 13.5±6.1 mg/dl'den, tedavi sırasında 9.7±5.2 mg/dl'e azalırken (p=0.034); hepatik inflamasyonun göstergesi olarak alınan serum ALT değerleri de 76.2±54.5 U/L'den, 45±25.4 U/L'e geriledi (p=0.04). Ancak serum ALT ve seruloplazmin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olmasına rağmen; bu ilişki istatistik olarak anlamlı değildi (p>0.05). Çalışma grubundaki hasta sayısının azlığının buna neden olduğu düşünüldü.

Semptomatik hastalarda, WH düşünüldüğünde bakır metabolizması göstergeleri genellikle hep birlikte değerlendirilmektedir. Serum seruloplazmin düzeyleri yanısıra serum bakırı ve/veya 24 saatlik idrar bakırı da bakılmaktadır. Esas sorun aile taramasında, asemptomatik vakaların tanınmasıdır. Bu durum WH'nda erken tanının ve tedavinin prognozu doğrudan etkilemesi nedeniyle son derece önemlidir. Bilim Dalımızda 1994'den öncesi aile taramasında; Kayser-Fleischer halkası ve serum seruloplazmin düzeyleri bakılmaktaydı. Bu dönemde Wilson sirozu olan bir hastanın aile taramasında Kayser-Fleischer halkası olmayan ve serum seruloplazmin düzeyi normal olan kız kardeşi yaklaşık 4 yıl sonra subfulminan karaciğer yetersizliği ile başvurduğu hastanemizde kaybedildi. Çalışmamızda 10 hastaya aile taramasında tanı koyduk, ancak bunlardan birinde nörolojik bulguların varlığı nedeniyle asemptomatik hasta sayımız dokuz idi. Asemptomatik hastalarda Kayser Fleischer halkası % 44 ve düşük seruloplazmin düzeyi de %67 oranındaydı. tedavi sonrasında ise oran %89'a yükseldi. Tüm grupta da %76.5'den, % 94.1'e yükseldi. Tedavi sonrası oranlar literatür ile daha uyum göstermekteydi (4,18-21). Gerek indeks vakaların tanısında gerek aile taramasında asemptomatik hastalarda, tanıda D-penisillamin yükleme testi ile beraber 24 saatlik idrar testi % 100 duyarlı bulundu (Tablo 1), bu literatür ile uyumlu idi (22). Son yıllarda yapılan çalışmalar sonrasında, günümüzde idrar bakır düzeyleri tanıda giderek artan sıklıkla kullanılmaktadır.

Sonuç olarak, normal serum seruloplazmin düzeyleri Wilson hastalığında % 20 dolayında



rastlanabilir. Şelatör tedavinin seyrinde bu oran % 5'e gerilemektedir. Bunda karaciğerde inflamasyonun gerilemesi rol oynaması en olası neden gözükmemektedir. Normal serum seruloplazmin düzeyi gerek Wilson hastalığı tanısında,

gerekse aile taramasında tek başına veya Kayser Fleischer halkası ile birlikte yeterli bulunmamalı, şüpheli vakalarda, mutlaka 24 saatlik idrarda bakır düzeyi gibi, diğer bir bozulmuş bakır metabolizması göstergesi de araştırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Wilson SAK. *Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver.* Brain 1912; 34: 295-301.
2. Loudianos G, Gitlin JD. *Wilson's disease Sem Liv Dis* 2000;20:353-64.
3. Zucker SD, Gollan JL. *Wilson's disease and hepatic copper toxicosis.* Ed: Zakim L, Boyer TD. *Hepatology: a text book of liver disease, 3rd ed.* Philadelphia: Saunders; 1996. 1405-39.
4. Gollan JL, Gollan TJ. *Wilson disease in 1998: genetic, diagnostik and therapeutic aspects.* J Hepatol 1998; 28 (suppl.1): 28-36.
5. Frydman M, Bonne-Tamir B, farrer LA et al. *Assignment of the gene for Wilson's disease to chromosome 13: Linkage to the esterase D locus.* Proc Natl Acad Sci USA 1985;82:1819-21.
6. Petrukhin K, Fischer SG, Pirastu M et al. *Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene* Nat Genet 1993; 5: 338-43.
7. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I et al. *The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene.* Nat Genet 1993; 5: 344-50.
8. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM et al. *The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes disease gene.* Nat Genet 1993; 5: 327-37.
9. Pyeritz RE. *Genetic heterogeneity in Wilson Disease: lessons from rare alleles.* Ann Int Med 1997; 127: 70-1.
10. Shah AB, Chernov I, Zhang HT et al. *Wilson disease gene (ATP7B): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses.* Am J Hum Genet 1997; 61: 317-28.
11. Schilky ML. *Identification of the Wilson's disease gene: clues for disease pathogenesis and potential for molecular diagnosis.* Hepatology 1994; 20: 529-33.
12. Riordan SM, Williams R. *The Wilson's disease gene and phenotypic diversity.* J Hepatol 2001;34:165-71.
13. Cox DW, Roberts EA. *Wilson disease.* Ed: Feldman M, Friedman KS, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and Liver Disease. 7th edition.* by Saunders, China. 2002;volume 2:1269-77.
14. Schilsky ML, Sternlieb I. *Overcoming obstacles to the diagnosis of Wilson's disease.* Gastroenterology 1997; 113: 350-3.
15. Hung I, Gitlin JD. *Wilson's disease.* Ed. Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizetto M, Rodes J. *Oxford textbook of Clinical Hepatology.* by Oxford University Press, Honkong. 2000;volume 2:1375-8.
16. Yarze JC, Martin P, Munoz SJ et al. *Wilson's disease: current status* Am J Med 1992; 92: 643-54.
17. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP et al. *Wilson's disease in patients presenting with disease: a diagnostic challenge.* Gastroenterology 1997; 113: 212-8.
18. Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C et al. *Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival.* Ann Int Med 1991; 115: 720-6.
19. Woods S, Colón VF. *Wilson's disease.* AFP 1989; 40: 171-8.
20. Sternlieb I. *Perspectives on Wilson's disease.* Hepatology 1990; 12: 1234-9.
21. Schoen RE, Sternlieb I. *Clinical aspects of Wilson's disease.* Am J Gastroenterol 1990; 85: 1453-7.
22. Da Costa CM, Baldwin D, Portman B et al. *Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease.* Hepatology 1992; 15: 609-15.