

WILSON HASTALIĞINDA GÖRÜLEN BİOŞİMİK BOZUKLUKLAR

BIOCHEMICAL DISORDERS OBSERVED IN WILSON'S DISEASE

Dr. M. K. SELİMOĞLU (*)

Wilson hastalığı, bakır metabolizması bozukluğu neticesi, karaciğerde, beyin ve kornea'nın descemet membranında bakır toplanması (Kayser-Fleischer halkası), karaciğerde lenticular, beyinde bilhassa putamen, pallidum ve nucleus caudatus'ta degeneratif değişiklikler gösteren triad'la müüterafık progressif, ailevi bir hastalıktır.

Vak'aların ekserisinde, karaciğer bozukluğuna ait bulgular, 6-7 yaşları arasında meydana çıkar. İkte, sık görülen arazlardandır. Hepatosellüler vasıfta olan bu ikter, nadiren hemolitik şekilde de görülebilir. Karaciğer fonksiyon testleri bozuk olup, biopside fibröz bulgulara rastlanır. Kan albuminlerinde de değişmeler olabilir.

Hastalığın klinik arazi bazı deği-

şiklikler gösterebilir. Hastalığın devamı, birkaç haftadan 41 yaşına kadar uzayabildiğine göre, Karaciğer ve sinir sistemine aid bulgular evvel veya sonra başlayabilir. Bu sebeple bazan nörolojik bulgular, bulunmayabilir.

Karaciğerde ki dejeneratif lezyonlar, klinik bulgu ve anatomopatolojik bakımından post-nekrotik sirozunkine benzer.

BAKIR METABOLİZMASINDAKİ ANOMALİ

Wilson hastalığında, bakır metabolizmasının bozukluğu, bu hastalığın biyokimik bir karakteridir.

Vücutta birçok organlar, umumiyetle, bir proteine bağlı bakır ihtiva

(*) Şehir Hıfzıssıhha Müessesesi Md. Vekili, Biokimya Mütahassısı.

ederler. Bu meyanda Porter ve Folch, 1957 de, üç değişik, bakır protein bileşimi tarif etmişlerdir. Beyinde bakırın büyük bir kısmı CEREBROCUPREİNE-1 şeklindedir. Buna benzer bir protein de Karaciğerde bulunmuştur, fakat karakteri cerebropreinden farklıdır (Morell, Shapiro ve Schneinberg 1961).

Beyindeki bakır metabolizması bozukluğunu Wilson hastalığında ilk bulanlar (1937 de Tingey ve 1948 de Cumings) dir. Daha sonra, 1960 da Warren, Earl ve Thompson beyin korteksinin, substantia alba'dan daha çok bakır ihtiva ettiklerini göstermişlerdir. Çalışmalar ilerledikçe, daha evvel nazarı dikkati çekmeyen Locus caeruleus ve Substantia nigra gibi beyin sahalarında da bakırın çok fazla miktarda toplandığı tesbit edilmiştir.

1913 de Rumpel, 1930 da Haurowitz,

Wilson sirozunda beyin ve karaciğerde çok miktarda bakırın biriktiğini tesbit etmişlerdir. Daha sonra, 1932 de Luthy, 1945 de Glazbrook, 1948 de ve 1954 de Cumings, 1952 de Spillane, Keyser ve Parker 1954 te Cartwright, Hedges, Gubler, Mahoney, Daum, Wintrobe ve Bean de çalışmalarında bu neticeyi teyit etmişlerdir. Hatta bu son müellifler bazı dokulardaki normal ve hepatolitiküler dejenerasyon olan vak'alarda ki bakır miktarını da tayin edip neticeleri bir liste halinde neşretmişlerdir. (Cedvel - 1).

Wilson hastalığında, bazal ganglion, serebral korteks, medulla dahil beyin nesçinin birçok kısımlarında bakır toplanması normale nazaran on defa artar ve bu artış çıplak gözle dahi görülebilir.

1961 de Porter, Wilson hastalığında, proteine bağlı olan bakırın (cerebro-

Cedvel — 1

100 gr. Kuru Nesiçte Mikro-gram olarak Bakır Miktarları

Nesiçler	:	Normal	:	Hepatolitiküler degeneration var
Beyin (Frontal Korteks)	:	1 - 8	:	4 - 45
Beyin (Frontal S. Alba)	:	1 - 8	:	10 - 25
Beyin (Globus Pallidus)	:	10 - 18	:	10 - 40
Beyin (Putamen)	:	6 - 12	:	30 - 70
Beyin (N. Caudatus)	:	3 - 9	:	10 - 32
Beyin (Thalamus)	:	3 - 12	:	20 - 60
Beyin (Brain - Stem)	:	1	:	24
Medulla Spinalis	:	1	:	10
Karaciğer	:	5 - 17	:	30 - 160
Böbrek	:	1	:	4 - 28

cuprein-1) in normaldekinden farklı olduğunu ve fazla miktarda bakır ihtiva ettiğini tesbit etmiştir. Patolojik cerebrocuprein'e bağlı bakır, labil bir pozisyonda olup, beyindeki çeşitli proteinlerle bağlanabilecek durumdadır. Bu proteinler, plasmadaki globuline'e benzer ve elektroforez imigration'unda bu fraksiyona yerleşir.

KAN BAKIRI:

Normal kan plasması % 80 - % 150 mikrogram bakır ihtiva eder. Bu bakırın çoğu proteine bağlıdır. (Mann - Keilin 1938). Bakırın bu proteinden ayrılabilmesi için asit reaksiyona ihtiyaç vardır. Total bakırın takriben % 5 i plazma proteinine çok gevşek bir şekilde bağlanmıştır. Bu, gevşek bağlı bakır direk olarak Na-diethyl-dithio-carbamate ile reaksiyona iştirak eder ve bu suretle bakırın miktarı tayini yapılabilir. Serebro-spinal mayide de cüz'i miktarda bulunan bakırın takriben yarısı bu şekilde bir reaksiyona iştirak edecek durumdadır (Cartwright 1954). Globulin fraksiyonlarına giren bakır miktarları alfa, beta, gamma'da % 25, %50, %20 nisbetlerindedir (Thomson ve Watson 1949, Earl, Cumings ve Goodwin 1955). Serum albumindeki bakır miktarı ise ihmal edilebilecek kadar azdır.

Wilson hastalığında, plasmadaki bakır seviyesi % 40 - 60 mikrograma kadar düşer (Bearn 1953, Lahey ve Gubler, Cartwright ve Wintrobe 1953, Kunkel ve Bearn 1954).

Bu hastalıkta bakırın % 40 - 60 i

globuline bağlanır, albumine bağlanan miktar ise azalır (Bearn ve Kunkel 1954, Cumings ve arkadaşları 1955). Buna ilâve olarak, Cartwright ve arkadaşları kanda serbest bakır miktarında da bir azalmanın bulunduğunu tesbit etmişlerdir. Zira, gerek serbest halde bulunan bakır ve gerekse albumine gevşek olarak bağlı bulunan bakır, daha kuvvetle bağlayan globuline'lere intikal ederek bu fraksiyonlardaki bakır seviyesini düşürür.

İDRARLA BAKIR İTRAHI:

Wilson hastalığında bakır itrahinin idrarda arttığını ilk defa tesbit edenler (1948 de Mandelbrote, Stanier, Thomson ve Thruston) dur. Bundan sonra, (Porter, Denny, Brown 1951 de, Spillane ve arkadaşları 1952 de, Bell, Milne, Matthews, Cummings, Neill, Warnock 1954 de) bunu teyit etmişlerdir. Normal halde günde idrarla itrah olunan bakır miktarı 10-100 mikrogram iken, mezkûr hastalıkta bu miktar 400-600 mikrogramı bulur ve hatta bazan bu miktarların üstüne çıkar. Böyle olmakla beraber, erken vak'alarda bu itrahin normal hudutlar içersinde kaldığı da görülmüştür (Cummings 1951).

CAERULOPLASMINE:

1948 de Holnberg ve Laurell, insan kanından molekül ağırlığı 150,000 olan bir bakır-protein bileşimini izole etmeğe muvaffak oldular. Caeruloplasmine adı verdikleri enzyme tabiatındaki bu bileşiğin, P-Phenilen-Diamine'i okside ettiğini müşahade ettiler. Sonraları

Holmberg-Laurel 1951 de, Scheinberg-Gitling 1952 de immunolojik metod kullanılarak Wilson hastalığında, plasma-da caeruloplasmine'in düşmüş olduğunu tesbit ettiler. Bundan sonra da, Bearn ve Kunkel 1954 de, Cummings ve arkadaşları 1955 de bu neticeyi teyit edecek neticeler aldılar.

Sanders, Miller, Richard 1959, Curzon, Vallet, Deutch 1960 da saf caeruloplasmine üzerinde yaptıkları kromatografik çalışmalarda kâhillerde bir ana komponent içinde üç küçük veya daha fazla fraksionun bulunduğunu tesbit etmişlerdir.

Caeruloplasmine'de invitro tesbit edilen oksidasyon (oxydase activite) hassası invivo tesbit edilememiştir. Diğer taraftan, bu maddenin demire karşı EDTA (Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid) ya olduğu kadar kuvvetli bir ilgisi vardır. Ortamda demir bulunduğu zaman Caeruloplasmine-Fe kompleksi teşekkül eder. Caeruloplasmine'in bünyesinde, dördü müsait pozisyonda olmak üzere sekiz bakır atomu bulunur (Scheinberg - Sternlieb 1960).

AMİNOACİDURİA:

Wilson hastalığında, amino-aciduria (Uzman ve Denny-Brown 1948) görülmekle beraber, bazan idrarla bakır itrahi arttığı halde, normalden fazla bir aminoaciduria'ya rastlanmamaktadır (Cummings 1951, Cartwright ve arkadaşları 1954). Fakat umumiyetle, Wilson hastalığında günde 300-800 mg. arasında aminoacid itrahi olur. Bazı

vakalarda, PROLINE ve CİTRULİNE itrahi da mevcuttur (Harris, Dent 1951, Moore, Bearn ve Stein 1954). Hepatolenticular degeneresans olmadan, idrarla bakır itrahının artması, ve aminoaciduria imkânsızdır.

Wilson hastalığında, biosimik leziyonların başında dokularda bakır toplanması, ondan sonra da genel aminoacid itrahındaki artma gelir.

Uzman, Deny-Brown 1948 de Wilson hastalığında geniş manada bir aminoaciduria'nın mevcut olduğunu tesbit ettiler. Daha sonra, Dent ve Harris 1953 de Cooper, Eckhardt, Falcon ve Davitson 1950 de Stein, Bearn ve Moore 1954 de bunu teyit eden neticeler elde ettiler. Bu güne kadar bu yolda yapılan araştırmalar, aminoaciduria'nın hastadan hastaya değiştiğini göstermektedir. Bu değişmeler, aminoasid'lerin cins ve miktarları ile ilgilidir.

Moore, Bearn ve Stein 1954 de (Ion-Exchange chromatographie) si kullanarak, idrardaki aminoasid cins ve miktarlarını tayin etmeğe muvaffak oldular. Ve üç hasta üzerinde bulunan neticeleri kaydettiler. (Cedvel 2).

İdrarla itrah olunan amino asid'den TAUVRİNE, 1-Methyl-Histidine ve 3-Methyl-Histidine'den mada diğerlerinde bu artma görülür. İlâve olarak Pyroline, citruline normal idrarda eser miktarda bulunduğu halde, Wilson hastalığında fazlasıyla artar.

Bu serbest amino acid'lerin yanında, Oligopeptide şeklinde bağlı olanlara da rastlanır (Uzman ve Hood 1952).

Cedvel No. 2

Amino acid'ler	Günde miligram olarak		
	1. inci hasta	2. inci hasta	3. üncü hasta
Glutamin ve asparajin	590	710	130
Aspartic acid	10	10	10
Glutamic acis	87	110	21
Glycine	550	900	220
Alanin	230	490	74
Valine	63	110	6
Leucine	25	65	15
İso-Leucine	28	66	13
Serine	425	560	95
Threonine	580	860	82
Cystine	120	770	50
Methionine	17	5	5
Taurin	49	130	120
Phenylalanine	120	120	20
Tyrosine	420	270	45
Histidine	580	680	270
I-Methyl-Histidine	42	77	38
Citruline	190	440	10
Ornithine	5	130	5
Lysine	79	860	33
Arginine	10	160	10
Günde idrarla itrah olunan amino acid miktarı (Toplam)	4240	7523	1266

Wilson hastalığında, idrarda çeşitli amino acid'lerin itrahında bir artma olmasına rağmen, kanda, açlıkta veya proteinli bir diyetten sonra, kalitatif veya kantitatif bir değişme olmaz (Cooper ve arkadaşları 1950, Milne, Matthews, Bell 1952, Stein, Bearn ve Moore 1954). Bu durum, aminoaciduria'nın renal tipte olduğunu, göstermektedir. Yani, glomerullardan süzülen aminoacid'

lerin, tubular reabsorption bozukluğu neticesi, idrara geçmesidir. Hakikaten, 1957 de Bearn, Yu, Gutman, 1962 de Johnstone, Stowers, Lowe, Stewart ve Morgan Wilson hastalığından ölenlerin böbrek preparatlarında, anatomo-patolojik müteaddit defektlere rastladılar. Proksimal tubulilerdeki defektlere yüksek bir acid uric clearance'i ve anormal derecede düşük serum acid uric

seviyesine rastlanmaktadır (Bishop, Zindahl, Talbott 1954). Tubular reabsorpsiyon'un azalması, glyucose ve phosphate'ların da idrarla itrahını artırır. Bu sebeple, yine phosphate clearance'de bir artma, ve serumda phosphate seviyesinde bir düşme görülür. Ve bunun neticesi, hastalarda rachitizm veya osteomalasie belirtileri görülebilir (Morgan ve arkadaşları 1962).

Wilson hastalığında, Fanconi syndrome'unda olduğu gibi, distal tubuli defektlerinden dolayı, idrar pH sına tesir eden ammoniac itrahında artma olduğundan idrarın asitleşme durumu azalır. Diğer taraftan hypercalciuria dolayısıyla, kamiklerde erime (Osteoporose) ve renal taş teşekkülüne temayül artar (Litin, Randall, Goldstein, Power, Rosnoir, Michell 1959).

Penicilamine tedavisinde nörolojik bulgularla beraber böbreğe aid diğer bozukluklarda bir iyileşme müşahede edilse de, aminoaciduria'nın bu tedaviye mukavemet ettiği görülür.

Bu hastalıkta, renal fonksion bozuklukları, histo-patolojik bozukluklarla senkron olarak devam eder. Burada, böbreğe aid histo-patolojik bozukluk, Lignec-Fanconi syndromunda proksimal tubuli'lerde görülen kuğu boynu (Swan-Neck) manzarasında olmayıp proksimal ve distal tubuli'lerin her ikisinde de fibrosis şeklindedir ve tubulilerde desorganisasyon mevcuttur.

Histo-patolojik muayenede görülen diğer bozukluklardan biri de, Scleronephrose, bazal membran hücrelerinde

detachment ve tubular epithel hücrelerinde dejenerasyondur (Wolf 1962). Rubanic acid ile boyanan preparat'lar da tubular hücrelerin içinde intrastoplasmic bakır granüllerine rastlanır. Tubular reabsorpsiyonun bozulmasının sebebi muhtemelen bu şekilde bakırın toplanmasıdır.

Wilson hastalığında bioşimik karakter, bakır metabolizması bozukluğudur. Belli bir aminoaciduria olmadan da, hastalık görülebilir. O halde, aminoaciduria, genel metabolizma bozukluğu ile ilgili olmayıp, hastalığın seyri esnasında, böbreklere bakır birikmesi dolayısıyla tubular harabiyetin teşekkülündendir. Yani bu aminoaciduria, renal tiptedir. Halbuki genel nutrisyon bozukluğuna bağlı aminoaciduria'ların durumu oldukça ciddi ve serumda aminoacid miktarında azalma ile müterafıktır.

WILSON HASTALIĞINDA BİOŞİMİK LEZİONLARIN NATÜRÜ:

Wilson hastalığında görülen serumda bakır ve caeruloplasmin'in azalmasına karşılık idrarla bakır itrahının artmasını ve nesiçlerde bakırın birikmesini nasıl izah edebiliriz? Radyoizotop bakır (Cu^{64}) üzerinde yapılan çalışmalar, bizi bu yönden kısmen aydınlatmaktadır. (Earl, Moulton, Selveston 1954; Beartn ve Kunkel 1954). Bu müellifler, normal insanlara izotop bakır (Cu^{64}) verdiklerinde, bakırın evvelâ kan plazmasındaki albumin'e bağlandığını, 24 saat sonra da caeruloplasmine seviyesi normal olduğu takdirde, glo-

buline fraction'larına geçtiğini müşahade ettiler. Wilson hastalığında ise, albuminden globulinlere intikalın çok yavaş olduğunu veya hiç olmadığını gördüler. Bu intikal kusuru dolayısıyla açıkta kalan bakır, ya böbreklerden atılır veya dokularda bakıra karşı affinitesi fazla olan proteinlerle birleşirler. Bu şekilde kandan sür'atle çekilen bakır, kandaki seviyesini normalden aşağı seviyelere düşürür. Diğer taraftan, kandaki caeruloplasmin'in azalmasıyla, ince bağırsaklardan bakırın absorpsiyonu artarak kandaki düşük bakır seviyesini telâfiye çalışacaktır. Fakat, bakır metabolizmasındaki mekanizma bozukluğu sebebiyle, absorbe olan fazla bakır yine dokularda toplanacak veya idrarla itrah edilecektir. Zindahl, Hyman, Cook 1953 de balans tecrübesi ile, Wilson hastalığında, bakırın ince bağırsaklardan absorpsiyonunun arttı-

ğını gösterdiler. Potassium sulfit bu absorpsiyona mani olduğundan tedavi (maksadı ile) hastalara verilmektedir. 1954 de Matthews, izotop bakır kullanarak Wilson hastalığında feçes kontrolle-riyle absorpsiyonun arttığını teyit etti. İdrar muayenesinde de aynı şekilde it-rahın arttığını gösterdi.

1952 de Uzman ve Hood, 1953 de Uzman* bu hastaların idrarlarında bir polipeptide'de bağlı bakırında itrah olduğunu göstermeğe muvaffak olmuşlardır. Aynı müellifler bu bileşik bakırın kanda da mevcut olduğunu tahmin etmektedirler.

Wilson hastalığında Kayser-Fleischer halkasının natürü biraz karanlıktır. Korneaya bakırın toplanması zannediliyor (Gerlach, Rohrschneider 1934, Brand, Takats 1951, Denny-Brown ve Porter 1951).

ÖZET

Wilson hastalığında metabolik anomaliye aid tam bir bilgimiz yoktur. Fakat bugüne kadar elde olunan bilgilerin, ilerdeki çalışmalar için yardımı olacaktır.

Bugün için, bu hastalıkta, ince bağırsaklardan bakır absorpsiyonunun arttığı malumumuzdur. Diğer taraftan Caeruloplasmin'in kanda azalması veya sentezindeki bozukluk absorbe olan bakırın kan albumininden

globulinlere intikalini inkitea uğratmakta, bunun neticesi de bakır doku proteinlerine bağlanarak birikmektedir. Doku proteinlerine bağlanma sebebi ise henüz meçhuldür.

Aminoaciduria ve peptiduria'nın sebebi ise, doğrudan doğruya renal olup, böbrek tubulilerinde toplanan bakırın sebep olduğu defect'ler neticesi reabsorpsiyon mekanizmasının bozulmasındandır.

SUMMARY

The metabolic disturbances of Wilson's disease are not completely known. Generally the absorption of Copper in the gastrointestinal tract is increased. Also the dis-

turbances of Caeruloplasmine synthesis causes the decrease of serum levels. This effects the transfer of copper from blood albumins to globulins. As a result of this phe-

(*) Prof. Dr. Lahut Uzman.

nomen, copper is accumulated in the tissue proteins. The cause of failure of the synthesis of ceruloplasmine and the fixation of copper to tissue proteins are not known.

The reason for the excretion of aminoacid and peptides from kidney could be accumulation of the copper in the tubuli.

LİTERATÜR

- 1 — **Aksoy, M., Biyal, F., Seçer, F., Çakır-göz, C., ve Çetingil A. I.:** Hepatolentiküler veya hepatoserebral dejenerasyon. Tıp Fakültesi mecmuası, Cilt: 27, Sayı: 1, 1964.
- 2 — **Özkan, E., Prifti, J., Tağ, T., Aksoy, M., Ekmekçi, A.:** Hepatolentiküler dejenerasyon (Wilson Sirozu) nun tedavisinde kullanılan kelatör maddelerin tesir mihanikiyeti. Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası, Cil: 30, Sayı: 9, 1964.
- 3 — **Thompson-King:** Biochemical Disorders in human disease S. 585, 1964.
- 4 — **Harrison, Baeson, Resnik, Thorn, Wintrobe:** Principles of Internal Medicine, 1954.