

**WILSON HASTALIĞINDA SERÜLOPLAZMİN VE
BAKIR DEĞERLERİ**

Uz. Nihayet KADIOĞLU*
Dr. Muzaffer ÜSTDAL**
Uz. Hatice PAŞAOĞLU***

ÖZET : Bu çalışmada, Wilson hastalarında serum serüloplazmin (Cp) aktivitesi, konsantrasyonu ve tipleri, serum ve idrar bakır değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılarak, incelendi.

Hasta grubunda serum serüloplazmin aktivitesi, konsantrasyonu ve bakır değerleri düşük bulundu. Buna karşılık idrar bakımında artma görüldü ($P < 0.001$). Serüloplazmin tipleri belirlenen hastalarda, gen frekansları dağılımları CpB için 0.67, CpC için 0.33 bulundu.

**SERUM CERULOPLASMIN AND COPPER LEVELS IN
WILSON'S DISEASE**

SUMMARY : Serum ceruloplasmin activity, concentration, types, serum and urine copper in Wilson's disease were studied and compared with those of normal individuals.

In the patient group, serum ceruloplasmin concentration and activity, and serum copper levels were decreased ($P < 0.001$) and urine copper was increased ($P < 0.001$) significantly compared to controls. The gene frequencies of ceruloplasmin types were found to be 0.67 for CpB and 0.33 for CpC.

KEY WORDS. wilson disease, ceruloplasmin

Wilson hastalığı çocuk yaşlarda görülen nadir bir hastalıktır. Hastalık genellikle nörolojik fonksiyon bozukluğu, karaciğer has-

(*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanı.

(**) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Profesörü

(***) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi

talığı, kornea etrafında Kayser - Fleischer halkası ve amino asidüri ile karakterizedir (7, 8, 11).

Bu hastalıkta vücutta pozitif bir bakır dengesi görülür. Yapılan çalışmalarda —kesinlik kazanmamakla birlikte— bakır absorpsiyonunun arttığı, fekal atılmanın azaldığı görülmüştür. Artmış bakır karaciğer, beyin, böbrek gibi dokularda birikir. İdrarla atılımı ise yükselir (8, 9).

Plazma bakırını taşıyan protein, α_2 - globulin olan serüloplazmindir (2). Serüloplazmin azlığında, bağırsaktan emilen bakırın büyük kısmı albumine gevşek bağlanarak taşınır (9, 11).

Wilson hastalarında görülen bakır metabolizması bozukluğunun, serüloplazmin metabolizmasında genetik bir teşekkül bozukluğuna bağlı ve kalıtsal olduğu kabul edilmektedir (5, 11).

Serüloplazmin tipleri ilk olarak elektroforetik yöntemlerle ortaya konmuş ve çeşitli tip elektroforez kullanılarak yapılan çalışmalar sonucu CpA, CpB, CpBpt, CpNH, CpTh tipleri belirlenmiştir (5, 14).

Literatür bilgimize göre, bakır taşıyan önemli protein olan ve polimorfizm gösteren serüloplazminin tiplemesi Wilson hastasında araştırılmamıştır. Biz bu çalışmamızla, Wilson hastalarında serüloplazmin tiplerini öğrenmek istedik.

MATERYAL VE METOD : Çalışma, Erciyes Üniversitesi ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerine 1985 yılında başvuran ve yaşları 8 - 14 arasında değişen, toplam 17 Wilson hastasında yapıldı. Kontrol grubu olarak, sağlıklı ve soy geçmişinde bu hastalık olmayan toplam 20 çocuk seçildi.

Vakaların Cp düzeyleri parafenilendiamin (PPD) oksidaz yöntemiyle (12), serum ve idrar bakır ise atomik absorpsiyon spektrofotometresiyle ölçüldü (10, 15).

Serüloplazmin tiplemesi polyakrilamid jel elektroforezi ile yapıldı (6, 16). Serüloplazmin tiplerinin standartları MOHRENWEI-

SER H.W. (The University of Michigan Medical School) tarafından liyofilize halde, tüplerde temin edildi.

Serüloplazmin tiplerinin gen frekansı (SpA için) aşağıdaki formül örneğine göre hesaplandı (4).

$$CpA = \frac{2CpA + CpAB + CpAC}{2n}$$

CpB ve CpC'nin gen frekansları da aynı formül kullanılarak bulundu. Sonuçların önemliliği, kontrol grubu ve hasta grubunun ortalamaları karşılaştırılarak değerlendirildi.

BULGULAR : Wilson hastaları 8'i erkek, 9'u kız olmak üzere toplam 17 kişi idi (Tablo I).

TABLO I : WILSON HASTALARI VE KONTROL GRUBUNUN CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI

	Erkek		Kız	
	n	%	n	%
Kontrol	11	55	9	45
Hasta	8	47	9	53

Wilson hastaları ile kontrol grubu arasında, serum ve idrar değerleri karşılaştırıldığı zaman, hasta grubunda serum serüloplazmin ve bakır (Cu) miktarlarının önemli derecede azaldığı ($P < 0.001$); idrar bakır değerlerinin önemli derecede arttığı görüldü ($P < 0.001$) (Tablo II).

TABLO II : WILSON HASTALARI KONTROL GRUBUNUN SERUM Cp ve Cu, İDRAR Cu DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

	Hasta Grubu				Kontrol Grubu			
	n	$\bar{X} \mp S\bar{X}$	SD	n	$\bar{X} \mp S\bar{X}$	SD	n	
Cp (Ü/lt)	17	221.7 \mp 16.9	69.7	20	300.6 \mp 7.6	34.3	4.25	<0.001
Cp (% mg)	17	13.3 \mp 1.0	4.2	20	18.2 \mp 0.6	2.5	4.22	<0.001
Cu (% Mg)	17	64.4 \mp 3.4	14.2	20	110.5 \mp 3.1	14.1	9.87	<0.001
Cu (Mg/24 saa)	17	119.4 \mp 6.7	27.7	20	25.4 \mp 1.7	7.8	13.56	<0.001

Wilson hastalarının serum serüloplazmin tipleri incelendiğinde CpBC, CpB ve CpC tiplerine rastlandı (Tablo III).

TABLO III : WILSON HASTALARININ VE KONTROL GRUBUNUN Cp TIPLERİNE GÖRE DAĞILIMI

Cp tipleri	Hasta grubu		Kontrol grubu	
	n	%	n	%
CpAB	—	—	5	25
CpB	12	70.6	15	75
CpC	4	23.5	—	—
CpBC	1	5.9	—	—

İncelenen 17 hastada belirlenen Cp gen frekansları Cp B için 0.67; CpC için 0.33 bulundu.

Vak'alarımızda biri 3, diğeri 4 çocuklu olmak üzere 2 Wilson'lu aileye rastlandı : 3 kardeşin tipleri CpB bulundu; 4 kardeşin ise 2CpC, 2CpBC tiplere sahip olduğu görüldü.

TARTIŞMA : Wilson hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda serum Cp miktarı ve bakır düzeyleri azalmakta, 24 saatlik idrar bakır değerleri artmaktadır (3, 11, 13).

PERMAN ve arkadaşlarının çalışmasında serum Cp miktarı hasta grubunda genelde azalmakla birlikte, normal değerli hastalarda görülmüştür (9).

Bizim hastalarımızda da serum Cp ve bakır konsantrasyonu düşük, idrar (24 saat) bakır konsantrasyonu kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur (Tablo II). Hastaların tümünde serum bakır düşük olmakla birlikte, 4 hastanın serum Cp değerlerinin kontrol grubu değerleri ile aynı olduğu gözlemlendi.

Kalıtsal faktörleri inceleyen araştırmacılar yaptıkları elektroforetik çalışmalarda, Cp tiplerinin genlere bağlı olduğunu belirtmektedirler (1, 7).

Wilson hastalığı resesif geçtiği için, hastalığı her iki ebeveynin de taşıması gerekmektedir. Aralarında kan bağı bulunan ailelerde bu geçiş yüksek değerlerde görülmüştür (3, 11).

Vak'alarımız içinde de, tüm çocuklarda hastalık görülen 2 aileye rastlandı.

Cp tiplerinin incelediğimiz Wilson hastalarında sırasıyla, % 70.6 CpB, % 23.5 CpC, % 5.9 CpBC tipleri tesbit edildi (Tablo III). Literatürde Wilson hastalarının Cp tiplerine ait bir yayına rastlanmadı.

Sonuç olarak şunu söyleyebiliriz : Wilson hastalığında serum Cp aktivitesi (veya konsantrasyonu) ve bakır değerlerinde düşme, idrar bakır değerlerinde artma görüldü. Hastalığın aynı ailenin bir çok bireyinde görülmesi kalıtsal olduğu fikrini destekledi. Cp tipleri incelenen hastalarda en çok CpB, daha sonra sırasıyla CpC ve CpBC tipleri tesbit edildi.

K A Y N A K L A R

1. Bulmer M : Geographical Uniform of protein polymorphism. Nature Lond 241 : 199-202, 1973.
2. Dietz AA, Rubinstien HM, Hodges L : Ceruloplasmin. Clin Chem 20 : 1039, 1973.
3. Gibbs K, Walshe JM : A study of the Ceruloplasmin concentrations found in 75 Patients with Wilson's disease, their Kinships and various control groups. QJ Med 48 : 447-463, 1979.
4. Horvath I, Meszavost T : Comparative examination of milk casein polymorphism in relative hangarian and imported cattle Breeds. Acta Vet Acad Sci 21 : 221-230, 1971.
5. Kellerman G, Walter H : On the population genetics of the ceruloplasmin polymorphism. Hum Genet 15 : 84-86, 1972.
6. Michael LM, Bowman H : Demonstration of inherited ceruloplasmin variants in Human serum by acrylamide electrophoresis. Biol Med 27 : 769-772, 1969.
7. Nazer H, Ade RJ, Mowat AP, Williams R : Wilson's Disease in Childhood. Clir. Pediatr 22 : 755-757, 1983.
8. Owen CA : Wilson's Disease. Noyes Publications, Park Ridge New Jersey 1981, pp 23-29.
9. Perman JA, Werlin SL, Grand RJ, Watkins JG : Laboratory measures of copper metabolism in the differentiation of chronic active hepatitis and Wilson disease in children. J Ped 94 : 564-568, 1979.
10. Price WJ : Analytical Atomic Absorption Spectrometry. Mosby Company, London New York Rheine 1974, pp 164-166.
11. Spechler SJ, Koff RS : Wilson's Disease : Diagnostic difficulties in the patient with chronic hepatitis and hypoceruloplasminemia. Gastroenterology 78 : 803-806, 1980.

12. Sunderman WF, Nomoto S : Measurement of human serum ceruloplasmin by its p - phenylene diamine oxidase activity. Clin Chem 16 : 903 - 910, 1970.
13. Walshe JM, Brigs J: Ceruloplasmin in liver disease. Lancet 2 : 263 - 265, 1962.
14. Weishenth H, Docker RS : Identification of several electrophoretic variants of human ceruloplasmin including ceruloplasmin Michigan new polymorphism. Hum Hered 32 : 369 - 373, 1983.
15. Weissman N, Pileggi VJ : Inorganic Ions. In Henry RJ Cannon DC, Winkelman JW (eds) : Clinical Chemistry Principles and Techniques. Harper and Row Publishers, London 1974, pp 695 - 703.
16. Weitakamp IR : Evidence for linkage between the loci for transferrin and ceruloplasmin in men. Hum Genet 47 : 293 - 297, 1983.