

## WILSON HASTALIĞI VE KLİNİK SPEKTRUMU

Cihan Yurdaydın\* A. Kadir Dökmeci\*\* Onur Karan\*\*\* Özden Uzunlumoğlu\*\*\*\*

Wilson hastalığı karaciğer sirozu, beyin bazal ganglionlarında dejenerasyon ve kornea periferinde yeşil kahverengi pigmentasyon (Keyser-Fleischer halkası) ile karakterize, otozomal resesiv olarak geçen kalıtsal bir hastalıktır (11).

Günümüzde karaciğer parankim hastalıklarında kesin etyolojik tanı, tedavinin mümkün olduğu olguların tesbiti yönünden önem kazanmıştır. Bu anlamda Wilson hastalığı, belki o kadar sık rastlanmayan, fakat özellikle erken dönemde tanı konduğu takdirde, tedaviden çok iyi netice alınan ve bu nedenle mutlaka etyolojik tanıda üzerinde durulması gerekli bir hastalıktır (1,12). Retrospektif olarak incelenen on olgu nedeni ile bu hastalığın klinik spektrumu üzerinde durulmuştur.

### HASTALAR ve METOD

Bu incelemede hastanemiz Gastroenteroloji kliniğinde son on beş yılda ve Nöroloji kliniğinde son on yılda Wilson hastalığı tanısı almış toplam on olgu retrospektif olarak incelendi. Olgularımızın üçü kadın, yedisi erkekti.

Tüm hastalarda hastalığın başlama yaşına ve bu dönemde ortaya çıkan ilk semptomlara bakılmıştır. Bu verilere göre hastalığın nörolojik veya hepatolojik patoloji şeklinde başladığı kabul edilmiştir. Böyle bir ayırım yaparken ellerde titreme, dengesizlik, inkoordinasyon gibi semptomlar nörolojik başlangıç lehine, sarılık, karında şişme, hal-sizlik gibi semptomlar hepatik başlangıç lehine kabul edilmiştir. Bun-

\* A.Ü. Tıp Fak. Gastroenteroloji Anabilim Dalı Uzman Asistanı

\*\* A.Ü. Tıp Fak. Gastroenteroloji Anabilim Dalı Doçenti

\*\*\* A.Ü. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Doçenti

\*\*\*\* A.Ü. Tıp Fak. Gastroenteroloji Anabilim Dalı Başkanı

dan sonraki hastalığın seyrine bakılarak, fizik muayene ve biokimyasal, histolojik tetkik sonuçlarına göre hastalarda 'hepatik', 'nörolojik' veya 'kombine hepatik- nörolojik' hastalık tasnifleri yapılmıştır. Fizik muayenede hepatosplenomegali, karında asit, atrofik karaciğer gibi bulgular karaciğer parankim hastalığı lehine değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme genellikle- yedi olgunun beşinde - karaciğer biopsisi ile teyid edilmiştir. Nörolojik hastalık tesbit edilen sekiz hastanın yarısında EEG de çekilmiştir. Fakat Wilson hastalığı için karakteristik bir EEG bulgusu olmadığı için (5), EEG traseleri tasnif dışı bırakılmıştır. Nörolojik defisitler ekstrapiramidal, serebellar ve kombine ekstrapiramidal- serebellar kategorilerine ayrılmıştır.

Ayrıca tüm olgularda psişik bozukluk, renal ve hematolojik hastalık varlığı araştırılmıştır. Yine tüm hastalarda Keyser-Fleischer halkasının olup olmadığına bakılmıştır.

Hastalarda Wilson hastalığı tanısı için Keyser-Fleischer halkası varlığı, serum bakır ve seruloplazmin, idrarda bakır tetkikleri esas olarak alınmıştır (tablo 1). Sadece nörolojik tutulumlu bir hastada Wilson hastalığı tanısı için Keyser-Fleischer halkasının varlığı şartı aranmıştır.

Tablo 1 : Wilson hasta grubunda diagnostik laboratuvar sonuçları.

	Ortalama değer	Hastalara göre dağılım	Yüzde
Serum bakırı	% 74ugr	8 hastada düşük 1 hastada normal	% 89
Serum seruloplazmini	% 15ugr % 15ugr	8 hastada düşük 1 hastada normal	% 89
İdrar bakırı	280 ugr/24h	6 hastada yüksek 3 hastada normal	% 67

## SONUÇLAR

On olgunun beşinin karaciğer, beşinin nörolojik semptomatolojiyle başladığı tesbit edildi. Hastaların takibinde beş hastada kombine karaciğer ve nörolojik sistem hastalığı, iki hastada karaciğer parankim hastalığı, üç hastada ise nörolojik sistem hastalığı gelişmiştir

Tablo 2 : Wilson hasta serisinde klinik seyir.

Olgu No.	Başlangıç şikayetleri	Sonuçtaki organ tutulması
1	Nörolojik	KC+SS
2	Hepatik	KC
3	Hepatik	KC+SS
4	Nörolojik	SS
5	Hepatik	KC+SS
6	Hepatik	KC+SS
7	Nörolojik	SS
8	Hepatik	KC
9	Nörolojik	SS
10	Nörolojik	KC+SS

KC : Karaciğer      SS : Sinirsistemi

Sadece karaciğer hastalığı veya kombine karaciğer-beyin hastalığı olan toplam yedi olgunun fizik muayene bulguları tablo 3'de gösterilmiştir. Görüleceği gibi yedi olguda splenomegali görüldü. Keyser-Fleischer halkası ise altı hastada gözlendi. Üç hastada karaciğer atrofik, üç hastada normal boyutta, bir hastada ise karaciğer büyük tesbit edildi. Dört hastada asit ve ödem vardı. Endoskopi yapılan üç hastada da özofagus varisi bulundu.

Tablo 3 : Hepatik formlu Wilson hastalarında fizik muayene bulguları- 7 hasta.

	Hasta sayısı	Yüzde
Splenomegali	7	100
Keyser Fleischer halkası	6	86
Karında asit	4	57
Atrofik karaciğer	3	43
Hepatomegali	1	14

Olgularımızın sekizinde sinir sistemi tutulumu gözlendi ve bunların beşinde karaciğer ve sinir sistemi tutulumu müşterekti. Hastalardan üçünde ekstrapiramidal, ikisinde serebellar, üçünde ise müşterek ekstrapiramidal ve serebellar belirtiler vardı.

Hastalardan ikisinde ileri dalak büyüklüğüne bağlı hipersplenizm bulguları tesbit edildi. Wilson hastalığıyla direkt ilgili hematolojik

anomali olan hemolitik anemiye ise hiç bir hastamızda görmedik. Yine renal patoloji hastalarımızda gözlenmedi.

Olgu grubunda semptomların başlama yaşı 9-40 arası olmak üzere 22 idi. Hastaların uzun takiplerinde ortaya çıkan sonuçlar ise tablo 4'de verilmiştir. Beş yıldır takip altında olan bir hastamız bu sürede iki defa karaciğer prekomasına girdi ve daha sonra kontrole gelmedi. Bir diğer hastamız da ilk tanı ve tedaviye başlama tarihinden bir yıl sonra karaciğer komasından kaybedildi. İki hastamız penisillamine tedavisi komplikasyonu olarak ortaya çıkan sık lökopeni nedeniyle düzenli penisillamine kullanmadı. Her iki hastada kontrollerde has-

Tablo 4 : Wilson hastalığı serimizde prognoz.

Hasta sayısı	Açıklama
Karaciğer koması	2 1 ve 5 yıldır tedavi altındaydılar
Tedavi komplikasyonu	2 5 yıllık tedavide sık lökopeni
Başarılı tedavi	3 2- 12- 15 yıldır takipteler
Eksitus	1 KC komasından, 1 yıldır tedavi altındaydı
Takip edilemeyen	3

talığın ilerlediği gözlemlendi- örnek olarak bu hastalardan birinde başlangıçta yokken beş yıllık takipte özofagus varisleri ortaya çıktı. İki, 12 ve 15 yıldır takip edilen üç olgumuz tedaviye iyi cevap verdi ve bunlar halen kontrollere gelmektedir. Bunlardan birinde kombine karaciğer ve sinir sistemi, diğer ikisinde pür sinir sistemi tutulumu vardır. Üç hastamız ise kontrollere gelmedi ve o nedenle takipleri yapılamadı.

## TARTIŞMA

On hastanın dokuzunda Keyser-Fleischer halkası tesbit edilmiştir. Nörolojik Wilson hastalığında Keyser-Fleischer halkası varlığı tanı için gerekli görülmektedir (1,3). Bu çok önemlidir, çünkü birçok nörolojik hastalıkta serum seruloplazmin düşük bulunabilmektedir (4). Bu tür olguların Wilson hastalığından kesin ayırımında Keyser-Fle-

ischer halkasının yokluğu yardımcı olmaktadır. Nitekim bu nedenle Nöroloji arşivinin taranmasında Wilson hastalığı ön tanılı iki olgu tasnif dışı bırakılmıştır. Hastalığın hepatik formunda ve asemptomatik olgularda Keyser-Fleischer halkası olmayabilir (1,2). Biz de hepatik formlu bir hastamızda Keyser-Fleischer halkasını tesbit etmedik. Keyser-Fleischer halkası hepatik formlu Wilson hastalığı için patogonomoik bir bulgu değildir, primer bilier siroz ve çok ender de olsa kronik aktif hepatit'de de korneal halka tesbit edilmiştir (3).

Serum seruloplazmin değerine dokuz hastamızda bakıldı ve sekizinde % 20 ugr'ın altında, sadece bir hastamızda normal değerde bulundu. Serum seruloplazmin Wilson hastalığı tanısı için çok değerli bir testtir ve hastaların takriben % 90'ında düşüktür (3,4). Seruloplazmin sadece Wilson hastalığında ömür boyu düşüktür, ama geçici olarak şiddetli karaciğer yetmezliğinde ve protein kaybına yol açan malnütrisyon, böbrek ve barsak hastalıklarında da düşük olabilir.

Hastalık on olgunun beşinde karaciğer, beşinde nörolojik semptomatolojiyle başladı ve takipte beş hastada kombine karaciğer ve nörolojik sistem hastalığı, iki hastada karaciğer parankim hastalığı, üç hastada ise nörolojik sistem hastalığı gelişti. Dobys ve arkadaşlarının (2) serilerinde hastalık 53 olgunun 25'inde (% 47) karaciğer, 28'inde (% 53) beyin hastalığı semptomları ile başlamış. Yine bu olgu grubunda zamanla salt karaciğer hastalığı on hastada (% 18,9), salt beyin hastalığı 19 hastada (% 35,8) ve kombine karaciğer beyin hastalığı 24 kişide (% 45,3) bulunmuş.

Wilson hastalığının hepatik formu üç şekilde olmaktadır. (1,7,11) : fulminan hepatit, kronik hepatit, postnekrotik siroz. Serimizde karaciğer prezentasyonlu yedi olgunun beşinde yapılan karaciğer biopsisinde karaciğer sirozu tesbit edildi. Asit ve ileri splenomegalili bir hastada karaciğer biopsisi yapılmamıştı, buna karşılık atrofik karaciğer, asit, splenomegali muayene bulguları olan bir olguda ise karaciğer biopsisi dört defa denenmesine rağmen yeterli materyel elde edilememişti. Bu bulgularla yedi olgu da karaciğer sirozu kabul edilmiştir.

Yine bu yedi hastada da portal hipertansiyon bulguları vardı. Dobyns ve arkadaşları (2) ise 34 karaciğer hastasının ancak 20'sinde portal hipertansiyon bulguları bulmuşlardır. Bu durumu hastalarımızdaki karaciğer lezyonunun ileri dereceye ulaştığı şeklinde değerlendirmek uygun olur. Wilson hastalığının neden olduğu kronik hepatit, spesifik ve efektif tedavinin mümkün olduğu bir hastalık kabul

edilmektedir (12). Bilindiği gibi Wilson hastalığında bugün kabul edilen spesifik tedavi, hastalara bir kupriüretik ajan olan D-penisillamine'in genelde ömür boyu verilmesidir (6,11,14,14,17). Bununla birlikte D-penisillamine tedavisine ideal olarak fonksiyonel bozukluk başlamadan, ama bu genelde mümkün olmayacağı için, en azından irreverzibl karaciğer veya beyin strüktürel hasarı gelişmeden başlanmasıdır (1). Nitekim, karaciğer yetmezliği geliştikten sonra şelasyon tedavisine cevap genelde düş kırıcıdır (8). Ölen olgumuzda da (olgu no. 5) tedaviye başlandığı dönemde atrofik karaciğer vardı, yani ileri strüktürel hasar söz konusuydu, bu nedenle penisillamine tedavisine rağmen hasta bir yılda karaciğer komasından ölmüştür.

Wilson hastalığında prognoz, hastanın tanı anındaki yaşına, semptomlarına ve doku hasarına bağlıdır (14). Yukarıda bahsedilen ideal durum olan fonksiyonel bozukluk başlamadan tedavi imkanı, Wilson hastalarının asemptomatik homozigot kardeşleri için söz konusudur. Bu kişilere koruyucu hekimlik hizmeti yapmak söz konusudur, çünkü hastalık meydana gelmeden tanı konduğu takdirde, tüm klinik belirtilerin gelişmesinin önleneceği bildirilmiştir (1).

Dosyaların incelenmesinde bazı indeks olguların kardeşlerinde Wilson hastalığı anamnezi alınmıştı, fakat diğer kardeşlerin asemptomatik Wilson hastalığı yönünden taranmasına ait bir kayda rastlanmadı. Çocuk doğum oranının çok yüksek olduğu ülkemizde, indeks hastanın çok sayıda kardeşinin olması bekleneceğinden, bu kardeşler arasındaki asemptomatik homozigot Wilson olgularının tesbitinin çok önemli olduğu kanısındayız. Bu tür olguların ortaya çıkartılmasında Keyser-Fleischer halkası aranması, kanda seruloplazmin ve idrarla bakır tetkiklerinin yapılması yeterli olabilmektedir (1).

Bu arada Nazer ve arkadaşlarının (8), hastaların bilirubin, SGOT ve protrombin zamanı değerlerine göre önerdikleri prognostik indeks sistemi hastalarımıza uygulandığında, hiç bir hastamız, prognozu kötü gruba girmemesine rağmen, hastalarımızdan biri karaciğer komasından ölmüş, bir diğer hastanın, belirtildiği gibi iki defa karaciğer prekomasına girdikten sonra izi kaybedilmiştir. Bu indeksin bizim olgularımızda geçerli olmadığı görülmüştür.

Wilson hastalığında başlangıç semptomlar genelde non-spesifiktir ve tanı, dolayısıyla tedaviye başlamada gecikme sıktır. Örnek olarak çocukluta geçirilen sarılık atakları viral hipatit'e bağlanmakta ve alta yatan kronik karaciğer hastalığı genelde atlanmaktadır (8). Kara-

ciğer veya kombine karaciğer beyin hastalığı gelişmiş olan yedi hastamızın bu yönden anamnezleri ilginçtir. Yukarda bahsi geçen, iki defa karaciğer prekomasına giren hastamıza tanı 29 yaşında konmuş, ama anamnezinde 14 yaşında sarılık geçirdiği tesbit edilmiştir. Asit ve ileri derecede splenomegali ile 26 yaşında tanı konan bir başka hastamızın üç yıl önce, nihayet 33 yaşında tanı konup, iki yıl sonra karaciğer komasından kaybedilen olgumuzun yedi yaşında sarılık geçirdiği anlaşılmıştır. Bu üç hastanın geçirilmiş sarılık ataklarının Wilson hastalığı ile bağlantılı olabileceği düşünülürse, o dönemde tanı konması halinde prognozun bu olgularda çok farklı olacağı açıktır.

İki hastamızda penisillamine tedavisine gelişen lökopeni nedeni ile ara verilmiştir (1 ve 2 no.lu olgular). Her iki olgumuz da beş yıl takip edilmiştir. Bu sürede muhtemelen düzensiz penisillamine kullanımı sonucu hastalardan birinde başlangıçta olmamasına karşılık beş yıllık takipte zamanla özofagus varisi geliştiği saptanmıştır. Sonuç olarak iki hastada da kötüye gidiş olmuştur. Literatürde de düzenli penisillamine tedavisine ara vermenin çok olumsuz sonuçlarından bahsedilmektedir (17). Bu durum akla alternatif tedavi imkanlarını getiriyor. Yeni bir ilaç olarak kullanılmaya başlanan trientine'in henüz hem temini güç, hem de yan etkilerinden bahsedilmektedir (15). Buna karşılık barsaktan bakır emilimini inhibe ederek etkili olan çinko sülfat'ın (6,13), hem temini kolay, hem yan etkisi azdır. Bu ilacın Wilson hastalığında olumlu etkisinden bahsedenler (6,13) yanında, faydasını pek gözlemiyenler de vardır (16). Bu arada Hollanda'da 25 yıldır çinko sülfat tedavisi altında ve iyi durumda olan bir olgu da bildirilmiştir (6). Kontrollü çalışmalarla değeri daha iyi anlaşılacak olan bu ilacın yine de D-penisillamine'e cevap alınmayan veya bu ilacı kullanamayan hastalarda denenmesinde görüş birliği vardır (6, 13,16).

Serimizde olmıyan fülminan Wilson hastalığı ender görülür ve sıklıkla belirgin intravasküler hemolizle birlikte (1,7,10). Genelde fatal seyirli bu antitede literatürde bildirilen olgu sayısı 20'yi geçmemektedir. Tanımındaki önemli laboratuvar bulguları yüksek bilirubin seviyesine karşılık, transaminaz'ların az yükselmesi ve serum bakırının diğer Wilson tiplerinin aksine yüksek bulunmasıdır (7). Şimdiye kadar bu tür sadece bir olgu heterotopik karaciğer transplantasyonu ile hayatta kalmıştır (9).

Kronik hepatit için ise söylenecek şudur : Wilson hastalığı nadir bir etyolojik faktördür, ama spesifik ve efektif tedavi mümkün ol-

duğundan, 30 yaşın altındaki HBsAg (—) kronik hepatit'li her hasta-da Wilson hastalığı olasılığı düşünülmelidir (1,12).

Olgularımızın beşinde kombine karaciğer ve sinir sistem tutulması üzere sekizinde sinir sistemi tutulumu vardı. Hastalardan üçünde ekstrapiramidal, ikisinde serebellar, üçünde ise hem ekstrapiramidal, hem serebellar belirtiler vardı.

Dobyns ve arkadaşları (2) da 44 olgunun % 24'ünde ekstrapiramidal, % 14'ünde serebellar, % 39'unda ekstrapiramidal ve serebellar tutulum tesbit etmişlerdi. Ayrıca % 21 olguda pseudobulber belirtiler de gözlemişler ki, bizim serimizde rastlanmadı.

Wilson hastalığında ölüm genelde karaciğer komasından veya kanayan özofagus varislerinden olmaktadır (11). Yukarıda da bahsedildiği üzere bir olgumuz karaciğer komasından kaybedilmişti. Wilson hastalığında karaciğer kanserinin, diğer kronik karaciğer hastalarına göre daha nadir geliştiği dikkati çekmiştir. Bugüne kadar bildirilen dört olgu vardır (18). Türkiye'de de Wilson sirozuna sekonder gelişmiş hepatomaya ait bir yayına rastlamadık. Wilson hastalığında karaciğerde biriken fazla bakırın -sıçanlarda gösterildiği üzere- karaciğer kanseri gelişimini önlediği düşünülmektedir. Nitekim literatürdeki bir olguda bakır seviyesi D-penisillamine tedavisiyle normale döndükten sonra hepatoma geliştiği anlaşılmıştır (18).

Sonuç olarak Wilson hastalığı ile ilgili şu noktaları tekrar vurgulamakta yarar görülmüştür :

1 — Wilson hastalığında ideal olan, fonksiyonel bozukluk gelişmeden, yani çok erken dönemde tedaviye başlamaktır.

2 — Wilson hastalarının asemptomatik homozigot kardeşlerinin araştırılıp bulunması halinde, koruyucu hekimlik anlamındaki bu ideal tedaviyi yapmak mümkündür. Bu konunun ülkemiz için çok önemli olduğu kanısındayız.

3 — Kronik aktif hepatit'in etyolojisinin tetkikinde, efektif tedavi imkanı nedeniyle Wilson hastalığı mutlaka gözönünde tutulmalıdır.



**ÖZET**

Hastanemiz Gastroenteroloji kliniğinde son 15 yılda ve Nöroloji kliniğinde son on yılda Wilson hastalığı tanısı almış toplam on olgu retrospektif olarak incelendi.

On olgunun yarsının hepatik, yarsının nörolojik semptomatolojiyle başladığı, sonuçta ise beş olguda kombine karaciğer ve sinir sistemi hastalığı, üç hastada yalnız sinir sistemi, iki hastada ise karaciğer hastalığı geliştiği gözlenmiştir.

Muntazam kontrollere gelen yedi olgunun incelenmesinde, üç hastanın penisillamine tedavisine iyi cevap verdiği gözlendi ve bunlardan ikisinde sadece sinir sistemi tutulumu vardı. Özellikle karaciğer tutulumu olan olgularda tanı ileri strüktürel hasar geliştikten sonra konduğu için, tedaviden iyi sonuç alınamamıştır.

Wilson hastalığında ideal olan, fonksiyonel bozukluk gelişmeden tedaviye başlamaktır. Bu yönden Wilson hastalarının asemptomatik homozigot kradeşlerinin ortaya çıkartılması gereği vurgulanmıştır. Yine 30 yaşın altındaki HBsAg (—) kronik hepatit olgularının etyolojik tanısında Wilson hastalığı göz önünde tutulmalıdır.

**SUMMARY****Wilson disease and its clinical spectrum.**

This report retrospectively describes 10 patients for whom the diagnosis of Wilson's disease were made in the last ten years in the departments of gastroenterology and neurology of our hospital.

Half of the cases presented with hepatic and the other half with neurologic symptomatology. Eventually five cases developed mixed hepatic and brain disease, three cases developed brain and two cases hepatic disease. Of the seven patients with regular controls three patients had a good response to penicillamine treatment and two of them had brain disease. Especially in cases of hepatic involvement the diagnosis was made after severe hepatic damage and this cases yield no good response from treatment.

All the clinical manifestations of Wilson's disease can be prevented if the disease is diagnosed before functional impairment occurs. For this reason we believe that it is very important to select the asymptomatic homozygote sibling of index cases. Also in the evaluation of HBsAg (—) chronic hepatitis cases under 30 years old the possibility of Wilson's disease should always be checked.

## LİTERATÜR

1. Cartwright GE : Diagnosis of treatable Wilson's disease, N Eng J Med 298 : 1347, 1978.
2. Dobyns WB, Goldstein NP, Gordon H : Clinical spectrum of Wilson's disease, Mayo Clin Proc 54 : 35, 1979.
3. Fleming CR ve ark. : Pigmented corneal rings in non-Wilsonian liver disease, Ann Intern Med 86 : 285, 1977.
4. Gibbs K ve Walshe JM : A study of the caeruloplasmin concentrations found in 75 patients with Wilson's disease, their kinships and various control groups, Q J Med 48 : 447, 1979.
5. Hansotia P, Harris R, Kennedy J : EEG changes in Wilson's disease Electroenceph Clin Neurophysiol 27 : 523, 1969.
6. Hoogenraad TV, Van den Hamer CJA, Van Hatum J : Effective treatment of Wilson's disease with oral zinc sulphate : two case reports, Br Med J 289 : 273, 1984.
7. McCullough AJ ve ark. : Diagnosis of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure, Gastroenterology 84 : 161, 1983.
8. Nazer H ve ark. : Wilson's disease : clinical presentation and use of prognostic index, Gut 27 : 1377, 1986.
9. Rakela J ve ark : Fulminant Wilson's disease treated with post-dilution hemofiltration and orthotopic liver transplantation, Gastroenterology 90 : 2004, 1986.
10. Roche-Sicot J ve Benhamon JP : Acute intravascular hemolysis and acute liver failure associated as a first manifestation of Wilson's disease, Ann Intern Med 86 : 301, 1977.
11. Sherlock S : Disease of the liver and biliary system, Blackwell Scientific Publications, seventh edition, 1985, s 373.
12. Sternlieb I ve Scheinberg IH : Chronic hepatitis as a first manifestation of Wilson's disease, Ann Intern Med 76 : 59, 1972.
13. Van Caillie-Bertrand M ve ark : Oral zinc sulphate for Wilson's disease, Arch Dis Child 60 : 656, 1985.
14. Van Caillie-Bertrand M ve ark : Wilson's disease : assessment of D-penicillamine treatment, Arch Dis Child 60 : 652, 1985.
15. Walshe JM : Treatment of Wilson's disease with trientine dihydrochloride, Lancet i : 643, 1982.
16. Walshe JM : Treatment of Wilson's disease with zinc sulphate, Br Med J 289 : 558, 1984.
17. Walshe JM ve Dixon AK : Dangers of non-compliance in Wilson's disease, Lancet i : 845, 1986.
18. Wilkinson ML, Portmann B, Williams R : Wilson's disease and hepatocellular carcinoma : possible protective role of copper, Gut 24 : 767, 1983.