

# ÇOCUK PSIKİYATRİSİNDE RUTİN BİYOKİMYA TETKİKLERİNİN ÖNEMİ OLGU SUNUMU: WILSON HASTALIĞI

Özge METİN \*, Fevziye TOROS \*\*

## ÖZET

Wilson Hastalığı nadir görülen otozomal resesif kalıtılan bir bakır (Cu) metabolizması bozukluğudur. Wilson Hastalığının kliniği nadiren 5 yaşından önce kendini gösterir. Hastalar tipik olarak 10-40 yaşları arasında hepatik, nörolojik ya da psikiyatrik semptomlarla başvururlar. Çalışmamızda psikiyatrik semptomlarla Mersin Üniversitesi Çocuk Psikiyatrisi bölümüne başvuran 7 yaşındaki erkek olguda DSM-IV (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı) tanı ölçütleri kullanılarak dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı konulmuştur. Psikofarmakolojik tedavi öncesi yapılan temel biyokimya test sonuçlarında karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanmış, çocuk hastalıkları bölümü tarafından yapılan karaciğer biyopsisi sonucunda Wilson hastalığı tanısı konulmuştur. Wilson nedeni ile uygulanan şelasyon tedavisi sonucunda olgumuzdaki DEHB belirtileri azalmış ve psikofarmakolojik tedaviye ihtiyaç kalmamıştır. Bu olgu; bizlere tedavi öncesinde yapılan temel biyokimyasal testlerin önemli olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** Wilson hastalığı, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, bakır

**SUMMARY: IMPORTANCE OF ROUTINE BIOCHEMICAL STUDY IN CHILD PSYCHIATRY CASE REPORT: WILSON'S DISEASE**

Wilson's Disease is a rare autosomal recessive inherited disorder of copper metabolism. Its symptoms rarely appear before the age of 5 years. Patients present with liver, neurological, or psychiatric symptoms typically between the ages of 10 and 40. The reported case was a 7 years old boy who applied to Child and Adolescent Psychiatry Department at Medical Faculty of Mersin University with psychiatric symptoms who had been diagnosed as attention deficiency hyperactivity disorder (ADHD) with using DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) diagnostic criteria. Before psychopharmacological treatment the patient's biochemical laboratory results and other investigations were demanded. After the hepatic enzyme dysfunction were detected, the case was consulted by the pediatry department. The patient was diagnosed as Wilson's Disease after the hepatic biopsy. In this case, psychiatric symptoms were reduced after chelation therapy and the patient didn't need psychopharmacological therapy. This case shows us that using main biochemical tests may be necessary before the psychopharmacological therapy.

**Key words:** Wilson's disease, attention deficit hyperactivity disorder, copper.

## GİRİŞ

Wilson hastalığı nadir görülen otozomal resesif olarak kalıtılan bir bakır (Cu) metabolizması bozukluğudur. İlk olarak 1912'de Dr.Kinnear Wilson tarafından ilerleyici nörolojik tutulum, kronik karaciğer hastalığı ve korneal değişiklikler ile giden ailesel bir hastalık olarak tanımlanmıştır (Roberts ve Cox 1998, Wilson 1912).

Hastalığın yaygınlığı 1/30.000, taşıyıcı sıklığı 1/90'dır (Gollan ve Gollan 1998, Gow ve ark. 2000, Roberts ve Cox 1998, Scheinberg ve Sternlieb 1984). Hastalığın görülme sıklığı milyonda 15-30 olarak bildirilmektedir (Gollan ve Gollan 1998). Wilson hastalığının geni kromozom 13'ün uzun kolunda yerleşik ATP7B genidir (Dening ve Berrios 1989, Gow ve ark. 2000, Roberts ve Cox 1998). ATP7B geni tarafından kodlanan membrana bağlı Cu bağ-

layan P tipi ATPaz aktivitesine sahip Wilson proteini (WND proteini) bakırın hem hücre içi, hem de safrayla atılımı sayesinde hücre dışı düzeyinin dengelenmesinde rol oynar (Strausak ve ark. 2001, Woimant ve ark. 2006). ATP7B genindeki mutasyonlar hastalığın geniş bir genotipik ve fenotipik varyasyonlarından sorumludur (Woimant ve ark. 2006).

Hastalığın karaciğer başta olmak üzere, santral sinir sistemi (SSS), kornea, böbrekler, iskelet sistemi ve diğer organlarda yoğun bakır birikimine bağlı olduğu bilinmektedir (Brewer 2000, Özkan 2005, Roberts ve Cox 1998). Hastalar tipik olarak 10-40 yaşları arasında hepatik, nörolojik ya da psikiyatrik semptomlarla başvururlar (Brewer 2000).

En önemli laboratuvar özellikleri azalmış serum seruloplazmini (<0.20g/l) ve artmış 24 saatlik üriner bakır (>100 µg/24h) atılımıdır. Tanı karaciğer-

\*\* Araş. Gör. Dr., Mersin Üniv. Tıp Fak., Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin.

\* Doç. Dr., Mersin Üniv. Tıp Fak., Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin.

den alınan biyopsi örneğinin kuru ağırlığındaki bakır oranının 250µg/g'dan fazla olmasıyla doğrulanabilir (Gaffney ve ark. 2000, Gow ve ark. 2000, McDonald ve Lake 1995). Bakırdan fakir diyetin yanı sıra şelasyon tedavisi esastır. Şelasyon tedavisinde kullanılan temel ajan penisilamindir (McDonald ve Lake 1995).

Wilson Hastalığındaki serebral patoloji çoğunlukla lentiküler nükleus (pallidus ve putamen)'u etkilemekle beraber kaudat nükleus, talamus, serebellar nükleuslar ve beyaz cevhere de yayılabilmektedir (Ring ve Serra-Mertes 2002). Cu katekolamin sentezinde kritik enzim olan ve dopamini noradrenaline dönüştüren dopamin β hidroksilaz enziminin yapısına girer (Strausak ve ark. 2001). Artmış bakır düzeylerinin katekolamin enzim sistemleri üzerine toksik etkisi sonucunda bazal ganglionların etkilenmesiyle nöropsikiyatrik semptomlar ortaya çıkmaktadır (McDonald ve Lake 1995). Bakır ayrıca oksidatif strese hücresel cevapta önemli rol oynayan antioksidanlara karşı savunmayı sağlayan süperoksit dismutaz enziminin kofaktörü olduğu için serbest radikallerin oluşturduğu hasardan hücreyi korumakta önemli bir rol oynar. Cu hücre metabolizmasında ve serbest radikal hasarına karşı hücrenin korunmasında rol alan önemli bir enzim olan sitokrom c oksidaz'ın da yapısında bulunur. Mitokondriyel hasar da sinir hücrelerinin yıkımında önemli rol oynar. Cu birikimi hücrenin antioksidan mekanizmalarını bozarak oksidatif hasar sonucu hücre ölümüne yol açar. Bakırın kendisi de toksik oksijen ürünlerinin oluşumuna yol açarak hücre hasarına neden olabilir (Strausak ve ark. 2001, Rossi L ve ark. 2004). Cu birikimi katekolamin dengesini etkileyerek ve bazal gangliolar üzerine olan toksik etkisi ile olgumuzda DEHB semptomlarına yol açmış olabilir.

Wilson hastalığında nörogörüntüleme çalışmaları bulguları afferent nigrostriatal dopaminerjik projeksiyonları (dopamin taşıyıcısı kaybı) ve efferent nigrostriatal projeksiyonları (striatumda D2 reseptör kaybı) içeren karmaşık bir patogenezi önermektedir (Portala ve ark. 2001).

Hastaların yaklaşık %40-50'sinde klinik, ilk olarak santral sinir sistemi etkilenmesiyle ortaya çıkar (Benhamla ve ark. 2007). Hastaların yaklaşık % 10-20'si sadece psikiyatrik semptomlarla ortaya çıkar (Kulaksızoğlu ve Polat 2003, Shanmugiah ve ark. 2008, Benhamla ve ark. 2007).

## OLGU

Anasınıfında eğitim gören 01.01.2000 doğumlu erkek olgu, 22.12.2006 tarihinde Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine annesi tarafından arkadaşları ile geçimsizlik yakınmasıyla getirildi.

**Öykü:** Çocuğun annesinden alınan öyküden, küçüklüğünden beri çok hareketli olduğu, banyo yaparken bile oturmadığı, kendisini frenleyemediği, düşünmeden hareket ettiği, akranlarına fiziksel zararlar verdiği (oyuncak atma, ısırma), aklına geleni yaptığı, düşünmeden hareket ettiği, hep kendisinin dediği olsun istediği, öfke kontrolünde güçlük çektiği, çok çabuk sinirlendiği ve bağırarak oynadığı öğrenildi. Öğretmen değerlendirmelerinde; sakin etkinliklerde hareket etme isteği olduğu, hareketli etkinliklerde kurallara uymadığı, sürekli lider olmak istediği, faaliyetlerde çabuk sıkıldığı bildirildi.

**Özgeçmiş:** Gebelik sürecinde anne düşük tehdidi dışında tıbbi sorun yaşamamış. Olgu zamanında, normal vajinal yol ile 3800 gr ağırlığında doğmuş. Olgunun doğum sonrası asfiksi öyküsü mevcut. Psikomotor gelişiminde gerilik olmayan olgumuz (yürüme 1 yaş, konuşma 13 ay, tuvalet eğitimi 18 ay) ailenin tek çocuğu olarak büyütülmüş.

**Soygeçmiş:** Anne ve baba arasında 2. dereceden akrabalık var. Ailede bilinen ruhsal hastalık ve karaciğer hastalığı öyküsü yok.

**Ruhsal muayene:** Olgu yaşında gösteren, oyuncaklara ilgili bir okul öncesi çocuğuydu. Dışa vuran davranışlarında; konuşurken oturmadığı, ayakta olduğu, odanın içinde sürekli hareket halinde olduğu gözlemlendi. Konuşma hızı olağan, içeriği bilişsel düzeyi ile uyumluydu. Düşünce içeriğinde; mutlu bir çocuk olduğu, sınıfta en hareketli çocuk olduğu, en sevdiği çizgi film karakterinin örümcek adam olduğu vardı. Algı bozukluğu yoktu. Bellek ve yönelimi normaldi.

Ruhsal muayene sonucunda DSM-IV tanı ölçütlerine göre hiperaktivite bulgularından 5 tanesini (çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur, çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar, çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşuşturup durur ya da tırmanır, çoğu zaman, sakin bir biçimde, boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama

zorluğu vardır, çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır), dürtüsellik bulgularından 1 tanesini (çoğu zaman sırasını bekleme güçlüğü vardır), dikkat eksikliği tanı ölçütlerinden 2 tanesini (çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağılır, çoğu zaman dikkati dış uyarılarla kolaylıkla dağılır) karşılayan olguda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; hiperaktivitenin önde geldiği tip tanısı düşünüldü (APA 1994). Anasınıfı döneminde olduğu için psikostimulan desteğinden önce dürtü ve öfke denetimine yönelik risperidon ile tedaviye başlanmasına karar verildi. Tedavi öncesi rutin biyokimya tetkikleri istendi.

#### Laboratuvar sonuçları:

Rutin biyokimya tetkiklerinde ALT: 53,28 (<36 U/L), AST: 95,98 (<29 U/L) yüksekliği saptandı. Özgeçmişinde anne-baba arasında 2. dereceden akrabalık öyküsü bulunduğu için tedaviye başlanmadan karaciğer fonksiyon testlerindeki yüksekliğin değerlendirilmesi için Çocuk Hastalıkları Anabilim dalından konsültasyon istendi. Karaciğer enzimlerinin yüksekliğinin nedeninin araştırılması sırasında istenen tetkikler sonucunda; seruloplazmin: <0,090 g/l (normal aralığı: 0,16-0,36 g/l), 24 saatlik idrarda Cu: 49,20 ug/24 saat (3-35 ug/l), GGTP: 37,89 U/l (<17 U/L ) saptanan olguda 'Wilson Hastalığı' düşünüldüğü bildirildi. 2007 yılı boyunca da şikayetleri aynen devam eden hastanın ailesinin kendi isteği ile başvurduğu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Bölümünde 2008 Mayıs ayında karaciğer biyopsisi yapıldığı ve sonucunda Wilson Hastalığı tanısı konulduğu öğrenildi.

#### Seyir:

Tanı sonrasında 2008 Mayıs ayında çocuk hastalıkları uzmanı tarafından D-penisilamin (2x300 mg), Çinko-sülfat (2x50 mg) ve Benexol tablet (1x1/2 mg) tedavisi başlandı. Yapılan beyin manyetik rezonans (MR) ve abdominal ultrasonografi tetkikinde patoloji saptanmadı. 10.07.2008 tarihinde çocuk psikiyatrisi polikliniğinde yapılan kontrol muayenesinde Mayıs ayında Wilson Hastalığı nedeni ile tedavi almaya başlayan olgunun annesi hiperaktivitesinin kısmen ev ve okulda azaldığını, arkadaş ilişkilerinde yaşadığı sorunların devam ettiğini, evde artık sorun yaşamadıklarını ifade ederken, öğretmeninden alınan bilgiye göre; otururken bile kıpır kıpır olduğu, sınıf içi ve dışından

öğrencileri rahatsız ettiği, kavgacı olduğu, arkadaş gruplarına alınmadığı, zil çaldığı zaman en önde onun çıktığı, davranışlarını kontrol etmekte güçlük yaşadığı, ders yaparken eksik harf bıraktığı, aceleci ve telaşlı olduğu, etkinliklerini hep yarım bıraktığı, okuma aktivitelerinde dikkatinin dağınık olduğu, dikkatini uzun süreli toplayamadığı öğrenildi. Herhangi bir tedavi başlanmadı. Şelasyon tedavisinin ilerleyen dönemlerinde etkisinin beklenmesi planlandı. 15.10.2008'deki kontrol muayenesinde D-penisilamin 2x300, Benexol tb 1x1/2, Zinco şurup 2x50 tedavilerini almakta olan olgunun annesi D-penisilamin kullanırken durgun olduğunu, kullanmadığı zamanlarda aşırı hareketli olduğunu ifade etti. Akademik başarısının iyi olan olgunun arkadaşları ile yaşadığı problemler devam etmekteydi. Öğretmen formunda diğer öğrencilere el ve kol hareketleri ile zarar verdiği, çok hareketli olduğu, arkadaşlarına kötü sözler söylediği, öğrencilerden sürekli şikayet geldiği, dikkat dağınıklığı olduğu belirtilmekteydi. Ekim 2008'den beri kontrol randevularına gelmeyen hasta Temmuz 2009'da tekrar başvurmuştu. Annesinden alınan bilgiye göre ilkokul 3'e geçen hastanın akademik başarısı iyiydi. Ancak hiperaktivitesi devam ediyordu. Şelasyon tedavisi ile sadece öfke kontrolü ve arkadaş ilişkileri bir miktar daha iyi hale gelmişti. Son 1,5-2 aydır motor tikleri başlamıştı (göz kırpma, boyun germe, omuz silkme, burun çekme). Çocuk bu hareketleri istemeden yaptığını, farkına varmadığını ve bunlardan rahatsız olmadığını, arkadaşlarının onu kabullenmesinin onu mutlu ettiğini ifade etti. Öğretmeni arkadaş ilişkilerinin daha iyi olduğunu, derste dikkatinin çabuk dağıldığını ifade ediyordu. Bazal ganglion tutulumuna bağlı olabileceği düşünülen bu tabloyu aydınlatmak amaçlı kontrol beyin MR görüntülemesi istendi. Bundan sonraki süreçte tikleri işlevselliği etkilemediği için tedavi başlanması planlanmamakla beraber MR sonucunun seyirde olabileceklerle ilgili bizi aydınlatacağını düşünülmektedir.

#### TARTIŞMA

İlk başvuru semptomları psikiyatrik olan olgumuzla paralel olarak Wilson Hastalığı olan olgularda günümüze kadar yapılan araştırmalarda da bu olguların önemli kısmında ruhsal sorunların görülebileceği bildirilmiştir. Akil ve arkadaşları (1992)'nin yapmış olduğu bir çalışmada; 5'i asemptomatik olan, 37'si semptomatik tedavi görmekte

olan 42 Wilson hastasının kayıtları gözden geçirilmiş ve semptomatik olguların %64.8'inde ilk başvuru sırasında psikiyatrik semptomların olduğu saptanmıştır. Olgularda en sık %45.9 oranında kişilik değişiklikleri (özellikle iritabilite ve agresyon), ikinci olarak %27 oranında depresyon saptanmıştır (Akil ve ark. 1992). Scheinberg ve Sternlieb (1995) Wilson hastalığı olan olguların hastalıklarının herhangi bir döneminde organik demans, psikoz, psikonöroz, bazen kanun dışı davranışa kadar uzanan dürtüsellekle karakterize davranış bozukluklarından bir ya da daha fazlasından yakındıkları belirtmiştir (Scheinberg ve Sternlieb 1995). Akil ve Brewer (1995)'in çalışmasında ise Wilson hastalarının 1/3'ünde ilk olarak psikiyatrik ve davranışsal anormalliklerin olduğu belirtilmiş ve ortaya çıkan psikiyatrik tabloları kişilik değişiklikleri, afektif bozukluklar, psikoz, bilişsel bozulma ve diğer olmak üzere 5 grupta sınıflanmışlardır. Davranışsal ve kişilik değişiklikleri ve afektif bozuklukların Wilson hastalığının en yaygın psikiyatrik görünüşleri olduklarını belirtmişlerdir (Akil ve Brewer 1995). Dening (1985) de Wilson Hastalığında görülen psikiyatrik semptomları 4 kümeye ayırmış (afektif, davranışsal/kişilik, şizofreni benzeri, bilişsel) ve en sık afektif ile davranışsal/kişilik semptom kümelerinin görüldüğünü bildirmiştir (Dening 1985). Yazın bilgileriyle uyumlu olarak olgumuzda görülen hiperaktivite, dürtüsellik, agresyon, iritabilite semptomlarını en sık görüldüğü bildirilen afektif ve davranışsal/kişilik semptom kümeleri içerisinde değerlendirilebilir. Dening ve arkadaşları (1989) 195 Wilson hastasıyla yaptıkları çalışmada; olguların %51'inin psikopatolojik özelliklere sahip olduğunu, %20'sinin Wilson tanısı almadan önce bir psikiyatrist tarafından değerlendirildiğini bildirilmiştir (Dening ve Berrios 1989). Olgumuz da Wilson tanısı almadan önce psikiyatrik semptomlarla kliniğimize başvurmuştur.

Olguda başvuruda ve izleminde herhangi bir psikotik bulgu saptanmamıştır. Bununla beraber birkaç olgu sunumu ile sınırlı olmakla beraber Wilson hastalarında sık olmamakla beraber görülebilecek şizofreni benzeri psikoz tabloları da ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir (Dening ve Berrios 1990).

Lin ve arkadaşları (2006) tarafından bildirilen olgumuza benzer bir olguda 1 yıldır hiperaktivite, yetersiz uyku, hırçnlık, dikkatini toplamakta güçlük, oturması gereken durumlarda oturamama,

öfkelerini kontrol edememe, evde şiddet uygulamaya eğilim şikayetleri olan 10 yaşındaki erkek çocuğa çekilen elektroensefalografi (EEG) sonucu bilateral sentroparyetal ve oksipital bölgelerde fokal epileptiform aktivite saptanması üzerine ilk olarak DEHB ve epilepsi tanılarıyla karbamazepin tedavisi başlanmış, olgunun takibinde şiddete eğilimle beraber hırçnlıkta giderek artış olması üzerine yapılan beyin MR görüntüleme çalışması sonrası bilateral bazal ganglionlarda anormal yoğunluk artışı saptanması üzerine Wilson Hastalığından şüphelenilmiş, sonrasında yapılan D-penisilamin challenge testi ile tanı desteklenmiş. Olguda penisilamin, vitamin B6, çinko desteği tedavileri ile 1 yıllık izlem sonucunda özgül olmayan nöropsikiyatrik bulgularının azaldığı, annesiyle daha iyi bir iletişim içinde olduğu, şiddet eğiliminin azaldığı gözlenmiş (Lin ve ark. 2006). Başka bir yayında da psikiyatrik semptomların şelasyon tedavisine başlandıktan sonraki 1-2 yıl içinde gerilediği ifade edilmiştir (Srinivas K. ve ark. 2008).

Wilson Hastalığında, ruhsal ve davranışsal anormallikler değişik sıklıkta görülebilir (Shanmugiah ve ark. 2008). Fobiler, depresyon, kompulsif davranışlar, agresif veya anti-sosyal davranışlar, anksiyete, bilişsel bozukluklar, kişilik bozuklukları, psikotik bozukluklar ve labil duygudurum, disinhibisyon gibi affektif değişiklikler görülebilir (Kulaksızoğlu ve Polat 2003, Kumawat ve ark. 2007, Roberts ve Cox 1998). Sıklıkla karşılaşılan mizaç problemleri kendisini temper tantrum, duygusal dalgalanmalar, sık ağlama, depresyon veya bazen manik davranışla gösterebilir.

Psikiyatrik tanı Wilson hastalarının tedavisinde henüz bir uzlaşma sağlanamamıştır. Psikiyatrik semptomlar sıklıkla geleneksel psikiyatrik tedaviye zayıf bir yanıt vermektedir. Psikiyatrik tedavinin yan etkisinin Wilson Hastalığında gelişen nörolojik semptomlardan ayrımı güç olabilir. Atipik antipsikotikler ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkilerinin daha az olması nedeni ile Wilson'un affektif ve psikotik semptomlarının tedavisinde kullanılabilirler (Kulaksızoğlu ve Polat 2003).

Hayat boyu sürecek etkin şelatör tedavi ile hastalığın ilerlemesi hatta ölüm bile önlenemez (Pfeiffer 2007). Etkin şelatör tedavisi ile çoğu hasta iyileşir ve normal olarak yaşayabilir.

Bu da erken tanı ve tedavinin çok önemli olduğunu işaret etmektedir (Brewer 2000, Huster ve ark. 2005, Roberts ve Cox 1998, Woimant ve ark. 2006).

Sonuç olarak bu olgu bize çocuk psikiyatrisinde ruhsal bozukluğu saptanan olgularda ilaç tedavisine başlanmadan önce yapılacak temel biyokimya kontrollerinin önemli olduğunu düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

American Psychiatric Association (1994) *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, (DSM-IV)*, American Psychiatric Association, Washington DC.

Akil M, Schwartz JA, Dutchak D ve ark. (1992) The psychiatric presentations of Wilson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 4(3): 349-350.

Akil M, Brewer GJ (1995) Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's Disease. *Adv Neurol* 65:171-8.

Benhamla T, Tirouche YD, Abaoub-Germain A ve ark. (2007) The onset of psychiatric disorders and Wilson's disease. *Encephale* 33(6): 924-932.

Brewer GJ (2000) Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 223(1): 39-46.

Dening TR (1985) Psychiatric aspects of Wilson's disease. *Br J Psychiatry* 147: 677-682.

Dening TR, Berrios GE (1989) Wilson's disease. Psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch Gen Psychiatry* 46(12): 1126-1134.

Dening TR, Berrios GE (1990) Wilson's disease: a longitudinal study of psychiatric symptoms. *Biol Psychiatry* 28(3): 255-265

Gaffney D, Fell GS, O'Reilly DS ve ark. (2000) Wilson's disease: acute and presymptomatic laboratory diagnosis and monitoring. *J Clin Pathol* 53(11): 807-812.

Gollan JL, Gollan TJ (1998) Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *J Hepatol* 28 Suppl 1: 28-36.

Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW ve ark. (2000) Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 46(3): 415-419.

Huster D, Kühn HJ, Mössner J ve ark. (2005) Wilson disease. *Internist(Berl)* 46(7): 731-2, 734-6, 738-40.

Kulaksızoğlu IB, Polat A (2003) Quetiapine for mania with Wilson's disease *Psychosomatics* 44(5): 438-439.

Kumawat BL, Sharma CM, Tripathi ve ark. (2007) Wilson's disease presenting as isolated obsessive-compulsive disorder. *Indian J Med Sci* 61(11): 607-610.

Lin JJ, Lin KL, Wang HS ve ark. (2006) Psychological presentations without hepatic involvement in Wilson disease. *Pediatr Neurol* 35(4): 284-286.

McDonald LV, Lake CR (1995) Psychosis in a adolescent patient with Wilson's disease: effects of chelation therapy. *Psychosom Med* 57(2): 202-204.

Özkan TB (2005) Çocuklarda Wilson hastalığı. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 31(3): 163-170.

Pfeiffer RF (2007) Wilson's disease. *Semin Neurol* 27(2): 123-132.

Portala K, Westermarck K, Ekselius L ve ark. (2001) Personality traits in treated Wilson's disease determined by means of the Karolinska Scales of Personality (KSP). *Eur Psychiatry* 16(6): 362-371.

Ring HA, Serra-Mestres J (2002) Neuropsychiatry of the basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72(1): 12-21.

Roberts EA, Cox DW (1998) Wilson Disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 12(2): 237-256.

Rossi L, Lombardo MF, Ciriolo MR ve ark. (2004) Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases associated with copper imbalance. *Neurochem Res* 29(3): 493-504.

Scheinberg IH, Sternlieb I (1984) Wilson's Disease. In *Major problems in Internal Medicine*, LH Smith, JR (ed) WB Saunders Co, Philadelphia, Vol XXIII.

Scheinberg IH, Sternlieb I (1995) Treatment of the neurologic manifestations of Wilson's disease. *Arch Neurol* 52(4): 339-340  
Shanmugiah A, Sinha S, Taly AB ve ark. (2008) Psychiatric manifestations in Wilson's disease: A cross-sectional analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 20(1): 81-85.

Sirinivas K, Sinha S, Taly AB ve ark. (2008) Dominant psychiatric manifestations in Wilson's disease: a diagnostic and therapeutic challenge! *J Neurol Sci* 266(1-2): 104-108.

Strausak D, Mercer JF, Dieter HH ve ark. (2001) Copper in disorders with neurological symptoms: Alzheimer's, Menkes, and Wilson diseases. *Brain Res Bull* 55(2): 175-185.

Wilson SAK (1912) Progressive lenticular degeneration a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 34: 295-509.

Woimant E, Chaine P, Favrole P ve ark. (2006) Wilson disease. *Rev Neurol(Paris)* 162(6-7): 773-781.

