

Wilson Hastalığı ile Oksidatif Stres Arasındaki İlişki

Maşallah Ermaya¹

Halis Gökyer²

Yusuf Akgeyik³

Halit Demir⁴

Özet

Wilson rahatsızlığı, çocukluğun ileriki dönemlerinde ya da gençlerin erişkinlik süreçlerinde, hepatik, nörolojik, psikiyatrik bulgular ya da bahsi geçenlerin kombinasyonu biçiminde meydana gelen, otozomal resesif geçişli bir rahatsızlıktır. 50 yaşın üzerinde nörolojik tutulumla başlangıç oldukça enderdir. Etkilenmiş olan bireylerin %40-60'ında başlangıç kliniği nörolojik bulgu şeklinde meydana gelmektedir. Etiyolojisi belirsiz karaciğer rahatsızlığı yaşayan her çocukta, bilhassa akraba evliliği mevcutsa Wilson hastalığı araştırılması gerekir. Özellikle çocuklarda erken teşhis; hiç değilse bile rahatsızlığın ilerlemesini engelleyerek yaşama şansı vermesine ya da normal bir yaşam sağlamasına yol açacaktır. Çocuk hastalarda az bakır içeren diyetle beraber, hayatları boyunca şelasyon ya da çinko tedavisi gerekmektedir. Son zamanlarda en çok çalışılıp araştırılan konulardan olan serbest radikaller ve antioksidanlar zamanla daha bir ehemmiyet kazanmıştır. Her şey normal olduğunda; canlı metabolizması sağlıklıyken, antioksidanlarla serbest radikaller dengededir. Fakat adı geçen denge; serbest radikallerin lehine değiştiğinde, oksidatif stresten sebepli rahatsızlıklara yatkınlık gözlenir. Bilhassa çevrenin kirliliği, alkolün ile sigaranın tüketimi, ormanların yanması, X-rays ile UV ışınları misali eksojen serbest radikal kaynaklarında gelen yükseliş, insanın

- 1 S.B.Ü. Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Van, Türkiye masallahermaya65@gmail.com, Dr. Orcid: 0000- 0002- 8762- 6131
- 2 S.B.Ü. Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Van, Türkiye.
- 3 Van Yüzcüncü Yıl Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim dalı, Van, Türkiye
- 4 Prof. Dr., Van Yüzcüncü Yıl Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim dalı, Van, Türkiye halitdemir@yyu.edu.tr, Orcid; 0000-0001-5598-2601

vücudunda mevcut olan karbonhidratların, yağların, proteinlerin ile DNA'nın zarar görmesine sebep olarak oksidasyona sebep olabilir. Oksidatif stresle, antioksidan kapasitesini artırılması durumunda baş edilebilir. Bu çalışmada; oksidatif stresin, wilson hastalığındaki rolü irdelenmektedir.

1.GİRİŞ

Wilson rahatsızlığı, otozomal resesif özellikli metabolik bir rahatsızlıktır. 1993 senesinde wilson rahatsızlığının bir genetik rahatsızlık olduğu ayrıca sorumlu olan genin, 13. Kromozomda (13q14.3) bulunduğu tespit edilmiştir. Günümüz dünyasında wilson hastalarının %95'inden fazlasında, etkilenen aleller tespit edilebilmektedir (Roberts ve Schilsky, 2008; Roberts ve Sarkar, 2008). Adı geçen genin, sadece hepatositte exprese edildiği belirtilmiştir. Wilson rahatsızlığından, ATP7B'deki gen mutasyonunun sorumlu olduğu günümüzdeki bilgilerden anlaşılmıştır. Gen yoğunluğu popülasyonlarda %0.3-0.7 arası bir farklılık göstermektedir. Bakırı taşıyan protein niteliğine sahip ATP7B'de, 300'ün üzerinde mutasyon (tek baz eklemesi ya da delesyon, frame-shifts, missense, non-sense, splice-site mutasyon misali) tespit edilmiştir. Çokça karşılaşılan mutasyonun, His1069Gln (H1069Q) olduğu, Polonya'da % 70'in üzerinde, Avusturya ile Almanya'nın doğu tarafında % 60'ın üzeri bir oranında gözlenmiştir. Ülkemizdeki mutasyon A1003T ile P969Q biçimindedir (Ferenci, 2006). ATP7B'deki mutasyonların, proteinlerin işlevselliğini bozduğu belirtilmiştir. Netice olarak, bakırın biliyer sisteme atılımına ilaveten seruloplazmin sentezinin azaldığı belirtilmiştir. Bakır safra yoluyla atılmamakla beraber, karaciğer başta olması suretiyle öteki organlarda biriktiği gözlenmiştir. Wilson rahatsızlığı, ilk karaciğer rahatsızlığı özelliğine sahip olup efektif farmakolojik tedavisi uygulanan 1951 senesinde ilk olarak şelator ilacın gelişimi yapılmıştır.

Bakırın metabolizması: Bakır, pek çok protein açısından kofaktördür. Gıdalar yoluyla alınmış olan bakır, duodenum ile proksimal jejunumdan emilmektedir. Albümin ile aminoasit histidine bağlanıp karaciğere taşınmaktadır. Vücuttaki toplam bakır ölçüsü, yaklaşık 100 mg'dır. Günlük 1.5- 4 mg ölçüsünde bakır diyetle alınmaktadır, tavsiye edilen ölçü 0.9 mg olup, barsak hücrelerinde metallothionein ile non- toksik biçiminde depolanmaktadır (Goral, 2010).

2. WILSON HASTALIĞI'NIN PATOGENEZİ

Karaciğerde çok fazla birikmiş olan bakır, serbest radikal tepkimeleri ilaveten lipid peroksidasyonu indukleyip mitokondrial tahribat yapmaktadır. Nekroze hepatositten meydana gelen çok fazla bakır, hepatosit tahribatına,

inflamasyon ile fibrojenize sebeptir. Neticede, karaciğer tahribatı, steatozis, inflamasyon, siroz, bazı zamanlar da fulminant karaciğer yetmezliğine sebep olmaktadır. Nörolojik wilson hastalığının patogenezi karmaşıktır. Dolaşıma verilmiş olan bakır fazla olunca, bakır toksisitesi maksimum santral sinir sistemini etkilemektedir. 2 protein nörodejeneratif rahatsızlıkla alakalıdır. İlki bakır bağlayan domain (CuBD) olan amiloid prekursor protein (APP)'dir. İkincisi prion proteindir (PrP). Adı geçen proteinler ile bakırın toksisitesi, wilson hastalığında nöronal işlev bozukluğuna ayrıca nörodejeneratif rahatsızlığa sebep olduğu belirtilmiştir (Kitzberger vd., 2005).

2.1. KLİNİK SEMPTOMLAR

Wilson hastalığında klinik semptomlar, genellikle 4 biçimde sınıflandırılması yapılmaktadır. 1) Hepatik semptomlar 2) Nörolojik semptomlar 3) Psikiyatrik semptomlar, 4) Öteki semptomlar: Oküler, renal, kardiyak, pankreatit, hipoparatiroidizm, cilt, sexual organ tutulumu biçiminde karşılaşılabılır (Roberts ve Schilsky, 2008; Roberts ve Sarkar, 2008).

2.2. WILSON HASTALIĞINDA TANI METOTLARI

1. Biyokimyasal Parametreler: Çokça erken yaşların haricinde, aminotransferaz etkinlikleri genellikle normal değildir. Genellikle aminotransferaz düzeyleri hafiften yükselmiş olup, rahatsızlığın şiddetini yansıtmamaktadır.

2. Serum seruloplazmin düzeyi: Seruloplazmin seviyesinin, wilson hastalığında düşük olduğu belirtilmiştir. Seruloplazmin düzeyinin <200 mg/L (<20 mg/dl) gözlemlendiği durumlarda, KF halkası mevcut ise wilson hastalığı akla gelmesi gerekir. Seruloplazmin düzeyinin normalliği rahatsızlığı ekarte etmez, düşük olması da bu hastalık için daima anlamlı çıkmayabilir.

3. Wilson hastalığı'nda ürik asit seviyesi: Semptomatik KC ya da nörolojik rahatsızlığı bulunanlarda (renal tubuler disfonksiyona dayalı) serum ürik asit seviyesi düşük olduğu gözlemlenmiştir.

4. Serum Bakır: Wilson hastalığında toplam serum bakırının düşük olduğu belirtilmiştir. Wilson hastalığında serbest bakır seviyesi (normal <15 µgr/dl) yükselmiştir (>25 µgr/dl). Normal değeri; 1.3-1.9 µmol/L'dir. Serbest bakır seviyesi; Wilson hastalığında, akut karaciğer yetmezliği durumunda ilaveten kronik kolestazda yükselir. Akut karaciğer yetmezliği bulunan wilson hastalığında, depo dokularda aniden bakır salınması neticesi serum bakır yükselir. Serum non-seruloplazmine dayalı bakır seviyesi, wilson hastalığı açısından teşhis koyucu kriterdir. Tedavisi yapılmayan wilson

hastalığında serum seviyesi, 25 $\mu\text{gr/dl}$ (250 $\mu\text{gr/L}$) üstünde yükselmiştir (normal: <15 $\mu\text{gr/dl}$ ya da 150 $\mu\text{gr/L}$). Seruloplazmin testinin her bir miligramı, 3.15 $\mu\text{gr/dl}$ bakır bağlamaktadır.

5. İdrar bakır seviyesi: Wilson hastalığında 24 saatlik idrar ile atılan bakırın ölçüsü mühimdir ayrıca rahatsızlığın teşhisinde ile tedavinin monitorizasyonunda faydalıdır. İdrar bakır düzeyinin yüksek olduğu öteki vaziyetler: 1) primer biliyer siroz 2) primer sklerozan kolanjit 3) Allegille sendromu 4) Otoimmün hepatit'tir.

6. Hepatik parenkimal bakır yoğunluğu: Wilson hastalığı teşhisinde en iyi biyokimyasal ispat; hepatik dokunun kuru ekstresinde bakırın ölçüsünün $\geq 250\mu\text{g/gün}$ olmasıdır. Fakat, karaciğerde bakır birikimi durmunun, nodülden nodüle, hepatositte hepatosite çeşitlilik gösterdiği, bir anlamda heterojen dağılım sergilediği unutulmaması gerekmektedir. Karaciğerdeki bakır ölçüsü, yaş ile fibrozisin derecesiyle korelasyon göstermemektedir.

7. Karaciğer biyopsi semptomları: Wilson hastalığında siroz, genellikle makronoduler bazı zamanlarda da mikronoduler olabilmektedir. Sürecin erken dönemlerinde bakır, sitoplazmada metallothioneine bağlıken, ilerleyen süreçlerde lizozomlarda bulunmaktadır. Hepatosteatozdan karaciğer sirozuna gidiş değişkenlik göstermektedir, yaşla alakalı değildir.

Karaciğerbiyopsisi, otoimmünhepatitsemptomlarına benzeyebilmektedir.

8. Genetik araştırmalar: Moleküler genetik araştırmalar yapılmaktadır. Mutasyonun analizi (bütün gen sekansı), klinik ile biyokimyasal yönden Wilson hastalığı teşhisi güç olan kişilerde yapılması gerekmektedir. Moleküler genetik parametresi, sayıca fazla olan mutasyonlardan dolayı zordur. Dolayısıyla asemptomatik aile kişilerinde PCR yoluyla tarama yararlıdır.

9. Radyolojik metotlar: Kranial CT' nin duyarlılığı azdır. Yararlı bilgiler kranial MR'da elde edilmektedir. En yoğun semptomlar; gri ile beyaz maddede sinyal yoğunluğunda farklılıklar göstermesi ayrıca kaudat nukleus, beyin sapı, serebral ile serebellar hemisferlerde atrofi bulunmasıdır. Proton magnetik rezonans spektroskopisi (MRS), noninvazif metotlu ve beyin ile alakalı bilgiler elde edilmektedir (Goral, 2010).

Wilson hastalığı kimlerde düşünülmesi Lazım?

- 1) Çocuk yaştaki dönemlerde otoimmün hepatitli hasta bireyler
- 2) Yetişkin bireylerdeki atipik otoimmün hepatitli hasta bireylerde ya da steroide yayıf yanıt veren otoimmün hepatitli hasta bireyler

3) NASH şablonu bulunan hasta bireylerde ya da NASH patolojik semptomuna sahip hasta bireyler

4) Akut karaciğer yetmezliğiyle birlikte, Coombs negatif intravasküler hemoliz, serum aminotransferaz düzeylerinde hafiften artışlar, serum alkalın fosfataz düzeyi düşük ayrıca alkalın fosfataz/ total bilirubin oranının <2 olan vakalarda, wilson hastalığı akla gelmesi lazım (Goral, 2010).

2.3. WILSON HASTALIĞI'NIN TEDAVİSİ

Tedavide gaye, vücutta bakırın birikmesini azaltmasını sağlamaktır. Bu gayeyle 1) bakırın intestinal emilmesini düşürmek 2) bakırın üriner atılmasını artırıp dokuları çok fazla bakırdan ilaveten toksisitesinden muhafaz etmektir. Teşhis koyulmasının ardından tedavi, maalesef ki yaşam boyunca devam edecektir. Hasta bireyler senede minimum 2 kez kontrolden geçirilmesi gerekir. İlaçların yan etkileri de gözden geçirilmesi lazım. Tedavi, 4 biçimde yapılır.

1. Medikal tedavisi: Şelator ajanlar (D-penisillamin, trientin, tetrathiomolibdat ile çinko)

2. Karaciğer transplantasyonu: Total, canlı donör, auxillar ya da heterotopik karaciğer transplantasyonu biçiminde yapılmaktadır. Fakat hayat boyunca immunosupresyon gerekmektedir, dolayısıyla immunosupresyona dayalı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bilhassa akut karaciğer yetmezliği gelişmiş olan wilson hastalığında tedaviye yanıt vermeyen durumlarda uygulanmaktadır.

3.Hepatosit transplantasyonu: Sağlıklı bireylerden alınmış olan hepatositler kullanılmaktadır. Yaşam boyunca immünosupresyon uygulanmaktadır. İşlem başarısız olursa, tekrar etme ilaveten birkaç defa daha uygulama olanağı mevcuttur.

4. Gen tedavisi: ATP7B gen ihtiva eden hepatositlerin aktarılması metodudur. Yaşam boyunca immunosupresyonun uygulanmamış olması, bir yerde avantaj gibi görülür (Goral, 2010).

ÖZEL VAZİYETLERDE TEDAVİ

Asemptomatik hasta bireyler: Aile taraması neticesinde tespit edilen asemptomatik ya da presemptomatik hasta bireylerin tedavisinde D-penisillamin ya da çinko kullanılmaktadır, rahatsızlığın ilerlemesinde ya da progresyonun engellenmesinde fayda sağlamaktadır. Çinko, yaşı 3'ün altı altında olan presemptomatik hasta çocuklarda tercih edilmesi gerekmektedir.

Dekompanse karaciğer sirozu: Bu hasta bireylerde D-penicillamin ya da trientin, çinkoyla kombine edilip kullanılmaktadır. Dekompanse karaciğer sirozunda; 1.doz çinko, 2. doz trientine, 3.doz çinko ve 4.doz trientine biçiminde de tedavi verilmektedir. Bahsi geçen tedavi şeması daha yeni bir kısım merkezlerde deneme aşamasında olduğu ifade edilmiştir. Bu tedavi başarılı olmazsa, karaciğer transplantasyonu planlanmaktadır.

Akut karaciğer yetmezliği: Akut karaciğer yetmezliği olan wilson hastaları, zaman kaybetmeden transplantasyon merkezine gönderilmesi gerekmektedir. Bu gayeyle Nazer skorlaması kullanılmaktadır. Karaciğer transplantasyonun öncesinde; plazmaferez, hemofiltrasyon, exchange transfuzyon, hemofiltrasyon ya da diyaliz uygulanıp, böbrekler bakıra dayalı tübüler tahribattan muhafaza edilmeye çalışılmaktadır.

Gebelik: Gebe hastalarda tedavi, gebelik döneminde uygulanması gerekmektedir. Tedavi gebelikte kesilirse, akut karaciğer yetmezliğine sebep olmaktadır. Şelator ajanlar; D-penisillamin, trientine ile çinko kullanılmaktadır. Çinko tedavisi yapılırken, dozu düşürmeden devam edilmektedir. Sezeryan uygulanması durumunda, şelator ajanların (D-penisillamin ile trientine) dozu, bilhassa son trimesterde azaltılması gerekmektedir. Hasta bireyler, gebelikte monitorize edilmesi gerekmektedir. Ayıryeten D-penisillamin almış olan hastaların bebekleri; anneleri tarafınca ilaç, anne sütüyle de atıldığı için emzirilmemesi lazım.

Nörolojik bozukluğu olanlarda tedavi: Bu gayeyle; L-dopa, baclofen, GABA agonistleri (klonazepam), antikolinergikler ile tizanidipin kullanılmaktadır (Goral, 2010).

2.4. MOLEKÜLER GENETİK

Bakır; süperoksit dismutaz, sitokrom C oksidaz, ile lizil oksidaz misali pek çok mühim enzim sistemine ait bir kofaktördür. Beyin için enerji tedarik etmesinde mühim olan sitokrom C oksidaza ilave olarak, katekolamin sentezi için sorumluluğu olan dopamin- β monooksijenaz ve peptid nörotransmitterlerini organize eden peptidil α -amidasyonu sağlayan monooksijenazların içeriğinde de bulunmaktadır. Bakır; bizzatıhi denge mekanizmalarının bozulduğu takdirde, bakır toksisitesi niteliği sergileyen serbest radikalleri düzenlemektedir (Özkan, 2005).

3. OKSİDATİF STRES

Organizmanın oksidan ile antioksidan arasındaki dengenin muhafaza edilmesi, sağlıklı bir hayatın devam ettirilebilmesi açısından gerekmektedir. Serbest radikaller; metabolik süreç normal olduğunda, endojen şeklinde

üretilmektedir. Bunun yanı sıra; güneş ışınları, radyasyon, sigara, çevre kirliliği misali ekzojen faktörler de serbest radikallerin meydana gelmesine sebep olur (Sarma vd., 2010; Yıldız, 2025). Serbest radikaller; reaktif yapılarından dolayı başta lipitler, nükleik asitler ile proteinler olması suretiyle bütün hücre bileşenleriyle etkileşebilme ilaveten zarar verme potansiyelleri vardır. Misal olarak, hücre zarı içeriğinde bozulmaya sebep olmaktadırlar, enzim etkinliğinde farklılıklar yaparlar, protein ilaveten öteki moleküllerle kovalent bağlar oluşturmaktadır, koenzimlerin tesirlerini yavaşlatmaktadırlar, sinir iletisini azaltmaktadırlar, DNA zedelenmesi ilaveten buna dayalı mutasyonlar oluşturmaktadır. ayrıca lipit peroksidasyonuna sebep olmaktadırlar. Serbest radikallerin meydana gelişindeki yükselişe ve/ya da savunma sistemlerdeki antioksidan yetersizliğine dayalı olup organizmada oksidatif stres meydana gelir (Lobo vd., 2010; Valko vd., 2007). Oksidatif stresin günümüzde; ateroskleroz, diyabet, kanser ile yaşlanma misali pek çok rahatsızlığın etiopatogenezinde rolü bulunmaktadır (Neeraj vd., 2013). Vücutta reaktif oksijen türleri ile reaktif azot türleri seviyesi, oranlarının doğru tutulması gerekmektedir. Dolayısıyla, serbest radikal toksisitesini düşürmek suretiyle, antioksidan sistemin devreye girmektedir (Droge, 2002). Söz konusu antioksidanlar da, SOD, GSH- Px, GR, GST, katalaz, tiyoredoksin redüktaz, peroksi redoksinler (Prx) ile NAD(P) H:ubikuinonoksido redüktaz (NQO1) misali antioksidan enzimler olduğu açıktır. Ortamda NADPH yeteri kadar bulunduğu takdirde glutatyon redüktaz etkinlik göstermektedir. Bahsi geçen moleküllerin meydana gelişi, pentoz metabolik yolunun sitozolde birinci basamağına (glukoz-6P dehidrojenaz) dayalıdır. Superoksit radikalının meydana çok fazla bulunmasına ilaveten antioksidan savunma sistemi kapasitesinin aşılmasından dolayı ROT oluşmaktadır (Casteilla vd., 2001). Oksidan ile antioksidan dengelemesini organizmada etkileyebilen gerek endojen gerekse ekzojen birçok faktör bulunmaktadır. Besinsel faktörler başta olması suretiyle; ilaçlar, egzersiz/sedanter hayat, stres, ihtiyarlanma, dokunun hasar görmesi ile kronik rahatsızlıklar bu dengenin muhafaza edilmesinde etkindirler. Besinlerdeki yağın çeşidi ile ölçüsü, besinlerin kalori ölçüsü, demir ile bakır ölçüsü, hayvansal ile bitkisel besin oranları oksidan ile antioksidan dengesini değiştirir. Antioksidan yönünden zengin olan besinler, metabolik rahatsızlıklar ile obezitenin engellenmesinde mühimdir. Diyet yoluyla alınmış olan total antioksidan kapasitesinin adipozite ile ters orantılı gözlenmiştir (Hermsdorff vd., 2011; Bahadoran vd., 2012). Adipoz doku inflamasyonu; metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler rahatsızlıkları ile kanser misali farklı rahatsızlıkların patojenezinde mühim etken olarak bulunur (Mokdad vd., 2003). Tüm bu rahatsızlıkların da oksidatif stresle alakalı olduğunu gösteren farklı çalışmalar mevcuttur (Marseglia vd.,

2014). ROT'ların çok fazla üretilmesi ilaveten antioksidan sisteminin yeterli kalmamasından dolayı oksidatif stres artmaktadır. Bu sayede protein, lipid ile DNA'da hasar görme meydana gelir (Cooke vd., 2003). Vücudun yağ oranları düşürüldüğü zaman; oksidan belirteçlerin iyileşme gösterdiği ayrıca antioksidan etkililiğin yükseldiği gözlenmiştir. Serbest radikallerden dolayı yaşanan olumsuzluklar; hücrenin antioksidan savunma sistemi ilaveten besin aracılığıyla alınmış olan antioksidanlarla ortadan kaldırılır (Buyukuslu ve Turkan, 2015).

4. SONUÇ

Wilson hastalığı ile oksidatif stres arasında bir ilişki olduğu söylenebilmektedir. Genel itibariyle yapılmış olan çalışmalarda wilson hastalarında oksidatif stres seviyeleri yüksek bulunurken, antioksidan aktiviteler de genel olarak azaldığı tespit edilmiştir. Bu yüzden, bu hastaların antioksidan bakımından zengin besinlerden faydalanmaları mühim bir yarar sağlayabilmektedir.

Kaynakça

- Bahadoran, Z., Golzarand, M., Mirmiran, P., Shiva, N., Azizi, F. (2012). Dietary total antioxidant capacity and the occurrence of metabolic syndrome and its components after a 3-year follow-up in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutr Metab (Lond)*. 9:70:1-9.
- Buyukuslu, N., Yiğitbaşı, T. (2015). Reaktif Oksijen Türleri ve Obezitede Oksidatif Stres. DOI: 10.5455/musbed.20150604061607. *MUSBED* ;5(3):197-203 Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi Cilt: 5, Sayı: 3.
- Casteilla, L., Rigoulet, M., Penicaud, L. (2001). Mitochondrial ROS metabolism: modulation by uncoupling proteins. *IUBMB Life*;52(3-5):181-188.
- Cooke, MS., Evans, MD., Dizdaroglu, M., Lunec, J. (2003). Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J*;17(10):1195-1214.
- Droge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*;82(1):47-95.
- Ferenci, P. (2006). Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet. Sep*;120(2):151-9.
- Goral, V. (2010). Wilson Hastalığı:2010. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır.
- Hermesdorff, HHM., Puchau, B., Volp, ACP., Barbosa, KBE, Bressan, J., Zulet, MA., Martinez, JA. (2011). Dietary total antioxidant capacity is inversely related to central adiposity as well as to metabolic and oxidative stress markers in healthy young adults. *Nutr Metab (Lond)*; 8:59:1-8.
- Kitzberger, R., Madl, C., Ferenci, P. (2005). Wilson disease. *Metab Brain Dis. Dec*;20(4):295-302.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*;4(8):118-126.
- Marseglia, L., Manti, S., D'Angelo, G., Nicotera, A., Parisi, E., Di Rosa, G., Gitto, E., Arrigo, T. (2014). Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci*;16(1):378-400.
- Mokdad, AH., Ford, ES., Bowman, BA., Dietz, WH., Vinicor, E., Bales, VS., Marks, JS. (2001). Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*. 2003; 289(1): 76-79.
- Neeraj, PJ., Singh, S., Singh, J. (2013). Role of free radicals and antioxidants in human health and disease. *Int J Curr Res Rev*. 2013;5(19):14-22.
- Özkan, TB. (2005). Çocuklarda Wilson Hastalığı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Bursa.

- Roberts, EA., Schilsky, ML. (2008). American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. Jun;47(6):2089-2111.
- Roberts, EA., Sarkar, B. (2008). Liver as a key organ in the supply, storage, and excretion of copper. *Am J Clin Nutr*. Sep;88(3):851S-4S.
- Sarma, AD., Mallick, AR., Ghosh, AK. (2010). Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *Int J Pharma Sci Res* ;1(3):185-192.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, MTD., Mazur, M., Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 39(1):44-84.
- Yıldız, H. E. Investigation of photon interaction parameters of some premedication drugs. *Journal of Scientific Reports-A*, (061), 88-99.