



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Penyakit Wilson – Diagnosis dan Tatalaksana

Fery

Klinik Familya Bekasi, Jawa Barat, Indonesia

ABSTRAK

Penyakit Wilson disebabkan oleh kelainan genetik berupa mutasi gen ATP7B pada kromosom 13 yang menyebabkan akumulasi tembaga berlebih di hati dan/atau otak. Artikel ini membahas gejala, diagnosis, dan terapi penyakit Wilson.

Kata kunci: Akumulasi tembaga, ATP7B, *Kayser-Fleischer*, penyakit Wilson

ABSTRACT

Wilson's disease is a fatal genetic disorder that caused copper accumulation in brain and/or liver. Wilson's disease is caused by genetic mutation in ATP7B at chromosome 13. This article will discuss the symptoms, signs, diagnosis, and therapy of Wilson's disease. **Fery. Wilson's Disease – Diagnosis and Management**

Keywords: ATP7B, copper accumulation, *Kayser-Fleischer*, Wilson's disease

PENDAHULUAN

Penyakit Wilson adalah penyakit genetik yang menyebabkan akumulasi tembaga berlebih di hati dan/atau otak. Penyakit ini disebabkan mutasi gen ATP7B pada kromosom 13. Fungsi ATP7B adalah memindahkan tembaga intrasel ke empedu dan sintesis seruloplasmin.¹ Insidens penyakit Wilson adalah 1 setiap 30.000 individu. Penyakit Wilson dapat mengenai semua usia, terutama usia 5 sampai 35 tahun.^{1,2} Gejala klinis bervariasi, berupa penyakit hati dan sirosis, gangguan neuropsikiatri, cincin *Kayser-Fleischer* di membran *Descemet* kornea, dan hemolisis akut.

PATOGENESIS

Tembaga adalah mineral esensial dan merupakan komponen yang dibutuhkan untuk fungsi normal banyak enzim tubuh manusia. Tembaga yang berlebih akan merusak mitokondria, menyebabkan kerusakan oksidatif sel.¹⁻³ Pada penyakit Wilson, tembaga yang beredar di darah lebih banyak dari biasa, menyebabkan penumpukan tembaga di organ seperti otak, ginjal dan kornea, terakumulasi di sel hati sehingga merusak sel.¹⁻³ Penyebab

kegagalan homeostasis tembaga berasal dari mutasi gen ATP7B. Gen ATP7B mempunyai fungsi mengatur ekskresi tembaga ke dalam empedu dan menggabungkan tembaga dengan *apoceruloplasmin* untuk membentuk *ceruloplasmin*. *Ceruloplasmin* adalah suatu protein α_2 -globulin yang mengikat 6 ion tembaga, suatu bentuk fungsional penyimpanan tembaga dalam peredaran darah. *Ceruloplasmin* tersebut kemudian dilepaskan ke peredaran darah dan merupakan 90% tembaga dalam plasma. Mutasi gen ATP7B menyebabkan pembentukan *ceruloplasmin* menurun, sehingga meningkatkan kadar tembaga bebas dalam peredaran darah. Peningkatan tembaga bebas akan menyebabkan akumulasi dalam jaringan tubuh seperti otak, hati, kornea, dan sel darah merah.¹⁻⁴

GEJALA KLINIS**1. Gejala Hepatik**

Gejala hepatic pada Penyakit Wilson dapat berupa hepatitis, sirosis, atau dekomposisi hepatitis akut. Umumnya dialami saat remaja/dewasa muda, tetapi dapat dialami hingga usia dekade kelima.³ Pasien termuda yang

ditemukan mengalami sirosis berumur 3 tahun, sedangkan pasien tertua yang didiagnosis berumur 80 tahun.⁵ Gejala hepatitis disertai peningkatan serum aminotransferase dengan atau tanpa jaundis, yang sembuh spontan. Hepatitis sering berulang sehingga sebagian besar pasien yang tidak diobati pada akhirnya akan mengalami sirosis.^{3,5} Dekompensasi hepatic ditandai dengan peningkatan serum bilirubin, penurunan serum albumin dan faktor koagulasi, asites, edema perifer, dan ensefalopati hepaticum. Nekrosis hepatoseluler dapat mengakibatkan anemia hemolitik karena besarnya jumlah tembaga yang dilepaskan ke aliran darah.³

2. Gejala Neurologik

Manifestasi neurologi penyakit Wilson umumnya terjadi pada awal usia 20 tahun hingga dekade ke-5. Kerusakan di basal ganglia, pons, medulla, talamus, serebelum, dan area subkortikal dapat terlihat pada *CT scan* dan MRI. Gejala utama adalah gejala ekstrapiramidal, seperti: distonia, inkoordinasi, tremor, dan disartria,^{3,4} dapat menyerupai gejala Parkinson.¹ Distonia dapat mengenai berbagai bagian tubuh dan pada akhirnya



menyebabkan posisi tubuh aneh.³ Distonia otot wajah dan mandibula akan menyebabkan wajah kaku dengan mulut terbuka, dikenal dengan istilah *vacuous smile*.¹



Gambar 1. *Vacuous smile*

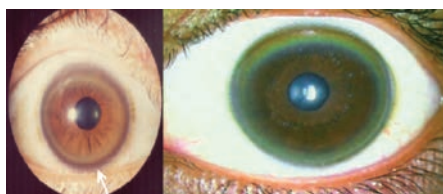
Gejala otonom meliputi: hipotensi ortostatik, keringat berlebih, disfungsi seksual, gangguan usus dan kandung kemih. Dapat timbul gangguan memori, nyeri kepala tipe migrain, dan kejang. Pasien sulit konsentrasi, tetapi fungsi kognitif tidak terganggu. Prevalensi kejang 4 - 8,3% dan kadang disebabkan oleh terapi anti-tembaga.⁴ Tipe kejang bervariasi dari *grandmal*, parsial sederhana, kompleks, dan mioklonus periodik.⁴ Penyakit Wilson tidak menyebabkan gangguan sensorik ataupun kelemahan otot.³

3. Gejala Psikiatri

Sepuluh pasien dengan gangguan neurologis memiliki riwayat gangguan psikiatri hingga 5 tahun sebelumnya. Gangguan psikiatri berupa: *temper tantrum*, depresi, hiperaktivitas, atau hilang inhibisi seksual.⁴⁻⁶

4. Manifestasi Lain

Beberapa wanita mengalami aborsi spontan dan amenore pada saat diagnosis. Insidens kolelitiasis dan nefrolitiasis meningkat. Cincin *Kayser-Fleischer* disebabkan deposit tembaga di luar kornea.³⁻⁴



Gambar 2 dan 3. Cincin *Kayser-Fleischer* diperiksa menggunakan *slit-lamp*

DIAGNOSIS

Gejala awal berupa hematuria mikroskopik, proteinuria, anemia hemolitik, epistaksis, artritis, kardiomiopati, disritmia, hiperpigmentasi mirip penyakit Addison, katarak dan hipersalivasi, membuat penyakit

Wilson sulit didiagnosis. Penyakit Wilson harus dipertimbangkan sebagai diagnosis diferensial pada individu berumur 3 s/d 55 tahun dengan gangguan fungsi hati yang tidak diketahui sebabnya. Penyakit Wilson harus dieksklusi pada gangguan hati disertai gangguan neurologis/ psikiatri yang tidak diketahui sebabnya.⁵

Adanya cincin *Kayser-Fleischer* dan kadar seruloplasmin rendah (<0,2 g/L) cukup untuk menegakkan diagnosis.³⁻⁷ Jika cincin *Kayser-Fleischer* tidak ditemukan, maka nilai *ceruloplasmin* rendah tidak selalu dapat menegakkan diagnosis karena dapat disebabkan oleh penyakit lain (contoh: penyakit hepatitis autoimun, penyakit *celiac*, *aceruloplasminemia familial*, penyakit hati tingkat lanjut). Sebaliknya nilai *ceruloplasmin* dapat normal pada 10% pasien penyakit Wilson.^{3,5} Cincin *Kayser-Fleischer* menunjukkan telah terjadi akumulasi tembaga di otak,^{3,4,5} muncul pada 30-50 % pasien dengan gejala hepatic/ presimptomatik; karena itu tidak adanya cincin *Kayser Fleischer* tidak dapat mengeksklusi penyakit Wilson.³⁻⁷ Cincin *Kayser-Fleischer* dapat ditemukan hingga 95% pasien dengan gejala neurologik.

Pemeriksaan rutin pada penyakit Wilson dicantumkan pada **tabel 1**.

Pemeriksaan kadar tembaga urin penting. Pemeriksaan kadar tembaga urin 24 jam dibutuhkan untuk pasien dengan kadar *ceruloplasmin* inkonklusif.⁷ Pasien simptomatik umumnya memiliki kadar tembaga urin >1,6 μmol (>100 μg) per 24 jam, sedangkan separuh pasien presimptomatik memiliki nilai *intermediate* antara 0,9 dan 1,6 μmol (60-100 μg) per 24 jam; keadaan ini membutuhkan biopsi hati.^{3,6,7} Pada gangguan hati berat, nilai

tembaga serum dapat berada pada batas normal, tidak tergantung kadar *ceruloplasmin* (**Tabel 1**). Pada gagal hati akut, kadar tembaga bebas dapat meningkat karena pelepasan tiba-tiba tembaga dari tempat penyimpanan di hati.^{4,5,7} Pemeriksaan baku emas untuk diagnosis adalah biopsi hati disertai pemeriksaan kuantitatif *assay* tembaga.³

Pemeriksaan neurologi dengan modalitas MRI/ *CT scan* harus dilakukan pada semua pasien. Tanda patognomonik penyakit Wilson antara lain: hiperintensitas di pons sentral, *tectal-plate* dan batang otak.⁴

Gangguan hati akut pada penyakit Wilson memiliki mortalitas tinggi bila tidak dilakukan transplantasi hati. Kriteria diagnosis gagal hati akut pada Penyakit Wilson adalah nilai rasio *Alkaline Phosphatase* (ALP) : total bilirubin kurang dari 4 dan rasio AST : ALT lebih dari 2,2. Kombinasi penemuan di atas memiliki sensitivitas dan spesifisitas diagnostik mendekati 100%.⁴

Pemeriksaan genetik sulit karena terdapat lebih dari 500 kemungkinan mutasi. Pemeriksaan genetik menyeluruh membutuhkan beberapa bulan, sehingga tidak praktis untuk diagnosis kasus pertama. Pemeriksaan genetik umumnya dilakukan sebagai skrining keluarga derajat satu dan dua dari penderita penyakit Wilson yang baru terdiagnosis.⁴

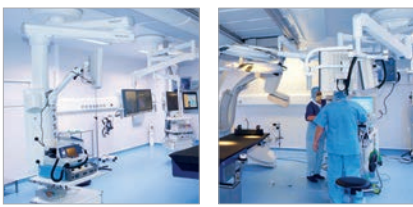
Kebanyakan penderita membutuhkan kombinasi tes untuk diagnosis. Terdapat sistem scoring yang didasarkan pada berbagai tes (**Tabel 2**).⁵

TERAPI

Terapi anti-tembaga dicantumkan pada **tabel 3**.

Tabel 1. Tes rutin untuk diagnosis penyakit Wilson

Tes	Penemuan klinis	False Negative	False Positive
<i>Ceruloplasmin</i> serum (nilai normal: 15-35 mg/dL)	< 0% nilai normal	- Inflamasi hati - Kehamilan, terapi estrogen	- Malabsorpsi - <i>Aceruloplasminemia</i> - Heterozigot
Tembaga urin 24 jam	>1,6 $\mu\text{mol}/24\text{jam}$ >0,64 $\mu\text{mol}/24\text{jam}$ pada anak-anak	- Pengambilan spesimen tidak tepat - Anak tanpa manifestasi penyakit hati	- Nekrosis hepatoseluler - Kolestasis - Kontaminasi
Serum tembaga bebas	>1,6 $\mu\text{mol}/\text{L}$	overestimasi <i>ceruloplasmin</i> pada <i>immunologic assay</i>	
Cincin <i>Kayser-Fleischer</i>	Terdapat cincin	- pada 50% pasien - pada saudara kandung asimptomatik	Sirosis biliar primer



Tabel 2. Sistem skoring penyakit Wilson

Gejala Tipikal	Skor	Tes Lain	Skor
Cincin Kayser-Fleischer		Kadar Tembaga di Hati (tanpa kolestasis)	
■ Ada	2	■ >5 x batas atas (>4 µmol/g)	2
■ Tidak ada	0	■ 0,8-4 µmol/g	1
Gejala Neurologis*		■ Normal (<0,8 µmol/g)	-1
■ Berat	2	■ Rhodamine-positive granule**	1
■ Sedang	1	Tembaga Urin (tanpa adanya hepatitis akut)	
■ Ringan	0	■ Normal (<1,6 µmol/hari)	0
Kadar Seruloplasmin		■ 1-2 x nilai batas atas	1
■ Normal (>0,2 g/L)	0	■ >2 x nilai batas atas	2
■ 0,1-0,2 g/L	1	■ normal, tetapi >5 x batas atas setelah terapi penisilamin	2
■ <0,1 g/L	2	Analisis Mutasi	
Anemia Hemolitik Coombs Negative		■ Terdeteksi pada kedua kromosom	4
■ Ada	1	■ Terdeteksi pada 1 kromosom	1
■ Tidak ada	0	■ Tidak ada mutasi	0

Ket: *atau gambaran tipikal pada MRI **jika tidak ada pemeriksaan kuantitatif,

Total skor	
4 atau lebih	Terdiagnosis
3	Dibutuhkan tes tambahan
2 atau kurang	Diagnosis sangat tidak mungkin

Langkah pertama adalah menentukan derajat penyakit menggunakan indeks prognostik Nazer (Tabel 4). Pasien dengan skor <7 dapat diterapi medikamentosa. Pasien dengan skor >9 harus dipertimbangkan untuk transplantasi hati segera. Pasien dengan skor 7 - 9 membutuhkan penilaian klinis apakah cukup terapi medikamentosa atau transplantasi hati.

Salah satu cara mengontrol kadar tembaga dalam tubuh adalah mengurangi jumlah asupan tembaga. Pasien harus menghindari makanan dengan kandungan tembaga tinggi, seperti: coklat, kacang, hati, jamur, kerang, dan penggunaan alat masak tembaga. Pengendalian asupan tembaga terbukti efektif untuk terapi penyakit Wilson presimptomatik.²

Dahulu penisilamin merupakan terapi pilihan anti-tembaga pertama, tetapi toksisitas dan efek sampingnya meningkatkan gejala neurologis. Trientine adalah agen *chelator* pilihan yang lebih baik daripada penisilamin karena efektivitasnya sama, namun dengan efek samping lebih minimal.^{3,4} Penggunaan

penisilamin harus selalu disertai piridoksin (25 mg/hari) karena defisiensi piridoksin yang disebabkan penisilamin akan memperburuk gejala neurologis. Dosis anjuran penisilamin adalah 750 -1500 mg per hari dalam dosis terbagi 2-4 kali sehari. Pemberian paling baik adalah 1 jam sebelum atau 2 jam setelah makan. Absorpsi turun sampai 50% bila

Tabel 3. Terapi anti-tembaga untuk penyakit Wilson

Status Penyakit	Pilihan Pertama	Pilihan Kedua
Hepatitis / Sirosis tanpa Dekompensasi	Zinc	Trientin
Hepatitis Dekompensata		
■ Ringan	Trientin dan zinc	Penisilamin dan zinc
■ Sedang	Trientin dan zinc	Transplantasi hati
■ Berat	Transplantasi hati	Trientin dan zinc
Neurologik/ Psikiatrik	Tetrathiomolybdate dan zinc	Zinc
Maintenance	Zinc	Trientin
Presimptomatik	Zinc	Trientin
Pediatrik atau Hamil	Zinc	Trientin

diberikan bersama makanan.²

Pada pasien dengan hepatitis/sirosis tanpa gejala dekomposisi akut/gejala neurologik, terapi pilihan adalah *zinc*. *Zinc* tidak toksik, juga direkomendasikan untuk pasien presimptomatik dan terapi *maintenance*.^{3,4} *Zinc* terbukti menyebabkan balans negatif tembaga dengan menghalangi absorpsi tembaga di usus halus. Dosis anjuran adalah 50 mg *elemental zinc* 3 kali sehari, setiap dosis minimal 1 jam setelah konsumsi makanan dan minuman selain air putih, dan dipisahkan dari trientin/ penisilamin.³

Trientin (*triethylene tetramine dihydrochloride/ 2,2,2-tetra-mine*) adalah agen *chelator* bekerja meningkatkan ekskresi tembaga ke urin, sama seperti penisilamin. Dosis anjuran 900-2700 mg/hari dalam 2 atau 3 dosis terbagi, harus diberikan 1 jam sebelum atau 3 jam sesudah makan. Pemberian trientin dengan besi harus dihindari karena toksik.^{4,5}

Transplantasi hati ortotopik adalah pilihan terapi terakhir jika medikamentosa tidak dapat mengendalikan gangguan hati akut ataupun dekomposisi sirosis. Setelah transplantasi hati, efek samping neurologis masih dapat terjadi. Transplantasi hati tidak direkomendasikan pada pasien dengan gangguan psikiatri/ neurologis.²⁻³

Terapi Terbaru

Ammonium tetrathiomolybdate lebih efektif dibanding trientin dengan efek samping neurologis lebih minimal, namun obat ini belum tersedia secara komersial karena masih eksperimental dan membutuhkan lebih banyak penelitian klinis. Obat ini mempunyai mekanisme kerja yang unik; grup sulfurnya membentuk kompleks stabil dengan tembaga. Tidak seperti trientin, *tetrathiomolybdate* menurunkan kadar tembaga bebas secara stabil, yang menjelaskan minimalnya efek samping neurologis. *Ammonium tetrathiomolybdate* diserap dengan baik dengan ataupun tanpa makanan. Dosis rekomendasi adalah 120 mg/hari dibagi 6 kali sehari selama 2 minggu, dilanjutkan 60 mg/hari dengan dosis 10 mg 6 kali sehari.^{2,4,5}

Di RRC telah dilakukan terapi anti-tembaga agresif menggunakan *2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate* (DMPS) intravena, namun laporan



Tabel 4. Skor prognostik Nazer

Pemeriksaan Laboratorium	Nilai Normal	Skor (dalam poin)				
		0	1	2	3	4
Bilirubin serum ^a	0,2–1,2 mg/dL	<5,8	5,8-8,8	8,8-11,7	11,7 – 17,5	>17,5
Aspartate Aminotransferase	10-35 IU/L	<100	100-150	151-200	201-300	>300
Protrombin time	detik	< 4	4-8	9-12	13-20	>20

Cat: ^a Jika ada hemolisis, bilirubin tidak dapat digunakan sebagai patokan fungsi hati

ilmiahnya belum banyak. Secara teoritis terapi ini menyebabkan mobilisasi masif tembaga terdeposit yang akan memperburuk gejala neurologis.²

Transplantasi hepatosit dan terapi genetik adalah pilihan terapi di masa depan, beserta transplantasi hati. Transplantasi hepatosit dengan cara transplantasi sel donor; sel-sel tersebut akan berintegrasi ke sinusoid hati dan akan mengekskresikan tembaga lebih baik, sel yang ditransplantasikan diharapkan dapat mempopulasi ulang hati setelah hepatektomi parsial. Terapi transplantasi sel ini sudah didemonstrasikan dalam percobaan pada tikus mutasi ATP7B. Setelah hepatektomi, diberikan alkaloid agar sel *native* tidak tumbuh lagi.

Keterbatasan transplantasi sel hepatosit adalah percobaan ini menggunakan sel *congenic* dan bukan *allogenic*, sedangkan untuk penelitian pada manusia dibutuhkan sel *allogenic*. Sel *allogenic* adalah sel yang antigenik berbeda tetapi berasal dari spesies yang sama, contoh: transplantasi dari manusia ke manusia lain. Sel *congenic* adalah sel yang didapatkan dari organisme yang memiliki perbedaan hanya pada salah satu segmen gen saja. Sel *congenic* hanya bisa didapatkan dari hasil eksperimen dengan mengawinkan keturunan dari 2 *strain* tikus secara berulang, sehingga didapatkan sel yang identik dengan *strain* resipien.⁸ Keterbatasan lain adalah sulitnya menemukan sumber sel hepatosit manusia.^{2,8-9} Masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut agar terapi ini bisa diterapkan pada manusia.

Terapi genetik menggunakan vektor adenoviral dan lentiviral untuk menghantarkan gen ATP7B. Kesulitannya adalah waktu ekspresi antar gen yang singkat, dan frekuensi transfeksi rendah. Keberhasilan terapi gen diukur dengan *enzymatic assay* kadar *holoceruloplasmin* (bentuk penyimpan tembaga) hewan yang diterapi. Penelitian lebih lanjut akan difokuskan pada cara untuk

meningkatkan sel yang dapat ditransfeksi dan meningkatkan waktu ekspresi gen.^{2,8}

Pemantauan Terapi Anti-tembaga

Terapi pasien penyakit Wilson umumnya seumur hidup. Cincin *Kayser-Fleischer* umumnya hilang dengan terapi adekuat.⁴ Pada pemberian penisilamin dan trientin harus dipantau risiko toksisitas obatnya berupa supresi sumsum tulang dan proteinuria. Pemeriksaan darah lengkap, profil biokimia standar, dan urinalisis dilakukan setiap minggu untuk 1 bulan pertama, dilanjutkan setiap 2 atau 3 bulan.^{3,4,5}

Efek anti-tembaga trientin dan penisilamin dapat dipantau menggunakan kadar tembaga serum “bebas”/ 24jam. Kadar tembaga bebas didapat dari mengurangi total tembaga serum dengan tembaga *ceruloplasmin*. Kadar normal serum tembaga bebas adalah 1,6-2,4 µmol/L (10-15 µg/dL). Dengan terapi, kadar serum tembaga bebas seharusnya di bawah 3,9 µmol/L (<25 µg/dL).^{3,4,5}

Efek samping bermakna *zinc* adalah mual atau nyeri epigastrium pada 10% pasien. *Zinc* tidak memerlukan pemantauan toksisitas melalui urinalisis atau kadar serum.^{3,4}

Wanita dengan penyakit Wilson dapat hamil, jika kadar tembaga serum terkontrol.^{3,5} Pasien yang ingin hamil harus memahami bahwa risiko anak yang lahir dengan gen homozigot penyakit Wilson adalah 0,5%.⁴ Walau dikhawatirkan ada teratogenisitas penisilamin, menghentikan pengobatan berdampak lebih buruk.⁵ Teratogenisitas terapi trientin atau *zinc* lebih rendah.⁹ Pemberian agen *chelator* direkomendasikan dosis rendah pada trimester pertama sampai ketiga, sedangkan pemberian ASI saat terapi dengan agen *chelator* tidak dianjurkan.²

PROGNOSIS

Penyakit Wilson yang tidak diobati dapat berakibat fatal. Sebagian besar pasien akan

mengalami kematian akibat penyakit hati, sebagian kecil dari komplikasi neurologik. Terapi medikamentosa umumnya tidak efektif pada gangguan hati akut karena penyakit Wilson.⁵

Gejala neurologik tidak dapat membaik seutuhnya, sehingga akan menimbulkan gejala sisa dan pada beberapa kasus akan memburuk pada awal terapi.^{4,5}

Terapi medikamentosa dan transplantasi hati memperbaiki prognosis, walau tingkat mortalitas belum diteliti lebih lanjut. Fungsi hati berangsur membaik dalam 1-2 tahun setelah dimulainya pengobatan pada sebagian besar pasien tanpa sirosis hati. Skor prognostik Nazer (Tabel 4) digunakan untuk menentukan prognosis. Skor >9 membutuhkan transplantasi hati secepatnya.^{3,4} Secara umum prognosis tergantung derajat kerusakan hati dan neurologik serta tingkat kepatuhan mengonsumsi obat.^{3,5}

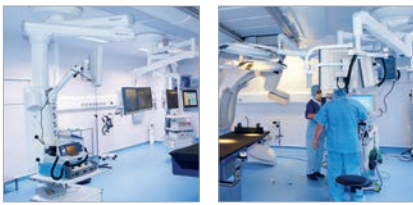
RINGKASAN

Penyakit Wilson adalah penyakit genetik yang menyebabkan akumulasi tembaga berlebih di hati dan/atau otak. Penyakit ini disebabkan mutasi gen ATP7B pada kromosom 13. Insidens penyakit Wilson adalah 1 setiap 30.000 individu. Penyakit Wilson umumnya bermanifestasi sebagai penyakit hati, otak dan psikiatri, namun tidak menutup kemungkinan mengenai organ lain. Adanya cincin *Kayser-Fleischer* dan kadar seruloplasmin rendah (<0,2 g/L) cukup untuk menegakkan diagnosis.

Pemeriksaan rutin pada penyakit Wilson, antara lain: pemeriksaan kadar tembaga urin/24jam, pemeriksaan neurologi dengan modalitas MRI/ CT scan, tes fungsi hati. Terdapat sistem skoring yang didasarkan pada berbagai tes untuk membantu diagnosis.

Pilihan terapi penyakit Wilson antara lain: Penisilamin, *trientine*, *ammonium tetrathiomolybdate* 2,3-*dimercaptopropane-1-sulfonate* (DMPS), transplantasi hepatosit, dan terapi genetik.

Terapi medikamentosa harus disertai pemantauan toksisitas obat melalui pemeriksaan darah lengkap, profil biokimia standar dan urinalisis. Wanita dengan penyakit Wilson dapat hamil jika kadar tembaga serum terkontrol dengan terapi anti-tembaga.



Penyakit Wilson yang mendapat terapi medikamentosa dan transplantasi hati dapat berakibat fatal. Apabila tidak diobati memiliki prognosis baik.

DAFTAR PUSTAKA :

1. Das SK, Ray K. Wilson's disease: an update. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006 Sep;2(9):482-93.
2. Dong QY, Wu ZY. Advance in the pathogenesis and treatment of Wilson disease. *Translational neurodegeneration* 2012;1:23
3. Brewer GJ. Wilson's Disease. In: Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. NY: McGraw-Hill; 2015:2519.
4. Kodama H, Fujisawa C, Bhadhprasit W. Inherited copper transport disorders: Biochemical mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Drug Metab*. 2012;13:237-250
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease European Association for the Study of the Liver, *Journal of Hepatology*.2012; Vol 56: 3, 671 – 685
6. Benhamla T, Tirouche YD, Abaoub-Germain A, Theodore F. The onset of psychiatric disorders and Wilson's disease. *Encephale*. 2007 Dec;33(6):924-32
7. Mak CM, Lam CW. Diagnosis of Wilson's Disease: A Comprehensive Review. *Critical Rev Clin Laboratory Sciences*. 2008;45(3): 263-290
8. Schilsky ML. Wilson disease: Current status and the future. *Biochimie*.2009; 91: 1278-81
9. Malhi H, Joseph B, Schilsky ML, Gupta S. Development of cell therapy strategies to overcome copper toxicity in the LEC rat model of Wilson disease, *Regen. Med*. 2008;3:165-173.
10. LaToya R, Walker, Meghan R, Joseph C. A Case of Isolated Elevated Copper Levels during Pregnancy. *J Pregnancy* 2011: 3.



Up date event Anda

www.kalbemed.com/Events.aspx