Sarılıklı Hastaya Yaklaşım

Ömer Şentürk

Bilirubinin Oluşumu

- Eritrositlerin parçalanmasıyla ortaya çıkan Hgb, RES'de yıkılarak hem kısmından B oluşur

Bilirubinin Oluşumu

İnsan kanında;

Parçalanan eritrositler,

Hgb olmayan hemler,

Karaciğerde yıkılan miyoglobin,

Katalaz,

Peroksidaz,

Sitokrom b_5

Sitokrom p-450 de **bilirubin** kaynaklarıdırlar

Bilirubinin Oluşumu

➢ İlk oluşan bilirubin, indirekt bilirubin (serbest bilirubin, unkonjuge bilirubin)

➢**İndirekt bilirubin suda çözünmez, idrara geçmez ve safra ile atılmaz**

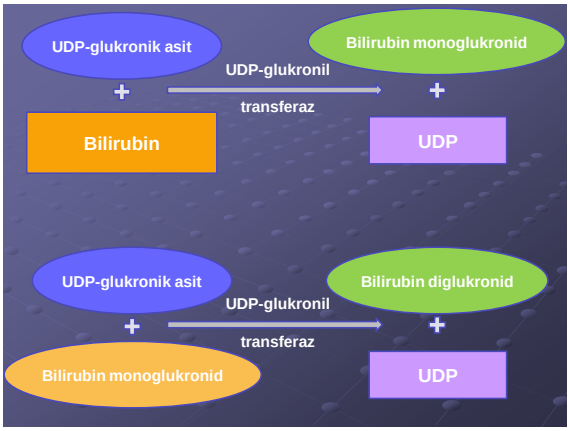
➢İndirekt bilirubin liposolubldur, membranlardan kolaylıkla geçerek dokulara diffüze olabilir

➢Karaciğer dışı RES hücrelerinde meydana gelen indirekt bilirubin, genellikle albümine bağlanarak dolaşım yoluyla karaciğere taşınır

Bilirubinin Oluşumu

✓ Bebeklerde plazmada indirekt bilirubin %20-25 mg'dan yüksek olduğunda santral ss'ne geçerek ***kern-ikterus*** denen nöropatik tabloya neden olabilir

✓ Sülfonamidler, salisilatlar ve tiroid hormonları, albümin üzerindeki yüksek affinite yeri için bilirubinle yarışırlar ve kern-ikterus oluşumunu kolaylaştırırlar



Bilirubinin Oluşumu

✓Direkt bilirubin suda çözünür ve safra ile atılır

✓ Direkt bilirubin normalde kanda bulunmaz veya çok az bulunur, ancak safra ile atılımının engellendiği durumlarda kanda artabilir

✓Kandaki düzeyi %1,5 mg'ı aştığında idrarda saptanır hale gelir

Bilirubinin Oluşumu

Safra ile barsağa günde 300 mg kadar atılan B'nin;

%85'i glukuronidlenmiş,

%10'u sülfatlanmış,

bir miktarı serbest,

çok az miktarı da şeker alkolleri ve asidik disakkaritlere bağlanmıştır

Barsakta glukuronattan ayrılan B'in büyük çoğunluğu çekum ve sağ kolonda bulunan anaerobik bakterilerin enzimleriyle indirgenir ve **bilinojenler** veya **ürobilinojenler** denilen bir grup **renksiz bilirubin** ürünleri oluşur

Bilirubinin Oluşumu

- Ürobilinojenler, barsaktan emilerek portal dolaşım yoluyla karaciğere gelirler
- Kc'e gelen ürobilinojenlerin büyük kısmı molekülünde bazı değişiklikler yapıldıktan sonra tekrar safra yoluyla barsağa atılırlar, çok az bir kısmı ise büyük dolaşıma geçerek idrarla dışarı atılır
  - **Ürobilinojenüri;** hemoliz, üst gastrointestinal kanama (aşırı üretim) veya hepatosellüler hastalıkta (ürobilinojenin hepatik eliminasyonunda azalma) **artar**

Bilirubinin Oluşumu

✓ Ürobilinojenler, kolonda okside olarak **bilinler** veya **ürobilinler** denilen renkli bilirubin ürünlerini oluştururlar

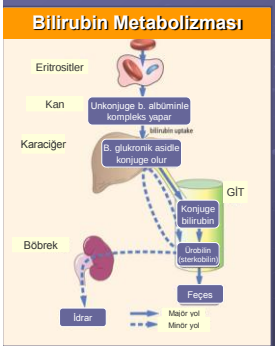
- ➢ Hemolizin arttığı durumlarda,
- ➢ Barsak florasının henüz oluşmadığı yeni doğan bebeklerde ve
- ➢ Geniş spektrumlu antibiyotiklerle barsak florasının tahribinde bilirubin, kolonda ürobilinojenlere ve sonra ürobilinlere dönüşemez

✓ Havanın moleküler oksijeni ile oksitlenerek yeşil renkli **biliverdine** dönüşür ve bu nedenle dışkı yeşil renkli olur

Serum Total Bilirubin Düzeyinin Normal Değeri

- Doğumdan hemen bebekte (miadında doğan) %0,4-4,0 mg arasında,
- Prematüre bebekte %8 mg'dan düşük
- Doğumdan üç gün sonra miadında doğan bebekte %1,0-10,0 mg arasında,
- 1 aylık bebekte %0,1-0,7 mg arasında,
- Erişkinde %0,2-1,0 mg arasındadır

Normal Bilirubin Metabolizması



ÖZET

- Kc tarafından B uptake taşıyıcı protein ile sağlanır (reseptörü yok)
- B uptake bazı organik anyonlarla inhibe edilir (yarışmaya girerek)
- Düz ER'da B glukoronic acid, xylose, veya ribose ile konjuge edilir
- Glukoronik asid majör konjugattır - UDP glukuronyl tranferase tarafında katalize edilir
- Konjuge B suda eriyebilir ve hepatositler tarafından safra kanaliküllerine sekrete edilir
- GİT'da bakteriler tarafından renksiz sterkobilinojene (urobilinojen) dönüştürülür
- Daha sonra renkli olan sterkobiline oksidize olur
- Feçesle atılır
- Bir miktar sterkobilin GİT'dan reabsorbe edilir ve kc veya bb'ler tarafından yeniden sekrete edilir

Hiperbilirubinemi

- Serum total B düzeyinin normalden yüksek olması → **hiperbilirubinemi**
- %0,5-2,0 mg arasındaki hiperbilirubinemi → **subikter**
- Süt çocuklarında %4-5 mg arasında, erişkinlerde ise %2 mg'ın üzerinde hiperbilirubinemi klinikte belirgin **ikter** (sarılık)

İdrarda bilirubin ve bilirubin ürünleri

- ✓ Kanda direkt bilirubin düzeyi böbrek eşiği olan %1,5 mg'ı geçmesi → **bilirubinüri** (idrarda bilirubin)

Bilirubinüri

- ✓ İntrahepatik ve ekstrahepatik kolestaza bağlı sarılıklarda saptanır
- ✓ Viral hepatitin erken safhasında kanda çok az total (veya direkt) B artışına rağmen B'nin albümine affinitesini azaltan safra asidlerinin artması nedeniyle bilirubinüri saptanabilir
- ✓ Bilirubinüride idrar çay renginde olur

İdrarda ürobilinojen

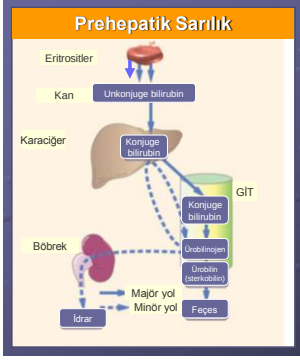
- ❑ Bilirubinin çekumda ve özellikle sağ kolonda bulunan anaerobik bakterilerin enzimleriyle indirgenme ürünüdür
- ❑ Ürobilinojen sağlıklı kişilerin idrarında da saptanır
- ❑ Bağırsağa fazla bilirubinin geldiği bazı patolojik durumlarda idrarda ürobilinojen artar;
  - **aşırı hemoliz,**
  - **hepatosellüler hastalığa bağlı sarılık,**
  - **kabızlık,**
  - **safra yolları ve bağırsak enfeksiyonu**

Bağırsağa bilirubinin gelemediği veya bağırsağa gelen bilirubinin indirgenemediği bazı patolojik durumlarda idrarda ürobilinojen azalır

- tıkanma sarılıkları,
- yeni doğanda flora yetersizlikleri,
- diyare,
- ağır anemi,
- glomerüler filtrasyonun azaldığı durumlarda

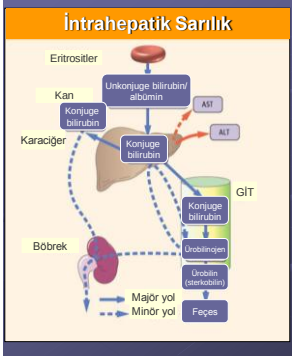
idrarda ürobilinojenin azalır

Prehepatik (Hemolitik) Sarılık



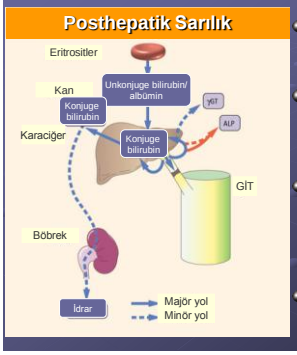
- Hemolize bağlı olarak B'nin aşırı üretimi sonucu m.g.
- Aşırı eritrosit lizisi sıklıkla otoimmun hastalık sonucu oluşur; *yeni doğanın hemolitik hastalığı* (Rh- veya ABO-uyuşmazlığı); *RBC'de yapısal anormallikler* (Sickle cell hast.)
- Plazmada unkonjuge B oldukça artmıştır

İntrahepatik Sarılık



- B'nin konjugasyon veya sekresyonunda (intrahepatik) bozulma
- Genel bir kc disfonksiyonunu (hepatosit) yansıtır
- Bu tür olgularda hiperbilirubin-emiye sıklıkla diğer KCFT bozuklukları eşlik eder

Posthepatik Sarılık

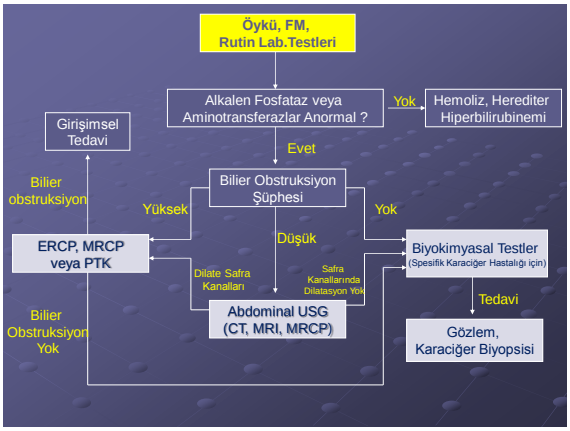


- Safra yollarında obstruksiyona bağlı…
- Plasma B'i konjuge ve diğer B metabolitleri, örn. safra asidleri gibi, plazmada birikir
- Dışkının renginde açılma (dışkıda B veya ürobilin yokluğu) ve koyu idrar (artmış konjuge B) ile karakterizedir
- Tam obstruksiyonda idrarda urobilin yoktur

Tip	Neden	Klinik örnek	Sıklığı
Prehepatik	Hemoliz	Otoimmun Anormal hemoglobin	Nadir Bölgeye göre değişir
Hepatik	İnfeksiyon Kimyasal/İlaç	Hepatit A, B, C Asetaminofen/Alkol	Sık Sık/Sık
	Genetik bozukluklar (B. metabolizması)	Gilbert sendromu Crigler-Najjar sendromu Dubin-Johnson sendromu Rotor sendromu	Nadir değil (1:20) Oldukça nadir Oldukça nadir Oldukça nadir
	Genetik bozukluklar (spesifik proteinler)	Wilson hastalığı Alfa-1 antitripsin eksikliği	Nadir Nadir
	Otoimmun	Kronik aktif hepatit	Nadir
	Neonatal	Fizyolojik	Oldukça nadir
Posthepatik	İntrahep. safra yolları	İlaçlar PBS	Sık Nadir
	Ekstrahep. safra yolları	Kolanjit Safra taşları Pankreas CA Kolanjiokarsinom	Sık Oldukça sık Nadir Nadir

Sarılığın Tanısı

	Prehepatik	İntrahepatik	Posthepatik
Konjuge Bilirubin	Artmamış	Artmış	Artmış
AST veya ALT	Normal	Artmış	Normal / ↑
ALP	Normal	Normal / ↑	Artmış
İdrar Bilirubin	Yok	Var (↑)	Var (↑↑)
İdrar Ürobilinojen	Artmış (↑↑)	Artmış (↑)	Yok

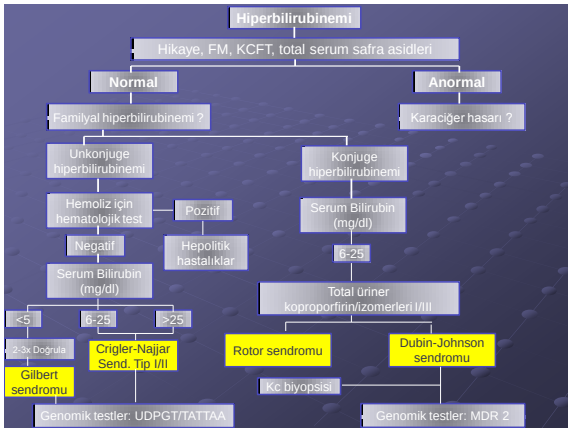


Dubin-Johnson sendromu (DJS)

- ✓ DJS'da bir ATP bağımlı kanaliküler taşıyıcı protein olan "multidrug resistance related protein-2"nin (MRP2) fonksiyon kaybına bağlı olarak **organik anyonların ve konjuge bilirubinin safraya atılımı bozulmuştur**
- ✓ DJS olan hastalarda kromozom 10q4'de yerleşmiş olan MRP2'yi kodlayan ABCC2 geninde çeşitli mutasyonlar saptanmıştır
- ✓ İdrarda total koproporfirin atılımı normal veya çok hafif artmışken iken normalde 1:3 olan koproporfirin 1'in koproporfirin 3'e oranı belirgin olarak artmış ve 4:1 olmuştur
- ✓ Bu bulgu DJS'ye spesifik olarak tanımlanmaktadır
- ✓ **Kolesistografide safra yolları ve safra kesesi görüntülenemez**
- ✓ Hepatobiliyer sintigrafide karaciğer yoğun olarak uzun süre görüntülenebilirken, safra kesesinin görüntülenmesi gecikmiş olabilir
- ✓ Karaciğer, hepatositlerde biriken "melanin benzeri" pigment nedeni ile makroskopik olarak **koyu kahve-siyah renkte** görülmektedir
- ✓ Bu pigmentasyon dışında karaciğer histolojik olarak normal görünümdedir
- ✓ Elektron mikroskobi ile pigmentin lizozomlarda toplandığı görülmektedir

Rotor sendromu (RS)

- ✓ Rotor sendromu, çok daha seyrek görülen bir hastalıktır
- ✓ Altta yatan defekt henüz tanımlanmamıştır
- ✓ DJS ve RS standart karaciğer fonksiyon testleri normal olmakla beraber hafif konjüge hiperbilirubinemi ile başvuran hastaların ayırıca tanısında düşünülmelidir
- ✓ RS olan hastalarda ek olarak karaciğere organik anyon alımı da bozulmuştur
- ✓ DJS'den farklı olarak hepatik pigmentasyon gözlenmez, kolesistografi normaldir
- ✓ İdrarda total koproporfirin atılımı artmıştır, koproporfirin 1 atılımı normale göre artmış olmakla birlikte, DJS'den daha düşüktür
- ✓ Hepatobiliyer sintigrafide karaciğere radyoaktif madde alımı bozulmuştur, safra yolları görüntülenemez


Hiperbilirubinemi
Hikaye, FM, KCFT, total serum safra asidleri
Normal
Anormal
Familyal hiperbilirubinemi ?
Karaciğer hasarı ?
Unkonjuge hiperbilirubinemi
Konjuge hiperbilirubinemi
Hemoliz için hematolojik test
Pozitif
Negatif
Hepolitik hastalıklar
Serum Bilirubin (mg/dl)
6-25
Serum Bilirubin (mg/dl)
Total üriner koproporfirin/izomerleri I/III
<5
6-25
>25
2-3x Doğrula
Crigler-Najjar Send. Tip I/II
Rotor sendromu
Dubin-Johnson sendromu
Gilbert sendromu
Kc biyopsisi
Genomik testler: UDPGT/TATTAA
Genomik testler: MDR 2