

# SARILIKLI HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Sevgi KALAYOĞLU-BEŞİŞİK, Dr. Fatih BEŞİŞİK, Dr. Cemil TAŞÇIOĞLU

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*

**S**arılık, bilirubin pigmentinin yapımı ve klirensi arasındaki dengenin bozulması sonucunda bilirubin pigmentinin birikimine bağlı olarak deri ve mukozaların sarı renge boyanmasıdır. **Kolestaz** ise safranın barsağa akamaması sonucunda ortaya çıkan fizyolojik, morfolojik ve klinik değişiklikleri kapsayan bir terimdir. Kolestazda bilirubin düzeyi normal bulunabilir.

**Bilirubin**, başta hemoglobin olmak üzere sitokromlar, katalaz, peroksidaz, triptofan pirolaz gibi hemoproteinler ve serbest hemin yıkılması ile açığa çıkan hem halkasının metabolizması sonucunda ortaya çıkan bir tetrapirrol bileşiğidir ve sarı renklidir.

## Bilirubin metabolizması

Bilirubinün atılabilmesi için suda çözünür hale getirilmez.

### 1-Bilirubinün oluşması

Günde yaklaşık 250 – 350 mg konjuge olmayan bilirubin oluşur; %70 - 80'i bozulmuş eritrositlerden kaynaklanır. Hemoglobinden hem halkası demir ve biliverdine parçalanır, bilirubin biliverdine dönüşür. Bilirubinün yaklaşık %20 – 30'u ise kemik iliği ve karaciğerdeki diğer hem proteinlerinden kaynaklanır. Miyoglobün kaynaklı hem metabolizması ile oluşan bilirubin oranı yapım-yıkımın yavaş olması nedeni ile %1'den daha azdır.

### 2-Bilirubinün plazmada taşınması

Konjuge olmamış bilirubin (indirekt bilirubin) suda çözünür değildir, idrara geçmez ve safra ile atılmaz. İndirekt bilirubin lipitte çözünür, membranlardan kolaylıkla geçerek dokulara diffüze olabilir. Plazmada albumine daha az olarak  $\alpha_1$  veya  $\alpha_2$ -globuline bağlanarak dolaşım yoluyla karaciğere taşınır. Her albümin molekülünde bilirubin için bir yüksek affinite ve bir düşük affinite yeri vardır. Yüksek affinite yerinde albümine sıkıca bağlanmasına rağmen arta kalan indirekt bilirubin, düşük affinite yerinde gevşek olarak bağlanır. Gevşek bağlanma yerinden kolaylıkla ayrılabilen indirekt bilirubin dokulara diffüze olabilir; yenidoğanda **kernikterus tablosu**. Asidoz, anoksi, serbest yağ asitleri artışı halinde indirekt bilirubinün albümine bağlanması azalır. Sülfonamidler, salisilatlar ve tiroit hormonları, albümin üzerindeki yüksek affinite yeri için bilirubinle yarışır.

### 3-Hepatosite geçiş

Kanda albumine bağlı olarak karaciğere ulaşan bilirubin sinuzoid membranına eriştiğinde albuminden ayrılır, hepatosit içerisine OATP ailesine ait taşıyıcılar ile taşınır.

### 4-Bilirubinün konjugasyonu

Konjuge olmamış bilirubin büyük ölçüde glukoronik asid ile esterleşip bilirubin monoglukuronid veya bilirubin diglu-

kuronid oluşturması daha geri planda ksiloz ve glukoz ile esterleşmesi **bilirubinün glukuronik asitle konjugasyonu** olarak adlandırılır. Bu tepkime UDP-glukuronil transferaz ile katalizlenir. Konjugasyon ile bilirubin suda çözünür hale gelir.

### 5-Safraya atılma

Direkt bilirubin suda çözünür ve safra ile atılır. Birbirine bitişik hepatositler arasındaki kanaliküller duktuliyi, lobüller arası safra kanalı ve büyük hepatik kanallarını oluşturur. Porta hepatisin ötesinde ana hepatik kanal safra kesesinin kanalı ile birlikte ortak safra kanalını oluşturur. Ortak safra kanalı duodenuma ampulla Vateri düzeyinde boşalır. Safra bilirubin yoğunluk farkına karşı aktif atılır. Safra ile bağırsağa günde 300 mg kadar atılan bilirubinün %85'i glukuronidlenmiştir, %10 kadarı sülfatlanmıştır, bir miktarı serbesttir, çok az miktarı şeker alkoller ve asidik disakkaritlere bağlanmıştır. Serbest bilirubin miktarı çözünürlük eşliğinden daha fazla olduğu zaman serbest pigment kalsiyum tuzu olarak çöker ve pigment taşları oluşur. Ancak serum serbest bilirubin miktarı serum bilirubin düzeyi 35 mg/dl'i aşana kadar çok düşüktür. Bağırsaktaki direkt bilirubin, terminal ileumda ve çoğunlukla kalın bağırsakta bir  $\beta$ -**glukuronidaz** etkisiyle glukuronattan ayrılır. Bir kısmı, bağırsaktan emilerek tekrar karaciğere gelir ve yendien bir kısım olarak safra ile bağırsağa atılır, bir kısmı ise karaciğerde doymamış yağ asitleri peroksitlerin oluşumunu önleyici yani antioksidan olarak görev yaptıktan sonra bilinmeyen bir yoldan yıkılır. Sindirim kanalında glukuronattan ayrılan bilirubinün büyük çoğunluğu çekumda ve özellikle sağ kolonda bulunan anaerobik bakterilerin enzimleriyle indirgenir ve ürobilinojen ve ilgili ürünlere parçalar. Ürobilinojenin büyük kısmı bağırsaktan emilerek portal dolaşım yoluyla karaciğere gelirler bazı değişiklikler yapıldıktan sonra safra ile atılır. Az bir kısmı dolaşıma geçerek idrarla dışarı atılır. Ürobilinojen renksizdir. Ürobiline dönüşmesi halinde idrar ya da dışkı normal rengini verir.

Konjuge olmamış bilirubin idrara çıkmaz. Konjuge bilirubin idrara çıkabilir.

## Sarılık nedenleri

### 1- Bilirubinün fazla miktarda oluşması

Hemoliz, şant bilirubinemisi gibi hemoliz dışı nedenler

### 2- Hepatosit ile ilişkili

- Hepatosite geçiş azalması
- Konjugasyon kusuru
  - Hafif: Gilbert sendromu
  - Ağır: Crigler-Najjar sendromu

### 3- Kolestaz

- Konjuge bilirubinün sekrete edilememesi: Rotor sendromu, Dubin-Johnson sendromu
- İntrahepatik kolestaz: hepatit, ilaç toksisitesi ve alkolik karaciğer hastalığı. Daha nadir olarak gebelik seyrindeki kolestaz, primer bilyer siroz ve metastatik karaciğer.

c. Ekstrahepatik kolestaz: Ortak kanalda taş ya da pankreas kanseri. Daha nadir olarak ortak kanalın selim darlığı (geçirilen cerrahi girişimler ile ilişkili) safra kanalı kanseri, pankreatit, pankreasta psödokist ve sklerozan kolanjit.

### Sarılıklı hastanın araştırılması

#### Öykü

**İdrar rengi:** Sarılıklı bir hastada idrar rengi normal ise ön planda hemoliz akla gelmelidir. İdrar rengi koyulaşması halinde hepatosellüler ya da kolestatik sarılık düşünülmelidir. Bu hasta grubunda dışkıının renginin normal olması hepatosellüler hasarı, soluk olması kolestatik sarılığı düşündürmektedir.

**Ateş:** Sarılıklı bir hastada üşüme titreme olmadan ateş olması halinde viral hepatit ya da ilaç ile ilişkili hepatit ve trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendrom akla gelmelidir. Üşüme, titreme, ateş ve sarılık olan bir hastada bakteriyel infeksiyon, karaciğer absesi, leptospiroz, sıtma seyrinde hepatit düşünülmelidir.

**Ağrı:** Sarılıklı bir hastada sağ üst kadranda ağrısı ve ateş olması halinde kolanjit, kolesistit, karaciğer absesi ve veno-oklüzif hastalık (VOH) düşünülmelidir. Karaciğer absesi muayenede aşırı hassasiyet ile tanınır. VOH yüksek doz kemo/radyoterapi öyküsü olması halinde akla gelmelidir.

**İştahsızlık ve halsizlik:** Hepatitin erken dönem belirtileri olabilir. Kaşeksin ya da tümör nekroz faktör alfa üretimi ile ilişkilidir. Glikojen depo hastalığı ve kalıtsal früktoz intoleransı seyrinde kronik hipoglisemi iştahsızlık ve halsizliğe yol açabilir.

**Kaşıntı:** Kolestatik halde gelişir. Safra tuzlarının deride birikmesi ve irritasyona yol açması ile gelişir.

**İlaç hikayesi:** Özellikle antipsikotik ve antitüberkülo ilaçlar sarılıklı hastada sorgulanmalıdır.

Taniya yaklaşımında birinci basamak son 6 hafta içerisinde kullanılan tüm ilaçlar (bitkisel ilaçlar, çaylar dahil) ilaçların ayrıntılı olarak sorgulanmasıdır. Tek bir doz kullanım bile klinikten sorumlu olabilir veya var olan tabloyu modifiye edebilir. Örneğin oral kontraseptif kullanan bir kadında EBV hepatiti anikterik seyredecek iken, akut kolestatik hepatit şeklinde seyredebilir.

**Cerrahi girişimler:** Anamnezde üst abdominal cerrahisi sorgulanmalıdır. Mide ve/veya bilyer cerrahi, safra yolları problemleri ile neticelenebilir.

**Aile öyküsü:** ailede bir kardeşin karaciğer hastalığı ya da nöropsikiyatrik bir hastalıktan vefatı Wilson hastalığını akla getirmelidir. Safra taşıyıcılarının eksiklikleri, eksikliğin derecesine ve modifiye edici faktörlere bağlı olarak kolelitiaz, BRIC, gebeliğin intrahepatik kolestazi, PFIC gibi farklı tablolarda prezente olabilir.

#### Fizik muayene

**Solukluk:** Sarılıklı bir hastada solukluk olması halinde hepatosellüler hasar (hepatit, siroz), hemolitik anemi, ya da megaloblastik anemi akla gelmelidir.

**Sarılığın rengi** ipucu verebilir. Limon sarısı renk hemolizi, portakal rengine dönük sarı hepatosellüler hasarı, yeşilimsi sarı renk ise kolestatik akla getirmelidir.

**Flapping tremor:** hepatosellüler hasar ile ilişkili karaciğer yetmezliğini düşündürmelidir.

**Göz bulguları:** Weil hastalığında konjunktiva altı kanamalar gözlenir. Wilson hastalığında Kayser Fleischer halkası ve

ayçiçeği tarzı katarakt görülür. A vitamini eksikliğinde kuruluk ve kolestatik Bitot lekeleri görülür. TORCH infeksiyonlarında koryoretinit gelişebilir.

**Tırnak bulguları:** Sirozda çomaklaşma, tırnak matlaşması, yaygın tırnak çizgileri görülür. Wilson hastalığında mavi lunula görülür. Kolestatik sarılıkta tırnak parlaktır.

**Deri bulguları:** Hepatit C seyrinde esansiyel karışık kriyoglobulinemi, porfiri kutanö tarda (PCT), ve liken planus olabilir. Kronik liken planus varlığında HCV'ye bağlı kronik aktif hepatit araştırılmalıdır. Alkol ve östrojen kullanımı PCT alevlendirebilir. HCV karaciğerde üroporfirinogen dekarboksilaz düzeyini azaltabilir.

Arteriyel örümcek palmar eritem telanjiektazi görülmesi halinde siroz akla gelmelidir. Kolestatik sarılıkta ksantoma ve kaşıntı izleri dikkat çekicidir.

Deri kanamaları karaciğer yetmezliğini ön planda akla getirmeli ancak sepsis seyrinde tüketim koagülopatisi de olabilir. Pigmentasyon Wilson hastalığını düşündürmelidir.

### Sarılıklı hastada laboratuvar incelemeleri

Sarılıklı bir hastada ilk yaklaşım direkt ya da indirekt bilirubin artışının belirlenmesi daha sonra sarılığın hepatosellüler hasar ya da kolestatik ile ilişkili olup olmadığının ortaya konulmasıdır.

#### İndirekt bilirubin artışı

**1. Gilbert sendromu:** Asemptomatik sarılıklı bir hastada en muhtemel tanı Gilbert sendromudur. Toplumda rastlanma sıklığı %3-8'dir. Genellikle otozomal resesif geçişlidir.

Klinik ergenlik sonrası dikkati çekici olur. Klinik hafif derecede, daima ya da bazen gözlenen sarılık ile karakterizedir. Nadiren splenomegaliye rastlanabilir. Serum bilirubin düzeyi stres, yorgunluk, menses, alkol veya nikotinik asit tüketimi sırasında 5-8 mg/dl'e kadar yükselebilir. Açlık sırasında serum safra asit düzeyi normaldir.

Hepatosit içinde bilirubin, enzimatik olmayan yolla yağ asidi bağlayan proteinlere ve ligandinlere glutatyon - S transferaza (GST isoformları) bağlanarak çözünür halde kalır. Konjugasyon hepatosit içinde endoplazmik retikulumda gerçekleşir. Konjugasyon bilirubinin bilirubin diglukuronit ya da monoglukuronit haline geçmesidir ve propionik asit yan zincirlerinin biri veya ikisine polar gruplar eklenmesi ile sağlanır. Glukoronik asit ile esterleşme ürüdin difosfoglukoronat glukuronosiltransferaz (UGT) özellikle de UGT1A izoformu ile olmaktadır. Enzim endoplazmik retikulum ve çekirdek kılıfında bulunur. Üridin difosfo-N asetilglukozamin (UDP-glucNac) UDP-glukuronik asitin içe alınmasını sağlar ve UGT'i aktifler. UGT1A ile endoplazmik membran birleşmesi enzimin aktivasyonu sağlar. GT1A ekspresyonu doğumdan sonra olur, fenobarbitürat ve klofibrat ekspresyonunu indükler.

**Gilbert sendromunda UDP-glukuronosiltransferaz izoform 1A1 enzim aktivitesi normalin ¼'üne inmiştir.** İlaç glukuronidasyonundaki farmakolojik kusur sebebi ile ilaç toksisitesi riski artmıştır. Fenobarbital UGT1A1 aktivitesini arttırmadığı halde plazma indirekt bilirubin düzey ve artmış monoester/diester oranlarını normale döndürebilir.

**2. Crigler-Najjar sendromu:** Doğumdan itibaren görülebilen diğer bir indirekt hiperbilirubinemi sebebidir. Otozomal resesif geçişli tip I formunda, UGT1 geninin 5 ekzonundan herhangi birinde mutasyon sonucu UGT enzimi tamamen eksiktir. Fenobarbital tedavisine yanıt vermez. Doğumdan

sonra ilk 7 gün içerisinde ağır indirekt hiperbilirubinemi, tedavi edilmez ise ciddi kernikterus, 18 ay içerisinde ölüm ile neticelenir. Küratif tedavi karaciğer transplantasyonu- dur. Hepatosit transplantasyonu geçici fayda sağlayabilir. Heterozigot geçişli hastalık seyriinde serum bilirubin düzeyleri normaldir.

Otozomal dominant geçişli tip II formunda ise UGT1 geninin1A1, 2 ve 5 ekzonlarında değişik penetranslı mutasyonlar söz konusudur. Bunun sonucunda bilirubin UGT aktivitesi normalin %10'u düzeyindedir. Sarılık genellikle 2 yaş civarında ortaya çıkar. Bilirubin düzeyleri nadiren 20 mg/dl'i aşar. Fenobarbital serum bilirubin düzeylerinde %30 oranında azalma sağlayabilir

**3. Hemoliz:** Hemolizin akut başlangıçla ortaya çıkması halinde klinik gürültüdür. Aniden anemize olma ve hipoksemi belirtileri ve sitokin salınımı ile ilişkili belirtilere rastlanabilir. Klinik bulgulara altta yatan hastalığa özgül belirtiler ve sarılık eşlik eder. Akut intravasküler hemolizde hastalar kahverengi idrar çıkışı tanımlarlar (hemoglobinüri). Hemoglobinüri bir hafta sonra hemosiderinüri araştırılması ile ortaya konulabilir. Akut hemolitik anemi G6PD enzim eksikliği, yanlış kan transfüzyonu, ağır otoimmün hemolitik anemi, mikroanjyopatik hemolitik (trombotik trombositopenik purpura, HELLP sendromu v.b.) anemi ile gözlenir. Hemoliz retikülosit değeri, serum haptogloblin ve LDH düzeyi ile netleştirildikten sonra hemolizin nedenine yönelik periferik yayma yapılır.

Hemoliz intravasküler veya ekstrasvasküler (RES hücrelerinde) veya her iki alanda olabilir. Kronik hemoliz durumunda kemik iliği eritrosit üretimini sekiz misline kadar arttırabilir. Günlük bilirubin yapım-yıkımı 40 mg/kg'a, serum konjuge olmamış bilirubin düzeyi 4mg/dl'e erişebilir. Karaciğer işlev kusuru yok ise, eritrosit yaşam süresi %50 azalmış hemolizde ve ağır hemolizde indirekt bilirubin düzeyi nadiren 4-5 mg/dl'i geçer.

Kemik iliğinde hemolizle seyreden megaloblastik anemi (B12 vitamini folik asit eksikliği) de indirekt bilirubin artışına yol açar.

**4. Diğer indirekt bilirubin artışı nedenleri:** Karaciğere kan akımının azaldığı konjestif kalp yetersizliğinde, hepatik klirensi azaltan portokaval geniş şantların varlığında, hipo ve hipertiroidide ve bazı ilaçların (INH, alfametildopa, fenotiazinler, NSAİİ; rifampisin, sulfonamidler, tiazidler, ribavirin v.b.) kullanımı sırasında indirekt hiperbilirubinemi görülebilir.

#### **Direkt bilirubin artışı**

Direkt bilirubin düzeyi, total bilirubin düzeyinin %30'undan daha fazla ise direk hiperbilirubinemi söz konusudur.

**1- Doğumsal:** Rotor sendromu ve Dubin-Johnson sendromu konjenital; progresif familial intrahepatik kolestaz, benign reküran intrahepatik kolestaz ve kistik koledok hastalıkları familial sebebler içerisinde yer alır.

**2- Edinsel:** Hepatosellüler, infiltratif veya kolestatik olabilir.

Direkt hiperbilirubinemi durumunda karaciğer işlevini gösteren testleri ve US istenmelidir. Safra asitleri doğumsal hiperbilirubinemiler hariç hemen tüm hepatobilyer hastalıklarda artar. Dolayısı ile sarılığın ayırıcı tanısında yardımcı değildirlir.

#### **Sarılık akut kolestaz bulgusudur.**

Kolestaz safranın barsağa akamamasıdır. Akut veya kronik olabilir. Kronik kolestazda sarılık akut alevlenme veya terminal dönemi yansıtır.

**Akut kolestaz** erişkinde en sık ilaçlar ve toksik maddelere bağlı gelişir. Problem, subsellüler, kanalikuler veya duktal düzeyde olabilir.

**Kronik kolestazın** erişkinlerde en sık rastlanılan nedeni duktopenik sendromlardır. Tanı için biyopsi örneğinde en az 10 portal alan aranmalı, bunların yarısından daha fazlasında safra kanalı görülmemelidir. Sebep edinsel veya doğumsaldır. Edinsel nedenler immün, infeksiyöz, neoplastik, vasküler, toksik veya idiopatik olabilir. PBC, PSC, sarkoidoz, GVHH, allograft rejeksiyonu immün aracılı duktopeni nedenleri içerisinde yer alır.

**Görüntüleme:** Akut obstrüksiyon durumunda safra yollarının dilate olması için geçmesi gerekli süre 4 saat ile 4 gün arasında değişir. Parsiyel veya intermitan obstrüksiyon durumunda ise hiç genişlemeyebilir. Safra yolları dilate olan tüm hastalarda obstrüksiyon olmadığı gibi, koledokolityazlı hastaların %25-40'ında safra yolları genişlememiş olabilir.

US, %30-50 hastada koledok distal yarısını göremeyebilir; dolayısı ile obstrüksiyonun yerini, sebebini her zaman saptayamayabilir. Bu dezavantajlar MRCP'de yoktur. Buna rağmen obez olmayan sarılıklı hastada ilk istenecek görüntüleme yöntemi US olmalıdır.

Ekstrahepatik safra yollarını göstermede en üstün yöntem ERCP'dir. Bununla birlikte komplikasyon riski taşıdığı için, terapötik bir girişim olasılığı geri planda ise (örneğin PSC, otoimmün pankreatit, AIDS kolanjiopatisi) veya risk olasılığı yüksek ise (örneğin portal bilopati) ilk tercih MRCP olmalıdır.

Intrahepatik kolestazın sebebi kalıtsal veya edinsel hastalıklar olabilir. Sebep hepatosit düzeyinde (subsellüler, membran, taşıyıcılar) ve/veya mikroskopik safra kanallarını ilgilendirebilir. Hepatositlerde kolesterolden sentez edilen safra asitleri, veziküllerde hücre içerisinde, mikrotubuller aracılığı ile kanalikuler membrana taşınır. Dolayısı ile intrasellüler organelleri hasarlayacak herhangi bir sebep (alkol vs.) kolestaz ile neticelenebilir.

Safra içeriğinin kanaliküllerde ilerlemesi her bir kanalikülü çevreleyen aktin ve myosin iplikçiklerinin kasılmaları ile olur. Aktin-myosin ağının paralizisi, villin proteininin eksikliği, ve/veya kanalikuler membranın lipid içeriğindeki değişimler saf kolestaz ile neticelenir.

Karşılıklı iki kanalikuler membran "tight junction" lar aracılığı ile bir arada tutulur. Bu bölge proteinlerinin genetik eksiklikleri veya duktopeni ya da ekstrahepatik safra yolları tıkanıklıkları " tight junction "lardan kaçışa yol açabilir.

**Karaciğer biyopsisi:** Eğer ekstrahepatik obstrüksiyon dışlanmış ise veya öncelikle hepatosellüler hastalık düşünülüyor ise karaciğer biyopsisi tanı koydurucu olabilir. Tüm hepatosellüler ve infiltratif hastalıkların kolestaz ile prezente olabileceği unutulmamalıdır.