

Hiperbilirubinemiler ve tanısal değeri

Dr. Tülay Sarıçam

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı

Bilirubin %70-80'i yaşlı eritrositlerin karaciğer, dalak ve kemik iliğinde yıkımı sonucu hemoglobinden, geri kalanı ise inefektif eritropoiesis durumunda matür eritrositlerin kemik iliğinde yıkılması ve myoglobin, sitokrom, katalaz, peroksidaz ve triptofan pirolaz gibi diğer hem içeren proteinlerin metabolizması sonucu oluşur. Hemin bilirubine dönüşümü 2 aşamada gerçekleşir: Birinci aşamada hem mikrozomal hem oksijenaz enzimi (karaciğer, dalak, kemik iliği) ile biliverdine, ikinci aşamada ise biliverdin sitozolik biliverdin redüktaz enzimi ile bilirübine redüklenir.

Günlük bilirubin yapımı ort 4mg/kg'dır.

Oluşan bilirubin unkonjüğe formda olup sirkülasyonda albümine 1/1 oranında sıkı olarak bağlanır. Bilirubin az bir kısmı plazmada yüksek dansiteli lipoproteinlere bağlanır, küçük bir kısmı da bağlanmamış durumdadır. Serbest unkonjüğe bilirubin hücrelerin ve organellerin çoğu için toksiktir; özellikle serebral toksisitesi ciddi sorunlar oluşturur. Bağlı olmayan bilirubin kan-beyin bariyerini, plesanta, intestinal ve safra kesesi epitelini kolayca geçebilir. Sulfonamidler, salisilatlar, serbest yağ asitleri, radyokontrast maddeler, diüretikler, hipoksi ve asidoz unkonjüğe bilirubin albümine bağlanmasını etkilerler. Unkonjüğe bilirubin eliminasyonu karaciğerde konjüğe edilerek suda soluble forma dönüşmesi, safraya sekrete edilmesi ile sağlanır. Konjüğe bilirubin albümine reversiblen ve irreversible formda olmak üzere iki şekilde bağlanır. Konjüğe bilirubin suda erir ve albümine bağlı formu böbrek tarafından ekskrete edilirken irreversible bağlı formun ekskresiyonu yaktır.

Bilirubinün konjüstasyonu birçok aşama ile gerçekleşir, bunlar: 1-Bilirubin albüminden ayrıldıktan sonra hepatositlerin sinusoidal membranından taşıyıcı bağımlı mekanizma ve kolaylaştırılmış difüzyon yolu ile alınır. 2- Bilirubin hepatositte diğer organik anyonlar gibi sitozolik proteinlere (ligandin ve Z protein) ve membranlara bağlanır. 3- Endoplazmik retikulumda bilirubin glukronik asitle önce mono daha sonra da diglukronid formuna esterifiye edilir. Konjüstasyonu sağlayan enzim uridinedifosfatglukronisiltransferaz (UGT) enzimidir. Konjüğe form suda erime özelliğindedir bu nedenle safra ve renal yolla atılabilir. 4- Konjüğe bilirubinün safra kanalikülüne sekresyonu spesifik taşıyıcılarla ve enerji gerektiren mekanizmalarla gerçekleştirilir. Safrada bilirubinün %70-80'i diglukronid formundadır. 5- Enterohepatik sirkülasyon: Safra kesesi ve ince barsakta konjüğe bilirubinün absorpsiyonu ihmal edilebilecek düzeydedir. Terminal ileum ve kolonda konjüğe bilirubin bakteriyel enzimlerle renksiz ürobilinojene ve buna bağlı ürobilinlere dönüşür. Ürobilinojenin %20'sinden fazlası barsaktan resorbe edilip (enterohepatik sirkülasyon) safra ve idrarla ekskrete edilir; kalanı gaytayla atılır.

SERUM BİLİRUBİN DÜZEYİ: Normal serum bilirubin konsantrasyonu genel popülasyonun %99'unda 1mg/dl altındadır; sirkülasyondaki bilirubinün %5'ten daha azı konjüğe bilirubindir. Hepatosellüler ve bilyer sistem hastalıklarında sirkülasyondaki bilirubin esas olarak mono ve dikonjüğe formdur. Genellikle sarılık serum bilirubin konsantrasyonu 3mg/dl üzerine çıktığında görülen bir semptomdur.

Serum bilirubin düzeyi diazo reaksiyonu (van den Bergh's

reaksiyonu) ile spektrofotometrik olarak ölçülür. Bilirubin konsantrasyonlarının ve konjüğe-unkonjüğe, monokonjüğe gibi fraksiyonlarının daha detaylı ölçümleri için değişik metotlar bulunmaktadır; ancak bu metotların klinik kullanımları sınırlıdır.

İDRARDA BİLİRUBİN: Unkonjüğe bilirubin böbrek tarafından ekstrete edilemez. Albümine bağlı olmayan konjüğe bilirubin böbrek tarafından ekskrete edilebilir ve idrarda az miktarda bulunur ancak sensitif spektrofotometrik ölçümlerle gösterilebilir. Konjüğe hiperbilirubinemde bilirubinüri gözlenir. İdrarda bilirubinün varlığı konjüğe hiperbilirubinemi bulgusudur ve sarılıklı hastaların ayırıcı tanısında erken bulgulardan biridir. Tersine sarılıklı bir hastada idrarda bilirubinün olmaması unkonjüğe hiperbilirubinemi gösterir.

Normalde günlük idrar ürobilinojen konsantrasyonu 4mg'ı aşmaz. İdrarda artmış ürobilinojen ekskresiyonu hepatosellüler hastalıklar veya hemolitik durumlarda gözlenirken kolestaz ve ekstrahepatik bilyer obstrüksiyonlarda ise idrar ürobilinojen ekskresiyonu önemli düzeyde azalır.

SERUM BİLİRUBİNİN KLİNİK ÖNEMİ: Bilirubin yapım ve klerensi arasındaki dengenin bozulması hiperbilirubinemiye neden olur. Klinikte hiperbilirubinemi hakim olan bilirubin fraksiyonuna göre unkonjüğe hiperbilirubinemi ve mix veya konjüğe hiperbilirubinemi olarak iki grupta değerlendirilir. Unkonjüğe hiperbilirubinemde total bilirubinün %20'sinden daha azını konjüğe formun oluşturur. Akut ve/veya kronik hepatosellüler ve bilyer sistem hastalıkları yanı sıra sistemik hastalıkların seyri sırasında hiperbilirubinemi sıklıkla klinik tabloya eşlik eder. Bu hastalıkların çoğunda konjüğe veya mixt hiperbilirubinemi ile birlikte karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve ALT, AST, alkalen fosfataz ve GGT gibi enzimlerde yükselme görülür.

İzole bilirubin yüksekliği bazı kazanılmış ve herediter hastalıklarda gözlenir.

UNKONJÜGE HİPERBİLİRUBİNEMİ İLE BİRLİKTE OLAN HASTALIKLAR:

Unkonjüğe hiperbilirubinemi nedenleri bilirubinün aşırı yapımı, uptake'inin azalması ve bilirubin konjüstasyonunun bozulmasıdır. Pratikte en sık unkonjüğe hiperbilirubinemi nedenleri bilirubinün aşırı yapımı, Gilbert's sendromu ve yenidoğan sarılığıdır.

BİLİRUBİNİN AŞIRI YAPIMI: Hem katabolizmasında artışla karakterize olan ekstra ve intravasküler hemoliz, disritropoiesis, büyük hematoma resorpsiyonu artmış bilirubin yapımına neden olan hastalıklar grubunu oluşturur.

Hemolize bağlı hiperbilirubinemi esas olarak unkonjüğe formda olup düzeyi nadiren 3-4mg/dl'yi geçer. Hastalarda fizik muayenede splenomegali saptanabilir; karaciğer fonksiyon testleri normalden anemi, yüksek serum LDH düzeyi, retikülosit sayımında artma ve haptoglobinde düşme gibi bulgular saptanır. Gayta ve idrarda ürobilinojende artma gözlenir.

Safra taş oluşumu bu tip hiperbilirubinemilerde komplikasyon olarak sık görülür.

HEPATİK BİLİRUBİN ALİMINİN BOZULMASI: Bazı ilaçlar (rifampisin, probenesid, flavaspadik asit ve kolesistog-

rafik ajanlar) kompetitif olarak bilirubin alımını inhibe ederler. İlaça bağlı defekt ilaç kesildikten sonra 48 saatte düzeldir. Hepatik kan akımının azalması (konjestif kalp yetmezliği) portosistemik şantlar (cerrahi veya spontan), siroz hepatositte bilirubin alımını azaltarak unkonjüğe hiperbilirubinemiye neden olabilirler.

Gilbert sendromunda da anormal bilirubin uptake'i görülür.

KONJÜGASYONDA BOZULMA: Bilirubin ve çeşitli endojen (steroid hormonları, troid hormonları ve katagolaminler gibi) ve eksojen (ilaçlar, toksinler, karsinojenler ve labratuar xenobiotikler) maddelerin glukuronidasyonu ve bunun sonucu eliminasyonu UGT enzim ailesi tarafından gerçekleştirilir.

UGT enzim aktivitesi değişik hormonlarla modüle edilir. Ethinil estradiol, anne sütündeki pregnane-3 β , 20 α -diol bilirubin glukuronidasyonunu inhibe ederken tersine progesteron ve estrojenik steroidlerin kombinasyonu enzim aktivitesini artırır. Novobiocin, kloramfenikol, gentamisin, vit K gibi bazı ilaçlar enzim aktivitesini inhibe ederek unkonjüğe hiperbilirubinemiye neden olur. Kronik persistant hepatit, ilerlemiş siroz ve Wilson hastalığında da enzim aktivitesi inhibe olur; bu durumlarda her iki bilirubin fraksiyonunda artış görülür. Bilirubin-UGT eksikliği neonatallarda, kronik hepatitte ve bazı herediter hastalıklarda da gözlenir (Gilbert ve Crigler Najar sendromu tip I ve II).

GİLBERT HASTALIĞI (Konstitusyonel hiperbilirubinemi ve familial nonhemolitik sarılık) : Herediter, benign, kronik hafif düzeyde persistent unkonjüğe hiperbilirubinemi ile karakterize bir hastalıktır. Serum bilirubin düzeyi fluktuasyon gösterir; genellikle 1,2-3mg/dl düzeyindedir; nadiren 5mg/dl üzerine çıkar.

Hemolitik anemi dışında Gilbert sendromu en sık unkonjüğe hiperbilirubinemi nedenidir. Genel popülasyonda hastalık %3-10 oranında gözlenir.

Hastalığın patogenezi tam bilinmiyor; genetik özellik bilirubin UGT-1 gen (HUG-Br1) transkripsiyonunu azaltan promoter sahasında oluşan mutasyona bağlı gelişir. Bazı hastalarda glukronil transferaz aktivitesinde azalma yanında bilirubin hepatik uptake'inde de azalma belirgindir. Hastalığın herediter geçiş şekli açık değilse de otozomal dominant geçişi daha fazla kabul edilmektedir.

Klinik ve labratuar bulgular: Hastalık tanısı genellikle hafif unkonjüğe bilirubin yüksekliği olan genç adultlarda ikinci dekattan sonra konur.

Hastaların çoğu asemptomatik veya yüksek plazma bilirubin düzeyleriyle ilişkisiz halsizlik, abdominal rahatsızlık, iştahsızlık gibi nonspesifik semptomları olan hastalardır. Hastaların uzun süreli seyirleri genel popülasyondan farklı değildir.

Hastalarda fizik muayene iktir dışında normaldir.

Labratuar bulgularında unkonjüğe hiperbilirubinemi dışında diğer rutin tetkikler normaldir.

Serum bilirubin düzeyleri fluktuasyon gösterir, araya giren hemolitik ataklar, tekrarlayan febril hastalıklar, fizik egzersiz veya stress, alkol alımı, açlık serum bilirubin düzeylerinde artmaya neden olur. Kortikosteroidler ve klofibrat ve fenobarbital gibi enzim inducerlar bilirubin konsantrasyonlarını düşürürler.

Gilbert sendromlu bazı hastalarda hafif ve tam kompanse hemoliz varlığı gösterilmiştir.

Histopatolojik olarak karaciğer normaldir ve nonspesifik sentrilobüler zonda lipofussin pigmenti akümülyasyonu görülür.

Gilbert sendromlu hastalar ekskresiyonu için glukuronidasyonu gereken ilaçların toksik etkisine daha hassastır. Bu ilaçlar asetaminofen, irinotekan ve tolbutamittir. Bu ilaçların ekstresiyonunun azalması akümülyasyona ve nadir de görülse artmış toksik etkilere neden olabilir.

Tanı: Genellikle hastaların çoğunda gereksiz ve invaziv

testlere gerek duyulmaksızın kolayca konur.

Aşağıdaki durumların olduğu hallerde ön tanı konulabilir:

a- Tekrarlanan testlerde unkonjüğe hiperbilirubinemi b-Normal tam kan sayımı, periferik yayma ve retikülosit sayısı c-Normal karaciğer fonksiyon testleri ve enzim düzeyleri.

Kesin tanı sonraki 12-18 ay süresince hiperbilirubinemi dışında diğer normal labratuar bulgularının devamı ile konur. Tanı düşük lipidli, açlık testi (400kcal 2 günlük diet) veya İV nikotin testi ile bilirubin konsantrasyonlarında 2-3 kat artış saptanması ile de kesinleştirilebilir; ancak klinikte provakatif kullanımı sınırlıdır.

Tedavi: Spesifik tedavi gn'le gerekmez. Hastalara yan etkisinde artmaya neden olabilecek ilaç verilirken (irinotekan gibi) dikkatli olunmalıdır.

CRIGLER-NAJAR SENDROMU: HUG-Br1 geninin kodlama sahasındaki mutasyonlar Crigler Najar sendromunun da muhtemel nedeni olarak görülmektedir.

Crigler-Najar tip I klinik olarak şiddetli form olup glukronil transferaz enzim aktivitesi hiç yoktur; nadir görülen bu formda infantlarda ciddi düzeyde yüksek (20-45mg/dl) unkonjüğe hiperbilirubinemi gözlenir; hastaların çoğu fototerapi, fenobarbital veya plazmaferez gibi tedavi yöntemlerine cevap vermez ve ilk birkaç yıl içinde kerknikteus tablosuyla kaybedilirler. Transplant hayat kurtarıcıdır.

Crigler-Najar tip II UGT-1 aktivitesi belirgin olarak azalmıştır; tip I'e göre daha az şiddetlidir; unkonjüğe bilirubin düzeyleri 6-20mg/dl düzeyindedir; bazen sarılık adolosan döneme kadar görülmeyebilir ve nörolojik komplikasyonları daha nadirdir. Fenobarbital serum bilirubin düzeylerini düşürmede etkilidir.

KONJÜĞE HİPERBİLİRUBİNEMİ

Konjüğe bilirubin ekskresiyonunun bozulması hem kazanılmış bazı hastalıklarda (alkolik ve viral hepatit, bilyer obstürksiyon, gebelik kolestazi gibi) hem de herediter hastalıklarda görülür. Dubin-Johnson, Rotor sendromu, familial intrahepatik kolestaz ve benign rekürrent intrahepatik kolestaz konjüğe hiperbilirubinemi ile seyreden herediter hastalıklardır.

DUBİN JOHNSON SENDROMU: Hemoliz olmaksızın konjüğe hiperbilirubinemi ile karakterize bu hastalık otozomal resessif geçiş gösterir. Her iki sekste ve tüm ırklarda görülen nadir bir hastalıktır. Dubin Johnson sendromunda hepatositin sinüsoidal membranında uptake normalken safra tuzları hariç organik anyonların kanaliküler transportunda defekt vardır.

Klinik ve labratuar: Sendrom klinik olarak hafif iktirle karakterizedir. Hastalar çoğunlukla asemptomatiktir; bazen abdominal ağrı ve halsizlik gibi yakınmalar görülebilir. Bazen araya giren hastalıklar, gebelik veya oral kontraseptif kullanımı gibi durumlarda iktir belirginleşir. Kaşıntı yoktur. Fizik muayene iktir dışında normaldir; nadiren hepatomegali görülebilir.

Artmış serum bilirubin düzeyleri dışında karaciğer fonksiyon testleri ve enzimler normaldir. Serum bilirubin konsantrasyonları genellikle 2-5mg/dl düzeyindedir fakat normal düzeylere inebileceği gibi 20-25mg/dl düzeylerine de çıkabilir. Serum bilirubininin yaklaşık %50'si konjügedir; konjüğe bilirubininin major fraksiyonu ise diğlukronit formudur. İlave olarak plazmada kovalan albümin-bağlı fraksiyon bulunur. Bilirubinüri siktir.

Çift doz kontrast materyelle yapılan oral kolesistografide bilyer sistem görüntülenemez.

Gross olarak KC siyahtır. Histojik araştırmada dens pigment varlığı dışında anomali yoktur. Elektron mikroskopi pigmentin lisosomlarda olduğunu gösterir.

Dubin Johnson Sendromunda İV BSP testinde plazma BSP konsantrasyonunda 90. dakikada görülen ikinci pik karakteristik bir bulgudur, ancak diagnostik değildir.

Dubin Johnson Sendromunda total idrar koproporfirin

düzeyi normaldir; fakat total porfirinin %80'inden fazlası koproporfin I'dir. Normallerde idrar koproporfinin %75'i koproporfin III'dür.

Faktör VII eksikliği hastaların %60'ında görülür ve buna bağlı olarak bağlı protrombin aktivitesinde azalma gözlemlenir.

Tanı: Dubin Johnson Sendromu tanı kriterleri: a-Konjüge hiperbilirubinemi-Normal karaciğer fonksiyon testleri

c- İdrarda %80'den fazla koproporfin I atılımının gösterilmesi kişilerde

Tedavi: Benign bir hastalık olup tedavi gerekmez.

ROTOR SENDROMU: Otozomal resessif geçen ve nadir görülen benign bir hastalıktır. Rotor Sendromunda defekt konjüge bilirubinun hepatik depolanmasındadır, buna bağlı hepatositlerden plazmaya geçiş hiperbilirubinemiye neden olur.

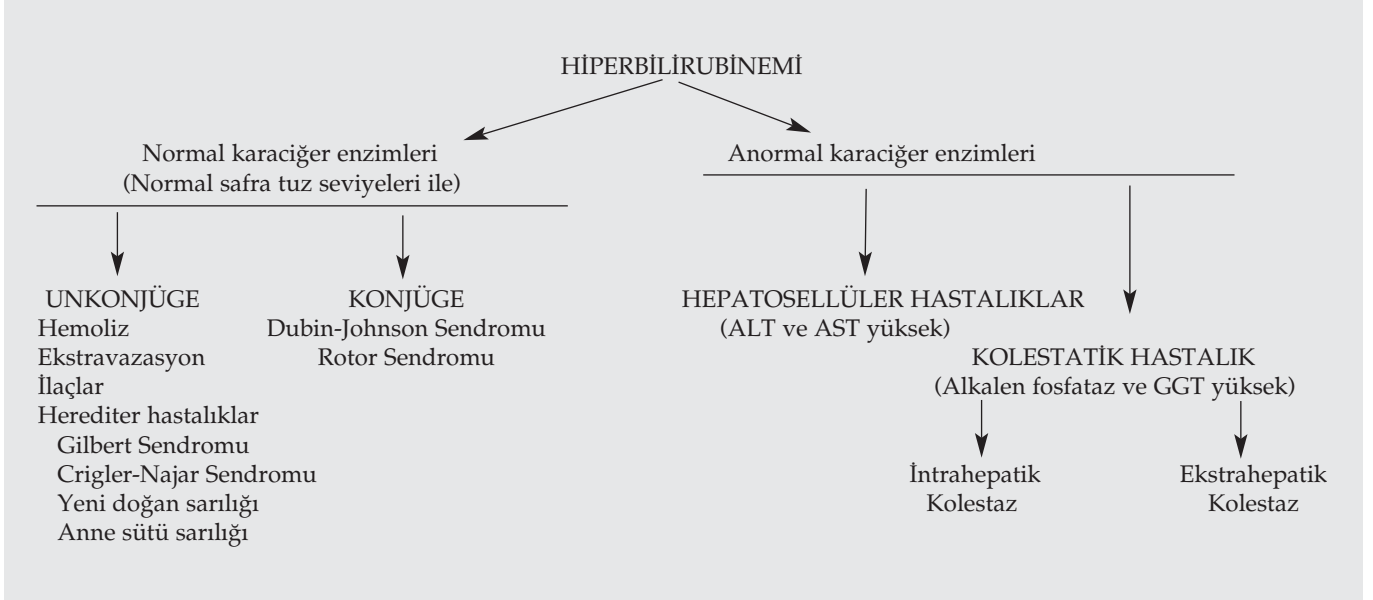
Klinik ve laboratuvar: Sendrom hemoliz bulguları olmaksızın esas olarak konjüge hiperbilirubinemi ile karakterizedir. Serum enzim düzeyleri normaldir. Plazma BSP klerensi geçiktir, ancak Dubin-Johnson Sendromunun tersine bifazik pik görülmez. Rotor Sendromunda oral kolesistografi ile safra kesesi visualize edilebilir.

KC histolojisi normaldir. Koyu melanin benzeri pigmentlerin yokluğu bu hastalığı Dubin-Johnson Sendromundan ayırttır. KC biopsisi ayırıcı tanı için gerekmez; ayırıcı tanıda idrar koproporfin analizi esastır.

Rotor sendromunda total idrar koproporfin önemli düzeyde (normalin %250-500'ü kadar) artar ve koproporfin I idrar porfirinlerinin yaklaşık %65'ini oluşturur.

Tedavi: Spesifik tedavi gerekmez.

HİPERBİLİRUBİNEMİ AYIRICI TANISI



KAYNAKLAR

1. Berg C.L., Crawford J.M., Gollan J.L. Bilirubin Metabolism and Pathophysiology of Jaundice. In E.R. Schiff, M.F. Sorrel And W.C. Maddrey (eds.) Schiff's Diseases of the Liver. Philadelphia:Lippincott-Raven Publisher (8.th ed), 1999:147-178.
2. Chowdhury J.R., Jansen P.L.M. Bilirubin Metabolism and Its Disorders. In D. Zakim, T.Boyer (eds). Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Philadelphia: Saunders Company (3th ed), 1996:323-361.
3. Lidofsky S, Scharschmidt B.F.. Jaundice. In Sleisenger M.N., Fordtran J.S. (eds). Gastrointestinal Disease. Philadelphia: WB Saunders Company (6th ed), 1998:220-232.