

Orijinal Soru: Temel Bilimler 53

53. Gözlerinde sararma ve hâlsizlik şikâyetleri ile başvuran 23 yaşındaki kadın hastanın bir haftadır aralıklı açlık diyetini uyguladığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde, skleralarda hafif sarılık tespit ediliyor. Laboratuvar sonuçlarında açlık kan glukozu 65 mg/dL, ALT, AST, ALP ve LDH enzimleri referans aralıkta, total bilirubin 2,5 mg/dL, direkt bilirubin 0,2 mg/dL, idrarda bilirubin negatif ve ürobilinojen normal olarak saptanıyor.

Bu hastada bilirubin artışına yol açan defekt aşağıdakilerin hangisinde görülür?

- A) Spektrin
- B) Biliverdin redüktaz
- C) UDP-glukuroniltransferaz
- D) Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
- E) ABCC2 taşıyıcı

Doğru Cevap: C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca ediniz, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

324

TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ



KLİNİK KORELASYON III

SARILIK

- Sarılık (ikter) kanda artmış bilirubin düzeylerine bağlı olarak bilirubin birikimi ile ciltte ve skleralarda (göz akı) sarı renk oluşmasıdır. Üç şekilde sınıflandırılır (Şekil 5-41).

a. Hemolitik sarılık:

- Karaciğer günde 3000 mg bilirubini konjuge edip atma kapasitesine sahiptir. Günlük normal bilirubin üretimi yalnızca 300 mg'dır.
- Bu fazla kapasite nedeniyle karaciğer hem yıkımındaki artmayı karşılayacak şekilde bilirubin diglukuronit konjugasyon ve sekresyonunda artış yapar.
- Ancak **eritrositlerin hızlı yıkımında** karaciğerin **konjugasyon hızından** daha hızlı bilirubin üretilir.
- Kanda **konjuge olmamış** bilirubin düzeyi yükselir.

b. Tıkanma sarılığı:

- Bu tür sarılıkta bilirubin üretimi bozulmamıştır, fakat safra yollarında tıkanma vardır. Dolayısıyla **konjuge bilirubin artar**.
- Tıkanma sarılıklı hastalarda karın ağrısı, bulantı, açık renk dışkı görülür.
- Karaciğer **konjuge bilirubini** kana "regürjite" eder ve idrarla atılır.
- Bu hastalarda **alkalen fosfataz**, γ -glutamilttransferaz ve 5'-nükleotidaz enzimleri de yüksektir.

c. Hepatosellüler sarılık:

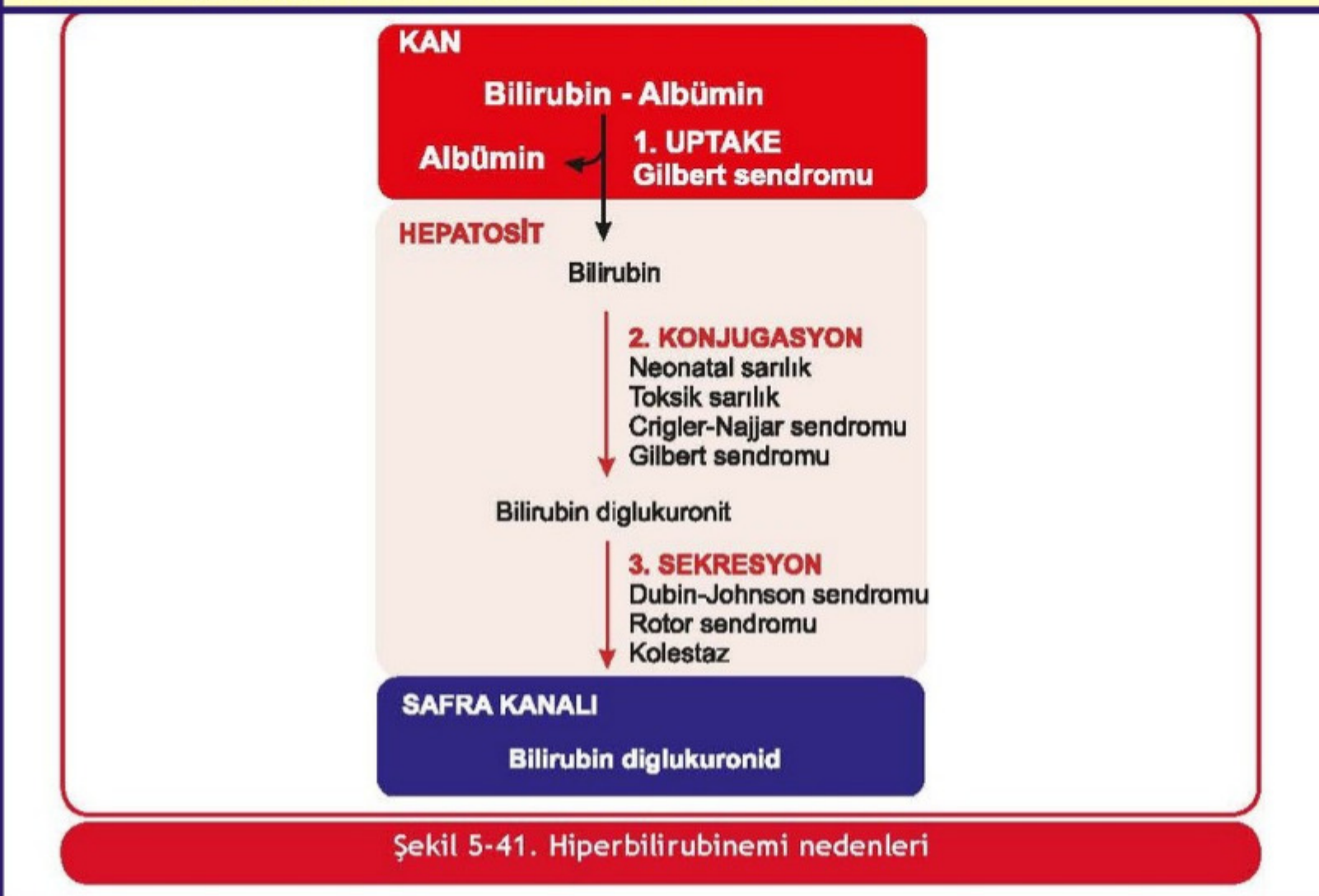
- Siroz veya hepatit gibi sebeplerle karaciğer hücrelerinin hasarlanması, hem konjugasyonda hem de direkt bilirubin safra yollarına salgılanmasında bozulmaya neden olur.
- Bu hastalarda hem **indirekt** hem de **direkt bilirubin** artar.
- Ayrıca **plazma AST (SGOT) ve ALT (SGPT) düzeyleri** yükselmiştir.

Yenidoğan sarılığı:

- Doğumda hepatik bilirubin **glukuronil transferaz aktivitesi düşüktür** ve **ligandin seviyeleri** yaşamın ikinci haftasından sonra erişkindeki düzeyine ulaşır.
- Bu nedenle yenidoğanlarda özellikle de **prematürelde bilirubin birikimi görülür**.
- Albüminin bağlama kapasitesini aşan bilirubin **bazal ganglionlara** geçerek toksik ensefalopatiye (**Kernikterus**) neden olabilir.

Temel Bilimler 53. soru

Tusdata Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 324



Şekil 5-41. Hiperbilirubinemi nedenleri

- ☑ **Klinik ve laboratuvar:** Kolestaz ile giden hastalıklarda klinik olarak **kaşıntı ve sarılık** tipiktir.
 - Ciddi biliyer obstrüksiyon varsa **gaita renginde açılma (akolik gaita)** görülebilir. **İdrarda ürobilinojen kaybolur.**
 - Uzamış kolestaz **yağ ve ADEK vitaminlerinde emilim bozukluğu** ile malabsorbsiyon bulgularına yol açabilir.
 - Yine safranin karaciğerdeki toksik etkisi nedeniyle uzamış sarılık karaciğerde dejenerasyon ve fibroze bağlı olarak **sekonder biliyer siroz** gelişebilir.
- ☑ **Tedavi:** Kolestazın ekstrahepatik olduğu durumlarda en kısa sürede endoskopik, perkutan veya cerrahi yöntemlerle biliyer drenajın sağlanması gerekir.
 - İntrahepatik kolestaza yol açan durumlar ise altta yatan nedene göre tedavi edilir, gerekirse destek tedavisi verilir.

Temel Bilimler 53. soru

Tusdata Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 672

HEREDİTER HİPERBİLİRUBİNEMİLER

- Bu hastalıkların tümünde karaciğer fonksiyon testleri ve karaciğerin ultrasonografisi **normaldir**. Tek etkilenen bilirubin metabolizmasıdır.
- ✓ Gilbert ve Crigler-Najjar 1-2 sendromlarında **sadece indirekt bilirubin artışı** görülür.
- ✓ Dubin Johnson ve Rotor sendromlarında **sadece direkt bilirubin artışı** görülür.

Hereditör indirekt hiperbilirubinemiler

Parametre	Gilbert sendromu*	Crigler-Najjar Tip II	Crigler-Najjar Tip I
UDP glukronil transferaz aktivitesi	Hafif azalma**	Belirgin azalma	Enzim yok
Geçiş yolu	OR/OD	OR	OR
Serum bilirubin (mg/dl)	1-6	6-20	20-45
Fenobarbitale cevap	Evet	Evet	Hayır
Kernikterus	Hayır	Nadir	Evet
Prevalans	Sık (%3-7)	Nadir	Çok nadir
Prognoz	Normal	Genelde normal	Çok kötü

* Gilbert sendromu tanısında 'açlık testi' kullanılır.

** Gilbert sendromunda ayrıca bilirubinün hepatik uptake'i de bozulmuştur.

Hereditör direkt hiperbilirubinemiler

Parametre	Dubin-Johnson Sendromu	Rotor Sendromu
ATP bağımlı bilirubin sekresyonu	Belirgin azalmış	Hafif azalmış
Karaciğerin görünümü	Siyah / Koyu yeşil	Normal
Karaciğer histolojisi	Pigment artışı	Normal
Rutin KC testleri ve safra asiti	Normal	Normal
Genetik geçiş	Otozomal resesif	Otozomal resesif
Bromsulfoftalein testi	Bozuk	Normal
Oral kolesistogafide kese	Görüntülenemez	Görüntülenir
İdrar total koproporfirin düzeyi	Normal	Artmış
Tedavi	Yok	Yok
Prognoz	İyi	İyi

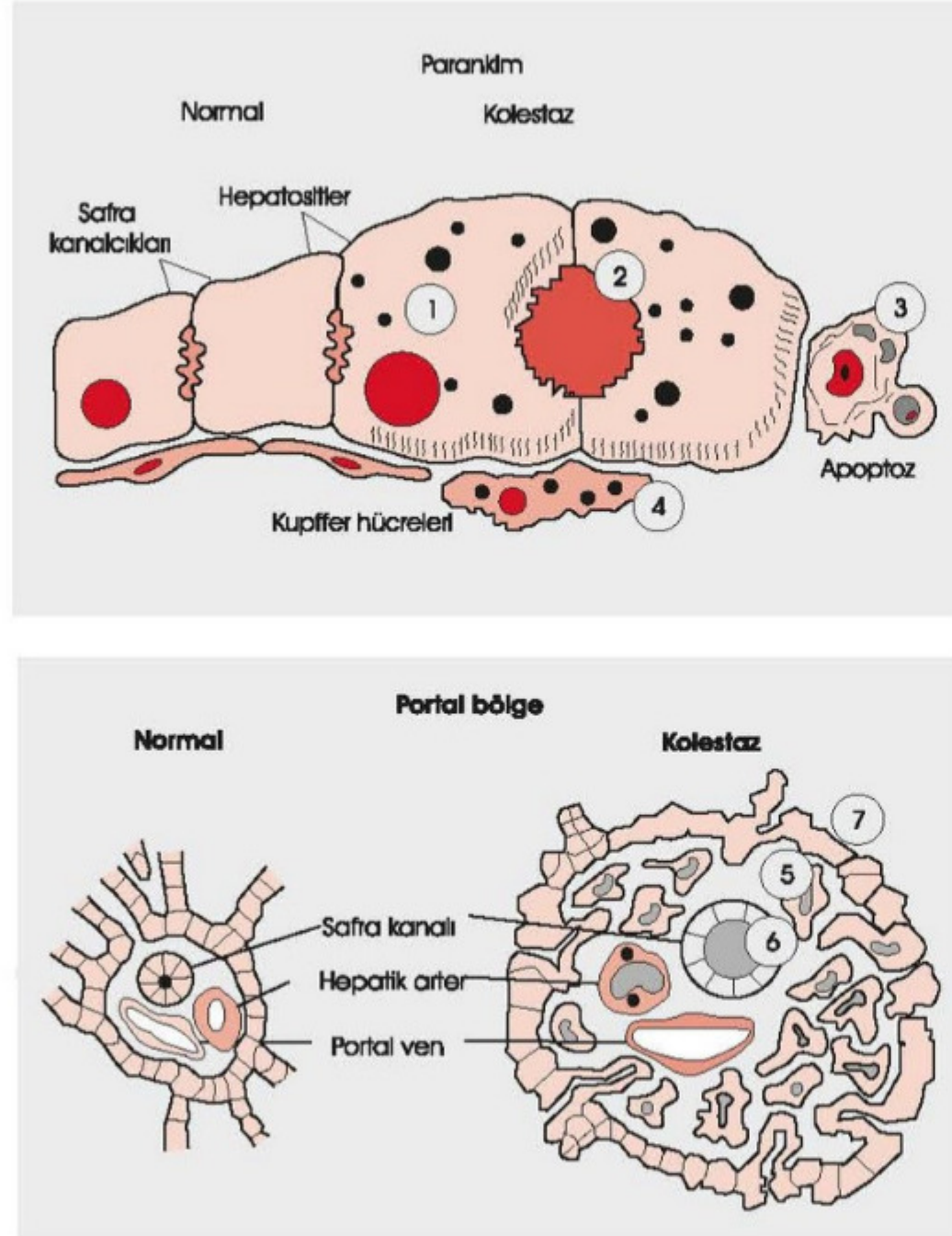
Temel Bilimler 53. soru
Tusdata Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 369

- **Gilbert sendromu** ya da UGT seviyelerinin azalması ya da hepatik up-take'in azalması nedeniyle olur. Nispeten daha sık görülür (toplumun %5-10'unda). Hafif unkonjuge hiperbilirubinemiye neden olur. Karaciğer normal morfolojidedir.
- **Dubin-Johnson sendromunda** hepatosellüler salgılanım mekanizması bozuktur. Konjuge hiperbilirubinemi gelişir, **karaciğer pigmente** görülür. MRP2 mutasyonu mevcuttur.
- **Rotor sendromunda** karaciğer up-take'i ve salgılanmasında multipl bozukluklar vardır. Karaciğerde pigment birikimi görülmez. Konjuge hiperbilirubinemi olur.

Unkonjuge hiperbilirubineminin en sık nedeni hemolitik anemilerdir.

Kolestaz

- **Sarılık, kaşıntı ve deride fokal kolesterol birikimlerini yansıtan ksantomlarla** karakterize bulguları vardır.
- Serumda **alkalen fosfataz seviyeleri yükselmiştir**. Alkalen fosfataz safra kanalı epiteli ve hepatositlerin kanaliküler membranlarında bulunur. Kemikte de bulunduğu için Paget hastalığı gibi kemik hastalıklarında da yükselir.
- Hepatik parankimde safra pigment birikimi görülür. Safra kanaliküllerinde sarı-yeşil tıkaçlar izlenir. Hepatositlerde önce hidropik dejenerasyon ardından köpüksü – tüysü - dejenerasyon gelişir. Hepatosit ölürse lobül içinde safra gölcükleri oluşur.

**Kolestazın Morfolojik Özellikleri**

3. Diğer tedaviler

- **Albümün verilmesi:** Bilirubinün albümin ile bağlanması toksik etkiyi azaltmakta veya ortadan kaldırmaktadır. İndirekt bilirubinün bağlı olmayan fraksiyonu, bir toksin gibi etki etmektedir. Kan değişimi öncesi veya sırasında, kana albümin eklenmesi, uzaklaştırılan bilirubin miktarını, değişim sonrası albümin kullanımı ise, bebeğin bilirubin bağlama kapasitesini artırır. Ancak, ağır anemik ya da hidropik bebeğe kan değişimi yapılırken, koloidal basıncı artırarak, kalp yetersizliğine neden olabileceği ya da mevcut yetersizliği artırabileceği için albümin verilmez.
- **Fenobarbital:** bilirubin klirensinin normal metabolik yolunun hızlandırılması için fenobarbital kullanılabilir. Fenobarbital karaciğerde ligandin konsantrasyonunu artırır, glukronil transferazı indükler, bilirubin atılımını artırır, Tip-II glukronil transferaz eksikliği ve Gilbert sendromunda kullanılır.
- **Kolestiramin, agar ve aktif kömür:** Enterohepatik dolaşımı azaltırlar.
- **Metalloporfirinler:** Kalay protoporfirin, hemoksijenazı inhibe ederek bilirubin oluşumunu azaltır.
- **Yüksek doz İVİG:** Eritrositlerin üzerindeki reseptörleri kapatarak, anneden geçen antikorların yaptığı hemolizi önler ve direkt Coombs testinin pozitif olduğu ağır Rh uygunsuzluğu durumlarında kullanılır.

BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ

- **"Kernikterus"** tanımı en doğru olarak, otopside bazal ganglionlar ve kraniyal sinir çekirdeklerinin (hipokampus, serebral ve bulber nükleuslar) bilirubin ile boyanması demektir. Yenidoğan döneminde, bilirubin ensefalopatisi gelişen çocuklarda, sonradan ortaya çıkan sekelleri tanımlamak için de kullanılmaktadır.
- Hiperbilirubinemili yenidoğanlarda gözlenen ve bilirubinün neden olduğu akut klinik tablonun en doğru ifadesi ise **"bilirubin ensefalopatisi"** terimidir.
- Küçük prematürlerde veya ağır hasta yenidoğanlarda, düşük bilirubin düzeylerinde bile kernikterus meydana gelebilir.
- İndirekt hiperbilirubineminin en önemli toksik etkisi, **8. kraniyal sinir** üzerinedir.

Kernikterusun klinik özellikleri

AKUT FORM

Evre 1 (ilk 1-2gün): Zayıf emme (ilk belirti), stupor, hipotoni, konvulsiyon
Evre 2 (ilk haftanın ortası): Ekstansör kaslarda hipertoni, opustotonus, retrokollis, ateş
Evre 3 (ilk haftadan sonra): Hipertoni

KRONİK FORM

İlk 1 yıl: Hipotoni, artmış derin tendon refleksleri, tonik ense refleksinin sürmesi, motor gelişme geriliği
1 yaşından sonra: Hareket bozuklukları (koreatetoz, ballismus, tremor), yukarı bakış paralizisi, sensorinöral işitme kaybı, dişte enamel hipoplazisi

Temel Bilimler 53. soru

Tusdata Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 090

Gilbert Sendromu

- Erkeklerde 4 kat fazla görülür.
- Hepatik **üridin difosfat glukronil transferaz aktivitesinin** parsiyel azlığı veya hepatosit membran proteini taşıyıcılarının (Y ve Z proteinleri) bir veya birkaçının sayı ve fonksiyon azlığı ile karakterizedir.
- Genellikle hastalık durumlarında belirginleşen ve puberteden sonra ortaya çıkan hafif sarılıkla karakterizedir. İndirekt bilirubin 6 mg/dL'yi geçmez.