

Bölüm 20

SARILIK YAPAN HEMATOLOJİK HASTALIKLAR

Arzu YAZAL ERDEM¹

GİRİŞ

Sarılık, bilirubin metabolizması veya atılım bozukluğundan kaynaklanan cilt ve skleradaki sarımsı renk değişikliğidir. Konjüge olmamış (indirekt) bilirubin hemoglobinin yıkımının atık ürünüdür ve karaciğer tarafından alınarak Uridin difosfoglukuronat glukuronosiltransferaz (UGT) enzimi tarafından konjuge bilirubine dönüştürülür. Konjuge bilirubin suda çözünür ve vücuttan safrayla atılır (1,2,3) .

İndirekt hiperbilirubinemi çocuklarda daha sık görülür ve genellikle eritrosit stabilitesi ve yaşam süresiyle ilişkili hastalıklardan veya bilirubini konjuge eden enzim UGT'deki kusurlardan kaynaklanır. Bilirubin aşırı üretimi, hepatik bilirubin alımında bozulma, hepatik bilirubin konjugasyonunda sorun gibi üç temel patofizyolojik mekanizmadan biri veya birkaçına bağlı olarak indirekt hiperbilirubinemi gelişir (Şekil 1) (4,5,6).

Yenidoğan döneminden sonra, konjuge olmayan (indirekt) hiperbilirubineminin en yaygın nedenleri, bilirubin aşırı üretimi ile sonuçlanan hemolitik süreçlerdir. Bilirubin aşırı üretimi, ekstravasküler veya intravasküler hemolize veya bazen anormal eritropoeze bağlı olarak hemoglobinin aşırı yıkımına bağlı olarak gelişir. Karaciğer fonksiyonunun normal olduğu hastalarda karaciğer, aşırı bilirubinün etkin bir şekilde konjugasyonunu ve ekskresyonunu sağlar. Sonuç olarak, hemolizin neden olduğu serum bilirubin konsantrasyonu nadiren 4 mg/dL'yi geçer (6,7,8).

Genellikle kalıtsal eritrosit hastalıklarında (hemoglobinopatiler, eritrosit membran defektleri, eritrosit enzim eksiklikleri vb.), otoimmün ve mikroanjiyopatik hemolitik anemilerde intravasküler hemoliz; hipersplenizm veya dokulara kanın ekstravazasyonu durumunda ekstravasküler hemoliz söz konusudur. Mega-

¹ Uzman Doktor SBÜ Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji EAH,
arzu.erdem@gmail.com

olur. Paroksizmal intravasküler hemoliz, hemoglobinüri ve karın ve sırt ağrıları geceleri daha sık görülür. Kemik iliği yetmezliği ve venöz tromboz eğilimi diğer sık görülen klinik bulgularıdır (46,47).

Sonuç olarak; yenidoğan döneminden sonra, bilirubin aşırı üretimi ile sonuçlanan hemolitik hastalıklar, en sık görülen sarılık nedenleridir. Bu durumlarda konjuge olmayan (indirekt) hiperbilirubinemi görülür. Ekstravasküler veya intravasküler hemoliz veya bazen anormal eritropoeze bağlı olarak hemoglobinin aşırı yıkımı bilirubinin aşırı üretimine neden olur. Karaciğer fonksiyonunun normal olduğu hastalarda karaciğer, aşırı bilirubini etkin bir şekilde konjuge eder ve ekskresyonunu sağlar. İnvasküler veya ekstravasküler hemolize neden olan konjenital veya kazanılmış hematolojik hastalıklar çok çeşitlidir. Hemoliz, eritrosit membranı, hücre iskeleti, enzim veya hemoglobin defektleri gibi korpüsküler anormalliklerden; veya immün veya immün olmayan mekanizmaları içeren ekstrakorpüsküler anormalliklerden kaynaklanabilir. Hemolize bağlı olarak eritrosit ömrü 120 günlük normal sürenin altına iner. Hemolitik anemiler düşük hemoglobin seviyesi, retikülosit sayısındaki artış ve indirekt hiperbilirubinemi ile seyredir. Klinik olarak kendini sınırlayan hastalıklardan, hayatı tehdit edebilecek ağır seyre kadar değişkenlik gösterebilir.

KAYNAKLAR

1. Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology* 2014; 146:1625.
2. Berk PD, Howe RB, Bloomer JR, Berlin NI. Studies of bilirubin kinetics in normal adults. *J Clin Invest* 1969; 48:2176.
3. Berk PD, Rodkey FL, Blaschke TF, et al. Comparison of plasma bilirubin turnover and carbon monoxide production in man. *J Lab Clin Med* 1974; 83:29.
4. Balistreri WF: Pediatric hepatology. A half-century of progress, *Clin Liver Dis* 4:191–210, 2000.
5. Bezerra JA, Balistreri WF: Cholestatic syndromes of infancy and childhood, *Semin Gastrointest Dis* 12:54–65, 2001. Bunchorntavakul C, Reddy KR: Pruritus in chronic cholestatic liver disease, *Clin Liver Dis* 16:331–346, 2012.
6. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, Heyman MB; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Aug;39(2):115-28.
7. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002;140:396–403.
8. Ng VL: Laboratory assessment of liver function and injury in children. In Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors: *Liver disease in children*, ed 4, Cambridge; New York, 2013, Cambridge University Press.
9. Blanc L, Wolfe LC. General Considerations of Hemolytic Diseases, Red Cell Membrane, and Enzyme Defects. In: Lanzkowsky P, ed. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th ed. San Diego, CA: Elsevier; 2016:134–158.
10. An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. *Br J Haematol.* 2008 May;141(3):367-75.

- doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07091.x
11. Uptodate (2019) (25/07/2019 tarihinde ulaşılmıştır) <https://www.uptodate.com/contents/bilirubin-metabolism?csi=72cc16d2-3fe4-44fd-a9af-1c8a3dfecebb&source=contentShare>
 12. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, et al: Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics, *Haematologica* 97:516–523, 2012
 13. Perrota S, Gallagher PG, Mohandas N: Hereditary spherocytosis, *Lancet* 372:1411–1426, 2008.
 14. Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, et al: Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis–2011 update, *Br J Haematol* 156:37–49, 2011.
 15. Abdullah F, Zhang Y, Camp M, et al: Splenectomy in hereditary spherocytosis: review of 1,657 patients and application of the pediatric quality indicators, *Pediatr Blood Cancer* 52:834–837, 2009.
 16. Buesing KL, Tracy ET, Kiernan C, et al: Partial splenectomy for hereditary spherocytosis: a multi-institutional review, *J Pediatr Surg* 46:178–183, 2011. Casale M, Perrotta S: Splenectomy for hereditary spherocytosis: complete, partial or not at all?, *Expert Rev Hematol* 6:627–635, 2011.
 17. Gallagher PG: Hereditary elliptocytosis: spectrin and protein 4.1R, *Semin Hematol* 41:142–164, 2004
 18. Delaunay J, Stewart GW: Disorders of the red cell membrane. In Runge MS, Paterson C, Thein SL, editors: Principles of molecular medicine, Totowa, NJ, 2005, Humana.
 19. Tavazzi D, Taher A, Cappellini MD. Red blood cell enzyme disorders: an overview. *Pediatr Ann.* 2008 May;37(5):303-10.
 20. Fujii H, Miwa S: Other erythrocyte enzyme deficiencies associated with non-haematological symptoms: phosphoglycerate kinase and phosphofructokinase deficiency, *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 13:141–148, 2000
 21. Ayi K, Min-Oo G, Serghides L, et al: Pyruvate kinase deficiency and malaria, *N Engl J Med* 358:1805–1810, 2008.
 22. Beutler E: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, *N Engl J Med* 331:169–173, 1994.
 23. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet.* Jan 5;371(9606):64-74. 2008
 24. Weatherall DJ, Clegg JB: Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 79:704–712, 2001.
 25. Hardison RC, Chui DH, Giardine B, et al: HbVar: a relational database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations at the globin gene server. *Hum Mutat* 19:225–233, 2002.
 26. Peters M, Heijboer H, Smiers F, et al: Diagnosis and management of thalassaemia, *BMJ* 344:40–44, 2012.
 27. Berger E, Saunders N, Wang L, et al: Sickle cell disease in children, *Arch Pediatr Adolesc Med* 163:251255, 2009.
 28. Abboud MR, Yim E, Musallam KM, et al: Discontinuing prophylactic transfusions increases the risk of silent brain infarction in children with sickle cell disease: data from STOP II, *Blood* 118(4):894–898, 2011.
 29. Brousse V, Elie C, Benkerrou M, et al: Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: cohort study of 190 paediatric patients, *Br J Haematol* 156(5):643– 648, 2012
 30. Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, et al: The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial, *Lancet* 381(9870):930–938, 2013.
 31. Smith-Whitley K, Thompson AA: Indications and complications of transfusions in sickle cell disease, *Pediatr Blood Cancer* 59(2):358–364, 2012
 32. Ballas SK, Bauserman RL, McCarthy WF, et al: Hydroxyurea and acute painful crises in sickle cell anemia: effects on hospital length of stay and opioid utilization during hospitalization, outpatient acute care contacts, and at home, *J Pain Symptom Manage* 40(6):870–882, 2010.
 33. Camaschella C: Treating iron overload, *N Engl J Med* 368:2325–2327, 2013.

34. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G: Thalassemia, *Lancet* 379:373–382, 2012.
35. Vichinsky E, Levine L: Standard of care guidelines for thalassemia, Oakland, CA, 2012, Children's Hospital
36. Ambati SR, Randolph RE, Mennitt K, et al: Longitudinal monitoring of cardiac siderosis using cardiovascular magnetic resonance (CMR) T2* in patients with thalassemia major on various chelation regimens: a 6 year study, *Am J Hematol* 88:652–656, 2013.
37. Hussein AA, Al-Zaben A, Ghatasheh L, et al: Risk adopted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using a reduced intensity regimen for children with thalassemia major, *Pediatr Blood Cancer* 60:1345–1349, 2013.
38. Maggio A, D'Amico G, Morabito A, et al: Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial, *Blood Cells Mol Dis* 28:196–208, 2002.
39. Aladjidi N, Leverger G, LeBlanc T, et al: New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children, *Haematologica* 96:655–663, 2011
40. Packman CH: Hemolytic anemia resulting from immune injury. In Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al, editors: *Williams hematology*, ed 8, New York, 2010, McGraw-Hill, pp 777–798
41. Gehrs BC, Friedberg RC: Autoimmune hemolytic anemia, *Am J Hematol* 69:258–271, 2002.
42. King KE, Ness PM: Treatment of hemolytic anemia, *Semin Hematol* 42:131–136, 2005.
43. Petz L: Treatment of autoimmune hemolytic anemias, *Curr Opin Hematol* 8:411–416, 2001.
44. Acquired haemolytic anemias. In: Lewis, S.M., Bain, B.J., Bates, I. (Eds.), *Dacie and Lewis Practical Hematology*. Elsevier, Ltd, Philadelphia.
45. Hoffman, P.C., 2009. Immune hemolytic anemia-selected topics. *ASH Education Book*, 8086. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.80>.
46. Brodsky RA: Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, *Blood Rev* 22:65–74, 2008
47. Curran KJ: PNH in Pediatric Patients, *Pediatr Blood Cancer* 59:525–529, 2012