

5

Sarılık

Murat DEVECİ
Hüseyin KÖSEOĞLU

GİRİŞ

Sarılık, pigmentli metabolit bilirubinin yaygın doku birikimi sonucu ciltte, konjunktivada ve mukozada sarı renk değişikliği ile karakterize bir durumdur. Sarılık genellikle karaciğer ve safra yolları hastalığı ile ilişkilendirilse de birçok nedeni vardır.

BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Hidrofobik ve potansiyel olarak toksik bir bileşik olan bilirubin, hem yıkımının bir son ürünü olan bir tetrapiroldür. Sağlıklı bir yetişkin, her gün yaklaşık 4 mg/kg bilirubin üretir. Çoğu bilirubin (%70 ile %80) hemoglobinin yıkımından kaynaklanırken kalan kısmın çoğu, hepatositlerde katalaz ve sitokrom oksidazlar gibi hemoproteinlerin parçalanmasından oluşur (1). Heme hem oksijenaz tarafından biliverdine dönüştürülür ve ardından biliverdin sitozolik protein biliverdin redüktaz tarafından hızla bilirubine dönüştürülür. Eritrosit kaynaklı hemoglobinin bilirubine katabolizması öncelikle dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki retiküloendotelial hücrelerde gerçekleşir. Buna karşılık, serbest hemoglobin, haptoglobine bağlı hemoglobin ve methemalbumin, ağırlıklı olarak hepatositlerde bilirubine katabolize edilir. Bilirubin plazmada kovalent olmayan bir şekilde albümine bağlanır.

Bilirubinin atılması, hepatositler tarafından bilirubinin suda çözünür konjugatlara dönüştürülmesini ve ardından safraya salgılanmasını gerektirir. Bilirubin, taşıyıcı aracılı bir mekanizma ile hepatositlerin sinüzoidal membranı boyunca alınır. Bilirubin hepatositlere alımı, sülfobromoftalin (BSP) ve indosiyanin gibi belirli organik anyonlar tarafından rekabetçi bir şekilde inhibe edilir (2). Alımdan sonra bilirubin UDP-glukuronil transferaz enzimi tarafından konjuge edilir (3). Konjugasyon, hidrofobik bilirubini atılmaya uygun suda çözünür bir forma dönüştürür. Konjuge bilirubin daha sonra öncelikle kanaliküler membrana doğru yönlendirilir ve burada bir adenozin trifosfat (ATP) bağımlı pompa ile safra kanalı içine taşınır. İnsan safrasında bulunan bilirubinin yaklaşık %80'i diglukuronidler şeklindedir, geri kalanın çoğu monoglukuronidler formundadır ve sadece eser miktar-

meve göre PTK veya ERCP yapılabilir. Sarılığa kolanjit eşlik etmişse ERCP veya PTK aciliyet kazanır.

Sarılık karaciğer hastalığından kaynaklandığında, tedavi altta yatan nedene yöneliktir (örn. Etanolün kesilmesi, ilacın kesilmesi, antiviral ajanların uygulanması, otoimmün hepatit için immünosupresif ajanlar). Sarılığı etkin bir şekilde ortadan kaldıracı bir tedavi yöntemi mevcut değildir. Ursodeoksikolik asit biyokimyasal göstergeleri iyileştirir ve primer biliyer kolanjit ve gebeliğin intrahepatik kolestazi olan hastalarda kullanılmaktadır.

Ana hatlarıyla belirtilen spesifik tedavilere ek olarak, kolestatik bozukluklar yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K) emiliminde bozulmaya yol açabilir ve takviye önerilir. Kolestatlı sarılıkta kaşıntı tedavisi için kolestramin, antihistaminikler, ursodeoksikolik asit, serotonin reuptake inhibitörleri kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Fevery, J. Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver International*, 2008;28(5), 592-605.
2. Cui, Y., König, J., Leier, I., et al. Hepatic uptake of bilirubin and its conjugates by the human organic anion transporter SLC21A6. *Journal of Biological Chemistry*, 2001; 276(13), 9626-9630.
3. Roy-Chowdhury, N., & Roy-Chowdhury, J. Classification and causes of jaundice or asymptomatic hyperbilirubinemia. *UpToDate*, 2011, 1-11.
4. Latori, K. J., Björneth, B. A., & Raeder, M. G. Aetiology and prognostic implication of severe jaundice in surgical trauma patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2003;38(1), 102-108.
5. Vavricka SR, Van Montfort J, Ha HR, Meier PJ, Fattinger K. Interactions of rifamycin SV and rifampicin with organic anion uptake systems of human liver. *Hepatology*. 2002;36(1):164-172.
6. Campbell, S. D., de Morais, S. M., & Xu, J. J. Inhibition of human organic anion transporting polypeptide OATP 1B1 as a mechanism of drug-induced hyperbilirubinemia. *Chemico-biological interactions*. 2004;150(2), 179-187.
7. Kadakol A, Ghosh SS, Sappal BS, Sharma G, Chowdhury JR, Chowdhury NR. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: correlation of genotype to phenotype. *Hum Mutat*. 2000;16(4):297-306.
8. Sugatani J, Kojima H, Ueda A, et al. The phenobarbital response enhancer module in the human bilirubin UDP-glucuronosyltransferase UGT1A1 gene and regulation by the nuclear receptor CAR. *Hepatology*. 2001;33(5):1232-1238.
9. Zucker SD, Qin X, Rouster SD, et al. Mechanism of indinavir-induced hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(22):12671-12676.
10. Nies AT, Keppler D. The apical conjugate efflux pump ABCC2 (MRP2). *Pflügers Arch*. 2007;453(5):643-659.
11. Hřebíček M, Jirásek T, Hartmannová H, et al. Rotor-type hyperbilirubinaemia has no defect in the canalicular bilirubin export pump. *Liver Int*. 2007;27(4):485-491.
12. Feldman, M., Friedman, L. S., & Brandt, L. J. (Eds.). *Sleisenger and Fordtran's*

- gastrointestinal and liver disease E-book: pathophysiology, diagnosis, management.* Elsevier. 2010
13. Sartin, J. S., & Walker, R. C. Granulomatous hepatitis: a retrospective review of 88 cases at the Mayo Clinic. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 66, No. 9, pp. 914-918). Elsevier, 1991
 14. Peters RA, Koukoulis G, Gimson A, Portmann B, Westaby D, Williams R. Primary amyloidosis and severe intrahepatic cholestatic jaundice. *Gut.* 1994;35(9):1322-1325.
 15. Luketic VA, Shiffman ML. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2004;8(1):133-vii.
 16. Guglielmi FW, Regano N, Mazzuoli S, et al. Cholestasis induced by total parenteral nutrition. *Clin Liver Dis.* 2008;12(1):97-viii.
 17. Dourakis SP, Sinani C, Deutsch M, Dimitriadou E, Hadziyannis SJ. Cholestatic jaundice as a paraneoplastic manifestation of renal cell carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997;9(3):311-314.
 18. Jean-Marc, D. (2020). ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)*, 2020; 1, 4.
 19. Adler DG, Lieb JG 2nd, Cohen J, et al. Quality indicators for ERCP [published correction appears in *Gastrointest Endosc.* 2015 Apr;81(4):1060]. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(1):54-66.
 20. Baars JE, Kaffes AJ, Saxena P. EUS-guided biliary drainage: A comprehensive review of the literature. *Endosc Ultrasound.* 2018;7(1):4-9.
 21. Brugge WR, Rosenberg DJ, Alavi A. Diagnosis of postoperative bile leaks. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(12):2178-2183.