

Familyal non-hemolitik hiperbilirubinemiler

Dr. Ali Önder KARAOĞLU¹, Dr. Ömer Selahattin TOPALAK²

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bölümü¹, Aydın, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı², İzmir



Dr. Ali Önder KARAOĞLU, Dr. Ömer Selahattin TOPALAK

Ülkemizde rastlanma oranları tam olarak bilinmese de günlük hayatı içinde seyrek olmaksızın karşılaşılan olgular oldukları için 'Familyal non hemolitik hiperbilirubinemiler' konusunu derlemeye karar verdik.

İsmindende anlaşılacağı üzere, bilirubin metabolizmasının hemolize bağlı olmayan, karaciğerin hastalıkları dışındaki bozukluklarında ortaya çıkan ve ailesel olma özelliği gösteren bilirubin yüksekliklerine Familyal Nonhemolitik Hiperbilirubinemini denir (FNHb) (1). Normal kişilerde plazma bilirubininin hemen tamamını unconjuge bilirubin oluşturur ve sınırları 0.3-1.0mg/dl arasında (2) ve ortalama 0.8mg /dl (1)'dir.

FNHb'leri iki bölümde incelemek gelenek-

selleşmiştir. Basitçe Unconjugate FNHb ve Conjugate FNHb olarak, veya kalitsal bilirubin glukronidasyon bozuklukları (Crigler-Najjar Sendromu Tip I, Tip II, Gilbert Sendromu) ve kronik conjugate hiperbilirubinemii ile birlikte olan kalitsal bozukluklar (Dubin-Johnson Sendromu ve Rotor Sendromu) olarak sınıflanır (2, 3).

A. KALITSAL BİLİRUBİN GLUKRONİDASYON BOZUKLUKLARI

(FAMILYAL UNCONJUGE NONHEMOLITİK HİPERBİLİRÜBİNEMİLER)

CRİGLER-NAJJAR SENDROMU TİP I

İlk kez 1952 yılında, birbirleriyle akraba olmayan 3 ailenin 6 çocuğunda, Crigler ve

Doğu tanının esasını; aile öyküsü, süresi, splenomegali ve karaciğer hastalığının bulundığıının gösterilmesi, normal serum transaminazlarının olması ve gerekirse karaciğer biopsisi yapılması oluşturur (1). Bunlara plazma bilirubin düzeyleri, fenobarbital uygulamasına cevap, safrada bilirubin glukronid'in olup olmadığıının değerlendirilmesi de eklenmelidir (2).

Najjar tarafından tanımlanmıştır (4). Daha sonraları hastalıkın bilirubin üridindifosfat glucuronid transferaz (UGT) aktivitesinin olmamasından kaynaklandığı bulunmuştur (5). Söz konusu 6 çocuğun beşi 15 aylıktan önce ölmüşler, altıncı çocuk ise 15 yaşına kadar yaşamış ancak bu hasta da altı ay sonra kernikterus sonucu ölmüştür. Bu konuda; daha sonraları bildirilen hasta sayısı 150 civarındadır.

Genel özelliklerin verildiği Tablo 1'de görüldüğü üzere; hastalık otozomal resesif olarak geçer ve her ikide bir görülür. Fizik bakıda sarılık ve sıkılıkla nörolojik hasar bulguları dışında bozukluk saptanmaz.

Fototerapi (son zamanlarda blue-light fototerapinin başlığı uygulanan fototerapiden daha yararlı olduğu bildirilmiş (6), ayrıca Gunn ratalarda yapılan çalışmalarda oral olarak verilen

kalsiyum fosfat'ın bilirubin düzeyini orta derecede, ancak önemli bir düşmeye neden olduğu ve bunun fototerapiye eklenmesinin yararlı olacağı yayınlanmıştır (7.) ve intermittent plazmaferezis tedaviye girmeden önce hayatı kalma süresi neonatal dönemi geçmezken, şimdi kernikterusdan kaçınırlabilinen hastaların erken erişkinlik dönemine kadar yaşadıkları bildirilmektedir (8, 9). Orthotopik karaciğer transplantasyonu da bazı hastalarda surviyi uzatmıştır (10).

Biyokimyasal testler yüksek serum bilirubini dışında (BSP temizlenme süresi de dahil olmak üzere) normal olup, bilirubin % 20-25mg civarındadır, nadiren 50mg/dl'i bulabilir (11). Bilirubin unconjugate olup, idrarda bilirubin yoktur. Bilirubin düzeyi güneşışığına çıkma, araya başka hastalıklar girmesi gibi durumlarda oynamalar gösterebilir. Safra soluk limon sarısı

Tablo 1. Bilirubin glukronidasyonundaki kalitsal bozukluklar (3)

CRİGLER-NAJJAR SENDROMU			
ÖZELLİK	TİP 1	TİP 2	GILBERT SENDROMU.
*Serum Bilirubin Konsantrasyonu	20-50mg/dl	<20mg/dl	Genellikle < 3mg/dl
*Rutin Karaciğer Fonks. testleri	Normal	Normal	Normal
*Serum Safran A. test sonuçları	Normal	Normal	Normal
*PO Kolesistografi	Normal	Normal	Normal
*Karaciğer Histolojisi	Normal	Normal	Normal
*Safra	Genellikle soluk, az miktarda unconjugate bil.icerir	Yüksek oranda BMG+ icerir	Yüksek oranda BMG icerir
*Hepatik bilirubin-UDP glucuronosyltransferaz aktivitesi	Yok	Belirgin azalmış	Azalmış
*Fenobarbital'in bilirubin seviyesi üzerine etkisi	Hiç	Düşürür	Düşürür
*Kalıtım tarzı	Otozomal Resesif	?Otozomal resesif	Belirsiz
*Prevalans	Nadir	Sık değil	Sık (% 5'in altında)
*Prognоз	Kernicterus mutaddır	Genellikle benign, nadiren nörotoksiktir	Benign'dir
*Hayvan Modeli	Homozigot Gunn rat -		Bolivya squirrel maymunu ?Mutant Soutdown koyunu

: BMG=Bilirubin monoglukronid.

olabilir ve az miktarda unconjugate bilirubin içerir. Ek olarak, iz miktarda conjugate bilirubin de safra da bulunabilir ki burada bulunan özellikle bilirubin monoglukronattır (BMG) (12). Fekal üribilinogen atılımı azalmasına rağmen gaita rengi normaldir (11), bilirubin üretim oranı normaldir ve hemoliz yoktur (11, 13). Safra kanaliküllüne salınının korunmuş olduğunun göstergeleri; BSP ve indosiyanın green'in normal olarak plazmadan kayboluşu ve normal kolesistogramların elde edilmesidir (3). Fenobarbital'in serum bilirubin konstrasyonu üzerine etkisi yoktur. Karaciğer histolojisi normaldir. Bazı hastaların safra kanallarında ve kanaliküllerinde safra pigmentleri ve tıkaçları bulunmuş olup, unkonjugate bilirubin veya bunların fotoizomerlerinin safra ya eksresyonuna bağlanmıştır (3).

Crigler-Najjar Tip 1 Sendromlu hastalar arasındaki heterojenite, hepatik UGT izoformlarının fonksiyonel ve immunolojik karakterizasyonları ile açıkça gösterilmiştir. Tüm tip 1'li hastalarda bilirubin-UGT aktivitesinin olmamasının yanısıra, bazı hastalarda phenol glucuronidasyonunda da anormallikler vardır (14). Monoklonal ve poliklonal yöntemlerle yapılan immunolojik çalışmalar, UGT proteinlerin karaciğerdeki expresyonunun hastadan hastaya değiştiğini göstermiştir (14). ugt-1 geninin klonlanması ve karakterizasyonu, bu genin bilirubin-UGT izoformlarını ve en azından 2 phenol-UGT izoformunu exprese ettiğini göstermiştir (15, 16). Bunların bulunmuş olması hastlığın genetik temelinin araştırılmasını kolaylaştıracaktır (17). 1992 yılında bu hastalıkla ilgili hepatik UGT'lerin izoformlarının moleküler düzeydeki anormalliklerinin tanımlanması yapılmıştır (18). Son zamanlarda herhangi bir nükleoluslu hücrede (örneğin lökositten) eksrakte edilen genomik DNA'dan ugt1 geninin sequence (dizilim) anormalliklerinin incelenileceği ve mutagenize bilirubin-UGT1 mRNA'ın expresyonu aracılığı ile gözlenen mutasyonların etkilerini değerlendirmek mümkün olacaktır denmektedir (3). Hatta kültüre edilmiş korionik vilus hücrelerinin genomik DNA analizleri ile daha önceden tip I Crigler-Najjarlı hastası olan ailinin çocuklarında, prenatal dönemde, yeni bebekte de olup olmayacağı söylenebileceği ifade edilmektedir (3). Hayvan çalışmalarında kullanılan Gunn ratlarında, pek çok özellikler

yönden Crigler-Najjar tip I hastalara benzer özellikler göstermeye olup; özellikle nörotoksitte, gen tedavisi ve karaciğer hücre nakli yolu ile tedavi çalışmalarına katkıda bulunacak görünmektedir (7, 8, 19, 20). 1996 yılında yapılan; bir çalışmada Wistar ratlardan alınan 15-20cm'lik jejunumun Gunn ratlara transplantasyonu ve bunun fenobarbital ile combine edilmesinin daha etkili olarak bilirubin düzeyini düşürmesi, bu nedenle ortotopik incebarsak naklinin karaciğer transplantasyonuna alternatif olabileceği bildirilmiştir (21).

CRİGLER-NAJJAR SENDROMU TİP II = ARIAS SENDROMU

1962 yılında Arias, Crigler-Najjar tip I hastalar dan; daha düşük bilirubin düzeyi, fenobarbitalle serum bilirubin düzeyinde % 25'lik düşüş elde edilebilen, daha iyi prognoza sahip olan hastalar bildirmiştir (22). Hastaların yarısından çoğunda hastalık 1 yaşından önce saptanırken, 1 hasta da sarılık 30, diğer hasta da ise 43 yaşında saptanmıştır. Hastalarda bilirubin düzeyi 8-18mg/dl olup, genel olarak 20mg/dl altındadır. Genel anestezi ve operasyonlardan sonra bilirubin düzeyi çok yüksek düzeylere çıkabilir, açlık ve araya giren hastalıklardan sonra 40mg/dl düzeyine kadar çıkabilir (3).

Hastalığın kalitsal geçiş konusunda kesinlik yoktur. Önceleri otozomal dominant (1) veya değişken penetranslı otozomal dominant (2) kalıtsallıktan bahsedilirken, son zamanlarda yapılan moleküler genetik çalışmalar sonucu otozomal resesif geçişinde mümkün olabileceği ifade edilmektedir (3, 23, 24).

Crigler-Najjar tipl'den ayıran en önemli iki özelliği; safra da yüksek oranda bilirubin monoglucronid bulunması (BMG) (çok azda bilirubin diglucronid=BDG ile unconjugate bilirubin bulunabilir) ve fenobarbital uygulanması ile bilirubin seviyesinin düşmesidir (25, 26). Safrada BMG'in BDG'den fazla bulunması mikrozomal UGT aktivitesinin daha çok düşmesinden kaynaklanabilir (27). Fenobarbitalın endoplazmik retikulum üzerine trofik etkisi olduğu ve bilirubin-UGT aktivitesini artırdığı bildirilmiştir (28).

Karaciğer biyopsisinin ışık mikroskopu ile değerlendirilmesinde; arada sırada görülen safra tıkaçları dışında patoloji yoktur (28). Elektron mikroskobisinde ise düz endoplazmik retiku-



Gilbert sendromu % 2-5'lik prevalans ile en sık karşılaşılan FNHb şeklidir.

lum (SER)'da hiperplazi, ve özellikle safra kanalikülleri civarındaki golgi aparatlarında predominans saptanmıştır (25).

Tedavi genellikle gerekmemekle birlikte Fenobarbital 60-180mg/G'lük dozlarda (bölmüş olarak) 2-3 hafta verilebilir, ancak ilaç kesildikten sonra bilirubin düzeyleri tekrar eski seviyesine döner.

GİLBERT SENDROMU

İlk olarak 1901 yılında Augustin Gilbert tarafından tanımlanmıştır. Gilbert hastalığı "benign, familyal, hemolize bağlı olmayan unconjuge hiperbilirubinemi, normal karaciğer fonksiyon testleri ve histolojisi" özelikleriyle tanımlanmıştır (29). Her ne kadar familyal olduğu bildirilmişsede, olguların birçoğu izole vakalardır (30).

Hastalık genellikle genç yetişkinlik dönemindeki kişilerde herhangibir nedenle yapılan laboratuar incelemesi (örneğin preoperatif tarama veya viral hepatit sonrası testler) sonrası şüphelenilir. Çünkü hastaların çoğunda belirgin bir şikayet yoktur (bazı hastalar halsizlik ve/veya karında-karaciğer üzerinde huzursuzluk-ağrı hissettiklerini belirtirler). Olguların çoğunda bilirubin düzeyleri 3mg/dl altındadır, intermittentdir, araya giren hastalıklar, stress, menstrual periyotlar gibi durumlarda yükselir (1-3). Daha çok pubertal dönemi aşan erkeklerde görülür (Erkek/Kadın oranı: 2/1 ile 7/1 arasında değişir) (31, 32). Bu durum bilirubin glucuronidasyonunun endogen steroid hormonlarından etkilenmesine bağlanmıştır (33). Hastaların üçte birinde de normal düzeylerde bilirubin düzeyi vardır. Hastalıkta tutarlı olan anormallik, hepatik bilirubin-UGT aktivitesinin azalmış olmasıdır (34). Yinede, normalin % 30'lari oranında rezidual bilirubin-UGT aktivitesi olabilirki buda normal serum bilirubin düzeylerini idame ettirmek için yeterlidir (3). Bazı hastalar azalmış bilirubin UGT aktivitesinin yanısıra organik anyonların transportunda da anormallikler olduğu saptanmıştır. IV yolla verilen bilirubinin klirensi azalmıştır.

Burada azalmış hepatik bilirubin uptake ve azalmış bilirubin conjugasyonu söz konusu olabilir (3). Rutin karaciğer fonksiyon testleri normaldir. PO kolesistografi normaldir. Hastalarda sarılık dışında fizik muayene bulgusu yoktur. Karaciğer biopsisi genellikle normal olup, bazen hepatik venüller çevresinde lipofussin benzeri pigment birikimi bildirilmiştir. Elektron mikroskopisinde ise SER'ların belirgin hipertrofisi bildirilmiştir (2).

Kalıtım tarzı konusunda hala belirsizlikler olmakla birlikte, otozomal dominant geçiş özelliği gösterdiğini kabul etme eğilimi vardır (29, 30, 35). Gilbert sendromu ile Crigler-Najjar sendromu tip 2 arasında birçok yorden (safrada yüksek oranda BMG saptanması, hepatik bilirubin-UGT azalması, fenobarbitalın etkisi gibi benzerlikler olması; söz konusu iki hastalığa sahip hastaların tek anormal bir genin heterozigotları gibi düşünülmesine neden olmuştur (2).

Gilbert sendromlu hastaların tanısında da kullanılan, serum bilirubin düzeylerini etkileyen/artıran durumlar vardır. Bunlardan en iyi bilineni, 48 saatlik 400 kcal'lık açlık diyetinden sonra bilirubin düzeyinin 2-3 kat artması olup, bazen normallerde ve diğer hepatobilier hastalıklarda da görülebileceğinden ayırcı tanıda değeri kısıtlı olan açlık testidir (36). Açlığın oluşturduğu hiperbilirubinemide, kinetik çalışmalar; bilirubinin aşırı yapımından ziyade plazmadan bilirubinin hepatik klirensinin azaldığına işaret etmektedir. Aynı zamanda açlık esnasında oluşan lipolizis vücut depolarından plazmaya bilirubin salınmasına neden olur veya artmış yağ asitleri serumdaki bilirubin düzeyinin yükselmesine neden olabilir (37). İkinci yöntem IV Nikotinik asit (NA) uygulamasıdır (32). NA verilmesi: eritrosit frajilitesini artırarak, splenik heme oxygenaz aktivitesini artırarak, bilirubinin splenik formasyonunu artırarak unconjuge bilirubin düzeyini artırabilir, ancak bu provakatif test de Gilbert sendromuna özgün değildir (38). Ayrıca serum safra asitleri normal olan unconjuge

hiperbilirubinemili hastalarda açlık testinin gereksiz bir test olduğu ifade edilmiştir (39). Buraya kadar anlatılan yöntemler ile, konvansiyonel yöntemlerle tanı konulabilir. Kesin tanı için kabul edilen en önemli yöntem kromatografik olarak safradaki BMG'in BDG'den bariz olarak yüksek bulunduğu gösterimesi ile yapılır (3). Açlık ve NA'in tersi/iyileştirici etkiyi Fenobarbital ve diğer enzim tetikleyici/teşvik edici maddeler (glutethimide, clofibrat) ve kortikosteroid verilerek elde etmek olasıdır. Fenobarbitalın enzim induksiyonu ile bilirubinin klirensini hızlandırarak ve bilirubin turnoverini azaltarak, kortikosteroidin ise hepatik uptake'i ve bilirubin depolanmasını artırarak yaptığı belirtilmektedir (2, 33).

B. KRONİK KONJUGE HİPERBİLİRUBİNEMİ İLE BİRLİKTE OLAN KALITSAL BOZUKLUKLAR

(FAMILİYAL CONJUGE NONHEMOLİTİK HİPERBİLİRUBİNEMİLER)

DUBİN-JOHNSON SENDROMU

1954 yılında Dubin ve Johnson (40) ile Sprinz ve Nelson (41) tarafından tanımlanmıştır. Yazarların tanımladıkları sendromun özellikleri; "kronik, serumda conjugate bilirubin birikimi ile karakterize nonhemolitik sarılık ve belirgin pigmentli ancak histolojik olarak normal karaciğer" idi. Daha sonraları pek çok vaka, etnik grup bildirilmiş olup, en yüksek oran 1/1300 oraniyla İsrail Yahudilerinde bildirilmiştir (42).

Sarılık dışında fizik bakı normaldir. Hastalar genel olarak asemptomatik olup, arasına halsizlik, müphem karın ağrısı şikayetleri olabilir ve nadiren hepatosplenomegalı bulunabilir. Serum safra asitleri normal olduğundan kaşıntı yoktur (1, 43). Oral kontraseptif alınması, hamilelik; hepatik eksresyon fonksiyonunu bozarak, ayrıca araya giren hastalıklar da sarılığı artırır (43).

Tablo 2'de genel özellikleri verilen sendromda:

hemogram, serum safra asitleri, transaminazlar, protrombin zamanı, alkalen fosfataz ve albumin normaldir. Serum bilirubin konsantrasyonu genellikle % 2-5mg olmakla birlikte % 20mg'a kadar yükselmiş olabilir. Total serum bilirubininin % 50'sinden fazlası conjugatedir (43, 44). Kanaliküler düzeyde non-safra asit organik bileşiklerin transport mekanizmasındaki bozukluk nedeniyle PO verilen kontrast materyel ile safra kesesi vizüalize olmaz, oysa IV kontrast madde verilmesinden 4-6 saat sonra kese görüntülenebilir (45).

Sendromun en ayırtıcı özelliklerinden biri, karaciğerin görüntüsü olup, makroskopik olarak siyahimsidir. İlk mikroskopu ile sentrilobuler bölgelerde yoğun pigment birikimi gösterilebilir. Elektron mikroskop bu pigmentin lizozomlar içinde taşındığını gösterir. Boyama ve histokimyasal çalışmalar pigmentin daha çok melanin'e benzediğini göstermiştir. (1-3). Daha sonraki çalışmalarda bunun melanin olmadığı; adrenalin metabolitlerinin izomerleri olduğu iddia edilmiştir (46,47).

Bu hastalarda bilirubin-glucuronidlerin hepatik sekresyonu ve bromsülfofitalein (BSP)'nin glutatyon ile konjugasyon düzeni bozulmuştur (48). Safra asitlerinin sekresyonu bozulmamıştır (49). Bilirubin, BSP, İndosyanin green'nin plazmadan kaybolmasını araştıran farmakokinetic çalışmalar; hepatik depolanmanın normal, ancak sekresyonun, özellikle geç dönem taşınmanın hasarlı olduğunu ortaya çıkarmıştır (50, 51). Daha önceki belirtilen ve hastalıktaki temel bozukluğun olduğuna inanılan konu; safraası asit-tuz organik anyonların hasarlı kanaliküler sekresyonudur (3, 45, 52). Mutant Wistar ratlar transport defekti (TR-) olan ve insanlardaki Dubin-Johnson sendromu için model olan hayvanlardır. Bu hayvanlarda "canaliküler multispesifik organik anyon taşıyıcısı (cMOAT)" defektiftir. Bu protein ATPase'a bağımlı, pek çok endojen ve xenobiotic bileşinin, hepatositin (apikal) kanaliküler membranından karşıya geçmesine aracılık eder. Son zamanlarda rat cMOAT'ını kotlayan cople-

Tablo 2. Kronik konjuge hiperbilirubinemi ile birlikte olan kalitsal bozukluklar (2, 3)

ÖZELLİK	DUBİN-JOHNSON SENDROMU	ROTOR SENDROMU
*Serum bilirubini	Genellikle yükselsmiş, 20mg/dl'e kadardır predominant olarak conjugate bilirubin	Genellikle yükselsmiş, arasında 20mg/dl predominant olarak direct reacting
*KC fonksiyon testleri	Hiperbilirubinemi dışında normal	Hiperbilirubinemi dışında normal
*Serum safra tuzu düzeyi	Normal	Normal
*Plazma BSP retansiyonu	45.dk.da normal, 90.dk.da 2. pik	Yükselsmiş, ancak 2. pik yok
*Maksimum BSP transporu	Belirgin azalmış	Orta derecede azalmış
*Hepatik BSP depolama	Normal kapasitede	Normalin % 10'u kapasitesinde
*PO Kolesistogram	Genellikle kese görülmez	Genellikle kese görülür
*İdrar Coproporfirini	Normal total; coproporfirin I > total coproporfirinin % 80'i	Artmış total; coproporfirin I totalin % 80'inin altında artış
*KC'in görünümü	Belirgin siyah kahverengi	Normal
*KC histolojisi	Sentrilobüler bölgelerde koyu pigment granülleri var	Normal, pigment birikimi yok
*Kalıtım tarzı	Otozomal resesif	Otozomal resesif
*Prevalans	Sık değil	Nadir
*Prognoz	Benign	Benign
*Hayvan modeli	Mutant TR-veya EHBR ratları Mutant Corriedela koyunu Mutant golden lion tamarin	Yok

mentary DNA (cDNA) klonlanmıştır. Rat cMOAT, insan cMOAT ve Dubin-Johnson sendromlu insan fibroblastından elde edilen cDNA'nın karşılaştırılması sonucu cMOAT protein gendeki mutasyonun Dubin-Johnson sendromuna neden olduğu anlaşılmıştır (52). Bu apikal konjugat taşıyıcı ATPase aynı zamanda'canaliküler multidrog rezistans protein' (cMRP) olarakda isimlendirilir, çünkü bunların substrat spesifiteleri ve dizilikimleri benzer bulunmuştur (53, 54). BSP'nin IV enjeksiyonundan sonra; plazma BSP konsantrasyonu 45. dk.da normale yakın değerlerine iner, ancak hastaların % 90'nında 90.dk.daki düzeyi 45.dk.daki düzeyinin üzerine çıkar (55). Bu ikinci yüksel glutatyon bağlı BSP'nin hepatositlerden dolaşma reflüxu neticesi olur (56). Benzeri artış IV bilirubin verilmesinden sonra görülür (57).

Dubin-Johnson'lu hastalarda üriner coproporfirin I ekskresyonu diğer hepatobilier hastalığı olanlardan daha çok artmıştır (58, 59). Total üriner ekskresyon normal olmakla birlikte, eksrete edilen coproporfirinin % 80'den fazlası tip I izomeridir (60).

Dubin-Johnson sendromu heriki sekste ve tüm ırklarda görülür. Otozomal resesif veya domi-

nantlık konusunda tam bir kesinlik olmamasına rağmen, coproporfirinin üriner ekskresyonu özelliği otozomal resesif kalıtsal özelliği olduğunu gösterir (33, 52, 61).

ROTOR SENDROMU

1948 yılında Rotor ve ark.ları tarafından tanımlanmıştır (62). Tanımlarında birçok birey ve iki aile olup, kronik, conjugate hiperbilirubinemileri vardı. Dubin-Johnson'da olduğu gibi normal hemogramları, biyokimya tetkikleri ve karaciğer histolojileri vardı.

IV 5mg/kg BSP verildiğinde, 45 dk sonra verilenin % 25'inin hala serumda olduğu, ikinci yükselenmenin bulunmadığı ve plazmada conjugate BSP'nin bulunmadığı bildirilmiştir (63, 64). Oral kolesistogramik ajanlar ile safra sistemi görüntülenebilir (1, 3). Dubin-Johnson'da BSP'nin belirgin transport bozukluğu, fakat normal hepatik depolama varken; Rotor sendromunda depolama kapasitesi % 75-90 oranında, transportda % 50 oranında (orta derecede ve transaport ilk aşamasında) azalmıştır (65) ve safraya olan ekskresyon hafifçe baskılanmıştır (51). Söz konusu bulgular'hepatic storage disease'denilen hastalıkla aynı özellikleri göstermekte olup, bu iki hastalığın aynı olduğu konusunda görüşler vardır (66). Ayrıca heriki

hastalıktada karaciğer histolojileri normaldir. Rotor sendromunu Dubin-Johnson sendromundan ayıran en önemli özelliklerinden biride; Rotor'da karaciğerde pigment birikiminin olmamasıdır (1-3).

KAYNAKLAR

1. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. Ninth Edition, Oxford, Blackwell Sci. Pub., 1993, Ch 12: 199-213
2. Crawford JM, Gollan JL. Bilirubin Metabolism and the Pathophysiology of Jaundice. In: Schiff L, Schiff ER, eds. Diseases of the Liver, 7th ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Comp. 1993, 57-84
3. Chowdhury JR, Jansen PLM. Bilirubin Metabolism and Its disorders. In: Zakim D, Boyer TD, eds. Hepatology A Textbook of Liver Disease, 3th ed. Philidelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo, WB Saunders Comp. 1996, V1; Ch11: 323-361.
4. Crigler JE, Najjar VA. Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. Pediatrics 1952, 10: 169
5. Childs B, Sidbury JM, Migeon CJ. Glucuronic acid conjugation by patients with familial nonhemolytic jaundice and their relatives. Pediatrics 1959, 23: 903
6. Job H, Hart G, Lealman G. Improvements in long term phototherapy for patients with Crigler-Najjar syndrome type I. Phys Med Biol 1996, 41 (11): 2549
7. Van der Veere CN, Jansen PL, Sinaasappel M, et al. Oral calcium phosphate: a new therapy for Crigler-Najjar disease?. Gastroenterology 1997, 112 (2): 455
8. Wolkoff AW, Chowdhury JR, Gartner LA, et al. Crigler-Najjar syndrome (Type I) in an adult male. Gastroenterology 1979, 76: 3380
9. Schmid R. Hyperbilirubinemia. In: Stanbury JB, Wyngarden JB, Fredericson DS, eds. The metabolic basis of Inherited Disease, 3rd ed. New York, McGraw-Hill 1972: 1141
10. van der Veere CN, Sinaasappel M, McDonagh AF, et al. Current therapy for Crigler-Najjar syndrome type I: report of a world registry. Hepatology 1996, 24 (2): 311
11. Arias IM, Gartner LM, Cohen M, et al. Chronic non-hemolytic unconjugated hyperbilirubinemia with glucuronyl transferase deficiency: Clinical, biocemical, pharmacologic, and genetic evidence for heterogeneity. Am J Med. 1969, 47; 395
12. Sinaasappel M, Jansen PLM. The differential diagnosis of Crigler Najjar disease, type 1 and 2, by bile pigment analysis. Gastroenterology 1991, 100: 783
13. Bloomer JR, Berk PD, Howe RB, Berlin NI. Bilirubin metabolism in congenital nonhemolytic jaundice. Pediatr Res 1971, 5: 256
14. van Es HHG, Goldhorn B, Paul-Abrahamse M, Oude Elferink RPJ, Jansen PLM. Immunochemical characterization of UDP-glucuronosyltransferase in four patient with Crigler-Najjar type 1 syndrome. J Clin Invest 1990, 85: 1199
15. Owens IS, Ritter JK. The novel bilirubin/phenol UDP-glucuronosyltransferase UGT gene locus; implications for multiple non-hemolytic familial hyperbilirubinemia phenotypes. Pharmacogenetics 1992, 2: 93
16. Rosatelli MC, Meloni A, Faa V, Saba L, et al. Molecular analysis of patients of Sardinian descent with Crigler-Najjar syndrome type I. J Med Genet 1997, 34 (2): 122
17. Ciotti M, Obaray R, Martin MG, Owens IS. Genetic defects at the UGT1 locus associated with Crigler-Najjar type I disease, including a prenatal diagnosis. Am J Med Genet 1997, 68 (2): 173
18. Ritter JK, Yeatman MT, Ferriera P, Owens IS. Identification of a genetic alteration in the code for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in the UGT1 gene complex of a Crigler-Najjar syndrome, type I. J Clin Invest 1992, 90: 150
19. Roy Chowdhury N, Kondapalli R, Roy Chowdhury J. The Gunn rat: an animal model for inherited deficiency of bilirubin glucuronidation. Animal models in Liver Res 1993, 37: 150
20. Demetriou AA, Whiting J, Levenson SM, et al. New method of hepatocyte transplantation and extracorporeal liver support. Ann Surg 1986, 204: 259
21. Jaffe BM, Burgos AA, Martinez-Noack M. The use of jejunal transplants to treat a genetic enzyme deficiency. Ann Surg 1996, 223 (6): 649
22. Arias IM. Chronic unconjugated hyperbilirubinemia without overt signs of hemolysis in adolescents and adults. J Clin Invest 1962, 41: 2233
23. Hunter JO, Thompson RPH, Dunn PM, Williams R. Inheritance of type II Crigler-Najjar hyperbilirubinemia. Gut, 1973: 14: 46
24. Koizumi O, Aono S, Adachi Y, Kamisako T, et al. Crigler-Najjar type II is inherited both as a dominant and as a recessive trait. Hum Mol Genet 1996, 5 (5): 645
25. Gollan JL, Huang SN, Billing B, et al. Prolonged survival in three brothers with severe type 2 Crigler-Najjar syndrome. Ultrastructural and metabolic studies. Gastroenterology 1975, 68: 1543
26. Trotman BW, Shaw L, Roy Chowdhury R, et al. Effect of phenobarbital on serum and biliary parameters in a patient with Crigler-Najjar syndrome, type 2 and acquired cholestasis. Dig Dis Sci 1983, 28: 753
27. Hauser SC, Ziurys JC, Gollan JL. Regulation of bilirubin glucuronyl synthesis in primate (*Macaca fascicularis*) liver. Gastroenterology 1986, 91; 149
28. Koch MM, Lorenzini I, Freddera U, et al. Type 2 Crigler-Najjar syndrome. Quantitation of ultrastructural data and evaluation under therapy with phenytoin. Gastroenterologie Clinique et Biologique 1978, 2: 831
29. Watson KJR, Gollan JL. Gilbert's syndrome. Clin Gastroenterology 1989, 3: 337
30. Thompson RPH. Genetic transmission of Gilbert's syndrome. In: Okolicsanyi L, ed. Familial hyperbilirubinemia. New York, Wiley 1981: 91
31. Powel LW, Hemingway E, Billing BH, Sherlock S. Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome): a study of 42 families. N Engl J Med 1967, 277: 1108
32. Preisig D, Bircher J, Preisig R. Positive diagnosis of Gilbert's syndrome. Retrospective analysis of 59 cases with special reference to the nicotinic acid test (abs). Schweiz Med Wochenschr 1982, 112 (33): 1122
33. Muraca M, Fevery J. Influence of sex and sex steroids on bilirubin-uridinediphosphate glucuronosyltransferase activity of rat liver. Gastroenterology 1984, 87: 308
34. Gollan JL, Bateman C, Billing BH. Effects of dietary composition on the unconjugated hyperbilirubinemia of Gilbert's syndrome. Gut 1976, 17: 335

Dubin-Johnson sendromunun tersine, burada idrarda koproporfirin miktarı normalin % 250-500'ü oranında artmıştır, ancak tip 1 izomerin artışı % 80'nin altında (% 65 civarında)'dır (67).

Hastalığın kalıtım tarzi otozomal resesiftir (53).

35. Penner E, Mayr WR, Djawan S, Seyfried, Pacher M. The genetics of Gilbert syndrome (abs). Schweiz Med Wochenschr 1976, 106 (25): 860
36. Bensinger TA, Maisels MJ, Marlson DE, Conrad ME. Effect of low caloric diet on endogenous carbon monoxide production: Normal adults and Gilbert's syndrome. Proc Soc Exp Biol 1973, 144: 41
- 7
37. Cowan RE, Thompson RPH, Kaye JP, Clark GM. The association between fasting hyperbilirubinemia and serum non-esterified fatty acids in man. Clin Sci Mol Med 1977, 53: 155
38. Davidson AR, Rojas-Beuno A, Thompson RPH, Williams R. Reduced caloric intake and nicotinic acid provocation tests in diagnosis of Gilbert's syndrome. Br Med J 1975, 2: 480
39. de la Rubia Fernandez L, Arribas Gomez I, del pozo Vindel F, et al. Diagnostic value of biliary acid serum levels in Gilbert syndrome (abs). An Esp Pediatr 1993, 39 (5): 395
40. Dubin IN, Johnson FB. Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells: A new clinicopathologic entity with a report of 12 cases. Medicine (Baltimore) 1954, 33: 155
41. Sprinz H, Nelson RS. Persistent nonhemolytic hyperbilirubinemia associated with lipochrome-like pigment in liver cells: Report of four cases. Ann Intern Med 1954, 41: 952
42. Shani M, Seligshoh U, Gilon E, et al. Dubin-Johnson syndrome in Israel. I. Clinical, laboratory, and genetic aspects of 101 cases. West J Med 1970, 39: 549
43. Cohen L, Lewis C, Arias IM. Pregnancy, oral contraceptives, and chronic familial jaundice with predominantly conjugated hyperbilirubinemia (Dubin-Johnson syndrome). Gastroenterology 1972, 62: 1182
34. Rosenthal P, Kabra P, Blanckaert N, Kondo T, et al. Homozygous Dubin-Johnson syndrome a characteristic serum bilirubin pattern. Hepatology 1981, 1: 540A
45. Morita M, Kihava T. Intravenous cholecystograph and metabolism of meglumine iodipamide (biligrafin) in Dubin-Johnson syndrome. Radiology 1971, 99: 57
46. Arias IM, Blumberg W. The pigment in Dubin-Johnson syndrome. Gastroenterology 1979, 77: 820
47. Swartz HM, Sarnat T, Warma RR. The pigment in Dubin-Johnson syndrome. Gastroenterology, 1979, 77: 821
48. Goresky CA. The hepatic uptake process: Its implications for bilirubin transport. In: Goresky CA, Fisher MM, eds. Jaundice. New York, Plenum 1975: 159
49. Hunton DB, Bolmann JL, Hoffman HN II. The plasma removal of indocyanine green and sulfobromophthalein: effect of dosage and blocking agents. J Clin Invest 1961, 40: 1648
50. Goresky CA. The hepatic uptake and excretion of sulfobromophthalin and bilirubin. Can Med Assoc J 1965, 92: 851
51. Nambu M, Namihisa T. Hepatic transport of serum bilirubin, bromsulfophthalein, and indocyanine green in patients with congenital non-hemolytic hyperbilirubinemia and patients with constitutional indocyanine green excretory defect. J Gastroenterology 1996, 31 (2): 228
52. Paulusma CC, Kool M, Bosma PJ, et al. A mutation in the human canalicular multispecific organic anion transporter gene causes the Dubin-Johnson syndrome. Hepatology 1997, 25 (6): 1539
53. Keppler D, Koning J. Hepatic canalicular membrane 5: Expression and localization of the conjugate export pump encoded by the MPR2 (cMPR/cMOAT) gene in liver. Faseb J 1997, 11 (7): 509
54. Paulusma CC, Oude Elferink RP. The canalicular organic anion transporter and conjugated hyperbilirubinemia in rat and man. J Mol Med 1997, 75 (6): 420
55. Mandema E, De Fraiture WH, Nievez HO, Arends A. Familial chronic idiopathic jaundice (Dubin-Sprinz disease), with a note on brosulphalein metabolism in this disease. Am J Med 1960, 28: 42
56. Schoenfield LJ, McGill DB, Hunton DB, et al. Studies of chronic idiopathic jaundice (Dubin-Johnson syndrome). I. demonstration of hepatic excretory defect. Gastroenterology 1963, 44: 101
57. Rodes J, Zubizerrata A, Bruguera M. Metabolism of brosulphalein in Dubin-Johnson syndrome. Diagnostic value of paradoxical in plasma levels of BSP. Dig Dis 1972, 17: 545
58. Ben-Ezzer J, Rimington C, Shani M, et al. Abnormal excretion of the isomers of urinary coproporphyrin by patients with Dubin-Johnson syndrome in Israel. Clin Sci 1971, 40: 17
59. Wolkoff AW, Cohen LE, Arias IM. Inheritance of the Dubin-Johnson syndrome. New Eng J Med 1976, 288: 113
60. Kondo T, Kuchiba K, Shimizu Y. Coproporphyrin isomers in Dubin-Johnson syndrome. Gastroenterology 1976, 70: 1117
61. Kaplowitz N, Javitt N, Kappas A. Coproporphyrin I and III excretion in bile and urine. J Clin Invest 1972, 51: 2895
62. Rotor AB, Manahan L, Florentin A. Familial nonhemolytic jaundice with direct van den Berg reaction. Acta Med Phil 1948, 5: 37
63. Wolpert E, Pascasio FM, Wolkoff AW, Arias IM. Abnormal sulfobromophthalein metabolism in Rotor's syndrome and obligate heterozygotes. N Engl J Med 1977, 296: 1099
64. Abe H, Okuda K. Biliary excretion of conjugated sulfobromophthalein (BSP) in constitutional conjugated hyperbilirubinemias. Digestion 1977, 13: 373
65. Kawasaki H, Kinwa N, Irisa T, Hirayama C. Dye clearance studies in Rotor's syndrome. Am J Gasroenterol 1979, 71: 380
66. Dhumeaux D, Berthelot P. Chronic hyperbilirubinemia associated with hepatic uptake and storage impairment: A new syndrome resembling that the mutant Soutdown sheep. Gastroenterology 1975, 69: 988
67. Shimuzu Y, Naruto H, Ida S, Kohakura M. Urinary coproporphyrin isomers in Rotor's syndrome. A study in eight families. Hepatology 1981, 1: 173.

Başkalarının yanlışlarından öğrenmeliyiz; hepsini kendimiz yapacak kadar zamanımız yok

Groucho Marx