



## BİLİRUBİN (TOTAL, DİREKT)

**Kullanım amacı:** Başta akut hepatitler olmak üzere, hepatosit hasarı yapan durumlar, safra akımını engelleyen mekanik tıkanma veya diğer kolestatik durumlar, bilirubin uptake'i veya sekresyonunu bozan genetik hastalıklar, bilirubin üretimini artıran hemolitik hastalıklar kan total bilirubin konsantrasyonunda artışa sebep olur. Bütün bu hastalıkların tanısı ve takibi amacıyla, karaciğer enzimleri ile birlikte kan bilirubin konsantrasyonu ölçümüne ihtiyaç duyulur.

### Genel bilgiler:

- Normal koşullarda 120 günlük ömrünü tamamlayan eritrositlerin dolaşımından çekilmesi sonrasında açığa çıkan hemoglobinin globulin kısmı amino asitlerine ayrılarak yeniden kullanılır. Hem grubunun demir kısmı da yeniden kullanılmak üzere demir depolarına eklenirken, demir hari-cindeki kısım vücuttan atılmak üzere önce biliverdine ve ardından da bilirubine dönüştürülür. Sağlıklı bir yetişkinde günde 6 gramdan daha fazla hemoglobinin yıkılıma uğramaktadır. Her bir gram hemoglobinden yaklaşık 35 mg bilirubin üretilir. Eritrosit yıkılımı dışında, inefektif eritropoezden ve başta miyogloblin, sitokromlar ve peroksidazlar olmak üzere hem ihtiva eden çeşitli proteinlerin yıkılımından kaynaklanan bilirubin üretimi de dikkate alındığında, atılması gereken günlük bilirubin miktarının 250-350 mg arasında olduğu hesaplanmaktadır. Normal koşullarda plazmada bulunan total bilirubinün %85 kadarı yaşlandığı için karaciğer, dalak ve kemik iliğinde parçalanmış eritrositlerden, %15 kadarı ise inefektif eritropoezden ve hem halkası içeren diğer proteinlerden kaynaklanır. Bilirubin, albümine bağlı olarak karaciğere taşınır. Karaciğer hücreleri tarafından tutulan bilirubin molekülleri, glukuronik asit konjugatlarına yani direkt bilirubin haline dönüştürülüp, bu şekilde safra kanallıklarına sekrete edilir ve koledok kanalı aracılığıyla ince bağırsağın üst bölümüne atılır.

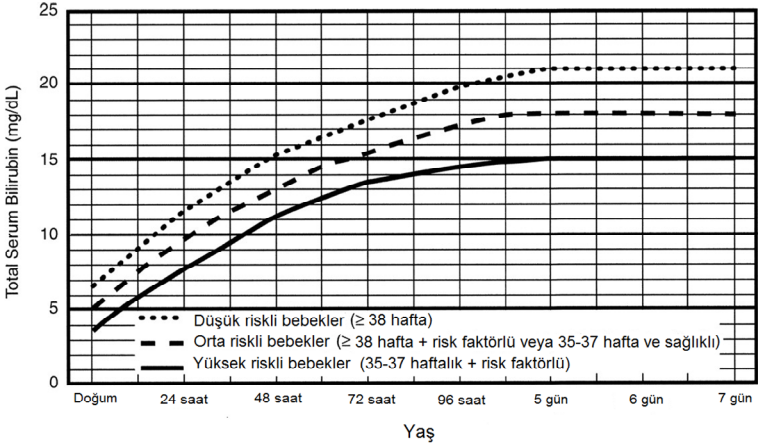
### Test sonucunun yorumu:

- Serumda total bilirubin yüksekliği, bilirubin üretiminin karaciğerin metabolize etme kapasitesinin üzerinde artması, bilirubinün karaciğer tarafından metabolize edilmesinde aksama ve konjuge edilen bilirubinün sekrete edilmesinde ya da koledok kanalı aracılığıyla duodenuma taşınmasında yavaşlama gibi sebeplere bağlı olarak meydana gelebilir.
- **Bilirubin üretiminde artışın** en önemli sebepleri hemolitik anemiler ve inefektif eritropoezdir. Bu sebeplere bağlı hiperbilirubinemilerde, indirekt bilirubin konsantrasyonunda artış olur.



- Yeni doğan döneminde görülen ve **fizyolojik sarılık** olarak adlandırılan tablo, doğumdan sonraki 3-6. günler arasında ortaya çıkar. Eritrosit ömrünün kısa olması sebebiyle eritrosit yıkılımının, dolayısıyla bilirubin üretiminin artışı en önemli faktördür. Bunun yanında, bağırsak florasının tam oluşmaması sebebiyle, konjuge bilirubin daha fazla hidrolize uğrayarak enterohepatik dolaşıma daha fazla katılması da fizyolojik sarılığın ortaya çıkmasında etkilidir. Anne sütüyle beslenen bebeklerin bir kısmında, sütte bulunan beta-glukuronidaz enziminin, konjuge bilirubini hidroliz etmesi ve enterohepatik dolaşıma giren bilirubini artırması, yeni doğan döneminde serum bilirubin konsantrasyonunun normal sınırlara inmesinde gecikmeye neden olan sebeplerden biri olabilir.

Eritrositlerde Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği veya pirüvat kinaz enzim eksikliği, anne bebek arasında kan grubu uyumsuzluğu, doğumsal hipotiroidi, sferositoz, talasemi veya hemoglobinopati gibi durumların bulunması bilirubin üretiminde artmaya bağlı olarak yeni doğan dönemde kan bilirubin konsantrasyonlarının fizyolojik sınırların çok üzerine çıkmasına ve bilirubin beynin bazı kısımlarında birikerek hasar meydana getirmesine yol açabilir. **Kernikterus** adı verilen bu tablonun ortaya çıkışı, serum bilirubin konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili olmakla birlikte, her bebek için geçerli olan kesin bir tehlike sınırından söz etmek mümkün değildir. Vaktinden erken doğan bebeklerde, bir yandan serum albümin konsantrasyonu düşük olduğundan, diğer yandan da bilirubin beyin dokusuna ulaşmasını engelleyen kan-beyin bariyeri olgunlaşmadığından nispeten daha düşük bilirubin konsantrasyonları riskli olabilir. Aşağıdaki grafikte de görüleceği gibi, genel olarak zamanında doğan, hemoliz olasılığı bulunmayan sağlıklı bebeklerde, 24-48. saatler arasında 15 mg/dL'den, 49-72. saatler arasında 18 mg/dL'den, 72 saatten sonra ise 20 mg/dL'den yüksek değerler fototerapi uygulamasının gerekebileceğini düşündüren sınır değerler olarak kabul edilebilir (Kaynak: Nelson, 17th ed.).



- Çeşitli sebeplere bağlı **hepatobiliyer hastalıklarda**, konjuge bilirubinin kandan alınması, konjuge hale getirilmesi ve safra yollarına atılması değişen derecelerde yavaşlar. Hepatitler, karaciğer dokusu içinde yer işgal eden tümöral olaylar, bilirubin metabolizmasının bütün aşamalarını etkilediği için total ve indirekt bilirubin konsantrasyonlarının beraberce yükselmesine sebep olur. Pankreas başı kanseri veya ampulla Vateri kanseri gibi safra kanalını dışarıdan bası yaparak tıkayan, safra taşları gibi içeriden kanalı tıkayan veya ilaç toksitesi ve alkole bağlı karaciğer hastalıklarında olduğu gibi karaciğer içi safra kanallarını tıkayan sebepler özellikle direkt bilirubin konsantrasyonunu yükseltir.
- **Criggler-Najjar sendromu** ve **Gilbert sendromu** bilirubinin konjugasyonunu etkileyen genetik defektler sonucunda oluşur. Tip I Criggler-Najjar sendromunda, bilirubinin konjugasyonunda rol oynayan bilirubin glukuronozil transferaz enzim aktivitesi çok düşük olduğundan, indirekt bilirubin konsantrasyonu çok yüksek değerlere ulaşır ve karaciğer nakli yapılmayan bebeklerin genellikle 15 aydan daha fazla yaşatılması genellikle mümkün olmaz. Tip II Criggler Najjar sendromunda da bilirubin glukuronoziltransferaz enziminin geninde bir defekt bulunmakla birlikte, aktivite yaşamaya müsaade edecek düzeydedir. Bilirubin konsantrasyonu genellikle 20 mg/dL'yi geçmez ve tedavi tedbirlerine genellikle cevap alınır. Yine aynı enzimin geniyle ilişkili bir defekt sonucunda meydana gelen Gilbert sendromunda, mevcut aktivite şahsın herhangi bir sağlık sorunu yaşamadan hatta çoğu zaman asemptomatik olarak



yaşamını sürdürmesine müsaade eder. Özellikle açlık ve stres, zaman zaman bilirubin düzeyinin dışarıdan fark edilecek seviyelere yükselmesine sebep olur. Gilbert sendromunda bilirubin seviyesi çoğu zaman 5 mg/dL'yi geçmez.

- **Dubin-Johnson sendromu ve Rotor sendromu**, konjuge edilmiş bilirubinin safra yollarına sekrete edilmesindeki defektler sonucunda meydana gelen ve bu nedenle de serum direkt bilirubin konsantrasyonunda artışa sebep olan genetik hastalıklardır. Bu iki hastalık arasındaki en önemli fark, Dubin-Johnson sendromunda karaciğer dokusunun melanine benzer bir pigment ile boyanmış olmasıdır. Artış, konjuge bilirubin fraksiyonunda olduğundan, bu hastaların idrarlarında her zaman bilirubin reaksiyonu "pozitif" bulunur.
- Anoreksia ve 36 saatten daha uzun süren açlık durumlarında da total bilirubin düzeyinde orta derecede bir artma görülür.

**Numune:** Serum (kırmızı veya sarı kapaklı tüp). Minimum 200 µL. Numunenin ışıkla temasına izin verilmemeli, karanlıkta muhafaza edilmelidir. Hemoglobinin diazo reaksiyonunu inhibe etmesi sebebiyle, belirgin derecede hemolizli örneklerin yalancı düşük netice elde edilmesine sebep olduğu bilindiğinden, belirgin hemolizli örneklerden çalışılmamalıdır.

**Çalışma yöntemi:** Otoanalizör, spektrofotometri.

**Referans aralığı:**

Yaş	Total bilirubin (mg/dL)
0 – 2 gün	0.40 – 9.00
3 – 6 gün	0.40 – 16.00
7 gün – 1 ay	0.40 – 10.00
2 – 3 ay	0.40 – 2.00
> 3 ay	0.40 – 1.35
Yaş	Direkt bilirubin (mg/dL)
0 – 7 gün	0.05 – 1.00
> 7 gün	0.05 – 0.50