

# SARILIQ SİNDROMU

## SARILIĞI OLAN XƏSTƏDƏ İLK NÖVBƏDƏ MEXANİKİ SƏBƏBLƏR TƏSDİQ VƏ YA İNKAR EDİLMƏLİDİR

### TƏRİFİ

Sarılıq simptom və sindrom kimi ortaya çıxır. *Sarılıq sindromu* orqanizmdə bilirubinin artması olub, toxumaların sarı rəngə boyanması ilə biruzə verir. *Sarılıq simptomu* isə toxumaların sarı rəngə boyanması əlamətidir və bilirubinə və ya digər səbəblərə bağlı meydana gələ bilər. Həm sərbəst, həm də birləşmiş (bilirubin-qlukronid) bilirubinin artması toxumaların saralmasına səbəb olur. Adətən bilirubin 40 mmol/l-dən çox artdıqda toxumalarda sarılıq ortaya çıxır.

### ETIOLOGİYA VƏ PATOGENEZİ

Bilirubin protoporfinin mübadiləsinin məhsulu olub əksəriyyəti orqanizmdən sterkobilin (95%) və urobilin (5%) şəklində çıxarılır. Bilirubinin əmələ gəlməsi və orqanizmdən çıxarılması prosesləri ardıcıl mexanizmlər vasitəsi ilə həyata keçirilir (*Şəkil 1*). Əmələ gəlmə retikuloendotelial sistemdə (dalaq, limfa düyünləri, toxuma makrofaqları, Kuppffer hüceyrələri və s.) baş verir.

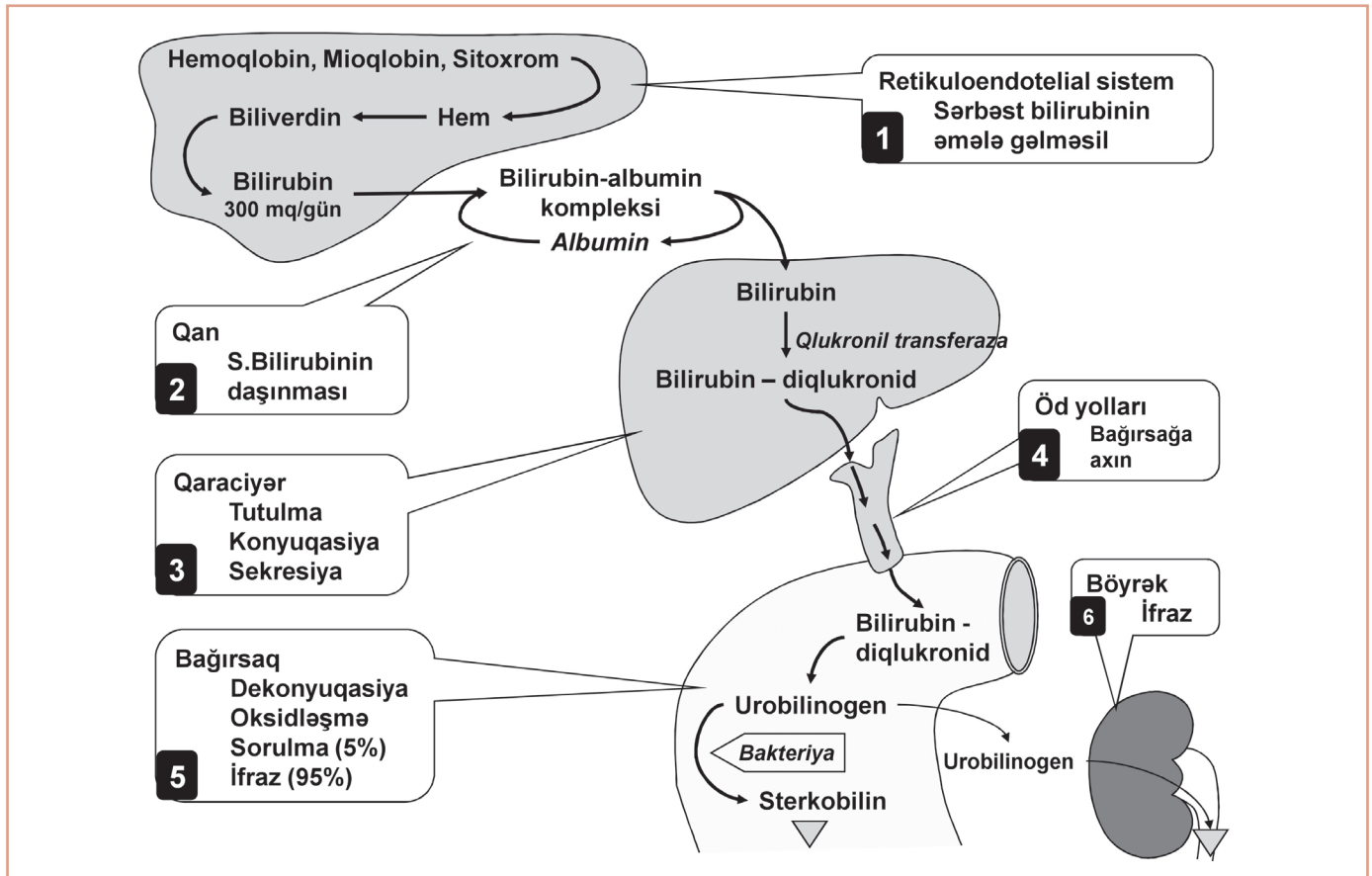
Bilirubinin *əsas mənbəyi* hemoqlobindir (90%) az hissəsi isə (10%) mioqlobin və sitoxromdan

gəlir. *Çıxarma prosesləri* isə müxtəlif toxuma və orqanlarda həyata keçən mexanizmləri əhatə edir: qanla daşınma (albumin-bilirubin kompleksi), qaraciyərdə tutulma, qlükron turşusu ilə konyuqasiya (birləşmə), öd yollarına sekresiya, öd yolları ilə bağırsağa axın, bağırsaqda urobilinogenə və sterkobilinə çevrilmə, bağırsaqlardan və sidiklə çıxma.

Normal halda istehsal və çıxarma arasında tarazlıq var ki, bu qanda bilirubinin miqdarını sabit saxlayır ( $< 1$  mq/dl və ya  $< 20$  mmol/l.). Normada gündə 300 mq bilirubin əmələ gəlir və orqanizm 3000 mq-a qədər bilirubini çıxara bilir.

*İstehsal və çıxarma prosesləri arasında tarazlığın pozulması bilirubinin orqanizmdə artmasına, sarılığa səbəb olur (Şəkil 2)*. Xəstəliklər prosesin birini, bəzən də bir neçəsini pozaraq sərbəst və ya birləşmiş bilirubinin və ya hər ikisinin artmasına səbəb ola bilər.

*İstehsalda artma* nəticəsində orqanizmin çıxarma imkanlarını aşan miqdarda bilirubin əmələ gəlir. Adətən gündəlik bilirubin istehsalı 3 q-dan çox olduqda bu baş verir. Hemoliz, hematomalar



Şəkil 1. Bilirubinin metabolizmi

və massiv eritrosit zədələnməsi hemoqlobin parçalanmasına ən çox şərait yaradan patologiyalardır. Ona görə də bu bəzən hemolitik sarılıq adlanır. Yaygın əzələ zədələnməsi (mioliz) sarılığın az rast gəlinən səbəbidir.

*Daşınmada azalma* adətən albuminin miqdarca və ya funksional cəhətcə azlığı nəticəsində baş verir.

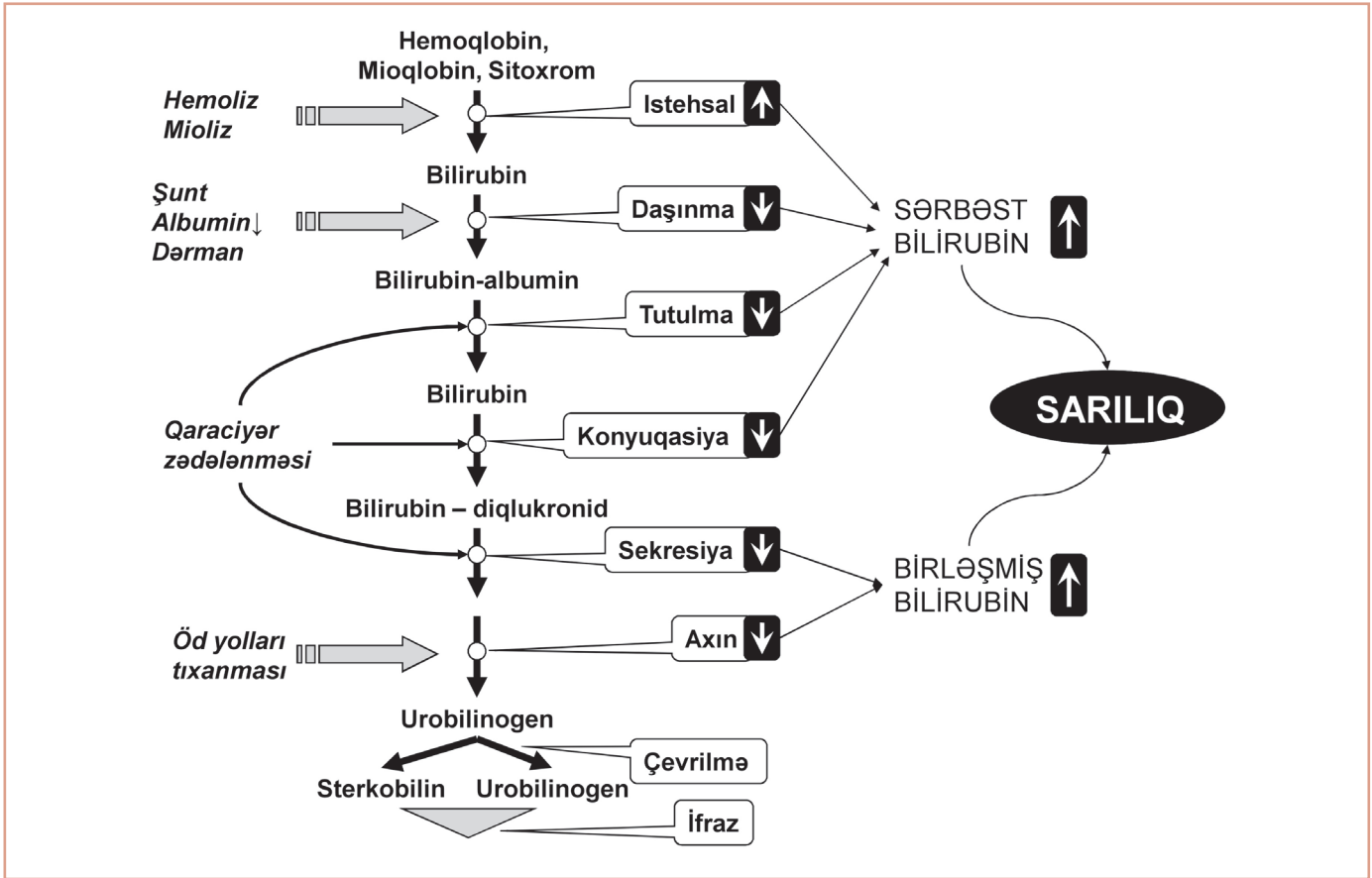
Aclıqda albumin miqdarı ciddi azaldıqda bilirubinin daşınması çətinləşir. Bəzi dərmanlar (sulfonamidlər) albuminlə birləşərək bilirubinin daşınmasını əngəlləyə bilirlər (birləşmə üzrə yarışma). Bu tipli sarılıqlar çox az rast gəlinir və bilirubin səviyyəsi çox artmır. Bəzi hallarda «yankeçmə» (şunt) mexanizmi ilə bilirubinin qaraciyərə daşınması azalır (porto-kaval şunt, ürək yetməzliyi və s.)

Qaraciyərdə *tutulma* bilirubin metabolizmində

önəmli mərhələdir. Hepatositlərin membranlarında xüsusi reseptorlar bilirubin-albumin kompleksini tutur, albumini ayırır, sərbəst bilirubini isə hüceyrə daxilinə nəql edir. Tutulmada azalma sərbəst şəkildə yox, adətən digər hepatocellular disfunksiyalarla birlikdə rast gəlinir. Xüsusən hepatitlər, sirroz buna səbəb olur.

*Konyuqasiyada azalma* sarılığı törədən, xüsusən də, sərbəst bilirubini artıran ən önəmli səbəbdır. Uridin-difosfo-qlukronil transfenaza (UDF - QT) enziminin azalması hepatositlərdə sərbəst bilirubinin qlukronizasiyasını azaldır. Nəticədə artan sərbəst bilirubin qana keçərək sarılığa səbəb olur. UDF-QT enzimi defisiti anadangəlmə və qazanılma səbəblərdən baş verir.

*Krijlen-Najjar* sindromu uşaqlarda rast gəlinən enzim yetməzliyidir. Birinci tipində enzim heç



Şəkil 2. Sarılığın mexanizmləri

olmur, xəstələrə transplantasiya lazım gəlir, ikinci tipində isə UDF-QT enzimi az miqdardadır. *Gilbert sindromunda* enzim azlığı mövcud olur ki, bu da özünü vaxtaşırı, xüsusən stress, aclıq, infeksiyalar vaxtı sarılığın ortaya çıxması ilə göstərir.

*Hepatitlərdə, sirrozda* UDF-QT-nin miqdarca və funksional azlığı sarılığa səbəb olan önəmli səbəbdır. Bəzi dərmanlar UDF-QT-ni inhibe və ya işğal edərək (yarışma fenomeni) bilirubinin konyuqasiyasını əngəlləyə bilirlər (eritromicin, sefalosporinlər). UDF-QT-ni stimulyatorları da məlumdur (fenobarbital, rifampisin) və bunlar diaqnostik və müalicə məqsədi ilə istifadə olunur.

*Sekresiyada azalma* birləşmiş bilirubinin hepatositlərdən öd kanalcıqlarına ifrazının azalmasına, hepatositlərdə toplanmasına və qanda

artmasına gətirib çıxarır. Bilirubin və digər öd komponentlərinin sekresiyası hüceyrədaxili xüsusi transport zülalları və aktiv membran körükləri vasitəsi ilə həyata keçirilir. Bu sistemlərdəki anadangəlmə və ya qazanılma pozulmalar öd komponentlərinin bir çoxunun və ya yalnız birinin (bilirubin-diqlukronid, öd turşuları və s.) sekresiyasının pozulmasına səbəb ola bilər. *Dubin-Jonson və Rotor sindromlarında* anadangəlmə olaraq əsasən bilirubin sekresiyası pozulur. Anadangəlmə olaraq yalnız öd turşusu sekresiyasının azalması da məlumdur. Digər anadangəlmə (*xoşxassəli təkrarlayan xolestaz, anadangəlmə proqressiv xolestaz*), autoimmun (*birincili biliar sirroz, sklerozlaşan xolangit*) və qazanılma (*hepatit, sirroz, tıxanma*) patologiyalarda adətən həm bilirubin həm də digər öd komponentlərinin sekresiyası pozulur. Ona görə də sekresiyanın pozulması nəticəsində

baş verən sarılıq xolestatik sarılıq qrupuna aid edilir. *Axının pozulması* öd yollarının tıxanması nəticəsində ortaya çıxaraq, ödə qana keçməsinə (xolemiya) səbəb olur. Axının pozulması məhəlli olarsa (məsələn öd kisəsində tıxanma, seqment, sektor axarında tıxanma) qana keçən birləşmiş bilirubinun bir hissəsi böyrəkdən çıxır, digər hissəsi isə axını normal olan qaraciyər tərəfindən tutulub xaric edilir. Ona görə də sarılıq olmaya bilir. Tıxanma ümumi axacaqlarda (ümumi qaraciyər axacağı, xoledox) olduqda isə sarılıq ortaya çıxır. Tıxanma *daş*, *darlıq*, *şiş*, *infeksiya* və s. səbəblərdən ortaya çıxır. Xolestatik sarılığın bu forması ədəbiyyatda müxtəlif adlarla – *tıxanma*, *mexaniki*, *cərrahi* sarılıq və s. adlarla qeyd olunur.

### PATOFİZİOLOGİYASI (GEDİŞİ)

Bilirubin *yüksək toksik birləşmə deyil*, lakin toxumalarda çox yüksək miqdarda toplandıqda funksiyaların pozulmasına səbəb ola bilir. Xüsusən uşaqlarda beyin, retina və qaraciyər yüksək miqdarda bilirubinun təsirinə məruz qalırlar. Uşaqlarda beyində bilirubin yığılması kernikterus adlanan ruhi pozğunluğa səbəb olur. Retinadakı dəyişiklik görmə zəifliyinə gətirib çıxarır. Qaraciyərdə birləşmiş bilirubin toplanması (Dubin-Jonson sindromu) rəngin dəyişməsinə, bəzən funksional pozğunluğa səbəb olur. Əvvəlki təsəvvürlərdən fərqli olaraq sarılıqda böyrək yetməzliyi hazırda bilirubin təsirinə yox, öd turşuları və UİS-ə bağlı olduğu bildirilir.

Adətən bilirubin ilk öncə *sürətli artar*, sonra *sabitləşir*, *səbəb aradan qalxanda isə azalmağa başlar*. Artış, stabilləşmə və azalma proseslərinin sürəti və səviyyəsi sarılığın səbəbinə bağlı olaraq dəyişir.

*Hemolitik sarılıqda* adətən sarılıq qısa müddətdə (1 gün) ortaya çıxır, hemoliz dayandıqdan 5-7

gün sonra aradan qalxır. *Qaraciyər mənşəli* sarılıqlar adətən yavaş artarlar və gec aradan qalxırlar. Hepatitlərdə bəzən bu aylar sürə bilər, sirrozlarda isə daimi xarakter ala bilər.

*Ekstrahepatik xolestazlarda* səbəbindən asılı olaraq artma kəskin (daş), və ya yavaş (şişlərdə) başlayır. Tam tıxanmadan 1 gün sonra bilirubin artaraq sarılıq ortaya çıxır, artma 2 həftə davam edir, 3 həftədən sonra stabilləşmə yaranır. Daşlarda 200 mmol/l-ə qədər, şişlərdə isə 300 mmol/l və daha çox artır. Maneə aradan qalxdıqdan sonra adətən ilk günlərdə sürətli (2-3 mq/dl/gün, sonra isə 0,5-1 mq/dl/gün) azalır, 2-3 həftə ərzində normallaşır. Bu prosesin zəif getməsi qaraciyər patologiyasını göstərir.

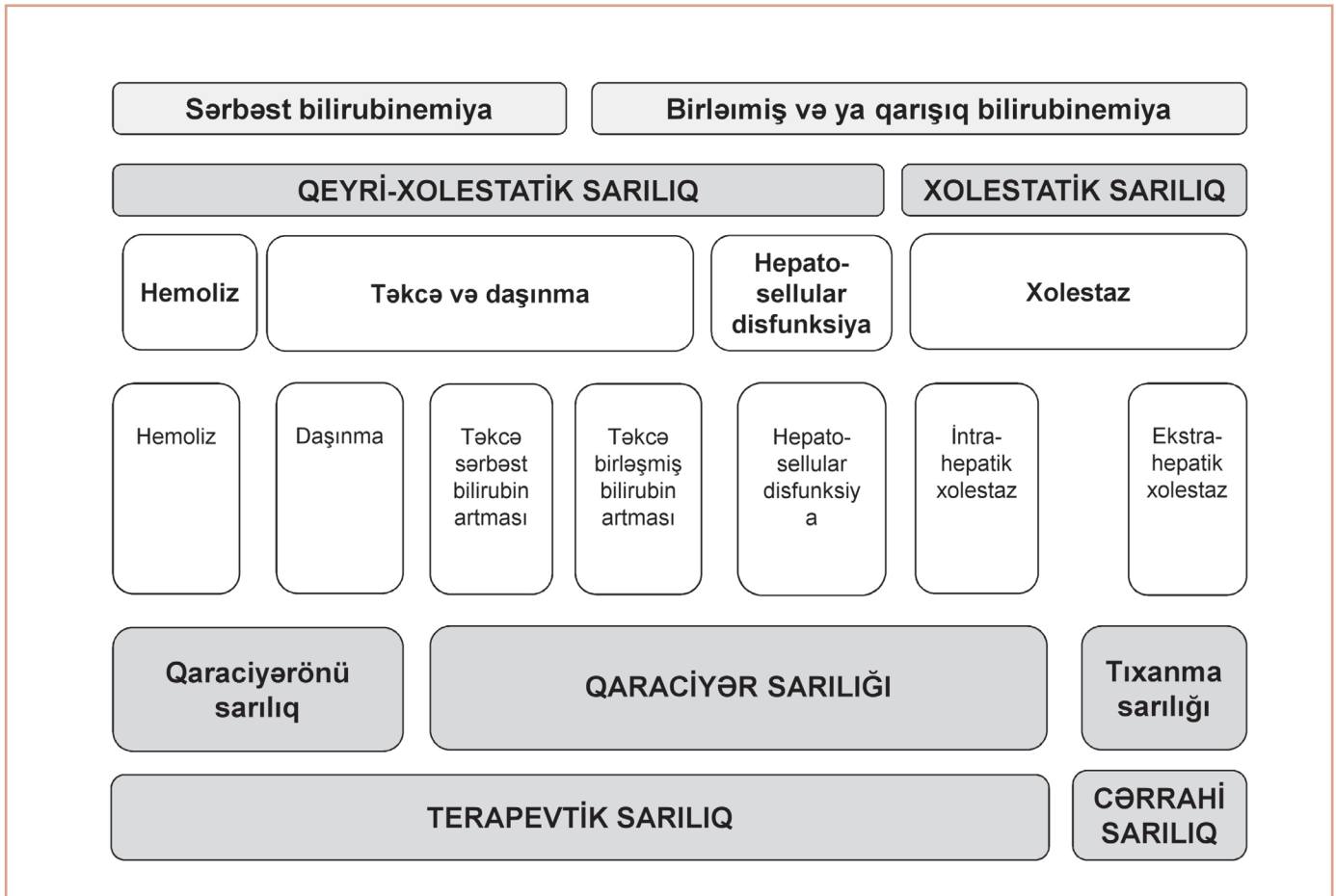
### TƏSNİFATI

Tibbi praktikada sarılıq müxtəlif nöqteyi-nəzərdən təsnif edilməkdədir: *səbəblərinə*, *mexanizmlərinə*, *müalicə üsullarına* görə və s. (*Şəkil 3*).

Hazırda cərrahi praktikada diaqnostik alqoritmə uyğun olaraq etio-patogenetik təsnifata üstünlük verilir və sarılıqlar 4 qrupa ayrılır: *hemolitik*, *təkcə hiperbilirubinemiya*, *hepatosellular disfunksiya* və *xolestaz*.

### DİAQNOSTİKASI

Sarılıq əlaməti olan xəstələrdə geniş klinik, laborator və görüntülmə müayinələri aparılmalıdır. Xəstənin *anamnezi* (sarılığın başlaması, gedişi, qaraciyər, öd yolları, qan xəstəlikləri, əməliyyatlar, qan köçürmə, travma və s.) *klinik müayinələr* (dəri və selikli qışaların rəngi, limfa düyünləri, Qc, dalaq müayinəsi, nəcisin, sidiyin rəngi və s.) bir çox hallarda diaqnozu (təxminən 80%) dəqiqləşdirməyə imkan verir. Xəstələrdə *qanın ümumi analizi*, *sərbəst və birləşmiş bilirubin*, *QF*, *QQT*, *ALT*, *AST*, *sidiqdə urobilinogen*, görüntülmə müayinələri (USM, MRT, KT və s.)



**Şəkil 3. Sarılığın təsnifatları**

aparılaraq sarılıq və səbəbi müəyyənləşdirilir. Ümumiyyətlə sarılıq şübhəsi olan xəstədə ardıcıl olaraq aşağıdakı 3 diaqnostik məsələ həll edilir.

- **Sarılıq varmı?**
- **Sarılığın növü hansıdır?**
- **Sarılığın səbəbi nədir?**

Dəri və selikli qişaların sarı rəngdə olması və ya olmaması sarılığı təsdiq və ya inkar etmir. Sarılığın təsdiqi üçün qanda hiperbilirubinemiya olmalıdır. Çünki örtük toxumaların sarı rənglənməsi hiperbilirubinemiya olmadan da mümkündür və ya zəif hiperbilirubinemiyada (<40 mmol/l) sarılıq əlaməti olmaya bilər.

*Sarılığın növünü və səbəbini təyin etmək üçün anamnestik, klinik və laborator göstəricilər*

birlikdə qiymətləndirilir və gərəkən hallarda əlavə dəqiqləşdirici müayinələr aparılır. Alınan nəticələrin kompleks qiymətləndirilməsi nəticəsində ilk etapda 4 qrup sarılıq ayrılmalıdır: *hemolitik, daşınma və təkcə hiperbilirubinemiyalar, hepatosellular disfunksiya və xolestaz*.

Yalnız sərbəst bilirubinin artığı sarılıqlarda *hemolitik, daşınma və anadangəlmə təkcə hiperbilirubinemiyalar* araşdırılmalıdır.

*Hemolitik sarılıq* üçün qanda sərbəst bilirubinin və sidikdə urobilinogenin artması xarakterikdir (**Şəkil 4**). Dəqiqləşdirmək üçün qanda *haptoglobinin yoxlanılır*. Haptoglobinin plazmada hemoqlobinlə birləşərək RES tərəfindən tutulduğu üçün hemoliz də kəskin azalır. Bununla yanaşı eritrosit miqdarında azalma, formasında dəyişmə (oraq hüceyrəli, kürəşəkilli və s.),





rus markerləri, görüntülmə nəticələri araşdırılır. Birləşmiş bilirubinin təkbaşına və ya sərbəst bilirubinlə birlikdə artması ilə yanaşı xolestaz enzimləri (QF, QQT) artarsa və qaraciyər enzimləri normal səviyyədə və ya nisbətən az artarsa bu hal *xolestatik sarılıq* qəbul edilir. Xolestatik sarılıq təyin olunan hallarda isə ilk növbədə *tıxanmanın* olub-olmadığı araşdırılmalıdır. Qeyd edildiyi kimi *hələki heç bir laborator və ya klinik üsulla tıxanmanı intrahepatik sarılıqdan ayırmaq mümkün deyil*. Bunların ayrımındakı ən önəmli əlamət *ödə yollarında maneə və genişlənmədir*. Maneə və genişlənmə görüntülmə (USM, MRXQ, ERPXQ) və biopsiya ilə təyin oluna bilir. Tıxanma əksər hallarda genişlənməyə səbəb olur. Çox az hallarda (müvəqqəti tıxanma, düşən daş, «qapaqsəkilli daş», aktiv azalan sarılıq, sarkoidoz) böyük ödə yollarında genişlənmə görünməyə bilər.

Belə hallarda qaraciyər biopsiyası edilərək xolestazın intra-, yoxsa ekstrahepatik olduğu müəyyənləşdirilir. Qeyd etmək lazımdır ki, məhəlli xolestazda bilirubin artmaya da bilər, lakin xolestaz enzimləri – QF, QQT və ödə turşuları artır. Qaraciyərdaxili xolestazda bəzi hallarda (*xoşxassəli təkrarlayan xolestaz, anadangəlmə progressiv xolestaz*) xolestatik enzimlərdən QF artsa da QQT artmaya bilər. Çox nadir hallarda xolestaz olmasına baxmayaraq QF artmaya bilər (hipotiroidizm, hipofosfatemiya və hipomagnezemiya)

Tıxanma sarılığının səbəbini müəyyənləşdirməkdə görüntülmə üsulları (xolangioqrafiya, tomoqrafiya), yetərli olur. İntrahepatik xolestazın növünün təyində isə klinik gediş qiymətləndirilir və bir çox hallarda biopsiya lazımdır.

## XÜLASƏ

1. Sarılıq sindromu orqanizmdə bilirubinin artması olub, toxumaların sarı rəngdə boyanması ilə biruzə verir. Sarılıq simptomu isə toxumaların sarı rəngdə boyanması əlamətidir və bilirubinə və ya digər səbəblərə bağlı meydana gələ bilər.
2. Bilirubinin orqanizmdə istehsalı və çıxarılması arasında tarazlığın pozulması bilirubinin orqanizmdə artmasına, sarılığa səbəb olur
3. Hemoliz, mioliz və böyük hematomalar sərbəst bilirubin istehsalını artıraraq (>3000mq/gün) sarılıq törədirlər.
4. Bilirubinin qanla daşınmasının, qaraciyərdə tutulmasının və konyuqasiyasının pozulması sərbəst fraksiyasının, sekresiya, axın və ifrazının pozulması isə birləşmiş fraksiyanın artmasına səbəb olur.
5. Cərrahi praktikada sarılığı etio-patogenezinə əsaslanaraq 4 növə bölmək olar:
  - Hemolitik
  - Təkcə və daşınma
  - Hepatosellular disfunksiya
  - Xolestatik

6. Sarılıq əlaməti olan xəstədə əvvəlcə sarılıq dəqiqləşdirilir, sonra isə növü müəyyənləşdirilir və səbəbi axtarılır.
7. Sarılığın dəqiqləşdirilməsi üçün qanda bilirubin miqdarı yoxlanılmalı, növünün təyini üçün anamnestik, klinik, laborator (qanın ümumi analizi, sərbəst və birləşmiş bilirubin, QF, QQT, ALT, AST, sidikdə urobilinogen) və görüntüləmə müayinələri (USM, MRT, KT və s.) birlikdə qiymətləndirilməlidir.
8. Hemolitik sarılıq üçün qanda sərbəst bilirubinin və sidikdə urobilinogenin artması xarakterikdir. Dəqiqləşdirmək üçün qanda haptoglobinin yoxlanılır.
9. Bilirubin fraksiyalarından yalnız biri artarsa və digər laborator göstəricilərdə dəyişiklik olmazsa bunu daşınma və təkcə hiperbilirubinemiya qrupu kimi qəbul etmək olar. Krijler-Najjar və Gilbert sindromlarında yalnız sərbəst bilirubin, Dubin-Jonson və Rotor sindromlarında isə yalnız birləşmiş bilirubin artır.
10. Birləşmiş bilirubin təkbaşına və ya sərbəst bilirubinnə birlikdə artması ilə xarakterizə olunan sarılıqda ilk növbədə xolestaz və hepatosellular disfunksiya göstəricilərinə baxılır. Qaraciyər enzimləri (ALT, AST) artarsa, xolestaz göstəriciləri isə normal olarsa və ya zəif artarsa bu hal hepatosellular (parenximatoz) sarılıq qəbul edilir.
11. Birləşmiş bilirubinin təkbaşına və ya sərbəst bilirubinnə birlikdə artması ilə yanaşı xolestaz enzimləri (QF, QQT) artarsa və qaraciyər enzimləri normal səviyyədədirsə və ya nisbətən az artarsa bu hal xolestatik sarılıq qəbul edilir. İntrahepatik xolestazı tıxanma sarılığından ayırmaq üçün görüntüləmə və ya biopsiya ilə öd yollarında genişlənmənin olub-olmadığı araşdırılır.

## ƏDƏBİYYAT

1. Bayramov NY. Öd yollarının cərrahi xəstəlikləri. Ankara 2004
2. Burra P, Masier A. Dynamic tests to study liver function. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2004;8(1):19-21.
3. Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease. 7th ed. Vol I, 2002, 1227-1239
4. Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney LM Jr. Hemolytic anemia. Am Fam Physician. 2004 Jun 1;69(11):2599-606
5. Faust TW, Reddy KR. Postoperative jaundice. Clin Liver Dis. 2004 Feb;8(1):151-66.
6. Habashi SL, Katz J. Dubin-Johnson Syndrome. <http://emedicine.medscape.com/article/173517>, 2009
7. Lodofsky SD. Jaundice. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease. 7th ed. Vol I, 2002, 249-264
8. Mukherjee S, Katz J. Gilbert Syndrome. <http://emedicine.medscape.com/article/176822>, 2011
9. Mukherjee S, Katz J. Bilirubin, Impaired Conjugation. <http://emedicine.medscape.com/article/171585>, 2010
10. Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. Am Fam Physician. 2004 Jan 15;69(2):299-304
11. Roy PK, Katz J. Crigler-Najjar Syndrome. <http://emedicine.medscape.com/article/172858>, 2010
12. Weisiger RA, Katz J. Hyperbilirubinemia, Conjugated. <http://emedicine.medscape.com/article/178757>, 2009