

# Bilirubin Ensefalopati

Mehmet Fatih Erbay<sup>1</sup>, Tuna Şahin<sup>2</sup>

## ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Bilirubin metabolizmasının ve antioksidan etkilerinin anlaşılması
- Patolojik bilirubin artışının özellikle yenidoğanda beyindeki birikim alanları ve neden olduğu nörolojik semptomların kavranması
- Kernikterusun akut ve kronik fazında izlenebilecek manyetik rezonans görüntüleme bulgularının tanınması

Erbay MF, Şahin T. Bilirubin Ensefalopati. *Trd Sem* 2023;11(1):12-16.

## Öz

Bilirubin, heme yıkımının metabolik son ürünüdür. Fizyolojik serum seviyelerinde antioksidan etkiye sahip olabilen bilirubin, aşırı arttığında toksik etkiler göstermeye başlar. Özellikle serumda 20 g/dL'nin üzerine çıktığında beyinde belli yerlerde birikerek akut dönemde ölümcül, ilerleyen dönemlerde ise bir çok nörolojik bozukluk ile karakterize kernikterus diye bilinen bilirubin ensefalopati tablosunu ortaya çıkartır. Akut dönemde en sık manyetik rezonans görüntüleme bulgusu globus pallidusda T1 hiperintensitedir. İlerleyen dönemde bu görünüm T2 hiperintensiteye evrilir.

**Anahtar Kelimeler:** Bilirubin ensefalopati, kernikterus, MRG, globus pallidus, unkonjuge bilirubin, preterm

## GİRİŞ

**Bilirubin, heme yıkımının metabolik son ürünüdür.** Bilirubinün yaklaşık %80'inin retikulo-endotelial sistemde ömrünü tamamlayan eritrositlerdeki hemoglobinin degradasyonu sonrası, diğer %20'sinin ise kemik iliğinde inefektif eritropoez ve diğer heme proteinlerinin degradasyonu sonucu oluştuğu bilinmektedir. Bağlanmamış, suda eriyebilen bilirubin plazmadan albümine bağlanarak-henüz tam mekanizması bilinmemekle birlikte-gerek pasif membran füzyonu gerekse bazı sinüzoidal taşıyıcı proteinler aracılığıyla aktif olarak karaciğere alınır.

Hepatosit sitoplazmasına alınan bilirubin, endoplazmik retikuluma taşınarak üridin difosfat glukozil-transferaz 1A1 enzimi vasıtasıyla glukoronik asitle konjuge edilir. Konjuge bilirubin daha sonra, büyük oranda karaciğerde daha az miktarlarda ise böbrek, duodenum, beyin ve plazmada eksprese edilen bir ATP bağımlı bir taşıyıcı protein aracılığıyla safraya ekstrakte edilir. **Yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik bilinen bilirubinün fizyolojik konsantrasyonlarda ya da hafif-orta dereceli artışlarında serbest oksijen radikallerinin uzaklaştırılması şeklinde antioksidan etkileri de bulunmaktadır.** Bu etkiyle dolaylı olarak aynı oksidatif stres meka-

<sup>1</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Radyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

<sup>2</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

✉ Mehmet Fatih Erbay • mehmetfatih.erbay@inonu.edu.tr

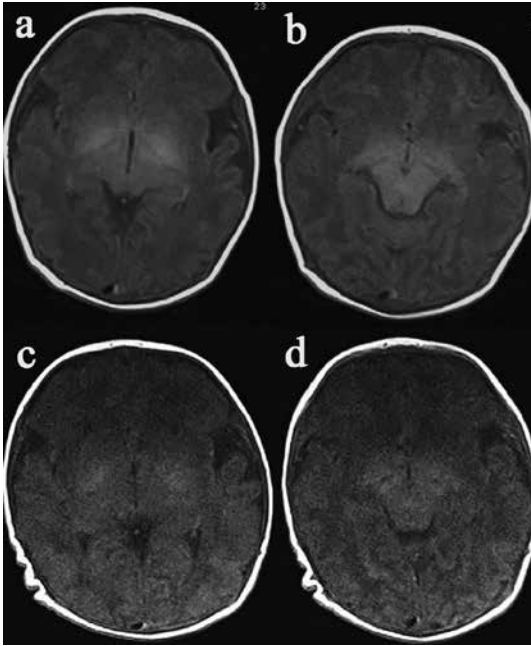
nizmaların rol oynadığı ateroskleroz ve karsinogenez gibi durumlara karşı da koruyucu etki gösterdiği *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir [1, 2].

Ayrıntılarına bu yazıda değinilmeyecek olan bir takım doğuştan veya akkiz nedenli mekanizmalarla bilirubin metabolizması sekteye uğramakta ve bilirubin fizyolojik seviyelerin üzerine çıkabilmektedir. Özellikle yenidoğan döneminde sıklıkla (yaklaşık %60-80) gelişen fizyolojik sarılık, ilk haftada ortaya çıkar ve bilirubin artışları toksik düzeylere ulaşmadan normal sınırlara geriler. **Ölüm ya da nörogelişimsel komplikasyonlara yol açabilecek kernikterus (bilirubin ensefalopati) ise (bilirubin düzeyi 20 g/dL'nin üzerinde) daha nadir görülen bir durumdur.** Gestasyon yaşının düşük olması, düşük doğum ağırlığı, hemoliz, sepsis, sefal hematoma gibi nedenler bu durumu tetikleyen faktörler arasında sayılabilir. Bilirubin kaynaklı nörolojik komplikasyonlar endüstriyel ülkelerde de hala görülmekle birlikte tedavi imkanları daha sınırlı olan düşük ve orta gelirli ülkelerde daha sık görüldüğü de bir gerçektir [3, 4].

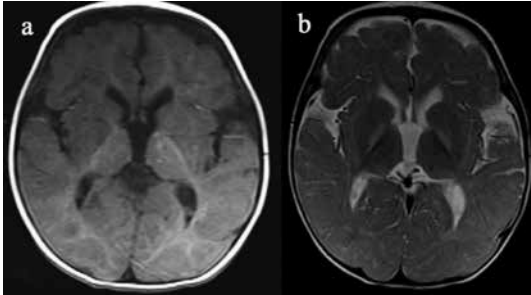
Kernikterus adıyla da bilinen akut bilirubin ensefalopatide, aşırı artan bağlanmamış bilirubin (20 gr/dL üzerinde) beyinde globus pallidus, subtalamik nükleus, putamen, talamus, hipokampus ve başta 3., 4. ve 6. kranial sinirler olmak üzere kranial sinirlerde birikir. Birikim yerleri ile ilişkili olarak yenidoğanda emmede azalma, yüksek sesle ağlama, hipotoni ya da hipertoni, hareket azalması, retrokollis ve opistotonus, ateş, konvülsiyon, “batan güneş” işareti gibi belirtilerle prezente olabilen şiddetli hiperbilirubinemiye bağlı akut hastalık tablosu ortaya çıkar [5-7]. Preterm infantlar bilirubinin nörotoksik etkilerine daha duyarlıdır [8]. Bilirubin maruziyeti nöron oluşumunu (nöronogenez) azaltır ve genç nöronlar matür olanlara kıyasla bilirubine karşı artmış duyarlılık gösterirler ki bu da pretermilerin bilirubinin nörotoksitesine neden daha duyarlı olduğunu açıklayabilir.

Akut durumda ölüm genellikle respiratuar yetmezliğe bağlı gelişir. Güncel klinik pratikte profilaktik yaklaşımlar ve fototerapinin etkin kullanımını ikterik komplikasyonları bir hayli azaltsa da risk hiçbir zaman sıfır değildir. Şöyle ki; bazı çalışmalarda orta ve hatta düşük serum bilirubin seviyelerinin bile hasta pretermelerde bilirubin kaynaklı beyin hasarına neden olabileceği ortaya konulmuştur [9]. Öte yandan kernikterus tabiri, akut bilirubin ensefalopatinin, ölüm olmadığı takdirde, uzun dönemdeki klinik sonuçlarını da tanımlar. Bu dörtlü klinik tablo genellikle 1 yıl sonunda ortaya çıkan bulgulardan oluşur: 1) Anormal motor hareketler ve kas tonusu, 2) duyma kaybıyla veya olmaksızın işitsel süreç bozuklukları, 3) okülomotor bozukluklar, özellikle yukarı doğru vertikal bakış, 4) süt dişi minesini displazisi. İlerleyen dönemlerde baskın motor belirtilerin görüldüğü kernikterusta globus pallidus ve subtalamik nükleustaki lezyonlara bağlı olarak atetoid veya diskinetik tipte sebral palsy tablosu ile prezente olabilirler [3].

Son olarak bilirubin ensefalopatinin görüntüleme özelliklerine değinecek olursak, daha önce de bahsedildiği üzere beyinde en sık tutulan lokalizasyonları bazal ganglionlar, hipokampus, genikulat cisimler, beyin sapı, kranial sinir çekirdekleri (okülomotor, vestibular, kohlear) ve dentat nükleuslar şeklinde sayabiliriz. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kernikterusu değerlendirmede en ideal kesitsel görüntüleme metodudur. **Kernikterusun akut fazında en sık rastlanan tipik MRG bulgusu globus pallidusların posteromedial sınırlarında ve subtalamik nükleuslarda izlenen T1 hiperintensitedir (Resim 1). Bu görünüm hastalık süresi ilerledikçe kronik dönemde yerini T2 hiperintensiteye terkedecektir (Resim 2) [10].** Bu non-spesifik görüntümler bağlanmamış bilirubinin birikimine bağlıdır ve ayırıcı tanısında hipoksik-iskemik ensefalopati, diğer toksik-metabolik, enfeksiyöz ve kalıtsal hastalıkların göz önünde bulundurulması gerekir [3, 11].



**Resim 1.** Sekiz günlük erkek bebek. Total bilirubin düzeyi 29,7 g/dL ölçüldüğünde globus pallidus ve mezensefalon düzeyinden geçen T1 ağırlıklı kesitlerde (a, b) bu yapılardaki hiperintens görünüm. Beş gün sonra bilirubin düzeyi 12,1 g/dL düzeyine düştüğünde aynı yapılarda sinyal yoğunluğunun dramatik azalması (c, d) (Prof. Dr. Alpay Alkan'ın izniyle).



**Resim 2.** Yenidoğan döneminde kernikterus hikayesi olan 2 yaşında kız çocuğunda globus pallidumlarda T1'de (a) izointens, T2'de ise (b) hiperintens görünüm (Prof. Dr. Alpay Alkan'ın izniyle).

## Kaynaklar

- [1]. Maruhashi T, Kihara Y, Higashi Y. Bilirubin and endothelial function. *J Atheroscler Thromb* 2019; 26: 688-96. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6398-407. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Das S, van Landeghem FKH. Clinicopathological spectrum of bilirubin encephalopathy/kernicterus. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9: 24. [\[CrossRef\]](#)
- [4]. Olusanya BO, Ogunlesi TA, Slusher TM. Why is kernicterus still a major cause of death and disability in low-income and middle-income countries? *Arch Dis Child* 2014; 99: 1117-21. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 410-21. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol* 2005; 25: 54-9. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. Martich-Kriss V, Kollias SS, Ball WS Jr. MR findings in kernicterus. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 819-21. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Brown AK, Kim MH, Wu PY, Bryla DA. Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985; 75: 393-400. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Bhutani VK, Wong RJ. Bilirubin neurotoxicity in preterm infants: risk and prevention. *J Clin Neonatol* 2013; 2: 61-9. [\[CrossRef\]](#)
- [10]. Assefa Neknek G, Woldemichael K, Moges A, Zewdneh Solomon D. MRI of bilirubin encephalopathy (kernicterus): a case series of 4 patients from Sub-Saharan Africa, May 2017. *Radiol Case Rep* 2018; 13: 676-9. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Ho VB, Fitz CR, Chuang SH, Geyer CA. Bilateral basal ganglia lesions: pediatric differential considerations. *Radiographics* 1993; 13: 269-92. [\[CrossRef\]](#)

## Eđitici Noktalar

### Sayfa 12

Bilirubin, heme yıkımının metabolik son ürünüdür.

### Sayfa 12

Yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik bilinen bilirubinin fizyolojik konsantrasyonlarda ya da hafif-orta dereceli artışlarında serbest oksijen radikallerinin uzaklaştırılması şeklinde antioksidan etkileri de bulunmaktadır.

### Sayfa 13

Ölüm ya da nörogelişimsel komplikasyonlara yol açabilecek kernikterus (bilirubin ensefalopati) ise (bilirubin düzeyi 20 g/dL'nin üzerinde) daha nadir görülen bir durumdur.

### Sayfa 13

Kernikterusun akut fazında en sık rastlanan tipik MRG bulgusu globus pallidusların posteromedial sınırlarında ve subtalamik nükleuslarda izlenen T1 hiperintensitedir. Bu görünüm hastalık süresi ilerledikçe kronik dönemde yerini T2 hiperintensiteye terkedecektir.

## Çalışma Soruları

1. Bilirubin metabolizması ile ilgili olarak hangisi yanlıştır?
  - a. Heme metabolik yıkım son ürünüdür.
  - b. Çoğunluğu RES'deki eritrosit yıkım ürünlerinden kaynaklanır.
  - c. Bağlanmamış bilirubin safra yolu ile atılır.
  - d. Hepatositlere alınıp glukoronik asit ile birleştirilir.
  - e. Doğuştan veya akkiz etkenlerle metabolizması sekteye uğrayabilir.
2. Bilirubin ensefalopati için yanlış olan hangisidir?
  - a. Serum düzeyi 20 g/dL üzerinde bilirubin beyinde birikip akut toksik etkiler ortaya çıkarır.
  - b. Ölüm en sık apne nedeniyle olur.
  - c. Kronik dönemde işitsel problemler yaşanabilir.
  - d. Motor bozuklukların aksine duysal nörolojik disfonksiyonlar ön plandadır.
  - e. Gözlerde "batan güneş" görünümü tipiktir.
3. Kernikterus için doğru olanı seçiniz.
  - a. Term bebekte serum bilirubin düzeyi 15 g/dL'nin altında da ortaya çıkabilir.
  - b. Gastrointestinal belirtiler ön plandadır.
  - c. Preterm bebekler daha duyarlıdır.
  - d. Duyarlı preterm bebeklerde profilaktik yaklaşımlarla gelişme riski sıfıra düşer.
  - e. Gelişmiş ülkelerde artık görülmemektedir.
4. Bilirubin ensefalopati görüntüleme için doğru olan hangisidir?
  - a. MRG en çok tercih edilen kesitsel görüntüleme yöntemidir.
  - b. En sık bulgu akut dönemde putamende T2 hiperintensitedir.
  - c. Beyin sapı tutulmaz.
  - d. Globus palliduslar uzun dönemde T1 hiperintens görünürler.
  - e. Orta beyinde dev panda yüzü işareti tipiktir.
5. Kernikterusun kronik nörolojik bulguları için yanlış olan hangisidir?
  - a. Anormal motor hareketler ve kas tonusu vardır.
  - b. Mutlak işitme kaybı olan odituar disfonksiyon görülür.
  - c. Yukarı vertikal bakış görülür.
  - d. Atetoik serebral palsy ile prezente olabilirler.
  - e. Psikomotor gerilik görülebilir.