

Bilirubin Nörotoksitesisi

Mehmet Vural

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Prof.Dr.

Kernikterus bir Almanca kelime olup, ileri düzey sarılık sonucu ölen bebeklerin, bazal ganglia'larının sarı renge boyanması durumları için kullanılmıştır. Her ne kadar bu konudaki ilk otopsi sonuçları, 1847 yılında Jaques Hervieux ve 1875 yılında meşhur Virchow'un asistanı Johannes Orth tarafından yayınlandıysa da, asıl tanımlama ve "Kernikterus = nucleus'un sarılığı" teriminin kullanımı 1903 yılında Christian Schmorl tarafından olmuştur (1). Schmorl, çalışmasında, bazı beyin hücrelerinin daha koyu sarı, bazılarının ise daha açık sarı olduğunu saptamıştı. Daha sonraki yayınlar, 1 asır önce yapılan gözlemlerin doğruluğunu onaylar şekilde, nöronlar ve glialar arasında bilirubin sensitivitesi açısından fark olduğunu göstermişlerdir. Schmorl'un yine o tarihlerde sorduğu soru halen tartışılmaktadır: Önce hücre ölümü olup daha sonra mı bilirubin bağlanması olmakta yoksa önce bilirubin hücre içine girip daha sonra hücre ölümüne mi sebep olmaktadır? Son senelerdeki bilirubin nörotoksitesisi ile ilgili yapılan çalışmalar daha çok ikinci görüş lehine sonuçlar veremekteyse de hücresel düzeydeki araştırmalar yoğun olarak devam etmektedir.

İndirekt bilirubinün nörotoksik olduğu ve yüksek düzeylerinin kernikterus oluşturduğu bilinmektedir. Bilirubinün toksik olmayan prekürsörü biliverdinin vücuttan uzaklaştırılmayıp, potansiyel olarak toksik olan bilirubin molekülüne çevriliyor olmasının sebebi hala anlaşılammıştır. Diğer taraftan indirekt bilirubinün düşük düzeylerde antioksidan etkileri olduğu iddia edilmektedir (9). Obstrüktif sarılığın dışlanabildiği durumlarda serum indirekt bilirubin düzeyleri total serum bilirubin (TSB) konsantrasyonu ölçümüyle değerlendirilmektedir. Hernekadar Amerikan Pediatri Akademisi'nin yayınladığı rehberlerde TSB, kernikterus riskini belirleyen en önemli faktör olarak kabul ediliyor olsa da, klinik olarak, TSB'nin 20 mg/dl üzerinde olduğu olgularda, kişisel risk tayininde zayıf bir yol gösterici olduğu da bilinmektedir (2). Yenidoğan dönemindeki orta derecedeki hiperbilirubinemili (13,6 – 26 mg/dl) olguların 12. aydaki değerlendirilmelerinde minör nörolojik disfonksiyonlarının varlığı da saptanmıştır (8).

Bilirubin Ensefalopatisi (4,9)

Beyin hücrelerindeki bilirubin toksik düzeylere çıktığı durumlarda, yenidoğan iritabl veya letarjik olur, emmesi bozulur, anormal bir ağlama saptanır ve işitme bozukluğunu ortaya çıkaran auditory brainstem response (ABR) ta anormallikler saptanabilir. Geriye dönüşümsüz ensefalopatiye doğru ilerlendikçe nörolojik bulgu olarak opistotonus, hipertoni, tiz sesle ağlama, ateş, apne ve/veya havale ortaya çıkar. Eğer hasta yaşarsa, semptomlar bir miktar geriledikten sonra extrapiramidal serebral palsy, sinirsel sağırılık, yukarı bakış paralizisi (batan güneş görüntüsü), mental retardasyon ve bazen de dişlerde boyanma ile karşımıza çıkar. Koreoatetoz ve işitme kaybı bilirubin ensefalopatisinin tek sekeli olarak da ortaya çıkabilir. Bu nörolojik bulgular, globus pallidus, subtalamik nukleus, işitsel ve okulomotor beyin sapı çekirdeklerinin tutulumuyla ilişkilidir. Diğer nörolojik bulgular olamadan, ileri derecede mental retardasyon çok ender olarak gözlenir. Şayet hasta ensefalopatinin akut döneminde ölürse, otopside beyin selektif olarak subkortikal çekirdekler (özellikle subtalamik hücre, globus pallidus, Ammon boynuzu, dentate ve inferior olivary çekirdek) ve 8. sinirin yoğun olarak sarıya boyandığı saptanır. Mikroskopik olarak, hücrelerin şiştiği, hücrenin ve nükleer membranın güve yeniği görüntüsünde olduğu saptanır.

Auditory brainstem response (ABR), erken bilirubin toksitesisinin saptanmasında çok yararlı bir tanı yöntemidir. Chisin, hiperbilirubinemide neonatal ABR değişikliklerini ilk saptayanlardandır (6). I'den V e kadar dalga çeşitleri tipik ABR için tarif edilmiştir. Hiperbilirubinemi olgularında bu dalgalarda anomalilikler bildirilmiştir (7). Bu değişiklikler 20 mg/dl altındaki bilirubin değerlerinde bile saptanabilmiş ve uygun hiperbilirubinemi tedavisi ile tekrardan normale dönmüştür.

Kernikterusun erken tanısında klinik bulguların yanısıra ABR ve MR'da kullanılabilir. MR aynı zamanda klinik tablonun hipoksik iskemik ensefalopati mi yada kernikterus sonucu mu geliştiğini saptamakta yardımcı olmaktadır.

Ağır kernikterus tablosunun oturmadığı, klasik bulguların bazılarının saptandığı durumlar ise BIND (Bilirubin-induced neurologic disorders) olarak adlandırılmaktadır.

Kernikterusun patogenezi komplekstir. Nöronların nekroz ve apoptoz ile öldükleri düşünülmektedir (9).

Yenidoğanda bilirubin ensefalopatisi riski üzerine etkili 4 parametre bulunmaktadır:

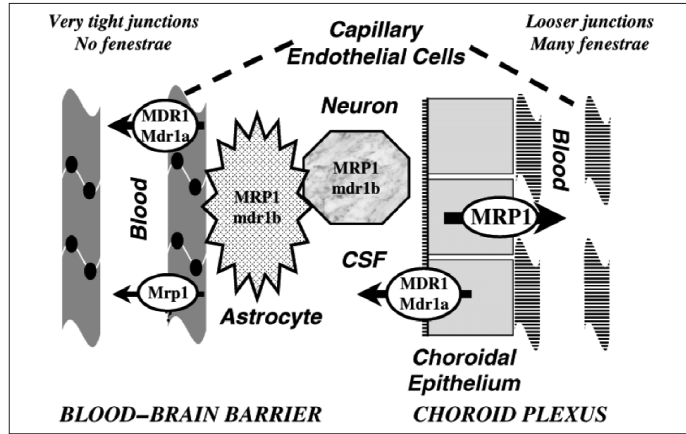
1. İndirekt veya total bilirubin düzeyi: TSB düzeyi, bilirubinün üretimi, ekskresyonu ve intestinal reabsorpsiyonu (enterohepatik dolaşım) hızları ile belirlenir. Ancak plazmadan başka, vücutun birçok kompartmanı (karaciğer, deri, eritrositler, beyin, fosfolipid membranlar) bilirubini bağlamak üzere yarışa girerler. Intravasküler kompartmanda eritrositler, ekstrasvasküler kompartmanda ise interstisyel albümin, karaciğer ve yağlı dokular en önemli bilirubin bağlayan sistemlerdir. Bilirubinün değişik kompartmanlardaki dağılımı, her kompartmanın bağlama kapasitesine ve afinitesine de bağlıdır. İndirekt bilirubinün sudaki solubilitesi çok düşük olup (<70 nM), %99,9'u çok sıkı olarak albümine bağlı olarak bulunmaktadır (3). Nörotoksite primer olarak serbest bilirubin (Bf) düzeyi ile ilişkilidir. Bf'in çoğunluğu nötral diasid olup, hücre membranlarından bir taşıyıcı ile veya pasif olarak geçebilmektedir. Bf'nin kan beyin bariyerinden geçişi yavaş bir süreçtir. Bu sebeple yüksek Bf düzeyleriyle karşılaşmak kadar bu yüksek düzeylerle karşılaşma süresi de nörotoksite açısından önemli bir faktör oluşturabilmektedir (2). Tabii bu durum da, klinik çalışmaların sonuçlarını daha da tartışılır hale getirmektedir, çünkü bir çok çalışma TSB'nin tepe değerlerini kullanarak sonuçlara gitmektedir.

2. Bilirubinün serumda bağlanması: Serumda bilirubin albümine bağlı olarak taşınır. Normal klinik koşullarda, total albümin taşıma kapasitesi hiçbir zaman satüre olmaz. Primer bağlama yüzeyleri satüre oldukça, bağlanmamış, serbest bilirubin (Bf) kon-

santrasyonları artışa geçer. Dokular yapılarına ve lipid içeriklerine göre bilirübine farklı afinite gösterirler. Bf çok düşük değerlerde bulunur. Ancak yine de belirgin miktarda bilirubin, albüminin dokulara taşınır. İn vitro çalışmalarda, bilirubin/albümin eritrositlerle karıştırıldıktan 5 dakika sonra, iki kompartman arasında dengeye ulaştığı gösterilmiştir. Nöral hücrelerdeki uptake ve nörotoksinite için ise daha uzun süreler gereksinim vardır. Albümin ekleyerek, eritrositlere bağlanan tüm bilirübini geri alma imkanı vardır. Ancak, in vivo olarak dokuya bağlanmış bilirübünün geri bağlanması parsiyel olarak gerçekleşir (4). Bf düzeyi ilaç etkileşimi, serbest yağ asitleri konsantrasyonu ve bilirübünün albümine bağlanma katsayısının değişmesi gibi birçok parametrenin etkisiyle değişmektedir (5). Bf düzeylerinin, nörotoksinite açısından (EEG değişiklikleri, auditory brainstem-evoked response) TSB düzeylerinden çok daha korele olduğu düşünülmektedir. Hatta bazı bilim insanları bazı agresif tedavi endikasyonlarında (exchange), TSB'den ziyade Bf nin baz alınması halinde bu tür girişimlerin sayılarının azalacağını iddia etmektedirler (2). Ancak Bf düzeyleri ile tedavi endikasyonları arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaracak çok detaylı klinik çalışmalara gereksinim vardır. Ancak göz önüne alınması gereken bir başka nokta da, kan beyin bariyerini sadece albümine bağlı olmayan bilirübünün (Bf) geçtiği konseptinin sadece bir teori olduğu ve henüz ispatlanmadığıdır. Bf düzeylerini ölçmek için geliştirilmiş değişik metodlar varsa da henüz pratikte kullanım alanı bulmamıştır.

3. Beyin kan bariyerinin bilirübine geçirgenliği (4): İndirekt bilirubin oldukça lipofilik olup, albüminin olmadığı durumlarda kolaylıkla kan beyin bariyerini geçebilmektedir. Kan pH'ının bilirübünün beyine taşınmasındaki etkisi araştırılmış, hayvan deneylerinde metabolik asidozun, bilirübünün beyinde depolanmasını arttırmadığı gösterilmiştir. Öte yandan respiratuar asidozun, bilirubin toksisitesini arttırdığı yine hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Hiperkapni sonucu artan serebral kan akımının bu duruma sebep olduğu düşünülmektedir. Kan beyin bariyeri, viablite sınırının üzerinde doğan tüm yenidoğanlarda sağlam olarak görev görmektedir. Prematüre bebeklerde kan beyin bariyerinin immatür olduğu yönündeki tezler henüz ispatlanamamıştır. Serum albümin konsantrasyonlarına göre düzeltme yapıldığı durumlarda, 25 GH bir yenidoğan ile term bir yenidoğan arasında kernikterus riski açısından bir fark bulunamamıştır. Asfiksi, hiperosmololite ve hipogliseminin kernikterusa predispozan faktörler oldukları bildirilmektedir. Hipoksemi, proteinlerin kan beyin bariyerinden geçişlerini arttırmaktadır. Hiperosmolalite oluşturulan hayvanlarda kan beyin bariyerinin açıldığı ve albumin/bilirubin kompleksinin beyine geçtiği gösterilmiştir. Asfiksi, özellikle hücre ödemi oluşturmada ve hedef hücrenin bilirübine cevabını değiştirmektedir. Ancak konjenital ikterik Gunn sıçanında ve bilirubin infüzyonu yapılan deney hayvanlarında ise asfiksi olmadan da kernikterus gelişebilmektedir.

4. ve hedef hücrenin hassasiyeti: İndirekt bilirubin tüm hücrelere difüze olabilir. Düşük konsantrasyonlarda antioksidan etkileri bilinmekle beraber, yüksek değerlerde toksiktir. Hücreler, konjuge olmamış bilirübünün intraselüler düzeyini indirecek mekanizmalara sahiptirler. Bu, bilirübünün hücre içinde yıkımı (konjugasyon ve oksidasyon) ve hücre dışına taşınmasıyla sağlanır. Hepatositler dışındaki hücrelerin çoğunun konjugasyon aktiviteleri yoktur. Bu sebeple de yalnızca, bilirübini hücreden uzaklaştırarak hücre içi düzeylerini düşürebilirler. MRP ve MDR ler, ABC (ATP binding cassette) transporterları arasında en önemli iki grubu oluştururlar ve birçok fizyolojik maddenin ve konjuge olmamış bilirübünün ATP-bağımlı olarak hücre dışına çıkarılmasını sağlarlar. MRP'nin kan beyin bariyerinde ve koroid pleksustaki yerleşimi, konjuge olmamış bilirübünün nöral hücre ve BOS'tan kana pompalanmasını gerçekleştirir (Şekil 1). MRP proteini, nöronal ve glial hücrelerde saptanmış ve konjuge olmamış bilirübünün fizyolojik konsantrasyonlarında bile ekspresyonlarında bir artış gözlemlenmiştir. MRP1'in ekspresyonundaki ve/veya fonksiyonundaki farklılıklar, santral sinir sisteminin değişik hücrelerindeki değişik hassasiyet derecelerini ve yine hastaların hyperbilirubinemide farklı düzeyde kernikterus geliştiriyor olmalarını da açıklayabilir (3).



Şekil 1.

Kaynaklar

1. Hansen TWR. Pioneers in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics* 2000; 106: e15.
2. Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, Johnson LH, Shapiro SM. Toward understanding kernicterus: A challenge to improve the management of jaundiced newborns. *Pediatrics* 2006; 117: 476-85.
3. Ostrow JD, Pascolo L, Brites D, Tribelli C. Molecular basis of bilirubin-induced neurotoxicity. *Trends in Molecular medicine* 2004; 10: 65-70.
4. Wennberg RP. The blood-brain barrier and bilirubin encephalopathy. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2000; 20: 97-109.
5. Hanks E. Unbound bilirubin and risk assessment in the jaundiced newborn: possibilities and limitations. *Pediatrics* 2006; 117: 526-7.
6. Chisin R, Perlman M, Sohmer H. Cochlear and brainstem responses in hearing loss following neonatal hyperbilirubinemia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 88: 352-7.
7. Smith CM, Barnes GP, Jacobson CA, Oelberg DG. Auditory brainstem response detects early bilirubin neurotoxicity at low indirect bilirubin values. *Journal of Perinatology* 2004; 24: 730-2.
8. Soonari-Luning I, Wolttil HA, Hadders-Algra M. Are moderate degrees of hyperbilirubinemia in healthy term neonates are really safe for the brain? *Pediatric Research* 2001; 50: 701-5.
9. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 410-21.