

İkterli Hastaya Güncel Yaklaşım ***Current Approach to an Icteric Patient***

Öz

Vücuttaki sarı renk değişikliği ikter olarak ifade edilir ve hiperbilirubinemi ile alakalıdır. Hiperbilirubinemiye yol açan bir dizi hastalık vardır. Bu hastalıkların merkezinde karaciğer bulunmaktadır. Tanıya varmak genellikle zor olmamakla birlikte bazen karmaşık tanısal araçlara ihtiyaç duyulabilmektedir. Basit tedbirlerle çözülebilen ikterli hastalara karşın sofistike tedavilere rağmen sonuç alınamayan vakalar da mevcuttur. Prognoz ikterin etyolojisi ile yakın alakalıdır.

Abstract

Icterus is characterized by yellow discoloration of the skin, and related to hyperbilirubinemia. There are a number of diseases which cause hyperbilirubinemia. Liver is in the center of those diseases. Although it is not difficult to diagnose in most cases, on very rare occasions, complex diagnostic tools may be needed. Generally, treatment has been ensured by the simple modalities, whereas, there are some failed treatments, despite the sophisticated therapeutic approach. Prognosis is close related to etiology of icterus.

Giriş

Deri konjonktiva ve mukoz membranlardaki sarı renk değişikliği sarılık olarak tanımlanmaktadır. Bilirubin plazmadaki konsantrasyonunun artışı ile alakalıdır. Plazma bilirubin konsantrasyonu 3-4 mg/dL'yi aştığında sarılık klinik olarak aşikâr hale gelmektedir. Hiperbilirubinemi birçok patolojide ortak bir sonuç olabilmekte, bu da ayırıcı tanıyı önemli kılmaktadır. Sarılıklı hastayı değerlendirebilmek bilirubin metabolizmasını kavramakla mümkündür.

Bilirubin Metabolizması

Bilirubin "heme"nin metabolizmasının nihai ortak son ürünüdür. Heme'in yıkılmasıyla insanlarda günlük 250-400 mg (4 mg/kg/gün) dolayında bilirubin açığa çıkmaktadır. Bilirubin kaynağı yaklaşık %80 oranında ömrünü tamamlamış eritrositlerdir. Geri kalanı ise heme içeren enzimler (Ör: doku sitokromları, katalaz, peroksidaz, triptofan pirolaz) ve myoglobin oluşturmaktadır (1). Heme oksijenaz enzimi heme halkasının biliverdine dönüşümünü katalizler. Biliverdin akabinde biliverdin redüktaz enzimi ile bilirubine çevrilir. Eritrositlerden derive olan hemoglobinin bilirubine katabolize olması temelde dalak, kemik iliği ve karaciğer (Kupffer hücrelerin)'deki makrofajlarda meydana gelir (2).

Bilirubin unkonjuge halde plazmada albumine bağlanarak taşınır. Unkonjuge bilirubin hepatositin sinusoidal (bazolateral) membranı düzeyinden bir taşıyıcı mekanizmay-

Prof. Dr. Mehmet DURSUN
Mardin Artuklu Üniversitesi

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Kutubul mah. Silvan bulvarı. Dicle
Vadi Evleri No:134
Sur/Diyarbakır

Tel/phone: +90 0532 294 78 18

E-mail: drmdursun@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

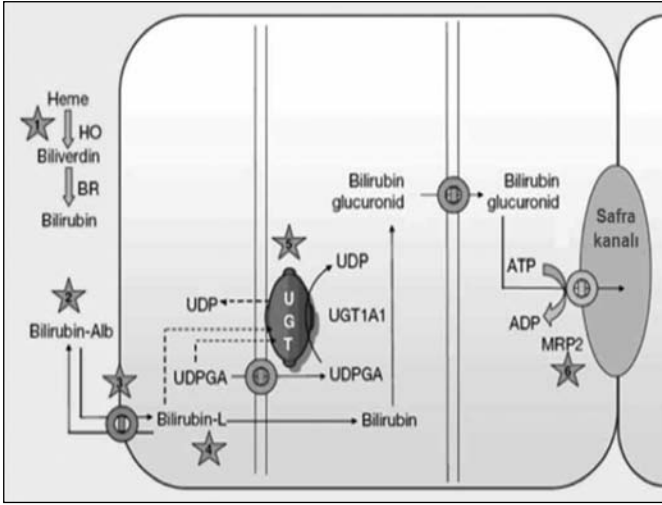
Hiperbilirubinemi, ikter,

Keywords:

Hyperbilirubinemia, icterus,

Geliş Tarihi - Received
17/11/2016

Kabul Tarihi - Accepted
20/12/2016



Şekil 1. Bilirubin metabolizması: (1) heme oksijenaz enzimi ile heme molekülü biliverdine dönüşmekte. Biliverdin biliverdin reduktaz enzimi vasıtasıyla bilirubine dönüşmekte. (2) Plazmada albumine bağlanan bilirubin karaciğere kadar taşınmakta. (3) Bir transport vasıtasıyla (OATP?) bilirubin karaciğer hücresi içine alınmakta ve (4) hepatosit içinde endoplazmik retikuluma yönlendirilmekte. (5) burada glukuronik asid ile konjuge edilmekte. (6) konjuge bilirubin daha sonra safra kanalına atılmakta. HO: Heme oksijenaz, BR: Biliverdin reduktaz, UDP: uridin difosfat, UDPGA:UDP glukuronik asit, UGT: UDP glukuronil transferaz, Alb: albümin, MRP: Multidrug rezistans ilişkili protein. Kaynak: EASL 46th Annual Meeting, March 30th – April 3rd 2011, Berlin, Germany

la [muhtemelen organik anyon transport protein (OATP) ailesinin bir üyesi vasıtasıyla] plazmadan alınır. Unkonjuge Bilirubin bazolateral membrandan uptake edildikten sonra endoplazmik retikulumdaki cytosolic binding proteinlere (ör: glutathione S-transferase B, Fatty Acid Binding Protein) yönlendirilir. Burada bilirubin uridin difosfat (UDP)-glukuronil transferaz (B-UGT) enzimi tarafından uridin difosfat (UDP)-glukuronik asit ile konjuge edilir. Konjuge olan bilirubin kanaliküler (apikal) membrana yönlendirilir. Burada adenosin trifosfat (ATP) bağımlı bir eksport pompa [Multidrug Resistance-Associated Protein (MRP2)] ile safra kanaliküllerine transport edilir (Şekil 1) ve safra yolu vasıtasıyla bağırsağa ulaşır (2). Konjuge bilirubin reabsorbe olmadan bağırsakta ilerler. Bir kısmı bağırsak bakterilerince urobilinojene dönüştürülür. Urobilinojen enterohepatik siklusa girer. Sistemik sirkülasyona giren urobilinojen böbrekler yoluyla atılır (3).

Bilirubin Ölçümü

Bilirubin diazo (van den Berg) reaksiyonu ile parçalanma sonrası ölçülebilir hale gelmektedir. Konjuge ve unkonjuge bilirubin bu reaksiyon ile parçalanma özellikleri farklılık arz eder ve bu farklılık bilirubin gruplandırılmasında kullanılmaktadır. Konjuge bilirubin direkt olarak hızlı bir biçimde diazo ayracıyla parçalanır ve bu ürüne direkt bi-

lirubin denir. Unkonjuge bilirubin ise içerdiği internal hidrojen bağlarından dolayı kimyasal bölünme alanına diazo ayracının girişinin zorlaştırır ve dolayısıyla daha yavaş bir şekilde reaksiyona girer. Bu reaksiyonu hızlandırmak için ortama etanol gibi akseleratörlerin ilave edilmesi gerekir. Böylece ortamda akseleratör yok iken yapılan ölçüm direkt bilirubin düzeyini verirken, akseleratörün varlığında yapılan ölçüm ise total bilirubin konsantrasyonunu vermektedir. İndirekt bilirubin değeri ise total bilirubinden direkt bilirubinin çıkarılmasıyla elde edilmektedir.

Hiperbilirubineminin Sebepleri ve Sonuçları

Hiperbilirubinemi ciddi klinik sonuçlara yol açabilen hastalıkların habercisi olabilir. Bu nedenle sarılıklı her hasta titizlikle değerlendirilmeli ve sebep ortaya konmaya çalışılmalıdır. Sonuca gitmek genellikle çok sıkıntılı olmamaktadır. Çoğu vakada bilirubin fraksiyonları (direkt/indirekt), aminotferaz düzeyleri, serolojik çalışmalar ve görüntüleme modaliteleri sebebi ortaya koymada yeterli bilgi vermektedirler. Fakat bazen tanıya gitmek yoğun tanınal çalışmayı gerektirmektedir. Bir kısım vakada tanı için doku biyopsisi dâhil karmaşık tanınal yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

İzole Bilirubin Metabolizma Bozuklukları

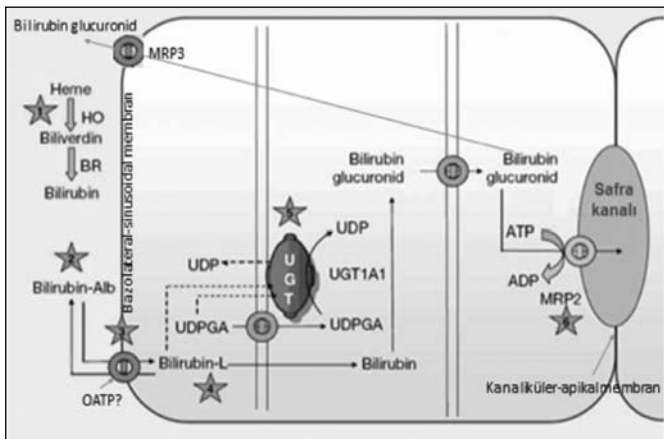
Unkonjuge Hiperbilirubinemi

Bilirubin üretimindeki artış ya da klirensindeki azalış unkonjuge hiperbilirubinemi ile sonuçlanır. Hemoliz, ineftif eritropoez, yoğun kan transfüzyonları, majör travmalar ya da hematomların rezorpsiyonu gibi sebepler kandaki bilirubin yükünü artırmaktadırlar (4). Bu artış karaciğerin bilirubini plazmadan alabilme kapasitesini aştığında indirekt hiperbilirubinemi meydana gelmektedir. Bilirubin üretiminin normal olduğu durumlardaki hiperbilirubinemide klirensdeki azalma sorumlu faktördür. Hepatosellüler bilirubin uptake'i bozulduğunda hiperbilirubinemi oluşmaktadır. Bunun en sık nedeni ilaçlardır (ör: rifampisin, siklosporin) (5). İlaçların kesilmesini takiben tablo düzelmektedir. Azalmış bilirubin konjugasyonu ile seyreden 3 otozomal kalıtsal hastalık mevcuttur. *Gilbert Sendromu: Erişkinlerde en sık karşılaşılan konjenital hiperbilirubinemi sebebidir. Bazı toplumlarda prevalansı %10'a kadar çıkmaktadır. Özellikle açlıkta serum bilirubin düzeyleri 2-3 kat artar. Fakat düzey genellikle 4 mg/dL'nin altında kalır. Bilirubin-uridin difosfat glukuronil transferaz enzimi (B-UGT)'nin aktivitesindeki azalış tablodan sorumlu mekanizmadır. Genellikle selim seyirlidir ancak, bazı ilaçların eliminasyonundaki azalma ya da safra taşı sıklığındaki artma ile beraber olabilmektedir. **Crigler-Najjar sendromu tip I: Bunda B-UGT aktivitesi hiç yoktur. Doğumdan kısa süre sonra ciddi unkonjuge hiperbilirubinemi görülür. Unkonjuge hiperbiliru-

bin kan beyin bariyerini geçebildiğinden dolayı, tip I Crigler-Najjar sendromlu hastalarda beyinde bilirubin birikir ve yol açtığı nörotoksik etkiler (kernikterus) neonatal periyotta ölüme yol açabilir. Bu hastalarda karaciğer transplantasyonu hayat kurtarıcı olabilmektedir. Belki de gelecekte gen replasman tedavileri de seçenek olarak sunulabilecektir (6). ***Crigler-Najjar sendrom tip II: Bu tip hiperbilirubinemide B-UGT aktivitesi tamamen kaybolmamıştır. Aktivitede azalma mevcuttur. Bu azalma Gilbert Sendromundaki azalmadan daha belirgindir. Serum bilirubin düzeyleri tip I Crigler-Najjar sendromlu hastalardan daha düşük; Gilbert sendromlu hastalardan daha yüksektir. Çoğu hasta B-UGT enzim aktivitesini artıran fenobarbital ile başarılı biçimde tedavi edilebilmektedirler. Yenidoğanın fizyolojik sarılığında da B-UGT'nin ekspresyonunun gelişiminde gecikme vardır. Fakat neonatal periyotta hızla düzelmektedir. Kısa süreli fototerapi kernikterusu engellemek için gerekebilir.

Konjuge Hiperbilirubinemi

Dubin-Johnson sendromu ve Rotor Sendromu Konjuge hiperbilirubinemiyle ilişkili olan 2 otozomal kalıtsal hastalıktır. Dubin-Johnson sendromunda MRP2'nin ekspresyon kaybı konjuge bilirubinün safra kanalüküllerine sekresyonunu bozar. Bu durumda sinüzoidal membranda bulunan MRP3 sinüzoidal eksport proteinde kompensatuar up-regulasyon olur ve konjuge bilirubini hücre dışına (seruma) atar. Buda konjuge hiperbilirubinemiye yol açar. Rotor sendromunun moleküler temeli daha komplekstir. MRP3 tarafından plazmaya sekrete edilen konjuge bilirubinün hepatositlerin sinusoidal membranındaki sinusoidal transport proteinler olan OATP1B1 ve OATP1B3 tarafından re-uptake edilmektedir. OATP1B1 ve OATP1B3'ün kombine yetersizliği Rotor sendromuyla sonuçlanmaktadır (Şekil 2) (5). Dubin-Johnson sendromunda karaciğerde siyah pigment biri-



Şekil 2. Konjenital hiperbilirubinemide moleküler mekanizma HO: Heme oksijenaz, BR: Biliverdin reduktaz, UDP: uridin difosfat, UDPGA:UDP glukuronik asit, UGT: UDP glukuronil transferaz, Alb: albümin, MRP: Multidrug rezistans ilişkili protein, OATP: organik anyon transport protein.

kimi olmakta. Bu 2 hastalıkta da progresif bir karaciğer hasarı oluşmamakta, fakat özellikle Rotor sendromunda bazı ilaçlara karşı hassasiyet oluşmaktadır (2).

Karaciğer Hastalıkları

Bilirubin metabolizmasının merkezinde karaciğer yer almaktadır. Dolayısıyla karaciğerin farklı hastalıklarında ortak bulgu olarak sarılığa rastlanmaktadır. Akut ya da kronik hepatosellüler hasarlar, intrahepatik kolestaz gibi patolojilerde sarılık ortak bulgu olabilmektedir. Viral (A, B, C, D, E), iskemik ve toksik hepatitler (ör: asetaminofen, alkol) ya da bazı metabolik hastalıklar (ör: Wilson hastalığı) akut hepatosellüler hasarla kendini gösterebilir (7). Bu hastalarda aminotransferaz değerlerindeki yükseklik dikkat çekicidir. Kronik hepatosellüler hasarda sarılık genellikle siroz geliştikten sonra meydana gelmektedir. Karaciğer sirozu viral hepatitler (B, C ve D), herediter metabolik hastalıklar (ör: Wilson Hastalığı, hemokromatozis), otoimmün hastalıklar, kolestatik karaciğer hastalıkları, steatohepatit gibi farklı etiolojilerin nihai ortak sonucudur. Karaciğer sirozunda hepatosellüler rezervin azalması bilirubin metabolizmasının bozulmasına ve sarılığın gelişmesine yol açmaktadır. Tedavi etiyojolojiye göre planlanmaktadır. Örneğin ilaç toksisitesi zemininde gelişen bir sarılıkta ilacı kesip izlem yeterli olabilir iken, karaciğer sirozu ya da akut karaciğer yetersizliği gibi bir etiyojide bazen karaciğer transplantasyonu tek seçenek olmaktadır.

İntrahepatik kolestaz hastalıkları yaygın hepatosellüler hasar veya biliyer obstrüksiyon olmaksızın bilirubin ve safraanın klirensindeki bozulma ile karakterizedir. Bu hastalıklardaki prezentasyon ve eşlik eden biyokimyasal anormallikler biliyer obstrüksiyonu taklit edebilir ve genellikle tanı karmaşasına yol açar. İntrahepatik kolestatik hastalıklar histolojik olarak *karaciğer infiltrasyonu ile birlikte olanlar (ör: sarkoidaz, tüberküloz), **intrahepatik safra duktullerindeki kolanjiyositlerde hasarla birlikte olanlar (ör: primer biliyer siroz, ilaç toksisiteleri) ve ***belirgin histolojik değişiklik gözlenmeyenler (ör: Benign rekurrent kolestaz, çeşitli ilaçlar ve enfeksiyonlar, paraneoplastik) şeklinde sınıflandırılmaktadırlar (2).

Gebeliğe özgü sarılıkla seyreden hastalıklar mevcuttur. İlk trimesterde görülen ve aşırı bulantı ve kusmayla izlenen hiperemesis gravidaruma sarılık eşlik edebilir (8). Fakat gebeliğin intrahepatik kolestazı tipik olarak 3.trimesterde oluşur ve kaşıntı ve nadiren sarılıkla birlikte gelir. Kolestaz genellikle doğumdan sonraki 2 hafta içinde düzeler ve sıklıkla daha sonraki hamileliklerde de tekrarlar. Kanaliküler transportörlerin genlerindeki polimorfizm bu hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Gebelikte görülen ve çok daha ciddi olan sarılıkla seyreden hastalık gebeliğin akut yağlı karaciğeridir.

Bu tipik olarak 3.trimesterde oluşur ve hepatosellüler hasarla birlikte. Sarılık olduğunda genellikle bulantı, karın ağrısı ve karaciğer yetersizliğinin bulgularıyla izlenir. Eğer acil doğum gerçekleştirilmez ise hastalık fatal olabilir. Üçüncü trimesterin bir mikrovasküler hastalığı olan preeklampside de (özellikle de ciddi formu olan HELLP-hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimi, düşük platelet sayısı) karaciğer etkilenebilir. Bunlarda tablo doğum yapıldıktan sonra düzelmektedir.

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen kritik hastalıklılarda sarılık sık bir bulgudur ve geniş bir ayırıcı tanı profili mevcuttur. Hepatik iskemi, kan transfüzyonları, hepatotoksik ilaçlar, parenteral nutrisyon, sepsis ve böbrek hasarı gibi faktörler sarılığı tetikleyebilir. Bunlarda genellikle konjuge bilirubin klirensi bozulmaktadır.

Safra Kanalı Obstrüksiyonu

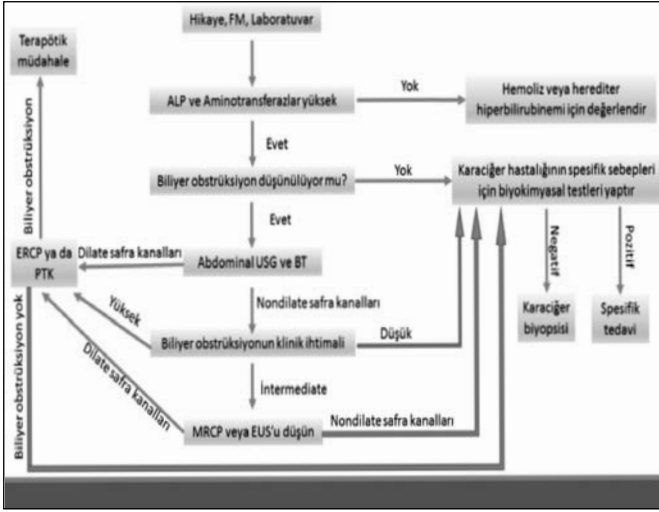
Ekstrahepatik kolestaz olarak da tanımlanabilen bu tabloda sorun safra kanaliküllere atılımından sonraki basamaklarda ortaya çıkmaktadır. En sık sebebi taşa bağlı luminal obstrüksiyondur (koledokolitiasis). Safra kanallarının intrinsik darlıkları inflamatuvar (ör: primer sklerozan kolanjit-PSK), enfeksiyöz (ör: Fasciola hepatica) ya da neoplastik (ör: kolanjiokarsinom) safra hastalıkları zemininde oluşur (9). Safra kanallarının kist ve biliyer atrezi gibi konjenital hastalıkları da safra akımını kesintiye uğratabilir. Safra yollarına dıştan basılarda safra akımını engelleyebilir. Safra yollarının ekstrinsik kompresyonu etraftaki yapıların neoplastik tutulumları (ör: pankreas başı CA) ya da inflamasyonu zemininde gelişebilir. Nadiren etraftaki vasküler yapıların belirgin genişlemesi (ör: arteriyel anevrizma, portal venin kavernöz transformasyonu-portal kavernoma) safra kanallarını komprese edebilir. Nadiren, sistik kanal veya safra kesesi infundibulumundaki taşlar ortak hepatik kanalı dışarıdan komprese ederek sarılığa neden olabilirler (Mirizzi Sendromu). Tüm bunlar uygun radyolojik incelemelerle ortaya konmaya çalışılmalıdır (10).

Sarılıklı Hastaya Yaklaşım

Hikaye ve fizik muayene tanıda önemli bilgiler sunabilmektedir. Geçirilmiş biliyer cerrahi öyküsü biliyer darlık ya da biliyer yaralanma açısından yol gösterici olabilir. Sağ üst kadranda ağrısı ile birlikte ateş varlığı kolanjiti çağırır. İştahsızlık, halsizlik, yorgunluk bir viral hepatit atağının prodromal döneminin göstergesi olabilir. İlaç kullanım anamnezi bir hepatotoksisiteyi gösterebilir. Etanol kullanımı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede portal hipertansiyon (assit, splenomegali, kollateraller) ve sirozun periferik bulguları olması sirozu düşündürmeli. Abdominal kitlelerin varlığı malign bir hastalığı akla getirmeli.

Anamnez tamamlandıktan sonra elde edilen belirti ve bulgular ışığında laboratuvar çalışmalarına başvurulmalı. Bilirubin fraksiyonlarına, aminotransferazlara (ALT, AST), kolestatik enzimlere (gama glutamil transpeptidaz-GGT, alkalen fosfataz-ALP) bakılmalı. Kolestatik enzimlerin normalin üst sınırının 3 katından yüksek olduğu konjuge hiperbilirubinemilerde ekstrahepatik kolestazdan şüphelenilmeli. Kolestatik enzimlerin belirgin artmadığı, ancak aminotransferazların yüksekliği ile seyreden mikst hiperbilirubinemilerde öncelikle akut hepatosellüler hasar akla gelmelidir. Tam kan sayımı bakılmalı. Lökositöz kolanjitin habercisi olabilir. Belirgin anemi ile birlikte unkonjuge hiperbilirubineminin varlığı hemolitik hastalığa düşündürmeli. Protrombin zamanı (PTZ) ölçümü yapılmalı. Protrombin zamanı koagülasyon faktörlerinden I, II, V, VII ve X'un aktivitelerini yansıtır. Bu proteinlerin hepatik sentezindeki bozulma protrombin zamanında uzamaya sonuçlanır. PTZ'deki uzama intrahepatik kolestaz ya da uzamış biliyer obstrüksiyona da bağlı olabilir. Uzamış kolestaz K vitamini emilimini bozar. Zira, K vitamini yağda eriyen bir vitamindir ve yağ emilimi için de safraya ihtiyaç vardır. K vitamini emilimi bozulduğunda koagülasyon faktörleri yeterli aktivite gösterememekte, buda PTZ'de uzamaya neden olmaktadır.

Sarılıklı hastaların tanısında görüntüleme modaliteleri çok önemli yer tutmaktadır. Abdominal ultrasonografi en sık başvuru yöntemidir. Ultrasonografi (USG) hem safra yolu obstrüksiyonlarında hem de karaciğer hastalıklarında değerli bilgiler verir. USG intrahepatik kolestazı ekstrahepatik kolestazdan büyük oranda ayırt edebilme özelliğine sahiptir. İntrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarının dilate olması ekstrahepatik kolestaz tanısını koyduracaktır. Karaciğerde yer kaplayan lezyonları saptamada da duyarlılığı yüksektir. Hem ucuz, hem portable olması avantajları iken, operatör bağımlı olması dezavantajıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) 5 mm'den büyük lezyonları ortaya koyabilme duyarlılığı ile önemli bir tanısal araçtır. Kontrastlı çekimlerle lezyonların tanınabilirliği artırılmaktadır. BT iyonize radyasyona maruziyet ve pahalı olması dezavantajlarıdır. MRCP (Magnetik Rezonans Kolanjiopankreatografi) tanısal ERCP (Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi)'nin yerini almıştır. Safra yollarını net ortaya koyabilmektedir ve bu alandaki obstrüksiyonların sebebinin saptayabilmektedir. Kontrast ajan gerektirmemesi avantajı iken; pahalı olması, ulaşılabilirliğinin daha güç olması ve tedavi imkânı sunmaması dezavantajlarını oluşturmaktadır. ERCP endoskopi ve radyolojik görüntülemenin kombine edilmesiyle yapılan bir işlemdir. Safra yollarının obstrüktif patolojilerinin teşhis ve tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavi opsiyonunun olması en önemli avantajıdır. Bu işlemlerle safra yollarındaki taşlar çıkarılabilmekte, darlıklar dilate edilebilmekte ya da stentle-



Şekil 3. Sarılıklı hastaya tanısal yaklaşım. MRCP: MR kolanjiopankreatografi. EUS: Endoskopik ultrasonografi (Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 2016-Tenth edition).

nelebilmektedir. İnvaziv bir yöntem olması dezavantajdır. ERCP'nin yapılamadığı ya da yetersiz kaldığı durumlarda tamamlayıcı bir modalite olarak perkutan transhepatik kolanjiografiden (PTK'dan) faydalanılabilir. ERCP'de olduğu gibi bu yöntemde de safra yollarına tedavi amaçlı müdahalede bulunulabilmektedir. Endoskopun ucuna ultrasonografi probunun yerleştirilmesi tekniği ile işleyen Endoskopik ultrasonografi (EUS) intraluminal ultrasonografinin yapılabilmesine olanak tanımaktadır. Bu yöntemle safra yollarındaki obstrüksiyonun sebebi ortaya konabilmekte, bazen tedavi imkânı da sağlamaktadır. Nadiren nükleer görüntüleme de faydalanılmaktadır.

Görüldüğü üzere safra yollarının görüntüsünü ortaya koyabilen farklı yöntemler mevcuttur. Bunların kullanımı ile ilgili bir stratejinin olması gerekmektedir. Bu strateji hangi durumda hangi modaliteye başvurmamız gerektiğini ortaya koymalıdır. Ekol farklılıkları olmakla birlikte aşağıda ifade edilen stratejinin yürütülmesi genellikle çözümü sağlayabilmektedir. Safra yollarındaki obstrüksiyon ilk önce abdominal ultrasonografi ile araştırılmalı. Eğer safra yolu obstrüksiyonu şüphesi yüksekse ve ultrasonografide safra yollarında dilatasyon saptanmamışsa, safra yollarını görüntüleyebilecek ileri testlere başvurulmalıdır. MRCP obstrüksiyonun indirekt bulgusu olan safra yollarındaki dilatasyonu saptamada oldukça duyarlıdır. Fakat sebebi her zaman ortaya koyamamaktadır. Bu durumda kontrastlı BT ya da Magnetik Rezonans (MR) görüntülemeyle faydalanılabilir. ERCP hem tanı hem de tedavi amacıyla başvurulmuş bir araçtır. Daha önce yapılan tetkiklerde safra yollarında sap-

tanmış olan taşlar ya da tümörlere ERCP ile müdahalede bulunmak mümkündür. ERCP'nin başarısız olduğu durumlarda PTK ile müdahale edilebilmektedir.

Eğer görüntüleme çalışmaları biliyer obstrüksiyonu düşündürmez ise hepatosellüler disfonksiyon veya kolestatik biyokimyasal kanıtları taşıyan sarılıklı hastalar alta yatan karaciğer hastalığı açısından değerlendirilmelidir. Şüphelenilen hastalığa bağlı olarak tarama laboratuvar çalışmaları viral serolojileri; demirin, transferinin ve ferritinin serum düzeylerini (hemokromatozis için); seruloplazmini (Wilson için); antimitokondrial antikorları (Primer Biliyer Siroz için); antinükleer antikorları, düz kas antikorları ve serum immunoglobulinlerini (otoimmün hepatit) ve doku transglutaminaz antikorlarını (Çölyak hastalığı için) içermelidir. Bunlara rağmen tanı doğrulanamıyorsa karaciğer (ya da Çölyak hastalığında ince barsak) biyopsisine başvurulur. Karaciğer biyopsisinin özel histolojik boyaları yapılarak (ve eğer uygun ise dokunun demir ve bakır miktarı hesaplanarak) viral hepatitlerin, yağlı karaciğer hastalığının, hemokromatozisin, Wilson Hastalığının, Primer biliyer sirozun, granümatöz hepatitin ve neoplazilerin tanısı konabilir (Şekil 3) (2).

Kaynaklar

1. Roy-Chowdhury J, Roy-Chowdhury N. Bilirubin metabolism and its disorders. *Zakim and Boyer's hepatology: A textbook of liver disease*. Edited by Thomas D. Boyner, Michael P. Manns, Arun J. Sanyal. 2012 (6th ed.): 1079-1109. Elsevier Saunders
2. Lidofsky SD. Jaundice. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. Edited by Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt. 2016 (Tenth edition): 336-348
3. Wolkoff AW. The hyperbilirubinemias. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. Editors, Dan L. Longo...[et al.]. 2012: 2531-2537
4. Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. *Am Fam Physician*. 2004 Jan 15;69(2):299-304
5. Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J Gastroenterol*. 2013 Oct 14;19(38):6398-407
6. van Dijk R, Beuers U, Bosma PJ. Gene replacement therapy for genetic hepatocellular jaundice. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Jun;48(2-3):243-53
7. Odievre M. Clinical presentation of metabolic liver disease. *J Inher Metab Dis*. 1991;14(4):526-30
8. Matsubara S, Kuwata T, Kamozawa C, et al.: Connection between hyperemesis gravidarum, jaundice or liver dysfunction, and biliary sludge. *J Obstet Gynaecol Res*. 38:446-448 2012
9. Lim JH, Kim SY, Park CM. Parasitic diseases of the biliary tract. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Jun;188(6):1596-603
10. Modha K. Clinical Approach to Patients With Obstructive Jaundice. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2015 Dec;18(4):197-200