

# Yenidoğan Sarılıkları ve Genetik Faktörler

Prof. Dr. Ayça VİTRİNEL

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

## Jaundice In Newborn and Genetic Factors

### Summary

Hyperbilirubinemia is a common and in most cases benign problem in neonates. Mental and motor development deficiencies can occur in severe cases. Pathologic hyperbilirubinemia is caused by many factors besides physiologic jaundice. The relationship between severe hyperbilirubinemia and genetic factors has been questioned in recent years and the role of genetic factors in the development of severe hyperbilirubinemia has been investigated in detail with the rapid progression of detection of mutations in UDPGT gene.

**Key words:** newborn, hyperbilirubinemia, genetic factors.

### Özet

Yenidoğan hiperbilirubinemisi ve sonucunda oluşan sarılık sık görülen ve genellikle zararsız bir problemdir. Ciddi ve tedavi edilmemiş durumlarda mental ve motor fonksiyonlarda bozukluğa yol açabilir. Fizyolojik olmasının yanı sıra çeşitli nedenlere bağlı olarak patolojik hiperbilirubinemilere rastlanır. Hiperbilirubinemiyle genetik faktörler arasındaki ilişki son yıllarda sorgulanmakta, UDPGT geninde mutasyonlar saptanmasında hızlı gelişme ile birlikte şiddetli hiperbilirubinemi oluşumunda genetik faktörlerin rolü detaylı olarak araştırılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** yenidoğan, hiperbilirubinemi, genetik faktörler.

### Giriş

Hiperbilirubinemi ve sonucunda bilirubin pigmentinin ciltte birikmesi ile oluşan sarılık, yenidoğanlarda sık görülen ve genellikle zararsız bir problemdir. Ciddi ve tedavi edilmemiş hiperbilirubinemi durumlarında, motor ve mental fonksiyonların bozulduğu bilirubin ansefalopatisi-kernik-

terus gelişebilir.

Yaşamın ilk haftasında term bebeklerin %80 inde görülen bir durumdur.<sup>1</sup>

Kırmızı kan hücrelerinin RES'te parçalanmalarıyla hemoglobinden globin zinciri ayrılır ve geriye "hem" kalır. Bilirubin, "hem" katabolizması sonucunda meydana gelen biliverdinin indirgenmesiyle oluşan

sarı renkli bir pigmenttir. Biliverdin suda eriyebilen bir yapıdadır, memelilerde biliverdin redüktaz enzimi ile indirekt bilirubine (İB) dönüşür İB lipofilik, hidrojen bağlayabilen, normal pH da suda erimeyen bir moleküldür.

Yenidoğanlarda bilirubin üretim hızı 6-8 mg/dl/24 st tir (Erişkinlerde 1-3mg/dl/24 st). Bilirubin üretimi doğumdan sonraki 10-14 gün içinde erişkin seviyelerine düşer.<sup>1</sup>

İndirekt bilirubin vücuttan uzaklaştırılabilmesi için transport ve konjugasyon mekanizmalarına ihtiyaç vardır. RES'te oluşan İB'in karaciğere transportu, albumine sıkıca bağlanarak oluşur. Miadında doğmuş bebeklerde 25-30mg/dl bilirubin bağlayacak kadar albumin vardır. İB seviyeleri bu miktarları aştığı durumlarda serumda serbest bilirubin giderek artar. Karaciğer hücre membranındaki OATP-2 (organik anyon transporting polypeptide) ile birleşen İB hücre içine alınır ve sitoplazma da GST( glutatione-S-transferaz) denilen başka bir protein ile bağlanır. Bilirubin hepatositlerde UGT1A1 geni ile kodlanan UDPGT enzimi aracılığıyla glukuronik asit ile bağlanarak indirekt bilirubin (DB) haline gelir (konjugasyon). Bilirubine glukuronidlerin ilavesi ile suda eriyebilirliği artar ve safraya geçişi kolaylaşır. Safra ile ince bağırsağa geçen konjuge bilirubin normal şartlarda tekrar absorbe olmaz. Ürobilinojene dönüşüm intestinal ve bakteriyel enzimlerin yardımı ile oluşur. Yenidoğanların barsak mukozasında bulunan  $\beta$ -glukuronidaz enzim aktivitesi DB'nin yeniden İB'ne dönüşümüne neden olur (enterohepatik dolaşım).

Yenidoğanlarda barsak bakteriyel kolonizasyo-

nunun yetersiz olması nedeniyle DB, reabsorbe olmayan ürobilin ve sterkobilinojene yeteri kadar dönmez ve sonuçta enterohepatik dolaşımında artma ve indirekt hiperbilirubinemi oluşumu kolaylaşır.

### Fizyolojik sarılık

Normal koşullarda, umbilikal kordda İB seviyesi 1-3 mg/dl dir. 5mg/dl/24 saat ten az miktarda yükselir ve sarılık 2. ve 3. gün görünür hale gelir, 2-4 gün arası 5-6 mg/dl'nin altına iner. Yaşamın 3-5 günlerinde en yüksek seviyeye çıkan bilirubin değerleriyle karakterize sarılığa FİZYOLOJİK SARILIK denir.

### Fizyolojik sarılık nedenleri

- Yenidoğan artmış hemoglobin miktarı→Bilirubin yapım artışı.
- Düşük plazma albumin seviyesi→Karaciğere transportun azalması.
- UDP-glukuronid miktarının azlığı ve UDPGT enzim yetersizliği→düşük konjugasyon hızı.
- Bilirubin ekskresyonunda kusur.
- Bakteri florasının yetersizliği→Dekonjugasyon artışı→Enterohepatik dolaşım artışı Barsaklardan reabsorpsiyon artışı.

Risk faktörleri yokluğunda İB seviyesi nadiren 12mg/dl. yi geçer. Fizyolojik sarılık için maksimum total bilirubin değerleri anne sütü ile beslenen term bebeklerde 14.8 mg/dl, formül mama ile beslenen term bebeklerde ise 12.4mg/dl dir.<sup>1</sup>

Abartılmış aşırı fizyolojik sarılık veya hiperbilirubinemi, genelde UDPGT enziminin eksikliği veya inaktivitesi sonucu gelişen hiperbilirubinemi olguları için kullanılır.

Değişik etnik gruplarda (Japon, Koreli, Çinli) sarılığın şiddeti de farklıdır.<sup>1</sup>

### Fizyolojik olmayan sarılık kriterleri

- İlk 24-36 saat içinde klinik olarak sarılık görülmesi.
- Total bilirubinin günde >5mg/dl artması.
- Total bilirubinin term bebekte >12mg/dl, pre-term bebekte 14mg/dl olması.
- Direkt bilirubin seviyesinin >2 mg/dl olması.
- Klinik olarak sarılığın 10-14 günden fazla uzaması.

### Unkonjuge-İndirekt hiperbilirubinemi nedenleri

1- Bilirubin yükünün artışı Fazla miktarda bilirubin yapımı.

Hemolitik anemiler

Kan grubu uyumsuzlukları,

Rh, ABO, minör uyuşmazlıklar.

Eritrosit enzim bozuklukları,

G6PD, piruvat kinaz eksikliği.

Eritrosit membran defektleri,

Sferositoz, eliptositoz.

Polisitemi

Eritrosit ömrünün kısalığı

İnfeksiyonlar-sepsis

Ekstravasküler alanda kan toplanması

2-Transferaz enziminin aktivite azlığı Konjugasyon bozukluğu.

- Genetik eksiklik Bilirubin metabolizması bozukluğu, CN tip I, CN tip II, Gilbert
- Hormonal yetersizlik hipotiroidi, hipopituitarizm

• Hipoksi

• İnfeksiyon

3-Transferaz enziminin blokajı glukuronik asid ile konjugasyonu gereken ilaçlar veya diğer maddeler

4-Transferaz enziminin eksikliği veya yokluğu

• Genetik eksiklik.

• Prematürelilik

5-Anne sütü ile beslenme ve dehidratasyon

6-Enterohepatik dolaşımın artışı

• Pilon stenozu

• İleus

• Mekonyum tıkaçı

• Kistik fibroz

### Genetik bozukluklar

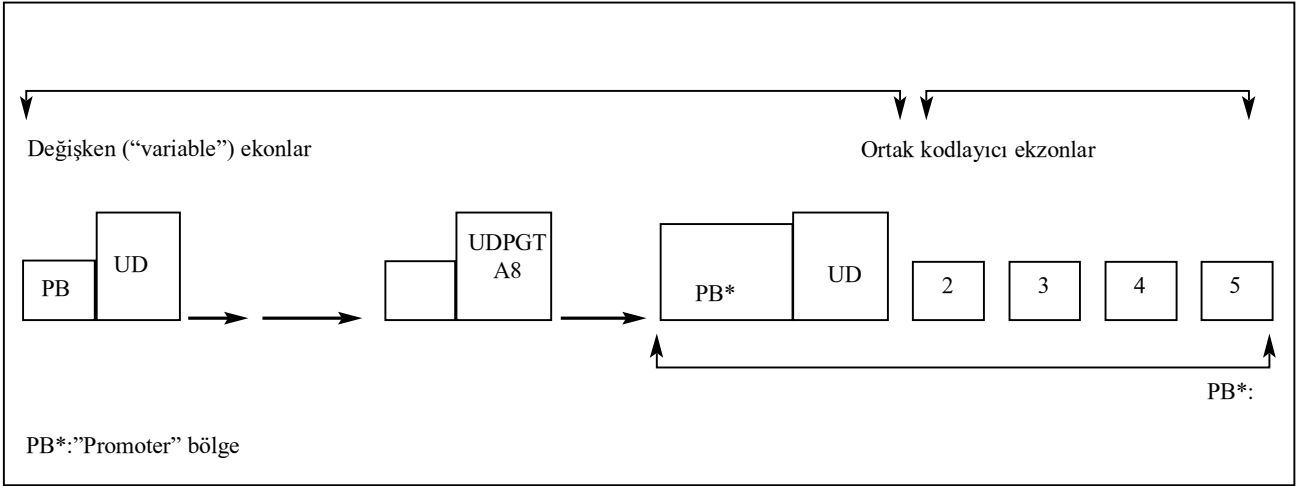
Yenidoğanlarda şiddetli hiperbilirubinemi ile genetik faktörler arasındaki ilişki son yıllarda önem kazanmıştır.

Bilirubin glukuronidasyonunda rol oynayan en önemli enzim UDPGT1A1'dir. (4 ortak, 1 değişken kodon ve promotor bölgesi mevcut). Kodon ve promotor bölgelerindeki mutasyonlar enzim disfonksiyonuna neden olur. Bu mutasyonlar ırklar arasında farklılık gösterir.

### Uridin Difosfoglukuronat

#### Glukuronoziltransferaz 1A1 Geni

UGT1 enzimini kodlayan genin yapısı yakın geçmişte aydınlatılmıştır, 1991 yılında klonlanmıştır ve 1599 nükleotidi vardır.<sup>2,3</sup> Bu gen 2. Kromozomda 2q37'de bulunmaktadır<sup>4</sup> ve 4 ortak ve 13 değişken ("variable") ekson (kodlayıcı sekans; 1A1, 1A2, 1A3, 1A4, 1A5, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9,



Şekil 1. Üridin difosfoglukuronat glukuronoziltransferaz 1 (UGT 1) enziminin gen lokusu.

1A10, 1A11, 1A12, 1A13) içermektedir. Bu ailenin sadece iki üyesi (UGT1A1 ve UGT 1A4) bilirubini substrat olarak görse de, bilirubin glukuronidasyonunda rol alan en önemli enzim, UGT1A1'dir. Glukuronil transferaz enzimi karaciğer hücrelerinde sentezlenir ve yapısı UGT1A1 geni tarafından belirlenir. Bu genin promotor bölgesi "promoter" bölge (nükleotid sekansı; gen ekspresyonunu kontrol eden bölge) ve 13 değişken kodlayıcı alanın 1A1 komşuluğunda paylaştığı 4 ortak kodlayıcı ekzon (2., 3., 4., 5. Ekzon) mevcuttur (Şekil 1).<sup>5-7</sup>

Sonuç olarak, UGT enziminin izoformu olan ve bilirubin glukuronidasyonunda rol alan UGT1A1, gen kompleksinin bir değişken ve dört ortak olmak üzere 5 kodlayıcı ekzonundan kodlanır (Şekil 1). 1A1 ekzonunda veya onun promotor bölgesindeki mutasyonlar enzimde yapısal veya fonksiyonel eksikliklere ve bilirubin konjugasyonunun bozulmasına neden olurlar. Bu etkinin örnekleri Crigler-Najjar sendromu, Gilbert sendromunda, bazı yenidoğan sarılık formlarında bulunmaktadır.<sup>7-9</sup>

UGT'nin promotorunda timin ve adenin (TA) tekrarların sayısında varyasyonların da UGT aktivitesinde değişikliklerle sonlandığı gösterilmiştir.<sup>10</sup> UGT promotoru timin ve adeninin DNA dizisi olan TATAA kutusu içerir. Promotor bölgedeki sıralama değişiklikleri indirekt hiperbilirubinemiye neden olur.<sup>11</sup> UDPGT1A1 geni promotor sekansına fazladan timin-adenin baz çiftinin eklenmesi ve normalde 'Adenin,(Timin-Adenin)<sub>6</sub>, Timin, Adenin, Adenin olan yapının, A(TA)<sub>7</sub>TAA olarak değişmesiyle ortaya çıkar, uygun mesaj transkripsiyonu bozulur ve enzim aktivitesi azalır.<sup>12,13</sup> Ülkemizde yapılan çalışmalarda uzamış yenidoğan sarılıklı olgular ve kontrol grupları açısından TA6/7 VE TA7/7 genotip dağılımlarında farklılık saptanmamıştır.<sup>14-16</sup> UDPGT1A1 geninin kodlayıcı alanında oluşan missense homozigot mutasyonlarda yenidoğanlarda hiperbilirubinemiye yol açar. Bu mutasyonlardan en iyi bilineni ve özellikle Güneydoğu Asyalılarda en sık karşılaşılanı 211. nükleotidde G→A baz değişimi ile oluşan proteinde 71. pozisyonda (G71R) argininin glisinini yerini almasına neden olan ve Japonlar, Çinliler ve

Korelilerde yaygın olarak saptanan mutasyondur.<sup>17-19</sup>

### **Crigler Najjar sendromları**

Crigler Najjar sendromu tip 1 ve 2 (CN-1, CN-2) UGT1A1 geninin beş eksonundan birinde ya da kodlama yapmayan intron bölgesinde bir ya da daha fazla mutasyon sonucu gelişmektedir.<sup>4,7</sup>

CN-1 sendromu nadir otozomal resesif bir hastalıktır. 50'dan fazla genetik mutasyon tespit edilmiştir ve CN-1 gen sıklığı 1:1000 olarak tahmin edilmektedir. CN-1'li bebeklerde bilirubin UGT aktivitesi neredeyse hiç yoktur. Homozigot formunda yaşamın ilk üç gününde ağır hiperbilirubini gelişir ve sıklıkla ilk haftada kan değişimi gerekir. Belirgin hemoliz olmadan ilk haftadan sonra indirekt bilirubin değerinin 20 mg/dl üzerinde devam ederse bu sendrom düşünülmelidir.

CN-2 hastalığı (Arias sendromu) tip I'den daha siktir ve selimdir. Otozomal dominant ve resesif kalıtım gösterebilir. İndirekt hiperbilirubinemi yaşamın ilk gününde gelişebilmesine rağmen, TSB seviyesi genellikle 20 mg/dl'yi geçmez. Açlık, hastalık ve anestezi bilirubin seviyesini bazale göre geçici olarak artırabilir. Kernikterus nadirdir. Dışkı rengi normaldir. İndirekt hiperbilirubinemi erişkin dönemde de devam eder. Fenobarbital enzim üretimini sağlayarak tedavide kullanılabilir.<sup>20</sup>

### **Gilbert sendromu**

Gilbert sendromlu hastalarda hemoliz ve karaciğer hastalığı bulgusu olmadan hafif, selim, veya tekrarlayıcı indirekt hiperbilirubinemi mevcuttur. Tipik olarak indirekt hiperbilirubinemi puberteye

kadar tanınmaz ve açlık, infeksiyonla belirti verir.

Hastalığın genetiğinde beyazlarda UGT1A1 geninin promotorunda polimorfizm söz konusudur. Etkilenen kişilerde promotorun TATAA elementine iki baz çifti ilavesiyle A(TA)<sub>6</sub>TAA yerine A(TA)<sub>7</sub>TAA mevcuttur. Tekrar sayısı ile promotorun aktivitesi arasında ters ilişki vardır, TA tekrar sayısı arttıkça UGT aktivitesi azalır. Gilbert sendromlu bireyler variant promotor için homozigottur. Varyant UDPGT1A1 "promoter" Homozigot polimorfizmi gösteren tüm erişkin bireylerde Gilbert sendromunun klinik belirtileri görülmeyebilir. Burada, tam fenotipik klinik ekspresyon için bilirubin "uptake"inden bağımsız, genetik olarak belirlenen hepatik transport mekanizma bozukluğu<sup>21</sup> gibi ilave bir faktörün bulunması gerekir.

UDPGT kodlayıcı alanda oluşan "missense" homozigot mutasyonlar da Gilbert sendromuna yol açar. Bu mutasyonlardan en iyi bilineni ve özellikle Güneydoğu Asyalılarda en sık karşılaşılanı, 211. Nükleotidde G→A baz değişimi ile oluşan proteinde 71. pozisyonda (G71R) argininin glisinin yerini almasına neden olan mutasyondur, kodlayıcı sekansın (G71R) hem homozigot, hem de heterozigot mutasyonlarında başka bir risk faktörü olmadan da ciddi hiperbilirubinemi ve kernikterus gelişebilir.

### **Anne sütü ve yenidoğan hiperbilirubinemisi**

Anne sütü ile beslenme ve yenidoğan hiperbilirubinemisi arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır.<sup>22</sup>

Anne sütü ile beslenme yetersizliği sarılığı ilk haftada görülür ve sarılığı önlemek için anneye

emzirme danışmanlığı verilerek sık beslenme önerilir. Geç başlangıçlı anne sütü sarılığı ise 3-5 günden sonra gelişir ve 3.hafta sonuna kadar devam eder. Anne sütünde bulunan pregnan 3alfa, 20 betadiol, uzun zincirli yağ asitleri ve glukuronidaz neden olarak belirtilmiş ise de anne sütü sarılığı sendromundaki rolleri şüpheli kalmıştır.<sup>23</sup> Gilbert sendromundaki mutasyonların olduğu bebeklerde bu komponentlerin sarılığı tetiklediği düşünülmüştür.<sup>24</sup> Bu bebeklerin infantil Gilbert Sendromu fenotipi olabileceği uzun süreli takipler sonucu ortaya çıkabilir.

Gilbert genotipi ile anne sütüyle beslenme G6PD eksikliği, ABO uyumsuzluğu ve pilor stenozu gibi diğer sarılığa yol açan faktörlerin birlik-

te bulunması yenidoğan hiperbilirubinemisi riskini artırır.<sup>24-28</sup>

### Diğer genetik defektler

OATP-2 deki gen polimorfizmi tek başına veya UDPGT 1A1 promotor polimorfizmi ve anne sütü ile beslenme ile birlikte şiddetli yenidoğan hiperbilirubinemisinde artışa neden olur.

P-glikoprotein transport gen polimorfizmi kernikterusa eğilimi arttıran nedenler arasındadır.

Sonuç olarak şiddetli ve nedeni açıklanamayan yenidoğan hiperbilirubinemisinde genetik danışmanlık ve araştırmanın önemi moleküler tıptaki gelişmelerle önem kazanmış ve uygulama alanına girmiştir.

### Kaynaklar

- 1- Piazza AJ, Stoll BJ. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In "Nelson Textbook of Pediatrics." (Eds) Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. 18th edition, Philadelphia, Saunders Com. 2007;756-761.
- 2- Ritter JK, Crawford JM, Owens I. Cloning of two human liver bilirubin UDP-glucuronosyltransferase cDNAs with expression in COS-1 cells. J Biol Chem 1991;266:1043-1047.
- 3- Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. Pediatr Res 2004;56:682-689.
- 4- Watchko JF. Genetics and the risk of neonatal hyperbilirubinemia. Pediatr research 2004;56:677-678.
- 5- Bosma PJ, Seppen J, Goldhoom B, et al. Bilirubin UDP- glucuronosyltransferase 1 is the only relevant bilirubin glucuronodating isoform in man. J Biol Chem 1994;269:17960-17964.
- 6- Kadakol A, Sappal BS, Ghosh SS, et al. Interaction of coding region mutations and the Gilbert-type promoter abnormality of the UGT1A1 gene causes moderate degrees of unconjugated hyperbilirubinemia and may lead to neonatal kernicterus. J Med Genet 2001;38:244-249.
- 7- Kaplan M, Hammerman C, Maisels MJ. Bilirubin genetics for the nongeneticist: hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. Pediatrics 2003;111:886-893.
- 8- Ghosh SS, Sappal BS, Kaplana GV, Lee SW, Chowdhury JR, Chowdhury NR. Homodimerization of human bilirubin-uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase-1 (UGT1A1) and its functional implications. J Biol Chem 2001;45:42108-42115.
- 9- Mackenzie PI, Miners JO, Mc Kinnon RA. Polymorphism in UDP glucuronosyltransferase genes: Functional consequences and clinical relevance. Clin Chem Lab Med 2000;38:889-892 (abs).
- 10- Bancroft JD, Kreamer B, Gourley GR. Gilbert's syndrome accelerates development of neonatal jaundice. J Pediatr 1998;132:656-660.
- 11- Frishberg Y, Zelicovic I, Merlob P, et al. Hyperbilirubinemia and influencing factors in term infants. Isr J Med Sci 1989;25:28-31 (abs).
- 12- Bertini G, Dani C, Trochin M, Rubatelli FF. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? Pediatrics 2001;107:E41.
- 13- Chou SC, Palmer H, Ezhuthachan S, Newman C, et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: Measuring performance by using a benchmarking model. Pediatrics 2003;112:1264-1273.
- 14- Babaoglu MO, Yiğit S, Aynacioğlu AS, Kerb R, Yurdakok M, Bozkurt A. Neonatal jaundice and bilirubin UDP-glucuronosyl transferase 1A1 gene polymorphism in Turkish patients. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2006;98:377-380.
- 15- Muslu N, Turhan AB, Eskandari G, et al. The frequency of UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 promoter region (TA)<sup>7</sup> polymorphism in newborns and its relation with jaundice. J Tropical Pediatr 2006;53:64-67.
- 16- Ülgenalp A, Duman N, Schaefer FV, et al. Analyses of polymorphism for UGT1\*1 Exon 1 promoter in neonates with pathologic and prolonged jaundice. Biol Neonatol 2003;83:258-262 (abs).
- 17- Akaba K, Kimura T, Sasaki A, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin urine diphosphate-glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chines. Biochem Mol Biol Int 1998;46:21-26.
- 18- Akaba K, Kimura T, Sasaki A, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and a common mutation of bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene in Japanese. J Hum

Genet 1999;44:22-25 (abs).

19- Gale R, Seidman DS, Dollberg S, Stevenson DK. Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population. J Pediatr Gast Nutr 1990;10:82-86.

20- Maisels MJ. Jaundice. In "Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn." (eds) MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MM. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilking, 2005;768-846.

21- Persico M, Persico E, Bakker CTM, et al. Hepatic uptake of organic anions affects the plasma bilirubin level in subjects with Gilbert's syndrome mutations in UGT1A1. Hepatology 2001;33:627-632 (abs).

22- Gourley GR. Breastfeeding, neonatal jaundice and kernicterus. Semin Neonatol 2002;7:135-141.

23- Wong RJ, DeSandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In "Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine." (eds) Fanaroff AA, Martin RJ. Philadelphia, Mosby Elsevier; 2006;1419-1465.

24- Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Sawa H, Shimada M. Prolonged unconjugated

hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene. Pediatrics 2000;106:(59). <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/5e59>.

Adresinden 16.06.2010 tarihinde erişilmiştir.

25- Monaghan G, McLellan A, McGeehan A, et al. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. J Pediatr 1999;134:441-446 (abs).

26- Kaplan M, Renbaum P, Levi-Lahad E, Hammerman C, Lahad A, Beutler E. Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:12128-12132.

27- Kaplan M, Hammerman C, Renbaum P, et al. Gilbert's syndrome and hyperbilirubinemia in ABO-incompatible neonates. Lancet 2000;356:652-653.

28- Trioche P, Chalas J, Francoual J, et al. Jaundice with hypertrophic pyloric stenosis as an early manifestation of Gilbert syndrome. Arch Dis Child 1999;81:301-303.