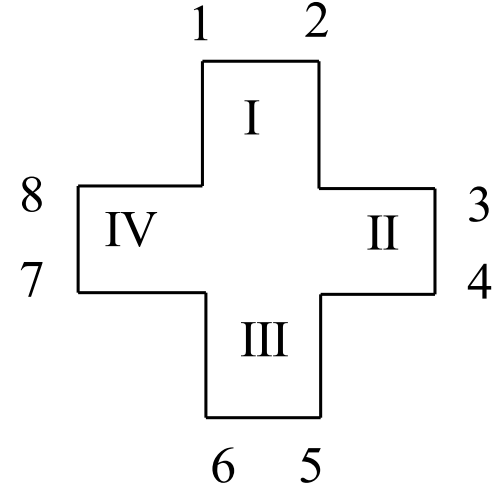
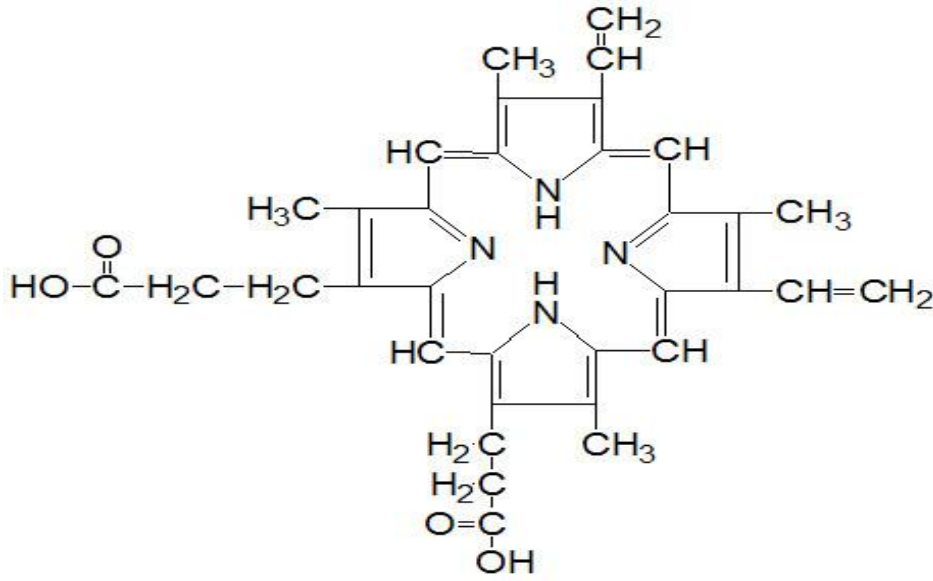




PORFİRİNLER ve BİLEŞİKLERİ

Prof. Dr. Nuriye AKEV

Yard. Doç. Dr. Özlem KURT ŞİRİN

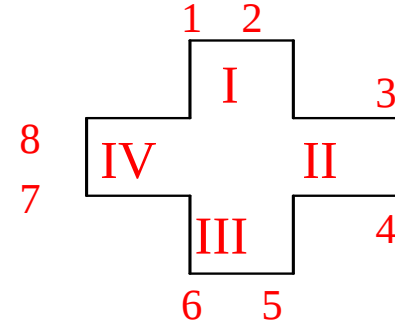
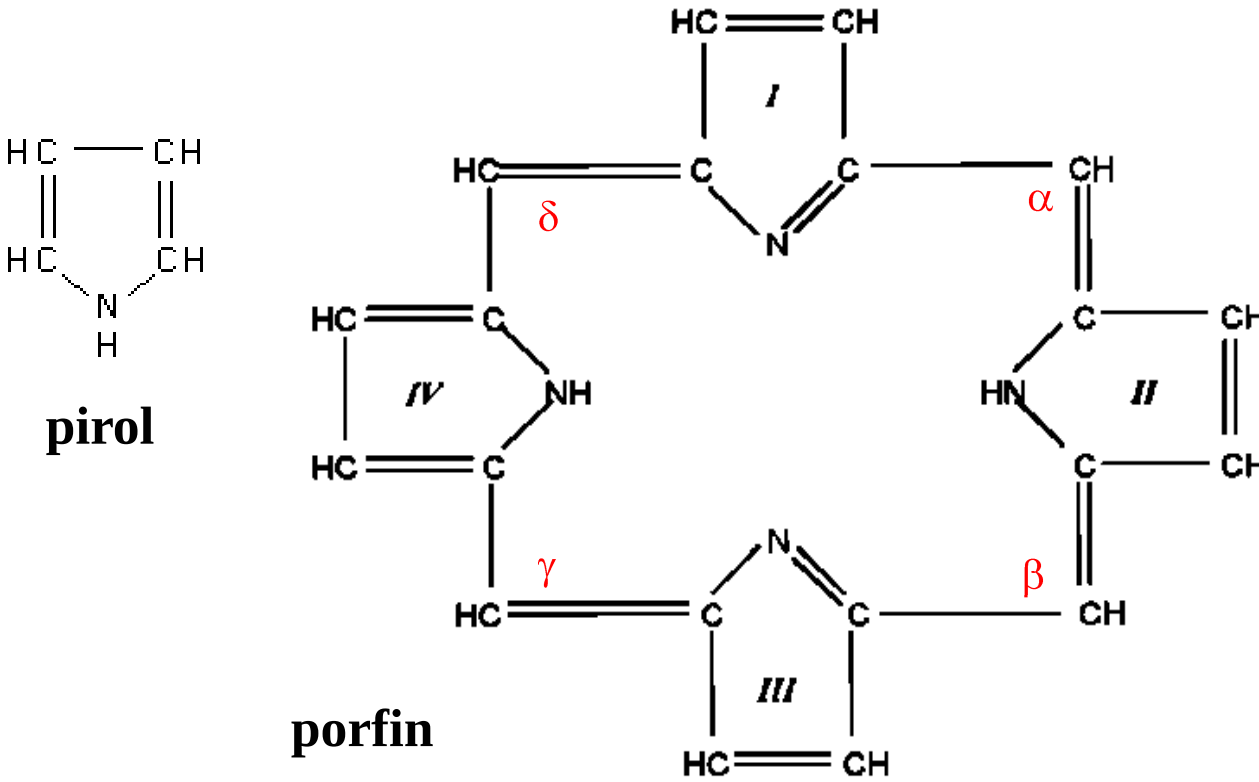


Sunum Akışı

- Porfirin yapısı
- Hem yapısı, biosentezi
- Porfirialar
- Hemoglobin yapısı, fonksiyonları, çeşitleri
- Hemoglobinopatiler
- Hemoglobinin yıkılışı
- Bilirubin yapısı ve özellikleri
- Bilirubin metabolizması bozuklukları

PORFİRİNLER

Porfirin: 4 metilidin=meten (-HC=) köprüsü ile birbirine bağlanmış 4 **pirol** biriminden oluşan **porfin halka sistemini** içeren maddelerdir.



Porfin halka sistemi

Doğada bulunmayan ve doymamış bir yapı olan porfin halka sisteminde pirol halkalarına bağlı hiçbir substituent (ek grubu) bulunmamaktadır.

Porfirinler – substitüe porfinlerdir.

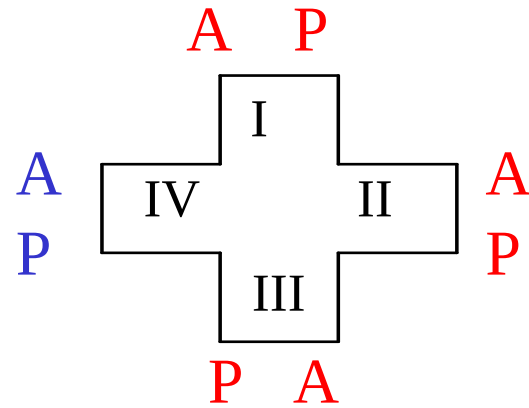
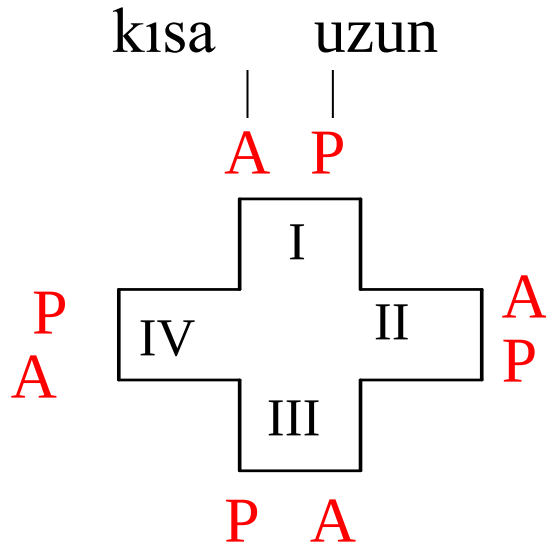
Porfirinlerde substitüentlerin diziliş tarzına göre oluşan farklı izomerden sadece I ve III ile gösterilen izomerler doğada bulunmaktadır.

Üroporfirin I ve III

Koproporfirin I ve III

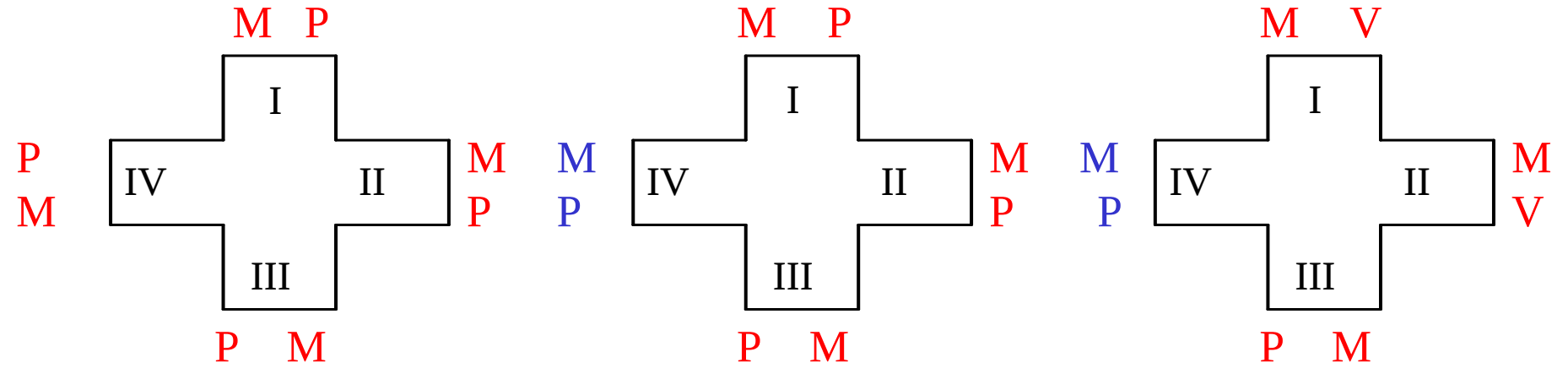
Protoporfirin IX

} doğada bulunan başlıca porfirinlerdir.



A = Asetik ($-\text{CH}_2\text{COOH}$)

P = Propionik ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$)



Koproporphirin I

Koproporphirin III

Protoporphirin IX

M = metil V = vinil P = propionik

Uroporphirinler: Asetik, Propionik

Koproporphirinler: Metil, Propionik

Protoporphirin IX*: Metil, Vinil, Propionik

*Hem'in yapısında bulunur.

Porfirinlerin metaller ile oluşturdıkları kelatlar biyolojik önem taşır.

Fe ile kelat oluşturanlar: (Hem)

- Hemoglobin
- Miyoglobin
- Sitokrom enzimleri
- Katalaz, peroksidaz

Kobalt ile kelat oluşturanlar:

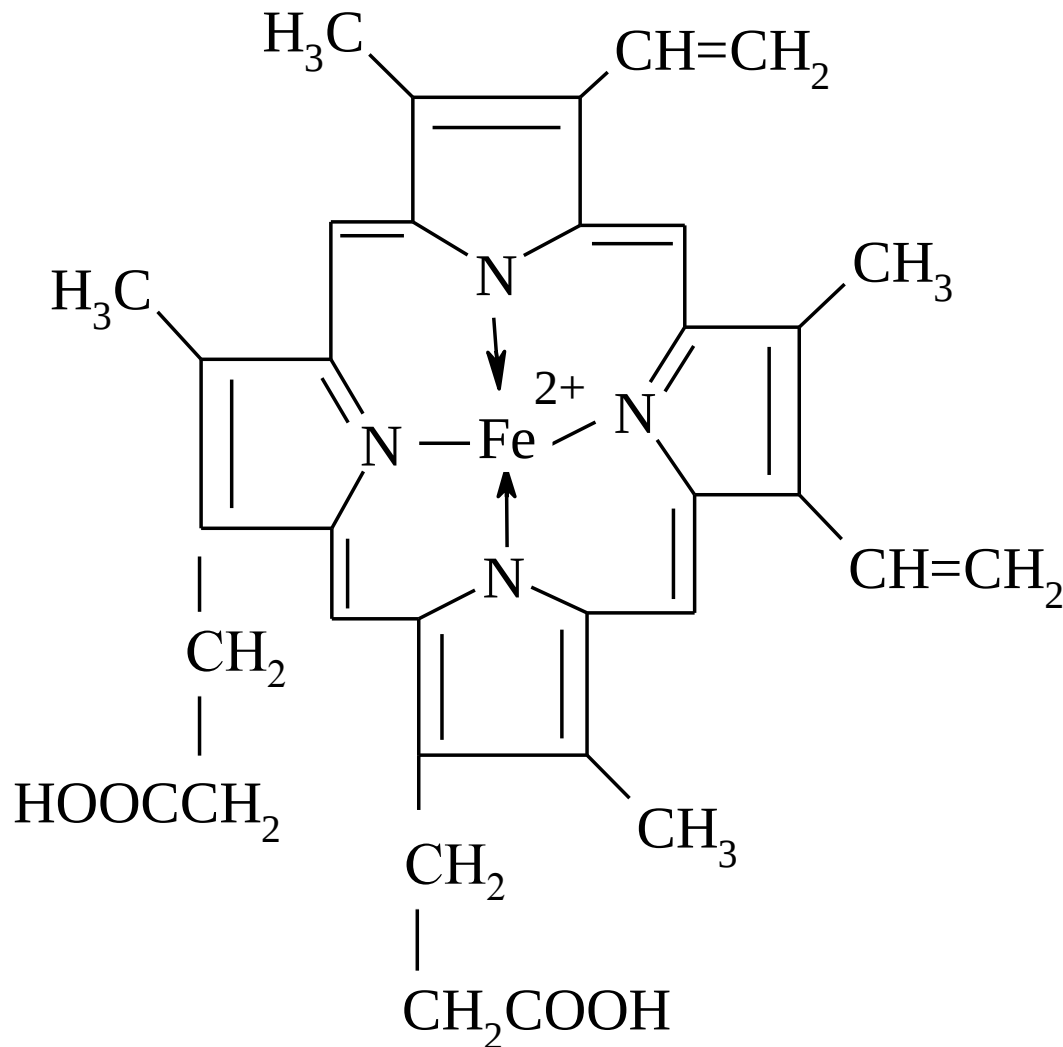
- B₁₂ vitamini

Magnezyum ile kelat oluşturanlar:

- Klorofil

HEM

- **Protoporfirin IX'un Fe^{2+} iyonu ile oluşturduğu kelat kompleksi**
- Hemoglobin, miyoglobin, sitokromların prostetik grubunu oluşturur.



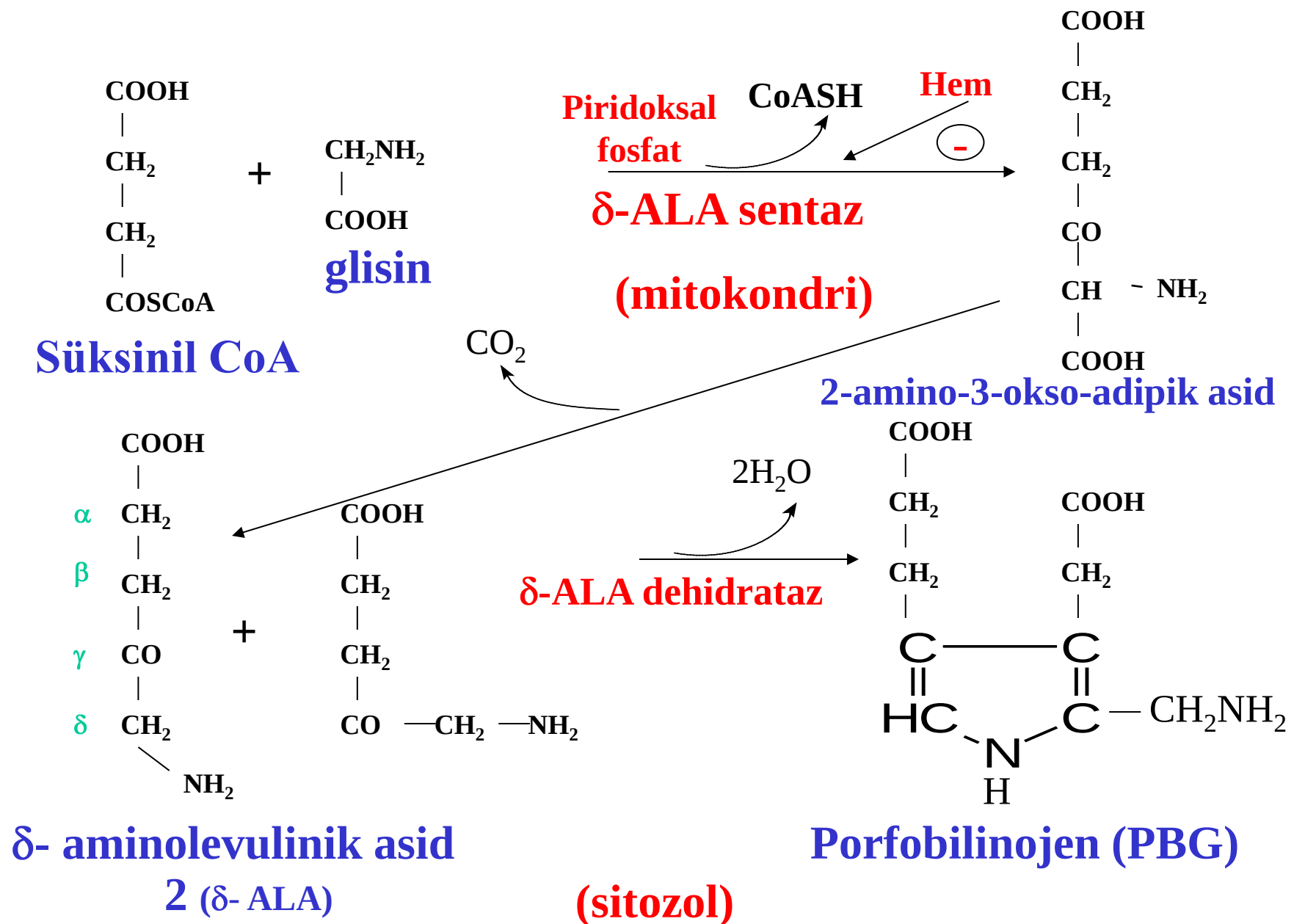
Hem

HEM BİOSENTEZİ

■ Porfirinlerin ve hem halkasının sentezi uzun kemiklerin kemik iliğindeki olgunlaşmamış eritrositlerde ve karaciğerde 8 enzimin katalitik etkisiyle gerçekleşir.

İlk ve son 3 enzim – **mitokondride**, diğerleri **sitozolda** bulunur.

■ Ön maddeler: **süksinil CoA** ve **glisin**.



sitozol

üroporfirin I

6H

4CO₂

6H

üroporfirinojen I

Koproporfirin I

üroporfirinojen I sentaz

4PBG

4NH₃

PBG
Deaminaz

Hidroksimetilbilan (Düz tetrapirel zinciri)

üroporfirinojen III
sentaz

6H

Üroporfirinojen III

üroporfirin III

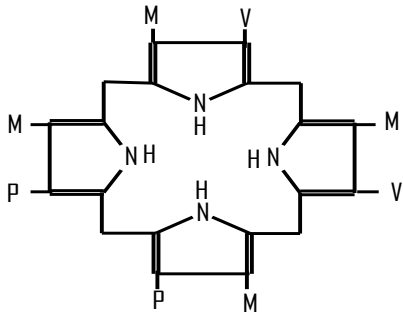
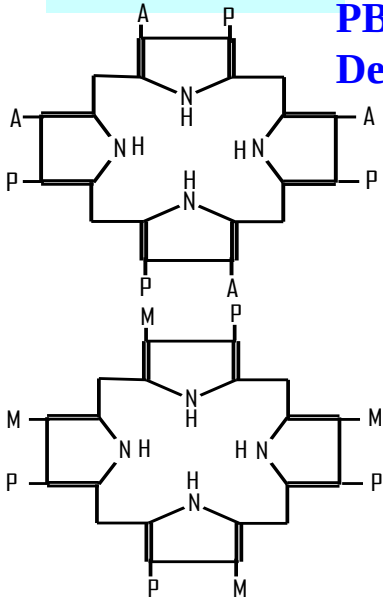
üroporfirinojen III
dekarboksilaz

4CO₂

Koproporfirinojen III

6H

Koproporfirin III



4H

2CO₂

Koproporfirinojen oksidaz

Protoporfirinojen IX

Protoporfirinojen oksidaz

6H

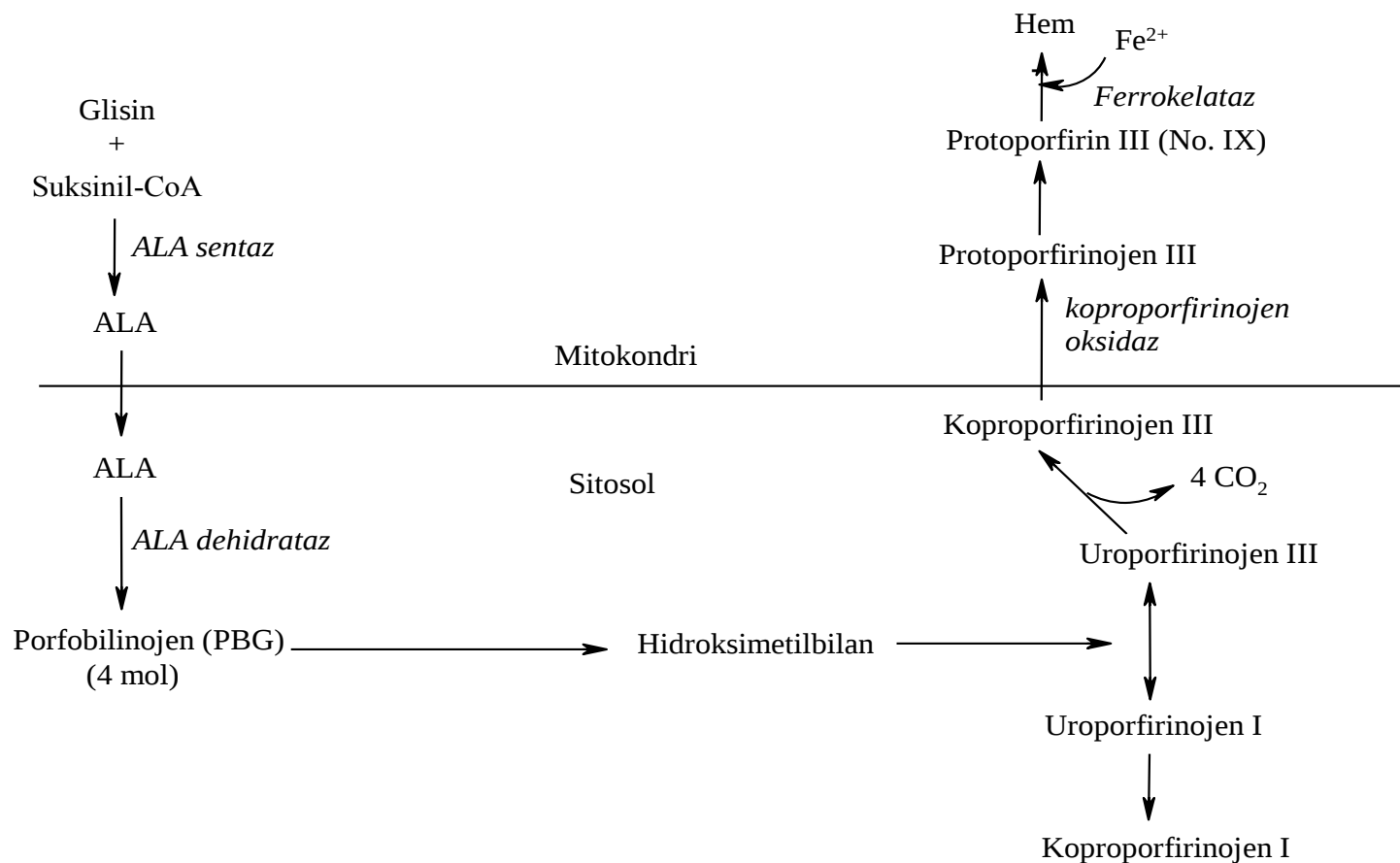
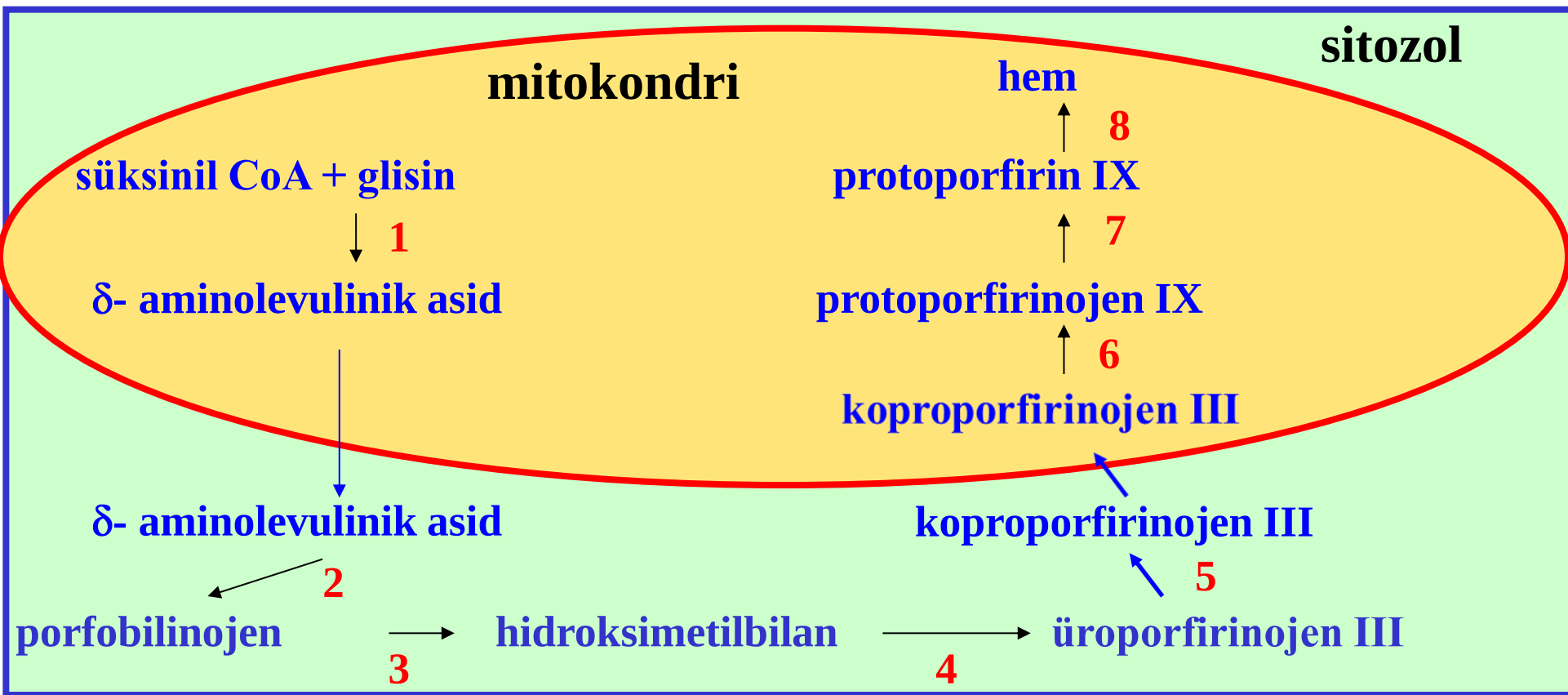
Protoporfirin IX

Fe⁺²

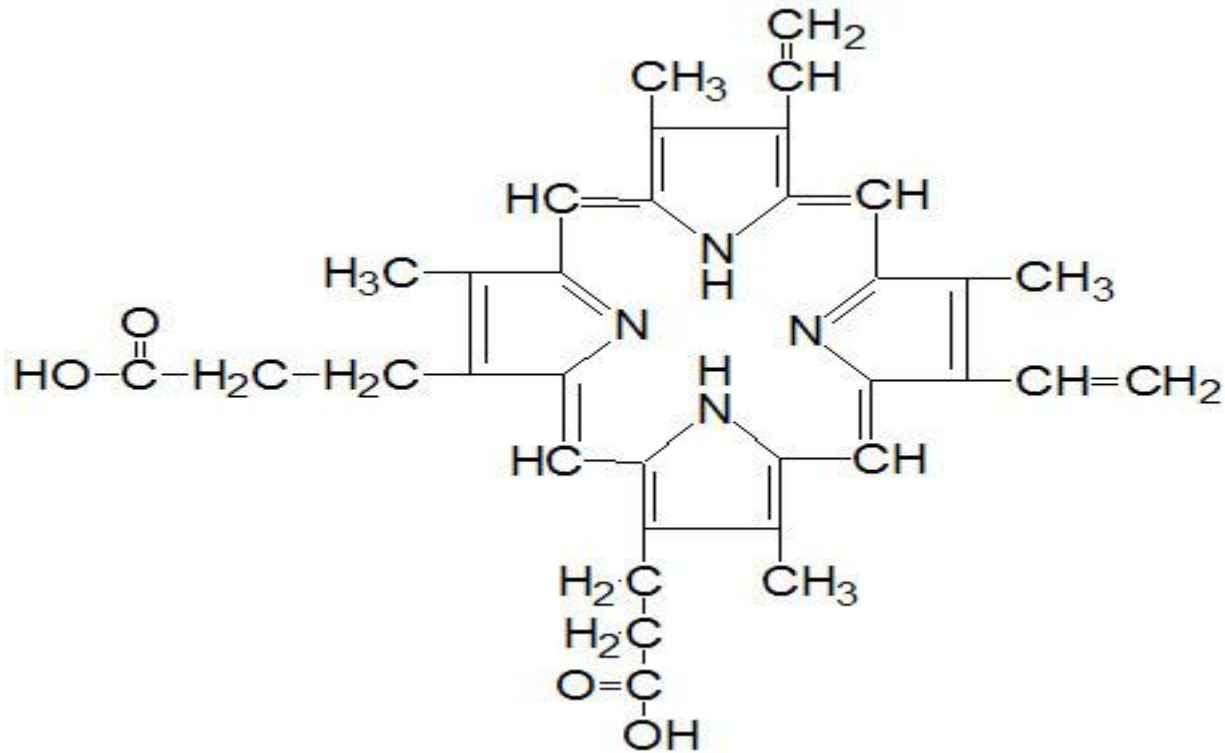
Ferrokelataz

HEM

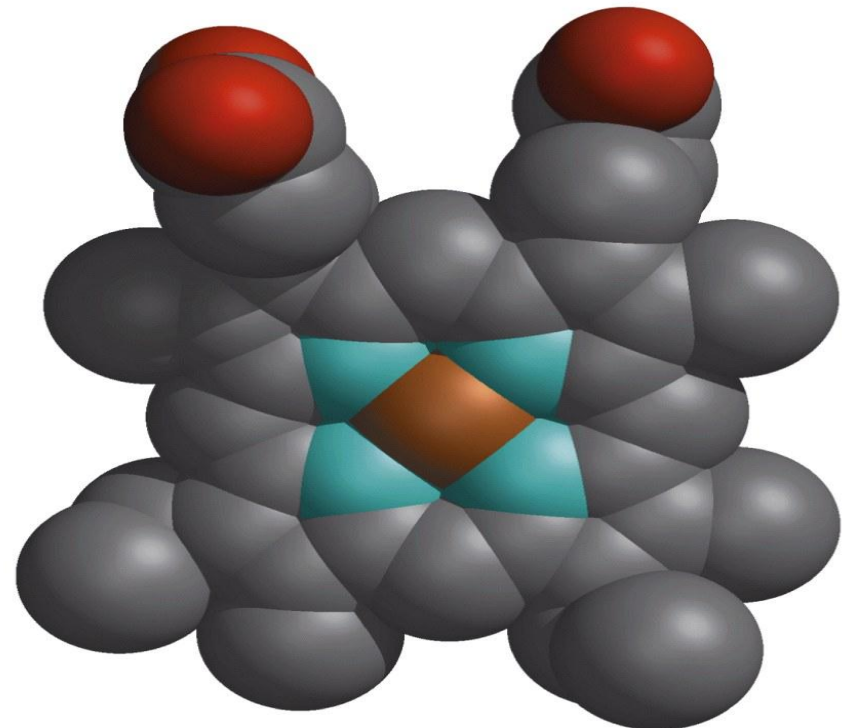
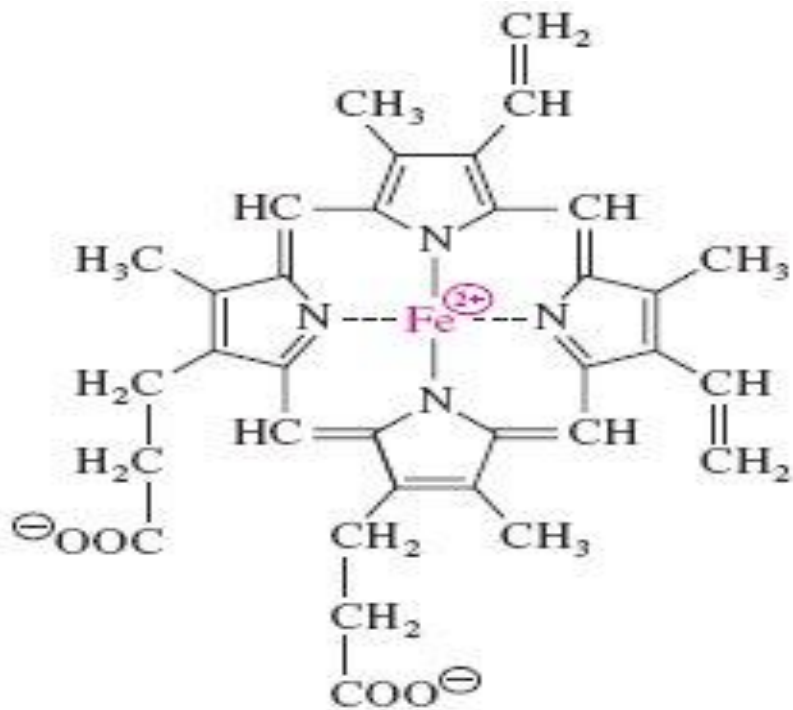
mitokondri



Protoporfirin IX



Protoporfirin halka sistemine, **ferrokelataz** enzimin katalitik etkisiyle, **Fe^{2+}** girer ve **hem** meydana gelir



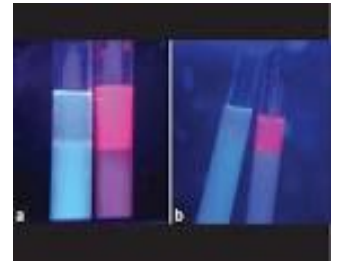
Porfirinojen ve porfirinlerin özellikleri

Porfirinojenler (üroporfirinojen, koproporfirinojen ve protoporfirinojen)

- Pirel halkaları metilen ($-\text{CH}_2$) köprüleri ile birbirine bağlıdır.
- Konjuge bağ sistemi içermedikleri için renksiz ve floresans vermeyen bileşiklerdir.

Porfirinler

- Pirel halkaları metilidin=meten ($-\text{CH}=\text{}$) köprüleri ile birbirine bağlıdır.
- Yapılarındaki konjuge bağ sisteminin rezonans yapma özelliği nedeni ile ultraviyole ışıktaki kuvvetli pembe-mor floresans verirler. Spektrofotometrede 405-430 nm arasında karakteristik bir absorpsiyon gösterirler. Porfirinlerin bu özelliği vücut sıvılarında saptanabilmelerini sağlar.



Porfirinlerin Atılımları

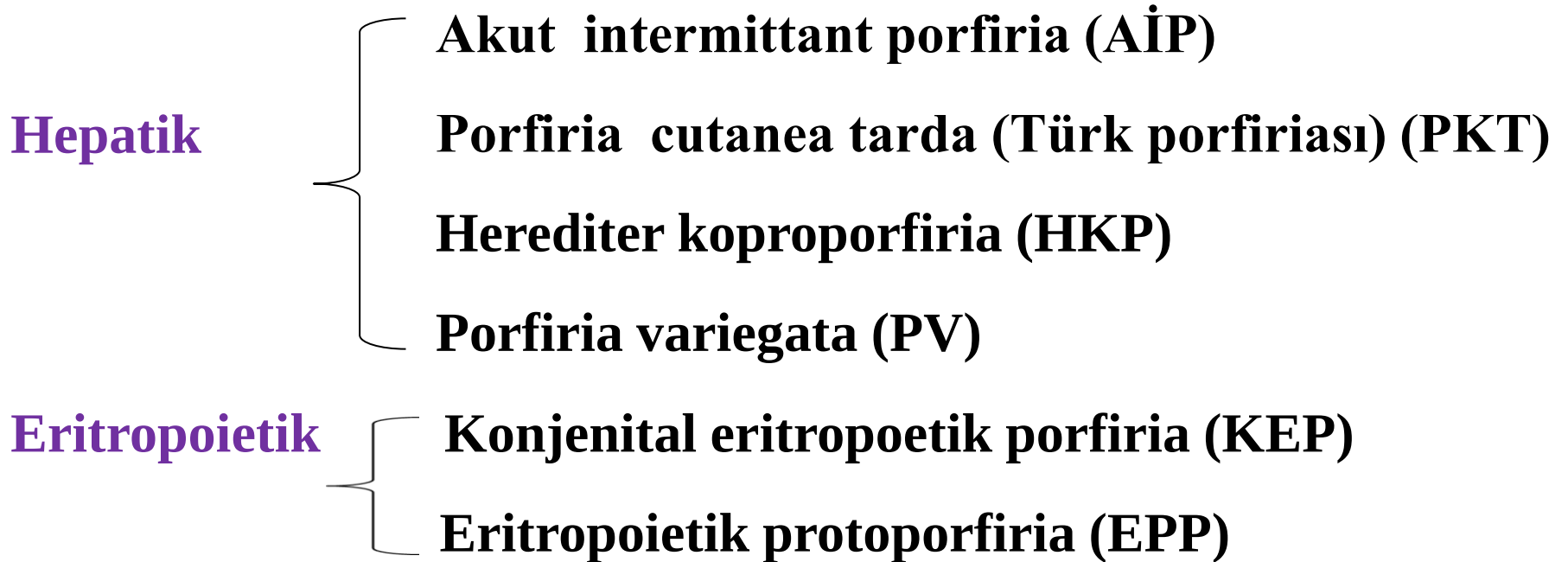
Normalde, idrar ve dışkıda çok az miktarda koproporfirin I ve III, eser miktarda üroporfirin I ve III bulunur. İdrarla günde dışarı atılan porfirin miktarı eser miktardan 40 µg'a kadar değişir.

Porfirinüri : İdrara normalden fazla porfirin çıkması

Porfirin metabolizması bozuklukları

Porfiring – Hem biosentezinde yer alan enzimlerin sentezini yöneten genlerdeki mutasyonlara bağılı olarak, defektli basamağın öncesindeki hem öncüllerinin aşırı birikimi ile karakterize bir hastalık grubudur.

Porfiring-Yunanca ‘**mor**’ anlamına gelir.



Belirtiler

- Güneş ışığına karşı duyarlılık (fotosensitivite) ve cilt lezyonları (Porfirinler UV ışıkla karşılaştıklarında uyarılır, moleküler oksijenle birleşerek toksik radikaller oluştururlar).
- Akut klinik belirtileri - karın ağrısı, kabızlık, hipertansiyon, taşikardi ve nöropsikiyatrik bulgular

Hepatik porfirialar

- Karaciğerde bozukluk, eritrositler genellikle normal.
- Otozomal dominant geçişlidir (PKT sekonder nedenlerle de oluşabilir).
- Klinik belirtiler puberteden sonra
- Akut nöropsikiyatrik belirtiler (PKT hariç)
- Deri lezyonları (AİP hariç)
- Akut ataklarda ALA ve PBG artar, remisyon döneminde normale döner.
- Porfirin birikimi varsa, çözünürlüğe göre idrar veya dışkı ile atılır.

Eritropoietik porfirialar

- Eritrositlerde bozukluk, karaciğer genellikle normal.
- KEP otozomal resesif, EPP otozomal dominant geçişlidir.
- Klinik belirtiler bebeklik ve çocukluk döneminde
- Akut nöropsikiyatrik belirtiler yoktur.
- Deri lezyonları ön plandadır.
- ALA ve PBG artışı görülmez.
- Porfirin birikimi vardır, porfirinler çözünürlüğe göre idrar veya dışkı ile atılır.

Hem sentez basamakları

Glisin+ Suksinil CoA

Delta aminolevülinik asid (ALA)

Porfobilinojen (PBG)

Hidroksimetilbilan

Sitozol

Üroporfirinojen 3

Koproporfirinojen 3

Protoporfirinojen 9

Protoporfirin 9

Hem

Mitokondrium

Enzim

Porfiri tipi

ALA sentaz

ALA Dehidrataz

PBG Deaminaz

Üroporfirinojen 3
Kosentaz

Üroporfirinojen
Dekarboksilaz

Koproporfirinojen
oksidaz

Protoporfirinojen
oksidaz

Ferroşeletaz

ALA Dehidrataz
eksikliğine bağlı porfiri

Akut intermitant
porfiri

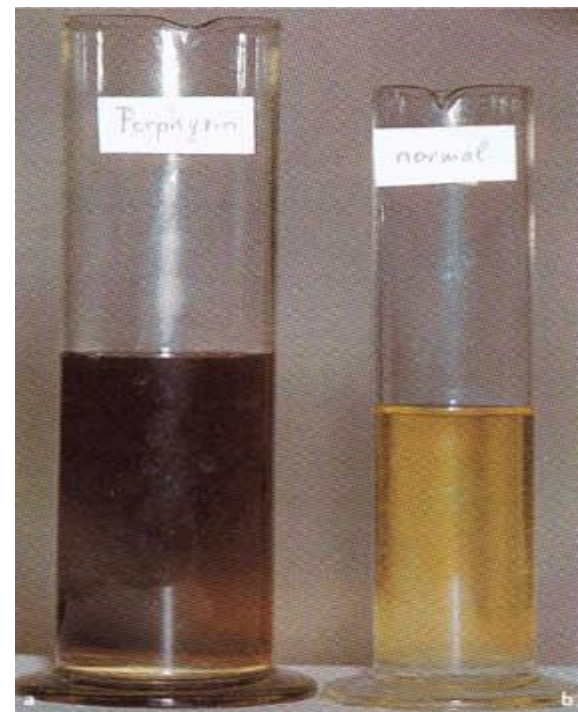
Konjenital
eritropoetik porfiri

Porfiria kutenea tarda

Hereditör koproporfiri

Porfiriya varyagata

Eritropoetik porfiri

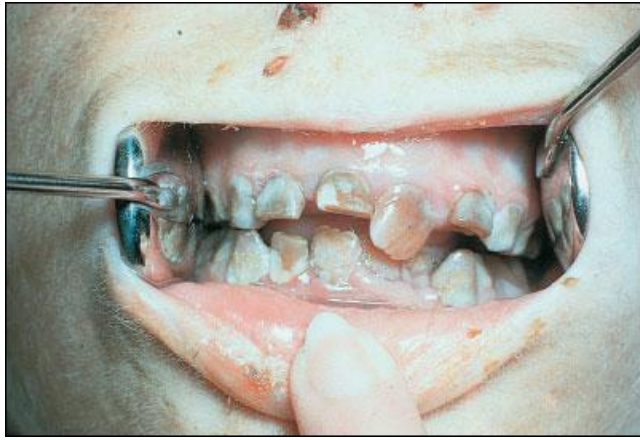
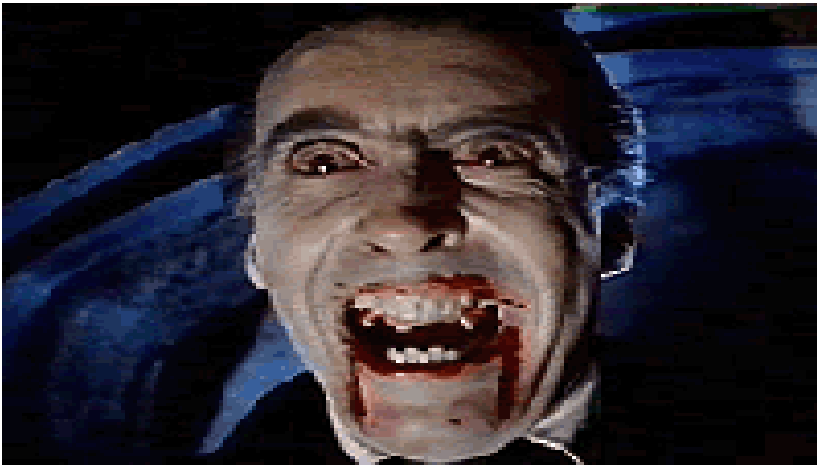


İngiltere kralı III. George

(Porfiria variegata)



FIGURE 4: Porphyria cutanea tarda – Female patient with hypertrichosis in the malar region



Konjenital eritropoietik porfiria (Gunther hastalığı)

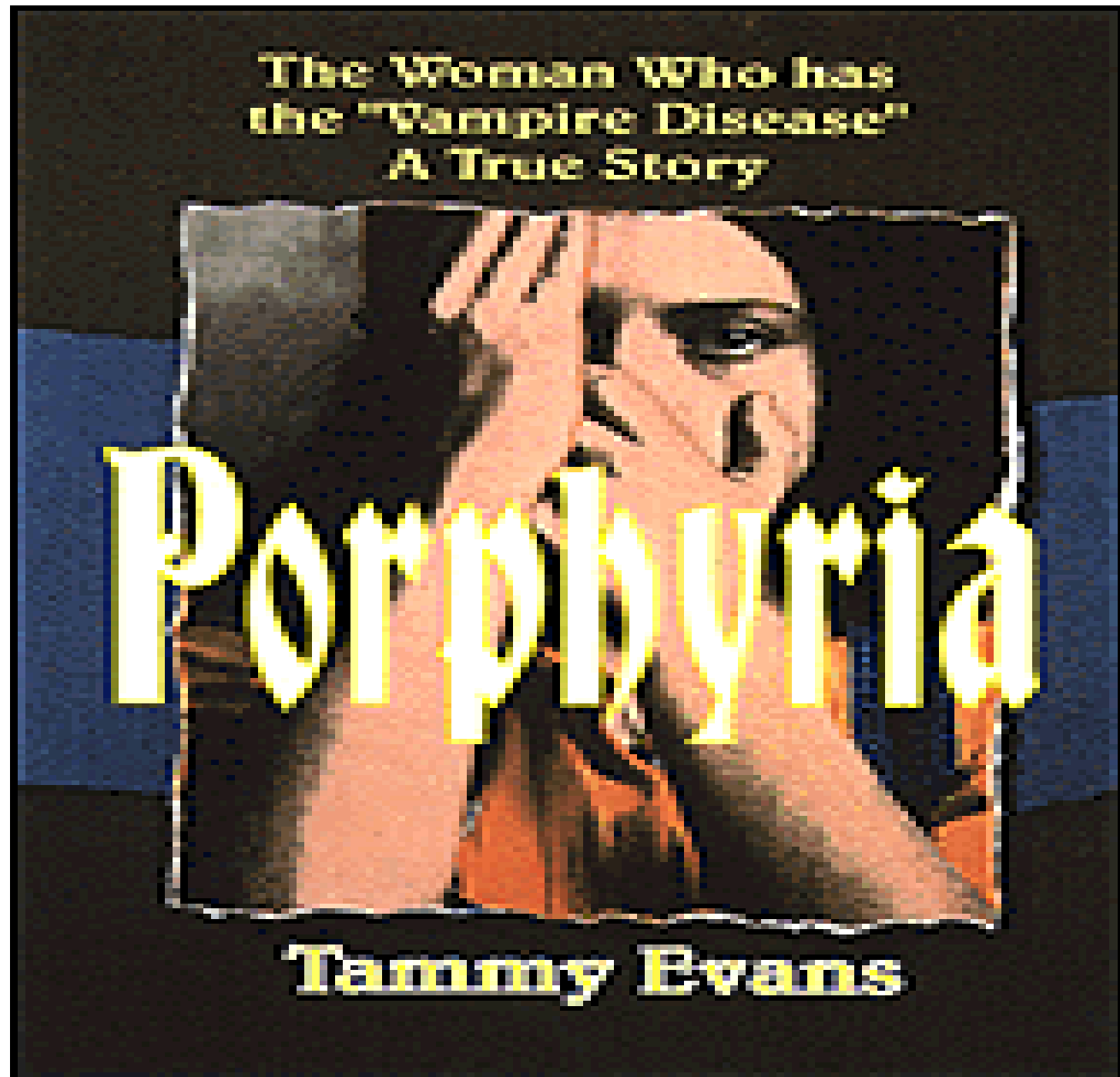
Üroporfirinojen III kasantaz eksik! Üroporfirin I ve koproporfirin I birikir.

Çok ender rastlanır, dünyada 100 kişi bildirilmiştir. Otozomal resesif geçişlidir.

Belirtileri: Deri lezyonları, hirsutizm, ağır fotosensitivite. Üroporfirin birikimi nedeniyle dişler kırmızı-kahverengi görünür (eritrodonti).

Vampir ve kurt adam!

Not a vampire's disease

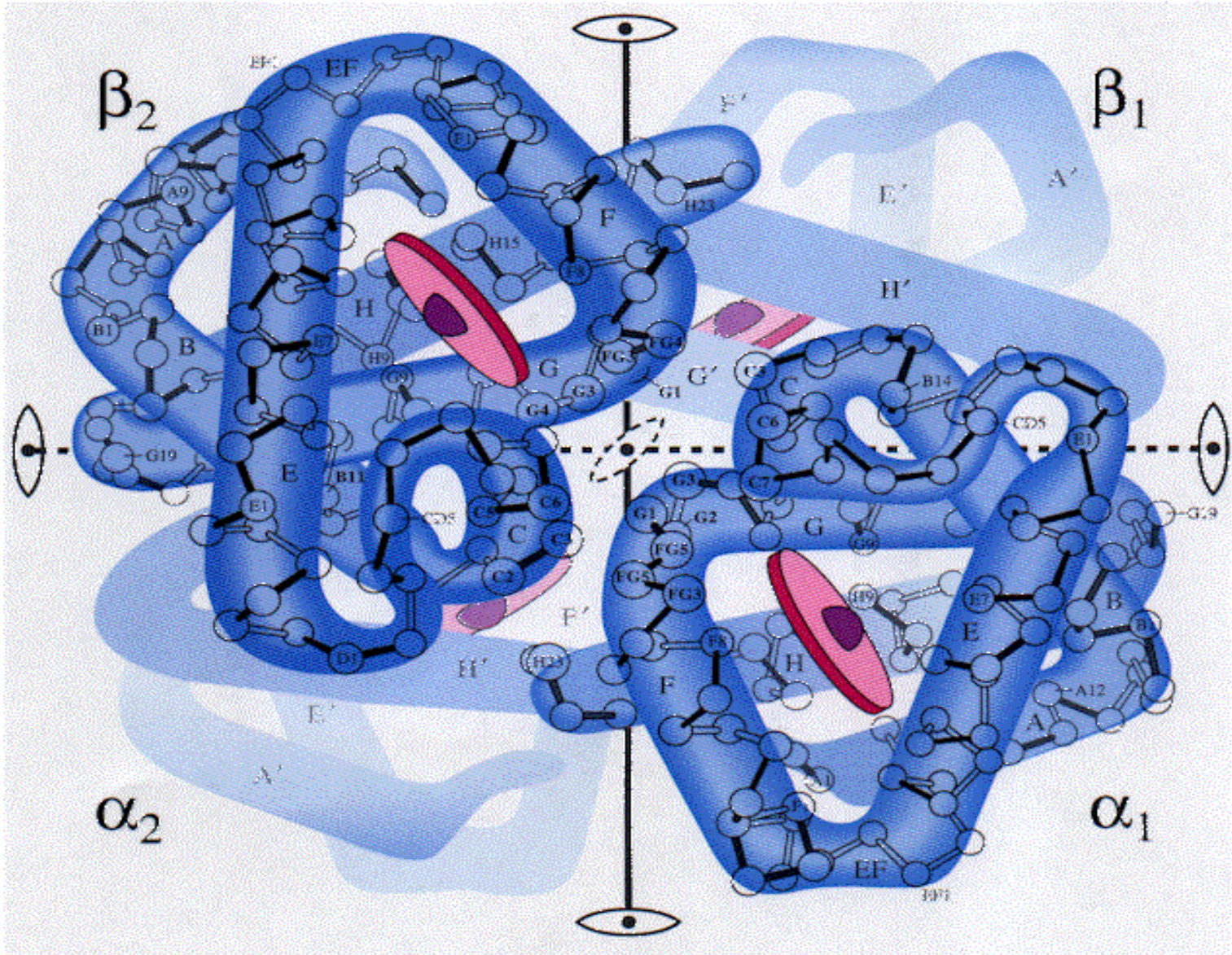


HEMOGLOBİN

- Hemoglobinin prostetik grubu **hem**, proteini **globindir**.
- Hb'nin %97'si globin, geri kalanı 'hem'dir.
% 0.33 g demir içerir (4 Fe atomu)
- Molekül ağırlığı 64.500 Da
- Globin histon sınıfı proteindir ve fazla miktarda bazik amino asidler (öz. Histidin) içerir.
- Hemoglobinin kandaki miktarı yetişkinlerde:
Erkek 14-18 g/dL
Kadın 12-16 g/dL.

Hemoglobin tetramerik bir proteindir: Hem grubu taşıyan 4 polipeptid zinciri bulunmaktadır (2 α ve 2 β zinciri). Yani bir hemoglobin molekülünde 4 O₂ bağlayabilen 4 hem bulunur. Dört hem ve polipeptid zincirleri, kovalan olmayan bağlar yani hidrojen bağları, diğer van der Waals çekmeleri ve tuz oluşturmak suretiyle bir arada tutularak belirli bir konformasyon meydana getirirler.

4 Hem + 4 Globin = Hemoglobin



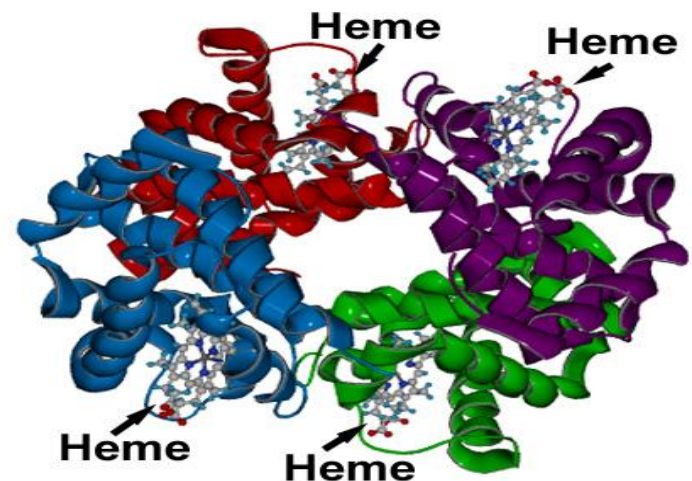
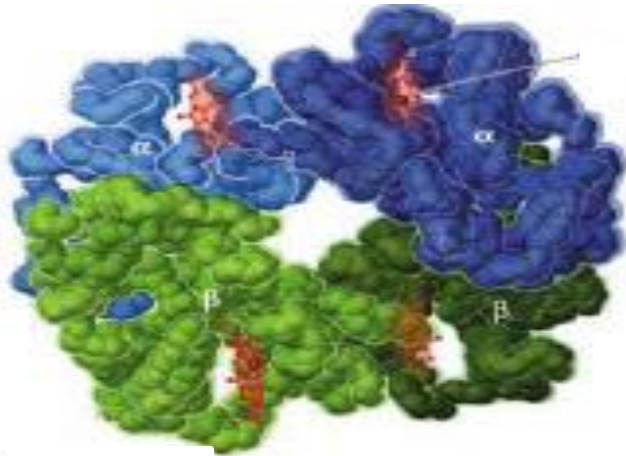
Yetişkinde bulunan başlıca hemoglobin: **HbA₁ (HbA)**

Hemoglobin A₁ 2 α 2 β (HbA₁ = $\alpha_2\beta_2$) (%97-98)

Hemoglobin A₂ 2 α 2 δ (Hb A₂ = $\alpha_2\delta_2$) (%1.5-3.1)

Fetal hemoglobin * 2 α 2 γ (Hb F = $\alpha_2\gamma_2$) (%0.2-0.7)

Hemoglobinin α zinciri 141 amino asit, β , δ , γ zincirlerinin her biri 146 amino asit kalıntısı içerir.



Fetal hemoglobin

HbF ($\text{Hb F} = \alpha_2\gamma_2$) - $2\alpha + 2\gamma$ zincirinden oluşur.

İnsan fetusunda, başlangıçta:

ξ (zeta) ve ε (epsilon) zincirleri sentezlenir.

Birinci trimester sonunda:

ξ (zeta) $\longrightarrow \alpha$ zincirler

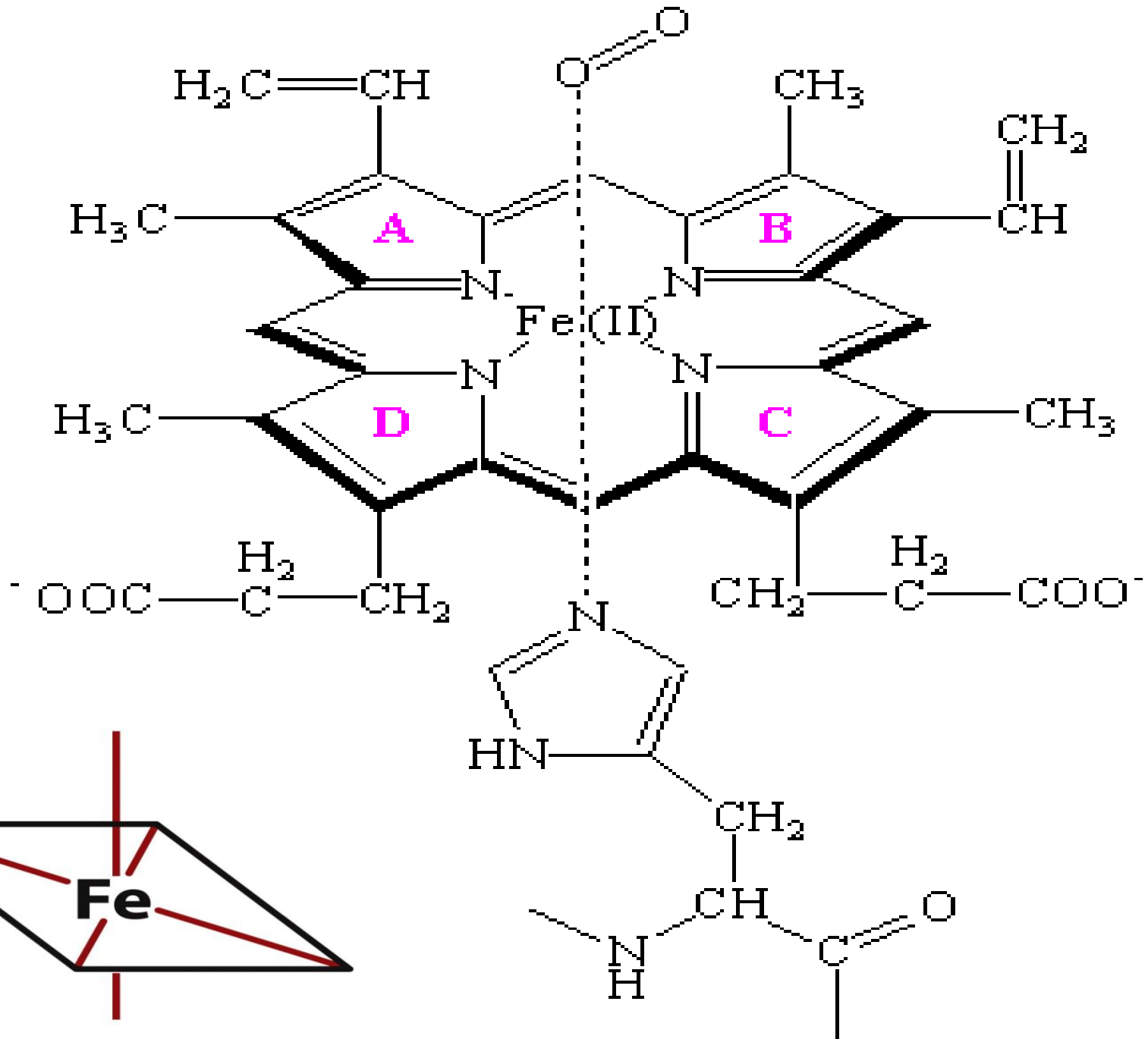
ε (epsilon) $\longrightarrow \gamma$ (gama) zincirler

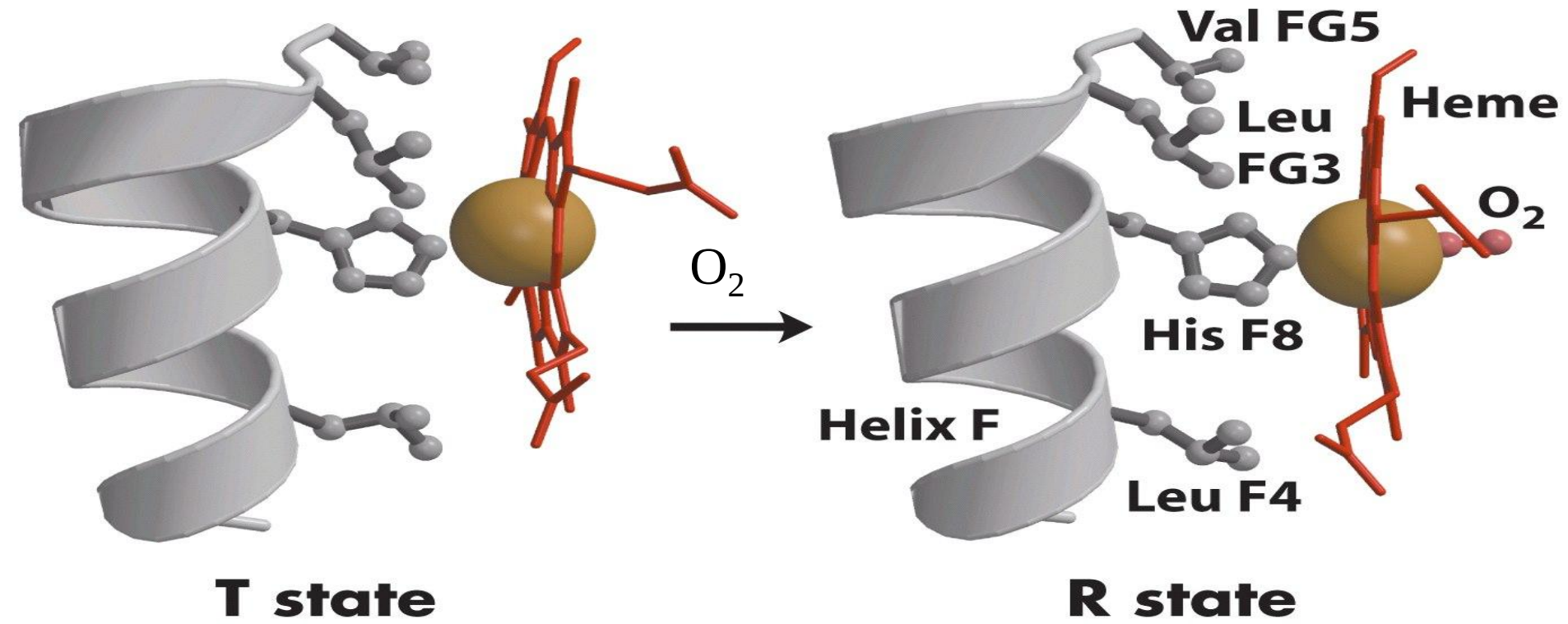
Doğumdan sonraki altıncı ayda:

γ (gama) zincirlerinin yerini β zincirler alır.

HbF'nin oksijene ilgisi HbA₁'e göre daha fazladır (Anne kanından fetusa oksijen taşınması için önemlidir).

Hemoglobinin hem grubundaki Fe^{2+} nin koordinasyon sayısı altıdır. Demir atomu pirol halkalarının azot atomları ile dört bağ yapmaktadır. Demir atomunun, beşinci koordinasyon yerine globin zincirinin histidin imidazol azotu, boşta kalan altıncı koordinasyonuna ise O_2 gelir.





Hb'in O_2 bağlaması molekülde biçimsel değişikliklere yol açar.

T (tight=gergin) deoksihemoglobin

R (relaxed=gevşek) oksihemoglobin

O_2 allosterik bir etkileşimle Hb'ne kooperatif olarak bağlanır.

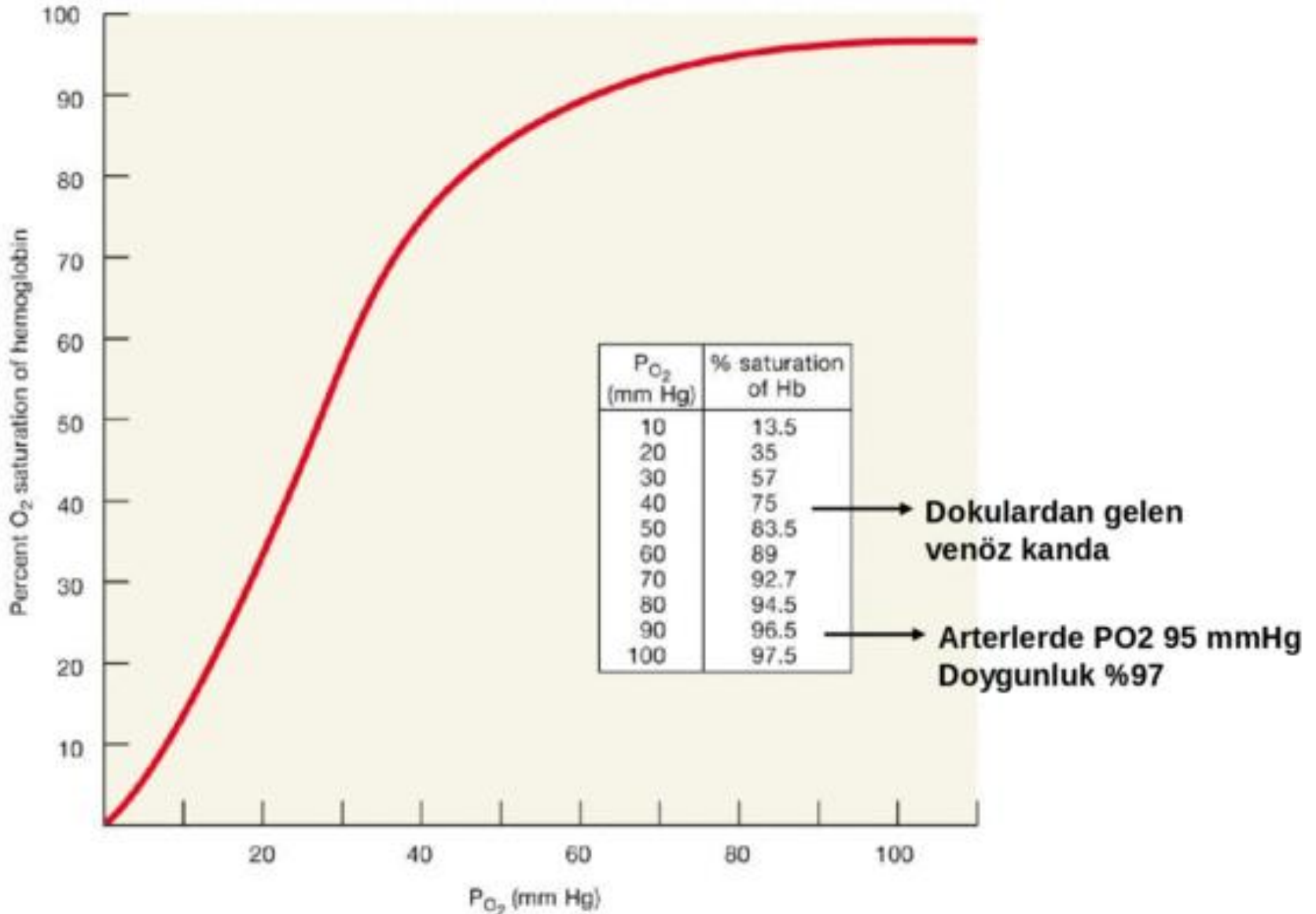
Bir O_2 molekülünün bağlanması, diğer O_2 moleküllerinin bağlanmasını kolaylaştırır.
(**Kooperativite**)

Molekül tümüyle O_2 ile doyduğunda R şekline geçer.

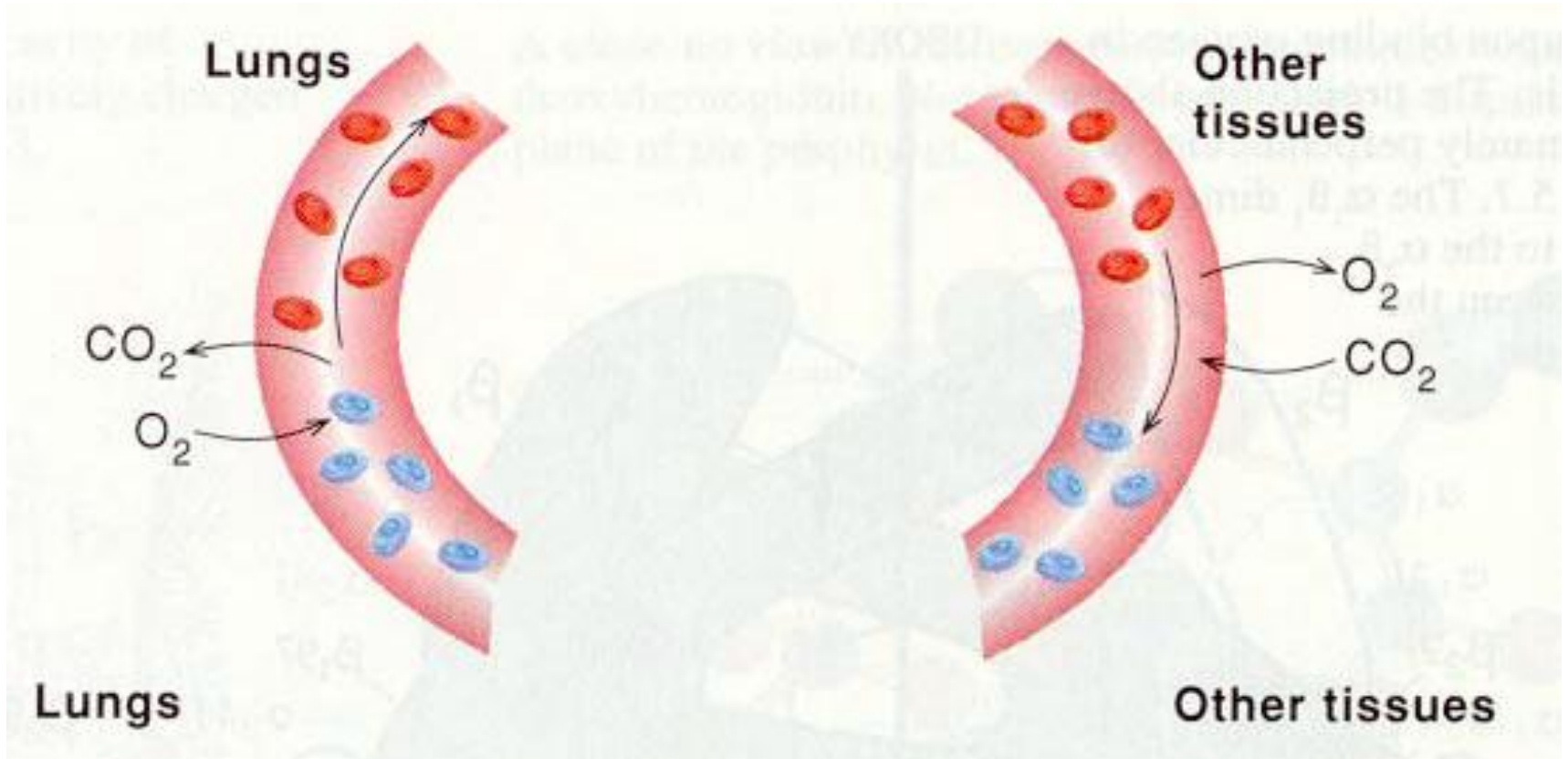
Oksijen doygunluk eğrisi

Doygunluk (satürasyon), Hb molekülünde O_2 bağlamış fraksiyon yüzdesini verir. Hb'nin O_2 ile doygun hale gelmesi ortamın O_2 konsantrasyonu (**parsiyel oksijen basıncı = pO_2**) ile ilişkilidir.

Hemoglobinin doygunluk eğrisi sigmoidaldır. (Allosterik modölatörler: 2,3-BPG, hidrojen iyonları)



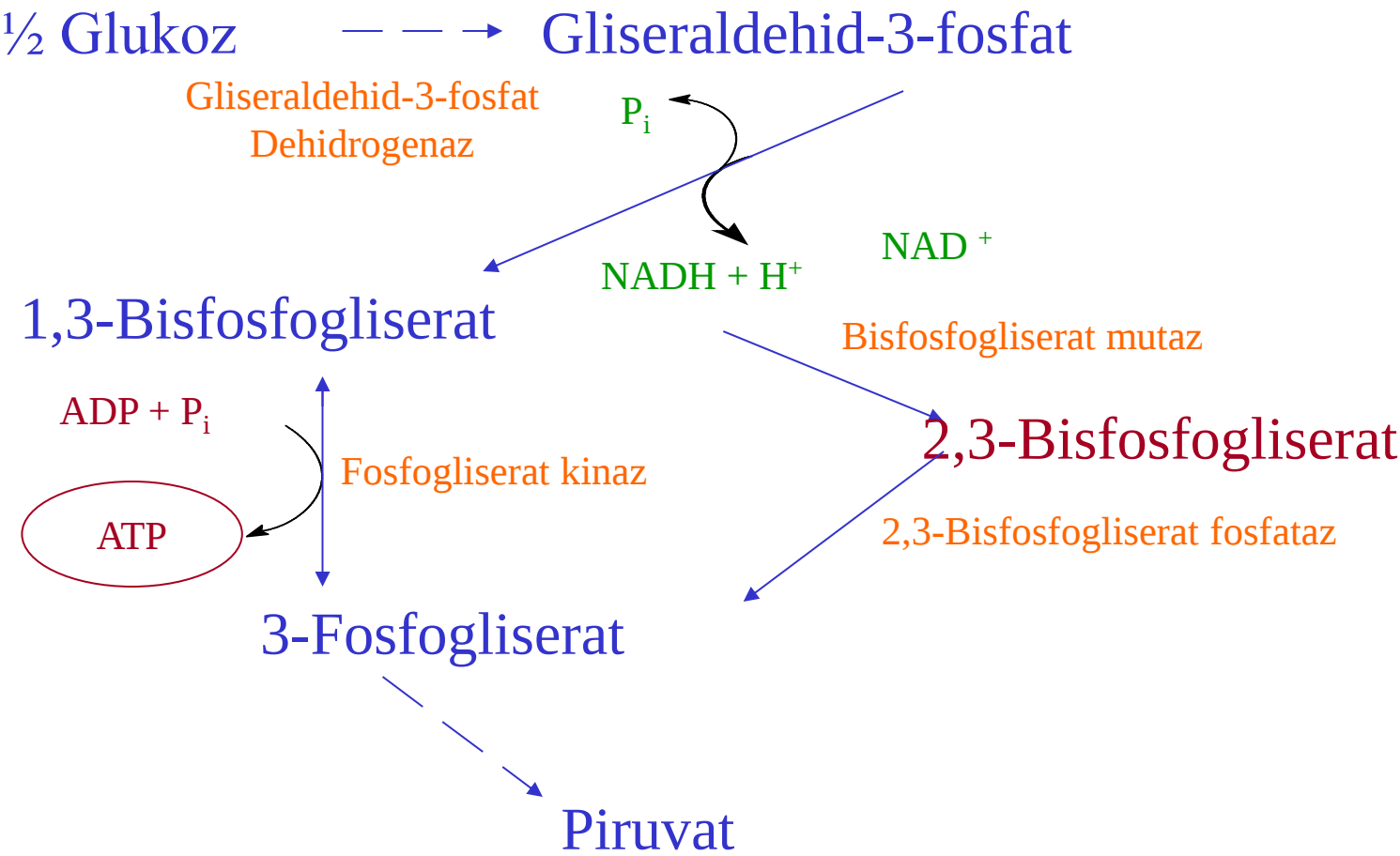
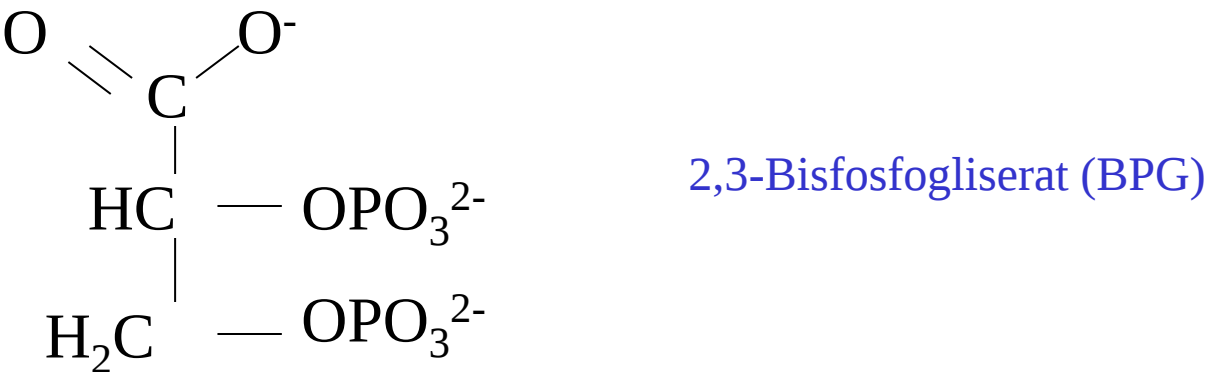
- Akciğerde O_2 basıncı yüksektir (90-100 mmHg) ve O_2 Hb'e kolayca bağlanır, pO_2 basıncı 30-40 mmHg olan dokularda ise Hb, taşıdığı oksijenin bir kısmını bırakır. Hb, orta derecede metabolik hızı olan dokularda ($pO_2 = 30-40$ mmHg) oksijenin % 25'ini, $pO_2 = 20$ mmHg olan iskelet ve kalp kasında ise % 65'ini bırakır.



Oksijen doygunluk eğrisini etkileyen faktörler

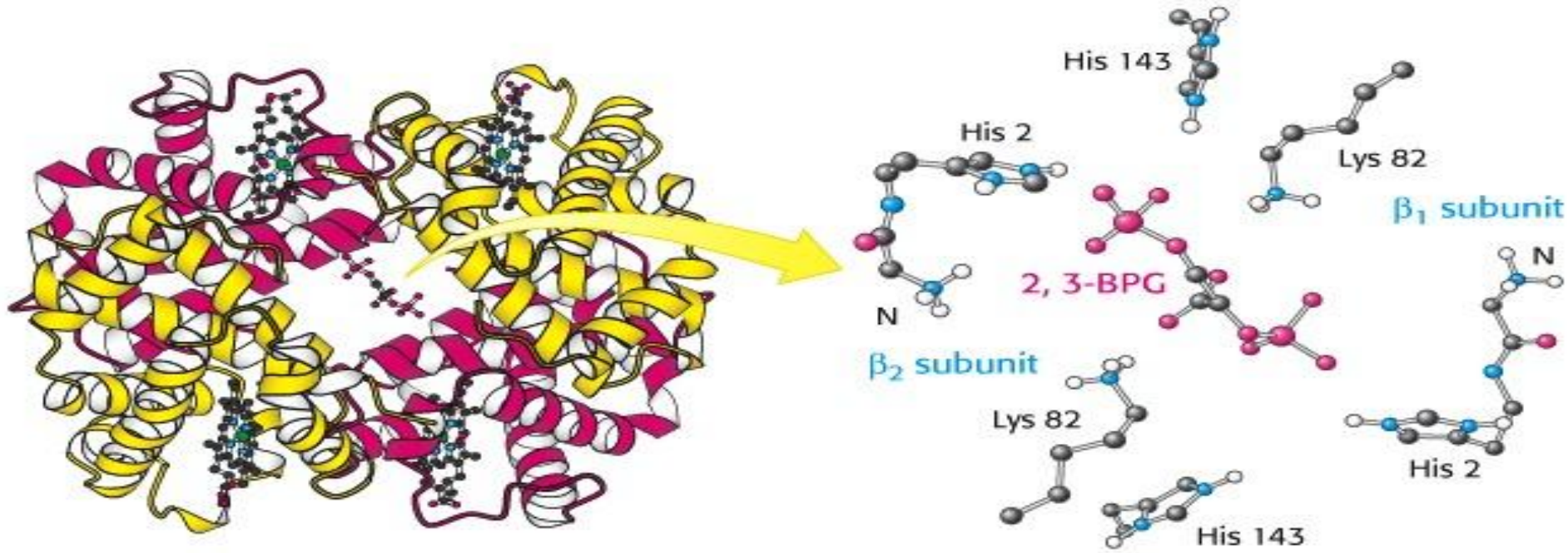
- **pH:** Dokularda pH değerinin asid tarafa kayması ile hemoglobinin oksijene ilgisi azalmakta ve oksijenin ayrılması hızlanır. (pH normal değeri olan 7.4'den aşağıya inince oksijen doygunluk eğrisi sağa kayar, 7.6'ya yükseldiğinde sola kayar)
- **CO₂'in etkisi (Bohr etkisi):** CO₂ arttığında oksihemoglobinden O₂'nin ayrıldığı gösterilmiş, bu etkileşime de **Bohr etkisi** denir.
- **2,3-Bisfosfoglisarat (BPG):** Hemoglobinin oksijene ilgisini azaltan allosterik bir modülatördür (Eğri sağa kayar).

BPG, eritrositlerde glikolizin bir ara ürünü olan 1,3-bisfosfogliserattan meydana gelir.



Birkaç saatten uzun süren hipoksik şartlarda kandaki 2,3-BPG miktarı çok artar ve yüksek konsantrasyonda bulunan 2,3-BPG hemoglobinle birleşerek, hemoglobinin O_2 'e karşı affinitesinde bir azalışa ve oksihemoglobinden O_2 'nin ayrılmasına neden olur. Dolayısıyla, düşük oksijen konsantrasyonunda dokuların yeterli oksijenlenmesini sağlar.

Her deoksihemoglobin tetramerinin tüm altbirimleri tarafından oluşturulan santral boşluğa bir molekül 2,3-BPG bağlanır.

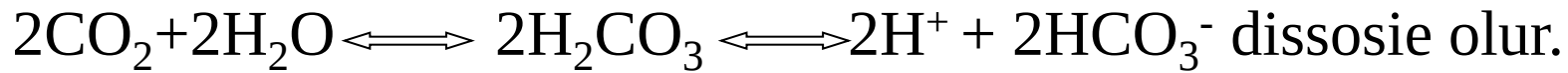


Hemoglobinin fonksiyonları

1. Oksijeni akciğerlerden periferik dokulara taşır.
2. Solunumla dışarı atılmak üzere, CO_2 ' in dokulardan akciğerlere taşınmasını kolaylaştırır.
3. Tampon görevi

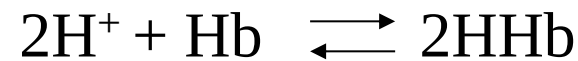
Dokularda:

- metabolizma esnasında meydana gelen ve kana geçen



Karbonik anhidraz

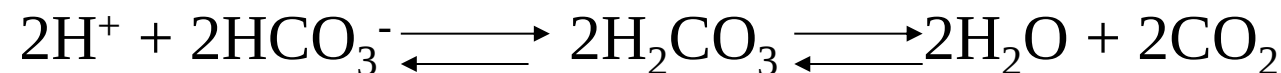
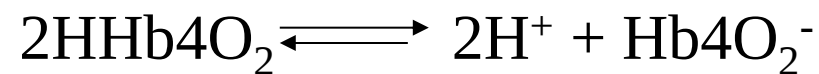
- Hb, bıraktığı 4O_2 molekülüne karşı 2 proton bağlar.



Akciğerlerde:

- Yüksek O_2 konsantrasyonunda, oksijenin deoksihemoglobin tarafından bağlanması protonların hemoglobinden ayrılmasını sağlar.

- Protonlar kan yolu ile dokulardan akciğerlere gelen bikarbonat iyonu ile birleşerek, karbonik asid oluşur. Karbonik anhidrazın etkisiyle, karbonik asitten oluşan CO_2 solunum havası ile dışarı atılır.



Karbonik anhidraz

Dokularda

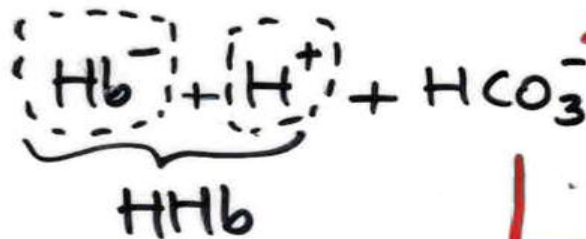


Kana geçer

KANDA

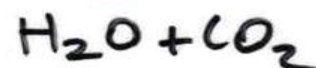
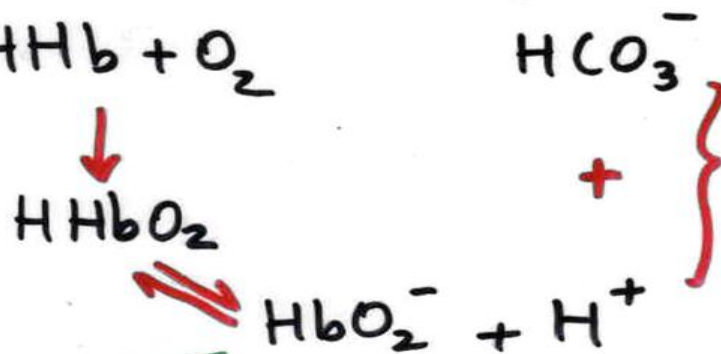
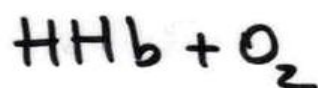


karbonik
anhidraz



Akciğerlere gider

AKCİĞER-
LERDE



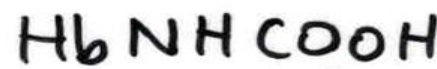
Dokulara
gider

solunumla
atılır

②



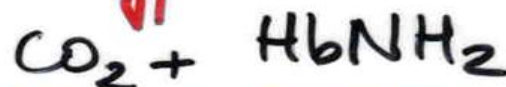
(Hb'deki
liz veya arginin
amino grubu)



Karbamino hemoglobin
(Karbhemoglobin)

Akciğerlere gider

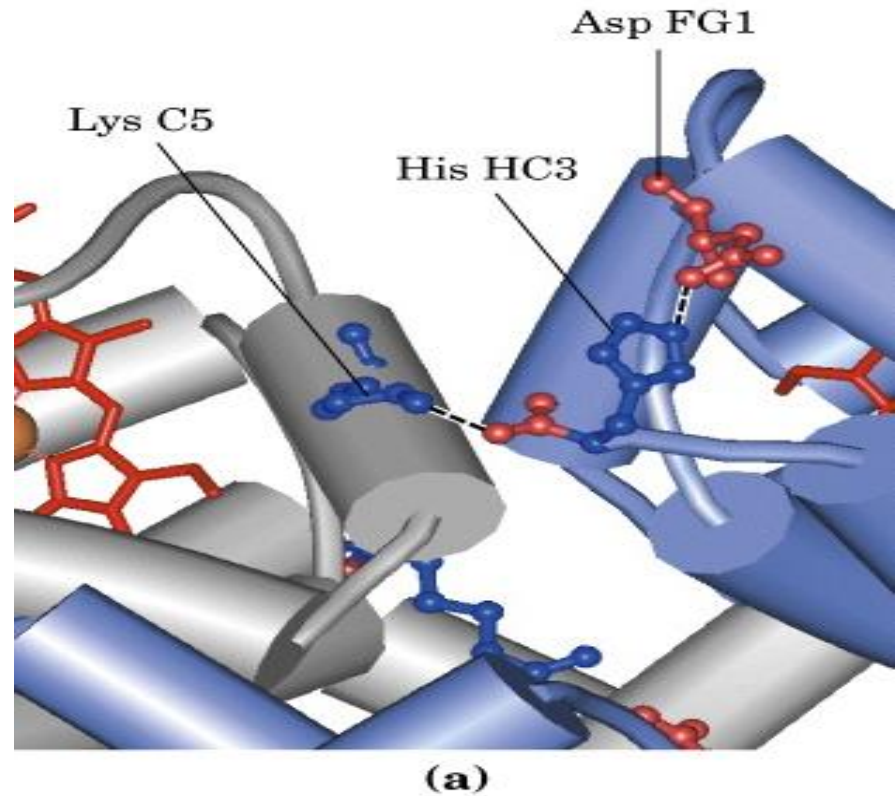
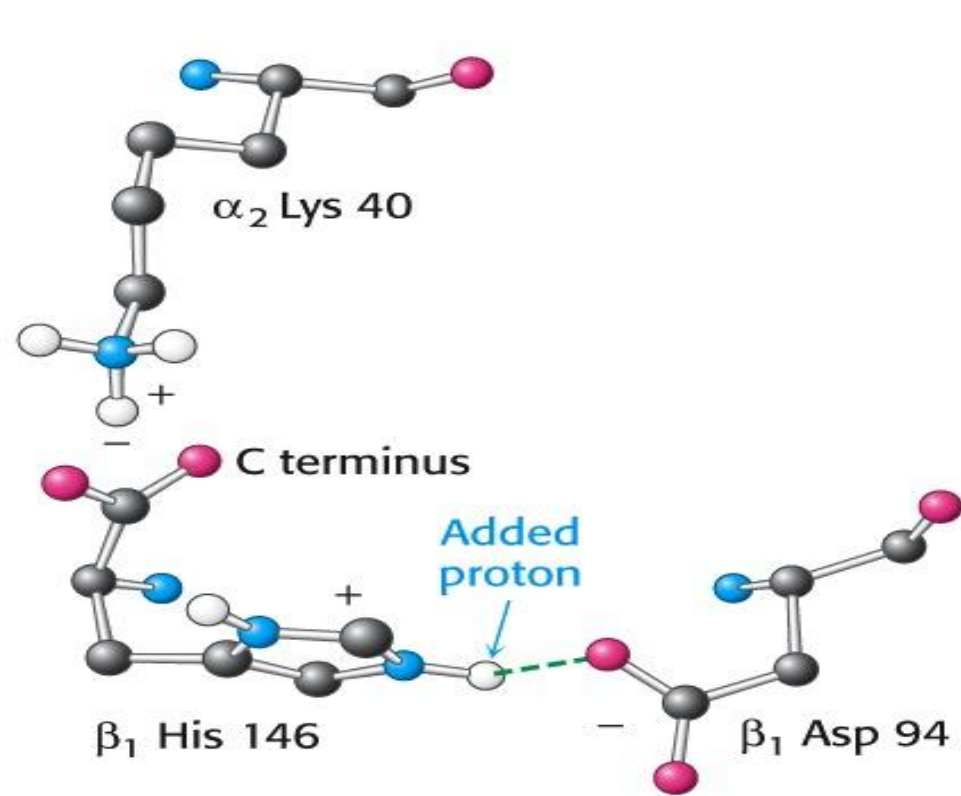
Akciğerlerde



solunumla
atılır

Hemoglobin kanın asid değerinin artışına karşı bir tampon görevi yapar.

Dokularda oluşan CO_2 önce karbonik aside, daha sonra $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ 'a ayrırır. HCO_3^- plazmayla taşınır. H^+ iyonları, hemoglobinde histidin imidazol azotuna bağlanır, böylece ortamın pH'ı da dengelenmiş olur.



Hemoglobin türleri

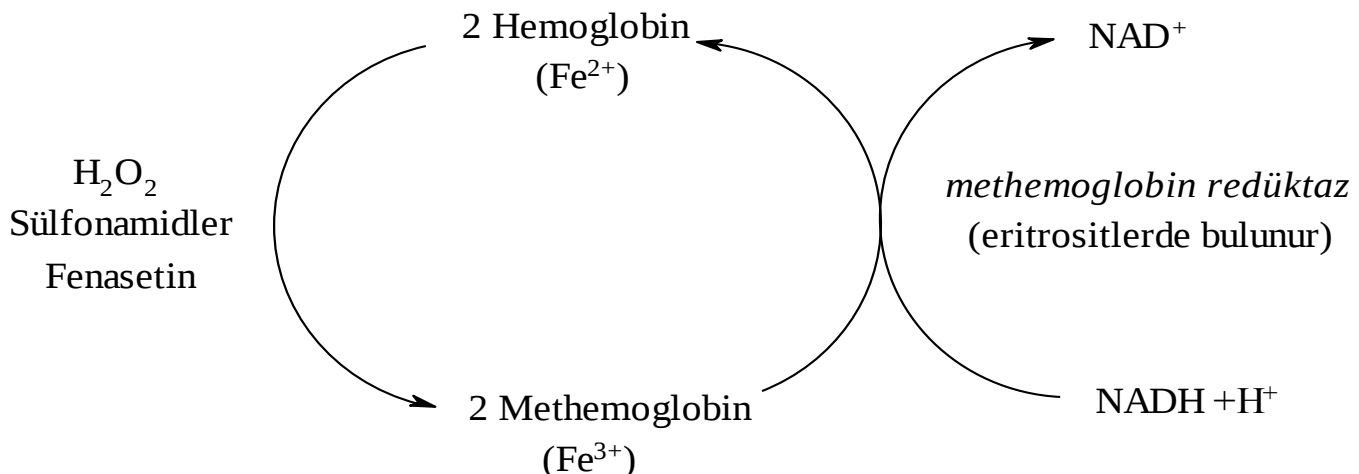
Karbaminohemoglobin: CO₂ nin hemoglobinin polipeptid zincirlerinin α -amino gruplarına bağlanması ile oluşur.

Karbonmonoksihemoglobin: CO ile birleşmiş hemoglobindir. CO'nin afinitesi, O₂'nin hemoglobine olan afinitesinden 250 kat daha fazladır. Fe⁺² nin 6. koordinasyon pozisyonuna hızla bağlanır ve oluşan COHb, oksihemoglobinden daha sabit bir bileşik olduğundan CO yerine O₂ geçemez ve oksijen eksikliği 6-7 dakikada ölümle sonuçlanır.



Soma faciası
13.5.2014

Methemoglobin: Fe ⁺³ içerir. O₂ bağlama yeteneği yok. Normalde, organizmada O₂ nin etkisiyle çok az miktarda (total hemoglobinin 1/200'i kadar) methemoglobin oluşur, fakat NADH'a bağlı methemoglobin redüktaz adlı enzim tarafından Hb'e indirgenir.



Sülfhemoglobin: Methemoglobini oluşturan droglar (nitritler, sulfonamidler, fenasetin) sülfhemoglobini de oluştururlar.

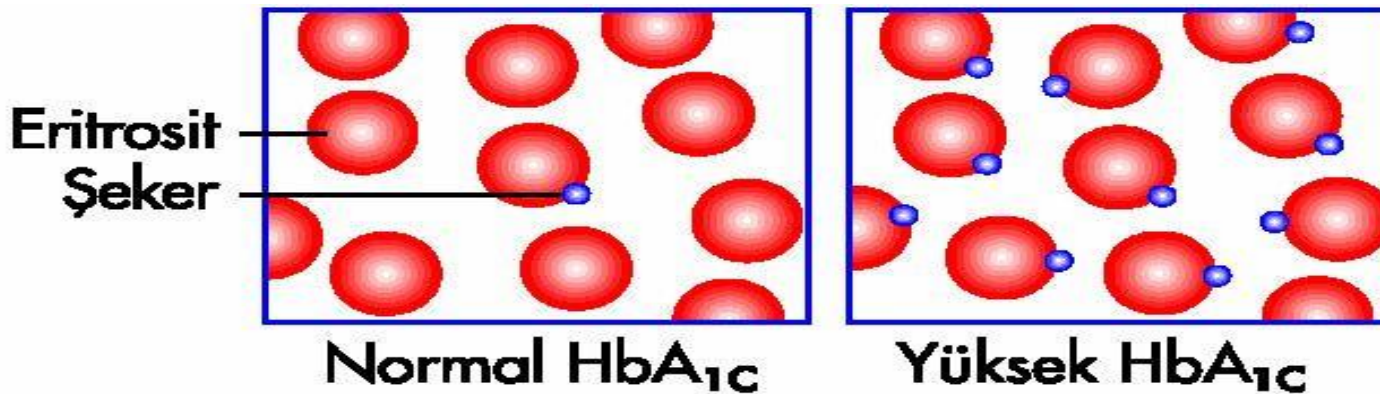
Ölümden sonra dokularda $\Rightarrow \text{H}_2\text{S} \Rightarrow \text{Hb}'\text{e}$ etkisiyle oluşur. (kadavrada yeşil lekeler!)

Glikozillenmiş hemoglobin (HbA_{1c})

Normal erişkinlerdeki HbA'nın % 6'sı β -zincirindeki NH_2 -terminal valine glukoz bağlanması ile glikozillenir. Oluşumu kandaki glukoz miktarına bağlıdır.

Glikozillenmiş hemoglobinin HbA_{1a} , HbA_{1b} , HbA_{1c} gibi çeşitleri vardır. Kanda en fazla bulunan HbA_{1c}'dir.

Bir alyuvarın yaşam süresi ortalama üç aydır. Bu nedenle HbA_{1c} son üç aydaki kan şekeri ortalamasını yansıtır. Diyabet tanı ve tedavisinde önemlidir.



Hemoglobin: Spektrumun sarı ve yeşil alanı arasında yaygın bir absorpsiyon bandı.
($\text{Fe}^{2+} - \text{H}_2\text{O}$)
(mavi-kırmızı)

Oksihemoglobin: Spektrumun yeşil ve sarı alanlarında iki absorpsiyon bandı
($\text{Fe}^{2+} - \text{O}_2$)
(kırık kırmızı)

Met hemoglobin: HHb $\xrightarrow[\text{iyonlar}]{\text{yükseltgen}}$ Met Hb
(Fe^{2+}) (klorat, nitrit, permanganat vb) (Fe^{3+})
(esmer kırmızı) asid, baz

Spektrumun yeşil, sarı, kırmızı alanlarında üç absorpsiyon bandı.

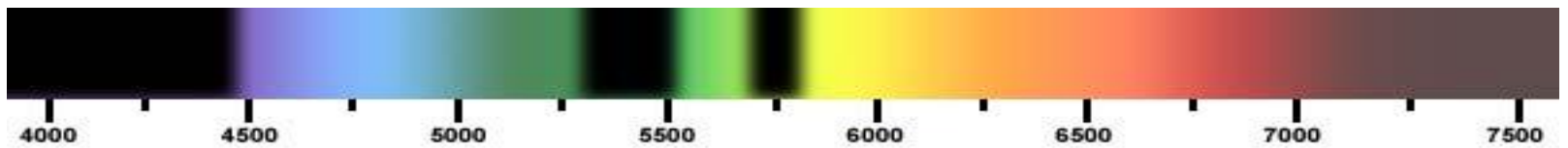
Met Hb 'de HEMİN bulunur



Karbon monoksit hemoglobin: HHb + CO $\xrightarrow{\text{Karbon monoksit hemoglobin}}$
(Karboksi hemoglobin)
(pembe-kırmızı)
CO molekülü H_2O yerine geçer

Spektrumun yeşil ve sarı alanları arasında iki absorpsiyon bandı

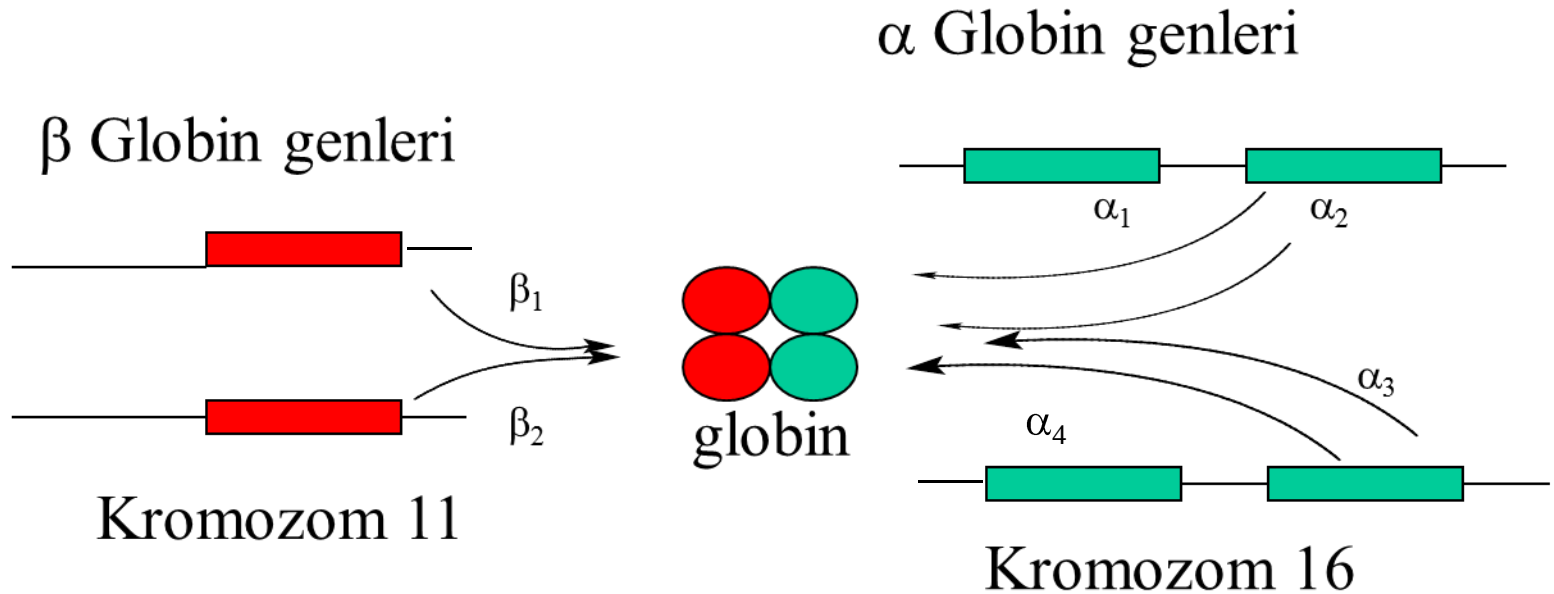
Sulf hemoglobin: HHb $\xrightarrow{\text{H}_2\text{S}}$ Sulfhemoglobin
(yeşil) (yeşil renklidir)



Oksihemoglobin

Hemoglobinopatiler

α veya β zincirlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar, hemoglobinin biyolojik fonksiyonunu etkileyebilir. Bu anormallikler, **hemoglobinopati** adıyla anılan en yaygın genetik hastalık grubunu oluşturur.



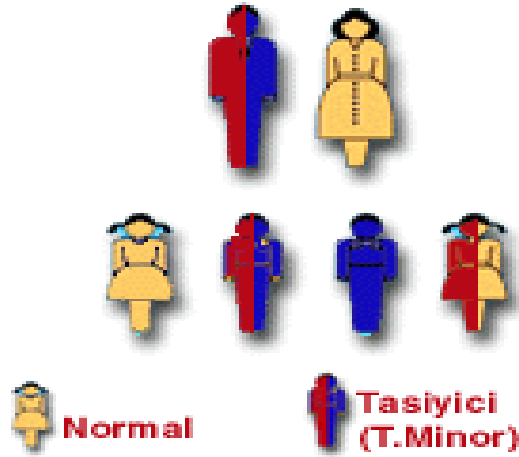
□ **Gen ifade edilisinde değişme** - α veya β zinciri genlerinden biri eksikse veya ekspresyonunda bozukluk varsa, o zincir yapılamaz. Geni normal olan diğer zincirin sentezi kompensasyon amacıyla artar. Bu bozukluk **Talasemi (Thalassemia)** adıyla anılır.

Akdeniz çevresinde sık görölmesi nedeniyle, adı Thalassa: Deniz sözcüğünden türetilmiştir.

Kalıtsal, hipokrom, mikrositer bir hemolitik anemidir.

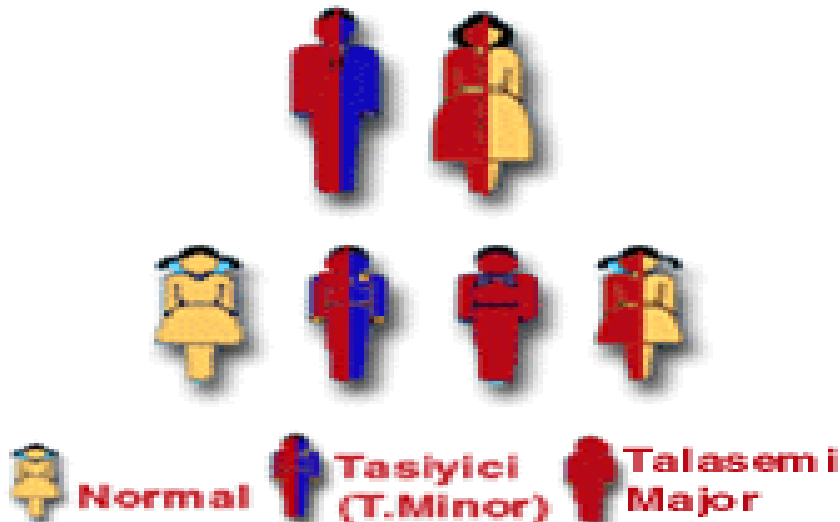
- **Thalassemia minor** (heterozigotlar) - klinik olarak asemptomatiktir.

Kromozom çiftlerinden yalnız biri hastalık karakterini taşımaktadır, diğeri yeteri kadar polipeptid zinciri yapımını sağlar.



Anne ve babadan sadece biri talasemi taşıyıcısı (talasemi Minör) ise doğacak çocuklarının taşıyıcı olma olasılığı % 50 dir. Talasemi major olma olasılıkları ise yoktur.

- **Thalassemia major** (homozigotlar) – polipeptid zincirlerinden birisinde önemli bir azalma olduğundan bunun yerine diğeri polipeptid zincirlerinin yapımı artar.



Hem anne hem de baba Akdeniz Anemisi taşıyıcısı (talasemi Minör) ise doğacak çocukların talasemi major olma olasılığı % 25, taşıyıcı olma olasılığı % 50 olacaktır. Ancak % 25 olasılıkla çocuk normal olacaktır.

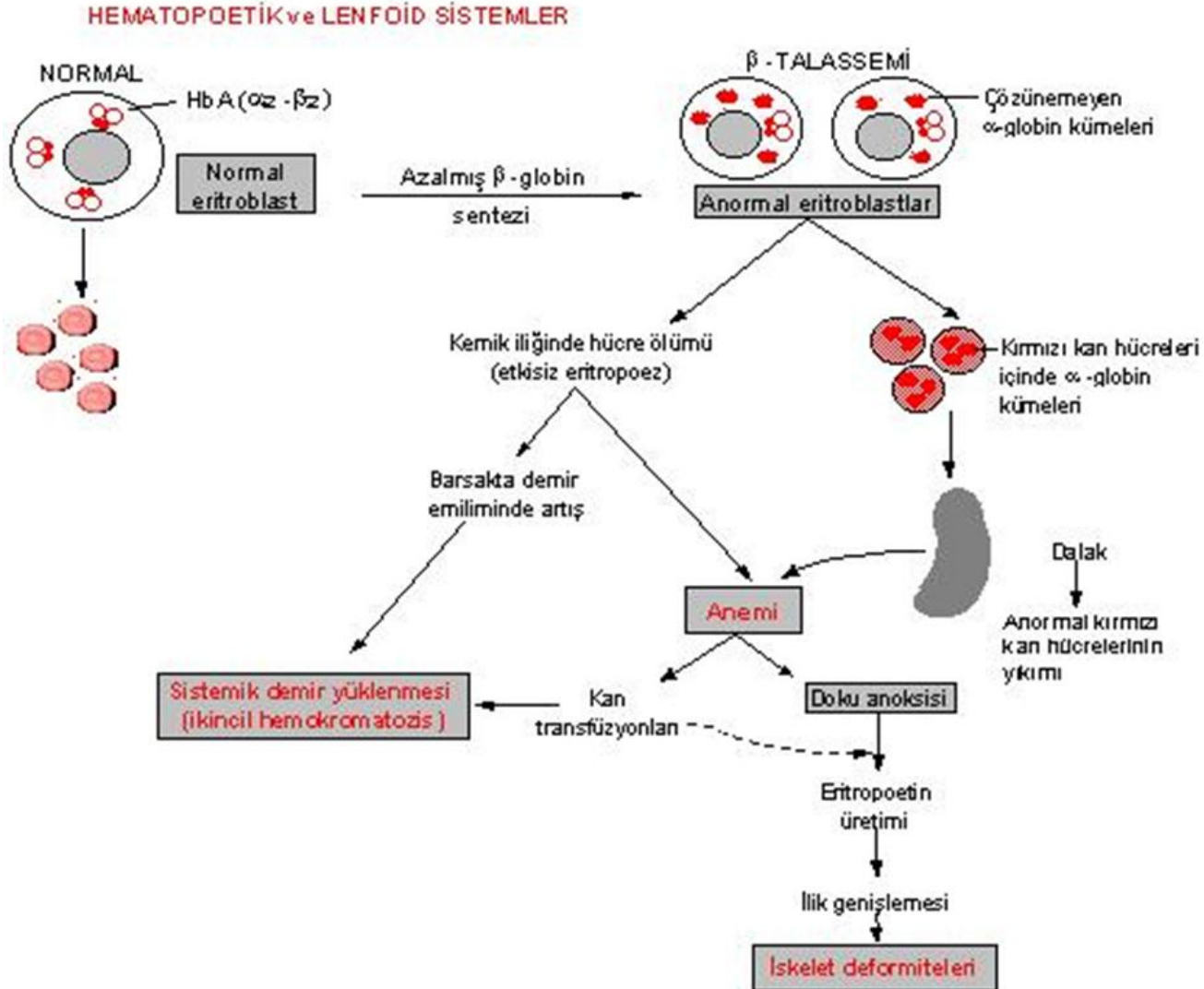
α -Talasemi - α -zinciri sentezinin azalması

Hb H (β_4)

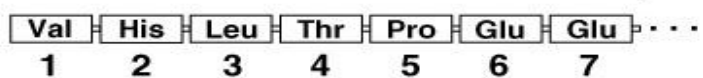
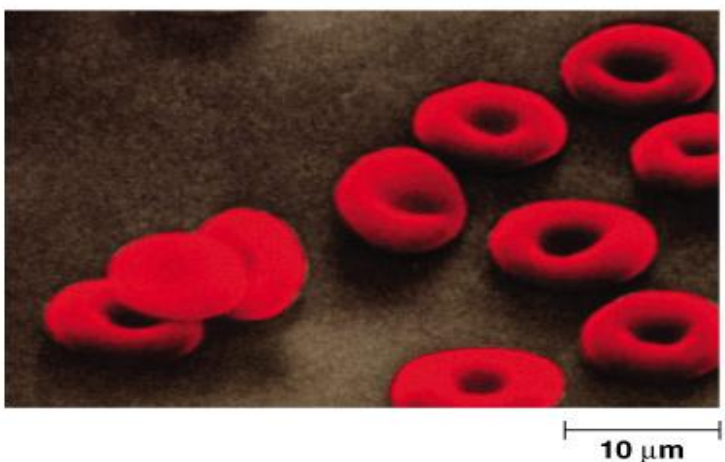
Hb Bart (γ_4) - Hidrops fetalis; α -Talasemi major (homozigotlar)

β -Talasemi - β -zinciri sentezinin azalması

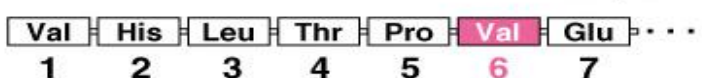
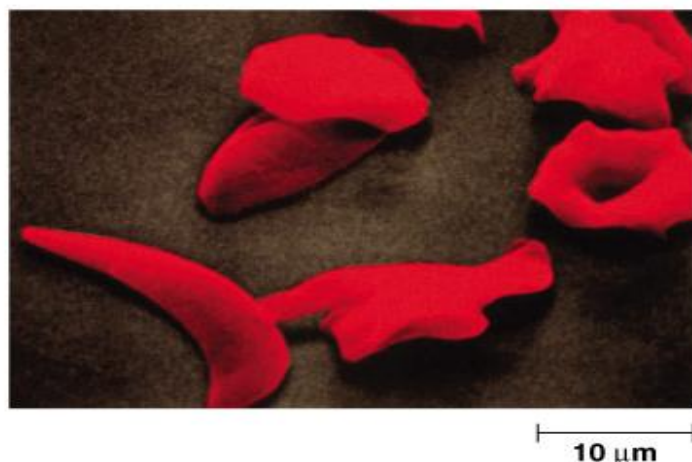
Cooley anemisi; β -Talasemi major-ağır hipokrom anemi



□ **Amino asit dizilişinde değişme:** En sık rastlanan hemoglobinopati olan **Orak hücre anemisi** bu grupta yer alır. β zincirinde 6. sıradaki glutamik asit yerine valin geçmiştir. Mutant hemoglobin, ingilizce orak anlamına gelen ‘sickle’ kelimesinin ‘S’ harfiyle gösterilir.



(a) Normal red blood cells and the primary structure of normal hemoglobin

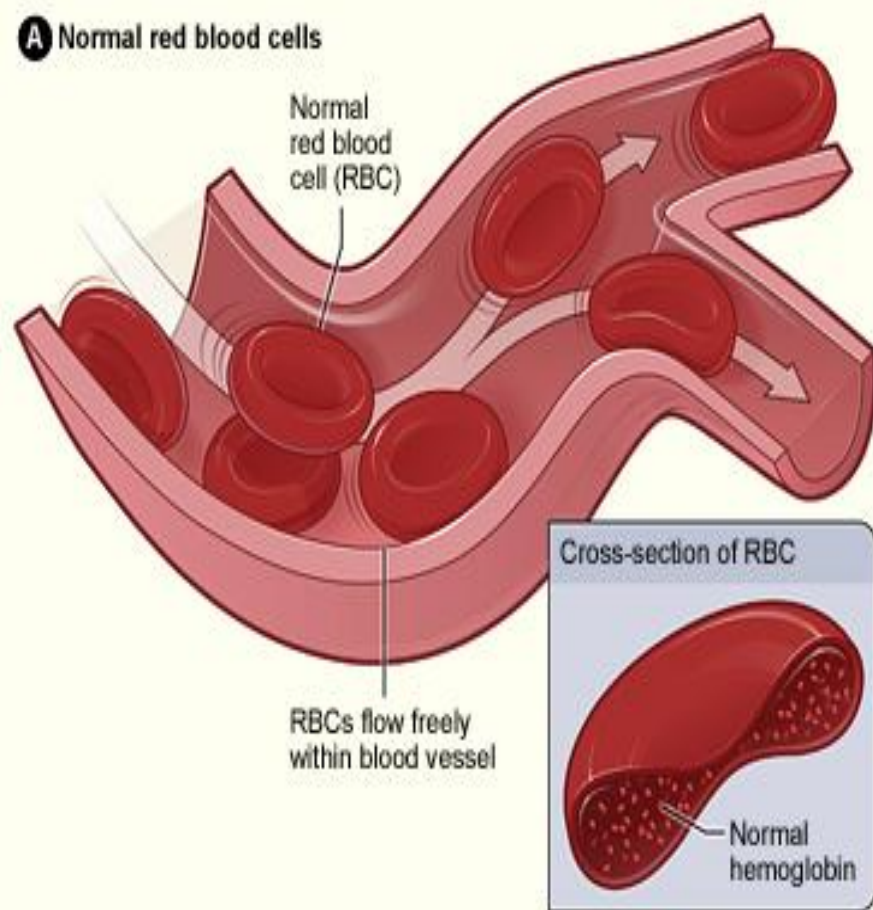


(b) Sickled red blood cells and the primary structure of sickle-cell hemoglobin

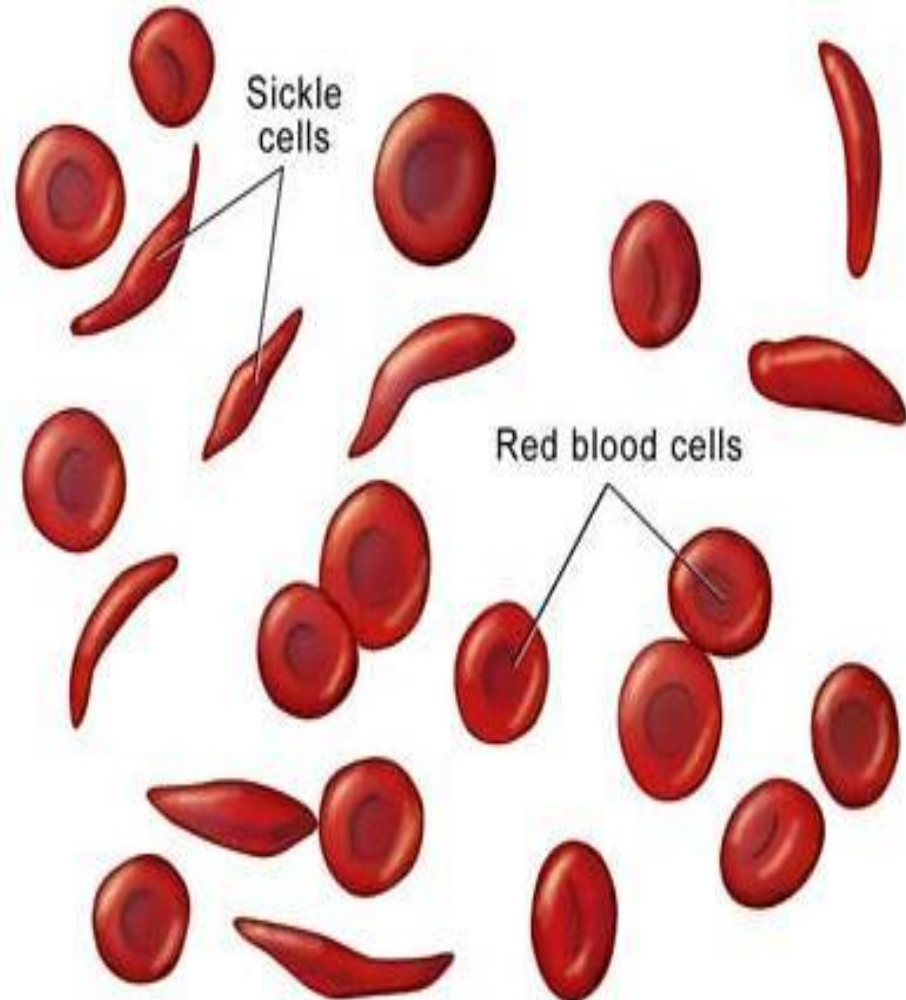
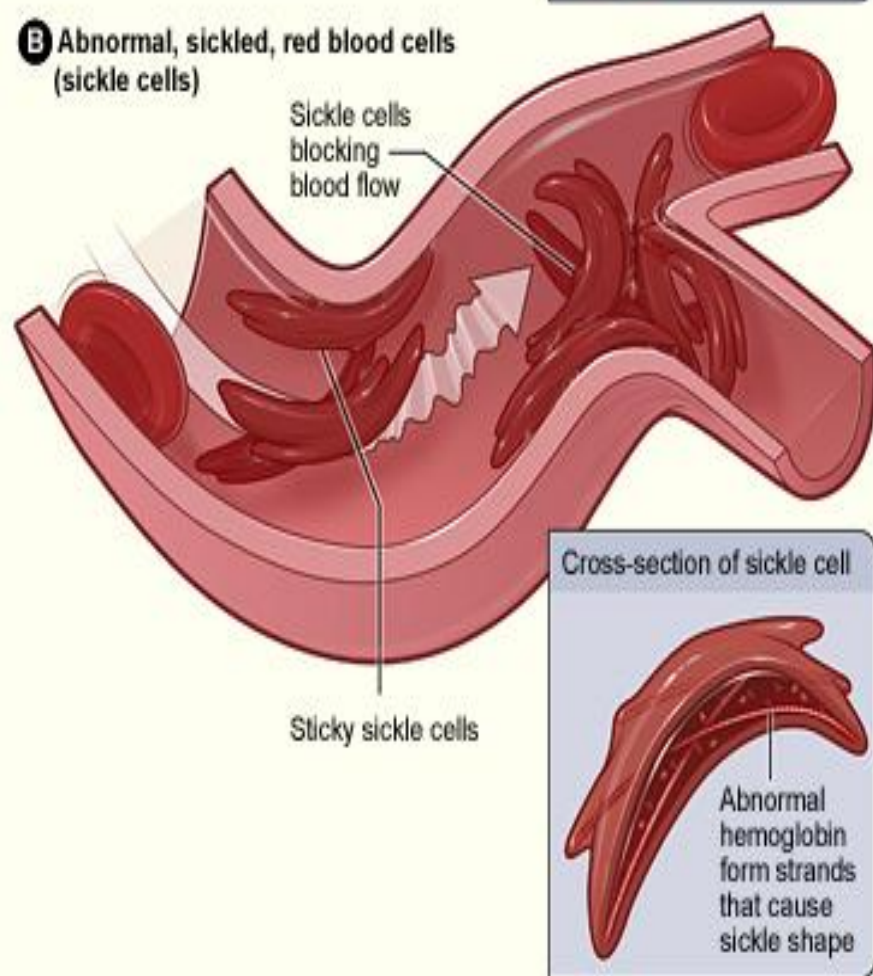
Deoksijene olduğunda, Hb S polimerize olur ve uzun çubuk şeklini alarak, eritrositin bikonkav biçiminden orak şekline değişimi gerçekleşir.

Orak hücreleri küçük kan damarlarını tıkayarak bazı organların ya da dokuların yeterli oksijen almasını engeller. Bu durum, şiddetli ağrı ataklarına neden olabilir (orak hücre krizi).

A Normal red blood cells



B Abnormal, sickled, red blood cells (sickle cells)



Normal red blood cell



Sickled red blood cell

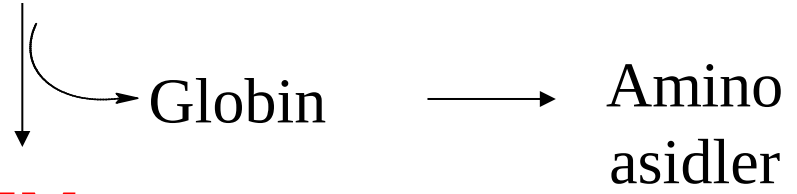
Hemoglobinin yıkılışı

- Hb, eritrositlerin kemik iliğinden dolaşıma geçişinden 120-130 gün sonra, retiküloendotelyal sistem hücrelerinde (dalak, karaciğer ve özellikle kemik iliğinde) yıkılır.
- Erişkin bir insanda, fizyolojik şartlar altında, her saat $1-2 \times 10^8$ (100-200 milyon) eritrosit yıkılır. (70 kg insanda 6 g hemoglobin)

R
et
ik
ul
o
e
n
d
ot
el
y
al

si
st
e
m

Hemoglobin



HEM

Hem oksijenaz

NADPH + O₂

transferrin

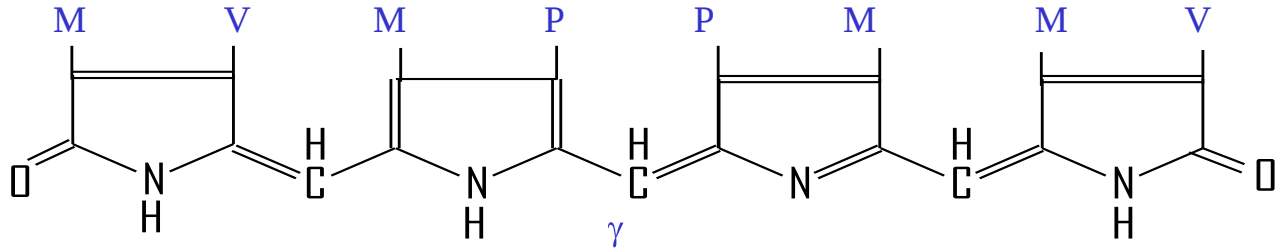
CO + Fe⁺³ + NADP⁺

Kemik iliği
hemopoez

Ferritin (k.c.)

miyoglobin

hemosiderin

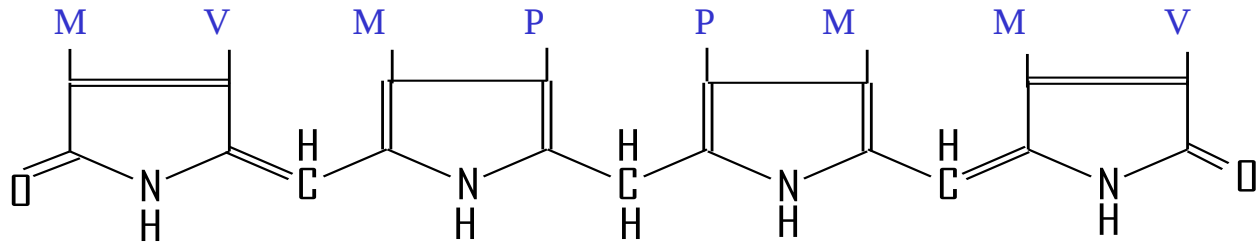


Biliverdin

NADPH

Biliverdin redüktaz

NADP⁺



Bilirubin



K
A
N

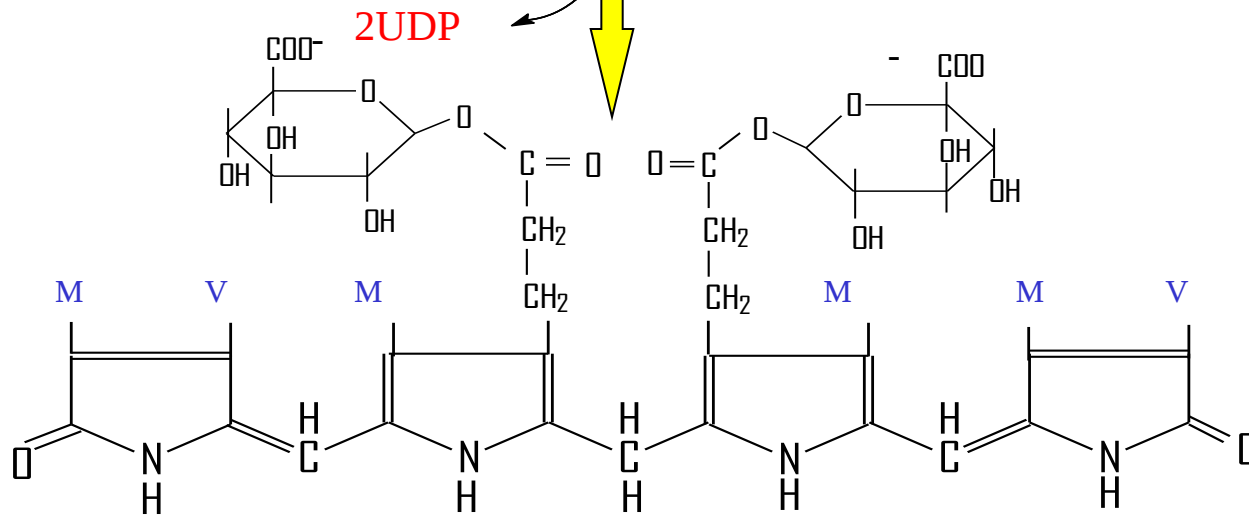
Serum albumin

Bilirubin – albumin
(Serbest bilirubin)

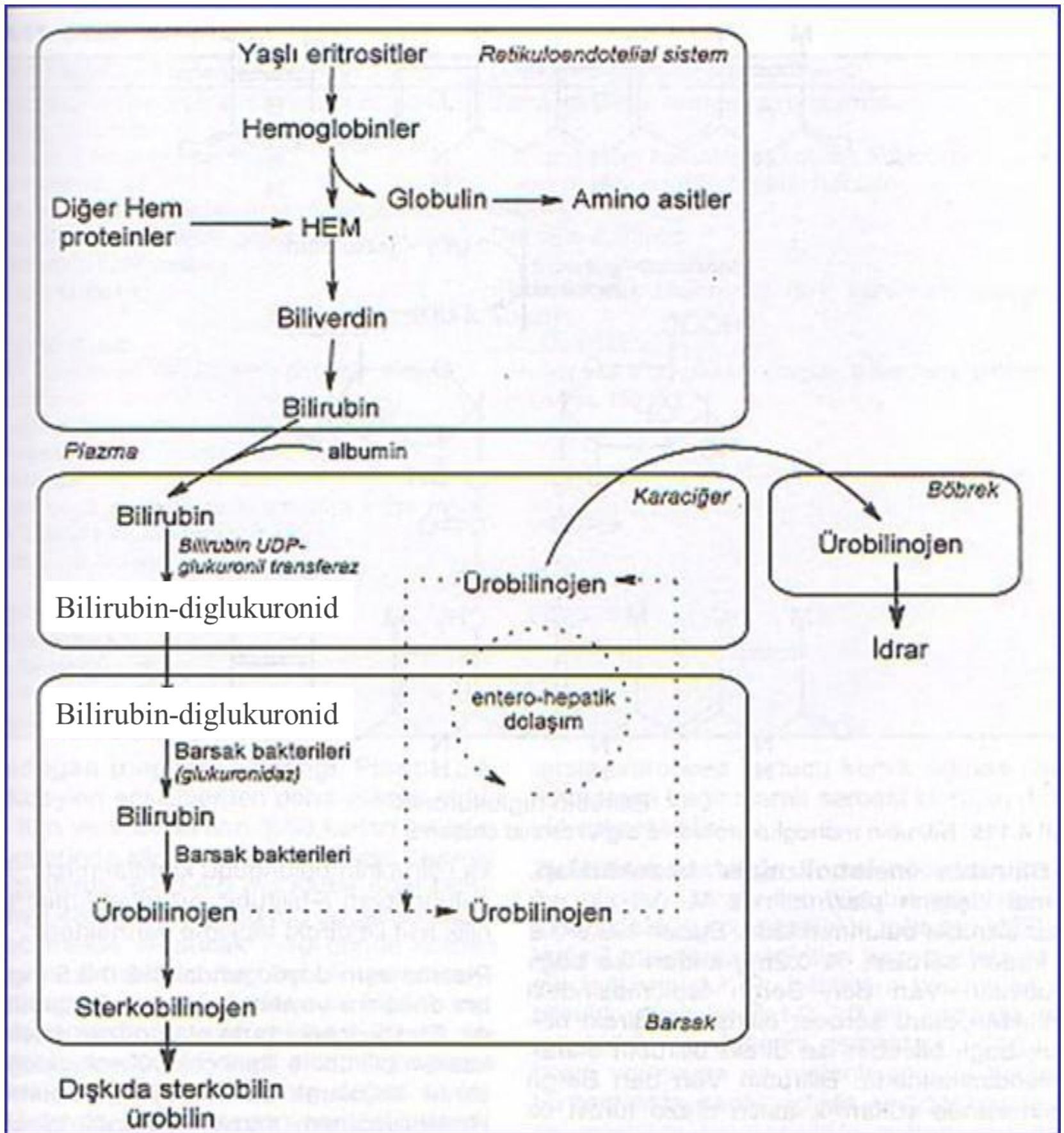
K
A
R
A
C
İ
Ğ
E
R

Bilirubin UDP- glukuronil
transferaz

2 UDP Glukuronat



(Konjuge bilirubin)



BİLİRUBİN

Serumda iki tip bilirubin bulunur:

Serbest (ankonjuge= indirekt) ve **bağlı** (konjuge=direkt) bilirubin

Direkt ve indirekt bilirubin terimleri serumda bilirubin ölçümü için kullanılan **Van den Bergh** reaksiyonuna dayanır.

Bu reaksiyonda, bilirubin sülfanilik asidin diazo türevi ile reaksiyona girerek kolorimetrik olarak ölçülebilen pembe-kırmızı renkli bileşikler oluşturur. Konjuge bilirubin suda çözündüğünden kolaylıkla reaksiyona girerken, serbest bilirubin suda çözünmediğinden ancak etanol, metanol, dimetilsülfoksit gibi organik çözücüler kullanıldığında bu reaksiyonu verir.

Serbest bilirubin suda çözünmediğinden, idrara geçmez. İdrarda saptanan bilirubin hidrofilik olan konjuge bilirubindir. **Normalde yok!**

Normal değerler (Serumda): % 0.3-1.0 mg total bilirubin

Serbest bilirubin : 0.3-0.8 mg/dl

Bağlı bilirubin : < 0.2 mg/dl

	Bağlı (direkt)	Serbest (indirekt)
Yapı	Bilirubin diglukuronat	Bilirubin
Suda erirlik	+	-
Alkolde	+	+
Beyin dokusuna ilgisi	düşük	Çok fazla
İdrara geçme	+	-
Van den Bergh reaksiyonu	direkt	indirekt

Bilirubin Metabolizması Bozuklukları



Sarılık (ikter) bilirubin birikimine bağlı olarak deride ve skleradaki sarımsı renk değişikliğidir.

Serumda total bilirubin düzeyi 1 mg/dL' nin üzerine çıktığında, bu durum **hiperbilirubinemi** olarak adlandırılır. 2-2.5 mg/dL'yi aştığında ise deri, sklera ve diğer dokulara geçer ve 'sarılık' meydana gelir.

Sarılıklar, patolojinin kökenine göre;

1. Prehepatik (karaciğer öncesi, hemolitik) sarılık
2. Hepatik sarılık
3. Posthepatik sarılık (karaciğer sonrası, obstrüktif ikter=tıkanma sarılığı)

diye sınıflandırılır.

1. Prehepatik (karaciğer öncesi, hemolitik) sarılık

Nedeni – Hemoliz, İdrarda bilirubin yok!

2. Hepatik sarılık

Nedeni –hepatosit fonksiyon bozukluğu

Bilirubinin karaciğere alınması, konjugasyonu
veya safraya atılım basamaklarında defekt

Yenidoğan sarılığı: UDP-glukuronil transferaz
düzeyleri düşüktür.

Serbest bilirubin düzeyleri 5-10 mg/dL, tedavi fototerapi (**mavi ışık**)

% 20-25 mg/dL değerini aşarsa (prematüre doğarlarda), bilirubin kan
beyin bariyerini geçer, beyinde birikir → **Bilirubin ensefalopati** veya
kernikterus (nörolojik sekeller ve ölüm)

Gilbert sendromu (Bilirubinin karaciğere alınması yetersiz)

Crigler-Najjar sendromu (UDP-glukuronil transferaz yokluğu, eksikliği)

Dubin-Johnson ve Rotor sendromları (Safraya atılım bozuk)

Hepatit ve siroz



3. Posthepatik sarılık (karaciğer sonrası, obstrüktif ikter=tıkanma sarılığı)

Nedeni – Safra kanalının tıkanması , idrarda bilirubin (+)