

## BİR OLGU NEDENİYLE DUBİN - JOHNSON SENDROMU

Dr. Ahmet YILDIZ (x)  
Dr. Hasan GÖK (xx)  
Dr. Lütfi GÖKMEN (xx)  
Dr. M. Yasin YÜCER (xx)  
Dr. Mecit Süerdem

### ÖZET:

*Kronik idiopatik sarılık adı da verilen, metabolize olan bilirübinin safra kanil- küllerine atılamaması sonucunda ortaya çıkan Dubin-johnson sendromu; nadir, kronik, benign seyirli, otozomal dominant geçiş, gösteren heredo-familyal bir hastalıktır. Nadir rastlanması nedeniyle; kliniğimizde tanı konan Dubin-johnson sendrom- lu bir vakanın bulguları, aynı konudaki literatür verileriyle tartışıldı.*

### GİRİŞ:

Dubin johnson sendromu nadir görülen, kronik intermittant sarılıkla seyreden, otozomal dominant geçiş gösteren heredo-familyal bir hastalıktır (1,2,3).

Hiperbilirübinemi herhangi bir yaşta başlayabilirse de, genellikle genç yaşlar da ortaya çıkar. Kanda daha çok artan bilirübin türü konjuge (direkt) bilirübin- dir. Direkt bilirübin seviyesi % 3-10 mg arasında değişmekle beraber, genelde % 5 mg'ın altında seyreder. Kan direkt bilirübin düzeyine bağlı olarak idrarda bilirübin gözlenir (1,4).

Hastalık uzun süre gizli ve asemptomatik olarak seyredebilir. Hastalığın ilk ortaya çıkışı çoğu zaman fiziki ve ruhi stressler veya ağır enfeksiyonlar sonucu olmaktadır. Semptom veren hastalarda, özellikle sağ hipokondriumda lokalize künt özellikte ağrı, anoreksi, pirozis gibi dispeptik şikayetler oluşur (2,5,6). Çoğu vakalarda karaciğer az ölçüde büyür, vakaların yaklaşık % 20'sinde karaciğerde değişik ölçüde hassasiyet vardır (1,2,5).

---

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (Doç.Dr.)

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlileri.

Bu hastalıkta karaciğer iğne biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesinde, hepatositler içinde belirgin ölçüde koyu kahve renkli pigmentin varlığı karakteristiktir (4,6,7). Bu pigment nedeniyle biyopsi materyelleri makroskopik olarak çoğu kez siyah renkte görülür (6).

Dubin-johnson sendromundaki fonksiyonel bozukluk karaciğerin, kolesistografide kullanılan ilaçların, kolefilik boyaların, epinefrin metabolitlerinin, porfirinler ve konjuge bilirübin gibi organik anyonların ekskresyon yeteneğinde azalma ile karakterizedir. Bu nedenle de hastaların kanında konjuge bilirübin miktarı artar ve idrarla da bilirübin atılır (1,3,5,6,7).

Dubin-johnson sendromunda karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin bir bozukluk yoktur. Alkalen fosfataz normaldir. BSP testi aşikar ölçüde bozuktur. Bu hastalıkta, 120. dakikada saptanan değer, 45. dakikada saptanan değerden fazladır (3,5,7,8,9).

### VAK'A TAKDİMİ:

F.K. adında 21 yaşında, erkek bir hasta P.N. 13117/13129.

Gözlerinde ve cildindeki sarılık, bulantı, kusma, halsizlik ve idrarının çay renginde gelmesi şikâyetleri ile Ağrı ilinden müracaat eden hasta kliniğimize yatırıldı.

Hikâyesi: Onyediy yaşına kadar önemli bir şikâyetinin olmadığını, o tarihlerde idrarının çay renginde gelmeye başladığını, zaman zaman halsizliğinin olduğunu ve gözlerinde sarılık meydana geldiğini belirten hasta, bu şikâyetlerle daha önce müracaat ettiği hekimin kendisine bazı vitamin ilaçlarının verildiğini, bu ilaçlarla bir hafta içinde şikâyetlerinin kaybolduğunu bildirdi. Bir yıl sonra aynı şikâyetlerinin başladığını, 2 hafta devam ettikten sonra kendiliğinden bu şikâyetlerinin geçtiğini ifade eden hasta, müracaatından yaklaşık bir ay kadar önce yeniden bu şikâyetlerinin meydana gelmesi ve devam etmesi üzerine müracaatla kliniğimize tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı.

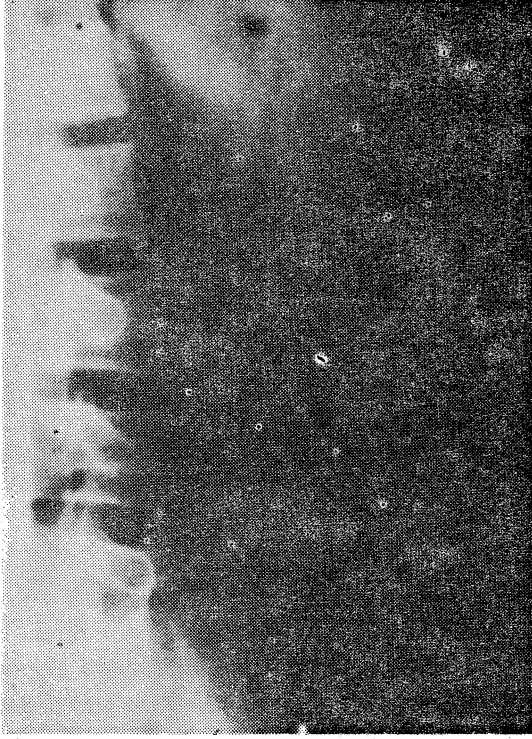
Öz ve soy Geçmişi: Herhangi bir özellik arzetmiyordu.

Fizik Muayene: Skleralar ve cilt ikterik görünümde, kosta kenarını 3-4 cm kadar geçen üzeri düz, ağrısız, kenarları künt hepatomegali, kosta kenarını 3-4 cm geçen üzeri düz künt kenarlı splenomegali mevcuttu.

Laboratuvar Bulguları: İdrar dansitesi normal, protein, şeker yok, bilirübin ve ürobilinojen mevcut, idrar mikroskopisinde özellik yoktu. Hematolojik bulguları normal, karaciğer fonksiyon testleri ve alkalen fosfataz normal değerlerde, kan bilirübin düzeyi geldiğinde total 39.4 % mg, direkt 23.8 % mg, sonradan total 16.4 % mg, direkt 9.6 % mg daha sonra da total 4.5 % mg, direkt 2.7 % mg bulundu. Taburcu olmadan önceki değeri total 2.7 % mg, direkt 0.8 % mg idi. BSP 45.

dakikada % 12 olarak bulundu. Kanama testleri Coombs testi, alfa fetö protein, gaitada parazit ve amip negatif idi.

Karaciğer iğne biyopsisinde santral ven çevresindeki hepatositlerde safra pigmenti birikimi gözlemlendi. Yapılan drip infüzyonlu kolesistografik incelemede duktus koledokusun genişlediği fakat kesenin vizüalize olmadığı görüldü (Resim 1-2).

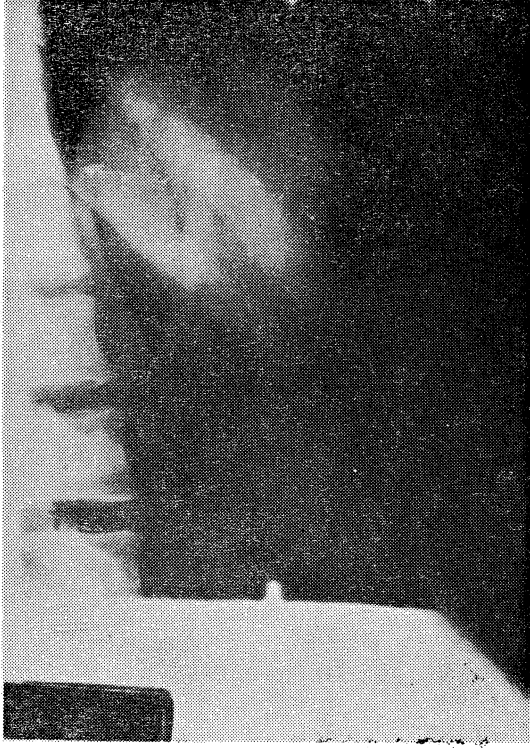


Resim- 1: Oral holerizto,graftiden sonra

Tüm bu bulgular değerlendirilerek hastaya Dubin-johnson sendromu tanısı konuldu.

#### TARTIŞMA:

Dubin-johnson sendromu heredo-familyal bir hastalık olmasına karşın, semptomlar genellikle genç yaşlarda ortaya çıkar. Bununla beraber hastalık herhangi bir yaşta da başlayabilir (1,6,7,8). Konu ile ilgili bir yayında neonatal devrede görülen 3 vaka bildirilmiştir (9).



Resim- 2: Driple infuzyonlu IV holesistografiden sonra

Dubin-johnson sendromunda karaciğer tarafından metabolize edilen bilirubinün bilirubinmeyen bir nedenle intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarına atılmaması söz konusudur. Bu nedenle de kanda daha çok direkt bilirubin fraksiyonunda artış olmaktadır. Bu hastalarda yalnız bilirubinün karaciğer yoluyla atılışında değil, daha birçok maddenin atılışında bozukluk-veya yetersizlik vardır (3, 7,9,10). Serum bilirubinün oranı hakkında çeşitli görüşler olmasına rağmen bu sendromda direkt bilirubin oranı totalin % 50-70'i arasındadır.

Vakamızın total bilirubin değeri geldiğinde 39.4 % mg idi. Bunun 23.8 % mg'ını direkt bilirubin oluşturuyordu. Oran yaklaşık % 60 olarak belirlendi.

Vakaların ortalama kan bilirubin düzeyi total-olarak kimi yazarlara göre, % 3-10 mg, kimi yazarlara göre ise % 3-24 mg arasında değiştiği belirtilmektedir (6,7,10). Vakamızda total bilirubin % 3-39 arasında değişiklik göstermiştir.

Dubin-johnson sendromlu vakalarda kronik seyirli ve intermittantdır. Hastalık çoğu zaman vakamızda olduğu gibi spontan remisyonlar ve progresyonlar gösterir. Vakamızda da-hastalık 17 yaşında iken belirgin hale gelmiş ve çeşitli aralıklarla bugüne değin sürmüştür.

Dubin-johnson sendromu vakalarında karaciğer fonksiyon testleri ve alkalen fosfataz normaldir. BSP testi bozuktur. Özellikle 120. dakikada elde edilen değer, 45. dakikada saptanan değerden yüksektir (ikinci bir yükselme (3,5,7,9). Bunun nedeni konjuge olmuş boya maddelerinin karaciğerde bir süre tutulduktan sonra geri verilidir. Bu ise hepatik ekskresyonun maksimum transportundaki defekti yansıtır (7). Vakamızda uygulanan karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda saptanmıştır. BSP testinin 45 dakikalık sonucu ise % 12 olarak belirlendi. Bilindiği gibi karaciğer hücresi tarafından tutulan BSP'nin büyük bir bölümü hücre içinde glutathione ile birleşir, glutathione'nın sulfhydryl grubu bu boya bileşiği ile reaksiyona girerek sonuçta BSP-cysteinly glycine ve BSP-cysteine gibi birçok konjuge madde oluşur. Konjuge olmuş BSP bileşikleri ise intrahepatik kanaliküler membranlardan daha kolayca geçerek daha fazla miktarda safra pigmentinde bulunurlar. Bu durum günümüze değin tam olarak açıklanamamıştır (11,12).

Hastaların karaciğer biyopsi spesmenlerinin makroskopik olarak siyah renkte olduğu, mikroskopik olarak da özellikle santrilobüler alanlardaki hepatositler de koyu kahve renkte pigment birikiminin olduğu görülür. Bu pigmentin kaynağı konusunda çeşitli görüşler vardır. Arias, bunun melanin yapısında olduğunu, epinefrin metabolitlerinin ekskresyonlarının bozulması ve birikmesi sonucu meydana geldiğini bildirmiştir (3). Swartz ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmalarda bu pigmentin melanin olmadığını, akut hepatit seyrinde idrarla ekskrete edildiğini, diğer hastalıkların hiçbirinde karaciğer ve idrarda tesbit edilmediğini belirtmektedirler. Bunun dışında yapılan diğer bazı çalışmalarda da Dubin-johnson sendromunda karaciğer hücrelerinde biriken pigmentin, mutasyona uğramış Corriedale koyunlarındaki pigmente çok benzediği bildirilmektedir (1,5,7,8,11,12,13). Vakamızın karaciğer iğne biyopsisinin histopatolojik incelenmesinde özellikle santral ven çevresindeki hepatositlerde safra pigment birikiminin gözleendiği rapor edilmiştir.

Normalde idrarla atılan coproporfirinin % 35'i coproporfirin-1 tipindedir. Dubin-johnson sendromlu vakalarda bu oran % 80 olarak bulunmuştur. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir (11,13). Kondo ve arkadaşları Dubin-johnson lu vakalara ve taşıyıcı olan normal vakalara delta amino lavulinik asit vererek üriner porfirin salınımını ve kan bilirübin düzeylerini ölçmüş, taşıyıcılarda üriner coproporfirin-3 salınımında fazla bir artışın olduğunu, buna karşın Dubin-johnson sendromlu vakalarda bu artışın çok hafif olduğunu tesbit etmişlerdir (6). Bu çalışmalar sonucunda Dubin-johnson sendromlu vakalarda karaciğer hücrelerinde coproporfirin transportunda bozukluk olduğu görüşü ortaya atılmıştır (6,9,10).

Dubin-johnson sendromu vakalarında iodopanoic asidin atılımında bozukluk olduğundan kolesistografik tetkiklerde, safra kesesinin-görülür hale getirilemediği belirtilmektedir. Vakamızın oral ve intravenöz drip infüzyonlu kolestis-tografik tetkiklerinde safra kesesinin vizüalize olmadığı gözlenmiştir (Resim 1-2).

Dubin-johnson sendromlu kadın hastalar oral kontraseptif aldıklarında veya gebe kaldıklarında, daha önce sadece biyokimyasal olarak tesbit edilebilen bilirubinemileri aşikar hale gelebilir. Ancak bu gibi hastaların ilacı kesildikten ya da gebelikleri sona erdikten sonra kan bilirubin düzeyi tekrar azalma gösterir (5).

Kawasaki ve arkadaşları konu ile ilgili yaptıkları araştırmalarda Dubin-johnson sendromlu hastalarda plazma indirekt bilirubin kinetiğinin ve hepatik klirensinin azaldığını göstermişlerdir (9).

Dubin-johnson sendromunun en çok karıştığı hastalık Rotor-Schift sendromudur. Bu hastalık Dubin-johnson sendromunun bir varyantı olarak kabul edilir. Birçok yönden aralarında benzerlikler vardır. Karaciğer biyopsisinde pigment birikiminin olmayışı ve kolesistografik tetkiklerde safra kesesi ve ana safra yollarının görülür hale getirilebilmesiyle Dubin-johnson sendromundan ayrıcalık gösterir. Schever ve Williams gibi bazı araştırmacılar bu iki sendromun birbirinden ayrılmasının gereksiz olduğu görüşünü belirtmektedirler (8).

Dubin-johnson sendromunun iyi seyirli, kronik bir hastalık olduğu, özel bir tedavi yönteminin olmadığı, gereksiz ilaç kullanımının ve gereksiz cerrahi girişimlerin hastalığın şiddetini artırıcı nitelikte etki gösterdiklerinin bilinmesinin hastayı takip yönünden yararlı olacağı kanısındayız.

## SUMMARY

### Dubin-johnson Syndrome

D.J.S, which is also called chronic idiopathic jaundice, is developed as a result on not metabolised bilirubin into bile canaliculi, is a chronic and benign disease, which shows hereditary dominant transition.

Since it is rarely seen the cilinical findings of a case which is diagnosed as D.j.S. in our clinic, was discussed with the literature data about the same disease.

## KAYNAKLAR:

- 1 Isselbacher, K. J. ve ark.: Harrison's, Principles of Internal Medicine. 9 th ed. Mc Graw Hill Book Campony, Tokyo 1980, p. 1455-1457.
- 2- Berkow, R.: The merck manual of diagnosis and therapy. 13 th. ed. Merck sharp and Dohme. Reseachr lab. Usa 1977, p: 842-843.
- 3- John, V.C., Lloyd, L.B., Silverman, S.: Current Medical Diagnosis and treatment. 18 th Ed. Los altos, California, 1979, p. 403.
- 4- Irwin, M.A.: On the natural and excretion of the hepatic pigment in the D.J.S. Gastroenterology, 76 (5): 958-64, May 1979.

- 5- Swartz, H. M., Sarna, T., Varma, R.R.: The pigment in the Dubin-johnson syndrome. *Gastroenterology*. 76 (5): 958-965, May 1979.
- 6- Kondo, T., Kuchiba, K., Shimizu, Y.: Metabolic fate-of exogenous delta-amino levulinic acide in Dubin-johnson syndrome. *The j of Lab Clin Med*. 94 (3): 421, Sep 1979.
- 7- Norman, B. j.: Bile acid excretion in Dubin johnson syndrome. *Gastroenterology*. 75 (5): 930, Nov 1978.
- 8- Vaughan, V. C., james, R.: *Pediatric disease*. 10 th ed. W. B. Saunders co. july 1980, p. 420-421.
- 9- Kawasaki, H., Kuchiba, K. ve ark.: Unconjugated bilirubin kinetics in DJS. *Clin Chim Acta*. Vol 92, no1, p 87-93, Feb 1978.
- 10- Lo, N.S., Chan, V.W.: Dubin johnson syndrome with some unusual features in a chinese family. *Arc Dis in Child*. Vol54, Nu 7 p 529, 1979.
- 11- Marshall, M.K.: Dubin johnson syndrome. *The New Engl. j. Med*. 299 (11): 596, Sep 1978.
- 12- Goldtein, j., Combas, B.: Spectrophotometric assay of the liver enzyme catalyzes glutathione conjugation. *Lab Clin Med*. 67 963, 1966.
- 13- javitt, N.B.: Phenol, 3,6 dibrompholein disulfonate, a new compound for the study of liver disease. *Proc Soc. Ekp. Biol Med*. 117, 254, 1964.