

TİBB VƏ ƏCZAÇILIQ ELMLƏRİ
MEDICINE AND PHARMACEUTICAL SCIENCES

DOI: <https://doi.org/10.36719/2707-1146/42/7-10>

Cəmilə Əliyeva
Azərbaycan Tibb Universiteti
tibb üzrə fəlsəfə doktoru
celiyeva@amu.edu.az

Sevinc Hacıyeva
Azərbaycan Tibb Universiteti
tibb üzrə fəlsəfə doktoru
sevinchaciyeva890@gmail.com

Jalə İbrahimova
Azərbaycan Tibb Universiteti
jalya_ibragimova@mail.ru

Leyla Səfərəliyeva
Azərbaycan Tibb Universiteti
lekasafar@gmail.com

Zöhrə Qafarova
Azərbaycan Tibb Universiteti
zeymur1994@mail.ru

Nəzakət Usubova
Azərbaycan Tibb Universiteti
nazausub1@gmail.com

**DUBİN-JOHNSON SİNDROMU ZAMANI HİPERBİLİRUBİNEMİYANIN İNKİŞAF
MEXANİZMİNDƏ MRP2 MUTASIYALARININ PATOFİZİYOLOJİ TƏDQIQI**

Xülasə

Dubin-Johnson sindromu (DJS) bilirubin daşıyıcısı olub MRP2-də mutasiyalar nəticəsində yaranan nadir autosomal resessiv genetik xəstəlikdir. Bu xəstəlik təkrarlanan sarılıq və konyuqasiya olunmuş hiperbilirubinemiya ilə xarakterizə olunur. Dubin-Johnson sindromuna bənzəyən hiperbilirubinemiya pozğunluqlarının çox saylı halları aşkar edilmişdir, lakin onlar klinik gedişatına, mövcud konyuqasiya olunmuş bilirubin miqdarına və müalicəyə olan reaksiyasına görə fərqlənir. DJS, fibroza və ya sirroza qədər irəliləməyən və heç bir tibbi müdaxilə tələb etməyən təhlükəli olmayan bir xəstəlikdir. DJS-nin müəyyən edilməsinin əhəmiyyəti qaraciyərə zərər verə biləcək digər hepatobiliar pozğunluqların ehtimalını istisna etmək və müalicə edilə bilənləri müəyyən etməkdir. Dubin-Johnson sindromu həkimlər üçün əhəmiyyətli diaqnostik çətinliklər yaradan nadir bir genetik xəstəlikdir. Bununla belə, tam bir tarixlə, xüsusən də ailə tarixi, klinik simptomlar və laboratoriya tədqiqatları ilə aşkar edilə bilər.

Açar sözlər: *Hiperbilirubinemiya, konyuqasiya hiperbilirubinemiya, qaraciyər anomaliyaları, qaraciyər patologiyası, Dubin Johnson sindromu*

Jamila Aliyeva
Azerbaijan Medical University
Doctor of philosophy in medicine
celiyeva@amu.edu.az

Sevinj Hacıyeva
Azerbaijan Medical University
Doctor of philosophy in medicine
sevinchaciyeva890@gmail.com

Jala İbrahimova

Azerbaijan Medical University
jalya_ibragimova@mail.ru

Leyla Safaraliyeva

Azerbaijan Medical University
lekasafar@gmail.com

Zohra Gafarova

Azerbaijan Medical University
zeymur1994@mail.ru

Nazakat Usubova

Azerbaijan Medical University
nazausub1@gmail.com

Pathophysiological study of MRP2 mutations in the mechanism of development of hyperbilirubinemia during Dubin-Johnson syndrome

Abstract

Dubin-Johnson syndrome (DJS) is a rare autosomal recessive genetic disorder caused by mutations in the bilirubin transporter MRP2. This disease is characterized by recurrent jaundice and conjugated hyperbilirubinemia. Numerous cases of hyperbilirubinemia disorders similar to Dubin-Johnson syndrome have been found, still, they differ in their clinical course, the amount of conjugated bilirubin present, and their response to treatment. DJS is a benign disease that does not progress to fibrosis or cirrhosis and does not require any medical intervention. The importance of identifying DJS is to exclude the possibility of other hepatobiliary disorders that can damage the liver and to identify those that can be treated. Dubin-Johnson syndrome is a rare genetic disorder that poses significant diagnostic challenges for physicians. However, it can be detected by a complete history, especially family history, clinical symptoms, and laboratory studies.

Keywords: *hyperbilirubinemia, conjugated hyperbilirubinemia, liver abnormalities, liver pathology, Dubin-Johnson syndrome*

Giriş

Dubin-Johnson sindromu (DCS) bilirubin daşıyıcısı olub MRP2-də mutasiyalar nəticəsində yaranan nadir autosomal resessiv genetik xəstəlikdir. Bu xəstəlik təkrarlanan sarılıq və konyuqasiya olunmuş hiperbilirubinemiya ilə xarakterizə olunur. Dubin-Johnson sindromuna bənzəyən hiperbilirubinemiya pozğunluqlarının çox saylı halları aşkar edilmişdir, lakin onlar klinik gedişatına, mövcud konyuqasiya olunmuş bilirubinin miqdarına və müalicəyə olan reaksiyasına görə fərqlənir. Bu sindromlu insanların əksəriyyətində heç bir əlamət olmur, buna görə də bu xəstələrə tez-tez səhv diaqnoz qoyulur və lazımı qayğı göstərilir. Dubin-Johnson sindromu (DJS) yüksək konyuqasiya olunmuş bilirubin səviyyəsinə səbəb olan və orqanizmin koproporfirinləri emal etmə üsulunu dəyişdirən, koproporfirin III-ə nisbətən koproporfirin I-in sidiklə ifrazının artmasına səbəb olan autosomal resessiv irsi xəstəlikdir (García, García, Ramírez, 2021).

DJS dərmanlara qarşı müqaviməti olan protein 2 (MRP2) bilirubinin daşıyıcısını kodlayan və ilk növbədə hepatositlərin kanalikulyar membranında mövcud olan ATP Bağlayıcı Kasset Subfamily C Member 2, 10q24-cü xromosomda olan ABCC2 genindəki mutasiya nəticəsində yaranır. 1954-cü ildə Dubin və Johnson qaraciyərdə elmə məlum olmayan pigmentin olduğu, davamlı idiopatik sarılıq əlamətlərini yeni klinik və patoloji bir hal kimi kəşf etmişlər. ABCC2 geni MRP2-ni bağlayır və bu gendəki mutasiya zülalın funksiyasını poza bilir, bu isə DJS-ə səbəb ola bilər. Son tədqiqatlar ABCC2 gen mutasiyasının olduğunu təsdiqləyən xəstələrdə DJS-ə səbəb olan MRP2 funksiyasının itirilməsində məsul olduğunu göstərmişdir (Zhao, Shi, Zhang, Huang, 2022).

Dubin-Johnson sindromu olan şəxslərin əksəriyyəti asemptomatikdir və xəstələr davamlı mədə ağrıları, zəiflik kimi kiçik hallarla üzləşə bilərlər. Müayinə üçün qaraciyər biopsiyası edilir. Ümumi

müayinə zamanı qaraciyərin strukturunun normal olmasına baxmayaraq, Dubin-Johnson sindromunda qaraciyər tünd qara rəngdə görünür. Bununla belə, sentrilobulyar hepatositlərdə həddindən artıq tünd, dənəvər piqment vardır. Elektron mikroskopla baxdıqda piqmentin lizosomların içərisində olduğu aşkar edilir. Piqmentin histokimyəvi boyanmasına və fiziki-kimyəvi xüsusiyyətlərinə əsasən onun melaninlə əlaqəli olduğu güman edilir (Talaga, Vaidya, 2022).

DJS-i olan şəxslər adətən gənclərdir və heç bir simptom göstərmirlər, baxmayaraq ki, hiperbilirubinemiya tez-tez gündəlik və ya əlaqəli olmayan tibbi müayinələr zamanı təsadüfən aşkar edilir (Kim, Kim, Seong, Park, 2020). Qaraciyər xəstəliyi kimi hiperbilirubinemiyaya səbəb olan digər şərtlərdən fərqli olaraq, DJS adətən qaşınmaya səbəb olmur, çünki serumda ümumi öd turşusu səviyyəsi normal qalır (Wu, Hu, Zhao, Zhu, 2021). Hər iki cinsin Dubin-Johnson sindromuna sahib olma şansı bərabərdir, lakin qadınlarda xəstəlik heç bir əlamət göstərməyə bilər və yalnız oral kontraseptivlərə başladıqdan və ya hamilə qaldıqdan sonra yüksək bilirubin səviyyəsi və ya nəzərə çarpan sarılıq aşkar edilə bilər. Dubin-Johnson sindromu uzunmüddətli nəticələri olmayan və adətən tibbi müalicə tələb etməyən xoşxassəli bir xəstəlikdir. Bununla belə, qaraciyərin zədələnməsinə səbəb ola biləcək digər hepatobiliar pozğunluqları istisna etmək üçün DJS diaqnozunun qoyulması vacibdir, sindrom müəyyən edildikdə müalicə olunması mütləqdir (You, Sun, Zhang, He, Wu, Hu, 2021). Qeyd etmək vacibdir ki, DJS-nin müalicəsi xəstənin simptomlarına və terapiyaya reaksiyasına əsasən fərdiləşdirilməlidir. Dərmanların dozalarını tənzimləmək və müalicənin effektivliyini qiymətləndirmək üçün qaraciyər funksiyası testlərinin və bilirubin səviyyəsinin yaxından izlənməsi vacibdir. Fenobarbital və ursodeoksixolik turşu Dubin-Johnson sindromu (DJS) olan xəstələrdə sarılığın müalicəsinə kömək edə bilən dərmanlardır. Fenobarbital bilirubin ifrazını artırır və doza simptomların şiddətindən və xəstənin reaksiyasından asılı olaraq dəyişir. Adətən 15-30 mq/kq/gün başlanğıc doza verilir və sonra istənilən effekt əldə olunana qədər tədricən artırılır. Ursodeoksixolik turşu öd axınına yaxşılaşdırır və hepatoprotektiv təsir göstərir və DJS üçün tövsiyə olunan doza bölünmüş dozalarda 15 mq/kq/gün təşkil edir.

Rifampisin də DJS olan xəstələrdə hiperbilirubinemiyada yaxşılaşma göstərən dərmanlardan biridir. Tipik olaraq, DJS müalicəsi üçün rifampisin tövsiyə olunan dozası şifahi olaraq və bölünmüş dozalarda tətbiq olunan 10 mq/kq/gün və ya 600 mq/gün təşkil edir. Bununla belə, rifampisin DJS-də ehtiyatla istifadə edilməlidir, çünki o, qaraciyərin toksikliyinə səbəb ola bilər və digər dərmanlarla qarşılıqlı təsir göstərə bilər (LeVee, Cooper, Russell, 2020).

DJS-in klinik təzahürləri çox vaxt minimaldır və əlverişli proqnoza malikdir. Körpə mənşəli DJS simptomları uşaqlıqda davam edə bilər, lakin onlar çox vaxt böyümə və inkişafa mane olmur. Hepatositlərdə uzun müddətli piqment çökməsi qaraciyərdə öd axacaqlarının pozulmasına səbəb olur ki, bu da hepatositlərin degenerasiyası və nekrozuna, lifli toxumanın yayılmasına, psevdolobulların inkişafına və müxtəlif klinik dəyişikliklərə səbəb olur.

Beləliklə, hepatositlərdə piqmentlərin yığılmasını məhdudlaşdırmaq və hepatositlərə vurulan zərərin qarşısını almaq üçün təkrarlanan DJS olan xəstə uşaqlarda sarılıq aktiv şəkildə müalicə olunmalıdır. Həkimlərin əhali üzərində apardığı uzun müddətli tədqiqatlarda gecikmiş inkişaf mərhələləri göstərilmişdir. 2020-ci ilin iyun ayında təcrübələrin və tədqiqatların qiymətləndirmələri göstərdi ki, 1-ci halın xolestazi tədricən yaxşılaşıb və onların normal böyüməsi və inkişafı var, lakin hələ də dərində yüngül sarılıq müşahidə edilir. 2-ci halın xolestazi da yaxşılaşmışdı və sarılıq demək olar ki, yox olmuşdu, lakin böyümə və inkişaf ləngimişdi. 3-cü vəziyyətin xolestazi yaxşılaşmışdı və onun sarılığı əsasən yox olmuşdu, lakin onun böyüməsi və inkişafı uşaqlarda ləngimişdi, çəkisi və boyu orta səviyyədən aşağı olmuşdu (Junge, Goldschmidt, Wiegandt, Leiskau, 2021).

DJS-nin dörd halında, ikisi neonatal dövrdə və ikisi yeniyetməlik dövründə diaqnoz qoyulmuşdu və 5-20 il ərzində təqib edilmişdir. Hər dörd halda MRP2/ABCC2 genində mutasiya analizi aparılmışdır. 20 il izlənilən bir xəstədə sarılıq hücumunun ikifazlı forması müşahidə edilmişdir. Beləliklə, neonatal başlanğıc hadisəsinin uzunmüddətli təqibi məcburidir, çünki DJS-də yeniyetməlikdən sonra baş verən ikinci hücum, sarılıq hücumunun ikifazlı nümunəsi ilə eyni ola bilər (Marrone, Tocchetti, Danielli, Mottino, 2019). DJS, fibroza və ya sirroza qədər irəliləməyən və heç bir tibbi müdaxilə tələb etməyən təhlükəli olmayan bir xəstəlikdir. DJS-nin müəyyən edilməsinin əhəmiyyəti qaraciyərə zərər verə

biləcək digər hepatobiliar pozğunluqların ehtimalını istisna etmək və müalicə edilə bilənləri müəyyən etməkdir (Corpechot, Barbu, Chazouilleres, Broue, 2020).

Dubin-Johnson sindromu həkimlər üçün əhəmiyyətli diaqnostik çətinliklər yaradan nadir bir genetik xəstəlikdir. Bununla belə, tam bir tarixlə, xüsusən də ailə tarixi, klinik simptomlar və laboratoriya tədqiqatları ilə aşkar edilə bilər (Mao, He, Zhou, Huang, Zhu, 2019). Müəyyən bir diaqnoz üçün genetik test aparılmalıdır və ömür boyu pəhrizin dəyişdirilməsi, müvafiq havalandırmanın təmin edilməsi, stress, alkoqol və hamiləlik kimi tetikleyici amillərin qarşısının alınması daxil olmaqla, multimodal qayğı strategiyası tələb olunur. Xəstənin vəziyyətini izləmək və xəstəliyin inkişafının qarşısını almaq üçün mütəmadi olaraq nəzarət vacibdir (Wu, Zhang, Jia, Zhao, Zhou, Xu, 2018).

Ədəbiyyat

1. Cebrian Garcia, A., Ruiz-Clavijo Garcia, D., Larrea Ramírez, A., Arin Palacios, B. (2021). Dubin-Johnson syndrome as a laparoscopic finding. *Rev Esp Enferm Dig.*, 113, pp.610-611. [PubMed] [Google Scholar].
2. Zhao, C., Shi, X., Zhang, Y., Huang, H. (2022). Case report: three novel pathogenic ABCC2 mutations identified in two patients with Dubin-Johnson syndrome. *Front Genet.* 13:895247. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
3. Talaga, Z.J., Vaidya, P.N. (2022). Treasure Island: StatPearls Publishing; Dubin Johnson Syndrome, 11 p. [PubMed] [Google Scholar]
4. Kim, K.Y., Kim, T.H., Seong, M.W., Park, S.S., Moon, J.S., Ko, J.S. (2020). Mutation spectrum and biochemical features in infants with neonatal Dubin-Johnson syndrome. *BMC Pediatr.* 20, 369 p. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
5. Wu, H., Zhao, X.K., Zhu, J.J. (2021). Clinical characteristics and ABCC2 genotype in Dubin-Johnson syndrome: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases.* 9(4), pp.878-885 [PMID:33585635 DOI: 10.12998/wjcc.v9.i4.878].
6. You, S.J., Sun, Y.X., Zhang, J., He, Q., Wu, X.M., Hu, Y. (2021). Literature review and report of three cases of Dubin-Johnson syndrome related to ABCC2 gene mutations in children. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8205816/> *Am J Transl Res.* 13, pp.4477-4488. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
7. Le Vee, A., Cooper, C., Russell, M.B., Sterling, M. (2020). Dubin-Johnson Syndrome Presenting During Cardiac Transplantation Evaluation. *Cureus.* Jan 08;12(1):e6594. [PMC free article] [PubMed].
8. Junge, N., Goldschmidt, I., Wiegandt, J., Leiskau, C., Mutschler, F., Laue, T., Ohlendorf, J., Stalke, A., Hartleben, B., Stindt, J., Keitel, V., Baumann, U., Pfister, E.D. (2021). Dubin-Johnson Syndrome as Differential Diagnosis for Neonatal Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* May 01;72(5):e105-e111. [PubMed].
9. Marrone, J., Tocchetti, G.N., Danielli, M., Mottino, A.D., Marinelli, R.A. (2019). Improved hepatic MRP2/ABCC2 transport activity in LPS-induced cholestasis by aquaporin-1 gene transfer. *Biochimie.* 165:179-182.
10. Corpechot, C., Barbu, V., Chazouilleres, O., Broue, P., Girard, M., Roquelaure, B., Chretien, Y., Dong, C., Lascos, O., Housset, C., Jeru, I. (2020). Genetic contribution of ABCC2 to Dubin-Johnson syndrome and inherited cholestatic disorders. *Liver Int.* 2020; 40:163-174.
11. Mao, X., He, Z., Zhou, F., Huang, Y., Zhu, G. (2019). Prognostic significance and molecular mechanisms of adenosine triphosphate-binding cassette subfamily C members in gastric cancer. *Medicine (Baltimore).* 98:e18347.
12. Wu, L., Zhang, W., Jia, S., Zhao, X., Zhou, D., Xu, A., Duan, W., Wu, Z., Li, H., Zheng, S., Nan, Y., Jia, J., Huang, J., Ou, X. (2018). Mutation analysis of the ABCC2 gene in Chinese patients with Dubin-Johnson syndrome. *Exp Ther Med.* 16:4201-4206.