

Rh Uygunluğuna Bağlı Direkt Bilirubin ve CRP Yüksekliği: Olgu Sunumu

RH INCOMPATIBILITY WITH HIGH DIRECT BILIRUBIN AND CRP LEVELS: A CASE REPORT

Aydın ERDEMİR, Ebru TÜRKÖĞLU, Hese COŞAR, Zelal KAHRAMANER, Sümer SÜTÇÜOĞLU, Esra ARUN ÖZER

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği

ÖZET

Ağır hemolizi olan Rh uygunluğu vakalarında şiddetli hiperbilirubinemi, anemi ve splenomegali yaygın görülen özelliklerdir. Ancak ciddi direkt bilirubin ve CRP yüksekliği nadir görülmektedir. Burada yaşamın ilk gününde Rh uygunluğuna bağlı hiperbilirubinemi nedeniyle kliniğimize yatırılan, şiddetli direkt hiperbilirubinemi ve CRP yüksekliğinin de bulunduğu ağır hemolizi olan bir yenidoğan olgusu sunuldu. Nadirde olsa, ciddi Rh uygunluğuna direkt bilirubin ve CRP yüksekliğinin eşlik edebileceği vurgulanmak istendi.

Anahtar sözcükler: CRP, direkt hiperbilirubinemi, Rh uygunluğu

SUMMARY

Significant hyperbilirubinemia, anemia, and splenomegaly are common features in cases of Rh incompatibility with severe hemolysis whereas conjugated hyperbilirubinemia and high CRP levels are uncommon. Herein, we reported a newborn referred to our clinic because of hyperbilirubinemia due to Rh incompatibility on the first day of life with conjugated hyperbilirubinemia. She had severe hemolysis with conjugated hyperbilirubinemia and high CRP levels. Rarely, we wanted to emphasize that high conjugated bilirubin and CRP levels may be associated with severe Rh incompatibility.

Key words: C-reaktive protein, conjugated hyperbilirubinemia, Rh incompatibility

Aydın ERDEMİR

Tepecik
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Neonatoloji Kliniği
35110 Yenışehir, İZMİR
Tel: (232) 4696969
Faks: (232) 4330756
Cep: (505) 5250096
e-posta: ayerdemir@yahoo.com

Yaşamın ilk gününde görülen indirekt hiperbilirubinemi sıklıkla Rh veya Kell gibi minör kan grubu uyumsuzluğu veya infeksiyondan kaynaklanan hemolizi göstermektedir. Direkt hiperbilirubinemi ise Rh ve ABO uyumsuzluğu gibi izoimmün hemolitik aneminin yaygın olmayan bir özelliğidir. Bu olgularda görülen kolestaz genellikle hafif ve geçicidir. Direkt bilirubin değeri 2 mg/dl'den yüksek veya total bilirubin değerinin

%20'sinden yüksek olduğunda direkt hiperbilirubinemi den bahsedilmektedir (1). C-Reaktif Protein (CRP), sadece infeksiyon durumlarında değil, doku enflamasyonu ve hasarı durumlarında da hepatositler tarafından sentezlenen bir akut faz proteindir (2).

Rh uygunluğuna bağlı izoimmün hemolitik anemili bir yenidoğan olgusu, erken başlangıçlı ciddi direkt hiperbilirubinemi ve CRP yüksekliğinin olması, aynı za-

manda Rh uygunsuzluğu ile bu bulguların birlikteliğinin nadir görülmesi nedeni ile sunuldu.

OLGU SUNUMU

Yirmi dokuz yaşında sağlıklı, kan grubu A Rh (-) olan anneden takipli gebelik sonrası zamanında doğan kız olgu, yaşamın ilk gününde hiperbilirubinemi tanısıyla kliniğimize sevk edildi. Anne ve baba arasında birinci derece kuzen akrabalığı olduğu, babanın 33 yaşında sağlıklı ve kan grubu 0 Rh (+) olduğu, hastamızın 6 yaşında sağlıklı erkek kardeşi olduğu öğrenildi. Doğum kilosu 3440 g (50 P), boyu 50 cm (50 P), baş çevresi 34 cm (25 P), vital bulguları normal sınırlarda saptandı. Hastanın genel görünümü iyi, canlı, aktifti, sarılık ve splenomegali (midklavikular hatta 4 cm) mevcuttu, ensefalopatiyi düşündüren bulguya rastlanmadı. Bebek kan grubu A Rh pozitif, direkt coombs testi 3 pozitif saptandı. Postnatal 23. saatinde bakılan serum total bilirubin değeri 28 mg/dL, direkt bilirubin değeri 11 mg/dL, aspartat transaminaz (AST) 414 U/L, alanin aminotransferaz (ALT) 50 U/L, alkalin fosfataz (ALP) 157 U/L, gamma glutamil transferaz (GGT) 141 U/L, hemoglobin 8,6 g/dL, beyaz kan hücresi 171000 /mm³, trombosit 103000/mm³, CRP 57 mg/dL, kan gazı normal, retikülosit oranı %15, kan periferik yaymasında %46 nötrofil, %46 lenfosit, %8 monosit, 200 normoblast, bol kümeli trombositler, normokrom makrositer ve parçalanmış eritrositler saptandı. Hastaya yoğun fototerapi, intravenöz gününe uygun sıvı ve sepsis ekarte edilemediğinden parenteral ampisilin ve amikasin tedavileri başlandı. Sarılık ve CRP yüksekliği dışında sepsisi düşündüren herhangi bir bulgunun olmaması, bu bulguların da Rh uyumsuzluğuna bağlı ağır hemolize bağlı olduğunun düşünülmesi, emmesinin ve diğer yenidoğan reflekslerinin normal olması, tedaviden 48 saat sonra kan ve idrar kültüründe üreme olmaması üzerine sepsis düşünülmeyen hastanın antibiyotik tedavisi kesildi. Yoğun fototerapiye rağmen, 4 saat sonra bakılan total serum bilirubin değeri 23 mg/dL, direkt bilirubin 13 mg/dL saptanması üzerine hastaya önce kan değişimi, ardından 1 g/kg intravenöz immunglobulin tedavisi uygulandı. Kan değişimi sonrası total serum bilirubin değeri 9,9 mg/dL, direkt bilirubin değeri 4,6 mg/dL saptandı. Fototerapiye 5 gün daha devam edildi. Yaşamın 2. ve 3. günlerinde bakılan CRP değerleri sırasıyla 64

mg/dL ve 35 mg/dL saptandı. CRP değerinin 1 hafta sonunda normale döndüğü görüldü. Postnatal 9. gününde, direkt bilirubin yüksekliği devam ettiği için Urso-deoksikolik Asid (UDCA) 20 mg/kg/gün iki dozda başlandı. Direkt bilirubin ve CRP yüksekliği yapabilecek diğer nedenleri dışlamak için bakılan kan kültürü, koagülasyon profili, alfa-1 antitripsin, lipid profili, Tandem MS (metabolik panel), serolojik testler (toksoplazma, rubella, sitomegalovirus, parvovirus, sifiliz, herpes simpleks, HIV ve hepatit A, B, C) ve hepatobiliyer sistem ultrasonografisi normal saptandı. Hasta postnatal 12. gününde taburcu edildi. Direkt bilirubin değeri 30 günlükken normale döndü, UDCA tedavisi kesildi. Yaşamın 6. ayında nörolojik muayenesinin, işitme testinin ve Denver gelişim testinin normal olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Rh uygunsuzluğu olan yenidoğanlarda kolestazın insidansı ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Yenidoğanlarda intrauterin transfüzyon ve/veya kan değişimi ile tedavi edilen Rh uygunsuzluğuna bağlı kolestatik karaciğer hastalığı, hiperferritinemi ve karaciğerde demir birikimi ile sonuçlanabilmektedir (3-5). Ağır hemolitik anemide, direkt hiperbilirubineminin mekanizmasının koyulaşmış safra sendromuna yol açan aşırı bilirubin yükü ve nadiren anemi ve kalp yetmezliğine sekonder fonksiyonel ve/veya anatomik karaciğer hücre hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Direkt hiperbilirubinemi, kolestaz veya hepatosellüler hasar gibi altta yatan ciddi bir bozukluğa bağlı olabileceği için acil olarak değerlendirilmelidir (6). Şiddetli eritroblastozis fetalis ve ABO uygunsuzluğu olan yenidoğanlarda direkt hiperbilirubinemi rapor edilmiştir (7). Ancak olgumuzda olduğu gibi yüksek direkt bilirubin değerleri nadiren görülmektedir.

Amerikan Pediatri Akademisi hiperbilirubinemi tedavisinin serum total bilirubin değerine göre yapılması gerektiğini bildirmektedir. Ancak, direkt bilirubin değeri totalin %50'sini geçtiğinde, tedavi için önerilen bir bilirubin aralığı bulunmamaktadır. Bilirubin ensefalopatisi indirekt bilirubine bağlı oluşmaktadır, ancak artmış direkt bilirubineminin kernikterus riskini artırıp arttırmadığı bilinmemektedir ve bu olgulardaki tedavi yaklaşımı halen tartışmalıdır. Uygun olan, indirekt bilirubin değerine göre tedavinin planlanmasıdır (5-7).

Kolestaz tedavisinde koleretik ajan olarak UDCA kullanılmaktadır. Perez ve ark eritroblastozis fetalisli bir yenidoğanda faydalı etkilerini bildirmişlerdir (8). Olgumuzda da kolestaz tedavisinde UDCA kullanıldı ve herhangi bir yan etkiye rastlanmadan kolestazı azalttığı görüldü.

CRP klinik olarak önemli bir akut faz proteindir. Normalde 0,1–0,5 $\mu\text{g/ml}$ altında olması gerekirken, doku hasarı ve inflamasyon sırasında 1000 kata kadar artabilmektedir (9). Konağın hasarlı hücrelerini tanımada ve eliminasyonunda, doğal immün sistemin önemli bir komponentidir (10). Fakat yapılan bazı çalışmalarda hemoliz ve hiperbilirubinemi durumlarında da CRP yüksekliği olabildiği gösterilmiştir (11). Olgumuzdaki CRP yüksekliği, ağır hemolize ve/veya hiperbilirubinemiye bağlı oluşmuş olabileceği gibi karaciğer doku hasarına bağlı da oluşmuş olabilir.

Ağır hiperbilirubinemi yaşayan infantlarda atetoid serebral palsi, sensorinöral işitme kaybı, yukarı bakış paralizisi, enemal displazisi gibi ensefalopatiye bağlı önemli sekellere neden olabilmektedir (12). Bizim olgumuzda olduğu gibi zamanında müdahale edilen hastalarda bu tür komplikasyonlara nadiren rastlanılmaktadır.

Sonuç olarak; eritroblastosis fetalisin görülmediği Rh uygunsuzluğuna bağlı hemolizlerde, nadirende olsa şiddetli direkt hiperbilirubinemi ve CRP yüksekliğinin mevcut kliniğe eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fitzgerald JF. Cholestatic disorders of infancy. *Pediatr Clin North Am* 1988;35:357.
2. Yılmaz S, Duman N, Ozer E, et al. A case of rhesus hemolytic disease with hemophagocytosis and severe iron overload due to multiple transfusions. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:290-292.
3. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
4. Bertini G, Dani C, Fonda C, Zorzi C, Rubaltelli FF. Bronze baby syndrome and the risk of kernicterus. *Acta Paediatr* 2005;94:968-971.
5. Ahlfors CE. Measurement of plasma unbound unconjugated bilirubin. *Anal Biochem* 2000;279:130-135.
6. Zanella A, Bianchi P. Red cell pyruvate kinase deficiency: from genetics to clinical manifestations. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:57-81.
7. Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:265-271.
8. Perez EM, Cooper TR, Moise AA, Ferry GD, Weisman LE. Treatment of obstructive jaundice in erythroblastosis fetalis with ursodeoxycholic acid (UCDA): a case report. *J Perinat* 1998;18:317-319.
9. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981;21:653-657.
10. Woollard KJ, Phillips DC, Griffiths HR. Direct modulatory effect of C-reactive protein on primary human monocyte adhesion to human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 2002;130:256-262.
11. Martınez-Subiela S, Cern JJ. Effects of hemolysis, lipemia, hyperbilirubinemia, and anticoagulants in canine C-reactive protein, serum amyloid A, and ceruloplasmin assays. *Can Vet J*. 2005;46:625-629.
12. Bhutani VK, Johnson LH, Maisels MJ, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol* 2004;24:650-662.