

# Metildopaya Bağlı Gelişen Hepatit: İki Olgu Sunumu#

Taner YILDIRMAK<sup>1</sup>, Lütfü SAVAŞ<sup>2</sup>, Funda ŞİMŞEK<sup>1</sup>, Fatma YÜKSEL<sup>1</sup>, Nur EFE İRİS<sup>1</sup>, Elvin DİNÇ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

<sup>2</sup> Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, HATAY

## ÖZET

*Bu çalışmada, gebelik döneminde hipertansiyon kontrolü nedeni ile metildopa kullanan iki multipar kadında gelişen hepatotoksisite tanımlanmıştır. Her iki olguda da metildopa tedavisi üçüncü trimesterde başlanmıştır. İkinci olguda akut hepatit kliniği, ilacın kesilmesi ile kısa zamanda düzelirken; diğer olguda subakut hepatik koma kliniği agresif hepatoselüler hasar nedeni ile uzun süreli kortikosteroid tedavisi gerektirdi. Metildopanin hangi mekanizma ile karaciğerde hasar oluşturduğu kesin olarak aydınlatılamamıştır. İmmün reaksiyon ve anormal metabolik mekanizmaların etkin olduğu düşünülmektedir.*

**Anahtar Kelimeler:** Metildopa, hepatotoksisite, gebelik.

## SUMMARY

### Methyldopa-Induced Hepatitis: Two Cases Reports

*Hepatotoxicity in two multiparous women, who were taking methyldopa for control of hypertension during pregnancy, are described. In both cases, a regimen of methyldopa was begun during the third trimester of pregnancy. The outcome of the acute hepatitis (case 2) was good and discontinuation of the methyldopa was sufficient for rapid clinical and biochemical improvement. During evaluation of the subacute hepatic failure (case 1); aggressive hepatocellular injury required the additional corticosteroid treatment for a long time. The mechanism by which methyldopa causes liver injury is obscure. An abnormal metabolism and immune reaction are involved in liver damage.*

**Key Words:** Methyldopa, hepatotoxicity, pregnancy.

# Bu makale, Antalya'da yapılan 9. KLİMİK Kongresi (3-8 Ekim 1999)'nde poster olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

L-dopanin bir analogu olan metildopa, hafif ve orta şiddetteki hipertansiyonun kontrol altına alınmasında kullanılan, santral olarak etki eden sempatoplejik bir ajandır. Metildopa, fetal büyüme ve gelişimindeki güvenilirliğinden dolayı gebe kadın-

larda kullanılmaktadır (1). Metildopanin gebelikteki kronik hipertansiyonun tedavisinde geniş bir güvenlik marjına sahip olduğu düşünülse de, potansiyel olarak ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. İlk olarak 1969 yılında metildopanin hepatotoksik etki yapabileceği tarif edilmiştir (2).

O günden itibaren metildopanin hepatotoksik etkisi ile ilgili birçok yayın bildirilmiştir. Uzun bir süreden bu yana kullanılan metildopanin asemptomatik ve geçici serum transaminaz yüksekliğinden akut ve kronik hepatite, hatta fatal masif hepatik nekroza kadar giden tablolara yol açtığı bildirilmektedir (3).

Hipertansiyon nedeni ile metildopa kullanırken hepatotoksisite gelişen iki gebe kadında, hamilelik ile birlikte hepatotoksisiteye dikkat çekmek amacıyla bu iki olguyu sunmaya değer bulduk.

### OLGU 1

Otuzyedi yaşında multipar kadın hasta; sarılık, “flepping” tremor, oryantasyon bozukluğu ve uykuya eğilim şikayetleri ile hastanemiz acil servisine başvurdu. İlk sorgulamasında altı haftadır devam eden halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma şikayetleri yanında, sarılıkla ilgili şikayetleri de vardı. Kaşıntı şikayeti yoktu. Bu semptom ve bulgular ilk planda viral hepatiti düşündürmekte idi. Hastada acil servise geldiğinde mental durum bozukluğu, asteriks ve stupor hali vardı. Fizik muayenede; ateş 37°C, nabız 84/dakika, solunum sayısı 18/dakika, fetor hepatikus, “flepping” tremor, mental durum bozukluğu, ciltte sarılık ve periferik ödem dışında bir özellik yoktu. Diğer sistem muayenesinde; kalp, akciğer ve batin normal, karaciğer ve dalak nonpalpabl idi.

Hasta acil servise ilk başvurduğunda; AST 1180 U/L, ALT 1390 U/L, total bilirubin 12 mg/dL olmakla birlikte direkt bilirubin hakimiyeti vardı. Protrombin zamanı (PTZ) (24-42 saniye) belirgin olarak yüksekti (Tablo 1). Uzamış semptomatik dönem, altı haftadır süren sarılık, ensefalopati ve koagülopati klinik olarak subakut fulminan hepatiti düşündürdü.

Hastanın hikayesinden hipertansiyon hastası olduğu, gebelik nedeni ile antihipertansif tedavi rejiminde değişiklik yapılarak son trimesterde metildopa kullanmaya başladığı ve dört ay önce sezaryenle doğum yaptığı öğrenildi. Hipertansiyon için metildopayı ilk almaya başladıktan 34 hafta sonra hepatiti düşündüren semptomlar görülmeye başladığı öğrenildi. Semptomların ortaya çıkışından üç hafta sonra hastaneye yatan hastada, metildopanin kesilmesine rağmen kliniğindeki kötüye gidiş devam edip sonunda hepatik yetmezlik gelişti. Kırkbeş günlük nonspesifik tedavi ve destekleyici bakıma rağmen hastada, klinik ve biyokimyasal olarak minimal bir düzelme gözlemlendi. Hipoalbumi-

**Tablo 1.** Olgu 1'in laboratuvar bulguları.

	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)	T. bilirubin (mg/dL)	D. bilirubin (mg/dL)	T. protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	Globulin (g/dL)	PTZ (saniye)
İlk başvuruda	1180	1390	564	107	12	6.6	6.6	2.5	4.1	40
Birinci haftanın sonunda	657	417	538	67	9.5	4.7	6.8	2.2	4.6	43
Altıncı haftanın sonunda	144	74	757	54	3.9	2.4	7.5	2.6	4.9	26

AST: Serum aspartat aminotransferaz düzeyi (N: 0-31 U/L), ALT: Serum alanin aminotransferaz düzeyi (N: 0-31 U/L), ALP: Serum alkalen fosfataz düzeyi (N: 75-290 U/L), GGT: Serum gama glutamil transpeptidaz düzeyi (N: 7-32 U/L), T. bilirubin: Serum total bilirubin düzeyi (N < 1 mg/dL), D. bilirubin: Serum direkt bilirubin düzeyi, T. protein: Serum total protein (N: 6-8,4 g/dL), Albumin: Serum albumin (N: 3.5-5 g/dL), Globulin: Globulin (N: 1.5-3.5 g/dL), PTZ: Protrombin zamanı (N: 11-16 saniye).



nemi, hiperglobulinemi, uzamış PTZ ve yüksek ALP (x 2.5 N), ALT (x 2 N), AST (x 4 N) düzeyleri devam etti (Tablo 1). Yapılan tetkikler sonucunda; HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HBc total, anti-HAV IgM, anti-HCV, anti-HEV, HCV RNA, anti-CMV IgM, anti-EBV VCA IgM, anti-LKM-1, anti-SMA, AMA, ANA negatif bulundu. Kan seruloplazmin düzeyi normal idi. Hastanın hastaneye yatışının birinci ve beşinci haftasında yapılan batın ultrasonografi (USG)'sinde karaciğer parankiminde heterojenite artışı dışında patoloji saptanmadı.

Uzamış PTZ ve klinik durumunun kötü olması nedeni ile karaciğer biyopsisi yapılamadı. Gastroenteroloji kliniği ile yapılan konsültasyon sonucu, metildopa tarafından tetiklenen olası otoimmün hepatit tanısı konulan hastaya tedavi amacı ile yüksek doz kortikosteroid ve ursodeoksikolik asit başlandı. Tedavinin üçüncü ayının sonunda ciddi ve agresif karaciğer hasarı büyük ölçüde geriledi. Beşinci ayın sonunda karaciğer fonksiyon testleri de normale döndü. Bir yıl süre ile düşük doz kortikosteroid tedavisi verilen hastada klinik ve laboratuvar olarak hepatit ile ilgili bir patoloji gözlenmedi.

## OLGU 2

Otuzaltı yaşında kadın hasta, üçüncü gebeliğinin üçüncü trimesterinde hipertansiyon tedavisi nedeni ile metildopa almakta iken tedavinin 12. haftasında toksik hepatit belirtileri görülmeye başladı. Hastada üst batın ağrısının eşlik ettiği iştahsızlık, bulantı, kusma şikayetleri sonrası sarılık ve ağırlı hepatomegali gelişti. Serum ALT 1480 U/L, AST 820 U/L, ALP 497 U/L, total bilirubin 17 mg/dL olup, direkt bilirubin hakimiyeti vardı. PTZ orta derecede uzamıştı (19 saniye). Tüm hepatotropik virüslerin serolojik testleri ve otoimmün hepatitle ilgi testler negatif bulundu. Bunların dışında hematolojik, viral ve obstrüktif nedenler ekarte edildi. Metildopa hastaneye yattıktan sonra kesildi. Metildopanin kesilmesinden sonraki günlerde semptomlar geriledi. Dört hafta nonspesifik tedavi verilen hastada, bu sürenin sonunda karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlara indi.

## TARTIŞMA

Metildopa alan hastaların %5'inde semptom olmaksızın aminotransferaz artışı görülmesine rağmen ilaç alımı devam etse bile enzimlerde normale dönüş gözlenir. Bu ilaca bağlı hepatik hastalık insidansı %1'in altındadır. Etkilenen hastaların yaklaşık %80'inde akut hepatoselüler hasar, %5'in-

de kolestatik hepatit ve %15'inde kronik hepatit gelişmektedir. Metildopaya bağlı kronik hepatit gelişen hastaların kümülatif oranı %0.15'tir (4).

İmmün mekanizma ve metabolik idiyosenkrozi kombinasyonu, bu ender ve ağır durumun nedenlerini açıklayabilir. Metildopanin tekrarlayan kullanımlarında ilk kullanımına göre daha ciddi karaciğer harabiyeti yaptığı bildirilmektedir (2,5,6). Hastaların %90'ında metildopanin alımından itibaren üç ay içerisinde belirtiler ortaya çıkmaktadır (3). Toksik hepatitlerde terapötik ilacın karaciğer hasarının muhtemel etkeni olduğunun erken fark edilmesi ve ardından ilacın derhal kesilmesi genellikle tedavi için yeterli olmakta ve hasta hızla düzelmektedir. İkinci olgu metildopa kesildikten sonra süratle düzelmıştır. Hastaların %90'ında metildopa kesildikten sonra tam bir iyileşme olmasına rağmen, %10'unda ise fatal masif hepatik nekroz gelişmektedir. Birinci olgunun takibinde kortikosteroidde iyi cevap alınması karaciğer hasarında otoimmünitenin rol aldığını düşündürmektedir.

Metildopaya bağlı karaciğer hasarında olan histolojik değişiklikler akut viral hepatite benzer. Metildopanin akut olarak indüklediği olgularda eozinofiller ve plazma hücreleri bulunmaz. Ancak kronik formlarında nadir de olsa bu hücreler görülebilmektedir. Metildopaya bağlı kronik aktif hepatit, otoimmün kronik aktif hepatite son derece benzerlik göstermektedir (7).

Metildopa, fetüs güvenliği açısından gebelikte kullanılmaktadır. Bazı otörler metildopa tedavisi sırasında serum aminotransferaz düzeylerinin izlenmesinin önemli olduğunu ifade etmektedirler. Metildopa tedavisi sırasında ilacın tahmin edilemeyen toksik etkilerinin doktorlar tarafından yeterince akılda tutulması, gerektiğinde tedavinin kesilmesi, ilacın yan etkilere bağlı komplikasyonlarını azaltacaktır. Metildopanin indüklediği böylesine hızlı ve ağır karaciğer harabiyetinin olduğu bu tür olgularda, hastalığın erken dönemlerinde, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma gösteren vakalarda yakın ve dikkatli takip, karaciğer harabiyetini önleyebilir (8). Bazı otörler ise benign transaminaz artış insidansının rölatif olarak yüksek olmasına rağmen, semptomatik karaciğer hastalığının nadir görülmesinden dolayı karaciğer fonksiyon testlerini izlemenin anlamlı olmadığını ileri sürmektedirler. Sadece karaciğer hastalığı olan kimselerde metildopadan kaçınılması gerektiğini öne sürmektedirler (3).



Sonuç olarak, fetüs açısından güvenli bulunan metildopanin hipertansif gebelerde kullanımını önerilse de, tedavi sırasında hepatotoksisite yönünden hastaların klinik ve laboratuvar olarak yakından takibi gerektiği anlaşılmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology*. 5<sup>th</sup> ed. California: Appleton and Lange, 1992: 145.
2. Picaud A, Walter P, de Preville G, et al. Fatal toxic hepatitis in pregnancy. A discussion of the role of methyldopa. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990; 19: 192-6.
3. Bass N, Ockner R. Drug induced liver disease. In: Zakim F, Boyer T (eds). *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 754.
4. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity. *Dis Mon* 1993; 34: 675.
5. Neuberger J, Kenna JG, Nouri Aria K, et al. Antibody mediated hepatocyte injury in methyldopa induced hepatotoxicity. *Gut* 1985; 26: 1233-9.

6. Seggie J, Saunders SJ, Kirsh RE, et al. Patterns of hepatic injury induced by methyldopa. *S Afr Med J* 1979; 55: 75-83.
7. Lahott S, Lee WM. Hepatotoxicity of anticholesterol, cardiovascular, and endocrine drugs and hormonal agents. *Gastroenterology Clinics of North America* Dec 1995; 24: 907.
8. Smith GN, Piercy WN. Methyldopa hepatotoxicity in pregnancy: A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172 (1 Pt 1): 222-4.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Lütfü SAVAŞ

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Araştırma ve Uygulama Hastanesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
Antakya, HATAY  
e-mail: lsavas@mku.edu.tr

#### DÜZELTME

Dergimizin 2004 yılı 9. cilt, 1. sayısında 50-52. sayfalar arasında yayınlanan "Otolog Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılmış Hastada Akut Hepatit B" başlıklı makalenin isim sıralaması "Hüseyin TURGUT<sup>1</sup>, Suzan SAÇAR<sup>1</sup>, Semra TOPRAK<sup>1</sup>, Derya HIRÇIN<sup>1</sup>, Sibel KABUKÇU HACIOĞLU<sup>2</sup>" şeklindedir. Düzeltilmiş isim sıralaması aşağıdaki gibidir.

Viral Hepatit Dergisi

## Otolog Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılmış Hastada Akut Hepatit B

Hüseyin TURGUT<sup>1</sup>, Suzan SAÇAR<sup>1</sup>, Semra TOPRAK<sup>1</sup>, Derya HIRÇIN<sup>1</sup>,  
Sibel KABUKÇU HACIOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

<sup>2</sup> Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, DENİZLİ