

Şiddetli Preeklampsi Tedavisinde a-Metil DOPA'ya Bağlı Gelişen Yalancı HELLP Sendromu Tablosu

DEVELOPMENT OF THE PSEUDO HELLP SYNDROME DUE TO USE OF a-METHYL DOPA IN A SEVERE PREECLAMPTIC CASE

Başar TEKİN, Serhan CEVRİOĞLU, Şakir POLAY

OGÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Eskişehir

ÖZET

Amaç: Preeklampsi tedavisinde kullanılan a-Metil DOPA'ya bağlı olarak yalancı HELLP Sendromu tablosu gelişebileceğini bildirmek.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.

Materyel ve Metod: 32^o haftalık gebeyken şiddetli preeklampsi tanısı ile refere edilen hastaya MgSO⁴ tedavisine ek olarak a-Metil DOPA başlandıktan 2 gün sonra HELLP Sendromu benzeri tablo gelişmesi üzerine ilaç kesildi, ilaç verilmesi öncesi, kullanırken ve sonrasında laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. (Tam kan sayımı, periferik yayma, direkt Coombs, transaminazlar, laktat dehidrojenaz)

Bulgular: a-Metil DOPA kullanırken çalışılan laboratuvar testlerinde karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükselme ve trombositopeni saptandı. Ancak hemoliz bulguları (anormal periferik yayma, artmış bilirubin seviyeleri) saptanamadı, ilaç kesilince KCFT ve kan tablosundaki anormallikler de normal sınırlara geriledi.

Sonuç: Şiddetli preeklampsi tedavisinde kullanılan a-Metil DOPA'ya bağlı nadir de olsa hematolojik ve hepatolojik yan etkiler oluşup yalancı bir HELLP sendromu tablosunu taklit edebilir, ilacın yan etkisi olabilecek bu bulgular ilaç kesilince gerileyebilir.

Anahtar Kelimeler: Şiddetli Preeklampsi, a-Metil DOPA, Trombositopeni, Yan etki

T Klin Jinekoloj Obst 1996, 6: 227-230

Şiddetli preeklampsi vakalarının tedavisinde antihipertansif ajan seçimi önemlidir. Günümüzde a-Metil DOPA hipertansif gebelerde en çok kullanılan,

Geliş Tarihi: 27.09.1995

Yazışma Adresi: Dr. Başar TEKİN
OGÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ESKİŞEHİR

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6

SUMMARY

Objectives: To report the HELLP syndrome like situation may develop by using a-Methyl DOPA for severe preeclampsia.

Institution: Osman Gazi University Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology.

Material and Method: The case which is referred our institutions with severe preeclampsia have had a 32 weeks and 6 days of gestation. After we started a-Methyl DOPA as an adjunctive therapy to MgSO₄, she developed HELLP Syndrome like situations. We discontinued the a-Methyl DOPA treatment. But we couldn't find any criteria of hemolysis (abnormal peripheral smear, increased bilirubin levels). After we discontinued medication both abnormal liver function tests and thrombocytopenia returned to normal levels.

Findings: We found a marked increase in the liver function test and a decrease in thrombocyte count during the a-Methyl DOPA treatment. But we couldn't find any criteria of hemolysis (abnormal peripheral smear, increased bilirubin levels). After we discontinued medication both abnormal liver function tests and thrombocytopenia returned to normal levels.

Conclusion: a-Methyl DOPA have hematologic and hepatologic side effects. Despite the rareness they may be confused with a HELLP Syndrome in preeclamptic cases. These findings may be the side effects of the drug and can regress by discontinuing the drug.

Key Words: Severe Preeclampsia, a-Methyl DOPA, Thrombocytopenia, Side effect

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6: 227-230

diğer antihipertansiflerle karşılaştırmada standart olarak kabul edilen bir ilaçtır (1). a-Metil DOPA sentral a-2 adrenerjik agonist etkiye sahiptir. Beyin sapındaki noradrenerjik sinir uçlarında a-2 reseptör stimülasyonu ile efferent sempatetik aktiviteyi, dolayısıyla sistemik vasküler rezistansı azaltarak tansiyonu düşürür. Genellikle 3 x 250 mg/gün dozuyla tedaviye başlanıp gerektiğinde 2 gr/gün dozuna kadar artırılabilir.

Tablo 1. a-Metil DOPA tedavisi ile tam kan sayımı ve biokimyasal parametreler arasındaki ilişki
Table 1. Alternation of C.B.C-biochemical parameters during a-Methyl DOPA therapy

LABORATUVAR	Hospitalizasyon günleri.*											
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
Hemoglobin	12.9	14.5		13.3	12.7	12.5	12.1	12.8	11.8	12.2		
Hematokrit	36.4	41.6		37.6	35.6	37.6	34.0	35.6	34.2	37.3		
Trombosit x10 ³	159	151		71	76	121	157	172	180	204		
ALP (91-258 U/L)				575	551	568	545	563				597
SGOT (7- U/L)	72			212	304	155	67	51	31	53		49
SGPT (2-54 U/L)	102			893	600	430	265	209	110	101		86
LDH (240-480 U/L)	577			1090	1231	720				695		661
T.Bil. (0.1-0..9 mg/dl)				0.5	0.3	0.7		0.3		0.4		0.4

* Dark fields mean a-Methyl DOPA given days

İlacın en sık görülen yan etkileri ortostatik hipotansiyon, yorgunluk hissi ve sedasyondur. Santral sempatolitik yan etkilerinden başka hepatotoksik ve hematolojik yan etkileri de bildirilmiştir. Uzayan tedavi ile hastaların %10-20'sinde direkt Coombs testi (+), %5 civarında hemolitik anemi gelişmektedir. Nadiren ilaca bağlı olarak ateş, karaciğer fonksiyon anormallikleri, granülositopeni ve trombositopeni gelişebilmektedir (2,3).

a-Metil DOPA'nın karaciğerdeki hidroksilleyici enzimleri kısmen inhibe ettiği gösterilmiştir, ilacı kullanan olguların yaklaşık %3'ünde karaciğer fonksiyon testlerinde ve serum transaminazlarında hafif derecede yükselme olduğu bildirilmiştir. Birkaç günlük kullanım ile akut hepatit şeklindeki reaksiyon başlayabilir. a-Metil DOPA'nın yaptığı karaciğer fonksiyon bozukluğu reversibl olup ilaç kesilince gerilemeye başlar (3).

Çalışmamızda a-Metil DOPA tedavisine başlandıktan sonra HELLP sendromu benzeri tablo (karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, trombositopeni) gelişen, ancak ilaç kesilince laboratuvar bulguları tekrar gerileyen bir şiddetli preeklampsi vakasını sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

23 yaşındaki G:5 P:2 A:2 Y:1 olan anne son adet tarihine göre 32 hafta 6 günlük gebeliği varken MGS04 ile tedaviye yanıt vermeyen şiddetli preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği nedeni ile bölümümüze refere edildi.

Başvuru sırasında yapılan değerlendirmede genel durumu orta, bilinci açık, koopere idi. Fizik muayenede tansiyon arteriel (TA) 170/110 mm-Hg, solunum 24/dak., nabız 92/dak. olarak saptandı. Sistem muayenelerinde pretibial ödemin (++) olması dışında patolojik bulgu saptanmadı. Pelvik muayenesinde servikal açıklık ve silinme yok idi. ÇKS

136 atım/dak. idi. Göz dibi muayenesi normal olarak değerlendirildi.

Laboratuvar testlerinde proteinüri (5.1gr/24 saat), laktik dehidrojenaz (LDH) ve transaminazlarında hafif yükseklik dışında patolojik bulgu yoktu (Tablo 1).

SAT'ne göre 32^{.*} günlük gebeliği varken obstetrik ultrasonografide BPÇ:31 hf, FAÇ: 28 hf, FU: 28 hf olarak değerlendirildi. Amniotik sıvı yeterli (amniotik sıvı indeksi >5cm) idi. Fetal anomali saptanmadı. Ultrasonografik fetal biyometri asimetrik SGA olarak değerlendirildi.

Klinik takibe başlandığı gün diastolik TA değerlerinin 100-110 mm-Hg civarında seyretmesi nedeni ile, MgS04'a ek olarak tedaviye a-Metil DOPA 3X250 mg/gün dozunda eklendi. Fetal pulmoner matürasyon indüksiyonu amacı ile Betametazon 2x24 mg İ.M. yolla bir gün uygulandı. Ayrıca düşük doz asetil salisilik asit (80 mg/gün) başlandı. a-Metil DOPA tedavisinin 3. gününden itibaren laboratuvar tetkiklerinden trombositlerde azalma, transaminazlarda ve LDH da yükselme tespit edildi. Diğer laboratuvar testlerinden tam kan sayımı parametrelerinde hemoglobin ve hematokrit değerlerinde değişiklik saptanmadı. Biyokimyasal testlerden bilirübinler, kan üre azotu, kreatinin, ürik asit seviyelerinde değişiklik olmadı (Tablo 1).

Bu dönemde HELLP sendromunun ayırıcı tanısına yönelik olarak yapılan tam kan sayımları ile birlikte incelenen periferik yaymalarda hemoliz bulgusu gösterilemedi (fragmente eritrosit, normoblast ve polikromazi yoktu, sadece nadir dev trombositlerle birlikte trombosit azlığı dikkati çekti). Ayrıca intravasküler hemolizi ortaya koyan tetkiklerden kanda serbest hemoglobin ve haptoglobülin düzeyi normal seviyelerde ve direkt Coombs testi negatif idi. total ve direkt bilirübin seviyeleri normal sınırlardaydı. Ayırıcı tanı açısından alınan hepatit markerlerinin sonuçları negatif olarak saptandı.

Tablo 2. Hospitalizasyon sürecinde fetal iyilik hali testleri
Table 2. Results of fetal well being tests while hospitalization

Biyofizik Profil.	Hospitalizasyon günleri.*											
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
solunum								2		0	2	0
Fetal Hareket		2	2					2		2	0	0
Fetal Tonus		2	2					2		2	2	0
Amniotiksıvı.		2	2					2		2	2	2
NST	0	0	0		0		0	0	0	0	0	0
Toplam		6/10	6/10					8/10		6/10	6/10	2/10

Dark fields shows use of a-Methyl DOPA

Laboratuvar parametrelerinin HELLP sendromunu tam olarak doğrulayamaması üzerine a-Metil DOPA'nın hematolojik ve hepatolojik yan etkilerine bağlı anormallikler olabileceği gözönünde bulundurularak ilaç kesildi. a-Metil DOPA'nın kesilmesinden 24 saat sonrasında itibaren laboratuvar testlerinde belirgin bir iyileşme saptandı. Trombosit seviyeleri normal sınırlara dönerken, karaciğer fonksiyonları da düzelme eğilimine girdi (Tablo 1). a-Metil DOPA kesildikten sonra hastanın tansiyon değerlerini stabilize etmek için a-1 bloker olan Prazosin'e başlandı. Tedaviye başlandıktan sonra hastanın genel durumunda düzelme oldu, TA değerleri stabilize oldu (Diastolik 90 mmHg civarında). Fetal prognozun tayini için fetal biyometrik testler yapıldı (Tablo 2).

Fetal iyilik halinin takibinde biyofizik skorlamasındaki ve Doppler (umbilikal arter ve aorta) değerlerinde kronik fetal distress ile uyumlu bulgular saptandı. Kötü fetal prognostik belirti olan bu değerlerin olması nedeni ile gebeliğin sonlandırılmasına karar verildi. Ancak üniversitemiz yenidoğan ünitesinin olanaklarının sınırlı olması nedeni ile hastamız olanakları daha iyi olan bir üniversiteye refere edildi.

TARTIŞMA

Preterm (<37 hf) preeklampitik gebelerde tedavi tartışmalıdır. Tedavi yöntemini belirleyen ana faktörleri maternal ve fetal iyilik halidir. Eğer annede semptomlar kötüleşir laboratuvar olarak "end-organ" disfonksiyonu ortaya çıkar yada fetal iyilik hali bozulursa ve preeklampitik gebelerde HELLP sendromu oluştuğunda (hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme trombosit sayısında azalma) doğım endikedir. HELLP sendromu gelişen hastalarda konservatif tedavi anne ve fetus açısından genelde fatal sonuçlanmaktadır (4). bu yüzden HELLP sendromunun tanısının konulması önemlidir. HELLP sendromunda bulunması gereken kriterler şunlardır:

- A- Anormal periferik yayma (hemoliz bulguları)
Artmış bilirübin (> 1.2 mg/dl)
- B- Artmış SGOT (> 70 Ü/dl)
Artmış laktit dehidrojenaz (> 600 Ü/L)
- C- Trombosit sayısının <, 100.000 /mm³ (5)

Ayrıca HELLP Sendromu tablosunda olan hastalarda epigastrik ağrı (%90), bulantı kusma (%50) sarılık (%5-10) hematüri (%5) gibi klinik bulgular görülebilmektedir (6).

Bizim olgumuzda HELLP sendromu komponentlerinden transaminaz ve LDH artışı ve trombositopeninin oluşmasına karşın, hemoliz bulgusu saptanmadı. Hemolizi araştırmaya yönelik olarak yapılan testler (periferik yayma değerlendirmesi, serbest hemoglobin ve haploglobulin, bilirübin düzeyleri negatif sonuçlandı. Bunun üzerine takip edilen olguda HELLP sendromu benzeri tablonun a-Metil DOPA tedavisine sekonder gelişebileceği düşünülerek ilaç kesildi. İlacın kesilmesinden sonra laboratuvar tetkiklerinde düzelmeye ortaya çıkması ve süreklilik göstermesi bu düşüncelerimizi destekledi.

Fetal iyilik halinin değerlendirilmesine yönelik olarak fetal hareketlilik testi, non stress test biyofizik profil ve Doppler ölçümleri kullanılmıştır. Maternal durumun iyiye gitmesine karşın fetal iyilik hali testlerinde kronik fetal distress ile uyumlu bulgular saptandı. Non-stress test sürekli nonreaktif seyretti, biyofizik profil skoru takiplerinde 8/10 dan tedricen 2/10'a (amniotik sıvı yeterli idi) düştü. Fetal Doppler sistol /diastol oranları umbilikal arter için önceki 4.83 iken daha sonra 9.00 yükseldi (diastol sonu akımda azalma oldu).

Biyofizik skorlamada azalma ve Doppler değerlerinde yükselme fetal iyilik halinin kötüleşmesi olarak kabul edilir (7). Bazal ultrasonografisindeki intrauterin gelişme geriliği de gözönüne alınarak intrauterin prognozun kötüye gittiğine karar verildi. Hastanın yenidoğan ünitesi olanaklarının daha iyi olan bir merkeze gönderilmesi planlandı.

Postpartum dönemde kontrole gelen hastanın, gebelik takibinin normal seyrettiği ve 40^{*2} haftalık gebe iken spontan vajinal yolla 7-8 apgarlı 3000 gr sağlıklı erkek bebek doğurtulduğu refere edilen merkezdeki doktorlarından sözel olarak öğrenildi.

Literatür incelendiğinde erken ve etkin prenatal bakımla hafif preeklamptiklerde fetal prognozun iyileştirilebildiği ve gebeliklerin terme kadar normal seyredebileceği bildirilmektedir (8). Sunduğumuz vaka başlangıçta fetal iyilik hali testleri olumsuz iken, sonradan fetal durumun düzelmiş olması ve gebeliğin terme kadar ulaştırılması bunun başarılı bir örneğidir. NST takiplerimizdeki yüksek non-reaktiflik oranı, hastamızda bu testin erken gebelik haftalarında (34. haftadan önce) uygulanmasından kaynaklanabilir (9).

Doppler değerlendirmesinden diastol sonu akımın azalması fetal prognozunu kötüleştirdiğini göstermesine rağmen, miadında 3000 gr'lık 7-8 apgar'la doğumla sonuçlanması açıklanamamıştır. Literatürde biyofizik profilin en önemli parametresinin amniotik sıvı indeksi olduğu bildirilmektedir (10). Hastamızın izleminde yeterli amniotik sıvı indeksi olması fetal iyilik hali açısından bu literatür ile uyum göstermektedir.

SONUÇ

Gebeliğe bağlı hipertansiyonun tedavisinde a-Metil DOPA kullanımı sırasında nadir de olsa ilaca bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde ve hematolojik testlerde bozukluklar gelişebileceği bildirilmiştir. Bu bağlamda a-Metil DOPA tedavisinde yalancı bir HELLP sendromu tablosu oluşturabileceği bilinmelidir. a-Metil DOPA'nın kesilmesi ile gerileyebilecek olmasına karşın yanlış tanı ve tedavi riskine girmek için HELLP sendromu komponentlerinin tümünün varlığı tam olarak ortaya koyulmalı, a-Metil DOPA kesilmeli ve klinik takibe göre karar verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Sibai BM, Diagnosis and management of chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 451-61.
2. Mabie WC, Sibai BM. Hypertensive States of Pregnancy. In Pernoll MC (ed): *Current Obstetric & Treatment*. California, Appleton and Lange, Norwalk Connecticut/Los Altos 1994; 380-97.
3. Kayaalp, SO. Antihipertansif ilaçlar. Rasyonel tedaviden tıbbi farmakoloji. 6. baskı, Feryal matbaacılık sanayi A.Ş. Ankara 1992; cilt II. 1117-9.
4. National High BP. Educations Program Working Group Report on high in Pregnancy *Am J Obstet and Gynecol*. 1990; 163: 1689-1712.
5. Sibai BM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of HELLP in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 155: 501.
6. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982; 66: 159-67.
7. Trudinger BJ. Fetal umbilical artery velocity waveform and subsequent neonatal outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 378.
8. Sibai BM. Comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162; 960-7.
9. Roberts JS. The pregnancy at risk. In Pernoll MC (ed): *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment* California, Appleton and Lange, Norwalk Connecticut/Los Altos. 1994; 275-305.
10. Phelan JP. Amniotic fluid index measurement during pregnancy. *J Reprod Med* 1987; 135: 637.