

Gebelik sırasında gelişen hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit tedavisinde heparin ve insulin faydalı mıdır?

Are heparin and insulin beneficial in the treatment of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis during pregnancy?

Muhsin KAYA¹, Sedat ÇETİN², Remzi BEŞTAŞ¹

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı; ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

Gebeliğin komplikasyonu olarak gelişen akut pankreatit nadir olup, daha önce yüksek mortaliteyle seyrettiği bildirilmiştir. Dördüncü gebeliklerinde konjenital hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit gelişen iki vaka sunulmuştur. Vakalardan biri klasik tedaviye ilaveten düşük lipitli diyet ve diğeri de klasik tedaviye ilaveten düşük lipitli diyet, glukoz-insulin ve düşük molekül ağırlıklı heparinle tedavi edildi. Her iki hasta da klinik ve laboratuvar tam düzelmeye hastaneden taburcu edildi.

Anahtar kelimeler: Gebelik, hipertrigliseridemi, akut pankreatit, insulin, heparin

Acute pancreatitis complicating pregnancy is rare and has previously been associated with high mortality rates. We report two patients with congenital hypertriglyceridemia and hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in their fourth gestation. Conventional treatment modality plus fat restriction diet was used in one of the patients, while conventional treatment, fat restriction diet, glucose-insulin and low molecular weight heparin were used in the other. Both patients were discharged from the hospital with complete clinical and laboratory improvement.

Key words: Pregnancy, hypertriglyceridemia, acute pancreatitis, insulin, heparin

GİRİŞ

Hipertrigliseridemiye bağlı gelişen akut pankreatit nadir olup, gebelik sırasında geliştiğinde anne ve fetusda yüksek oranda mortalite ve morbiditeye sebep olabildiğinden dolayı ciddi bir klinik durumdur (1). Hem primer (genetik) ve hem de sekonder lipoprotein metabolizması bozuklukları (diyabet, obezite, hipotiroidi ve ilaçlar gibi nedenler) hipertrigliseridemik pankreatitle beraber olabilir. Ayrıca akut pankreatit sonrası hafif veya orta derecede hipertrigliseridemi gelişebilir. Serum trigliserit düzeyi 1000 mg/dL'yi geçmedikçe akut pankreatit gelişimine sebep olmadığı düşünülür. Her ne kadar bu seviye eşik değer olarak kabul edilse de, bunun üzerindeki hangi seviyede akut pankreatit gelişeceği tam belli değildir. Hipertrigliseridemiye bağlı gelişen akut pankreatit tedavisinde bir çok tedavi metodu önerilmiştir (2). Bunlar arasında insulin ve/veya heparin tedavisi, aferesis, oral antihiperlipemik ilaç tedavisi ve diyet değişiklikleri önerilmiştir (2, 3).

Bu çalışmada gebelik sırasında hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit gelişen ve biri glukoz-insulin ve heparinle ve diğeri ise konservatif olarak tedavi edilen iki vaka sunulmuştur.

OLGU SUNUMU-1

Kırk iki yaşında ve 22 haftalık dördüncü gebeliği olan hasta 12 saat önce aniden başlamış şiddetli karın ağrısı ve kusmayla kliniğimize yatırıldı. Hastanın ağrısı şiddetli, sürekli, sırta ve her iki yan tarafa yayılan karakterdeydi. Hastada daha önce üç kez normal vajinal doğum ve konjenital hipertrigliseridemi hikayesi vardı. Hastada diabetes mellitus, alkol alma ve pankreatit hikayesi yoktu.

Hastanın fizik muayenesinde ateş 37 °C, tansiyon 120/70 mmHg, nabız 88/dakika, solunum sayısı 18/dakika olarak saptandı. Abdomen muayenesinde hafif epigastrik hassasiyet dışında patoloji yoktu. Uterus ele geliyordu. Hastanın diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu saptanmadı.

Hastanın serumu lipemik görünümdeydi (lactescent serum). Hastanın ilk yatışı sırasındaki laboratuvar değerlendirmesinde patolojik olarak aşağıdaki değerler saptandı: Lökosit sayısı 14,800/mm³, nötrofil oranı %90, hematokrit %31.7, hemoglobin 10,2 g/dL, glukoz 130 mg/dL, amilaz 523 U/L (normal: 25-123 U/L), lipaz 270 U/L (normal: 8-78 U/L), trigliserit >1420 mg/dL, total kolesterol 381 mg/dL, alanine aminotransferaz (ALT) 72 U/L, as-

İletişim: Muhsin KAYA

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye
E-mail: muhsinkaya20@hotmail.com

Geliş Tarihi: 09.11.2010 • **Kabul Tarihi:** 15.12.2010

partat aminotransferaz (AST) 16 U/L, gamma glutamil transferaz (GGT) 25 U/L, alkalen fosfataz (ALP) 63 U/L, total bilirubin 0.6 mg/dL ve laktat dehidrogenaz (LDH) 346 U/L olarak saptandı. Serum kalsiyum, sodyum, potasyum, kreatinin ve protrombin zamanı düzeyleri normaldi.

Hastanın ilk yatışı sırasındaki Ranson skoru sıfırdı. Batın ultrasonografisinde pankreasda yaygın şişme ile beraber pankreas çevresinde az miktarda serbest sıvı ve 22 haftalık canlı fetus saptandı. Safra kesesi taşı, safra çamuru ve safra yollarında genişleme saptanmadı. Pankreatitin bilinen tüm sebepleri dışlandıktan sonra hastaya hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit tanısı konuldu.

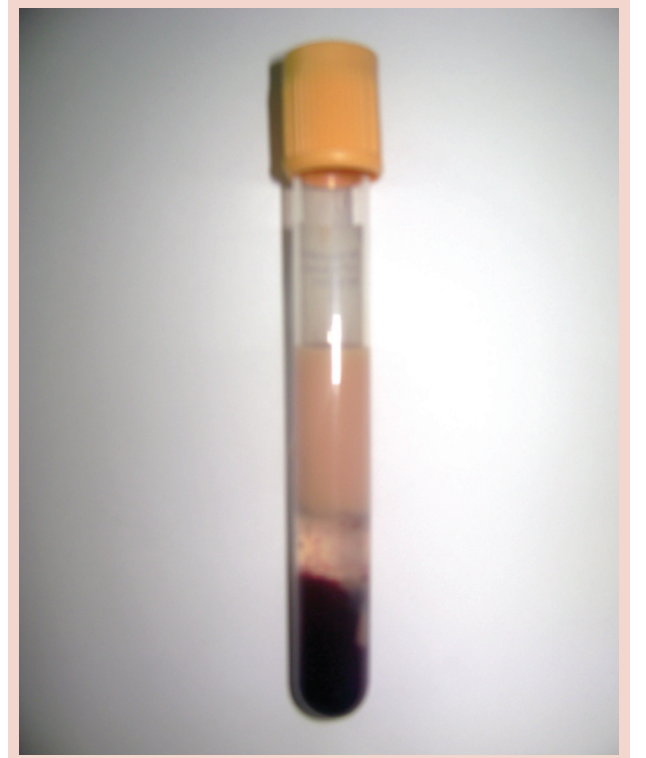
Hastanın oral alımının kesilmesiyle beraber intravenöz sıvı replasmanı, analjezik, proton pompası inhibitörleri (PPI) ve anti emetikler başlandı. Serum trigliserit düzeyi tedavinin beşinci gününde 736 mg/dL'ye düştü. Tedavinin ikinci gününde hastanın ağrısı azaldı ve kusması kesildi. İkinci günden sonra hastaya oral düşük yağlı diyet (günde total 2 gr yağ) başlandı. Hasta tam klinik ve laboratuvar düzelmeye tedavinin altıncı gününde taburcu edildi. Sağlıklı bir erkek bebek doğuran hastayı doğumdan sonraki birinci aya kadar ayaktan aralıklı olarak takip ettik ve bu süre içinde hastada başka pankreatit atağı gelişmedi.

OLGU SUNUMU-2

Yirmi üç haftalık dördüncü gebeliği olan 36 yaşındaki hasta 24 saat önce başlamış şiddetli karın ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleriyle kliniğimize yatırıldı. Hastanın ağrısı şiddetli ve sürekli olup sırta ve her iki yan tarafa yayılıyordu. Hasta daha önce 3 normal vajinal doğum yapmıştı. Hastanın konjenital hipertrigliseridemi ve şilomikronemik sendroma sekonder hepatosplenomegali hikayesi vardı. İki çocuğunda da konjenital hipertrigliseridemi hikayesi vardı. Hastanın diabetes mellitus, alkol alımı ve pankreatit hikayesi yoktu.

Hastanın fizik muayenesinde ateş 36,5 °C, tansiyon 110/70 mmHg, nabız 86/dakika, solunum sayısı 18/ada-kika saptandı. Abdomen muayenesinde patolojik olarak hafif epigastrik hassasiyet, 4 cm hepatomegali, 5 cm splenomegali ve büyümüş uterus dışında patoloji saptanmadı. Hastanın diğer tüm sistem muayeneleri normaldi.

Üç yıl önce hastanemiz Endokrinoloji kliniğinde alınan laboratuvar tetkiklerinde trigliserit düzeyi 5566 mg/dL ve total kolesterol düzeyi 641 olarak saptanmıştı. Hastanın kliniğe yatışı sırasındaki serumu lipemik görünümde (Şekil 1) olup, yapılan laboratuvar tetkiklerinde patolojik olarak



Şekil 1. Konjenital hipertrigliseridemi hikayesi olan ve akut pankreatit atağı nedeniyle hastanemize yatırılan hastanın olgu-2 tedavi öncesi süt görünümündeki (lactescent serum) serumu görülmektedir.

aşağıdaki değerler saptandı: Lökosit sayısı 16,800/mm³, nötrofil %92, hematokrit %35.7, hemoglobin 11,7 g/dL, glukoz 93mg/dL, amilaz 622 U/dL (normal: 25-123 U/L), lipaz 252 U/L (normal 8-78 U/L), total kolesterol 356 mg/dL, trigliserit >1420 mg/dL, ALT 17 U/L, AST 32 U/L, GGT 10 U/L, ALP 62 U/L, total bilirubin 1.6 mg/dL ve LDH 436 U/L saptandı. Serum üre, kreatinin, kalsiyum, sodyum, potasyum ve protrombin zamanı normal seviyede idi. Hastanın ilk yatışı sırasındaki Ranson skoru iki idi.

Batın ultrasonografisinde patolojik olarak pankreasda yaygın şişme, pankreas çevresinde orta derecede serbest sıvı ve 23 haftalık canlı fetus saptandı.

Bilinen tüm pankreatit ve hepatosplenomegali sebeplerinin dışlanmasından sonra hastaya hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit ve hepatosplenomegali tanısı konuldu.

Hastanın oral alımının kesilmesiyle beraber intravenöz sıvı replasmanı, analjezik, PPI ve anti emetikler başlandı. Ayrıca trigliserit düzeyini düşürmek için, insulinle nötralize edilmiş %5 dekstroza ile beraber (1000 cc %5 dekstroza 10 U regüler insulin konuldu) düşük molekül ağırlıklı heparin (Fraxiparine 0.6 cc, günde iki kez, cilt altına) tedavisine başlandı. Tedavinin üçüncü gününde hastanın

kusması ve beşinci gününde karın ağrısı geçti. Tedavinin altıncı gününde serum trigliserit düzeyinin 683 mg/dL'ye kadar düşmesiyle heparin ve insulin tedavisi kesildi. Hastanın karın ağrısı, bulantı ve kusmasının geçmesinden sonra, tedavinin beşinci gününde ağızdan beslenmeye geçilerek düşük lipit (günde iki gr yağ) içeren diyet tedavisine başlandı. Hastanın laboratuvar değerleri tedrici olarak düzeldi. Tedavinin dokuzuncu gününde hasta tam klinik düzelmeye taburcu edildi. Sağlıklı bir erkek bebek doğuran hastayı doğumdan sonraki birinci aya kadar ayaktan aralıklı olarak takip ettik ve bu süre içinde hasta da başka pankreatit atağı gelişmedi.

TARTIŞMA

Genetik olarak iyi tarif edilmiş şiddetli hipertrigliseridemi lipoprotein lipaz ve apolipoprotein (Apo) C-II yetmezliğine bağlı olup, genelde kendisini şilomikronemik sendrom şeklinde gösterir. Şilomikronemik sendrom, açlık sırasında alınan kanda şilomikron düzeyinin artması nedeniyle plazmanın süt görünümü alması, ciltte ksantomalar ve hepatosplenomegaliyle karakterize bir klinik durumdur. Şiddetli akut pankreatit gelişimi şilomikronemik sendromun potansiyel olarak hayatı tehdit edebilen bir komplikasyonudur (2, 4, 5). Bu durum muhtemelen birçok genetik faktörle ilişkili olup, klinik bulguların ortaya çıkmasıyla yaşam tarzı ve çevresel faktörler arasında ilişki olabilir. Gebelik, hipotiroidi, diabetes mellitus, estrogen içeren ilaçların alınması ve alkol gibi trigliserit düzeyini arttırabilen ikincil bir hadise olmadıkça şilomikronemik sendrom klinik olarak aşikar hale gelmeyebilir (2). Artmış estrogen düzeyinin karaciğerde trigliserit içeren lipoprotein sentezini arttırması ve endotelial lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması nedeniyle gebelik sırasında kan trigliserit düzeyi normalin 2-4 katı kadar artabilir (6, 7). İlk gebelikte (5), ikinci gebelikte (8) ve hem birinci ve hem de ikinci gebelikte (9, 10) konjenital hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit gelişimi bildirilmiştir.

Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit gelişiminin mekanizması henüz tam belli değildir. Kan trigliserit düzeyi 1000 mg/dL'den fazla olanlarda akut pankreatit gelişme riski fazladır (4, 11). En fazla kabul gören teori Havel tarafından ileri sürülmüş olup, buna göre kanda aşırı artmış trigliseritlerin pankreatik lipaz tarafından hidrolize olması pankreas kapiller dolaşımında aşırı serbest yağ asiti artışına sebep olmaktadır. Serbest yağ asitlerinin aşırı artışı albuminlerin bağlama kapasitesini aşar. Serbest yağ asitleri deterjan etkisi olan miçellerin oluşmasına sebep olur. Bu oluşan serbest yağ asiti miçelleri trombositleri, vesküler endotelial hücreleri ve asiner hücreleri etkileyerek pankreasda iskemi ve zedelenmeye neden olur. Olu-

şan iskemi sonrası oluşan asidik ortam serbest yağ asitlerinin toksik etkisini daha da artırır. Kabul edilen diğer teoriye göre, yüksek şilomikron düzeyine bağlı olarak artmış plazma vizkozitesi pankreas kapiller yatağında iskemi ve asidoz oluşturarak akut pankreatit gelişimine neden olur (2). Bizim her iki hastamızda da konjenital hipertrigliseridemi ve üç normal gebelik hikayesi olmakla beraber ilk akut pankreatit atağı gelişmişti. Birinci vakamızın akut pankreatit atağı öncesi kan trigliserit düzeyi hakkında kesin bilgi edinemedik. Fakat ikinci hastamızın pankreatit atağından üç yıl öncesine ait 5566 mg/dL kadar yüksek kan trigliserit düzeyi ve hepatosplenomegali hikayesi mevcuttu. Bu nedenle hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit gelişiminde yüksek trigliserit düzeyinin dışında başka faktörlerin de gerekli olabileceği kanaatindeyiz.

Akut pankreatit tanısı uygun klinik hikaye, semptom ve radyolojik bulguların varlığıyla beraber amilaz düzeyinin normalin üç katından fazla artması ile konulur (5). Plazma trigliserit düzeyinin 500 mg/dL'den fazla olması amilaz düzeyinin yalancı olarak normal ölçülmesine neden olabilir. Aşırı artmış kan trigliseritlerinin amilaz düzeyinin kolorometrik yöntemle doğru ölçülmesini engellediği ve bu nedenle hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit vakalarında serum amilaz düzeyinin olduğundan düşük saptandığı bildirilmiştir. Aşırı artmış trigliserit düzeyinin ışık yansımalarını engelleyici etkisini azaltmak amacıyla aşırı lipemik hasta serumunun ard arda seyreltilmesi sonrası amilaz ölçülmesi daha doğru amilaz değerini gösterebilir (12). Klinik semptomlar, aşırı artmış kan trigliserit düzeyleriyle beraber amilaz seviyesinin beklenenden çok daha az artması, akut pankreatitle uyumlu ultrasonografi bulgularının varlığı ve diğer tüm bilinen akut pankreatit sebeplerinin dışlanmasıyla hastalarımıza hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit tanısı konuldu.

Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit vakalarının diğer sebeplere bağlı akut pankreatit gibi tedavi edilmesi önerilmiştir. Pankreatik nekroz gelişmesi, komplikasyon ve klinik seyir açısından hipertrigliseridemiye bağlı olan ve olmayanlar arasında herhangi bir fark bildirilmemiştir. Ağızdan beslenmenin kesilmesinden sonra kan trigliserit ve şilomikron düzeyleri hızlı bir şekilde düşmekle beraber, tedavi amacıyla artmış lipoprotein düzeylerinin hızlı bir şekilde düşürülmesi önerilmiştir (1). Kan trigliserit düzeyinin 1000 mg/dL'nin altına düşürülmesi yeni pankreatit ataklarının gelişimini önler. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit tedavisinde bir çok tedavi yöntemi önerilmiştir. Insulin ve/veya heparin, aferesis, oral antihiperlipidemik ilaçlar ve lipitten fakir diyet verilmesi en sık önerilen tedavi yöntemleridir (2). Lipoprotein lipaz aktivitesi plazma trigliserit düzeyinin düşürülmesinde en önemli

belirleyici faktördür. Heparin ve insulin lipoprotein lipaz aktivitesini artırır. Gebelik sırasında gelişen hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit tedavisinde sürekli intravenöz insulin ile glukoz (5) ve sürekli intravenöz heparin infüzyonu (6) tedavisi uygulanmıştır. İlk vakamızı klasik konservatif akut pankreatit tedavisiyle beraber yağ kısıtlayıcı diyetle; ikinci vakamızı da sürekli intravenöz glukoz-insulin ile beraber düşük molekül ağırlıklı heparin ile (subkutan) tedavi ettik. Hem klasik akut pankreatit tedavisi ve hem de glukoz-insulin infüzyonu ile beraber heparin tedavisi kan trigliserit düzeyini etkili bir şekilde düşürdü. Her iki hastamızda da tam klinik ve laboratuvar düzelme sağlanmakla beraber, klasik yağ kısıtlayıcı diyetle tedavi

edilen birinci hastamız sürekli glukoz-insulin ve heparinle tedavi edilen ikinci hastaya göre daha kısa sürede iyileşti. Fakat birinci hastamızda ikinci hastaya göre başlangıçta daha hafif pankreatit atağı mevcuttu. Glukoz-insulin ve heparin tedavisinin hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit tedavisinde klasik tedaviye göre ilave fayda sağlayıp sağlamadığının daha geniş serili çalışmalarda araştırılması gerektiği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak, konjenital hipertrigliseridemi akup pankreatit gelişiminin önemli bir sebebi olup, kan trigliserit düzeyini hızlı düşürücü yöntemlerin tedavideki etkinliği geniş serili çalışmalarda araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mizushima T, Ochi K, Matsumura N et al. Prevention of hyperlipidemic acute pancreatitis during pregnancy with medium-chain triglyceride nutritional support. *Int J Pancreatol* 1998; 23: 187-92.
2. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 497-504.
3. Gan SI, Edwards AL, Symonds CJ, Beck PL. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: A case based review. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7197-202.
4. Gürsoy A, Kulaksızoğlu M, Şahin M, et al. Severe hypertriglyceridemia-induced pancreatitis during pregnancy. *J Nat Med Ass* 2006; 98: 655-7.
5. Kwak SW, Kim S, Lee JW, et al. Evaluation of unusual causes of pancreatitis: Role of cross-sectional imaging. *Eur J Radiol* 2009; 71: 296-312.
6. Potter JM, Nestel PJ. The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 165-70.
7. Knopp RH, Warth MR, Charles D, et al. Lipoprotein metabolism in pregnancy, fat transport to the fetus and the effects of diabetes. *Biol Neonate* 1986; 50: 297-317.
8. Loo CC, Tan JY. Decreasing the plasma triglyceride level in hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: A case report. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 241-2.
9. Takaishi K, Miyoshi J, Matsumura T, et al. Hypertriglyceridemic acute pancreatitis during pregnancy: prevention with diet therapy and omega-3 fatty acids in the following pregnancy. *Nutrition* 2009; 25: 1094-7.
10. Abu Musa AA, Usta IM, Rechdad JB, Nassar AH. Recurrent hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: a management dilemma. *Pancreas* 2006; 32: 227-8.
11. Alagozlu H, Cindoruk M, Karakan T, Ünal S. Heparin and insulin in the treatment of hypertriglyceridemia-induced severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 931-3.
12. Fallat RW, Vester JW, Glueck CJ. Suppression of amylase activity by hypertriglyceridemia. *JAMA* 1973; 225: 1331-4.