

## Hipertrigliseridemi nedenli akut pankreatit tedavisinde heparin ve insülin rejimi uygulanan bir olgu

Heparin and insulin regimen in the treatment of a patient with acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia

Şerif YILMAZ<sup>1</sup>, Mehmet DURSUN<sup>1</sup>, Fikri CANORUÇ<sup>1</sup>, Alpaslan TUZCU<sup>2</sup>, Hatice AKAY<sup>3</sup>, Ramazan DANIŞ<sup>4</sup>, Ergün PARMAKSIZ<sup>4</sup>

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>1</sup>, Endokrinoloji Bilim Dalı<sup>2</sup>, Radyoloji Anabilim Dalı<sup>3</sup>, İç Hastalıkları Anabilim Dalı<sup>4</sup>, Diyarbakır

Hipertrigliseridemi, akut nonbiliyer pankreatitin önemli ve gözardı edilen sebeplerindendir. Bu hastaların tedavisinde halen standart bir protokol yoktur. Hastamız, hipertrigliseridemi zemininde gelişen bir akut nekrotizan pankreatit olgusu idi. Hastaya, lipoprotein lipaz aktivitesini arttırmaya yönelik insülin ve heparin kombinasyonundan oluşan bir tedavi protokolü verdik. Tedavi sonunda hastanın tüm verileri düzeldi. Amacımız hipertrigliseridemiye sekonder gelişen bu akut pankreatit olgusunu, ayırıcı tanı ve tedavi yaklaşımını sunmak idi.

**Anahtar sözcükler:** Hipertrigliseridemi, pankreatit, tedavi

Hypertriglyceridemia is an important and under-diagnosed etiology of acute non-biliary pancreatitis. There has been no standardized protocol to treat these patients. Our patient was a case with severe acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia. We gave a treatment protocol consisting of heparin and insulin combination to stimulate lipoprotein-lipase activity. The patient's parameters were all improved at the end of the treatment. Our aim was to present this case of acute pancreatitis secondary to hypertriglyceridemia, including differential diagnosis and treatment approach.

**Key words:** Hypertriglyceridemia, pancreatitis, treatment

### GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit, komşu dokularda veya uzak organ sistemlerinde değişik düzeyde tutulumla birlikte olan pankreasın akut inflamatuvar hasarı olarak tanımlanır. En sık karşılaşılan iki neden biliyer sistem taşları ve alkol kullanımınıdır. Hipertrigliseridemi akut non-biliyer pankreatitin önemli, ancak sıklıkla gözardı edilebilen bir nedenidir. Tüm akut pankreatit olgularının yaklaşık %3'ünden sorumlu olduğu sanılmaktadır (1). Akut pankreatit, hiperlipidemik hastaların ise %12-38'inde meydana gelmektedir (2, 3). Hipertrigliseridemi olgularındaki akut pankreatitin olası mekanizması, pankreatik yatakta lipoprotein substratlarından lokal aşırı serbest yağ asidi ve lizolestitin açığa çıkması ve böylece albuminin taşıma kapasitesini aşarak asiner hücrelerde ve mikrovasküler membranlarda hasar gelişmesidir (4, 5). Trigliserid düzeyinin 750 mg/dl olması halinde akut pankreatit için risk başlamaktadır. Bu zeminde gelişen pankreatit olgularının tedavi ve takibi konusunda literatür düzeyinde az sayıda bilgi mevcuttur. Bu yazıda hipertrigliseridemi nede-

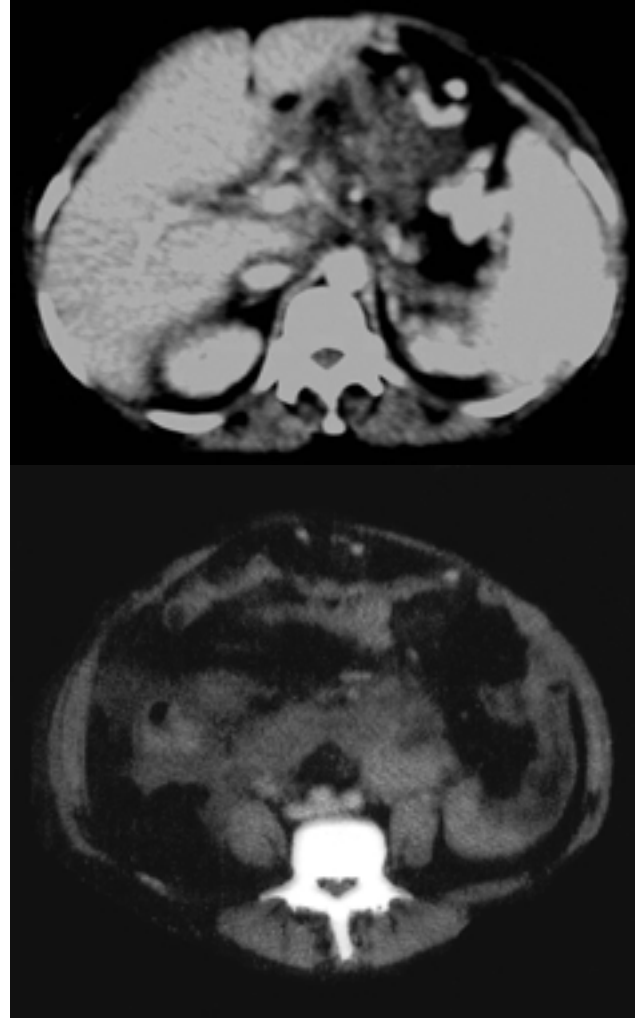
niyle gelişen bir akut pankreatit olgusunu, ayırıcı tanı ve tedavi yaklaşımını sunmaktayız.

### OLGU

Hastamız otuz beş yaşında evli ve beş çocuk sahibi bir kadın. Temel şikayeti ani başlayan karın ağrısı ve kusma idi. Sabah saatlerinde başlayan künt vasıfta karın ağrısı, göbeğinin üst kısmına yerleşimli olup bele yansıyor. Karın ağrısının arasıra çok şiddetlendiğini, öne eğilmekle azaldığını tanımlıyor. Bu ağrıya beraber bulantı ve kusmasının da olduğunu belirtiyor. Özgeçmişinde 5 yıl önce apendektomi operasyonu geçirmiş. Soy geçmişinde özellik tanımlamıyor. İlaç kullanım anamnezi yoktu. Fizik muayene bulguları: Genel durum orta, bilinç açık, koopere. Vital bulguları normal idi. Vücut kitle indeksi 20 kg/m<sup>2</sup> idi. Baş ve boyunda konjunktiva ve skleralar subikterik; solunum ve kardiyovasküler sistem doğal; gastrointestinal sistemde yüzeysel ve derin palpasyonda epigastrik hassasiyet olup, karaciğer kot altında 3

cm palpabl, dalak nonpalpabl, barsak sesleri normoaktif idi. Genitoüriner sistem ve ekstremiteler muayenesi doğal idi. Laboratuvar bulgularından takip edilen parametreler tabloda özetlenmiştir.

Hastada sedimentasyon hızı lipemik serum nedeniyle değerlendirilemedi. Sonraki değer 1 mm/saat bulundu. Tam idrar muayenesinde dansite: 1025 pH: 5 Glukoz (+), mikroskopi normal bulundu. Tiroid hormonları ile tümör markerlerinden CA19-9, CA125, CA15-3, CEA normal. Kan gazı (sonraki) parametrelerinden pH: 7.5, HCO<sub>3</sub>: 28mEq/L, PaO<sub>2</sub>: 48mmHg, SaO<sub>2</sub>: %89, PaCO<sub>2</sub>: 33mmHg idi. Serum Apo A1: 0.94 ve Apo B: 0.67 bulundu. Serum açlık insülin düzeyi: 11 µU/ml C-Peptid: 3ng/ml. Bir gece buzdolabında tutulan plazmanın üstünde krema tabakası görünümü izlendi. Arka-ön akciğer grafisinde sağ akciğer bazalinde minimal lineer atelektazi izlendi. Elektrokardiyogramda özellik yoktu. Karın Ultrasonografi (ilk): Karaciğer büyük izlendi. Pankreas ekojenitesi artmış olup peripankreatik alanda ödematöz ekojenite değişikliği dikkat çekmiştir. Karın Ultrasonografi (1. hafta): Karaciğer büyük, pankreas boyutları artmış olup parankimi heterojen izlendi (pankreatit). Pankreas ile mide anturumu arasında 6x2 cm'lik alanda düzensiz, dejener alan izlendi. Bu alandan ince iğne aspirasyonu alınarak yorumlandı. Sıvıda Gram boyama ve kültürde bakteri izlenmedi. Dalak hilusunda vasküler yapılar tortioze olup, karında minimal



**Resim 1-2.** Her iki resimde tomografik kesitlerde peripankreatik inflamatuvar kitle (nekroz) imajı izlenmektedir

**Tablo 1.** Hastanın laboratuvar bulgularının toplu özeti

Parametre	Geliş	1. Hafta	2. Hafta
Beyaz küre	19500	22500	5500
Hematokrit	%39	%24	%31
Platelet	444000	360000	282000
AST	27	22	19
ALT	22	23	10
ALP	79	59	49
GGT	21	33	24
TB/DB	11/-	1.2/0.3	0.5
LDH	682	851	381
Albumin	4.3/2.9	2.8	2.7
Glukoz	227	130	138
Sodyum	119	129	135
Potasyum	5.1	4.9	5
Kalsiyum	4.9	8.4	9.2
Amilaz (P)	907	38	27
CRP	139	50	14
Trigliserid	1022(-)	386	544
T.Kolesterol	122	145	114
VLDL-kol.	204	77	108
HDL-kol.	19	23	18
LDL-kol.	13	44	24

Hastanın serumu aşırı lipemik olduğundan gelişteki parametreler gerçek değerleri yansıtmıyor olabilir

düzeyde serbest sıvı izlendi. Karın Ultrasonografi (2. hafta): Karaciğer büyük, pankreas boyutları artmış izlendi. İncelemede trombüse rastlanmadı. Karın Bilgisayarlı Tomografi (3. gün): İnceleme alanına giren toraks kesitlerinde plevral efüzyon ve komşuluğunda kompresif atelektazi saptandı. Karında minimal asit izlendi. Pankreas boyutları diffüz artmış olup, pankreas baş ve gövdesinde kısmen kontrastlanma varken, diğer kısım geniş alanda kontrastlanma yoktu. Peripankreatik alanda multipl sıvı koleksiyonu saptandı (Resim 1 ve 2). Karın Bilgisayarlı tomografi (3. hafta): Peripankreatik kolleksiyon ileri derecede geriledi. Hasta üst gastrointestinal sistem endoskopisini tolere edemedi. Göz konsültasyonunun sonucunda lipemia retinalise rastlanmadı. (Not: Hastanın anne ve babasının lipid profilleri normal sınırlarda idi.)

## TARTIŞMA

Hiperlipidemi, akut non-biliyer pankreatitin ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken önemli bir problemdir. Etiyolojik bir faktör olduğu gibi akut pankreatitin bir sonucu da olabilir. Akut pankreatitte hiperlipidemi prevalansı farklı çalışmalarda farklı oranlarda olmakla birlikte, ödematöz ve nekrotizan pankreatitte benzer sıklıkta saptanmaktadır (6). Bilinmesi gereken diğer bir ayrıntı da, şiddetli akut pankreatite rağmen, hiperlipemik plazmada serum pankreatik enzimlerin ölçümünün yanlış düşük sonuç verebileceği ve bundan dolayı bu olgularda pankreatit sırasında enzim düzeylerinin normal bulunabileceğidir. Amilaz aktivitesi trigliseridden zengin lipoproteinler tarafından inhibe edilmektedir ve bu yüzden lipemik örnekler ölçüm için dilüe edilmelidir. 500 ile 1000 mg/dL düzeyindeki trigliseridemi akut pankreatiti tetikleyebilir ve bunların serumları artmış VLDL-kolesterole bağlı sütsü görünüme sahiptir (7). Hipertrigliseridemi ile seyreden pek çok sekonder neden (diyabetes mellitus, üremi, kortikosteroid fazlalığı, ekzojen östrojenler, alkol tüketimi, nonalkolik steatohepatit, nefrotik sendrom, akromegali, hipotiroidizm, tiazid diüretikler, beta adrenerjik blokerler) olduğu gibi, primer nedenler de vardır. Ailesel disbetalipoproteinemi, lipoprotein lipaz (LPL) ve kofaktörü olan apolipoprotein CII (Apo-CII) eksikliği, endojen ve mikst lipemiler, familial kombine hiperlipidemiler bunlardan bazılarını oluşturur.

Tip 1 diyabetes mellitusta diyabetik lipemi (şilomikronemi sendromu) denilen tabloda 2000 mg/dL'nin üzerinde serum trigliserid düzeyleri olabilir. Tip 2 diyabetes mellitusta orta düzeyde hipertrigliseridemi vardır, total kolesterol ve LDL-kolesterol yüksek bulunur (8). Bunlardaki aşırı hipertrigliseridemi, LPL aktivatörü olan insülinin eksiklik derecesi ile paralellik gösterir. Hastamız diyabet öyküsü vermemekte olup, serum total kolesterolü normal, LDL-kolesterol ise düşük idi. Üremide orta düzeyde artmış VLDL'den, insülin rezistansı ve bozulmuş VLDL katabolizması sorumludur. Hastanın üremisi ve proteinürisi yoktu. Alkol, özellikle zeminde hiperlipidemisi olan bireylerde düzey artışlarına neden olmaktadır. Hasta, diüretik, betabloker ilaç veya alkol kullanım öyküsü vermemekteydi. Hipotiroidide hipertrigliseridemi nadiren görülebilmekle birlikte, klasik bulgu LDL-kolesterol düzeyinin artmasıdır (9). Hastamızda tiroid patolojisi yoktu. Akromegalide beklenen problem insülin rezistansıdır ve bunlar-

da hafif düzeyde hipertrigliseridemi beklenebilir. Hastamızın fizik muayenesinde akromegali açısından problemin görünmemesi bir yana, serum trigliserid düzeyi oldukça yüksekti.

Hastamızda mevcut hipertrigliseridemiye açıklayabilecek en olası tanının primer nedenlerden, lipoprotein lipaz veya onun kofaktörü olan Apo-C2 eksikliği olabileceği düşüncesindeyiz. Bu iki antite klinik olarak identik olduğundan aynı başlık altında değerlendirilmektedir (9). İkisi de otozomal resesif kalıtıma sahip olduklarından aile öyküsü genellikle bulunmaz. Trigliseridden zengin lipoprotein masif birikimi, akut pankreatit dahil bir takım klinik bulgularla ortaya çıkabilir. Hepatosplenomegali sık bir bulgudur. Tekrarlayan epigastrik ağrı ve pankreatit atakları görülebilir. Eruptif ksantomalar fizik muayene bulgusu olabilir. Bu bozukluklar genellikle çocukluk çağına özel olmakla birlikte, görülme yaşı orta yaşlara kadar uzayabilmektedir. Bu hastalar genellikle non-obez olup, normal karbohidrat metabolizmasına sahiptirler. Hastalarda orta düzeyde artmış VLDL düzeyi yanında, azalmış LDL ve HDL düzeyi söz konusudur. Tahmini tanı, günde 10-15 gram yağ içeren düşük yağlı diyetin 3-5 gün uygulanmasına dramatik trigliserid düşüşünün görülmesi temeline dayanır. Heparin uygulamasından sonra serum LPL aktivitesinin olmadığı gösterilmesi tanıda önemlidir. Apo-CII düşüklüğü elektroforez ile doğrulanabilir. Hastamız non-obez olup, ksantomları yoktu. Lipoprotein lipaz eksikliği için heterozigot bireyler sıklıkla azalmış LPL aktivitesi gösterirler ve hafif-orta derecede hipertrigliseridemi, artmış VLDL-kolesterol ve azalmış HDL-kolesterol düzeyleri ile karakterize bir dislipidemi sergilerler (10). Hepatomegali belirgin idi. Serum lipoprotein profili de bu hastalık gurubu ile uyumluydu. Kurumumuz laboratuvarında LPL aktivitesi ve Apo-CII düzeyi çalışılmamaktaydı.

Hipertrigliseridemi zemininde gelişen akut pankreatit olgularında standardize edilmiş bir tedavi stratejisi olmamakla birlikte, LPL aktivitesini arttırmaya dayalı insülin ve heparin kombinasyonundan oluşan protokoller başarıyla kullanılmıştır (1, 11). Buradaki pankreatit tablosunun tedavisinde asıl hedef serum trigliserid düzeyini düşürmek ve sistemik inflamatuvar yanıtı baskılamaktır. Heparin ve insülin, LPL aktivitesini stimüle etmekte, şilomikron degradasyonunu hızlandırmaktadırlar. Bunun yanında mikrosirkülasyon düzeltilmekte, nötrofil aktivasyonu önlenmektedir. Plazmaferez de lipid düşürücü bir yöntem

olarak kullanılmış ve hastaların dörtte üçünde tam iyileşme görülmüştür (12). Ancak ekipman problemleri ve yüksek plazma volümü ihtiyacı dezavantajlardır. Kısa süreli veno-venöz hemofiltrasyon da hiperlipidemiye sekonder akut pankreatitte etkili olup, dolaşan TNF $\alpha$  düzeyini düşürür, IL-10 düzeyini artırır (13). Mao ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, hipertriglisideremi zeminli 32 şiddetli akut pankreatit olgusunda beş basamaklı sistematik bir tedavi stratejisini uygulananabilir bir tedavi rejimi olarak literatüre sunmuşlardır (14). *Penta association therapy* olarak adlandırdıkları rejimde kanın pürifiye edilmesi (triglisiderin emilimi ve hemofiltrasyon), anti-hiperlipidemik ajanlar (fluvastatin veya lipanthyl), düşük molekül ağırlıklı heparin (fragmin), insülin ve karına topikal Pixiao (geleneksel Çin ilacı) uygulaması şeklinde beş basamak bulunmaktadır. Bu tedavinin akut pankreatitin erken döneminde %80'lik başarı ile etkili olduğu

bildirilmiştir. Biz de geliş Ranson değeri laboratuvar ölçüm hatalarından dolayı belirlenemeyen nekrotizan pankreatitli hastamıza genel önlemler yanında, Fragmin 5000Ü 4X1 sc, %5 Dextroz 1000cc içine 1 amp KCl + 10 Ü kristalize insülin sürekli infüzyonu 72 saat uyguladık. Bunun sonunda serum triglisiderid düzeyi 500 mg/dl'nin altına düştü. Ardından idamede fenofibrat tedavisi başladık. Altıncı günde ateşi gelişen hastanın pankreatik inflamatuvar kitlesinden ince iğne aspirasyonu aldık. Steril nekroz saptandı. Üç gün sonra ateş geriledi. Genel durumu düzelen hasta, günde 20 gram yağ içeren diyet ve fenofibrat tedavisi önerilerek taburcu edildi. Sonuç olarak şu ayrıntılara dikkat edilmelidir: 1. Non-biliyer akut pankreatitlerin etiyolojik ayırıcı tanısında hipertriglisideremi olasılığı iyice irdelenmelidir 2. Hipertriglisideremi zemininde gelişen tablolarda insülin ve heparin kombinasyonundan oluşan tedavi yararlıdır ve bu hastalara uygulanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Henzen C, Rock M, Schnieper C, et al. Heparin and insulin in the treatment of acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *Schweiz Med Wochenschr.* 1999; 129(35): 1242-8.
2. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 783-791.
3. Searles GE, Ooi TC. Underrecognition of chylomicronemia as a cause of acute pancreatitis. *CMAJ* 1992; 147: 1806-1808.
4. Kimura W, Mossner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol* 1996; 20: 177-184.
5. Thompson GR. Primary hyperlipidaemia. *Br Med Bull* 1990; 46: 986-1004.
6. Dominguez-Munoz JE, Malfertheiner P, Ditschuneit HH, et al. Hyperlipidemia in acute pancreatitis. Relationship with etiology, onset, and severity of the disease. *Int J Pancreatol.* 1991; 10(3-4): 261-7.
7. Fortson MR, Freedman SR, Webster PD 3<sup>rd</sup>: Clinical assesment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2134.
8. Raeven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995; 75: 473-86.
9. Malloy MJ, Kane JP. Disorders of lipoprotein metabolism In: *Greenspan FS, Gardner DG. Basic and Clinical Endocrinology 7<sup>th</sup> Ed. Lange MB Mc-Grav-Hill Comp* 2004: 766-93.
10. Wilson DE, Emi M, Iverius P-H, et al. Phenotypic expression of heterozygous lipoprotein lypase deficiency in the extended pedigree of a probend homozygous for a missense mutation *J Clin Invest* 1990; 86: 735-750.
11. Berger Z, Quera R, Poniachik J, et al. Heparin and insulin treatment of acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia. *Experience of 5 cases. Rev Med Chil.* 2001; 129(12): 1373-8.
12. Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Apheresis.* 2003; 18(4): 181-5.
13. Mao E, Tang Y, Han T, et al. Effects of short veno-venous hemofiltration on severe acute pancreatitis. *Zhonghua Waike Zazhi* 1999; 37: 141-143.
14. Mao E-Q, Tang Y-Q, Zhang S-D. Formalized therapeutic guideline for hyperlipidemic severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9(11): 2622-2626.