

HİPERLİPİDEMİYE BAĞLI AKUT PANKREATİT

ACUTE PANCREATITIS DUE TO HYPERLIPIDEMIA

Adam USLU
Oğuz KOÇ
Remzi EMİROĞLU
Mustafa TİRELİ

SUMMARY

Hypertriglyceridemia is a rare cause of acute pancreatitis. In this study, two patients with acute pancreatitis induced by primary hyperlipidemia of Frederickson type 5 were reported. The diagnosis is based upon history, physical signs and concomitant increments in both plasma triglyceride and urinary amylase levels. Patients were treated initially by conservative measures and Total Parenteral Nutrition (TPN). After oral feeding resumed Clofibrate (1 gm/day) is added to the treatment. Restriction of dietary saturated fat and cholesterol and adding Clofibrate when necessary, prevented the elevations of lipid values and recurrent pancreatitis in both patients. In two-year follow -up period recurrent pancreatitis and abnormal triglycerid values is not observed with the use of Clofibrate and fat-free diet in both patients.

(Key words : Lipid abnormalities, Hyperlipoproteinemia)

ÖZET

Hipertrigliseridemi akut pankreatitin nadir görülen bir nedenidir. Bu çalışmada, Frederickson Tip 5 primer hiperlipidemi ile oluşmuş, 2 akut paankreatit olgusu sunulmaktadır. Tanı anamneze, fizik bulgulara, yüksek serum ve idrar amilaz düzeyleri ile eşzamanlı plazma trigliserid artışlarına dayanmaktadır. Hastalar başlangıçta konservatif yöntemler ve Total Parenteral Beslenme (TPB) ile tedavi edilmişlerdir. Oral beslenmeye geçildikten sonra 1 gm/gün dozda klofibrat tedaviye eklenmiştir. Diyetteki satüre yağları, kolesterolü kısıtlamak ve gerekli olduğunda Klofibrat vermek, her iki hastada lipid değerlerinin yükselmesini ve pankreatit nökslerini önlemiştir. 2 yıllık gözlemlerde diyet yapan ve Klofibrat kullanan her iki hastada anormal trigliserid düzeyleri ve pankreatit nöksleri oluşmamıştır.

(Anahtar Sözcükler : Hiperlipoproteinemi, Lipid anomalisi)

1. Genel Cerrahi Kliniği, Buca-SSK Hastanesi/ İzmir
(Doç. Dr. M. Tireli, Kli. Şefi, Op. Dr. A. Uslu, Dr. O. Koç,
Dr. R. Emiroğlu)

Bu çalışmada hiperlipidemiye bağlı pankreatitlerin özellikleri gözden geçirilmiştir. Tanı; akut üst abdominal ağrı ve kusma gibi klinik bulgulara, normalin 3 katından fazla düzeylerdeki serum ve/veya idrar amilazına ve normalin 5 katından fazla trigliserid seviyelerine dayanılarak konmuştur (3, 4, 5, 6). Erken evrede konservatif tedavi ve TPB uygulanan olgularda, remisyonu takiben pankreatit nükslerini önleme amacı ile Klofibrate kullanımı önerilmiştir. Klofibrate antihiperlipidemik bir ilaç olup etkisini iki yolla göstermektedir. Bunlar; kolesterol ve safra asitlerinin feçesle atılımını arttırmak ve serbest yağ asitlerinin karaciğerde oksidasyonunu arttırarak triasilgliserol ve kolesterol içeren Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinlerin karaciğerden salınımını azaltmaktır (7). 1987 - 91 yılları arasında, SSK/Buca Hastanesi 1. Cerrahi Kliniğinde akut pankreatit nedeni ile tedavi gören 46 hastada etyolojik faktör olarak hiperlipidemi yalnızca iki olguda sorumlu bulunmuştur. Bu iki hastada plazma trigliserid düzeylerinde artışlara neden olan östrojen ve kronik alkol kullanımı saptanmamıştır.

OLGU 1

47 yaşında, HİK, erkek, protokol no: 11423, yatış tarihi: 29/8/88.

Yakınması: Karın ağrısı, bulantı-kusma, karında şişkinlik, iştahsızlık,, 36 saat önce epigastriumda başlayıp, sol üst kadrana ve sol lomber bölgeye vuran delici-koparıcı tarzda ağrısı olan hasta, ağrısı takiben şiddetli bulantı ve safralı kusmaları olduğunu, karında giderek artan bir şişkinlik oluştuğunu ifade ediyor. İlk kez bu tip ağrısı olan hasta 11 yıllık diabetli olup, oral antidiabetikler ve diyetle regüledir. Fizik bakıda; karın distandü, epigastrium ve sol üst kadranda derin palpasyonda ağrılı, barsak sesleri azalmış, kaslar defans yok. T.A: 90/60 mmHg, Nabız: 136/dak.

EKG: Sinüs taşikardisi mevcut, ateş 36.5 °C. Laboratuvar; Kan ve idrar amilaz değerleri sırasıyla 970 U/L ve 4780 U/L (N: 140-390 U/L, 50-1400 U/L) olup, plazma trigliserid ve kolesterol değerleri yine sırasıyla 980 mg/dl ve 490 mg/dl'dir. (N: 10-160 mg/dl ve 140-270 mg/dl olan hasta bu bulgularla akut hiperlipidemik pankreatit olarak kliniğimize yatırılmış, tedavi altına alınmıştır.

Tablo I. Primer Hiperlipoproteinemilerin Özellikleri (12).

Genetik Bozukluk	Bioşimik Eksiklik	Plazma Lipoprotein Artışı	Lipoprotein Tipi	Ksantom	Pankreatit	Ateroskleroz
Lipoproteinlipaz eksikliği	Lipoproteinlipaz	Şilomikronlar	I	Yaygın	+	-
Disbetalipoproteinemi	VLDL*/Apoprotein EIII fraksiyonu	Artıklar	III	Ayaktabani elayası kv.	-	+
Hiperkolesterolemi	LDL reseptörü	LDL**	IIa (Nadiren IIb)	Tendonlar	-	+
Hipertrigliseridemi	Bilinmiyor	VLDL (Nadiren şilomik.)	IV (Nadiren V)	Yaygın	+	+
Kombinehiperlipidemi	Bilinmiyor	VLDL ve LDL	IIa, IIb, IV (nadiren V)	-	-	+

* Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler

** Düşük Dansiteli Lipoproteinler

Olguya ilk 48 saat süresince medikal tedavi (nazogastrik aspirasyon, sıvı-elektrolit replasmanı, antibiyotik ve analjezik) ve Total Parenteral Beslenme (TPB) uygulanmıştır. TPS protokolünde 1.5 - 2.0 gm/kg/gün düzeyinde protein hidrolizat solüsyonları ile nonprotein kalori olarak Harris-Benedict formülüne göre hesaplanmış bazal enerji haracınının 1.8-2.0 katı oranında % 100 glukoz rejimi ile hipertonic dekstroz (% 30-50) tatbikleri yapılmıştır. Harris-Benedict formülü; Erkek: $66.5 + 13.8 \text{ Ağrlık (kg)} + 5 \cdot \text{boy (cm)} - 6.8 \cdot (\text{yaş})$ Kadın: $65.5 + 9.6 \cdot \text{Ağrlık (kg)} + 1.8 \cdot \text{boy (cm)} - 4.7 \cdot (\text{yaş})$ (8). Bu hastada glukoz infüzyonu hızı 7 mg/kg/dak düzeyinde tutulmuş ve günlük 40 İU kristalize insülin infüzyonu ile kan glukoz düzeyi 180 mg/dl'nin altında tutulmuştur. Başvuru ardından itibaren ilk 24 - 48 saat içinde kompüterize tomografik tetkik yapılmış, Ranson'un prognostik kriterleri incelenmiş ve kompüterize tomografi sonuçları ve prognoz kriterleri birlikte değerlendirilerek tedavi planı belirlenmiştir.

OLGU 2

54 yaşında, HY, kadın Protokol no: 12732, yatış tarihi: 13/10/987.

Yakınması: karın ağrısı, bulantı, kusma ve iştahsızlık son 12 saat içinde epigastriumda başlayıp sırta ve her iki bel bölgesine vuran delici tarzda ağrıları başlayan hasta, ağrıyı takiben şiddetli iştahsızlık, bulantı ve kusma tarif ediyor. 6 ay önce aynı tip ağrı nedeni ile bir cerrahi kliniğinde tedavi gören hasta 12 yıl önce kolesistektomi geçirmiş. Klinikte yattığı süre içinde ERCP (23/10/87'de Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji A.B.D) yapılan hastada pankreas kanalı, koledok ve bilier sistem normal bulunmuş. Hastada ayrıca KOAH mevcut. Fizik bakıda, batin yumuşak, musküler defans yok, derin palpasyonda epigastriumda hassasiyet mevcut. Barsak sesleri azalmış, ateş: 37.2 °C, Nabız: 76/dak, T.A: 120/80 mmHg. Laboratuvar: Serum ve idrar amilaz değerleri sırasıyla 1338 U/L ve

1841 U/L olan olgunun plazma trigliserid ve kolesterol düzeyleri sırasıyla 824 ve 420 mg/dl'dir. AKŞ: 84 mg/dl olarak tespit edilmiştir. Bu olguya ilk 48 saat içinde, birinci olgudaki genel tedavi planı aynı şekilde uygulanmış, ancak TPB esnasında Kristalize insülin tatbiki yapılmamıştır. Yine hastada ilk 48 saat sonrası tedavi kompüterize karın tomografisi ve Ranson'un prognostik kriterlerine dayanılarak planlanmıştır.

Olgularımızda Ranson kriterleri incelendiğinde, 48 saat sonu pozitif kriter sayısı 2 vakada da 3 olarak bulunmuştur ve orta şiddette pankreatit sınıfına girmektedirler (5). Kompüterize tomografide hastalarda safra yolları normal bulunmuş, ancak pankreas başında ödem ve büyüme, kontür düzensizliği, retroperitoneal çevre dokuda genişleme ve yangısal sıvı birikimi saptanmıştır. Medikal tedavi esnasında hastalarımızda düzelme görülmüştür. TPB'nin 48. saat ve 5. gününde kadın ve erkek olguda trigliserid düzeyleri sırası ile 222, 200 ve 307, 167 mg/dl'dir. Azot dengesi, her vakada 48. saatte ortalama -70 mg/kg/gün iken 5. günde ortalama -13 mg/kg/gün olarak bulunmuştur. Hastalarda 5. gün sonunda ağızdan beslenmeye geçilmiş ve 7. gün taburcu edilmişlerdir. Doymuş yağlar ve basit şekerlerden fakir diet uygulayan ve ek olarak aralıklı 1 gm/gün dozda Klofibrat kullanan vakaların 2 yıl süreyle yapılan aylık kontrollerinde kan lipidleri normal düzeylerde seyretmiş ve tekrarlayan pankreatit atakları gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

Hipertrigliseridemi ile seyreden östrojen ve kronik alkol kullanımını gibi koşullarda pankreatitin sıkça görülmesi, bu olayı başlatan faktörün hipertrigliseridemi olabileceğini düşündürmüştür (3, 4, 9). Frederickson ve Lees tarafından sınıflandırılan familial hiperlipoproteinemilerden özellikle tip 1 ve 5 hastalarında tekrarlayan akut pankreatit ataklarının geliştiği ve diyet ya da ilaçlarla serum trigliserid düzeyleri düşürülmedikçe

nükslerin önlenemediği saptanmıştır (2). Literatürde Tip 4 hiperli lipoproteinemi ile de akut pankreatit olduğu bildirilmiştir (23).

Bizim serimizde de sözkonusu 2 hasta tip 5 lipoprotein yapısına sahiptir. Bu olgularda primer biokimyasal bozukluk bilinmemekte, plazma lipoproteinlerinden çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) ve şilomikronlarda; lipidlerden ise kolesterol ve trigliseridlerde majör artışlar gözlenmektedir (12). Günümüzde hiperlipidemiye bağlı pankreatit oluşumunu açıklayan en geçerli görüş Havel tarafından öne sürülmüş ve Cameron tarafından deneysel olarak kanıtlanmıştır (3, 22). Pankreas ve çevre bağ dokusunda trigliseridlerin en yoğun dağılım gösterdikleri bölge, lipaz aktivitesinin en yüksek olduğu interstisyel bölgedir. Serbest yağ asitleri albumine bağlı oldukları sürece hücre düzeyinde toksik etki oluşturmazlar. Buna karşın hipertrigliseridemi varlığında, pankreatik lipaz etkisi ile aşırı miktarda serbest yağ asitlerinin açığa çıkması, albumin bağlayıcı kapasitenin aşılmasına neden olur. Sonuçta, dolaşımda serbest kalan yağ asitleri, pankreatik asiner hücre ve kapiller bazal membranların geçirgenliğini arttırarak sitotoksik etkilerini göstermekte ve pankreatiti başlatmaktadır. Yukarıdaki olaylar dizisi hayvan deneylerinde ortaya konmuş ve eskiden düşünülenin tersine, serbest yağ asitlerinin mikrotrombüs oluşturup küçük kapillerlerde tıkanma ve iskemi meydana getirmedikleri ispatlanmıştır (2, 3, 22). Akut pankreatitte hiperlipidemi insidansı % 0-38 arasında değişim göstermekle birlikte yüksek insidans bildiren çalışmalarda, etyolojide kronik alkol kullanımı ön plandadır (10, 14, 15). Familial hiperlipoproteinemili hastalarda pankreatit insidansı % 0-4.5 arasında olup (4, 14), alkolik pankreatitin bulunmadığı serimizdeki 46 akut pankreatitli hastada insidans % 4.3 olarak saptanmıştır. Hiperlipidemik serum varlığında serum amilaz değerleri, amilaz aktivitesinin inhibisyonuna bağlı olarak sıklıkla normal bulunmakta ve akut pankreatitin tanısını doğrulamak güçleşmektedir (9, 11, 22). Yapılan çalışmalarda pankreatit kliniği olan,

hipertrigliseridemili hastaların % 45 - 75'inde serum amilazı normal olarak bulunmuştur (9, 10). Bunun yanında, idrar amilaz aktivitesinin hiperlipidemiden etkilendiği ve hiperlipidemik pankreatitlerde tanı kapasitesi ve duyarlılığının % 90'ın üzerinde olduğu klinik çalışmalarda ortaya konmuştur (4). Hiperlipidemili olgularda idrar amilazının yüksek olması ve seri dilusyonlar sonrası serum amilaz değerlerinin progresif olarak artması akut pankreatit lehinedir (9). Akut pankreatitin erken evresinde uygulanan Total Parenteral Beslenme (TPB) son yıllarda geniş bir ilgi alanı bulmuştur. Pankreatitli hastaların metabolik olarak ciddi septik hastalara ileri derecede benzerlik gösterdiği (16), pankreatitin erken evresinde enerji ihtiyacının bazal düzeylerden % 20 - 50 oranında yüksek olduğu ve TPB'nin net protein sentezini arttırarak, hızlanmış net protein katabolizmasını dengelediği çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (12, 17, 19, 20). Glukoz infuzyonları ile bu olgularda protein yıkımı azalmakta, süre ile doğru orantılı olarak vücutta oksidasyona uğrayan glukoz yüzdesinde artış olmakta; ayrıca serbest yağ asitlerinin dönüşümü ve oksidasyonu progresif olarak azalırken, klirensi artmaktadır (17).

Bu fizyolojik mekanizmalardan yola çıkarak, serimizdeki farklı etyolojilere sahip diğer pankreatitlerde olduğu gibi, hiperlipidemik pankreatitli iki olguda da erken evrede medikal tedaviye başvurulmuş ve buna ek olarak toksik serbest yağ asitlerinin mobilizasyon ve dönüşümünü azaltmak, klirensini arttırmak ve artmış katabolizmayı kompanze etmek amacı ile TPB uygulanmıştır. Her iki hastanın klinik ve laboratuvar belirteçlerinde ve azot bilançolarında progresif düzelme, kolesterol ve trigliserid serum düzeylerinde anlamlı azalma ve komplikasyon gelişmeksizin iyileşmeleri sağlanmıştır. 5 günlük tedavi sonrası roral beslenmeye geçilen olgularımıza, birçok çalışmada önerildiği şekilde doymuş yağ ve basit şekerlerden fakir diyet ile 1-2 gm/gün dozunda kontrollü ve aralıklı Klofibrat kullanmaları salık verilmiştir (3, 12, 21). 2 yıllık

kontrollerde heriki olguda tekrarlayan pankreatit atağı, anormal serum lipid düzeyleri ve geç komplikasyon gelişmediği gözlenmiştir.

Hiperlipidemiye bağlı akut pankreatitler, etyolojide safra taşı ve alkolizm'den sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Bu çalışmada, hiperlipidemiye bağlı akut pankreatit olgularında Klofibrat kullanımının, plazma trigliserid yüzeylelerini normal sınırlarda tutarak, nöksleri önlediği ortaya konmuştur. Ayrıca akut pankreatit etyolojisinde ilk iki faktörün tespit edilmediği durumlarda hiperlipideminin varlığı araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Potts JR. *Acute pancreatitis*. *Surg Clin North Ame*. 1988; 68: 281-99.
2. Saharia P, Margolis S, Zuidema GD, Cameron JL. *Acute pancreatitis with hyperlipemia. Studies with an isolated canine pancreas*. *Surgery*. 1977; 82: 60-7.
3. Cameron JL, Crisler C, Margolis S, De Meester TR, Zuidema GD. *Acute pancreatitis with hyperlipemia*. *Surgery*. 1971; 70: 53-61.
4. Dickson AP, O'neill J, Imrie CW. *Hyperlipidemia, alcohol abuse and acute pancreatitis*. *Br J Surg*. 1984; 71: 685-8.
5. Demmy TL, Burch JM, Feliciano DV, Mattox KL, Jordan GL. *Comparison of multiple parameter prognostic systems in acute pancreatitis*. *Am J Surg*. 1988; 156: 492-6.
6. Imrie CW, Whyte AS. *A prospective study of acute pancreatitis*. *Br J Surg*. 1975; 62: 490-4.
7. Mayes PA. *Metabolism of lipids*. In: *Harper's Review of Biochemistry*. Martin DW, Mayes PA, Rodwell VW, Granner OK. California. Lange Medical Publications. 1985: 255-61.
8. Jeffrey MA, Lawrence WN. *Surgical metabolism and nutrition*. IN: *Current Surgical Diagnosis and Treatment*. Lawrence WN. Lange, Middle East Edition. 1991: 152-76.
9. Lesser PB, Warshaw AZ. *Prognosis of pancreatitis masked by hyperlipemia*. *Ann Int Med*. 1975; 682: 795-8.
10. Cameron JL, Capuzzi DM, Zuidema GD. *Acute pancreatitis with hyperlipemia The incidence of lipid abnormalities in acute pancreatitis*. *Ann Surg*. 1973; 177: 483.
11. Warshaw AL, Bellini CA, Lesser PB. *Inhibition of serum and urine amylase activity in pancreatitis with hyperlipemia*. *Ann Surg*. 1975; 182: 72-5.
12. Brawn MS, Goldstein GL. *Disorders of lipid metabolism*. IN: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Tokyo, Mc Graw Hill Co. 1980: 507-15.
13. Steer ML. *Classification and pathogenesis of acute pancreatitis*. *Surg Clin North Ame*. 1989; 69: 467-81.
14. Farmer RG, Winkelman EJ, Brown HB, Lewis LA. *Hyperlipoproteinemia and pancreatitis*. *Am J Med*. 1973; 54: 161-5.
15. Buch A, Buch J, Carlsen A, Schmidt A. *Hyperlipidemia and pancreatitis*. *World J Surg*. 1980; 4: 307-14.
16. Kirby DF, Craig RM. *The value of intensive nutritional support in pancreatitis*. *J Parent Ent Nutr*. 1985; 9: 353-7.
17. Shaw JHF, Wolfe RR. *Glucose, fatty acid and urea kinetics in patients with severe pancreatitis. The response to substrate infusion and total parenteral nutrition*. *Ann Surg*. 1986; 204: 665-72.
18. Molton G, Pistorelli C, Francastaro G et al. *Role of complete parenteral nutrition in the treatment of acute pancreatitis*. In: *Controversies in Acute Pancreatitis*. Hollander LF (ed). Berlin, Springer-Verlag Co. 1982: 293-6.
19. Feller JH, Brown RA, Toussaint GPM, Thompson AG. *Changing methods in the treatment of severe pancreatitis*. *Am J Surg*. 1974; 127: 196-201.
20. Goodgame JT, Fischer JE. *Parenteral nutrition in the treatment of acute pancreatitis; effect on complications and mortality*. *Ann Surg*. 1977; 186: 651-8.
21. Hrick D, Wish J *Disorders of lipid metabolism*. In: *Cecil Essentials of Internal Medicine* Andreoli TE, Carpenter CCJ, Plum F, Smith LH. Philadelphia, WB Saunders Co. 1986: 426-7.
22. Ünal H. *Akut pankreatit*. *Çağdaş Cerrahi Dergisi*. 1988; 2: 68-87.
23. Yılmaz Ö, Kılıç M. *Tip-4 hiperlipidemi ile birlikte giden bir akut pankreatit olgusu*. *Dirim* 1991; 66 (9-10) : 342-6.