

Gebelikte Hipertrigliseridemiye Bağlı Gelişen Akut Pankreatite Yaklaşım

Management of Acute Pancreatitis Due to Hypertriglyceridemia in Pregnancy: Case Report

Esra Bahar GÜR,^a
Gülizar Arzu TURAN,^a
Sümevra TATAR,^a
İsmail BÖREKÇİ,^a
Serkan GÜÇLÜ^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 24.05.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 06.12.2012

Bu olgu sunumu, Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği 8. Ulusal Kongresi (11-14 Ekim 2012, İstanbul)'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Esra Bahar GÜR
Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
esrabaharg@yahoo.com

ÖZET Gebelik sırasında gelişen akut pankreatit (AP), nadir, fakat tanıda geç kalındığında ve uygun şekilde yönetilmediğinde hem anne hem de fetus için ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilen bir durumdur. Gebelikte non-bilier AP'in en sık nedeni, hiperlipidemidir ve hiperlipidemiye bağlı akut pankreatit (HBAP)'in tanısı ve tedavisinde bazı önemli farklılıklar vardır. Kliniğimize 35 haftalık gebelik ve erken doğum tehditi ön tanısı ile yatırılan olguda, ultrasonografik değerlendirmenin gebe uterusu bağlı yetersiz olması, amilazın hiperlipidemiye bağlı olarak yalnızca düşük ölçülmesi, ılımlı lökositoz ve hipoproteinemi gibi gebeliğe bağlı fizyolojik değişikliklerin tanımı maskeleyen gibi nedenlerle AP tanısı kolayca gözden kaçmış, peritonite bağlı uterin kontraksiyonlar, olgunun erken doğum tehditi olarak algılanmasına yol açmıştır. AP tanısında gecikme, kliniğin ağırlaşmasına yol açarak, hem fetal hem de maternal prognozu olumsuz etkilemiştir. Çalışmamızda, gebelikteki HBAP'nin tanısı, izlem ve tedavisindeki önemli noktalar, literatür ışığında irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pankreatit; hiperlipidemiler; gebelik

ABSTRACT Acute pancreatitis (AP) during pregnancy, is a rare condition but can lead to serious fetal and maternal morbidity and mortality if it is not managed appropriately. Hyperlipidemia is the most common cause of non-biliary AP in pregnancy and there are significant differences at both diagnosis and treatment in acute pancreatitis due to hyperlipidemia (HBAP). 35 weeks pregnant patient was hospitalized in our clinic with pre-diagnosis preterm labour. As a result of pregnant uterus, ultrasonography imaging was inadequate. False low measurement of amylase value depending hyperlipidemia and pregnancy-related physiological changes such as moderate leucocytosis and hypoproteinemia lead to delaying of AP diagnosis. This delay deteriorated the clinical course and adversely affected both maternal and fetal prognosis. HBAP case at pregnancy was evaluated in the light on literature.

Key Words: Pancreatitis; hyperlipidemias; pregnancy

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2013;23(1):67-70

Gebelikte akut pankreatit (AP), yaklaşık 1/1000-1/12 000 sıklıkta görülmektedir. Hipertrigliseridemi, gebelerde non-bilier AP'in en sık nedenidir.¹ Trigliserid (TG) yüksekliği ve gebeliğe bağlı değişiklikler, tanıda gecikemeye yol açarak, fetal ve maternal prognozu kötü etkileyebilir. Bu olgu sunumunda, 35 haftalık gebelikte erken doğum zannedildiği için tanısı geç kalmış bir hiperlipidemiye bağlı akut pankreatit (HBAP) vakasında, klinik seyir ve prognoz irdelenmiş ve HBAP tüm yönleriyle tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Yirmi sekiz yaşında, gravida 1, parite 0 ve 35 haftalık gebeliği mevcut olan hasta, 2 gündür karın ağrısı, bulantı ve kusma şikâyeti ile polikliniğimize başvurdu. NST’de regüler, 100 mmHg basınçlı kontraksiyonlar olması üzerine erken doğum tehdidi olarak değerlendirilerek servisimize yatırıldı. Öyküsünde bilinen ek medikal hastalık yoktu. Hastanın yapılan muayenesinde, gebe uterus nedeniyle batın net olarak değerlendirilemedi. Hasta, dehidrate ve soluk görünümdeydi. Vajinal muayenede kollum kapalı ve retropoze olarak değerlendirildi. Obstetrik ultrason değerlendirmesinde 37 hafta ile uyumlu yaklaşık 3300 g fetüs tespit edildi.

Hastada vajinal tuşe ile uyumsuz şiddetli uterin kontraksiyonlar olması üzerine, üst batın ultrasonu ve rutin biyokimya tetkikleri istendi. Üst batın ultrasonunda, grade 1 karaciğer yağlanması dışında patoloji saptanmadı; kan tetkiklerinde, lökosit sayısı $25 \cdot 10^3$ u/L, hemoglobin 13 g/dL, trombosit sayısı $153 \cdot 10^3$ u/L, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, ALP, bilirubin değerleri normal, sedimentasyon 115 mm/saat, amilaz 81 IU/L, total kolesterol (TK) 1155 mg/dL, TG 3382 mg/dL olarak ölçüldü. HBAP şüphesi ile hastadan genel cerrahi konsültasyonu istendi. Genel cerrahi, yatıştan 2 saat sonra amilaz değerinin 50 IU/L çıkması ve üst batın ultrason değerlendirmesinin normal olması nedeniyle, hastada pankreatit düşünmedi. Yatıştan 8 saat sonra, hastanın genel durumu kötüleşti. Kusma ve ağrı şiddetlendi. Batın distandü görünümdeydi ve bağırsak sesleri yoktu. Karaciğer fonksiyon testleri normal, amilaz 20 IU/L ve lipaz 81 IU/L idi, CRP 32 mg/dL olarak ölçüldü, hastada ateş yoktu. NST’de geç deselerasyonların başlaması üzerine acil sezaryen ve intraoperatif genel cerrahi konsültasyonu planlandı. Sezaryen için batın açıldığında, batında püvy varlığı saptandı. 3350 g canlı kız bebek, 1. dakika Apgar skoru 9 ile doğurtuldu. Uterusun kapanmasını takiben genel cerrahi konsültasyonu istendi. Göbek altı median kesi ile pankreas lojuna ulaşıldığında, omentum plastrone idi ve ileri derecede yağ nekrozu vardı. Cerrahi debridman uygulandı. İntraoperatif kan gazı, asidoz ile uyumlu gelince, hasta sepsis olarak değerlendirilip,

post operatif yoğun bakım takibine alındı. Nazo-gastrik dekompresyon uygulandı. Meropenem 1 g 3x1 ve metronidazol 500 mg 2x1 başlandı. Klinik durum hızla düzeldi. Postoperatif 3. günde yağdan fakir diyet (2 g/gün) başlandı. Hasta, tedavisinin 10. gününde TK 558 mg/dL, TG 857 mg/dL’a düşmüş olarak şifa ile taburcu edildi. Hastadan, verilerini bilimsel yayın amacıyla kullanmak üzere bilgilendirilmiş onam alındı.

TARTIŞMA

Kliniğimize 35 haftalık gebelik ve erken doğum tehditi ön tanısı ile yatırılan olguda, ultrasonografik değerlendirmenin gebe uterusu bağlı yetersiz olması, amilazın hiperlipidemiye bağlı olarak yalancı düşük ölçülmesi, ılımlı lökositoz ve hipoproteinemi gibi gebeliğe bağlı fizyolojik değişikliklerin tanıyı maskeleymesi gibi nedenlerle akut pankreatit tanısı kolayca gözden kaçmış, peritonite bağlı uterin kontraksiyonlar, olgunun erken doğum tehditi olarak algılanmasına yol açmıştır. AP tanısında gecikme, kliniğin ağırlaşmasına yol açarak, hem fetal hem de maternal prognozu olumsuz etkilemiştir.

Normal gebelikte artan östrojen, karaciğerden TG içeren lipoprotein sentezini arttırırken, endotelial lipoprotein lipaz aktivitesini düşürdüğünden, TG seviyesi gebelikte, normalin 2-4 kat üstüne çıkabilir. TG seviyesi 1000 mg/dL’yi geçtiğinde pankreatit atağı riski %1-4’tür.² Olgumuzda, TK 1155 mg/dL, TG 3382 mg/dL olarak ölçülmüştür. Nedeni açıklanamayan bir akut batın olgusunda, sadece TG yüksekliği bile, HBAP tanısı için uyarıcı olmalıdır.

Olgumuzda yatıştan 2 saat sonra amilaz değerinin 50 IU/L, 8 saat sonra ise 20 IU/L çıkması, AP tanısından uzaklaştırarak, tanıda gecikmeye yol açmıştır. Oysa hipertrigliseridemik hastalarda, kandaki yüksek TG düzeyi, amilazın kolorimetrik olarak yanlış olarak düşük ölçülmesine neden olur. Ayrıca, TG’den zengin lipoproteinler, amilaz aktivitesini inhibe eder. Özellikle TG seviyesi 500 mg/dL’yi aşınca, amilaz yalancı olarak normal ölçülebilir. Bu nedenle özellikle aşırı lipemik görümlü hasta serumlarının art arda dilüe

edilmesinden sonra amilaz tayini yapılması, daha doğru olabilir. Hiperlipidemik grup dışında, idrarda amilaz tayini çok yararlı bulunmamışsa da, hiperlipidemik grupta, idrarda amilaz/kreatinin klirensi kullanılabilir.²

Olgumuz, tanısı gecikmiş bir hasta olup, amilaz değeri düşüklüğüne rağmen, lipaz seviyesi normalin üzerinde olması, bizim için uyarıcı olmalıydı. Serum lipaz seviyeleri serum amilaz seviyelerinden daha spesifiktir, fakat daha az duyarlıdır. Amilaz yükseldikten sonra artmaya başlar ve daha geç normale döner. Bu nedenle, tanısı geciken hastalarda daha yararlıdır.³

Hastaların çoğunda 10-25 10³ u/L arasında bir lökositoz görülür. Başlangıçta hemotokrit yükselir, daha sonraları anemi yaygındır. Hafif hiperglisemi olabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde 4-6 katlık hafif yükselmeler olabilir. Ağır olgularda böbrek fonksiyon testleri bozulabilir. %30 olguda hipokalsemi saptanır. Hipoalbuminemi yaygın olarak görülür. Özellikle ılımlı lökositoz, hipoalbuminemi, ılımlı anemi gibi laboratuvar değişiklikleri, olgumuzda da olduğu gibi, gebe hastalarda, gebeliğe bağlı fizyolojik değişiklikler nedeniyle dikkat çekilebilir.³

Gebelikte gelişen akut pankreatit tanısında, görüntüleme yöntemleri arasında ilk başvurulacak olan ultrasonografidir. İyi koşullarda, bilier sistem, pankreas ve çevresi hakkında iyi fikir verirken, bizim olgumuzda olduğu gibi, bağırsakların ileri derecede distandü olduğu vakalarda ve miada yakın gebelerde gebe uterus nedeniyle, inefektif olabilir. Tanıda en değerli görüntüleme olan bilgisayarlı tomografi (BT), fetüse radyasyon maruziyeti nedeniyle gebelikte önerilmez. Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP), şüpheli olgularda, pankreas ve koledok taşlarının değerlendirilmesinde oldukça yararlıdır; erken gebelikte MRCP kullanımıyla ilgili olarak endişeler mevcuttur.⁴

Tedavide temel yaklaşım, iyi bir destek tedavi ile organ yetmezliği ve enfeksiyöz komplikasyonlardan korunmadır. Oral alımın kesilmesi ve ağır olgularda nazogastrik dekompresyon, gastrik sekresyonları azalttığı için önerilir. Ağır vakalarda total parenteral beslenme ya da intestinal mukoza

bariyerinin korunmasını sağlamak için, enteral beslenme tercih edilebilir. Hastalardaki temel problem, intestinal sıvı sekestrasyonu, pankreatik ödem, kusma gibi nedenlerle ortaya çıkan volüm açığıdır. Hastaların çoğunda klinik, sıvı açığının kapatılması ve oral alımın kesilmesi ile hızla düzelir. Analjezi için, fentanil ya da meperidin kullanılabilir. AP'ta profilaktik antibiyotik kullanımı, nekrotizan pankreatit dışında önerilmemektedir.⁵ Pankreatik nekroz, psödokist, peritonit, çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonların gelişmesi halinde, yoğun bakım ihtiyacı vardır ve klinik hızla kötüleşebilir. 103 gebelikte pankreatit olgusunun sunulduğu bir çalışmada, hastaların 1/3'ünde dissemine intravasküler koagülasyona rastlanmıştır.¹ Erken müdahaleyle hemodinamik, renal ve solunumsal fonksiyonların düzenlenmesi, fetal ve maternal sonuçları etkiler. Maternal sepsis, fetal asidoza yol açarak fetal prognozu kötüleştirir. Olgumuzda, AP tanısındaki gecikme, pankreatik nekroza yol açmış, peritonit ve sepsis gelişimi, klinik seyri kötüleştirmiştir.

Pankreatik nekroz ve enfeksiyonun ilerlemesi, batında eksuda varlığı, şiddetli komplikasyonların gelişimi ve medikal tedaviye yetersiz yanıt veren olgularda, cerrahi düşünülmelidir. Olgumuzda, cerrahi debridman sonrası, klinik hızla düzelmiştir.

HBAP olgularında önemli bir nokta, kan TG düzeyinin düşürülmesidir. Aksi halde, pankreatit ataklarının tekrarlama riski mevcuttur. Gebelerde TG düzeyini düşürmenin en etkili yolu, akut dönemde oral alımın kesilmesi ve takip eden süreçte lipidden fakir beslenmedir. Hedef, kan TG seviyesini 1000 mg/dL'nin altında tutmaktır. Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan fibratlar ve nikotinik asid, gebelik kategorisinin C olması nedeniyle, gebelikte tercih edilmezler.⁶ Diyet ile kontrol altına alınamayan hastalarda heparin ve/veya insülin enjeksiyonları faydalı bulunmuştur. Kaya ve ark., diyet ile TG seviyesi 1420 mg/dL'nin altına inmeyen bir olguda 6 günlük insülin+glukoz (1000 cc %5 dekstroz içine 10 u regüler insülin) ve DMAH (Fraksiparin 0.6 cc, günde 2 kez, sc) tedavisi ile TG seviyesini 683 mg/dL seviyesine indirmiştir.⁷ TG seviyesinin düşürülemediği inatçı olgularda plazma-

ferez de, iyi bir seçenek olabilir. Altun ve ark., TG seviyesi 2699 mg/dL olan 28 haftalık gebe bir olguda, 3 gün ara ile toplam 12 seans plazmaferez uygulamış ve TG seviyesi 1009 mg/dL'ye düşen gebeyi, yağdan fakir diyet ile miada kadar izlemiştir. TG seviyesi 2225 mg/dL olan 5 haftalık diğer bir gebelikte HBAP olgusunda, 3 seans plazmaferez ile, TG 278 mg/dL'ye düşmüş, fakat fetal ölüm nedeniyle gebelik sonlandırılmıştır.⁸ Omega-3 yağ asitlerinin, gebelikte tekrarlayan hiperlipidemiye karşı koruyucu etkisi olabilir.⁹ Terme yakın gebeliklerde, doğum indüksiyonu düşünülebilir. Olgumuzda, HBAP tanısından sonra oral alımın kesilmesi ve takip eden günlerde yağdan fakir diyet ile post operatif TG düzeyi, 857 mg/dL'ye gerilemiştir.

HBAP, daha çok üçüncü trimesterde meydana gelir ve daha kötü prognozludur. Hua-ping ve ark.nın 6 hastalık HBAP serisinde, ortalama gebelik haftası 33 olarak verilmiştir. Hastaların tamamı erken doğurmuş, 5 hastada, yoğun bakım gereksinimi ortaya çıkmıştır.¹⁰

Sonuç olarak, olgumuz, yanlış tanı nedeniyle, tedavisi gecikmiş üçüncü trimesterdeki bir gebede, AP'ın hızlı bir şekilde klinik tabloyu kötü-

leştirerek, fetal ve maternal prognozu etkilediğini göstermek adına dikkat çekici olmuştur. Hipertrigliserideminin, gebelikte AP'ın önemli bir nedeni olduğu ve kan amilaz seviyesinin yalancı olarak düşük ölçülmesine yol açtığı, gebeliğe bağlı fizyolojik değişiklikler ve görüntüleme yöntemlerinin yetersizliğinin tanıyı güçleştirdiği unutulmamalıdır. Yine gözden kaçırılmaması gereken önemli bir nokta, peritonite yol açan akut batın olaylarında, uterusun irritasyonuna bağlı gelişen kontraksiyonların, çok kolay yalancı doğum eylemi zannedilebileceğidir. Erken dönemde oral alımın kesilmesi, sıvı açığının kapatılması ve iyi bir klinik izlem ile hastaların çoğunda düzelme olurken, geç kalınmış vakalarda, özellikle pankreatik nekroz ve apse gelişimi gibi komplikasyonların oluşmasıyla maternal ve fetal durum hızla kötüleşebilir. Unutulmaması gereken bir diğer önemli nokta da, TG yüksekliğinin tedavi edilmemesi halinde, atakların tekrarlayabileceğidir. TG yüksekliğinin tedavisinde, yağdan fakir diyet, heparin ve/veya insülin enjeksiyonları, plazmaferez tercih edilebilir. Tedaviye yanıtız olgularda, erken gebelikte terminasyon ya da miada yakın gebelerde doğum düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Tang SJ, Rodriguez-Frias E, Singh S, Mayo MJ, Jazrawi SF, Sreenarasimhaiah J, et al. Acute pancreatitis during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(1):85-90.
2. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20(6):497-504.
3. Çetin Ç, Gezginc G, Acar A, Aksoy F, Akyürek C. [Acute pancreatitis in pregnancy: A case report]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2002;12(6):475-7.
4. Kwak SW, Kim S, Lee JW, Lee NK, Kim CW, Yi MS, et al. Evaluation of unusual causes of pancreatitis: role of cross-sectional imaging. *Eur J Radiol* 2009;71(2):296-312.
5. Eddy JJ, Gideonsen MD, Song JY, Grobman WA, O'Halloran P. Pancreatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;112(5):1075-81.
6. Hsia SH, Connelly PW, Hegele RA. Successful outcome in severe pregnancy-associated hyperlipemia: a case report and literature review. *Am J Med Sci* 1995;309(4):213-8.
7. Kaya M, Çetin S, Beştaş R. [Are heparin and insulin beneficial in the treatment of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis during pregnancy?]. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2010; 9(3):121-4.
8. Altun D, Eren G, Cukurova Z, Hergünel O, Yasar L. An alternative treatment in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in pregnancy: Plasmapheresis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012;28(2):252-4.
9. Takaishi K, Miyoshi J, Matsumura T, Honda R, Ohba T, Katabuchi H. Hypertriglyceridemic acute pancreatitis during pregnancy: prevention with diet therapy and omega-3 fatty acids in the following pregnancy. *Nutrition* 2009;25(11-12):1094-7.
10. Li HP, Huang YJ, Chen X. Acute pancreatitis in pregnancy: a 6-year single center clinical experience. *Chin Med J (Engl)* 2011;124(17):2771-5.