

Antihipertansif ilaç kullanımına bağlı akut pankreatit

Ahmet Engin ATAY (*), Elif YORULMAZ (**), Emel GÖKMEN (*), Bennur Esen GÜLLÜ (*), Dede ŞİT (*)

ÖZET

SUMMARY

Amaç: Akut pankreatit (AP), karın ağrısı ve serumda pankreas enzimlerinin artışı ile karakterize ani başlayan bir pankreas inflamasyonudur. AP'in en sık nedeni safra kesesi taşları ve alkol kullanımıdır. İlaçlar AP'in yaygın olmayan ve önemli nedenleri arasındadır. Bu çalışmada AP tanısı ile yatan hastalarımızda antihipertansif ilaç kullanım sıklığını tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya iç hastalıkları kliniğinde AP teşhisi ile yatırılan 39 erkek, 28 kadın, ortalama yaş (52.88±19.06) 67 hasta alındı. Hastaların demografik ve laboratuvar değerleri kaydedildi. AP şiddetini klinik olarak Ranson kriterlerine ve radyolojik olarak Balthazar kriterlerine göre değerlendirildi.

Bulgular: AP'li olguların % 10.4'ü antihipertansif ilaç kullanımına sekonder olarak değerlendirildi. Antihipertansif ilaç kullanımına bağlı AP gelişen hastaların Ranson kriterleri, yatış gün süreleri ve Balthazar skorları diğer nedenlere bağlı AP'ler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Tartışma: Çalışmamızda AP'li hastalarda antihipertansif ilaç kullanım sıklığının literatürde belirtilen oranlardan daha fazla olduğu görüldü. Bunun nedeni safra kesesi taşına bağlı AP olgularının genel cerrahi servislerinde takip edilmeleri ve hastalarımızda kronik hastalık sıklığının fazla olmasına bağlı olabilir. Antihipertansif ilaç kullanan hastalar AP açısından yakından izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: Akut pankreatit, antihipertansif ilaç, prognoz

Antihypertensive therapy-induced pancreatitis

Objective: Acute pancreatitis (AP) is a sudden-onset inflammation of pancreatic tissue characterized by abdominal pain and increased pancreatic enzymes in serum. Cholelithiasis and alcohol intake are the most common etiologic factors of AP. Drug use is a rare cause of AP. Our aim is to determine the frequency of antihypertensive medication induced AP.

Material and methods: Sixty seven patients (39 males, and 28 females) were enrolled into the study. The mean age was 52.88±19.06 years. Demographic and laboratory data of the patients were recorded. Clinical and radiological staging were performed according to criteria proposed by Ranson and Balthazar.

Results: The frequency of antihypertensive therapy-induced AP was 10.4 %. There was no significant difference between antihypertensive therapy-induced AP and AP due to other etiologic factors in terms of Ranson criteria, duration of hospitalization and Balthazar scores ($p>0.05$).

Conclusion: We observed higher frequency of antihypertensive therapy-induced AP when compared to previous reports. This might be attributed to the fact that cholelithiasis-induced AP cases were followed up in the Department of General Surgery and higher frequency of comorbid chronic diseases in our patients. Patients receiving antihypertensives should closely followed up in terms of drug related AP.

Key words: Acute pancreatitis, antihypertensive drugs, prognosis

Akut pankreatit (AP), yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olan ve sık görülen bir sindirim sistemi hastalığıdır. İnsidansı toplumlar arasında farklılık göstermekle birlikte, 100.000'de 50 civarındadır⁽¹⁾. Hastalık için etiyolojik faktörler safra kesesi taşları ve alkol kullanımı başta olmak üzere hiperlipidemi, bakteriyel, viral, paraziter ajanlar, ERCP benzeri girişimsel işlemler, ilaç kullanımı ya da idiyopatik olabilir. İlaç kullanımına bağlı AP oranının

yaklaşık olarak % 6 civarında olduğu belirtilmiştir⁽²⁾. İlaç grupları arasında en sık suçlanan ajanlar asetaminofen, metranidazol, azatiopurin, merkaptopurin, aminosalisilatlardır. Antihipertansif ilaç kullanımına bağlı AP, tüm olguların yaklaşık olarak % 1'ni oluşturmaktadır⁽³⁾. Bu grup ilaçlar arasında en çok suçlananlar angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve tiazid grubu diüretiklerdir. Daha ender olarak kalsiyum kanal blokerleri, beta

Geliş tarihi: 26.08.2013

Kabul tarihi: 30.08.2013

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*, Gastroenteroloji Kliniği**

blokerler ve direkt vazodilatatörler de akut pankreatite neden olmaktadır⁽⁴⁾. Bu çalışmada antihipertansif ilaç kullanımına bağlı AP gelişen olguların demografik, klinik ve biyokimyasal parametrelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Nisan 2012 ile Nisan 2013 tarihleri arasında, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen 39 erkek ve 28 kadın, toplam 67 AP'li hasta çalışmaya alındı. AP tanısı, akut epigastrik ağrı gelişen bireylerde serum amilaz ve/veya lipaz seviyesinin 3 kattan fazla artması ve radyolojik olarak pankreatik inflamasyonu saptanan bireylerde konuldu. Çalışma, hastaların klinik kayıtları gözden geçirilerek ve Helsinki Deklarasyonu ile uyumlu olacak şekilde yapıldı. AP şiddeti klinik olarak Ranson kriterlerine ve radyolojik olarak Balthazar kriterlerine göre değerlendirildi. Hastalar başvuru anında ve yatışlarının 48. saatinde klinik ve biyokimyasal olarak hafif, orta ve şiddetli AP olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, yatış süresi, başvuru yakınmaları, alkol yada sigara kullanım durumu, komorbidite, kullandıkları ilaçlar, etiyoloji, hemoglobin, trigliserid, C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon, amilaz, lipaz ve kan gazı analizi gibi verileri kaydedildi.

İstatistik Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama Standart Sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway ANOVA testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-

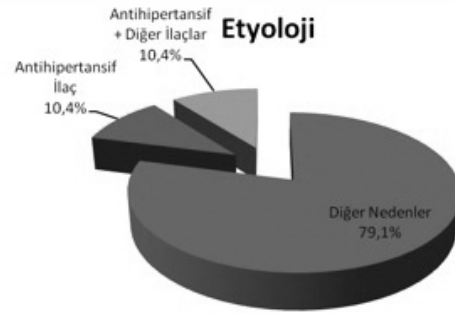
kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 28 (% 41.8) erkek, 39 (% 58.2) kadın ortalama yaş (52.88 ± 19.06) olmak üzere toplam 67 hasta alındı. Etiyolojik dağılımı incelendiğinde 23'ünde (% 34.3) idiyopatik, 9'unda (% 13.4) hipertrigliseridemi, 8'inde (% 11.9) kolelitiazis, 6'sında (% 9) alkolizm, 7'sinde (% 10.4) antihipertansif ilaç, 7'sinde (% 10.4) antihipertansif ilaç ve diğer ilaçların kullanımı ve 7'si (% 10.4) diğer nedenler olarak tespit edildi (Tablo 1), (Şekil 1).

Tablo 1. Etiyoloji dağılımı.

Etiyoloji	n	%
İdiyopatik	23	34,3
Alkolizm	6	9,0
Hipertrigliseridemi	9	13,4
Kolelitiazis	8	11,9
Diğer	7	10,4
Antihipertansif İlaç	7	10,4
Antihipertansif + Diğer İlaçlar	7	10,4



Şekil 1. Etiyoloji dağılımı.

Etiyolojiye göre yaş ve cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$).

Etiyoloji gruplarına göre yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$). Olguların 56'sı (% 83.6) şifa ile 11'i de (% 16.4) haliyle taburcu oldu.

Hemoglobin, Trigliserid, Amilaz, Lipaz, CRP ve sedimentasyon değerleri gruplara göre istatistiksel

olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 2). Ranson geliş skoru, 48. saat skoru ve Balthazar skoru gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 2. Etiyolojiye göre biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi.

	İlaç Grubu (n=14) Ort±SS (Medyan)	Diğer Nedenler (n=53) Ort±SS (Medyan)	p değeri
Hemoglobin	11,36±1,60 (11,4)	11,63±1,66 (11,7)	0,605
Trigliserid	119,21±81,66 (80)	262,88±429,13 (115)	0,255
Amilaz	1104,00±775,88 (856,5)	1320,55±1608,50 (825)	0,770
Lipaz	1414,57±823,62 (1236,5)	1650,47±1093,37 (1467)	0,666
CRP	53,14±55,66 (22)	39,03±48,69 (15)	0,127
Sedimantasyon	34,86±24,43 (30,5)	28,72±26,77 (22)	0,262

Mann-Whitney U test

Tablo 3. Gruplara göre ranson skoru ve balthazar skoru değerlendirilmesi.

	İlaç Grubu (n=14) Ort±SS (Medyan)	Diğer Nedenler (n=53) Ort±SS (Medyan)	p değeri
Ranson Geliş	1,71±0,99 (1,5)	1,21±1,12 (1)	0,086
Ranson 48 saat	2,43±1,16 (3)	1,81±1,37 (2)	0,065
Balthazar Skoru	1,31±1,84 (0)	2,25±2,15 (2)	0,125

Mann-Whitney U test

TARTIŞMA

İlaça bağlı AP sıklığı yaklaşık olarak % 1 civarındadır⁽³⁾. Gullo ve ark.⁽⁵⁾ yaptığı çalışmada, ilaca bağlı AP oranı % 0.2 iken diğer çalışmada Menecier ve ark.⁽⁶⁾ bu oranı % 8.3 olarak belirtmişlerdir. Çek Cumhuriyeti'nde yapılan başka bir çalışmada ise bu sıklık % 5.3 olara rapor edilmiştir⁽⁷⁾. İlaça bağlı AP sıklığının ülkeler arasında bu denli farklılık göstermesi ilaç kullanım sıklığının değişkenlik göstermesi ve ülkelerin sağlık politikası ya da bu hasta grubunun dâhiliye ve gastroenteroloji klinikleri dışında örneğin genel cerrahi kliniğinde (özellikle kolelitiasize bağlı AP) takibi gibi nedenlere bağlı olabilir. Çalışmamızda safra kesesi taşına bağlı AP'in çoğu genel cerrahi servislerinde takip edildiği için ilaca bağlı AP sıklığı literatürde belirtilen orandan yüksek tespit edilmiştir.

Antihipertansif kullanımına bağlı ilk AP olgusu 1959 yılında Johnston ve ark.⁽⁸⁾ tarafından yayınlanmıştır. Klorotiazide kullanımına sekonder AP olan bu olgudan sonra birçok farklı antihipertansif kullanımı ile ilişkili AP olgusu bildirilmiştir^(9,10,11). Eland ve ark.⁽⁴⁾ 724 AP'li hasta da yaptıkları çalışmada ACEİ kullanımının AP riskini yaklaşık olarak 1,5 kat artırdığını ve kullanılan dozun artması ile riskin de arttığını belirtmiştir. Benzer şekilde kalsiyum kanal blokleri kullanımı ile de AP riskinin arttığını ortaya koymuşlardır. Potasyum tutucu diüretiklerin AP riskini bariz olmayacak şekilde arttırdığı fakat loop yada tiazid diüretiklerin AP riskinde artış ile ilişkili olmadığı ortaya konmuştur. Antihipertansif ilaçlar direkt toksik etki, iskemi ve pankreas sıvısının viskozitesinde artmaya yol açarak akut pankreatit yaparlar⁽¹²⁾. Diüretikler özellikle pankreas salgılarının viskozitesini artırarak ve tiazid grubu diüretikler ise daha çok hiperkalsemiye yol açarak AP'e neden olabilir⁽¹³⁾. Hiperkalsemiye bağlı AP'lerin bir kısmında ilaca sekonder AP olarak değerlendirilebilir. İlaç metabolizmasındaki genetik farklılıklar ilaca bağlı AP'in bireyler ve toplumlar arasındaki farklılığını açıklamaya yardımcı olabilir. Ayrıca AP'e yol açtığı bilinen bazı ilaçların AP tedavisinde başarılı olduğunun gösterilmesi konakçı faktörünün çevresel faktörlere verdiği yanıtın da önemli olduğunu düşündürmektedir⁽¹⁴⁾.

Antihipertansif kullanan hastaların bir kısmının statinler, inkretin grubu oral antidiyabetikler ve asit baskılayıcı ilaçlar gibi AP'e yol açabilecek ilaçları kullanması AP'in antihipertansiflere mi yoksa diğer grup ilaçlara bağlı olarak mı geliştiği tam olarak netliğe kavuşmamış bir konudur. Bizim çalışmamızda da 7 hasta antihipertansiflerle birlikte statinler, oral antidiyabetikler gibi başka ilaçları da kullanmakta idi.

Etiyolojinin AP'nin şiddetini belirlemediği belirtilse de genel olarak ilaç kullanımına bağlı AP olguları hafif seyirli ve iyi prognozlidir⁽¹⁵⁾. Hastalığın düzelmesinden sonra antihipertansif tedavi nasıl yapılacağı konusunda konsensus olmamakla birlikte AP'e yol açması en olası ilacın analogu ile değiştiril-

rilmesi ve birden fazla ilaç kullanan hastalarda AP atağı sonrası kesilen ilaçlara tekrar başlanırken, ilk olarak en az şüphelenilenden başlanarak diğer ilaçları teker teker başlanması ile AP atağına yol açan ilacın tespiti mümkün olabilmektedir⁽¹²⁾. AP'e yol açan ilaçların kronik kullanımında kronik pankreatit geliştirebildiği ve bu nedenle şüpheli ilaç gruplarının yine başlanılmamasını öneren çalışmalar da mevcuttur⁽¹²⁾. İlaça bağlı AP'in tedavisi diğer nedenli AP'le aynıdır. Medikal tedavi ve oral alımın kısıtlanması ile beraber şüphe edilen ilacın kesilmesi tedavinin temelini oluşturur⁽¹⁶⁾. Bizim çalışmamızda da tüm hastalarımızda literatürle uyumlu olarak sıklıkla hafif-ödematöz seyir saptanmıştır. İlaç grubu ve diğer nedenler arasında Ranson kriterleri geliş ve 48. saat değerleri ile Balthazar kriterleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Bu çalışmanın birkaç adet limitasyonu bulunmaktadır. Düşük olgu sayısı çalışmanın birincil limitasyonudur. Bu konuda daha kesin bir sonuca ulaşmak için daha geniş kohort içeren çalışmalara gereksinim vardır. Çalışmanın retrospektif yapılmış olması da bir diğer limitasyon olarak değerlendirilebilir.

İlaça bağlı AP tanısı diğer olası AP nedenleri dışlandıktan sonra şüphelenilen ilacın kesilmesi ile semptomların ve laboratuvar bulgularının hızla düzelmesi ve gereğinde yapılan rechallenge test ile semptomların ya da laboratuvar anormalliklerinin yinelemesi ile konur⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Fakat diğer olası nedenleri dışlamak her zaman mümkün olamadığı için bazı olgular ilaç ilişkili AP için yanlış olarak pozitif yada negatif tanı alabilmektedir. Ayrıca etik prensipler nedeniyle AP'e yol açtığından şüphelenilen ilaçların yine uygulanması kabul edilebilir değildir.

Günümüzde ilaç kullanım sıklığının artmasına sekonder olarak AP sıklığında da bir artış olması beklenen bir sonuçtur. Özellikle antihipertansifler gibi kronik kullanılan ilaçların kullanım sıklığında artış beraber ilaç kullanımına sekonder AP insidansında çarpıcı bir artışa yol açması kaçınılmazdır. Geçmişte olduğu gibi günümüzde de ilaç ile ilişkili birçok AP olgusu semptomların belirgin olmaması ve has-

talığın selim seyri nedeniyle gözden kaçabilmektedir. Ayrıca antihipertansif kullanan fakat beraberinde safra kesesi taşı ya da alkol kullanım anemnezi olan hastaların bir kısmı da hatalı şekilde safra kesesi taşı ya da alkol kullanımına ikincil AP olarak sınıflandırılmaktadır. Bu çalışma ile özellikle antihipertansif kullanımına bağlı AP açısından farkındalık yaratacağını ümit ediyoruz. Ayrıca daha önceden etiolojisi idyopatik olarak sınıflandırılan AP olgularının sıklığı da azalacaktır. Antihipertansif ilaçlar akut pankreatit yapma riski açısından takip edilmeli ve gerektiğinde ilaç değişikliği yapılmalıdır. Hastalığın etiolojisine yönelik daha fazla hasta ile yapılacak çalışmalar tedavide gelişmelere ve prognoz üzerinde de anlamlı etkilere yol açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: treatment of gallstone-induced acute pancreatitis. *J Hepatobil Pancreat Surg* 2006;13(1):56-60. <http://dx.doi.org/10.1007/s00534-005-1052-6>. PMID:16463212
2. Vidarsdottir H, Möller PH, Vidarsdottir H, Thorarindottir H, Björnsson ES. Acute pancreatitis: a prospective study on incidence, etiology, and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25(9):1068-1075. <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283640fc8>. PMID: 23839162
3. Runzi M, Laver P. Drug-associated pancreatitis: facts and fiction. *Pancreas* 1996;13:100-9. PMID:8783341
4. Eland IA, Sundström A, Velo GP, et al. Study Group of the European Pharmacovigilance Research Group. Antihypertensive medication and the risk of acute pancreatitis: the European case-control study on drug-induced acute pancreatitis (EDIP). *Scand J Gastroenterol* 2006;41(12):1484-90. <http://dx.doi.org/10.1080/00365520600761676>. PMID:17101581
5. Gullo L, Migliori M, Oláh A, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002;24:223-7. PMID:11893928
6. Mennecier D, Pons F, Arvers P, et al. Incidence and severity of non alcoholic and non biliary pancreatitis in a gastroenterology department. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:664-7. <http://dx.doi.org/GCB-09-2007-31-8-9-C1-0399-8320-101019-200520005>. PMID:17925764
7. Vinklerová I, Procházka M, Procházka V, Urbánek K. Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2010;55:2977-81. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-010-1277-3>. PMID:20499176

8. **Johnston DH, Cornish AL.** Acute pancreatitis in patients receiving chlorothiazide. *J American Med Assoc* 1959;170:2054-6.
PMid:13672798
9. **Wilmink T, Frick TW.** Drug-induced pancreatitis. *Drug Saf* 1996;14:406-23.
PMid:8828018
10. **McArthur KE.** Review article: drug-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:23-38.
PMid:8871441
11. **Spanier BW, Tuynman HA, van der Hulst RW, et al.** Acute pancreatitis and concomitant use of pancreatitis-associated drugs. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2183-8.
<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.303>.
PMid:21912439
12. **Urbánek K, Vinklerová I, Krystyník O, Procházka V.** Acute Pancreatitis Induced by Drugs. www.intechopen.com. Page 17-31.
13. **Badalov N, Baradarian R, Iswara K, et al.** Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:648-61.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.11.023>.
PMid:17395548
14. **Vege SS, Yadav D, Chari ST.** Pancreatitis. In: *GI Epidemiology*, 1st ed, Talley NJ, Locke GR, Saito YA (Eds), Blackwell Publishing, Malden, MA 2007.
15. **Lankisch PG, Dröge M, Gottesleben F.** Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995;37:565-7.
PMid:7489946
16. **Sah RP, Dawra RK, Saluja AK.** New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29(5):523-30.
<http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0b013e328363e399>.
PMid:23892538
17. **Douros A, Bronder E, Andersohn F, et al.** Drug-induced acute pancreatitis: results from the hospital-based Berlin case-control surveillance study of 102 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;1-10.
<http://dx.doi.org/10.1111/apt.12461>.
PMid:23957710
18. **Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS.** American College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013 Jul 30. [Epub ahead of print].
<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.218>.
PMid: 23896955
19. **Armstrong JA, Cash N, Soares PM, et al.** Oxidative Stress in Acute Pancreatitis: Lost in Translation? *Free Radic Res* 2013;1-36.
<http://dx.doi.org/10.3109/10715762.2013.835046>.
PMid:23952531
20. **Lai SW, Liao KF.** Severe hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis. *Ther Apher Dial* 2013;17(4):463-4.
<http://dx.doi.org/10.1111/1744-9987.12064>.
PMid: 23931891