

**BAYANLARDA HİPERLİPİDEMİ VE AKUT PANKREATİT:
GEBELİK KONTRENDİKE MİDİR ?
İki Olgunun İncelenmesi****ACUTE PANCREATITIS AND HYPERLIPIDEMIA IN FEMALES
IS THE PREGNANCY CONTRAINDICATED ?***An analysis of two cases***Dr.Ekrem KAYA, Dr.Adem DERVİŞOĞLU, Dr.M. Fikret GÜRSEL, Dr.Zafer MALAZGİRT,
Dr.Kayhan ÖZKAN**

SUMMARY: Acute pancreatitis and hyperlipidemia during pregnancy is a rare but life-threatening condition for both mother and fetus. In this article , we reported two cases suffered from acute pancreatitis and hyperlipidemia; 24 -year old pregnant women and 40 year old non-pregnant women. The risks of the pregnancy in this situation were also discussed.

GİRİŞ

Gebelik sürecindeki ciddi hiperlipidemi (HL) ile birlikte akut pankreatit nadir bir durum olmakla beraber anne ve fetus'un hayatı için yüksek bir risk taşır 1,2. Daha çok gebeliğin üçüncü döneminde ortaya çıkan bu komplikasyonda anne ve fetusun mortalitesi %20 ile %40 arasında değişmektedir^{3,4,5}. Yakın klinik takip gerektiren bu durumda ek sosyo-ekonomik nedenlerle hasta-hekim ilişkisi ideal olmayan hastalarda gebelik bir kontrendikasyon kabul edilebilir.

Bu yazıda ilk gebeliğinde akut pankreatit krizi nedeni ile gebeliği sonlanan 24 yaşındaki hiperlipidemik bir hasta ile, dört normal doğum yapmış ve daha sonra tekrarlayan akut pankreatit atakları geçiren hiperlipidemik diğer bir hastanın durumları hiperlipidemi-gebelik-akut pankreatit ilişkisi ve hiperlipidemik hastalarda gebeliğin önerilip önerilmemesi gerektiği tartışılmıştır.

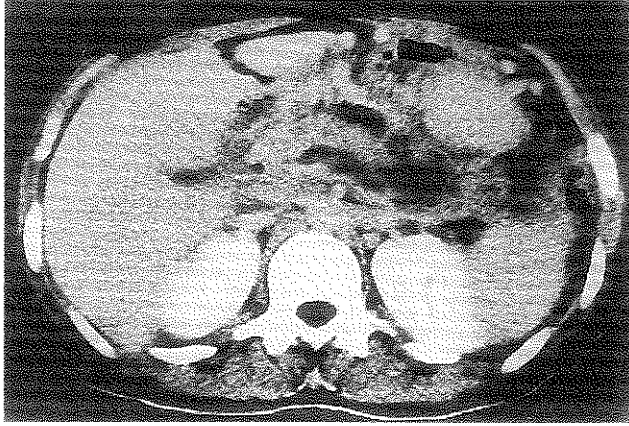
*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Kurupelit-SAMSUN

Yazışma adresi: Dr.Ekrem Kaya
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
55139 Kurupelit-SAMSUN
e-mail: drekrem@hotmail.com

Olgu 1: 24 yaşında 32. gebelik haftasında olan hasta, erken doğum tehdidi ile başka bir hastaneye başvurmuş, sezeryan ile gebelik sonlandırılmış ve fetus ölmüştü. Postoperatif 1. gün hipovolemik şok ve akut renal yetmezlik nedeni ile relaparotomi yapılmış ve süt renginde bir abdominal sıvı kolleksiyonu tesbit edilmişti. Hasta postoperatif dönemde kliniğimize sevk edildi. Başvuru anında genel durumu kötü idi ve hipovolemi bulguları mevcuttu. Özgeçmişinde bir yıl önce karın ağrısı hikayesi mevcuttu.

Laboratuvar: Hb 7.7 gr / dl, trombosit 54000 / mm³ beyaz küre 5600 / mm³ idi. Kan glukozu 212: g / dl, amilaz: 378 IU / L, pankreatik amilaz: 158 IU / L, Lipaz: 405 IU / L, LDH: 869 IU / L (N: 95-500), Albümin: 2 g / dl (N:3.5-5.5), total kolesterol 233 mg / dl (N:0-200), trigiserid (TG):1267 mg / dl (N:0-200) ve total kalsiyum 6.3 mg / dl (N: 8.1-10.7) idi. HDL : 15 mg/dl, LDL: 165 mg/dl idi. Apolipoprotein tetkikinde ApoA1 düzeyi düşük diğerleri normaldi. Hastanın serumu +4 derecede bekletildiğinde süt rengini alıyordu (lipemik serum). Abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinde peripankreatik yumuşak dokuda yoğunluk artışı, intraabdominal sıvı ve pankreas dokusunda kalınlaşma tespit edildi (Resim 1).

Resim 1: Olgu 1'in abdominal BT görünümü. Peripankreatik yumuşak dokuda yoğunluk artışı, intraabdominal sıvı ve pankreas dokusunda kalınlaşma.



Hasta lipid solüsyonu kullanmaksızın total perenteral nutrisyon (TPN) ve sıvı tedavisi ile konservatif olarak tedavi edildi. Oral gıdaya geçtikten sonra yağdan kısıtlı diet ve gemfibrozile (100mg x 2 /gün) tedavisi verilerek yatışını 20. günü taburcu edildi. Taburcu olduğunda serum trigliserid seviyesi 720 mg/ dl iken 6 ay sonra normal düzeye indi. Taburcu olduktan bir yıl sonra tekrar hafif bir pankreatit atağı geçiren hasta 2 gün hastanede yattıktan sonra tekrar taburcu edilmiştir. Hasta hekim kontrolünde olup çocuk sahibi olmayı istemenin dışında şikayeti yoktur.

Olgu 2: 40 yaşında bayan hasta kliniğimize karın ağrısı, bulantı, kusma, üşüme, titreme ve ateş şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenede; nabız taşikardik (104 / dk) , arteriyel kan basıncı 90 / 60 mmHg , solunum sayısı 32/ dk idi. Karında hassasiyet ve önceki operasyonlara ait insizyon skarları mevcuttu. Hastanın özgeçmişinde 5 yıl önce peritonit (nedeni belli değil) nedeni ile başka bir hastanede laparotomi, 3 yıl önce nekrotizan pankreatit nedeni ile yine laparotomi öyküsü mevcuttu. Yine 3 yıl önce hiperlipidemi tanısı konan hasta 5 yıldır diyabetik ve hipertansiyon öyküsü var. Bir yıl önce yine başka bir hastanede kronik pankreatit nedeni ile konservatif tedavi görmüştü. Dört çocuk annesi olan hasta gebelik dönemlerinde hiçbir problem yaşamamıştı.

Laboratuvar: Beyaz küre: 12800 / mm³ , Ca: 7.7 mg/dl, Glukoz: 450 g /dl, amilaz:1908 IU / L, LDH: 831 IU / L, albümin 2.5 g / dl, TG: 1248 mg / dl, T.kolesterol 948 mg / dl bulundu. HDL: 23 mg/dl, LDL: 34.8 mg/dl ve serum lipemik görünümde idi. Abdominal BT de akut pankreatit ile uyumlu görünüm saptandı.

Konservatif tedavi ile tedavi edilen hasta yatışının

18. günü yağsız diet ve antilipid tedavi ile taburcu edildi. Dört ay sonra şikayetleri tekrarlayan hasta benzer klinik ve laboratuvar bulguları ile yatırıldı. Konservatif tedavi edildi ve yatışının 8. günü taburcu edildi.

TARTIŞMA

Gebelikte kan TG düzeyinin arttığı uzun zamandan beri bilinmektedir. Gebelikteki hipertrigliserideminin nedenleri olarak hiperinsulinizm, artmış östrojen sentezi ile birlikte trigliserid klirensinin düşmesi sayılabilir 5,6,7. Bu etkiler lipoprotein lipaz eksikliğine bağlı familial hiperlipidemi varlığında daha bariz hale gelir 2,8. Klinik olarak HL' nin pankreatit nedeni olabilmesi için serum TG düzeyinin 1000 mg/dl üzerine çıkması gerekir. Tek başına kolesterol yüksekliği yeterli değildir. Hiperlipidemini bir nedeni olan Lipoprotein lipaz' ın eksikliği Tip I ve Tip V hiperlipoproteinemilerde görülür . Lipoprotein lipaz aktivitesini ölçmemiş olmamıza rağmen diğer parametreler dikkate alındığında Frederickson sınıflamasına göre ilk olgunun Tip 1, ikinci olgunun ise hem TG hem de kolesterol yüksekliğinden dolayı VLDL seviyesi de yüksek olacağından daha çok Tip V hiperlipoproteinemiye uyduğunu söyleyebiliriz 9 (Tablo 1).

Hiperlipidemini akut pankreatit patogenezine etkisi hakkında değişik teoriler vardır. Bunlar; yağ asidlerinin asiner hücrelere direkt sitotoksik etkisi, yağ asidi ortamında aktive olan tripsinojenin pankreası otodigestiyona uğratması ve serbest yağ asidlerinin damar endotelini harab ederek mikrosirkülasyonu bozması şeklinde özetlenebilir 10.

Ailesel HL anamnezi ve önceden periyodik karın ağrısı krizi olan gebeler hiperlipidemik akut pankreatit açısından dikkatle izlenmelidir. Risk grubundaki gebelerden ilk trimesterde kan örneği alınarak kan lipid profili ölçülmeli ve şilomikronemi araştırılmalıdır. Total TG seviyesi 600 mg/dl i geçtiği zaman serum lipemik görünümü almaktadır 11,12 . Bizim iki olgumuzda da serum lipemik idi. Ancak sosyal nedenlerle ailelerinin biyokimyasal testleri yapılamamıştır.

Plazma amilaz düzeyi akut pankreatit tanısında en yaygın kullanılan testtir. Ancak hiperlipidemik pankreatitlerde plazma amilaz düzeyi, ilk olgumuzda da görüldüğü gibi beklenildiği kadar yükselmeyebilir . Lipemik serumu olan pankreatitli hastalarda amilaz düzeyinin beklenenden düşük bulunması hakkında spekülasyonlar yapılmaktadır. Bunlardan en popüler olanı bu hastaların kanında dolaşan lipid fraksiyonunda bir amilaz inhibitörünün olduğudur 5,13,14. Keza hiperlipidemini kendisi de teknik olarak serum amilaz düzeyinin doğru olarak ölçülmesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Tablo: Primer ve Sekonder Hiperlipidemisinin (HL) Fenotip Sınıflaması 9

| Fenotip | Lipoprotein Anormalliği | Lipid Anormalliği TG KOLEST. | Primer HL veya Genetik Hastalık | Sekonder HL ve yandaş hastalıklar |
|---------|-------------------------|---------------------------------|--|---|
| I | CM | ↑ → | LPL eksikliği, apoprotein C-II eksikliği. | Sistemik lupus eritematozis |
| IIa | LDL | → ↑ | Famlyal hiperkolesterolemi Polygenik hiperkolesterolemi , Famlyal defektif apoprotein B, | Obesite, Hipotroidi, Nefrotik sendrom Hepatoma |
| IIb | LDL VLDL | ↑ ↑ | Famlyal kombine hiperlipidemi Polygenik hiperkolesterolemi ve Famlyal hipertriglisideremi | Cushing sendromu, Disglobulinemi Akut intermittan porfiri, Anoreksiya nervosa, Werner sendromu. |
| III | b-VLDL,IDL | ↑ ↑ | Famlyal disbetalipoproteinemi | Disglobulinemi |
| IV | VLDL | ↑ → | Famlyal Kombine hiperlipidemi | Obesite, DM, Östrojen tedavisi, Cushing sendromu, Üremi, Nefrotik sendrom Akut viral hepatit, Disglobulinemi, Alkolik hiperlipidemi, gebeliğin 3. dönemi. |
| V | CM, VLDL | ↑ ↑ | Famlyal kombine hiperlipidemi ile birlikte LPL eksikliği, LPL eksikliği Apoprotein CII eksikliği | DM, Östrojen tedavisi, Alkolik HL. |

TG: Trigiserid, KOLEST: Kolesterol, CM: Şilomikronemi, LPL: Lipoprotein lipaz, ↑: artmış, →: Normal

Diğer yandan amilaz düzeyi pankreatitin şiddeti hakkında fikir vermez. Hatta amilaz düzeyi hafif düzeyde artmış olan hastalarda pankreatitin şiddeti daha ağır olabilir 15,16 . Amilazın normal olduğu durumlarda tek başına lipazın yükselmesi tanıda fazla anlam ifade etmez 17 .

Primer ve sekonder HL akut pankreatit' e yol açabilir. Buna gebeliğin eklenmesi ise riski artırır 9. Literatürde hangi tip HL'nin daha sık akut pankreatite yol açtığı açık değildir. Dolayısıyla risk kişiye bağımlı ve özel olmaktadır. İkinci olgumuzda gebeliklerinin hiçbirinde sorun olmaması, daha sonra pankreatit atakları geçirmesi ve bu atakların TG düzeylerinin yükselmesi sonucu ortaya çıkması sonradan eklenen bir faktör olarak diabetes mellitus (DM) ' a bağlanabilir.

Gebelik dönemindeki akut pankreatit sıklığı 1/1000 olarak rapor edilmektedir. Hiperlipidemiye bağlı akut pankreatit sıklığı ise %1-4 arasında değişmektedir 3,5,11 . Oldukça nadir bir durum olması dolayısı ile gebelikteki ciddi hiperlipidemi ile akut pankreatit birlikteliği hakkında henüz istatistik bir bilgi yoktur. Ayrıca her hiperlipidemili gebede olguda akut pankreatit kliniği ortaya çıkmayabilir. Bazı hastalarda tablo subklinik

seyredebileceği gibi, hekim-hasta ilişkisi yada entelektüel seviyesi iyi olmayan hastalarda doktora başvurmadan hafif şikayetlerle atlatılabilir. Literatürde ailesel hiperlipidemisi olup ta her gebeliğinde pankreatit krizi geçirmeyen olgular bildirilmiştir 6 . Bu yazıda sunulan ikinci olgu da hamilelik dönemlerini bu şekilde sessiz veya subklinik olarak atlatmış olabilir.

Acaba biz hekimler hiperlipidemik kadınlarda gebelik konusunda nasıl davranmalıyız? Gebe kalmamalarını mı öğütlemeliyiz? Yoksa yakın bir takip ve gerekli önlemlerle gebeliği tamamlayabileceklerini mi anlatmalıyız? Hasta hekim ilişkisi iyi olan hastalarda iyi bir klinik takip ile gebelik süreci riskli olmakla beraber başarılı bir şekilde tamamlanabilir. Hipotiroidi ve diabet gibi sekonder hiperlipidemi yapan belli başlı hastalıklar araştırılmalı ve tedavi edilmelidir . Yağdan kısıtlı diyet tedavinin köşe taşını oluşturmaktadır. Süt ve süt ürünlerinden tamamen kaçınılmalıdır 18. Kan TG seviyesi en azından 500 mg/dl'in altına düşürülmelidir 5. Diyetteki kalorinin en fazla %10'u yağ kaynaklı olmalı , buda tercihan orta zincirli yağ asidi kaynaklı olmalıdır 3,4. Diyette karbonhidratların yeri tartışmalıdır. Genel eğilim aşırı karbonhidratlı gıdalardan kaçınılması şeklin-

dedir. 8. Tüm bu önlemlere rağmen lipid düzeyi yüksek olanlarda antilipid olarak clofibrate, gemfibrozil gibi ilaçlar kullanılabilir. Bu ilaçlar gebeliğin ilk trimesterinden sonra kullanılabilir.

Hamile olmayanlarda sıkı diyet uygulaması ve antilipid ilaçlarla genellikle sonuç alınır. Ancak gebelik döneminde gebeliğin bizzat kendisinin hiperlipidemik etkisi ile daha agresif tedavilere gerek duyulabilir. Burada ana amaç anne mortalitesinin önlenmesidir. Gebelik döneminde görülen akut pankreatitte konvansiyonel tedavide oral gıda alımının durdurulması, intravenöz sıvı ve nazogastrik drenaj yer alır. İnatçı olgularda uzun süreli TPN tedavisi gerekebilir. Zira parenteral karbonhidrat infüzyonu oral alımdan daha kontrollü ve emniyetlidir. 6. Daha inatçı olgularda fetusun tahliyesinden önce plazma ekshange ile kan TG seviyesinin düşürülmesi denenmelidir. Bu yolla başarıyla tamamlanmış gebelikler bildirilmiştir 19,20,21. Ayrıca 29. haftadan itibaren pulmoner emboli profilaksisi için devamlı heparin tedavisi önerilmektedir 3,4.

Hastanın içinde bulunduğu sosyo-ekonomik şartlar uygun değilse, düzenli hekim kontrolü olamayacaksa ve gerektiğinde yoğun tıbbi tedavi verilemeyecekse bu hastaya gebeliği sırasında karşılaşılabileceği sorunlar anlatılmalı ve gebe kalmaktan vazgeçmesi öğütlenmelidir.

Sonuç olarak hiperlipidemili hastalarda gebelik kesin olarak kontrendike değildir. Özellikle gebelik dışındaki sekonder hiperlipidemi nedenleri tedavi edilmeli ve gebelik süresince hasta yakından takip edilmelidir. Hastane donanımı bu tür gebelikleri izleyebilecek yeterlilikte olmalıdır. Entelektüel seviyesi iyi olmayan hiperlipidemili hastalarda, gebelik bir felaketle sonuçlanabileceğinden, tavsiye edilmemelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Keilson LM, Vary C.P.H, Sprecher DL: Hyperlipidemia and pancreatitis during pregnancy in two sisters with a mutation in the lipoprotein lipase gene. *Ann Internal Med* 124: 425-8,1995.
- 2- Chalain T.M.B De, Michell WL, Berger GMB: Hyperlipidemia, pregnancy and pancreatitis. *Surg Gyn Obst* 167:469-73,1988.
- 3- Chen LP, Wang KG, Su TH et al: Acute pancreatitis in pregnancy. *Acta Obst et Gyn Scandinavia* 74:607-610,1995.
- 4- Hesla SH, Connelly PW, Hegele RA: Successful outcome in severe pregnancy-associated hyperlipemia : a case report and literature review. *Am J Med Science* 309(4): 213-218, 1995.
- 5- Toskes PP: Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 19:783-91, 1990.
- 6- Sanderson SL, Iverius PH, Wilson DN: Successful hyperlipemic pregnancy. *JAMA* 265(14): 1858-1860, 1991.
- 7- Dominguez-Munoz JE, Junemann F, Malfirthheiner P: Hyperlipidemia in acute pancreatitis. Cause or epiphenomenon? *Int J Pancreatol* 18(2): 101-106,1995.
- 8- Watts GF, Morton K, Jackson P, Lewis B: Management of patients with severe hypertriglyceridemia during pregnancy: report of two cases with familial lipoprotein lipase deficiency. *Br J Obst Gyn* 99:163-166,1992.
- 9- Lia Q,Prinz RA: Pancreatitis associated with hyperlipidemia and hyperparathyroidism. In: Jhon Howard ed. *Surgical disease of the Pancreas. 3'th ed. Maryland. W Wilkins Company* 1998. 271-274.
- 10- Hofbauer B, Friess H, Weber A, Baczako K, : Hyperlipemia intensifies the course of acute oedematous and acute necrotising pancreatitis in the rat. *Gut* 38: 753-758, 1996.
- 11- Glueck CJ, Christopher C, Mishkel MA, Tsang RC, Mellies MJ: Pancreatitis, familial hypertriglyceridemia and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 136(6): 755-761,1980.
- 12- Lochleithner M, Ladner E, Seyr M: Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Acta Medica Austriaca* 21(5): 125-128,1994.
- 13- Fortson MR, Freedman SN, Webster PD: Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 90 (12): 2134-2139, 1995.
- 14- Cameron JL, Capuzzi DM, Zuidema GM, Margolis S: Acute Pancreatitis and Hyperlipidemia: The incidence of lipid abnormalities in acute pancreatitis. *Ann Surg* 177:483-489,1973.
- 15- Lankish PG, Burchard-Reckerd S, Lehnick S: Underestimation of acute pancreatitis:patients with only a small increase in amylase / lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. *Gut* 44: 542-544,1999.
- 16- Clavien P, Robert J, Meyer P, Borst F, Hauser H, Hermann F, Dunand V, Rohner A: Acute pancreatitis and normoamylasemia. *Ann Surg* 210(5): 614-620, 1989.
- 17- Frank B, Gottlieb K: Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 94 (2): 463-469,1999.
- 18- Brunzell JD, Bierman EL: Cylomicronemia syndrome. *Med Clin North Am* 66(2): 455-467, 1982.
- 19- Saravanan P, Blumenthal S, Anderson C, Stein R, Berkelhammer C: Plasma exchange for dramatic gestational hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 22(4): 295-8,1996.
- 20- Swoboda K, Derfler K, Koppensteiner R, Langer M: Extracorporeal lipid elimination for Treatment of gestational hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterology* 104(5): 1527- 31,1993.
- 21- Stone NJ: Secondary causes of hyperlipidemia . *Med Clin North Am* 78 (1): 117-41,1994.