

OLGU SUNUMU

Hipertrigliseridemiye bağı akut pankreatitte lipid aferezinin rolüDerya TATLISULUOĞLU¹, Kadir BULUT¹, Alev ÖZTAŞ¹, Murat ÜNSEL¹, Güldem TURAN¹¹Başakşehir Çam Sakura Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul.

Geliş tarihi: 22.02.2021; Kabul tarihi: 17.05.2021

Sorumlu yazar: Derya TATLISULUOĞLU, *Adres:* Başakşehir Çam Sakura Şehir Hastanesi B Blok 4. Kat Genel Yoğun Bakım 3, Başakşehir Olimpiyat Bulvarı Yolu, 34480, Başakşehir, İstanbul, *E-posta:* drdatl@hotmail.com, *Telefon:*+905057657580.

ÖZET

Safra taşı ve alkol kullanımı akut pankreatitin (AP) en yaygın iki nedenidir. Hipertrigliseridemi (HTG) ise nadir görülen ancak iyi bilinen akut pankreatit nedenlerindedir. Kliniği diğer akut pankreatitlerden farklı değildir. HTG'ye sekonder pankreatit olgularında bir veya daha fazla ikincil faktörün (kontrolsüz diyabet, alkolizm vb.) varlığı söz konusudur. Tedavisi diğer pankreatitlerin tedavisine benzemektedir. HTG'li diyabetik hastalarda insülin infüzyonu, trigliserit düzeylerini hızla düşürebilir. Aferez kullanımı ise hala deneysel olup HTG pankreatitinin yönetimindeki rolünü açıklığa kavuşturmak için daha iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Olgu: 39 yaşında erkek hasta karın ağrısı, bulantı, kusma şikâyeti ile acil serviste görüldü. Hastanın özgeçmişinde diabetes mellitus ve hiperlipidemi mevcuttu. Fizik muayenede, batında distansiyon, epigastrik bölgede hassasiyet ve Murphy bulgusu pozitif. Abdomen bilgisayarlı tomografisi AP ile uyumlu, trigliserit (TG) düzeyi 9884 mg/dL idi. Hasta, HTG-AP olarak kabul edildi; hidrasyon, insülin infüzyonu ve plazmaferez tedavisi uygulandı. Ancak TG seviyesinde etkili bir düşme olmaması nedeni ile 3 gün lipid aferezi uygulandı. Hastanın TG seviyesinde 673 mg/dL'ye kadar düşme sağlandı. Sonuç: HTG-AP'de TG düzeylerini efektif olarak normal seviyelere çekmek AP progresyonunu önlemede çok önemli olup lipid aferez yöntemi alternatif ve etkin bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Pankreatit, hipertrigliseridemi, lipid aferezi**The role of lipid apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis****ABSTRACT**

Gallstones and alcohol abuse are the two most common causes of acute pancreatitis (AP). Hypertriglyceridemia (HTG) is an uncommon but well-established etiology of acute pancreatitis. The clinical presentation of HTG-induced pancreatitis is similar to other causes. Pancreatitis secondary to HTG is typically seen in the presence of one or more secondary factors (uncontrolled diabetes, alcoholism, etc.) within a patient. Clinical management of HTG pancreatitis follows the same treatment guidelines when compared to the other causes of pancreatitis. Insulin infusion in diabetic patients with HTG can rapidly reduce triglyceride levels. The use of apheresis is still experimental and better-designed studies are needed to clarify its role in the management of HTG pancreatitis. Case: the 39-year-old male patient was examined in the emergency service. He had abdominal pain, nausea, and vomiting, and his medical history included diabetes mellitus and hyperlipidemia. Physical examination findings: He had abdominal distension, epigastric discomfort, and Murphy's sign was positive. Abdomen computed tomography considered AP and triglyceride (TG) level was 9884mg/dL who was evaluated HTG-AP. We applied hydration, insulin infusion, and plasmapheresis treatment to the patient but we could not achieve an effective reduction in TG level. Therefore, we applied lipid apheresis for 3 days and achieved a decrease in the patient's TG level to 673 mg/dL. Conclusion: In HTG-AP, effectively lowering the TG levels to within the normal range is crucial in preventing AP progression. Therefore, the lipid apheresis method in HTG-AP is an effective method that can serve as an alternative to procedural treatment.

Keywords: Pancreatitis, hypertriglyceridemia, lipid apheresis**GİRİŞ**

Safra taşı ve alkol kullanımı akut pankreatitin (AP) en yaygın iki nedenidir. Hipertrigliseridemi (HTG) ise nadir görülen ancak iyi bilinen akut pankreatit nedenlerindedir ve insidansı %2-4'tür [1-3]. HTG, primer (familiyal dislipidemi tip 1, 4 ve 5) veya sekonder nedenlere (alkol kullanımı, diyabet, hipotiroidizm ve böbrek ve karaciğer hastalıkları) bağlı olarak ortaya çıkar. Trigliserid düzeylerinin >1000 mg/dL olduğu şiddetli HTG'ler genellikle primer nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar ve yetişkin nüfusun yaklaşık %1.7'sinde görülür [4]. Bu grubun ise yaklaşık %15-%20'sinde AP gelişmektedir [5].

HTG-AP, diğer akut pankreatitlerde olduğu gibi karakteristik karın ağrısı, pankreas enzimlerinin

normalin üst sınırının 3 katına yükselmesi ve akut pankreatitin radyolojik olarak kanıtlanması olan 3 faktörden 2'sinin varlığıyla teşhis edilir: İlk yatış amilaz düzeyi normal olabilir ve lipemik serumun kolo-rimetrik interferansı nedeniyle dikkatli yorumlanması gerekmektedir [5, 6, 7].

Şilomikronlar trigliseritten zengin lipit partikülleri-dir. HTG-AP'de bunlar pankreatik kapilleri oklüde ederek iskemiye sebep olurlar. Bu durum asinuslarda yapısal değişikliklere yol açarak pankreatik lipaz salınımına yol açar. Artmış lipaz sitotoksik serbest yağ asitlerinin dolaşımında artmasına neden olur. Bu yağ asitleri hem akut pankreatite neden olarak hem de Toll-like receptor-2 ve -4 reseptörlerini aktive ederek [8] vasküler endotelial hücre hasarına, eritrositlerin kümeleşmesine ve pankreatik iskemik hasara neden

olur [9]. Biz bu olgu sunumu ile HTG-AP tedavimizi ve lipid aferez uygulamamızı tartışmak istedik.

OLGU SUNUMU

39 yaşında erkek hasta karın ağrısı, bulantı, kusma nedeni ile acil serviste değerlendirildi. Özgeçmişinde, diyabetes mellitus ve hiperlipidemisi mevcuttu. Düzenli ilaç kullanımı yoktu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde; tansiyon arteriyel 150/100 mmHg, nabız 120/dk, solunum sayısı 22/dk, 4 ml/dk nazal oksijen ile SpO₂ %96 idi. Batında distansiyon, epigastrik bölgede hassasiyet, Murphy bulgusu pozitif. Hastanın APACHE II skoru 9, Glasgow koma skoru 14 idi. Tablo 1’de hastanın laboratuvar verileri özetlenmiştir.

Abdomen bilgisayarlı tomografisinde; karaciğer boyutu 16 cm ölçülmüş olup, artmıştı. Karaciğer parankim dansitesi steatoza sekonder azalmıştı, pankreas başı çevresinde, mide antrum ve duodenum duvarlarını içine alan geniş bir inflamasyon sahası mevcut olup, tariflenen bulgular akut pankreatit ile uyumluydu. Hastanın TG düzeyinin 9884 mg/dL gelmesi üzerine HTG-AP olarak değerlendirildi.

Hastaya intravenöz hidrasyon tedavisi, ağrı kontrolü ile beraber plazmaferez uygulandı. Plazmaferezin 2. saatte tıkanması üzerine, intravenöz hidrasyona ek olarak 0.05-0.1 U/kg/sa insülin infüzyonu ve 20000 U/gün heparin infüzyonu tedavisi başlandı. Bu tedavi sonrası TG düzeyleri 8820 mg/dL gelmesi üzerine lipid aferez tedavisi 3 gün uygulandı, yatışının 5. gününde TG seviyesi 673 mg/dL düşen hastaya fenofibrat tedavisi başlandı ve dahiliye servisine devir edildi.

TARTIŞMA

Akut pankreatiti olan tüm hastalarda olduğu gibi, HTG-AP’de de tanıdan şüphelenildiği anda agresif intravenöz hidrasyon, bağırsak istirahati ve ağrı

kontrolü dahil konservatif tedavi başlatılmalıdır. Hastalar risk sınıflamasına tabi tutulmalıdır. Balthazar evre E ve/veya APACHE II skoru ≥ 8 olan hastalar şiddetli pankreatit olarak kabul edilmeli ve potansiyel olarak yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmelidir [10, 11, 12]. Bizim hastamız da Balthazar evre E ve APACHE II: 9 olduğu için yoğun bakımda takip edildi. Hastaya intravenöz hidrasyon ve ağrı kontrolü için tramadol uygulandı.

HTG-AP’nin tedavisi hala iyi bilinmemektedir. HTG-AP’nin klinik görünümü HTG-AP olmayana benzediğinden, klinik tedavi yaklaşımının farklı olmadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu hasta grubunda HTG’nin normalize edilmesi veya en az 500 mg/dL’ye düşürülmesi önemlidir. Bu amaçla, akut fazda artan lipoprotein lipaz aktivitesine dayanan insülin artı heparini birleştiren protokoller [13], plazmaferez [14] veya trigliserit düzeyini düşüren lipid aferez yöntemi denenebilir [15, 16].

Plazmaferez, HTG-AP’te TG ve şilomikronları dolaşımdan hızla uzaklaştırarak tetikleyici faktörü ortadan kaldırır, ayrıca inflamasyonu ve pankreas hasarını da durdurur. Plazmaferez, TG seviyelerinde aynı düşüşü elde etmek için genellikle birkaç gün süren konservatif tedaviye kıyasla, lipid seviyelerini saatler içinde büyük ölçüde düşürmektedir.

Plazmaferez TG seviyelerini düşürmenin yanında, aynı zamanda HTG-AP’deki proinflamatuvar belirteçleri ve sitokinleri uzaklaştırarak da HTG-AP sonuçlarını iyileştirmektedir [14].

Biz hastamıza TG düzeyini düşürmek için ilk olarak plazmaferez yöntemini uyguladık. Ancak plazmafereze başladıktan iki saat sonra filtre tıkanması nedeni ile devam edemedik. 0.05-0.1 U/kg/sa insülin infüzyonu ile 20000 U/gün heparin infüzyonu tedavisine geçtik. Kristalize insülin ve heparin infüzyonu TG düzeyini azaltmak için kullanılan bir diğer tedavidir.

Tablo 1. Hastanın laboratuvar değerleri.

| | Başlangıç | Plazmaferez ve insülin infüzyonu sonrası | 1.gün lipid aferez sonrası | 2.gün lipid aferez sonrası | 3.gün lipid aferez sonrası |
|---------|------------------------------|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| AST | 18 U/L | 9 U/L | 13 U/L | 23 U/L | 26 U/L |
| ALT | Lipemik numune | 12 U/L | 15 U/L | 14 U/L | 15 U/L |
| ALP | 60 U/L | 51 U/L | 55 U/L | 48U/L | 55 U/L |
| GGT | 55 U/L | 45 U/L | 48 U/L | 33U/L | 35 U/L |
| Amilaz | 176 U/L | 87 U/L | 96 U/L | 44U/L | 64 U/L |
| Lipaz | 372 U/L | 167 U/L | 167 U/L | 62U/L | 89 U/L |
| Lökosit | 18.7x10 ⁹ /L | 14.4x10 ⁹ /L | 14.4x10 ⁹ /L | 14.8x10 ⁹ /L | 14x10 ⁹ /L |
| Hb | 17.4 mg/dL | 14.7 mg/dL | 15 mg/dL | 11.3mg/dL | 12 mg/dL |
| LDL | TG>399 nedeni ile ölçülemedi | TG>399 nedeni ile ölçülemedi | TG>399 nedeni ile ölçülemedi | TG>399 nedeni ile ölçülemedi | TG>399 nedeni ile ölçülemedi |
| TG | 9884 mg/dL | 8840 mg/dL | 6386 mg/dL | 1936 mg/dL | 673 mg/dL |

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, Hb: Hemogloblin, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid

İnsülin, lipoprotein lipaz (LPL) aktivasyonunu artırır ve bu da şilomikron degradasyonunu hızlandırarak TG seviyelerini düşürür [17]. Heparin ise depolanan lipoprotein lipazı endotel hücresinden salar ve böylece TG seviyelerini düşürür. İnsülin ve heparin kombinasyonu, birçok çalışmada TG düzeyini düşürmek için kullanılmıştır [7, 18, 19]. Düşük moleküler ağırlıklı heparinin, geleneksel fraksiyone olmayan heparin infüzyonuna benzer şekilde LPL seviyesini düşürdüğü de gösterilmiştir [20]. Biz bu tedaviyi başlandıktan yaklaşık 12 saat sonraki TG düzeyi 8840 mg/dL'ye düşü. Bunu takiben daha efektif TG düzeyini düşürmek için lipid aferez tedavisine geçtik ve hastaya 3 gün lipid aferez yöntemini uyguladık. Hastanın TG düzeyleri lipid aferez sonrası sırasıyla 6386 mg/dL, 1936 mg/dL ve 673 mg/dL'ye düşü.

Lipid aferez terimi ilk olarak Stoffel ve arkadaşları tarafından kullanıldı ve apolipoprotein B içeren lipoproteinlerin immünoadsorbsiyon kullanılarak seçici kaldırılması olarak tanımlandı [21]. Güncel olarak tüm dünyada yaygın olarak altı tip lipid aferez sistemi kullanılmaktadır. Bunlar çift filtrasyon plazmaferez/kaskad filtrasyon yöntemi, immünoadsorbsiyon

yöntemi, lipoprotein (a)-aferezi, heparin bağımlı ekstrakorporeyal LDL presipitasyonu, dekstran sülfat-selüloz adsorbsiyonu ve lipoproteinlerin tam kandan doğrudan adsorbsiyonu yöntemleridir [22]. Biz çift filtrasyon plazmaferez/kaskad filtrasyon tekniği kullandık. Ayrıca, tedaviyi desteklemek için antilipidemik ilaçlar da uygulanmalıdır. Burada ilk tercih fibratlardır. Dirençli vakalarda tedaviye nikotinic asit ve omega-3 yağ asitleri eklenebilir [23].

TG düzeyi 673 mg/dL seviyesine düşen hastaya oral fenofibrat tedavisi başlanıp dahiliye servisine devredildi.

Sonuç olarak; HTG-AP'de TG düzeylerini efektif olarak normal seviyelere çekmek AP progresyonunu önlemede çok önemli olup lipid aferez yöntemi alternatif ve etkin bir yöntemdir.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

Açıklama

Olgudan yazılı onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

- Fortson MR, Freedman SN, Webster 3rd PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. The American Journal of Gastroenterology 1995;90:2134-9.
- Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak J B, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Presentation and management. American Journal of Gastroenterology 2009;104(4):984-91.
- Valdivielso P, Ramirez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. European Journal of Internal Medicine 2014;25(8):689-94.
- Christian JB, Bourgeois N, Snipes R, Lowe KA. Prevalence of severe (500 to 2,000 mg/dL) hypertriglyceridemia in United States adults. Am J Cardiol 2011;107:891-7.
- Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: An update. J Clin Gastroenterol 2014;48:195-203.
- Uysal E, Acar YA, Gokmen E, Kutur A, Dogan H. Hypertriglyceridemia induced pancreatitis (chylomicronemia syndrome) treated with supportive care. Case Reports in Critical Care 2014;2014: 767831.
- Jain D, Zimmerschied J. Heparin and insulin for hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: Case report. The Scientific World Journal 2009;9:1230-2.
- Deng LH, Xue P, Xia Q, et al. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2008;14:4558.
- Kimura W, Mossner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. Int J Pancreatol 1996;20:177-84.
- Knaus WA, Draper E A, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Critical Care Medicine 1985;13(10):818-29.
- Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC. Acute pancreatitis: Value of CT in establishing prognosis. Radiology 1990;174(2):331-6.
- Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vardas E, Romanos J, Kouroumalis EA. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II and III scoring systems in predicting acute pancreatitis outcome. Journal of Clinical Gastroenterology 2003;36(3):253-60.

- Alagözülü H, Cindoruk M, Karakan T, Unal S. Heparin and insulin in the treatment of hypertriglyceridemia-induced severe acute pancreatitis. Dig Dis Sci 2006;51:931-3.
- Stefanutti C, Labbadia G, Morozzi C. Severe hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2013;17(2):130-7.
- Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. J Clin Apheresis 2003;18:181-5.
- Erkan G, Kaya EK, Polat FB, et al. Treatment of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis with plasmapheresis. Endoskopi 2012;20:95-6.
- Coskun A, Erkan N, Yakan S et al. Treatment of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis with insulin. Przegląd Gastroenterologiczny 2015;10(1):18-22.
- Berger FZ, Quera PR, Poniachik TJ, Oksenberg RD, Guerrero PJ. Heparin and/or insulin treatment of acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia. Revista Medica de Chile. 2001;129(12):1373-8.
- Jain P, Rai RR, Udawat H, Nijhawan S, Mathur A. Insulin and heparin in treatment of hypertriglyceridemia induced pancreatitis. World Journal of Gastroenterology 2007;13(18):2642-3.
- Nasstrom B, Stegmayr BG, Olivecrona G, Olivecrona T. Lower plasma levels of lipoprotein lipase after infusion of low molecular weight heparin than after administration of conventional heparin indicate more rapid catabolism of the enzyme. Journal of Laboratory and Clinical Medicine 2003;142(2):90-9.
- Stoffel W, Borberg H, Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolaemia. Lancet 1981;2:1005-7.
- Köksal F, Özkan B, Örsçelik Ö, et al. Ailevi hiperkolesterolemli hastalarında lipid aferezin lipid profili ve hs-CRP üzerine etkileri. Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2018;11(1):24-31.
- Sezgin O, Özdoğan O, Yaraş S, Üçbilek E, Altıntaş E. Evaluation of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A single tertiary care unit experience from Turkey. Turk J Gastroenterol 2019;30(3):271-7.