

Valproik asid kullanımına bağlı bir akut pankreatit olgusu

Erkan Sarı (*), Ömer Güneş (*), Necati Balamtekin (*), Bülent Ünay (*)

ÖZET

Akut pankreatit çocuklarda nadir rastlanan ciddi bir klinik tablodur. En sık nedenleri ilaçlar, künt travma, anatomik bozukluklar ve biliyer patolojilerdir. Akut pankreatit şiddetli karın ağrısı, safralı kusma, batın distansiyonu, ateş bulgularıyla gelen hastalarda düşünülmelidir. Bu makalede valproik asid kullanımına bağlı akut pankreatit gelişen bir çocuk hasta sunulmuş ve tartışılmıştır. On bir yaşında erkek hasta, karın ağrısı ve safralı kusma nedeniyle getirildi. Hasta epilepsi tanısıyla 24 aydır 40 mg/kg/gün dozunda valproik asid tedavisi almaktaydı. Fizik muayene bulguları ve laboratuvar incelemeleri sonucunda akut pankreatit tanısı konuldu. Valproik asid kesilip, semptomatik tedavi uygulanan hastanın şikayetleri tedricen azaldı ve bir hafta içinde tam iyileşme sağlandı. Valproik aside bağlı akut pankreatit literatürde nadiren bildirilmiştir. Valproik asid kullanımı nedeniyle oluşan akut pankreatitte, erken tanı konularak, valproik asidin kesilmesi ve semptomatik destek tedavisi yeterlidir.

Anahtar kelimeler: Akut pankreatit, çocuk, valproik asid

SUMMARY

A case of acute pancreatitis developing due to use of valproic acid

Acute pancreatitis is a serious clinical picture rarely seen in children. The most common causes are drugs, blunt trauma, anatomic abnormalities and biliary pathologies. Acute pancreatitis should be considered in patients presenting with severe abdominal pain, bilious vomiting, abdominal distention and fever. In this article a child in whom acute pancreatitis developed due to the use of valproic acid is presented and discussed. An 11-year-old boy was admitted because of abdominal pain and bilious vomiting. He was under valproic acid treatment with a dose of 40 mg/kg/day for 24 months for epilepsy. The diagnosis of acute pancreatitis was established under the results of physical examination and laboratory investigations. Complaints of the patient gradually decreased with supportive treatment and the cessation of valproic acid, and a complete healing was achieved in a week. Acute pancreatitis due to valproic acid has been rarely reported in the literature. In acute pancreatitis developing due to the use of valproic acid, early diagnosis with prompt discontinuation of the drug and symptomatic supportive treatment are sufficient.

Key words: Acute pancreatitis, child, valproic acid

Giriş

Akut pankreatit, şiddetli karın ağrısı, safralı kusma, batın distansiyonu, ateş gibi klinik bulgularla seyreden ve çocukluk çağında nadir rastlanan bir hastalıktır. Hastalığın oluşmasında en çok suçlanan etiyolojik faktör ilaçlar olup, künt karın travması, sistemik hastalıklar ve biliyer patolojiler diğer önemli faktörlerdir (1). Akut pankreatit gelişiminden sorumlu tutulan ilaçlardan birisi de valproik asiddir (VPA) (2).

Bu makalede VPA'e bağlı akut pankreatit gelişen bir hasta tanımlanmış ve güncel bilgiler ışığında tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

On bir yaşında erkek hasta, 2 gün önce başlayıp artarak devam eden karın ağrısı ve sarı, yeşil renkte kusma yakınmalarıyla Acil Çocuk Polikliniğine getirildi. Hastanın öyküsünden, dokuz yaşında başlayan konvülsiyon nedeniyle incelenip jeneralize epilepsi tanısı aldığı ve iki yıldır VPA kullandığı, yaklaşık 18 aydır epileptik nöbetinin olmadığı öğrenildi.

Fizik incelemesinde şuur açık, kooperasyon, oryantasyon tam, nabız: 96 vuru/dakika, solunum sayısı: 20/dakika, vücut ısısı: 37°C (aksiller), kan basıncı: 100/70 mmHg, vücut ağırlığı 30 kg (10-25 persentil) ve boy 135 cm (10-25 persentil) olarak ölçüldü. Öne eğilir pozisyonda görülen hasta, ağrısının göbek çevresinde daha belirgin olmak üzere göbek altına ve sırta doğru yayıldığını ifade ediyordu. Defans ve rebound bulguları çok net değerlendirilemedi. Dizlerini karnına çektiğinde ağrının hafiflediğini belirtiyordu. Diğer sistemlerin muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde: Hb; 12 gr/dL, beyaz küre; 20.900/mm³, trombosit; 273.000/mm³, serum glikoz; 204 mg/dL, aspartat amino transferaz (AST); 32 U/L, alanin amino transferaz (ALT); 30 U/L,

*GATF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Ayrı basım isteği: Dr. Erkan Sarı, GATF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Etlik-06018, Ankara
E-mail: alierkansari@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 17.02.2011 • Kabul tarihi: 25.04.2011 • Çevrim içi basım tarihi: 13.08.2012

serum amilaz; 1262 (25-90) U/L, serum lipaz; 1048 (21-67) U/L gama glutamil transferaz (GGT); 133 U/L olduğu saptandı. Bilgisayarlı abdomen tomografisinde batında bol miktarda sıvı, pankreasta ödem mevcuttu. Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi ile anatomik bir patoloji olmadığı, sadece pankreas kuyruk ve gövde kısmında kalınlaşma ile intensite ve hafif sıvı artışı varlığı saptandı.

Sistemik hastalık, biliyer patoloji ya da travma öyküsü olmayan hastada ilaca bağlı akut pankreatit olabileceği düşünülerek VPA tedavisi kesildi. Rebound epilepsi gelişimini önlemek amacı ile fenitoin başlandı. Oral beslenmesi kesilerek, nazogastrik drenaj uygulandı. Parenteral nütrisyonel destek sağlandı. Seftriakson (75 mg/kg/gün, 2 dozda), metronidazol (30 mg/kg/gün, 4 dozda), sükralfat (60 mg/kg/gün, 4 dozda), ranitidin (8 mg/kg/gün, 2 dozda), sıvı elektrolit desteği ve epidural analjezi altında izleme alındı. İlk gün çok şiddetli olan karın ağrısı 3-4 günde gerilemeye başladı. VPA kesildikten iki gün sonra bakılan amilaz değeri 227 U/L'ye geriledi. Yattığı sürede hastada koagülopati ya da AST, ALT yüksekliği saptanmadı. Beşinci günde kusması kesilen ve bulantısı olmayan hasta oral beslenmeye başlandı. Takip eden günlerde klinik ve laboratuvar bulguları tamamen düzelen hasta şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Akut pankreatit, şiddetli karın ağrısı, safralı kusma, batın distansiyonu, ateş gibi klinik bulgularla seyreden ve çocukluk yaş grubunda nadir rastlanan bir hastalıktır. Klinik bulgular ile birlikte amilaz veya lipaz seviyelerinde en az üç kat artış veya pankreatitle uyumlu görüntüleme bulguları varlığında tanı konulmaktadır (1). Hemokonsantrasyon bulguları, koagülopati, lökositoz, hiperglisemi, glikozüri, hipokalsemi, GGT artışı ve hiperbilirubinemi karşılaşılabilen diğer anormal laboratuvar bulgularıdır (1). Yirmi iki hastadan oluşan VPA ilişkili akut pankreatitli çocuğun değerlendirildiği bir seride (ortalama yaş: 9.9 yıl; kız/erkek: 11/11) hastaların %83'ünde karın ağrısı, %74'ünde kusma, %30'unda abdominal distansiyon, %26'sında titreme ve ateş saptanmıştır. Hastaların yarısında serum amilaz düzeylerinin normal ya da normalin üç katından daha az arttığı, serum lipaz düzeylerinin tüm hastalarda en az normalin üç katı arttığı bulunmuştur. Hastaların %30'unda transaminaz düzeylerinin yüksekliği bildirilmiştir (3). Bizim olgumuzda karın ağrısı ve kusma şikayeti vardı. Bi-

yokimyasal incelemelerinde lökositoz, hiperglisemi, GGT yüksekliği mevcuttu. Amilaz ve lipaz değerleri normalin 3 katından fazla armıştı, transaminaz düzeyleri normal sınırlardaydı.

İlaca bağlı akut pankreatit tanısı diğer olası nedenlerin dışlanması ile konur. Akut pankreatit etiyojisinde sık karşılaşılan travma, koledokolitiazis, viral enfeksiyonlar, genetik, anatomik, metabolik defektler; öykü, klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak ekarte edilmelidir (1). VPA başta epilepsi olmak üzere bipolar bozuklukların manik epizodlarında, migren profilaksisinde, demansta ve beyin hasarlı hastalardaki agresyon ve ajitasyonun tedavisi gibi pek çok durumda kullanılmaktadır. Sedasyon, ağırlık artışı, bulantı, kusma, cilt bulguları, karaciğer enzim yüksekliği, trombositopeni yanı sıra hepatik ensefalopati, pankreatit gibi yan etkileri vardır (4). Hastamızın klinik bulguları, rutin biyokimyasal inceleme ve radyolojik görüntüleme sonuçları akut pankreatit ile uyumluydu. Akut pankreatit oluşumuna yol açabilecek başka neden saptanamadığından, hastaya VPA'ye bağlı akut pankreatit tanısı konuldu.

VPA-pankreatit birlikteliği ilk kez Batalden ve ark. tarafından epilepsi nedeniyle VPA kullanan 8 yaşındaki bir hastada tanımlanmıştır (5). Sonraki yıllarda tanımlanan hastalardan elde edilen veriler VPA'ye bağlı gelişen akut pankreatit tablosunun ilaç dozu, kullanım süresi, serum VPA düzeyi ve ilave antiepileptik kullanımından bağımsız olduğunu ortaya koymaktadır (3). Bildirilen hastaların çoğunun serum VPA düzeylerinin normal olması, VPA'ye bağlı akut pankreatitin dozdan bağımsız (idiyosenkratik) bir yan etki olduğunu düşündürmektedir (3,6). Hastamız da 24 aydır, 40 mg/kg/gün dozunda VPA kullanıyordu ve serum VPA düzeyi 65 mg/L (50-100 mg/L) idi. Asconape ve ark. VPA'ye bağlı akut pankreatit gelişmiş 39 olguyu incelemişler, akut pankreatit oluşması bakımından, tedaviye başladıktan sonraki ilk yılın en riskli dönem olduğunu, buna karşın herhangi bir dönemde de hastalığın gelişebileceğini vurgulamışlardır (6). Bir başka olgu bildiriminde hastamızla aynı yaşta altı aydır VPA kullanan ve akut pankreatit gelişen hastada akut pankreatit tablosunun antiepileptiğinin kesilmesinden sonra iki hafta içinde düzeldiği bildirilmiştir (7).

VPA'ye bağlı akut pankreatitte, hastaların çoğunda ilacın erken dönemde kesilmesinin semptomları gerelettiği bildirilmektedir (6). Bu nedenle VPA kulla-

nıyorken karın ağrısı, ateş, kusma, distansiyon gibi yakınmalarla getirilen çocuk hastalarda akut pankreatitin mutlaka düşünülmesi ve varlığı halinde bir an önce VPA kullanımının sonlandırılması gerekmektedir (3). Ayrıca bu hastalarda yeniden VPA kullanılmasının yüksek oranda nükslerle ilişkili olduğu, VPA'ya bağlı akut pankreatit geçiren hastalarda yeniden VPA kullanılmaması gerektiği vurgulanmaktadır (3).

Akut pankreatit tedavisinde asıl amaç ağrının giderilip metabolik dengenin sağlanmasıdır. Ağrı için klasik analjezik yöntemler, hasta kontrollü analjezi, gerekiyorsa epidural analjezi uygulanmalıdır (8). Profilaktik antibiyotik kullanımı tartışmalıdır, ciddi vakalarda enfekte pankreas nekrozunu önlemek, ya da nekrozu tedavi etmek için kullanımını öneren çalışmalar mevcuttur (9,10). Akut pankreatit sistemik inflamatuvar yanıtı yol açan katabolik süreci başlatır. Uygun nütrisyonel destek iyileşmede önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle hastalara uygun enteral/parenteral beslenme desteği verilmesi çok önemlidir (11).

Şiddetli karın ağrısı ve safralı kusma yakınmaları ile gelen pediyatrik hastalarda akut pankreatit de akla getirilmeli ve ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edildiği durumlarda, VPA'in dozdan ve kullanım süresinden bağımsız olarak böyle bir yan etkisi olabileceği bilinmeli ve ilaç en kısa sürede kesilerek uygun semptomatik destek tedavisi verilmelidir.

Kaynaklar

1. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 591-595.
2. Werlin SL. Exocrine pancreas. In: Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders Co, 2003: 1298-1302.
3. Steven L, Werlin MD, Daryl L, Fish DO. The spectrum of valproic acid-associated pancreatitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1660-1663.
4. Robertson J, Shilkofski N. *The Harriet Lane Handbook*. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005: 995-996.
5. Batalden PB, Van Dyne BJ, Cloyd J. Pancreatitis associated with valproic acid therapy. *Pediatrics* 1979; 64: 520-522.
6. Asconape JJ, Penry JK, Driefuss FE, et al. Valproate associated pancreatitis. *Epilepsia* 1993; 34: 177-183.
7. Özaydın E, Yükselgüngör H, Köse G. Acute hemorrhagic pancreatitis due to the use of valproic acid in a child. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12: 141-143.
8. Wu BU, Conwell DL. Acute pancreatitis, part I: approach to early management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 410-416.
9. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, et al. International Association of Pancreatology: IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2002; 2: 565-573.
10. Takeda K, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 42-47.
11. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, et al. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20: CD002837.