

Akutni pankreatitis u trudnoći

Novaković, Sabina

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:953286>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Sabina Novaković

Akutni pankreatitis u trudnoći

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na KBC Zagreb - Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom Augustina, dr. sc. Gorana, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Popis i objašnjenje kratica

AFLP	acute fatty liver of pregnancy
ALT	alanin transaminaza
AP	akutni pankreatitis
AST	aspartat transaminaza
BMI	body mass index
CHOL	kolesterol
CRRT	continuous renal replacement therapy
CT	kompjuterizirana tomografija
CVVH	continuous veno – venous hemofiltration
DM	diabetes mellitus
ERCP	endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija
EUS	endoskopski ultrazvuk
GGTP	gama glutamil transpeptidaza
HDL	lipoproteini visoke gustoće
HP	hemoperfuzija
HTG	hipertrigliceridemija
IOC	intraoperativni kolangiograf
IRMA	imunoradiometrija
IVF	in vitro fertilizacija
LCHAD	nedostatak dugog lanca 3-hidroksiacil-CoA-dehidrogenaze
LPL	lipoprotein lipaza
MODS	multiple organ dysfunction syndrome
MRCP	magnetska rezonantna kolangiopankreatografija

PGE1	prostaglandin E1
PHLA	plazma postheparinska lipolitička aktivnost
PHPT	primarni hiperparatireoidizam
PICC	peripherally inserted central catheter
PTH	paratireoidni hormon
SABP	severe acute biliary pancreatitis
SMK	slobodne masne kiseline
SWEDIS	Swedish Drug Information System
TG	trigliceridi
TPN	totalna parenteralna prehrana
VLDL	lipoproteini vrlo niske gustoće

Sadržaj

Incidencija	1
Učestalost u općoj populaciji	1
Incidencija u trudnoći	1
Etiopatogeneza	3
Primarni hiperparatiroidizam	6
Akutna masna jetra u trudnoći	7
Hiperlipidemija / hipertrigliceridemija	8
Stečeni uzroci	12
Klinička obilježja	17
Anamneza	17
Klinička slika	17
Fizikalni pregled	19
Dijagnoza	20
Laboratorijska dijagnoza	20
Slikovne metode	22
Diferencijalna dijagnoza	24
Liječenje	24
Konvencionalne mjere liječenja	25
Kirurško liječenje	34
Opstetrijski postupci	37
Ishod i prognoza	38
Primarni hiperparatiroidizam	39
Akutna masna jetra u trudnoći	40
Hipertrigliceridemija	40
Lijekovi	40
Alkohol	41
Zahvale	42
Literatura	43
Životopis	48

Sažetak

Akutni pankreatitis (AP) je izuzetno rijedak u trudnoći, većinom uzrokovan poremećajima vezanim uz bolesti žučnog mjehura, kod kojih simptomi kolelitijaze i mikrolitijaza često prethode simptomima AP. Dijagnoza se temelji na kliničkoj slici, laboratorijskim testovima i slikovnim metodama koje se izvode uz potrebne mjere opreza zbog mogućeg rizika zračenja za fetus.

Terapija blagog oblika AP u trudnoći je konzervativna i potporna, dok teži oblik AP zahtijeva hospitalizaciju na odjelu intenzivne njege te endoskopsku ili kiruršku intervenciju. Najčešći oblik u trudnoći - bilijarni AP, može biti saniran hitnom ERCP (endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija) sfinkterotomijom i laparoskopskom kolecistektomijom po mogućnosti u drugom tromjesečju, kada su tehnički uvjeti optimalni, a rizik za fetus i trudnicu najmanji. Iako je liječenje AP tijekom trudnoće slično općem pristupu kod pacijenata s AP, multidisciplinarni tim sastavljen od gastroenterologa, abdominalnog kirurga, radiologa i ginekologa bi trebao biti uključen u liječenje i praćenje tih bolesnika.

Većina slučajeva AP je bilijarne etiologije i povezani su s boljim ishodom nego oni s ne-bilijarnim uzrocima.

Summary

Acute pancreatitis (AP) is a rare entity in pregnancy, mainly caused by gallbladder disorders, in which symptoms of cholelithiasis and biliary sludge in many cases precede the symptoms and clinical picture of AP. Diagnosis is based on clinical presentation, laboratory investigations and imaging methods performed with precaution because of potential radiation risk to the fetus.

General management of mild AP in pregnancy is conservative and supportive, while severe AP deserves hospitalization in intensive care unit and endoscopic or surgical interventions. The most common in pregnancy - biliary AP, can be resolved with urgent ERCP sphincterotomy and laparoscopic cholecystectomy preferably in second trimester, when technical conditions are optimal and risk for fetus and pregnant woman minimized. Although treatment of AP during pregnancy is similar to general approach in AP patients, a multidisciplinary team consisting of gastroenterologist, gastrointestinal surgeon, radiologist and obstetrician should be included in the treatment and follow up of these patients.

The majority of cases of AP are biliary in origin, and they are associated with better outcomes than non-biliary causes.

Incidencija

Učestalost u općoj populaciji

Pacijenti u općoj populaciji s AP koji je alkoholne etiologije, su najmlađi (srednja dob: 19-42 godina i smanjuje se s dobi), dok oni s AP koji je povezan sa žučnim kamencima su najstariji (srednja dob 64 godine). Učestalost AP u općoj populaciji u Engleskoj, Danskoj i SAD-u varira od 4.8 do 24.2 na 100.000 (Go i Everhart 1994.). U zemljama u razvoju, alkoholizam je drugi najčešći uzrok (bilijarni AP je na prvom mjestu). U ovim zemljama, alkoholizam je povezan s približno 35% slučajeva (Wang et al. 2009.).

Incidencija u trudnoći

Točna procjena incidencije bolesti u trudnoći je teška zato što blagi oblik bolesti može ostati nedijagnosticiran.

Žučni kamenci i dob

Sve više žena ostaje u drugom stanju u poodmakloj dobi, a poznato je da incidencija AP u općoj populaciji raste sa dobi. Literatura pokazuje varirajuću incidenciju u trudnoći od 1/1.000 do 1/12.000 slučajeva obično kasno u trećem tromjesječju ili u ranom postporođajnom razdoblju i rijetko napreduje do nekrotizirajućeg oblika (Ramin et al. 1995). Na velike razlike u učestalosti utječe prevalencija najvažnijeg etiološkog čimbenika - žučnih kamenaca. Razlika u incidenciji nastaje i zbog (Eddy et al. 2008.):

- 1) iznimno rijetke incidencije (nedostatak istraživanja)
- 2) istraživanja u različitim desetljećima i državama
- 3) manjka izvješća o samoj bolesti
- 4) manjeg broja slučajeva uključenih u istraživanja

Čini se da se AP najčešće javlja u uznapredovaloj fazi trudnoće, češće u drugom ili trećem tromjesječju (Hernandez et al. 2007). Ramin i sur. zabilježili su da se 19% AP dogodi u prvom, 26% u drugom, 53% u trećem (u skladu s potencijalnim litogenim učinkom estrogena tijekom trudnoće) i 2% u postporođajnom razdoblju (Ramin et al. 1995.).

Hiperlipoproteinemija/dislipidemija

AP uzrokovan hiperlipoproteinemijom ima približnu incidenciju od 1/25.000 poroda ili 10-50% svih slučajeva, što je mnogo više od 4% kod žena koje nisu trudne (Fortson et al. 1995.). Povezanost hiperlipidemije s AP tijekom trudnoće prvi je put zabilježena 1818., a do 1970. prijavljen je ukupno 101 slučaj AP povezanog s dislipidemijom. Oko 1.3-7% svih slučajeva AP pripisani su hipertrigliceridemiji (HTG) (Fortson et al. 1995.), dok je 1.7-6% slučajeva AP u trudnoći pripisano hiperlipidemiji. Iako postoje deseci slučajeva AP uzrokovanog HTG u trudnoći, vrlo je izgledno da je incidencija u izvješćima podcjenjena zbog manjka ispitivanja. Osim toga, trigliceridi (TG) se općenito povećavaju tijekom epizode AP stoga je teško odrediti jesu li povišeni trigliceridi uzrok ili posljedica AP.

Alkohol

Smatra se da je 16.5-12.3% slučajeva idiopatskog AP u trudnoći zapravo uzrokovan konzumacijom alkohola. Alkoholni AP imao je veću prevalenciju u istraživanjima Eddy i sur. (17.8% ukupno; 12.3% od 89 AP slučajeva u odnosu na $\leq 7\%$ u drugim istraživanjima) (Hernandez et al. 2007.), zbog uključivanja kroničnog pankreatitisa u istraživanje i vjerojatno zbog odabira država srednjeg zapada koje imaju visoku učestalost konzumacije alkohola.

Lawrence i Edmondson 1951. godine, utvrdili su da postoji tendencija prvotkinja da obole od AP češće nego multipare. Prvotkinja je još više podložna bolesti ako ima žučne kamence (Longmade i Edmondson 1951.).

Primarni hiperparatireoidizam (PHPT)

U općoj populaciji, PHPT se smatra čestim poremećajem. Njegova najveća učestalost je kod žena u postmenopauzi, kod kojih doseže prevalenciju od 2-3%. Incidencija kod žena u fertilnoj dobi otprilike je 8/100.000 godišnje. Najčešći uzrok PHPT-a u općoj populaciji je adenom paratireoidne žlijezde (85%), slijede ga hiperplazija paratireoidnih žlijezda (15-20%) i na kraju, iako vrlo rijetko (manje od 1%), karcinom paratireoidne žlijezde.

Učestalost AP u trudnoći u vezi s PHPT je veća (7-13%) nego kod žena koje nisu trudne (1-2%) (Schnatz i Curry 2002.). Postoji veći rizik od AP u pacijenata s hiperplazijom paratireoidnih žlijezda u usporedbi sa općom populacijom, međutim, manje od 200 pacijenata s PHPT zabilježeno je u periodu gestacije i postporođajnog razdoblja (Dahan i Chang. 2001.). Procijenjeno je da za sve trudne žene mlađe od 40 godina učestalost PHPT

8/100.000 trudnica godišnje. Ova relativna niska incidencija može se objasniti s najmanje tri različita uzroka. Prvo, prosječna starost kod koje se očituje ovaj poremećaj veća je nego kod žena fertile dobi. Drugo, oko 80% žena koje nisu trudne koje boluju od PHPT imaju asimptomatski tijek bolesti (Schnatz i Curry 2002.). Konačno, neki simptomi PHPT mogu se pogrešno protumačiti kao posljedica trudnoće ili drugih poremećaja povezanih sa gestacijom, dok fiziološke promjene tijekom gestacije mogu zamaskirati neke abnormalnosti tipične za PHPT. Dok neki izvještaji - većina njih bazirana na seriji slučajeva - sugeriraju asocijaciju između PHPT i AP, simultani PHPT i AP u trudnoći prijavljen je samo devet puta do 1996. (Fabrin i Eldon 1986.). Nije bila niti jedna navedena pacijentica s prezentacijom tijekom prvog tromjesečja i skoro sve pacijentice imale su paratiroidni adenom (89%), a samo jedna paratiroidni karcinom.

Preeklampsija/Eklampsija

Hojo i sur.u razdoblju od 1956-2007., pronašli su u literaturi ukupno 15 slučajeva AP za koje se smatra da su povezani s preeklampsijom (Hojo et al. 2007.).

Etioopatogeneza

Uloga trudnoće u etiologiji AP naglašena je još u spisima devetnaestoga stoljeća. Kod AP povezanog s trudnoćom, Longmade i Edmondson predložili su vremenski period od šest tjedana u postporođajnom razdoblju koji bi još bio povezan s trudnoćom (Longmade i Edmondson 1951.). 1995. Ross je smatrao da je povećanje intraabdominalnog tlaka zbog produljene druge faze poroda, uzrok AP. Porast intraabdominalnog tlaka vodi do visokog tlaka u pankreasnim vodovima i do povećanog tonusa Oddijevog sfinktera što može dovesti do AP.

Ovdje se nalazi popis većine uzroka AP u općoj populaciji koji također mogu biti uzrok u trudnica, ali s ponešto drugačijom incidencijom:

- Alkoholizam ili zlouporaba metanola (>100 g/dan za >3 do 5 godina)
- Autoimune bolesti
- Cista koledokusa
- Cistična fibroza
- Žučni kamenci

- Nasljedni (familijarni) pankreatitis (uključujući i autosomnu dominantnu mutaciju gena za kationski tripsinogen koji uzrokuje pankreatitis u 80% nositelja)
- Hiperkalcemija
- Hiperlipidemija ili hipertrigliceridemija (razine iznad 1.000 mg/dl)
- Hiperkalcemija (uključujući hiperparatiroidizam)
- Infekcije (Coxsackie B virus, citomegalovirus, zaušnjaci)
- Ishemija kao posljedica hipotenzije ili ateroembolije
- Lijekovi (ACE inhibitori, azatioprin, oralni estrogeni, antibiotici, furosemid, 6-merkaptopurin, pentamidin, sulfa lijekovi, valproat, tiazidski diuretici, kortikosteroidi)
- Neoplazme
- Pankreasni ili periampularni tumor
- Preeklampsija/Eklampsija
- Post-ERCP
- Postoperativna upala
- Stanje nakon transplatacije bubrega
- Stenoza Oddijevog sfinktera
- Penetrirajuća trauma
- Operacija (ishemija/perfuzija)
- Tropski pankreatitis
- Vaskulitis
- Virusne infekcije
- Idiopatski

Više od polovice ili u nekim studijama, gotovo 70% slučajeva AP tijekom trudnoće su sekundarni kao posljedica žučnih kamenaca, slijede ih hiperlipidemija i/ili alkoholizam u prosjeku 20% slučajeva (Ramin et al. 1995). HTG nije česti, ali je dobro dokumentirani uzrok AP, zaslužan za 1-4% slučajeva (Fortson et al. 1995.). U razvijenim zemljama drugi uzroci su

hiperparatireoidizam, iatrogeni uzroci (diuretici, antibiotici te antihipertenzivi), bolesti vezivnog tkiva, abdominalni kirurški postupci, infekcije (virusne, bakterijske ili parazitske) i tupe ozljede abdomena (Ramin et al. 1995). Post-ERCP je uzrok u 3.45% (Rakshit et al. 2010.). Danas, još nije jasno je li patogeneza AP jedinstvena ili se radi o različitim patogenim mehanizmima. Idiopatski AP je uzrok u 10% slučajeva (Rakshit et al. 2010.).

Tijekom trudnoće, žučni kamenci i mulj uzrokuju većinu slučajeva AP, uzrokujući opstrukciju kanala uz pankreasnu hiperstimulaciju koja povećava tlak u pankreasnim izvodnim vodovima, dovodi do refluksa tripsina i njegove aktivacije u pankreasnim acinusima. Ovo vodi do aktivacije enzima unutar gušterače i uzrokuje autodigestiju žlijezde, a zatim slijedi lokalna upala.

Trudnoća nije primarni preduvjet za razvoj AP, ali povećava rizik kolelitijaze i bilijarne formacije mulja (Ramin et al. 1995.). AP povezan sa žučnim kamencima događa se u relativno starijoj dobi (28 g.) u usporedbi s AP bez žučnih kamenaca (24g.). U obje skupine, trudnice su češće višerotkinje i AP se obično javlja u trećem tromjesječju (Rakshit et al. 2010.).

Okidač ili predisponirajući čimbenici za AP u 60% trudnica povezani su s masnom/proteinskom prehranom. Jedno objašnjenje za to može biti da velike količine izlučene žuči/tripsina mogu prevladati obrambeni mehanizam i aktivirati druge enzime, što rezultira lokalnim i sustavnim komplikacijama koji se često vide u tijeku bolesti. Teške dijabetičke ketoacidoze i hiperglikemije s pripadajućom dehidracijom poznati su čimbenici rizika za AP u općoj populaciji. Dodatna patofiziološka pojava u trudnoći je gestacijski dijabetes mellitus (DM), koji bi mogao biti okidač za AP u trudnoći. Treba napomenuti da se smanjuje postotak idiopatskog AP kako se poznavanje genetske etiologije i predispozicije za AP poboljšava.

Primarni hiperparatiroidizam

Kalcij-PHT metabolizam u trudnoći

Trudnoću i laktaciju karakteriziraju važne promjene u homeostazi kalcija, što je posljedica trudnoćom-induciranih promjena u sintezi, metabolizmu i izlučivanju kalcija i kalcotropnih hormona. Postoji zanimljiva promjena kalcij-paratiroidni hormon (PTH) dinamike tijekom trudnoće. Raniji izvještaji opisuju fiziološki hiperparatiroidizam u trudnoći s povećanjem PTH u serumu, obično u drugom tromjesečju (Drake et al. 1979.). Međutim, nedavni razvoj točnijih i specifičnih imunoradiometrijskih (IRMA) metoda diskreditirali su ovu ideju pokazujući smanjenje, a ne povećanje razine PTH. Zapravo, jedna studija je utvrdila da je srednja razina PTH u serumu kod žena koje nisu trudne 72% veća nego kod trudnih žena (Davis et al. 1988.). Ove promjene u razini PTH tijekom trudnoće mogu biti uzrokom promijenjenog metabolizma kalcija. Povećanje volumena intravaskularne tekućine i hipoalbuminemija (smanjenje albumina za 20%), dovodi do manjka proteina raspoloživog za vezanje kalcija i tako snižava ukupni (smanjenje razina kalcija u majčinom serumu za 10%), ali ne i ionizirajući kalcij (Davis et al. 1988.). Osim toga, povećanje izlučivanja kalcija putem urina zbiva se zbog povećanja glomerularne filtracije, a i kalcij od majke se aktivno prenosi preko posteljice kako bi ispunio potrebe rastućeg fetusa. Potonji nameće povećani zahtjev za kalcijem koji je djelomično ispunjen mobilizacijom kalcija iz majčinog skeleta. Zajedno, ove promjene dovode do smanjenja koncentracije kalcija u majčinoj krvi. Tijekom trudnoće posteljica aktivno prenosi ione kalcija do fetusa, ali ne dozvoljava prijenos PTH. Majčin hiperparatiroidizam može tako dovesti do fetalne hiperkalcemije koja značajno povećava rizik spontanog pobačaja. Međutim, tijekom trudnoće dolazi do povećanja intestinalne apsorpcije kalcija. Hormonske promjene tijekom trudnoće mogu također biti odgovorne za povećanje aktivnosti enzima 1- α -hidroksilaze u bubregu, što dovodi do elevacije razine 1.25-dihidroksivitamina D, laganog povećanja u razini kalcija u serumu i smanjenju razine PTH (Davis et al. 1988.). Fetalni 1.25-dihidroksivitamin D, sintetiziran u fetalnom bubregu i posteljici djeluje kao glavni stimulator i regulator prijena kalcija preko posteljice. Povećava majčino gastrointestinalno upijanje kalcija za 150-400mg dnevno, a dodatno se urinarna ekskrecija u majke također povećava za 90-300mg dnevno. Veliki fetalni zahtjevi za kalcijem od otprilike 25-30g, potrebni su u trećem tromjesečju za mineralizaciju skeletnog tkiva. Taj proces zahtjeva aktivan prijenos kalcija preko posteljice tako da fetalna razina kalcija postaje veća nego u majčinoj krvi. Isto tako, nakon poroda, kada prestane transplacentarna opskrba kalcijem, neonatalna hipokalcemija postaje veliki problem. Dijete naime nije u mogućnosti mobilizirati zalihe kalcija adekvatno kao rezultat dugotrajnog suzbijanja paratiroidne žlijezde.

Akutni pankreatitis induciran visokom razinom kalcija

Nakon eliminacije svih ostalih uzroka, za razinu kalcija u plazmi se čini da je jedini prediktivni čimbenik za razvoj AP, iako se PHPT može naći u <1% pacijenata koji imaju AP (Jacob et al. 2006.). Patofiziološki mehanizam koji vodi do AP povezan je više s hiperkalcemijom nego s PHPT, jer je dokazano da hiperkalcemija bilo kojeg uzroka može dovesti do AP. Kako je potvrđeno od strane eksperimentalnih istraživanja, ioni kalcija uzrokuju taloženje kamenca unutar pankreasnih vodova, s posljedičnom opstrukcijom i upalom. Štoviše, kalcij može pokrenuti kaskadu AP poticanjem pretvorbe tripsinogena u tripsin.

Početak i rast bubrežnih kamenaca može se pripisati povećanoj razini kalcija zbog pojačane sinteze PTH i lučenja i trudnoćom-induciranim povećanjem izlučivanja kalcija u urin (fiziološki u trudnoći). Iz tih razloga kliničke manifestacije paratireoidnih poremećaja u trudnoći često se razlikuju od onih u žena koje nisu trudne. U suprotnosti s općom populacijom, 4 od 5 PHPT trudnica ima određene kliničke manifestacije ovog poremećaja. Najčešći od njih je prisutnost nefrolitijaze (Schnatz i Curry 2002.).

Činjenica da je AP prisutan u tri od četiri trudnoće s komplikacijama zbog PHPT, a nikada se nije pojavio prije i između trudnoća, podržava ove statističke podatke da trudnoća čini pacijente s hiperparatireoidizmom osobito sklonima razvoju ove komplikacije. Pretpostavlja se da se AP javlja češće kod prvorođkinja nego kod višerotki te se javlja uglavnom u prvom i trećem tromjesječju trudnoće. PHPT može rezultirati kalcifikacijama u gušteračnim izvodnim kanalima, čime blokira evakuaciju sekreta, koji posljedično oštećuje tkivo gušterače i rezultira AP. Obično su ti slučajevi povezani s višim razinama kalcija u usporedbi sa slučajevima PHPT bez AP.

Akutna masna jetra u trudnoći

Akutna masna jetra trudnoće (*acute fatty liver of pregnancy* - AFLP) javlja se u 1/1.000 - 1/13.000 (Pockros et al. 1984.) trudnoća i obično komplicira trudnoće kao dio trudnoćom izazvane hipertenzije ili HELLP sindroma. U 39% slučajeva pojavljuje se sekundarno uz urinarne infekcije ili infekcije dišnog sustava.

Patofiziologija bolesti je nejasna. Nedostatak dugolančanih 3-hidroksiacil koenzima dehidrogenaze (deficiency of long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase - LCHAD) u fetusa može biti uključen u patogenezu AFLP. Fetus s ovom deficijencijom enzima, akumulira dugolančane masne kiseline koje nisu prošle oksidaciju. Ove masne kiseline ulaze u majčin krvotok i djeluju hepatotoksično. Nadalje, posteljica sama može

proizvesti previše masnih kiselina koje mogu još više podići razinu majčinih slobodnih masnih kiselina. Majke koje su heterozigotne za LCHAD deficijenciju također imaju veći rizik od razvoja AFLP. Nedavne studije pokazale su da je AFLP uzrokovan defektom mitohondrija. Nedostatak dugog lanca 3-hidroksiacil-CoA-dehidrogenaze u mitohondrijima određuje akumulaciju dugih i srednje dugo lančanih masnih kiselina u stanicu. Ovaj defektni enzim je određen mutacijom gena (E47Q) (Ijst et al. 1997.) s učestalošću 1:150 - 1:200 u populaciji, a i trudnoća može sama utjecati na funkciju mitohondrija. Pretpostavke se temelje na tome da razina estrogena viša od normalne (za trudnoću) potencira učinak inače podnošljivih hormonskih promjena u mitohondrijima u trećem tromjesečju. Klinički, početak je obično između 30 - 38. tjedna trudnoće. Komplikacije koje se navode u literaturi su: jetrena encefalopatija (13%), hipoglikemija (55%), zatajenje bubrega (50%), koagulopatija (96%), diseminirana intravaskularna koagulacija (55%) i preeklampsija (50%).

Povezanost AFLP i AP u trudnoći je vrlo rijetka.

Hiperlipidemija / hipertrigliceridemija

Primarni uzroci

Ukupni kolesterol i trigliceridi često su povišeni u drugom i trećem trimestru trudnoće, s razinama triglicerida otprilike dvostrukim tijekom trećeg tromjesečja zbog smanjene aktivnosti lipoprotein lipaze (LPL) i povećane aktivnosti jetrene lipaze, što utječe na sintezu triglicerida u jetri i katabolizam trigliceridom bogatih čestica. Povišenje razine triglicerida još je veće nego kolesterola te se njihova razina obično povećava 2-3 puta tijekom 3. tromjesečja. Kombinacija djelovanja ljudskog placentarnog laktogena na povećanje lipolize masnog tkiva i sinteze lipoproteina vrlo niske gustoće (very low - density lipoprotein – VLDL) rezultira povećanom proizvodnjom lipoproteinskih čestica bogatih trigliceridima. Za ove promjene se smatra da nastaju kako bi se trigliceridi koristili kao majčino gorivo, a da se štedi glukoza za fetus. LPL je ključni enzim za hidrolizu TG iz hilomikrona i VLDL čestica iz plazme. Tijekom trudnoće postoji fiziološko povećanje razine kolesterola i triglicerida u krvi, no taj porast nije dovoljan da uzrokuje AP. Oni će početi rasti, počevši u trećem mjesecu i doseći vrhunac tijekom trećeg tromjesečja. Fiziološki porast serumskog triglicerida u trudnoći rijetko će prekoračiti 300 mg/dl (3.3 mmol/L), koncentracija koja sama po sebi nije dovoljna da uzrokuje AP, no postojeće genetske abnormalnosti u metabolizmu lipida mogu se pogoršati tijekom trudnoće i mogu uzrokovati gestacijski hiperlipidemijski AP. Koncentracije lipida i lipoproteina u plazmi određene su složenim interakcijama između genetskih i okolišnih čimbenika. Ovo je dobro ilustrirano tijekom trudnoće u kojoj razina triglicerida u krvi natašte

raste 2-4 puta do trećeg tromjesečja, pretežno zbog povećanja sinteze jetrenih triglicerida i VLDL kao odgovor na povišenu razinu estrogena. Masne naslage povećane tijekom rane trudnoće razgrađuju se poslije što uzrokuje povišenje TG. Prisutnost receptora lipoproteina u placenti zajedno s LPL i unutarstaničnih lipaza, omogućuje oslobađanje masnih kiselina fetusu (Herrera 2002.).

Osim toga, klirens VLDL i hilomikrona smanjuje se zbog smanjenja aktivnosti LPL u endotelu kapilara. Taj proces se javlja zbog smanjenja sinteze LPL u masnom tkivu i eventualno mišićima, a sve zbog suprimiranja LPL gena od strane estrogena.

Točni mehanizmi patogeneze AP uzrokovanog HTG nisu uspostavljeni. Cameron i sur. utvrdili su da je 38% trudnica s AP imalo hipertrigliceridemiju u usporedbi s 9% trudnica bez AP (Cameron et al., 1973.). Havel je sugerirao da hidroliza lipoproteina bogatim trigliceridima visokim razinama pankreasne lipaze oslobađa vrlo visoke koncentracije slobodnih masnih kiselina (SMK) koja prelazi sposobnost vezanja za albumine plazme, što je rezultiralo u samo-agregiranju SMK u micelarne strukture sa svojstvom deterđenta (Havel 1969.). SMK micelle ozljeđuju vaskularni endotel i acinarne stanice gušterače, dovodeći do ishemijsko/kiselog okoliša s posljedičnom toksičnošću. Druga teorija pretpostavlja da nastaje ishemija zbog hiperviskoznosti plazme kao posljedica teške hilomikronemije. Međutim, ove dvije teorije nisu međusobno isključive.

Razvoj HTG, posebno u trudnoći, u nedostatku drugih uzročnih čimbenika kao što su šećerna bolest, uzimanje droge ili alkohola, otvara mogućnost postojanja djelomičnih nedostataka u metabolizmu triglicerida. Najviše opisivana je mutacija gena za LPL koja dovodi do smanjenja funkcije lipaze. LPL je jedna od dvije intravaskularne lipaze čija je primarna uloga razgradnja triglicerida i fosfolipidnih komponenti cirkulirajućih lipoproteina. O mutacijama u LPL genu kao podlozi teške hiperlipidemije u trudnoći prvi je put izvješteno 1994., a nakon toga dvije dodatne studije proučavale su funkciju LPL u žena koje imaju teške HTG tijekom trudnoće (Hsia et al. 1995.). Od osam proučavanih žena, samo za tri se znalo da su imale hiperlipidemiju prije trudnoće. Aktivnost LPL nakon aplikacije heparina mjerena je u većine tih pacijentica koje nisu bile trudne i rezultati pokazuju da aktivnost varira 12 - 100% od normalne, a DNK analiza otkrila je šest različitih mutacija gena za LPL u ovoj skupini bolesnika. Dvije pacijentice su međutim imale normalan slijed LPL gena. *In vitro* procjena katalitičke aktivnosti šest mutacija lipaza pokazala je da su tri djelomično aktivne (<50% od normale), dok se kod ostale tri očituje nulta aktivnost. Iako je trudnoća također prepoznata kao sekundarni faktor, postoji malo podataka o visini HTG kod nositelja LPL mutacije, kod kojih je razina LPL približno 50% od normalne. U populaciji koja ima relativno

visoku prevalenciju mutacija LPL gena pokazalo se da je ipak rijetko kada patološki povišena razina lipida u krvi, tako da se smatra da je dostatna 50% funkcija enzima.

Syed i sur. izjavili su da sama HTG uzrokuje AP, a ne hiperkolesterolemija (Syed et al.). Mehanizam kojim HTG uzrokuje AP nije u potpunosti shvaćen, a vjerojatno uključuje oslobađanje velike količine toksičnih SMK zbog djelovanja pankreasne lipaze koje oštećuju endotel u kapilarama gušterače. To dovodi do agregiranja eritrocita, staze, ishemijske ozljede gušterače i na kraju upale. Osim toga, kristali kolesterola mogu uzrokovati oštećenje endotelnih stanica.

Moguće je da estrogen, osim što dovodi do stvaranja promjena u koncentraciji triglicerida u plazmi, ima toksični učinak unutar same gušterače. Pankreasne stanice imaju značajne količine estradiol-vežućeg proteina. Estrogen povećava broj LDL receptora u nekim situacijama, a vjeruje se da potiče ulaz lipida u acinarne stanice. Višak lipida dovodi do lipotoksičnosti i stanične apoptoze, što je proces koji je najbolje opisan u mišićnim stanicama. Izravni učinci estrogena na funkciju gušterače vidljivi su kod štakora koji su tretirani estrogenom, kod kojih dolazi do porasta amilaze. S druge strane, može se vidjeti da povišenje estrogena može povećati sintezu triglicerida i smanjiti razinu plazma postheparinske lipolitičke aktivnosti (PHLA) sa smanjivanjem učinkovitosti uklanjanja triglicerida iz plazme tijekom trudnoće. Stvaranje triglicerida i kolesterola na kraju trudnoće znatno se povećava na 140 i 50%, u usporedbi s onim u netrudnom razdoblju. Osim toga, razina triglicerida uvijek se povećava tijekom AP. Jesu li povišeni trigliceridi posljedica AP ili stvarni uzrok upale teško je razlikovati. Blago do umjereno povišenje triglicerida nalazi se u 50% AP bilo kojeg uzroka i općenito se smatra prije posljedicom nego uzrokom. Međutim, povećanje uzrokovano AP samo je prolazno, najviše razine budu za 72 sata, a smanjuje se do skoro normalne vrijednosti za 2 tjedna. Općenito, opisani slučajevi hipertrigliceridemijom inducirano AP odnose se na razine više od 1.000 mg/dl. Novija izvješće o AP izazvanog hipertrigliceridemijom zapravo pokazuju da se većina slučajeva AP dogodila samo kada je razina prešla 3.000 mg/dl (Lloret Linares et al. 2008.).

Kod pacijenata koji imaju tešku HTG treba potražiti genetski poremećaj u metabolizmu lipida. Prema Frederickson klasifikaciji dislipidemije, tipovi I, IV, V povezani su s teškom HTG i predispozicijom za AP. Tipovi I i V mogu se očitovati s AP bez predisponirajućeg faktora, dok tip IV obično zahtijeva postojanje sekundarnih predisponirajućih čimbenika (npr. slabo kontrolirana šećerna bolest, konzumacija alkohola, estrogen i trudnoća ili lijekovi koji mogu povećati razinu TG. Tip I hiperlipidemije (također poznata kao obiteljska hilomikronemija) često se pojavi kod novorođenčadi, a uzrokovana je autosomno recesivnom mutacijom gena,

što rezultira manjkom lipoproteinske lipaze. Tip IV, poznat kao obiteljska HTG ili obiteljska kombinirana hiperlipidemija, je autosomno dominantna i prezentira se u odrasloj dobi .

Poremećaji u LPL povezani su s trudnoćom-induciranom HTG i AP. Više od 30 mutacija identificirano je u genu lipoprotein lipaze u žena s gestacijskim AP (Keilson et al. 1996.). Mutacije LPL gena mogu dovesti do djelomične ili rjeđe do potpune LPL deficijencije. Potpuna deficijencija obično, ali ne uvijek pojavljuje se u djetinjstvu s hiperhilomikronemijom, eruptivnom ksantomazom i recidivnim AP. Na primjeru blizanki može se vidjeti učinak manjka LPL gena. LPL je ključni lipolitički enzim koji može biti reguliran raznim čimbenicima, uključujući inzulin, estrogen i lijekovima. Obje pacijentice pokazala su promjene na 188. ostatku aminokiseline na genu za LPL i heterozigoti su za mutacije. Pacijentica 1 je imala više klasični tip bolesti tijekom posljednjeg tromjesečja i posljedično je dobro reagirala na restrikciju masti i konzervativno liječenje. Pacijentica 2 imala je teži i dugotrajniji put, vjerojatno zbog uporabe kolestiramina, lijeka koji je mogao povisiti umjesto smanjiti njezine razine triglicerida. Pacijentica 2 imala je višestruke medicinske i kirurške komplikacije povezane sa težinom AP.

Pacijentica 1 imala je blagu intoleranciju glukoze što je možda pogoršalo nivo triglicerida. Godinama prije razvoja trudnoćom-induciranog AP, pacijentica 1 imala je hiperlipidemiju i AP kao rezultat korištenja kontracepcijskih pilula. Mutacija na kodonu 188 pojavljuje se diljem svijeta, no najčešće kod francusko-kanadskog stanovništva. U Quebecu, stopa nosioca te mutacije procijenjena je 1/169, s ukupno 19.600 osoba oboljelih. Pretpostavka je da je rijetkost povezanost hiperlipidemije i AP u trudnoći u bolesnika s tim specifičnim genetskim defektom zbog prisutnosti neke neotkrivene dodatne mutacije u tih pacijenata (Keilson et al. 1996.).

Postoji samo jedno izvješće o mutaciji LPL W86R koja uzrokuje ozbiljno pogoršanje simptoma hiperlipidemije tijekom trudnoće i u kojem je razina preostale aktivnosti LPL u homozigotnoj W86R mutaciji jasno dokumentirana. To je slučaj 25-godišnje pacijentice koja je imala nekoliko napada AP tijekom trećeg tromjesečja s epizodom nekrotizirajućeg AP. Ona je nekoliko puta operirana i prva, hitna operacija pokazala je difuzni peritonitis s 3 l gnojne tekućine. Mrtvi fetus odstranjen je zajedno s maternicom, a gušterača je resecirana. Nakon toga, reoperacije su obavljene zbog omentalnog apscesa i progresivne intraabdominalne sepse. Žučni kamenac također je uklonjen i kirurška rana cijelila je otvorenim pristupom. Otpuštena je iz bolnice nakon 32 dana (Bartha et al. 2009). Prethodne studije pokazale su da su otprilike jedna trećina žena koje razviju HTG inducirani AP tijekom trudnoće bile prvoročkinje (Ramin et al. 1995.).

Stećeni uzroci

Hipertrigliceridemija

HTG se često javlja kod nelijećenog ili nekontroliranog dijabetesa (Fortson et al. 1995.). Kod dijabetesa tipa I, odsutnost inzulina smanjuje sposobnost LPL da pretvara TG u SMK, što rezultira povišenim razinama TG. Kod dijabetesa tipa II, rezistencija na inzulin dovodi do povećane proizvodnje i smanjene razgradnje TG. Uloga alkohola u nastanku HTG nejasna je, ali može se pripisati tome da se alkohol natječe sa SMK za oksidaciju, ostavljajući više SMK dostupnim za sintezu triglicerida. Neki autori smatraju da alkohol sam po sebi ne uzrokuje HTG, ali vjerojatno može dovesti do egzacerbacije postojeće nasljedne hiperlipidemije. Među ostalim, hipotireoza je dokumentirana kao uzrok HTG. U izvješću, kraniofaringeom uzrokovao je primarnu hipotireozu, što dovodi do HTG (3.300 mg / dl) i eventualno AP. Lijekovi poput estrogena poznati su po tome da podižu razine triglicerida u serumu. Prema tome, hormonska terapija kod žena nije preporučena kada je TG > 500 mg / dl zbog povećanog rizika od HTGP.

Egzogeni estrogeni podižu razinu triglicerida povećanjem proizvodnje VLDL u jetri i smanjuju razine LPL i lipaze jetre, čime se smanjuje razgradnja triglicerida, a istovremeno se povećava otpornost na inzulin, što također povišuje razinu triglicerida. Za tamoksifen je poznato da uzrokuje malo, ali značajno smanjenje lipoproteina visoke gustoće (high density lipoprotein - HDL) kolesterola, za razliku od estrogena, koji povećava razinu HDL. U žena s HTG, tamoksifena sposobnost da poveća nivo triglicerida izražena je u mjeri koja može izazvati AP. Klomifen citrat je sintetički estrogen s biokemijskom strukturom sličnoj onoj tamoksifenu. Učinci klomifena na metabolizam lipida nisu dobro dokumentirani kao učinci tamoksifena jer se ne koristi stalno i ne često kao tamoksifen. Klomifen podiže razinu triglicerida uglavnom u žena s rizikom razvijanja HTG, zbog mutacije enzima kao što su LPL (Castro et al., 1999.).

Alkohol

Patofiziološka uloga alkohola u nastanku i pojavi akutnog AP složena je, ali zna se da je povezan s povećanim oksidativnim stresom, poremećajem homeostaze kalcija i promjenama u ekspresiji gena u gušterači. Ipak, samo 1-3% osoba koje intenzivno konzumiraju alkohol (4-5 alkoholnih pića po danu) razvijaju AP nakon 10-20 godina praćenja. Već dugi niz godina postoje rasprave o tome može li vrsta alkoholnih pića utjecati na pojavu AP. Doista, potencijalna uloga vrste napitka koja je opisana u izvješćima iz Stockholm Countya u

Švedskoj, pokazuje pad incidencije AP uz pad prodaje alkoholnih pića između 1971 - 1987., unatoč povećanoj prodaji piva i vina. U Finskoj, također postoji pad incidencije alkoholnog AP u periodu između 1989 - 2007. (Sand et al. 2009.). Tijekom istog razdoblja, postotak ljudi koji piju žestoka alkoholna pića svaki tjedan pao je s 24% 1988. na 19% u 2007. (Sand et al. 2009.). Za metabolizam alkohola (etanola) poznato je da izaziva oksidativni stres, što dovodi do smanjenja razine staničnog glutationa i rezultira lipidnom peroksidacijom i oštećenjem tkiva gušterače. Međutim, čini se da etanol sam po sebi nije dovoljan da izazove AP. Pivo i vino imaju polifenole s antioksidativnim svojstvima. U eksperimentalnim studijama, ostali sastojci u žestokim alkoholnim pićima, kao što su dugolančani alkoholi pokazali su se potentnijim nego etanol u izazivanju oksidativnog stresa. Uspoređujući iste količine alkohola, žestoka alkoholna pića iscrpljuju kapacitete antioksidansa više nego pivo ili vino. Dakle, mogli bi postojati i drugih sastojci u žestokim pićima koji izazivaju AP, u kombinaciji s etanolom ili sami.

Konsumacija alkohola povezana je s povećanim rizikom AP, ovisno o dozi, ali bitno je da je kemijska analiza (pomoću plinske kromatografije /masene spektrometrije) konzumiranih alkohola otkrila prisutnost drugih sastojaka (osim etanola i vode) koji su potencijalni uzrok pankreasnog oštećenja, no do danas, u velikoj mjeri ostaju neistraženi. Podaci iz Globalnog informacijskog sustava o alkoholu i zdravlju koji se odnose na način pijenja (<http://apps.who.int/globalatlas/default.asp>) pokazuju da što je više štetan tip pijenja alkohola (tj.jako opijanje), viša je stopa AP uzrokovanog alkoholom (Lachenmeier et al. 2011.).

Lijekovi

AP u općoj populaciji uzrokovan lijekovima nije čest, iako je incidencija u porastu. U pregledu zapisa iz 45 njemačkih centara, samo 22 od 1.613 (1,4%) epizoda AP 1993. povezivale su se s uporabom lijekova (Lankisch et al. 1995.). Nadalje potvrđujući rijetkost ovog stanja, samo 20 od 7.338 (0,3%) nuspojava prijavljeno u švicarskom centru za praćenje lijekova između 1981 - 1993. čine AP povezani s lijekovima (Werth et al. 1995.). Literatura o lijekovima izazvanom AP uglavnom se sastoji od izvješća o pojedinačnim slučajevima. Više od 55 lijekova označeni su kao etiološki agensi, međutim popis nastavlja rasti. Predloženi kriteriji za klasifikaciju lijekova u poveznici sa AP uključuju sljedeće:

- pankreatitis se razvija tijekom konzumiranja lijeka
- ostali mogući uzroci pankreatitisa nisu prisutni
- pankreatitis prolazi nakon prestanka uzimanja lijeka
- pankreatitis se obično ponavlja nakon ponovne konzumacije lijeka

Postoji mnoštvo objavljenih slučajeva AP koji je uzrokovan uporabom kodeina. Zajednička značajka ovih prijavljenih slučajeva prethodne su kolecistektomije tih pacijenata. Tri slučaja mogućih kodein-precipitiranih AP prijavljeni su od 1965. švedskom Drug Information System (SWEDIS) koji rukuje s izvješćima o sumnjama na nuspojave na lijekove koji se koriste u Švedskoj. Zna se da kodein može uzrokovati brzi, ali prolazni spazam Oddijevog sfinktera. Laboratorijska istraživanja pokazala su da kodein može izazvati blago, ali prolazno povišenje razine amilaze u serumu. O AP nakon predoziranja paracetamolom postoje starija izvješća, ali doze prisutne u ovom slučaju vjerojatno nisu uzročno povezane s AP. Gemeprost je sintetički analog prostaglandina E1 (PGE₁). Studije pokazuju da je PGE₁ modulator protoka krvi u gušterači i proizvodnje proteina. PGE₁ dodatno povećava mezenterični i pankreasni protok krvi. Dakle, PGE₁ ima niz učinaka na pankreas. Za progesteron dokazano je također da ima modulacijski učinak na pankreas, a receptori postoje u humanoj gušterači. Međutim, učinak antagonista receptora progesterona kao što je mifepriston nije istražen. Postoje dokazi da PGE₁ i progesteroni imaju modulatorni učinak na gušteraču, ali za sada nema objavljenih izvješća o AP nakon terapije gemeprostom ili mifepristonom.

Dodatni lijekovi povezani s povećanim TG uključuju inhibitore proteaze, propofol, olanzapin, mirtazapin i isotretinoin.

In vitro oplodnja

Trenutno postoji samo jedno izvješće o AP tijekom in vitro oplodnje (in vitro fertilization - IVF) koje je objavljeno. 29-godišnja žena s Fredrickson dislipidemijom tip V i BMI (body mass index) 26 u 32. tjednu blizanačke trudnoće bila je liječena medikamentozno. Hitni carski rez učinjen je za 48 sati zbog pogoršanja kliničke slike s rastućom metaboličkom acidozom. Carski rez uspješno je završen te se postoperativno njena HTG smirila. Otpuštena je 9.postoperativni dan uz kombinaciju terapije fenofibrata i Omacora (Bondugulapati et al., 2011.).

Postporođajni akutni pankreatitis

Postoji mnoštvo dokaza o AP tijekom trudnoće koji je izazvan žučnim kamencima. Također, zbog hormonalnih promjena postoji porast učestalosti drugih uzroka, kao što su hiperlipidemijski / hipertrigliceridski AP. Većina AP prolazi na terapiju (medikamentoznu ili kiruršku), ali neki su se povukli tek nakon carskog reza, kada se sve hormonske promjene

vrate na predporođajne razine. AP povezan s trudnoćom češće se javlja u mlađih žena, ali samo u postporođajnom razdoblju te je povezan sa žučnim kamencima (Maringhini et al. 2000.). Povezanost AP sa žučnim kamencima kod mladih roditelja je vjerojatno posljedica poznatih promjena sastava žuči, kontraktilnosti žučnog mjehura i žučnih kamenaca koji se javljaju tijekom i nakon trudnoće. Mali žučni kamenci se mogu pojaviti tijekom trudnoće, ali većina njih nestaje tijekom ranog postporođajnog razdoblja. Pojava žučnih kamenaca za vrijeme trudnoće i poroda i njihov nestanak može se dogoditi zbog impresivnih promjena sastava žuči i žučne kontraktilnosti koje se događaju tijekom trudnoće. Promjene u sastavu žuči koje se javljaju u posljednjem tromjesečju trudnoće sekundarne su posljedice visoke razine estrogena, a zastoj žuči visoke razine progesterona. Ove pojave stvaraju pogodnu sredinu za nukleaciju i formaciju kristala koji vodi do nastanka kamenaca. Sastav žuči i pokretljivost žučnog mjehura se vraćaju u normalu nakon poroda, a mali žučni kamenci mogu nestati. Podaci su u skladu s hipotezom da žučni kamenci nestaju u postpartalnom razdoblju jer budu istisnuti iz žučnog mjehura u žučne vodove i duodenum. Podaci nisu potvrdili direktnu povezanost bilijarnog mulja s AP. Nijedna žena koja je imala AP u trudnoći nije imala dokazan bilijarni mulj prije trudnoće, iako ga je teško za dijagnosticirati pa se ne može točno znati. Međutim, autori se slažu da su žučni kamenci jedina značajna etiologija AP u trudnoći. Spontani nestanak žučnih kamenaca nakon poroda je puno češći u starijih žena sa smanjenim motilitetom žučnog mjehura, tako da većina kamenaca ostaje u žučnom mjehuru dok se ne razgrade s manje litogenom žuči. Mlađe žene češće istiskuju kamence iz mjehura u žučne vodove zbog jače pokretljivosti mjehura, tako da se AP povezan s trudnoćom češće javlja u mlađih žena nakon poroda te je najčešće uzrokovan kamencima. AP se može pojaviti u bilo kojem tromjesečju, ali 52% slučajeva događa se u zadnjem tromjesečju; ipak rijetko se vide u postpartalnom periodu (Ramin et al. 1995.).

Preeklampsija-eklampsija

AP je također povezan s preeklampsijom, ali objavljeno je samo nekoliko slučajeva. Preeklampsija je povezana s mikrovaskularnim abnormalnostima moždane, placentarne, hepatalne i splanhične cirkulacije. Vjerojatno je zahvaćena i pankreasna vaskulatura te dovodi do AP i pankreasne nekroze. U pregledu iz 1995. godine (Ramin et al. 1995.), nijedna od 43 žena nije imala AP povezan s preeklampsijom, dok u starijim izvješćima stoji da je 9 od 98 žena imala AP povezan s preeklampsijom, ali 5 od 9 tih žena je primala diuretike, a diuretici mogu izazvati AP. Porast razine amilaza i lipaza u pacijentica s preeklampsijom koje imaju blago smanjenje renalne funkcije doveo je do konkomitantnog pankreasnog poremećaja (Wilkinson et al. 1973.).

Abrupcija placente

Abrupcija placente stanje je koje se očituje rupturiranjem decidualnih spiralnih arterija što dovodi do nastanka hematoma koji odvaja placentu od zida uterusa te je povezan s hipertenzijom u trudnoći. U težim slučajevima, krv brzo infiltrira miometriju sve do seroze, a ovo se stanje naziva uteroplacentarna apopleksija. Abrupcija placente izazvana AP-om veoma je rijetka, no ipak može se javiti u prvoj fazi AP-a, što dovodi do sistemnog upalnog odgovora.

Klinička obilježja

AP se očituje jednakom kliničkom slikom kao i izvan trudnoće. Međutim teško ga je dijagnosticirati na temelju fizikalnog pregleda i anamneze zbog mnogih drugih abdominalnih stanja i maternalnih promjena tijekom trudnoće.

Anamneza

Treba obuhvatiti pitanja o svim mogućim uzrocima. Obiteljska anamneza o hiperlipidemijama, dijabetesu mellitusu, AP mora se zabilježiti. Budući da se ne preporuča nikakva konzumacija alkohola tijekom trudnoće, žena možda neće priznati da ga je konzumirala, tako da taj anamnestički podatak često nedostaje.

Klinička slika

Simptomi AP u trudnoći mogu biti nespecifični; vodeći simptom je bol u gornjem dijelu abdomena, obično u epigastričnom području i može iradirati u leđa u 40% slučajeva (Ramin et al. 1995.). Bol je često udružena s osjetljivošću u epigastričnom području, mučninom i povraćanjem. Također može biti prisutna i povišena temperatura. U nekih žena može biti prisutno neprekidno povraćanje, bol i osjetljivost u području cijelog abdomena. Simptomi mogu trajati od 1 do 3 tjedna. U teškim slučajevima može biti prisutna tahikardija, hiperventilacija i miris acetona u dahu. Ako je povezano s vrućicom, hemodinamskom i respiratornom nestabilnošću, šokom i gastrointestinalnim krvarenjem, velika je vjerojatnost da se radi o AP.

AP u trudnoći većinom je povezan s poremećajima žučnog mjehura, kolelitijazom i bilijarnim muljem (Ramin et al. 1995.). Simptomi vezani uz žučne kamence mogu prethoditi AP, a očituju se abdominalnim kolikama koji često iradiraju u desnu skapulu i rame. Početak boli je obično nagao s maksimalnim intenzitetom u trajanju od 10 do 20 minuta. Iradijacija boli u leđa događa se u polovici pacijenata. Drugi simptomi bolesti žučnog sustava uključuju gubitak apetita, mučninu, povraćanje, dispepsiju, blago povišenu temperaturu, tahikardiju i intoleranciju masne hrane. Povraćanje je čest simptom.

Klinički znakovi jednaki su kao i izvan trudnoće. Cullenov i Grey Turnerov znak rijetki su, ali jedan su od najčešćih kao i u općoj populaciji.

Primarni hiperparatireoidizam

Pravi asimptomatski PHPT u općoj populaciji je rijedak. Najčešće abdominalne smetnje koje se javljaju su: konstipacija, mučnina i gubitak apetita. Na PHPT tijekom trudnoće treba posumnjati ako postoje sljedeća stanja: odgovarajući klinički znakovi ili simptomi (osobito nefrolitijaza ili AP), hiperemeza poslije prvog tromjesečja, ponavljajući spontani pobačaji ili neonatalna smrt, neonatalna hipokalcijemija ili tetanija ili ako je ukupna koncentracija kalcija veća od 10.1 mg/dl (2.52 mmol/L) ili 8.8 mg/dl (2.2 mmol/L) tijekom drugog, odnosno trećeg trimestra. Simptomatski PHPT rijetko je opažen tijekom trudnoće zbog fizioloških promjena koje se događaju, a uključuju povećanje volumena krvi, hipoalbuminemiju, povećanu fetalnu potražnju za kalcijem. Ipak 4 od 5 trudnih žena s hiperparatireozom opažaju kliničke promjene vezane uz sam poremećaj, a najčešće se radi o nefrolitijazi (Schnatz i Curry 2002.). Nastanak bubrežnih kamenaca povezan je s povišenom razinom kalcija zbog povišenog PTH, ali i s povećanim urinarnim izlučivanjem kalcija koje se normalno događa u trudnoći.

Akutna masna jetra u trudnoći

Masna jetra u trudnoći obično se javlja u trećem trimestru ili u ranom postpartalnom razdoblju i očituje se nespecifičnim simptomima: nagla mučnina, povraćanje i nejasna abdominalna bol koju prati žutica, fulminantno jetreno zatajenje s encefalopatijom ili komom, koagulopatijom i hipoglikemijom. U 12 slučajeva s AP u trudnih žena s masnom jetrom Moldenhauseri sur. (Moldenhauer et al. 2004.) pronašli su sljedeće komplikacije: encefalopatiju (50%), respiratorno zatajenje (17%) i akutno renalno zatajenje (33%).

Hipertrigliceridski pankreatitis

Iako je inicijalna prezentacija HTGP vrlo slična AP drugih etiologija, neke značajke trebale bi navoditi na HTGP. Loše kontroliran dijabetes, alkoholizam, pretilost, prethodni AP te obiteljska ili osobna pozitivna anamneza na hiperlipidemiju, može ukazivati na HTGP. Alkoholizam ili dijabetes mellitus zabilježeni su u 72% slučajeva HTGP (Fortson et al. 1995.).

Lijekovima izazvan akutni pankreatitis

Lijekovima izazvan pankreatitis nema nikakvih posebnih značajki, zato je potrebno pažljivo uzeti podatke od pacijenta o lijekovima koje je uzimao ili uzima. Vrijeme unutar kojeg će se razviti bolest ovisi o samom lijeku. Na primjer, AP se može razviti unutar nekoliko tjedana nakon početka uzimanja lijeka koji je povezan s imunološkim reakcijama. Nasuprot tome, pacijenti koji uzimaju valproat, pentamidin ili didanozin mogu razviti AP tek nakon nekoliko mjeseci korištenja, vjerojatno zbog kronične akumulacije toksičnog metabolita lijeka. Međutim direktno povezivanje lijeka s AP-om može biti vrlo teško.

Fizikalni pregled

Fizikalnim pregledom mogu se naći razni znakovi, ovisno o izraženosti bolesti. U umjerenom i teškom obliku AP, pacijent najčešće leži u fetalnom položaju sa svinutim koljenima, kukovima i trupom. Često je prisutna abdominalna osjetljivost; u difuznom peritonitisu može biti prisutan mišićni defans. Zbog paralitičkog ileusa, najčešće nema crijevne peristaltike. U teškom AP može biti prisutna sistemna toksičnost i gubitak tekućine u treći prostor. Zbog hipovolemije može biti prisutna tahikardija i do 150 o/min te hipotenzija. Zbog ozbiljnog upalnog retroperitonealnog procesa može biti povišena temperatura. Također može biti prisutna dispneja, tahipneja i plitki udasi. Kako je često poremećen majčin acidobazni status, tako može biti i djetetov. Akutna fetalna hipoksija aktivira kompenzatorne mehanizme za redistribuciju krvi kako bi se omogućila perfuzija fetalnog mozga i miokarda. Zbog te redistribucije fetus može preživjeti relativno dugo s oskudnom dopremom kisika, međutim ukoliko takvo stanje potraje, dolazi do dekompenzacije koja vodi do oštećenja fetalnih organa i naposljetku do fetalne smrti. Neki nalazi pri fizikalnom pregledu mogu upućivati na AP: žutica bilijarnog porijekla, spider nevusi u alkoholnom te ksantomi u hiperlipidemskom AP. HTG može dovesti do hilomikromskog sindroma, koji se može očitovati eruptivnim ksantomima na ekstenzornim stranama udova i na leđima (Durrington 2003.) lipemijom retinalis (Durrington 2003.) i hepatosplenomegalijom zbog masne infiltracije jetre.

Dijagnoza

AP u trudnoći se dijagnosticira putem simptoma koji su već opisani, putem laboratorijskih nalaza i slikovnih pretraga. Neke od bitnih normalnih vrijednosti u trudnih i žena koje nisu trudne uspoređene su u Tablici 1 (Chamarthi et al., 2011.).

Tablica 1. Vrijednosti laboratorijskih parametara u općoj ženskoj populaciji i trudnica

Varijabla	Netrudne žene	Treći trimestar trudnoće
Konc.ukupnog Ca u serumu (mg/dl)	8.8-10.5	8.6-9.2
Serumski albumin (g/dl)	3.6-4.6	2.8-3.6
Konc. Ioniziranog Ca u serumu (mmol/l)	1.13-1.32	bez promjene
PTH (pg/ml)	11-80	sredina normalnih vrijednosti
25-hidroksivitamin D (ng/ml)	25-80	bez promjene
1,25-dihidroksivitamin D (ng/ml)	15-75	dupli porast
PTH-vežući protein (pg/ml)	0-12	povišen
Trigliceridi (mg/dl)	35-150	dupli do četverostruki
Ca u urinu (mg/24h)	<250	dupli do trostruki porast

Laboratorijska dijagnoza

Hematološke i biokemijske promjene koje se zbivaju tijekom trudnoće interferiraju s laboratorijskom procjenom težine AP. Laboratorijske vrijednosti koje se odnose na trostruki porast amilaza i lipaza su jednake u trudnica i u žena koje nisu trudne. Serumaska amilaza raste unutar 6-12 sati od početka bolesti, ostaje povišena kroz 3-5 dana. Međutim, postoji nekoliko stanja (patološki procesi u žlijezdama slinovnicama, opstrukcija crijeva, kolecistitis, hepatalna trauma, perforirajući duodenalni ulkus, hiperamilazemija obiteljskog porijekla itd.) koji mogu dovesti do povišene razine amilaze u serumu. Lipaza se povisi već prvi dan bolesti i ostaje povišena dulje od amilaze. Lipaza je dijagnostički točnija od amilaze, međutim nije

specifična za pankreas jer se može izolirati iz jezika, jednjaka, želuca, duodenuma, tankog crijeva, jetre, pluća i masnog tkiva. Stoga, povišena razina lipaze se javlja i kod kolecistitisa, ezofagitisa, želučanog ulkusa, enteritisa, peritonitisa, opstrukcije crijeva i nekroze (Pacheco et al. 2003.). AP se ne može isključiti ako je razina amilaze normalna, jer se ponekad kod izrazite nekroze pankreasa ne nalazi povišena razina amilaze. Također razina amilaze ne može biti točno određena ako postoji značajan porast triglicerida. Zato kod žena koje nisu trudne, normalna razina amilaze obično isključuje mogućnost AP, osim ako se radi o AP koji je uzrokovan hiperlipidemijom i egzacerbaciji kroničnog pankreatitisa. Zato može biti od pomoći određivanje razine amilaze u urinu. Nakon što je dijagnoza AP postavljena, dnevna mjerenja enzima više nemaju značaja u procjeni kliničkog napretka pacijenta ili konačne prognoze i ne bi se trebala provoditi. Stalno povišena razina amilaze u serumu može značiti postojanje pseudociste pankreasa. Za rani postporođajni period, nema dostupnih podataka o dinamici amilaza i lipaza zbog ekstremne rijetkosti bolesti. Povišena razina amilaze u serumu ima dijagnostičku osjetljivost 81%, a ako se njoj pridoda razina lipaze u serumu, povećava se osjetljivost na 94%. Međutim, razine amilaze nisu povezane s težinom bolesti. Tipično se u AP nalazi koncentracija amilaze u serumu tri puta veća od normalne, a doseže vrhunac u prvih 24 sata i pada na normalnu vrijednost u sljedećih 3 – 5 dana. Nasuprot tome, koncentracije lipaze u serumu ostaju povećane 2 – 4 tjedna, što takav dijagnostički test čini osjetljivijim i specifičnijim.

Povišena amilaza i/ili lipaza dijagnostička su obilježja AP, pa ipak, u hipertrigliceridemijski induciranom AP, razine amilaze mogu biti normalne ili čak niske u više od 50% pacijenata.

Lipaza je specifičan enzim gušterače koji ostaje u krvi duže vrijeme. Unatoč navedenom, povećanje razine alanin aminotransferaze na više od 3 puta od gornje granice normalnog je vrlo osjetljiv biokemijski pokazatelj bilijarnog AP u ne-trudnica i također treba pobuditi sumnju i u trudnoći. Omjer amilaze i klirensa kreatinina može biti koristan pokazatelj u trudnoći, naime omjer veći od 5% ukazuje na AP. Razine gama-glutamil transpeptidaze (GGTP) su ili nepromijenjene ili malo smanjene tijekom trudnoće. Povišena razina GGTP može pomoći da se procijeni konzumacija alkohola tijekom trudnoće, zbog pacijentica koje to ne bi mogle same priznati (Boakye et al., 2006.).

Smatra se da se HPTG AP pokreće kad razine triglicerida prijeđu 1.000 mg/dl (10 mmol/l) (Fortson et al. 1995.). Kod teške HTG (serumski TG >2.000 mg/dl) postoji povećan rizik od pogoršavanja već postojećeg AP. Pri tako visokim razinama TG formiraju se hilomikroni i serum postaje lascentan (liči na mlijeko).

Razina kalcija u serumu mora se uzeti u obzir kod pacijenata s rijetkim i/ili nespecifičnim abdominalnim simptomima, posebice kad se sumnja na AP. Metabolizam kalcija u trudnoći je

dinamičan proces. Majčina razina kalcija u serumu pada za otprilike 10% u trudnoći, međutim uz pad albumina u serumu za 20%, ionizirani kalcij ostaje nepromijenjen. Uspostavljanje točne dijagnoze PHPT u trudnoći se smatra presudnim, jer ako se taj poremećaj ne prepozna i ne liječi, može predstavljati veliki rizik za majku i fetus, što je povezano s povećanim perinatalnim i majčnim morbiditetom i mortalitetom.

Laboratorijske abnormalnosti sukladne s AFLP uključuju: blago povišenje alanin transaminaze (ALT) i aspartat transaminaze (AST) na 200 – 300 IU/L, produljenje protrombinskog vremena i parcijalnog tromboplastinskog vremena, smanjen fibrinogen, akutno zatajenje bubrega, tešku hipoglikemiju, razinu bilirubina od 1 – 10 mg/dl i leukocitozu. U nizu od 12 slučajeva AP u trudnica s AFLP, Moldenhausner i sur. (Moldenhauer et al. 2004.) našli su povećane razine lipaze u serumu u 91% slučajeva.

Hiperparatireodizam može ostati nedijagnosticiran zbog hipoalbuminemije ili zbog tokolize uz korištenje magnezija.

Neki autori preporučuju da se lipemičan uzorak krvi pronađen u bilo kojem stadiju trudnoće smatra potencijalno indikativnim za parcijalnu deficijenciju LPL.

Trenutno, razina C-reaktivnog proteina u 48 sati, najbolji je laboratorijski pokazatelj jačine bolesti. Razina aktivatora urinarnog tripsinogena unutar 12 – 24 sata od početka AP može pokazivati jačinu bolesti, ali njegova mjerenja nisu široko dostupna. Interleukini 6 i 8 su još u eksperimentalnoj fazi što se tiče predikcije izraženosti AP.

Ransonovi kriteriji

Ransonov sustav bodovanja je korišten u nekoliko slučajeva AP u trudnoći, ali nije potvrđena njegova vrijednost u trudnoći.

Slikovne metode

Slikovna dijagnostika u trudnoći ostaje sporno pitanje s obzirom na učinak radijacije na razvoj fetusa. Ultrazvučni pregled abdomena bez zračenja na fetus početna je metoda za identifikaciju bolesti bilijarne etiologije. Međutim, nije dovoljno osjetljiva za otkrivanje žučnih kamenaca zajedničkog žučnog voda ili mulja i morfoloških promjena gušterače. Ova tehnika nije točna za otkrivanje proširenih kanala gušterače, ali je dobra za otkrivanje pseudocista i

fokalnih nakupina većih od 2 – 3 cm. Ultrazvuk je ograničen vještinom operatera, pretilosti pacijenta i dilatacijom crijeva, posebno kod pacijenata s peritonitisom. Dodatna uloga abdominalnog ultrazvuka je procjena vitalnosti fetusa mjerenjem izravnih (femur) ili neizravnih parametara (oligohidramnij).

Treba se izbjegavati kompjuterizirana tomografija (CT), posebno tijekom prvog tromjesečja, zbog izloženosti fetusa radijaciji, ali mora se izvršiti kada koristi prevagnu nad rizikom. Tehnike slikovne dijagnostike ne koriste se samo za postavljanje dijagnoze, nego i za pružanje informacija o težini AP.

Kada se sumnja na žučni kamenac zajedničkog žučnog voda, endoskopski ultrazvuk (EUS) ima visoku pozitivnu prediktivnu vrijednost od približno 100%, čak i za male kamence manje ili jednake 2mm ili mulj. EUS se smatra najboljom metodom slikovne dijagnostike za procjenu žučnih kamenaca zajedničkog voda, ali zahtjeva skupocjenu opremu, intravenoznu sedaciju i tehničku stručnost. Bolji je u odnosu na magnetsku rezonantnu kolangiopankreatografiju (MRCP), slikovnu dijagnostiku koja pruža višepresječni uvid u bilopankreatikoduktalni sustav.

Što se sigurnosti MRCP tiče, u prvom tromjesečju trudnoće može biti opasan jer radiofrekventni impulsi dovode do grijanja tkiva zbog nakupljanja energije. MR se koristi u trudnoći ako su drugi ne-ionizirajući oblici slikovne dijagnostike neprikladni ili ako će pregled dati informacije koje bi inače zahtijevale izlaganje ionizirajućem zračenju.

ERCP je izgubila svoju vrijednost kao dijagnostička metoda zbog rizika od zračenja i dostupnosti sigurnijih procedura (npr. EUS ili MRCP). ERCP treba koristiti samo kao terapijsku metodu u odabranim slučajevima s potvrđenim žučnim kamencima. U slučajevima teškog akutnog bilijarnog pankreatitisa (severe acute biliary pancreatitis - SABP) s ili bez kolangitisa, rani ERCP, po mogućnosti u roku od 24 sata, je preporučljiv (Banks i Freeman, 2006.). Dekompresija zajedničkog žučnog voda i uklanjanje žučnih kamenaca s naknadnom papilotomijom može spriječiti komplikacije i smanjiti smrtnost kod SABP. Prije prelaska na terapijski ERCP, treba se provesti manje invazivna dijagnostička metoda kao što je MRCP ili EUS. U trudnoći je potrebno smanjiti izloženost zračenju tijekom ERCP te postupak treba provoditi samo vrlo iskusan endoskopski i radiološki tim i fetus treba biti zaštićen cijelo vrijeme. S pojavom ERCP i MRCP, potreba za intraoperativnim kolangiografom (IOC) svedena je na minimum, iako ne postoje izvješća koja istražuju sigurnost IOC tijekom trudnoće.

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza jednaka je kao i za ne-trudnu populaciju s dodatkom nekih specifičnih bolesti i stanja prisutnih u trudnoći. Rupturirana ektopična trudnoća također može dovesti do povišenja amilaze u serumu. Mnoštvo organa i sekreta sadrži aktivnost amilaze, uključujući i gušteraču, žlijezde slinovnice, jajovode i tekućine iz ciste jajnika, testise, štitnjaču, krajnike, majčino mlijeko, znoj, suze i neke zloćudne neoplazme. Dakle, poznato je da se hiperamilazemija pojavljuje kod zaušnjaka, parotitisa, perforiranog želučanog ulkusa, perforiranog slijepog crijeva, crijevne opstrukcije, plućne embolije, upale pluća, infarkta miokarda, raka pluća, raka dojke, limfoma i nekoliko tuboovarijskih poremećaja. Hiperamilazemija je povezana i s nekoliko tubo-ovarijskih bolesti, uključujući i rupturiranje ektopične trudnoće, salpingitis, upalnu bolest zdjelice, papilarni serozni cistadenokarcinom jajnika, adenoskvamozni karcinom jajnika, endometroidni karcinom jajnika, mukozne tumore i površinski papilarni karcinom jer je dokazano da epitel porijeklom iz Mullerovih i mezonefritičkih kanala mogu proizvesti amilazu. Rupturirana ektopična trudnoća u rijetkim situacijama može se očitovati sa značajno povišenim razinama amilaze i lipaze oponašajući dijagnozu AP. Problem je ako se sumnja na hemoragijski AP i pristupi se konzervativno, produljeno krvarenje zbog izvanmaternične trudnoće može dovesti do hemoragičnog šoka.

U smislu dijagnostičke točnosti, dokazano je da je lipaza superiorna amilazi u dijagnozi AP. Međutim, lipaza također nije specifična za gušteraču, budući da se može izolirati u jeziku, jednjaku, želucu, dvanaesniku, tankom crijevu, jetrima, plućima i masnom tkivu. Prema tome, prijavljeno je da se hiperlipazemija pojavljuje u slučaju kolecistitisa, ezofagitisa, želučanog ulkusa, enteritisa, peritonitisa i crijevne opstrukcije i infarktu miokarda.

Liječenje

Kada je postavljena dijagnoza AP u trudnoći, potrebno je procijeniti težinu bolesti prema kliničkim znakovima, analizi krvi, urina i slikovnih metoda, kako bi se odredila odgovarajuća metoda liječenja za svakog pacijenta. Liječenje AP nije standardizirano i uglavnom je suportivno te teži oblik AP i dalje predstavlja velik problem za liječenje. Ciljevi liječenja su izbjegnuti otkazivanje organa i infektivne komplikacije koje imaju utjecaj na razvoj fetusa i majčino preživljenje. S napretkom dijagnostičkih i metoda liječenja, ishod za majku i fetusa se tijekom zadnjih desetljeća znatno poboljšao.

Konvencionalne mjere liječenja

Potporne mjere

Važno je naglasiti da liječenje uključuje liječenje samog AP, kao i posebno liječenje uzroka AP. Početno postupanje s AP tijekom trudnoće slično je postupanju kod pacijentica koje nisu trudne. Liječenje se sastoji od nadoknade tekućine, kisika, analgetika, antiemetika i praćenja vitalnih znakova. Odgovarajuća količina intravenozne tekućine treba se odmah primijeniti kako bi se nadoknadio manjak volumena i održala bazalna potreba za tekućinom (Wada et al. 2010.). Nadoknada tekućine treba biti učinjena s oprezom, pomnim praćenjem pacijentovih vitalnih znakova. Važne dodatne mjere tijekom trudnoće uključuju: praćenje fetusa, oprez kod izbora lijekova i postavljanje majke na bočni položaj kako bi se izbjegao pritisak na donju šuplju venu.

Blagi AP koji se konzervativno liječi se uglavnom prolazi unutar 7 dana. Deset posto pacijenata ima ozbiljniji oblik bolesti i njih je najbolje liječiti u jedinici intenzivnog liječenja. Gubitak tekućine u treći prostor najteži je hipoperfuzijski poremećaj koji vodi do hipovolemije i hipoperfuzije organa, što rezultira višestrukim otkazivanjem organa. U pacijenata s manjkom volumena osnovna mjera liječenja je početna infuzija od 500-1.000 mL tekućine po satu. Praćenje hidratacije, kardiovaskularnih i respiratornih funkcija te bubrežne funkcije važno je za ranu detekciju preopterećenja volumenom i poremećaja elektrolita. U slučajevima s teškim oblikom AP, trebalo bi razmotriti intenzivno liječenje, koje se preporuča kako bi se spriječilo otkazivanje organa i infektivne komplikacije. Hemodinamska stabilizacija i dišna potpora važne su komponente intenzivnog liječenja u ranim stadijima teškog AP. Parenteralna prehrana se smatra sigurnom i potrebnom u trudnoći (Eddy et al. 2008.). Trenutno, još uvijek postoje različita mišljenja o korištenju potpune parenteralne prehrane ili enteralne prehrane. Smatra se da je enteralna prehrana kod teškog AP bolja od potpune parenteralne, jer enteralna prehrana može pomoći održanju imunskih funkcija gastrointestinalne sluznice, zaštititi barijeru sluznice i poboljšati dotok krvi do tankog crijeva.

Primjena mnogih farmakoloških agensa (somatostatin, oktreatid, n-acetil-cistein, gabeksat mesilat, leksipafant i probiotici) istraživana je kod AP, ali budući da većina nije pokazala pozitivan efekt u trudnoći, treba ih izbjegavati. Korištenje stilamina (somatostatina) može biti korisno za poboljšanje funkcije gušterače, posebice u ranim stadijima AP. Djeluje inhibitorno na egzokrini i endokrini dio gušterače pa je vrlo bitan dio neoperativnog tretmana. Međutim, još nije dokazano treba li koristiti somatostatin u trudnoći zbog njegovog potencijalnog učinka

na fetus. Strategija liječenja u slučaju s teškim AP je sljedeća: kada koristi od lijeka mogu prevladati rizike, uz dopuštenje pacijenta i dogovor i potpisivanje od strane člana obitelji, stilamin se koristi u ranom stadiju teškog AP. Stilamin se treba kontinuirano dozirati intravenskom infuzijom u malim dozama (150-250 µg/h) kroz 24-72 sata, a zatim smanjiti ili pravovremeno ukinuti kada se stanje poboljša s hemodinamičkom stabilizacijom. Unatoč ohrabrujućim rezultatima, podaci su ograničeni i somatostatin nije preporučen za redovnu uporabu.

Smatralo se da prestanak peroralnog hranjenja potiskuje egzokrinu funkciju gušterače i sprječava daljnju autodigestiju gušterače. Međutim mirovanje crijeva povezuje se s učestalijim infektivnim komplikacijama, a potpuna parenteralna i enteralna prehrana imaju važnu ulogu u svladavanju AP. Korištenje potpune parenteralne prehrane godinama je bila tradicionalna terapija za AP, ali postoji izraziti rizik od infekcija i metaboličkih poremećaja. Enteralna prehrana je fiziološka, pomaže crijevnoj flori održati imunitet crijevne sluznice, smanjena je translokacija bakterija, dok se istovremeno izbjegavaju svi rizici potpune parenteralne prehrane. Parenteralna prehrana u trudnoći smatra se sigurnom i potrebnom kada odgovarajuća oralna prehrana nije moguća, iako je učestalost komplikacija od centralno umetnutih katetera veća nego u ne-trudnica. Blaži oblici AP ne trebaju prehranbenu pomoć, budući da kliničko liječenje uglavnom nije komplicirano i unutar 3 - 5 dana se može započeti s dijetom sa smanjenim unosom masti. Liječenje teškog AP treba uključivati hranjenje nazojejunalom sondom te, ako je potrebno, treba biti nadopunjeno i parenteralnom prehranom.

Antibiotici

Profilaktička uporaba antibiotika je vrlo kontroverzna i odabir antibiotika u trudnoći je težak. Najveće brige se odnose na transplacentarni prijenos antibiotika u fetus te posljedično teratogeno djelovanje. Antibiotici nemaju nikakvu ulogu u liječenju blagog oblika AP, a također se ne trebaju primjenjivati kad je prisutna normalna veličina zajedničkog žučovoda i kada nema dokaza kolangitisa. (Wada et al. 2010.). Korištenje profilaktičkih antibiotika širokog spektra moglo bi smanjiti stopu infekcije u nekrotizirajućem obliku teškog AP. Ipak korištenje profilaktičkih antibiotika u teškom AP ostaje kontroverzna. Naime, dostupni dokazi pokazuju da bi antibiotska profilaksa mogla imati zaštitni učinak protiv infekcija koje ne zahvaćaju gušteraču, ali nisu pokazane koristi u smislu smanjenja mortaliteta, infektivne nekroze i potrebe za operativnim zahvatom. Izbor antibiotika u trudnoći težak je i prema literaturi preporučuju se penicilini i cefalosporini. Ne postoji korist u profilaktičkoj uporabi antibiotika u općoj populaciji kod AP koji je zakompliciran nekrozom gušterače, koja se

dokazuje CT. U meta-analizi, samo je imipenem znatno smanjio rizik od infekcije gušterače, čije se korištenje navodi kod nekrotizirajućeg AP, ali mora se uzeti u obzir prilagodba doze u trudnoći koja je potrebna, iako, u literaturi ne postoji optimalna doza. Imipenem (N-formimidol thienamicin) je klasificiran u kategoriju C. Iako ograničena istraživanja na životinjama ne pokazuju teratogeni učinak, podataka za ljude još nema. Farmakokinetika imipenema mijenja setijekom trudnoće zbog većeg obujma raspodjele i bržeg ukupnog klirensa. Metronidazol slobodno prolazi preko posteljice, međutim, nedavne studije ne pokazuju povećani rizik teratogenog djelovanja. Kinoloni su klasificirani kao kategorija C zbog nepovoljnih učinaka u istraživanjima na životinjama. Zbog nedostatka dokaza o pozitivnom učinku antibiotika, u trudnoći se preporuča još konzervativniji pristup. Bez obzira na početno davanje lijekova, terapiju treba mijenjati tako da djeluje na uzročnike koji se izoliraju iz hemokultura i prema kliničkom stanju pacijenta.

Terapija kontinuiranom zamjenom za bubrege

CRRT (Continuous renal replacement therapy) koja uključuje razne tehnike pročišćavanja krvi, koje mogu ukloniti višak vode, dušikove spojeve i čak upalne medijatore, često se koristi kod pacijenata u kritičnom stanju, kao što je teški oblik AP. CRRT dovodi do znatnog poboljšanja u plućnoj izmjeni plinova, hemodinamskoj nestabilnosti, kontroli azotemije, preopterećenju tekućinama i prehranbenoj podršci kod pacijenata s višestrukim organskim poremećajem (multiple organ dysfunction syndrome – MODS) i akutnim zatajenjem bubrega (Dunham 2001.). Wang i sur. (Wang et al. 2003.) primjenjivali su kontinuiranu hemofiltraciju velikog volumena (continuous veno – venous hemofiltration – CVVH) u tretmanu pacijenata s teškim AP koji se komplicirao s MODS, pri čemu su postigli zadovoljavajuće rezultate. Međutim, CVVH ne dozvoljava prolazak velikih molekula kroz hemofiltar. CVVH se može kombinirati s tehnikama za filtraciju plazme kako bi se uklonio višak cirkulirajućih medijatora upale. Hemoperfuzija (HP) je još jedan način pročišćavanja krvi koji može apsorbirati patogene molekule u krvi koristeći upijajuće materijale postavljene u hemoperfuzijski uložak. Za razliku od CVVH, HP je učinkovitija za uklanjanje srednje velikih i velikih molekula i toksina koji su vezani za bjelančevine. Zbog toga, HP se učestalo primjenjuje u slučajevima predoziranja ili trovanja. Kod jedne trudne pacijentice s AP, autori su kombinirali CVVH sa širokim spektrom HP, uz pretpostavku da HP može efektivno ukloniti višak endogenih i egzogenih patogenih molekula. Liječenje je bilo uspješno. Nakon prva tri dana liječenja, pacijentičino opće stanje se znatno poboljšalo i njeni laboratorijski nalazi su se praktički normalizirali (Tang et al. 2012.). Nekoliko studija ukazuju na to da toksične slobodne masne kiseline koje su nastale iz plazmatskih triglicerida potiču lokalnu upalu, što dovodi do AP. HP

može biti učinkovitiji u čišćenju ovih faktora topljivih u mastima zbog svog specifičnog dizajna. Nakon provedene HP i CVVH terapije, razine TG, kolesterola, amilaze i lipaze značajno su se smanjile, objašnjavajući brz oporavak (Tang et al. 2012.). Štoviše, pacijentica nije imala nuspojava kao što su koagulopatija, hipotenzija, trombocitopenija ili hipokalcemija.

Indikacije za prijem na odjel intenzivnog liječenja

U općoj populaciji, indikacije za prijam u jedinicu intenzivnog liječenja su:

- potreba za nadoknadom tekućine
- BMI > 30kg/m²
- Pleuralna efuzija
- CRP > 150 mg/dL u 48h
- nekroza u više od 30% gušterače
- Ransonov kriterij ≥ 3

Do otkazivanja organa može doći u 50% pacijenata, a rani prijem kritično bolesnih pacijenata u intenzivnu njegu smanjuje mortalitet i morbiditet.

Hiperlipidemijski/hipertrigliceridemijski pankreatitis

Dok je umjereno povećanje plazmatskih lipida u trudnoći normalno, teška HTG rijetko se sreće. To, međutim, može biti ozbiljan problem ukoliko se ne otkrije jer predstavlja značajnu predispoziciju za AP koji opet nosi značajan rizik za majku i fetus. Više načina liječenja predloženo je u terapiji HTG koji vodi do AP, ali nema jasno prihvaćenih smjernica.

Ciljevi liječenja trudnica s HTG-induciranim AP trebali bi uključivati smanjivanje koncentracije triglicerida u serumu, a istovremeno treba ispuniti prehrambene potrebe majke i fetusa. Prekonceptijska kontrola razine TG može spriječiti ili skratiti tijek AP. Terapija kao što je izmjena plazme, korištenje gemfibrozila i ekstrakorporalna eliminacija lipida mogu biti učinkovite u snižavanju trigliceridemije, ali ne zadovoljavaju prehrambene potrebe majke i djeteta.

Izbjegavanje peroralne prehrane i intravensko davanje 5% dekstroze uz inzulin često vodi do dramatičnog smanjenja razine triglicerida. Povoljan učinak intravenske hiperalimentacije uz prestanak peroralnog hranjenja kod AP s hiperlipidemijom u trudnoći utvrdili su Weinberg i

sur. 1982 (Weinberg et al. 1982.). Pacijentičini simptomi i razine triglicerida kontrolirane su samo nakon početka parenteralne prehrane bez lipida; međutim, fetus je razvio zastoj u intrauterinom razvoju. Unatoč dobrim učincima na razinu triglicerida, intravenska 5% dekstroza nije dovoljno kalorična i ne smije se davati tijekom dužeg razdoblja.

Modifikacija prehrane s minimalnim unosom masti bi teoretski trebala smanjiti razine hilomikrona i smanjiti koncentraciju triglicerida u serumu. Međutim, to paradoksalno povećava sintezu lipoproteina vrlo male gustoće što dovodi do pojačane proizvodnje triglicerida u jetri, što povećava razine serumskih triglicerida (Weinberg et al. 1982.). Rastući fetus zahtijeva esencijalne masne kiseline i aminokiseline za razvoj i sazrijevanje vitalnih organa kao što su mozak i pluća. Totalna parenteralna prehrana (TPN) učinkovit je način prehrane koji pruža potrebne kalorije i esencijalne aminokiseline za rastući fetus, dok se istovremeno smanjuju koncentracije majčinih triglicerida i smanjuje rizik od nastanka AP. TPN s do 10% kalorija u obliku masti ne povećava znatno razinu majčinih triglicerida, a to se događa zbog sistemne primjene masti koje tim putem zaobilaze jetru, gdje se događa proizvodnja lipoproteina bogatih trigliceridima. To također omogućuje primjenu drugih prehrambenih dodataka koji su potrebni za rast fetusa. Prvi prijavljeni slučaj korištenja TPN u gestacijskom HTGP, opisali su Weinberg i sur. (Weinberg et al. 1982.). Pacijentičini simptomi i razine triglicerida kontrolirane su samo nakon početka parenteralne prehrane bez lipida; međutim, fetus je razvio intrauterini zastoj u rastu. Glavne komplikacije vezane su za centralni venski kateter i uključuju pneumotoraks, krvarenje i rijetko smrt. Postoji nedavni porast trenda korištenja periferno umetnutih centralnih katetera (peripherally inserted central catheter - PICC) zbog manje stope komplikacija i relativne lakoće umetanja, u usporedbi s centralnim venskim kateterima. PICC se uvijek treba uzeti u obzir, pogotovo u visoko rizične populacije kao što su trudnice.

Lijekovi za smanjenje lipida u plazmi ili izmjena plazme opisane su u literaturi kao alternativne metode.

Ovdje je jedan primjer kliničkog tijeka bolesti prilikom uvođenja prehrane za smanjivanje lipida kod hiperlipidemičnog AP tijekom prve i druge trudnoće kod iste pacijentice.

Inzulin

Inzulin aktivira LPL, enzim koji ubrzava degradaciju hilomikrona u glicerol i SMK. Također, pokazano je da inzulin povećava razinu m-RNA LPL u životinjskim adipocitima in vitro. Nekoliko serija slučajeva pokazalo je dobre ishode uz korištenje inzulinske monoterapije u HTG-induciranom AP (Tamez-Perez et al. 2006.). Inzulin je siguran i učinkovit u liječenju HTG-induciranog AP, čak i kod pacijenata bez dijabetesa mellitusa (Tamez-Perez et al. 2006.). Intravenski inzulin može biti učinkovitiji od supkutane inzulina u teškim slučajevima s obzirom na moguću smanjenu apsorpciju nakon supkutane primjene. Intravenski inzulin se može davati kao kontinuirana infuzija počevši sa 0.1-0.3 U/kg po satu s titracijom po potrebi.

Heparin

LPL je sveprisutan, lipolitički enzim vezan uz endotel. Intravenski heparin potiče oslobađanje endotelnog LPL u cirkulaciju. Koristi se bez inzulina za liječenje HTG, koje je najčešće uspješno. Unatoč uspjehu intravenskog heparina u kombinaciji s inzulinom u upravljanju HTG, heparin ipak nosi sa sobom određene nuspojave. Naime, intravensko davanje heparina uzrokuje početno povećanje razine LPL u cirkulaciji, ali brzo slijedi povećana degradacija u jetri. Ta degradacija pridonosi daljnjem uništavanju zaliha LPL i može konačno potencirati daljnju akumulaciju hilomikrona u cirkulaciji. Dodatna potencijalna opasnost je rizik od transformacije u hemoragijski AP. Iako je heparin jedna od opcija za kontrolu razine triglicerida, žene s AP imaju rizik od za život opasnog krvarenja unutar gušterače, te bi stoga heparin uvjerljivo mogao pogoršati krajnji ishod.

Ekstrakorporalno uklanjanje lipoproteina bogatih trigliceridima

Plazmafereza kod teške HTG prvi je put provedena 1978. (Betteridge et al., 1978.). U kliničkoj praksi, prikladan i pravodoban pristup plazmaferezi, rijedak je i dokazi koji potkrepljuju njegovu korisnost u HTG-induciranom AP ograničeni su na izolirane slučajeve. Plazmafereza je uspješna u smanjenju razine TG, međutim, u nedostatku usporedbe sa standardnom terapijom (heparinska ili inzulinska infuzija i agensi za smanjenje lipida), efekt plazmafereze na smanjenje morbiditeta pacijenata s HTG-induciranim teškim AP neizvjestan je i zahtijeva daljnje istraživanje svoje učinkovitosti.

Metode liječenja HTG- induciranog AP uključuju početnu prehrambenu intervenciju, a nakon toga terapiju lijekovima koji uključuju spektar farmakoloških agenata kao što su derivati fibrinske kiseline, omega-3 masne kiseline i derivati nikotinske kiseline, terapija inzulinom i/ili

heparinom. Kada je etiologija nedostatak LPL, farmakološka terapija je relativno neučinkovita. U tom slučaju, glavna je terapija dijeta sa smanjenim unosom masti.

Terapija lijekovima

Fibrati učinkovito smanjuju razine triglicerida za 40-60% i podižu razine HDL-C. Efekt smanjivanja triglicerida fibrata pridružuje se pojačanom katabolizmu čestica bogatih trigliceridima i smanjenom izlučivanju VLDL. Nikotinska kiselina smanjuje razine triglicerida za 30-50% smanjujući izlučivanje VLDL, ali povraćanje je poznata nuspojava. Omega-3 masne kiseline, istraživane u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, dovele su do smanjenja visokih triglicerida (5.5-22.5 mmol/L, 500-2.000 mg/dL) za 45%. Fenofibrat 200 mg i niacin 500 mg dnevno i omega-3 masne kiseline relativno su neučinkovite u pacijenata s primarnim (genetskim) HTG. Iako su statini identificirani kao potencijalni teratogeni na temelju teoretskih razmatranja i male serije slučaja, dostupni dokazi daleko su od uvjerljivih. U stvari, epidemiološki podaci prikupljeni do sada sugeriraju da statini nisu glavni teratogeni. Stvarni rizik za izložene trudnoće čini se mali, ako uopće postoji, i sam po sebi ne traži prekid trudnoće. Ipak, uzimajući u obzir oskudnost dostupnih podataka, poželjno je izbjegavati korištenje lijekova kod pacijenata koji planiraju trudnoću, kako bi se taj rizik smanjio što je više moguće. Statini se koriste za smanjenje kolesterola u općoj populaciji, ali postoje slučajevi AP potaknutog statinom (vidi *Etiopatogeneza*).

Profilaktička plazmafereza

Unatoč legitimnim pitanjima sigurnosti u vezi korištenja fibrata, nikotinske kiseline i omega-3 masnih kiselina u trudnoći, potreban je oprez pri razmatranju ovih terapijskih agensa. Ostale terapijske mogućnosti za pacijente koji ne odgovaraju na konvencionalnu terapiju uključuju inzulinsku/heparinsku terapiju i plazmaferezu (Betteridge et al., 1978.). Profilaktička plazmafereza predložena je kao preventivna mjera za tešku nekontroliranu HTG otpornu na dijetalnu terapiju i terapiju lijekovima.

Zbog toga što trudnoća može dovesti do pogoršanja hipertrigliceridemije u pacijentica s nasljednom hiperlipidemijom, preporuča se inducirati porođaj jer se procjenjuje da može smanjiti razine lipida za 15 - 20% unutar 24 sata i vratiti ih na razine prije trudnoće do 6. postporođajnog tjedna. Drugi vjeruju da ne postoji poboljšanje u ishodu za majku i da se majčino zdravlje i zdravlje fetusa može ugroziti kompliciranim porođajem. Kod neterminske trudnoće, porođaj se preporuča samo ako se stanje majke i fetusa pogoršava uzimajući u

obzir povijest epizoda AP, gestacijsku dob i prisutnost kroničnih bolesti. Način poroda se treba odrediti ovisno o opstetričkim faktorima.

Prehrambeni pristup

Od pacijenta će se zahtijevati da blisko surađuje s nutricionistom koji se mora usredotočiti na dijetu s niskom razinom masti; to prvenstveno služi prekidanju proizvodnje hilomikrona (Connor, 2006.). Teška HTG može egzacerbirati tijekom trudnoće, namećući još veću potrebu za strogo pridržavanje niskomasne dijete, uglavnom <20 g dnevno, a ponekad i <10 g dnevno. Ukupni unos kalorija trebao bi biti primjeren, a ono malo masti što se probavi treba sadržavati omega-3 i omega-6 masne kiseline. Hrana bogata trigliceridima sa srednjelančanim masnim kiselinama, kao što je kokosovo ulje, može se koristiti za kuhanje, jer se apsorbira izravno u portalnu venu bez stvaranja hilomikrona. Uspjeh terapije ovisi o individualnom prihvaćanju ograničenja unosa masti, uključujući i nezasićene i zasićene masti.

Terapija antioksidansima koristi se od strane nekih stručnjaka u terapiji HTG u pacijenata s ponavljanim AP zbog nasljedne LPL deficijencije. Ovaj koktel antioksidansa znatno smanjuje ponavljanje epizoda AP u tih pojedinaca. Smatra se da oni neutraliziraju slobodne radikale nastale mikrovaskularnom ishemijom zbog hilomikronemije i time sprječavaju potencijalnu štetu acinarnim stanicama gušterače i nastanak AP. Predložena farmakološka doza koristi Antox® verziju 1.2 koja sadržava antioksidanse kao što su alfa-tokoferol, beta-karoten, vitamin C, organski selenij i metionin. Doza je dvije tablete tri puta dnevno.

Sekundarni pankreatitis kao posljedica hiperparatireoidizma

Hiperparatireoidizam dovodi do povišenja razine kalcija koji dovodi do povećanog rizika za majku i fetus, a kada se terapijom normalizira njegova razina, rizik komplikacija opada.

U zabilježenim slučajevima, kao terapija hiperparatireoidizma, koristila se infuzija magnezija. Kada bi se magnezij pokazao neuspješnim, koristila se druga vrsta terapije poput kalcitonina, oralno fosfati ili diuretici koji su pokazali varijabilne uspjehe. U prošlosti se koristio mitramicin, međutim danas je napuštena njegova uporaba zbog teratogenosti. Koristili su se i kortikosteroidi kako bi smanjili apsorpciju iz probavnog trakta, međutim pokazalo se da imaju minimalni učinak kada hiperkalcijemija nastaje zbog hiperparatireoidizma. Magnezij dovodi do smanjenog lučenja paratireoidnih hormona, te se pokazao kao dobra terapija hiperparatireoidizma u trudnoći.

'Terapijski (inducirani) porođaj'

Budući da kod žena s obiteljskom hiperlipidemijom često dolazi do egzacerbacije hipertrigliceridemije u trudnoći, može biti indiciran prijevremeni porod jer se pokazalo da se nakon poroda unutar 24 sata smanjuje razina lipida za 15-20% te da se vraća na predporođajnu razinu za 6 tjedana. Drugi stručnjaci smatraju da inducirani porod neće utjecati na fetalnu i materalnu smrtnost. Međutim raniji porod omogućuje primjenu agresivnije terapije kod majke, kao što je plazmafereza radi smanjenja razine lipida. Hipotenziju prilikom poroda treba svakako izbjegavati, jer zbog hipoksije može dovesti do AP.

Kod prijevremenog poroda, porod je induciran samo ako dolazi do progresivnog pogoršanja majčinog i fetalnog stanja. Razina lipida u krvi rapidno pada nakon poroda, međutim opasnost od AP ne opada tako brzo. Opisani su slučajevi i naglog pogoršanja i poboljšanja AP uzrokovanog hiperlipidemijom nakon indukcije poroda. Jako je bitna stimulacija razvoja fetalnih pluća ako je potrebna. Standardna terapija uključuje kortikosteroide.

Kirurško liječenje

Anestezija

Primjena anestezije u trudnica ima svoje posebnosti. Izbor anestetika kod izvođenja carskog reza nije točno definiran. Hemodinamska stabilnost može biti bolja uz opću anesteziju, a također ubrzava oporavak acidobaznog statusa, osobito kod pacijentica koje su primile epoprostenol.

Načela kirurškog liječenja

Kirurško liječenje ima dva aspekta koja uključuju invazivno liječenje AP te uzroka koji je doveo do njegovog nastanka. Još uvijek postoji dilema treba li se trudne pacijentice sa žučnim kamencima liječiti konzervativno. Postoji rizik i za fetus od ponovljenih napada, komplikacija vezanih uz žučne kamence, rizik od malnutricije zbog smanjenog peroralnog unosa hrane. S druge strane za fetus postoji opasnost i od operativnog liječenja, prvenstveno zbog anestezije te zbog specifičnosti laparoskopske operacije. Međutim laparoskopska kolecistektomija metoda je izbora u pacijenata koji nisu odgovorili na konzervativnu terapiju ili u rekurentnih napada. Prednosti laparoskopske operacije su jednake kao i u netrudnoj populaciji, manja postoperativna bolnost, manje postoperativnog ileusa, značajno skraćen period hospitalizacije, manja uporaba analgetika te brži povratak normalnoj prehrani. Također je manja manipulacija uterusom te smanjen rizik od duboko venske tromboze zbog brže pokretljivosti. Laparoskopska kolecistektomija se smatra sigurnom u svim razdobljima trudnoće te ne nosi povećan rizik ni za majku ni za fetus (Cosenza et al. 2006.). Strah koji je bio prije prisutan se temeljio na pretpostavkama da će doći do ozljede uterusa troakarima, da će se teže manipulirati gravidnim uterusom te da će doći do fetalne acidemije zbog smanjenog protoka krvi kroz uterus zbog povećanog intraabdominalnoga tlaka. Početkom 2011. Američko društvo gastrointestinalnih i endoskopskih kirurga objavilo je smjernice za laparoskopiju tijekom trudnoće. Neke od njih su izbjegavanje visokog intraabdominalnog tlaka, korištenje lijevog lateralnog pristupa kako bi se smanjila aortokavalna kompresija, izbjegavanje naglih promjena položaja pacijenta i oprezno korištenje elektroautera i što dalje od uterusa.

Rana kolecistektomija trebala bi se izvesti u pacijenata s blažim bilijarnim AP, dok bi pacijenti sa SABP trebali obaviti ovaj postupak unutar 4-6 tjedana od otpuštanja iz bolnice.

Rani operativni zahvat za pacijente s nekrotizirajućim AP nije preporučljiv te ga se treba odgoditi što je više moguće (Hernandez et al. 2007.). Antibiotici nisu indicirani. U većine pacijenata u ovoj studiji postigla se remisija konzervativnim metodama (78 %), a u samo 4 slučaja izvodio se operativni zahvat. Stoga indikacije za operaciju i antibiotike su sljedeće:

- pankreasna nekroza 3 - 4 tjedna nakon početka simptoma
- veliki intraabdominalni eksudati
- kliničko pogoršanje

U nekim slučajevima, perkutana drenaža bi mogla odgoditi potreban operativni zahvat, a nužna je kod pacijenata koji imaju pankreasni apsces (Hernandez et al. 2007.). Nekrektomija bi se trebala učiniti što je kasnije moguće, a može se izvesti i nakon carskog reza.

Pankreasna pseudocista

U populaciji žena koje nisu trudne, pankreasna pseudocista najčešće je povezana s alkoholnim pankreatitisom. Najčešće ih se samo opservira, jer 30-40% ih nestaje spontano (Goodley i Rattner 1988.). Drenaža je indicirana kod simptomatskih pseudocista većih od 5 cm, koje su prisutne dulje od 6 tjedana jer imaju samo 3% mogućnosti da se spontano povuku, a 57% da se inficiraju, rupturiraju, da krvare ili da nastane opstrukcija. Drenaža se može napraviti anastomozom s duodenumom, Roux en Y metodom s jejunumom ili sa stražnjim zidom želuca.

Pankreasna pseudocista komplicira 7% AP, a većinom nikada nisu povezani s AP koji je uzrokovan žučnim kamencima. Daleko najčešće se javlja u žena kod kojih je AP povezan s prekomjernom konzumacijom alkohola. Daljni tijek pseudociste sličan je kao kod žena koje nisu trudne, naime one koje su 5 cm ili manje većinom se smanjuju i spontano nestaju, dok one veće od 5 cm ostaju jednake veličine ili se povećavaju. Cistične neoplazme se javljaju još rjeđe u trudnoći, međutim one mogu imitirati nekakav upalni proces. Osobito se naglašava važnost papilarne cistične neoplazme koja se tipično javlja kod mlađih žena i njen rast je povezan s povišenom razinom progesterona. Čimbenici koji pomažu razlikovanje upalnih nakupina tekućine od neoplazmi su: razina serumske amilaze, koja je povišena u 50-75% pseudocista i u 5% pankreasnih neoplazmi, razina amilaze u cisti, koja je normalna u neoplazmi, a povišena u pseudocisti, ultrazvuk koji pokazuje multiple ciste ili septe između njih što više upućuje na neoplazmu te prethodne epizode AP koje upućuju prije na upalni proces uzrokovan žučnim kamencima, hiperlipidemijom ili alkoholizmom.

Primarni hiperparatireoidizam

PHPT u trudnoći predstavlja značajan rizik za majku i fetus koji se ne može predvidjeti na temelju simptoma i razine kalcija u serumu. Perzistiranje simptoma i razina kalcija iznad 11 mg/dl upućuju na potrebu kirurškog zahvata, bez obzira o kojem se trimestru trudnoće radi. Uspješna kirurška terapija PHPT smanjuje rizik od postporođajnog pogoršanja i neonatalne tetanije. Međutim kirurško liječenje tijekom trećeg trimestra povećava rizik komplikacija i prijevremenog poroda, iako se taj rizik vjerojatno povezuje s dugotrajnom hiperkalcijemijom u majke i fetusa. Kirurško liječenje bi se trebalo planirati što ranije, na što manje invazivan način, po mogućnosti uz kontrolu ultrazvuka.

Terapija lijekovima se ne preporuča u trudnoći zbog mogućih neželjenih djelovanja lijekova i zbog suboptimalnog djelovanja na razinu kalcija, što vodi do visoke fetalne smrtnosti (Schnatz i Curry 2002.). Međutim, kod pacijentica koje su asimptomatske i kod kojih se radiološki nije uspio dokazati paratireoidni adenom te one koje imaju blažu hiperkalcijemiju i nalaze se u trećem trimestru, može se pokušati konzervativnim pristupom, a nakon porođaja treba obaviti kirurško liječenje. Konzervativna terapija se prvenstveno odnosi na reguliranje hidracije, smanjenje peroralnog unosa kalcija, korigiranje elektrolitske razine, davanja magnezijevog sulfata, peroralno fosfata i kalciuretskih diuretika. Ako se pacijentica kojoj se preporuča kirurško liječenje, odluči za medikamentoznu terapiju, daje se kalcitonin. Smatra se da je to najsigurnija terapija hiperkalcijemije u trudnoći, jer kalcitonin ne prolazi placentarnu barijeru. Razina kalcija koja bi se trebala održavati je ispod 3 mmol/l, a ako razina kalcija prelazi tu razinu, treba se razmotriti davanje kalcitonina.

Kirurško odstranjenje tumora paratireoidne žlijezde, uključujući većinu medijastinalnih tumora, moguće je nakon cervikalne eksploracije. Rijetko je potrebno raditi sternotomiju, a radi se obično o tumorima koji su smješteni duboko u prsištu.

U 6 slučajeva od 9 (67%) opisanih do 1996., tumori su dijagnosticirani tijekom trećeg trimestra, a 4 žene od tih 6 su nakon porođaja podvrgnute eksploraciji vratne regije. U 8 žena radilo se o paratireoidnom adenomu, a samo kod 1 žene se radilo o karcinomu paratireoidne žlijezde (Inabnet et al. 1996.).

Opstetrijski postupci

Preporuka je da se spriječe uterine kontrakcije ukoliko se one javljaju prijevremeno, no ako dolazi do pogoršanja bolesti, ponekad je potrebno dovršiti trudnoću. Indikacije za dovršenje trudnoće: 1) očiti znakovi pobačaja; 2) fetalni distress ili intrauterina smrt; 3) ako je fetus zreo za ekstrauterini životindiciran je carski rez, a ako se radi o intrauterinoj smrti, porod se inducira.

Ishod i prognoza

Ishod bolesti ovisi kao i u općoj populaciji, o težini bolesti, uzrocima, a fetalni ishod ovisi djelomično i o trimestru trudnoće u kojem se pojavio AP. Perinatalni mortalitet i mortalitet majki varira među autorima i iznosi 20-60% najčešće u trećem trimestru. U nekim novijim člancima ističe se smrtnost od 1% neovisno o etiologiji AP.

Tijekom trudnoće rizik relapsa AP iznosi do 72%. Bolji ishod je povezan s AP koji je uzrokovan žučnim kamencima, nego onaj neke druge etiologije. Jedno od objašnjenja je i to što se povećao broj izvođenja kolecistektomije u trudnoći kod žena koje imaju simptomatsku kolelitijazu/kolecistitis osobito ako se radi o ranijoj trudnoći. Traumatski, alkoholni i hiperlipidemijski AP imaju puno lošiju prognozu (Eddy et al. 2008.).

Starije žene često imaju jače izraženu bolest zbog posebno pojačanog i naglašenog upalnog procesa. U Engleskoj je u periodu od 1963 - 1998. godine zabilježen porast incidencije bolesti i kod muškaraca i žena, vjerojatno zbog porasta konzumacije alkohola. Međutim mortalitet se nije smanjio u periodu od 1970-tih do danas, vjerojatno jer nema nekakvih inovacija u liječenju AP. AP je ostao bolest koja i dalje ima lošu prognozu u svojoj akutnoj fazi (Goldacre i Roberts 2004.).

S druge strane, smanjen je fetalni mortalitet, prije svega zbog dobre neonatalne skrbi u slučaju prijevremenog poroda. Jedna studija pokazala je da je 74% pacijentica rodilo zdravu djecu u terminu, s 10% mortalitetom, dok novije studije imaju zabilježen mortalitet od 4%. Međutim ove studije nisu uzimale u obzir i uzroke AP (Eddy et al. 2008.).

Pacijentice koje obole u prvom trimestru imaju najmanje šanse za postizanje terminske trudnoće (60%), najveći rizik od fetalne smrti (20%) i prijevremenog poroda (16%) (Rakshit et al. 2010.). Također treba imati na umu da 60% trudnica koje obole od AP u podmakloj trudnoći, prijevremeno rađaju, tako da perinatalni mortalitet prvenstveno ovisi o gestacijskoj dobi. Prošlih nekoliko desetljeća, 50% smrtnost vezana uz AP proizlazila je iz prijevremenog poroda, međutim smrtnost se smanjila radi poboljšanja neonatalne skrbi i radi bolje suportivne njege majki te zbog ranijeg prepoznavanja AP. Novije istraživanja pokazuju 0% majčinog mortaliteta i 0.5 -4.7% fetalne smrtnosti (Hernandez et al. 2007.). Uzroci fetalne smrti mogu biti i abrupcija placente te teški metabolički poremećaji, poput acidoze. Teške plućne komplikacije mogu se javiti kod majki koje obole od AP, najčešće kao posljedica oštećenja surfaktanta, što rezultira porastom površne napetosti alveola i povećanom propustljivošću plućnih kapilara. Ovo vodi do plućnog edema koji je bitan čimbenik u razvoju akutne plućne insuficijencije, međutim nije poznato povećava li perinatalni mortalitet i

morbiditet. Zbog svega navedenog, iznimno je bitno nadzirati stanje fetusa te se pravodobno odlučiti za porođaj ukoliko dolazi do pogoršanja stanja majke. AP kompliciran diseminiranom intravaskularnom koagulacijom (DIK) se obično javlja u trećem trimestru i povezuje se s lošim ishodom majke i fetusa. Post-ERCP uzrokovani AP nije povezan s povećanom smrtnosti fetusa i majke, dok hepatobilijarne bolesti mogu uzrokovati intrauterini zastoje u rastu i dovesti do prijevremenog poroda. Stoga je izrazito bitno prepoznati hepatobilijarne bolesti rano u trudnoći, kako bi se moglo pravodobno reagirati ukoliko je potrebno.

Primarni hiperparatireoidizam

Ishodi vezani uz fetus

Hiperparatireoidizam u trudnoći povećava rizik od intrauterinog zastoja u rastu, moguć je gubitak fetusa u drugom trimestru te tetanija nakon poroda. Visoka razina kalcija kao posljedica PHPT, dovodi do supresije fetalnih paratireoidnih žlijezdi (Schnatz i Curry 2002.). Kalcitonin je visok kako bi pospješio mineralizaciju kosti, međutim nakon poroda, fetus naglo ostaje bez dotoka kalcija, a ne može brzo mobilizirati kalcij iz kostiju zbog niske koncentracije paratireoidnog hormona i visoke koncentracije kalcitonina. Akutna neonatalna hipokalcijemija očituje se tetanijom i konvuzijama koje se javljaju obično 5-14 dana nakon poroda. Ako se dijete doji, tetanija se može pojaviti i tek nakon mjesec dana ili više.

Ishod vezan uz majku

Povećan rizik za majku osim AP predstavlja: nefrolitijaza, slabost, letargija, mišićni grčevi i koštane bolesti. Nakon poroda bitno je monitorirati ženu da ne bi došlo do postpartalne hiperparatireoidne krize. Očituje se mučninom, povraćanjem, slabošću te može progredirati do uremije i kome. Naglo pogoršanje hiperkalcijemije može nastati zbog nestanka placente (placentarni prijenos kalcija djeluje protektivno) i dehidracije.

Akutna masna jetra u trudnoći

Majčina smrtnost prije je bila 75%, a fetalna 85%. Međutim danas uz hitnu terapiju i bolju skrb, značajno je smanjen mortalitet, tako da danas majčin iznosi 18%, a fetalni 23%. Moldenhauser i sur. u 12 pacijentica s akutnom masnom jetrom u trudnoći opisao je sljedeće komplikacije: encefalopatija (50%), respiratorna insuficijencija (17%) i akutno bubrežno zatajenje (33%) (Moldenhauer et al. 2004.).

Hipertrigliceridemija

Ishodi vezani uz majku

Unatoč tome što povišena razina triglicerida (1.000 mg/dl) može uzrokovati AP, razina triglicerida nije u korelaciji s težinom bolesti. U skupini od 43 pacijenta, kod nijednog nije nađena poveznica razine triglicerida s težinom bolesti i pojavom komplikacija (Balachandra et al. 2006). HTG induciran AP povezan je sa značajnim smrtnim rizikom za majku (21%) i fetus (20%) te takvi pacijenti češće imaju komplikacije poput pankreasne nekroze, formiranja apscesa, bubrežnog zatajivanja i sepse u odnosu na pacijente koji imaju bilijarnu etiologiju AP.

Ishodi vezani uz fetus

Stariji podaci o visokoj fetalnoj smrtnosti najviše su bili posljedica fetalne nezrelosti zbog prijevremenog poroda. U posljednje vrijeme, kako se stopa terminskog rađanja povisila na 74% i kako se poboljšala njega nedonoščadi, znatno se smanjila stopa perinatalne smrtnosti (Ramin et al. 1995.).

Lijekovi

Lijekovima induciran AP u općoj populaciji ima odličan ishod. U jednom izvješću o 22 pacijenta, 19 ih je imalo intersticijski AP; nijedan od pacijenata s dokazanom pankreasnom

nekrozom na CT nije imao zahvaćeno preko 33% pankreasa i nijedan nije letalno završio (Lankisch et al. 1995.).

Alkohol

Ishodi vezani uz fetus

Alkoholni AP povezan je s puno većom stopom prijevremenog poroda i povrata bolesti nego AP bilo koje druge etiologije. Učestalost prijevremenog poroda iznosi 67% u odnosu na AP koji nije povezan s alkoholom, kod kojeg je učestalost 26% (Eddy et al. 2008.).

Ishodi vezani uz majku

Pacijentice kod kojih je AP uzrokovan alkoholom puno češće imaju egzacerbacije bolesti tijekom trudnoće (75% nasuprot 29%) nego one koje ne konzumiraju alkohol (Eddy et al. 2008.).

Zahvale

Veliko hvala mom mentoru Augustinu, dr. sc. Goranu, dr. med. na materijalima, uputama i smjernicama koje su mi bile od velike pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji na potpori tijekom čitavog studija.

Literatura

1. Balachandra S, Virlos IT, King NK, et al. (2006) Hyperlipidaemia and outcome in acute pancreatitis. *Int J Clin Pract.* 60:156–9.
2. Bartha I, Dinya T, Seres I, et al. (2009) Acute hypertriglyceridemic pancreatitis during pregnancy due to homozygous lipoprotein lipase gene mutation. *Clin Chim Acta* 400:137-8.
3. Banks PA, Freeman ML. (2006) Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 101:2379-400.
4. Betteridge DJ, Bakowski M, Taylor KG et al. (1978) Treatment of severe diabetic hypertriglyceridaemia by plasma exchange. *Lancet* 1368.
5. Boakye MK, Macfoy D, Rice C. (2006) Alcoholic pancreatitis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 26:814.
6. Bondugulapati LR, Munigoti SP, Rees A. (2011) Hypertriglyceridaemia-induced acute pancreatitis in the third trimester of pregnancy. *Br J Diabetes Vasc Dis* 11:155-156.
7. Cameron JL, Capuzzi DM, Zuidema GD. (1973) Acute pancreatitis with hyperlipidaemia: incidence of lipid abnormalities in acute pancreatitis. *Ann Surg* 177:479–83.
8. Castro MR, Nguyen TT, O'Brien T. (1999) Clomiphene-induced severe hypertriglyceridemia and pancreatitis. *Mayo Clin Proc* 74:1125–8.
9. Chamarthi B, Greene MF, Dluhy RG. (2011) A Problem in Gestation. *N Engl J Med.* 365:843-8.
10. Chaundhry S, Hussain R. (2012) Acute pancreatitis in pregnancy: A rare presentation. *Professional Med J.* 19:747-50.
11. Chuang SC, Lee KT, Wang SN, et al. (2006) Hypertriglyceridemia-associated acute pancreatitis with chylous ascites in pregnancy. *J Formos Med Assoc.* 105:583–7.
12. Connor WE. (1982) The dietary treatment of hypertriglyceridemia. *Med Clin North Am.* 66:485.
13. Cosenza CA, Saffari B, Jabbour N, et al. (1999) Surgical management of biliary gallstone disease during pregnancy. *Am J Surg.* 178:545-8.
14. Cruciat G, Stamatian F, Puscas M, et al. (2007) Acute pancreatitis in a pregnant woman with acute fatty liver dystrophy. A case report. *J Gastrointest Liver Dis.* 16:193-6.
15. Dahan M, Chang RJ. (2001) Pancreatitis secondary to hyperparathyroidism during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 98(5 Pt 2):923–5.

16. Davis OK, Hawkins DS, Rubin LP, et al. (1988) Serum parathyroid hormone (PTH) in pregnant women determined by an immunoradiometric assay for intact PTH. *J Clin Endocrinol Metab.* 67:850-2.
17. Drake TS, Kaplan RA, Lewis TA. (1979) The physiologic hyperparathyroidism of pregnancy. Is it primary or secondary? *Obstet Gynecol.* 53:746-9.
18. Dunham MC. (2001) Clinical impact of continuous renal replacement therapy on multiple organ failure. *World J Surg.* 25:669–676.
19. Durrington P. (2003) Dyslipidaemia. *Lancet.* 362:717–31.
20. Eddy JJ, Gideonsen MD, Song JY, et al. (2008) Pancreatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 112:1075–81.
21. Fabrin B, Eldon K. (1986) Pregnancy complicated by concurrent hyperparathyroidism and pancreatitis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 65:651–2.
22. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. (1995) Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 90:2134-2139.
23. Fred HL, Accad M. (1999) Lipemiaretinalis. Images in clinical medicine. *N Engl J Med.* 340:1969.
24. Go VL, Everhart JE. (1994) Pancreatitis. In: Digestive diseases in the United States: Epidemiology and impact, Everhart, JE (Ed), US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. US Government Printing Office NIH Publication no. 94-1447, Washington, DC. p. 693.
25. Goldacre MJ, Roberts SE. (2004) Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963-98: database study of incidence and mortality. *Br Med J.* 328:1466-9.
26. Goodley CD, Rattner DW. (1988) Pancreatic pseudocyst. In: Cameron JL, editor. *Current Surgical Therapy.* 6th ed. St. Louis: Mosby, pp. 507–9.
27. Havel RJ. (1969) Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med.* 15:117–45.
28. Hernandez A, Petrov MS, Brooks DC, et al. (2007) Acute pancreatitis in pregnancy: a 10-year single center experience. *J Gastrointest Surg.* 11:1623-7.
29. Herrera E. (2002) Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine.* 19:43–55.
30. Hojo S, Tsukimori K, Hanaoka M, et al. (2007) Acute pancreatitis and cholecystitis associated with postpartum HELLP syndrome: a case and review. *Hypertens Pregnancy.* 26:23–9.

31. Hsia SH, Connelly PW, Hegele RA. (1995) Successful outcome in severe pregnancy-associated hyperlipemia: a case report and literature review. *Am J Med Sci.* 309:213-8.
32. Ijlst L, Oostheim W, Ruiten JP, Wanders RJ. (1997) Molecular basis of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: identification of two new mutations. *J Inherit Metab Dis.* 20:420-422.
33. Inabnet WB, Baldwin D, Daniel RO, Staren ED. (1996) Hyperparathyroidism and pancreatitis during pregnancy. *Surgery.* 119:710-3.
34. Jacob JJ, John M, Thomas N, et al. (2006) Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work. *ANZ J Surg.* 76:740-744.
35. Keilson LM, Calvin PH, Sprecher DL, Renfrew R. (1996) Hyperlipidemia and pancreatitis during pregnancy in two sisters with a mutation in the lipoprotein lipase gene. *Ann Intern Med.* 124:425-8.
36. Lachenmeier DW, Taylor B, Rehm J. (2011) Lack of evidence for a causal association between the type of alcoholic beverage and the incidence of acute pancreatitis. *Pancreas.* 40:1143-4; author reply 1144-5.
37. Lankisch PG, Droege M, Gottesleben F. (1995) Drug-induced acute pancreatitis: Incidence and severity. *Gut.* 37:565.
38. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, et al. (2008) Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas.* 37:13-7.
39. Longmade CF, Edmondson HA. (1951) Acute pancreatitis during pregnancy and post-partum; a report of nine cases. *Surg Gynecol Obstet.* 92:43-52.
40. Maringhini A, Lankisch MR, Zinsmeister AR, et al. (2000) Acute pancreatitis in the postpartum period: a population-based case-control study. *Mayo Clin Proc.* 75:361-4.
41. Moldenhauer JS, O'Brien JM, Barton JR, Sibai B. (2004) Acute fatty liver of pregnancy associated with pancreatitis: a life-threatening complication. *Am J Obstet Gynecol.* 190:502-5.
42. Pacheco R, Nishioka Sde A, de Oliveira L. (2003) Validity of serum amylase and lipase in the differential diagnosis between acute/acute chronic pancreatitis and other causes of acute abdominal pain. *Arq Gastroenterol.* 40:233-238.
43. Pockros PJ, Peters RL, Reynolds TB. (1984) Idiopathic fatty liver of pregnancy: findings in ten cases. *Medicine (Baltimore).* 63:1-11.
44. Rakshit A, Dey R, De M, Biswas RR, Biswas SC. (2010) Pancreatitis in pregnancy - a scenario in a tertiary care centre. *Al Ameen J Med Sci.* 3:332-6.
45. Ramin KD, Ramin SM, Richey SD, Cunningham FG. (1995) Acute pancreatitis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 173:187-91.

46. Robertson KW, Stewart IS, Imrie CW. (2006) Severe acute pancreatitis and pregnancy. *Pancreatology*. 6:309-15.
47. Sahu SK, Raghuvanshi S, Bahl DV, Sachan P. (2007) Acute Pancreatitis In Pregnancy. *Internet J Surg*. 11(2)
48. Sand J, Välikoski A, Nordback I. (2009) Alcohol consumption in the country and hospitalizations for acute alcohol pancreatitis and liver cirrhosis during a 20-year period. *Alcohol Alcohol*. 44:321–5.
49. Schnatz PF, Curry SL. (2002) Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management. *Obstet Gynecol Surv*. 57:365–76.
50. Syed H, Bilusic M, Rhondla C, Tavarria A. Plasmapheresis in the treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: A community hospital's experience.
51. Takaishi K, Miyoshi J, Matsumura T, et al. (2009) Hypertriglyceridemic acute pancreatitis during pregnancy: prevention with diet therapy and omega-3 fatty acids in the following pregnancy. *Nutrition*. 25:1094-1097.
52. Tamez-Perez HE, Saenz-Gallegos R, Hernandez–Rodriguez K et al. (2006) Insulin therapy in patients with severe hypertriglyceridemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 44:235–7.
53. Tang Y, Zhang L, Fu P, et al. (2012) Hemoperfusion plus continuous venovenous hemofiltration in a pregnant woman with severe acute pancreatitis: a case report. *Int Urol Nephrol*. 44:987-90.
54. Walker BE, Diddle AW. (1969) Acute pancreatitis in gynaecologic and obstetric practice. *Am J Obstet Gynaecol*. 105:206-11.
55. Wada K, Takada T, Hirata K, et al. (2010) Treatment strategy for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 17:79-86.
56. Wang GJ, Gao CF, Wei D, et al. (2009) Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 15:1427–30.
57. Wang H, Li WQ, Zhou W, et al. (2003) Clinical effects of continuous high volume hemofiltration on severe acute pancreatitis complicated with multiple organ dysfunction syndrome. *World J Gastroenterol*. 9:2096–2099.
58. Werth, B, Kuhn, MK, Reinhart, WH. (1995) Medikamentoes induzierte Pankreatiden: Erfahrungen der Schweizerischen Arzneimittel-Nebenswirkungszentrale (SANZ) 1981-1993. *Schweiz Med Wochenschr*. 125:731.
59. Weinberg RB, Sitrin MD, Adkins GM, Lin CC. (1982) Treatment of hyperlipidemic pancreatitis in pregnancy with total parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 83:1300-1305.
60. Wilkinson EJ. (1973) Acute pancreatitis in pregnancy: a review of 98 cases and a report of 8 new cases. *Obstet Gynecol Surg*. 28:281-303.

61. SWEDIS: <http://sweweb.mpa.se>

Životopis

Rođena sam 05.12.1989. u Slavonskom Brodu. Pohađala sam Osnovnu školu Hugo Badalić koju sam završila s odličnim uspjehom. Potom sam upisala Opću gimnaziju Matija Mesić koju sam također završila s odličnim uspjehom. Aktivno sam se bavila baletom tijekom osnovnoškolskih i srednjoškolskih dana. Medicinski fakultet sam upisala 2008.godine u Zagrebu. Bila sam demonstratorica na Zavodu za histologiju tijekom 2010./2011.godine te sam iste godine kao najbolja studentica dobila Dekanovu nagradu.