

Hipertrigliserideminin İndüklediği Akut Pankreatit

Mehmet KÖK¹, Seyit UYAR¹, Ferda HARMANDAR², Ayhan Hilmi ÇEKİN²

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹İç Hastalıkları ve ²Gastroenteroloji Kliniği, Antalya

GİRİŞ

Akut pankreatit pankreasın inflamatuvar bir hastalığıdır. En sık karşılaşılan iki neden biliyer sistem taşları ve alkol kullanımıdır (1). Hipertrigliseridemi akut non-biliyer pankreatitin önemli ancak sıklıkla gözardı edilen bir nedenidir (Tablo 1). Tüm akut pankreatit olgularının yaklaşık %1-4'ünden sorumlu olduğu sanılmaktadır (2). Hiperlipidemik hastaların ise %12-38'inde akut pankreatit görülmektedir (3). Serum trigliserid düzeyinin 1000 mg/dl ve üzerine çıktığı durumlarda görülme sıklığı artar.

Akut pankreatitlerde inflamasyonun nedeni uygunsuz olarak aktive olan pankreatik enzimlerin yol açtığı pankreas ve çevre dokuların hasarlanmasıdır. Akut pankreatit tanısı için; karın ağrısı, serum amilaz ve lipaz seviyesinin üç katı ve üzeri artışı, spesifik radyolojik bulgular bulunmasından oluşan kriterlerin en az iki tanesinin bulunması gerekmektedir (4).

Akut pankreatitte ağrı tipik olarak epigastrik veya sağ üst kadranda olur. Ağrı sırta ve göğüse yayılır. Hipertrigliseridemi nedenli pankreatit olgularında, hiperlipemik plazmada serum pankreatik enzimlerinin ölçümü yanlış düşük sonuç verebilir. Bundan dolayı bu olgularda pankreatit sırasında enzim düzeyleri normal bulunabilir. Amilaz aktivitesi, trigliseridden zengin lipoproteinler tarafından inhibe edilmektedir. Lipaz düzeyi diyabetik hastalarda normal değer olarak da yüksek olabilir (10,11). Akut pankreatit düşünülen diyabetik hastalarda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Kontrastlı

tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme (MR) tanının şüpheli olduğu durumlarda hastaneye yatıştan sonraki ilk 48-72 saatte çekilmelidir (5).

PATOFİZYOLOJİ

Hipertrigliserideminin indüklediği akut pankreatitin (HTİP) patofizyolojisini ve tedavisini anlamak için öncelikle trigliserid (TG) metabolizmasını bilmek gerekir

Trigliserid Metabolizması

Besin maddelerinin büyük bir kısmı önemli oranda lipid içerir (günlük diyetle 15-40 g kadar). Diyetteki lipidlerin büyük çoğunluğu trigliserid, az bir kısmı da fosfolipid, kolesterol ve kolesterol esteridir. Sindirimin iki ana basamağı vardır:

1. Mide aşaması

Lipidlerin sindirimi midede başlar. Midede etkin olan enzim, dilin dorsal yüzünden salgılanan aside dayanıklı “Lingual Lipaz”dır ve daha çok kısa zincirli yağ asidi (YA) içeren triasilgliserollere (TAG) saldırır. Lipidler bu bölgede henüz emülsifiye olmadıkları için hidroliz hızları düşüktür ve enzim sadece lipid-su ara yüzündeki TAG'ları parçalayabilir.

2. İnce bağırsak aşaması

İlk basamak emülsiyon oluşumudur ve duodenumda olur. Emülsifikasyon lipid damlacıklarının yüzey alanını artırarak,

Tablo 1. Akut pankreatit nedenleri

Safra taşları	Hereditör
Alkol	PRSS I (katyonik tripsinojen mutasyonu)
Hipertrigliseridemi (> 1000 mg @dl)	CFTR (kistik fibrozis mutasyonu)
İlaçlar	SPINK I (Serine proteaz inhibisyon mutasyonu)
İnfeksiyöz ajanlar	Otoimmün
Metabolik (Hiperkalsemi gibi)	Travmatik
Benign-malign pankreatikobiliyer tümör (>40 yaş)	Toksik (akrep, yılan venomu)
Yapısal	İnfeksiyöz
Pankreas divisum	Ascaris
Anüler pankreas	Tüberküloz
Süperoksit dismutaz	Clorchiasis
Periampüller divertikül	Vasküler
Koledokosel	Hipotansiyon
Duodenal duplikasyon kisti	Kronik kalp yetmezliği
Ortak kanal acılım anomalileri	Embolü
İyatrojenik	Vaskülit
Cerrahi	Hiperkoagülabilite
ERCP	

sindirim enzimlerinin daha kolay etki etmelerini sağlar. Emülsifikasyon iki mekanizma ile sağlanır: 1) Safra tuzlarının deterjan etkisi 2) Peristaltizme bağlı mekanik karıştırma. Ardından emülsiyon partiküllerine safra tuzlarının katılmasıyla miçeller oluşur. Miçellerde de nonpolar yapılar merkezde, polar yapılar dış tarafta yer alırlar. Miçellerdeki lipidlere enzimlerin etkisi sonucu lipidler hidrolitik olarak parçalanırlar ve parçalanma ürünlerinin de miçele katılmasıyla miks miçeller oluşur.

Lipidlerin ince bağırsakta lipazlar tarafından sindirilmelerinin sonunda, ince bağırsaktaki miçellerde az miktarda trigliserid, bol miktarda 2-monogliserid, yağ asidi, gliserol, fosfolipid, serbest kolesterol ve safra tuzları bulunur.

Lipid emiliminin primer yeri bağırsak mukoza hücrelerinin fırçası kenar membranlarıdır. Miçeller buradan bir sıvı tabakasını geçerek emilirler. Kısa ve orta zincirli yağ asitleri ise miçel oluşturmadan direkt emilirler. Bunların %95'i ileumdan pinositoz veya pasif diffüzyonla emilerek ince bağırsak mukoza hücresi içine geçerler.

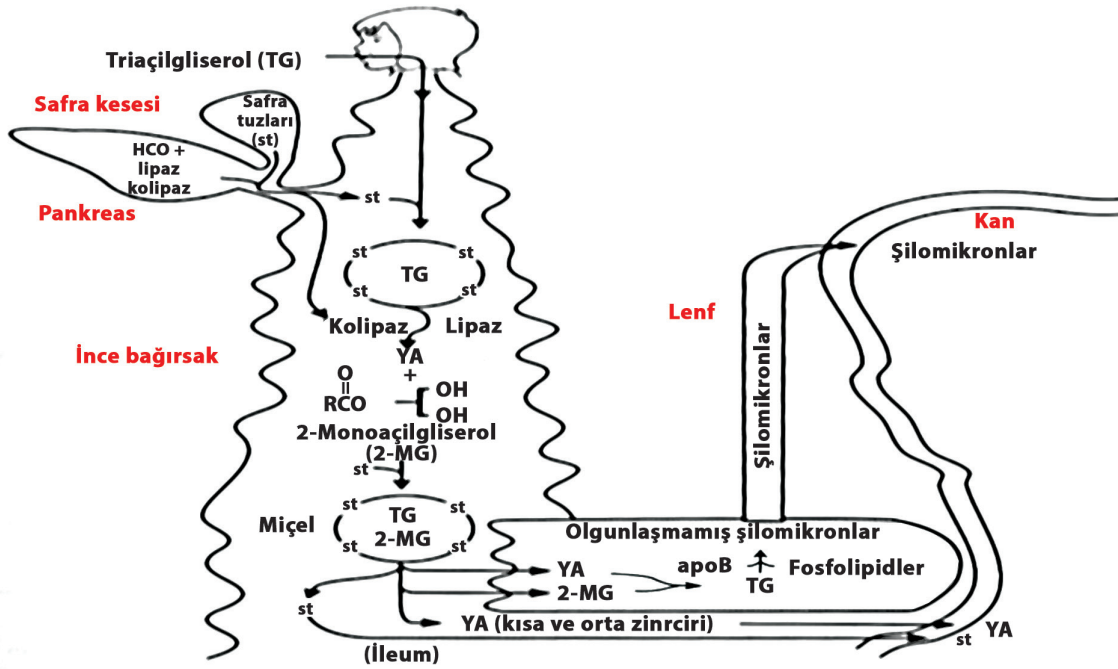
Bağırsak mukoza hücreleri içine alınan lipid sindirim ürünleri burada tekrar TAG'lara, kolesterol esterlerine ve fosfolipidlere dönüştürülürler.

Yeni sentezlenen TAG'lar ve kolesterol esterleri oldukça hidrofobik oldukları ve sulu ortamda kümeleştikleri için bunların

bir protein (apolipoprotein B-48), fosfolipid ve esterleşmemiş kolesterolün oluşturduğu ince bir tabaka tarafından çevrelenmiş lipid damlacıkları olarak paketlenmesi gerekmektedir. Bu tabaka partikülü sağlamlaştırır ve çözünabilirliğini artırır. Bu küçük partiküller "Şilomikronlar" olarak adlandırılırlar. Bu yapıya nascent şilomikron denir. Şilomikronlarda ağırlıkça %2 oranında protein, %1 oranında serbest kolesterol, %3 oranında kolesterol esteri, %9 oranında fosfolipid, %85 oranında TG bulunur. Şilomikronlar bağırsak mukoza hücrelerinden ekzositoz yoluyla bağırsak lenfatik damarlarına salgılanırlar (Şekil 1).

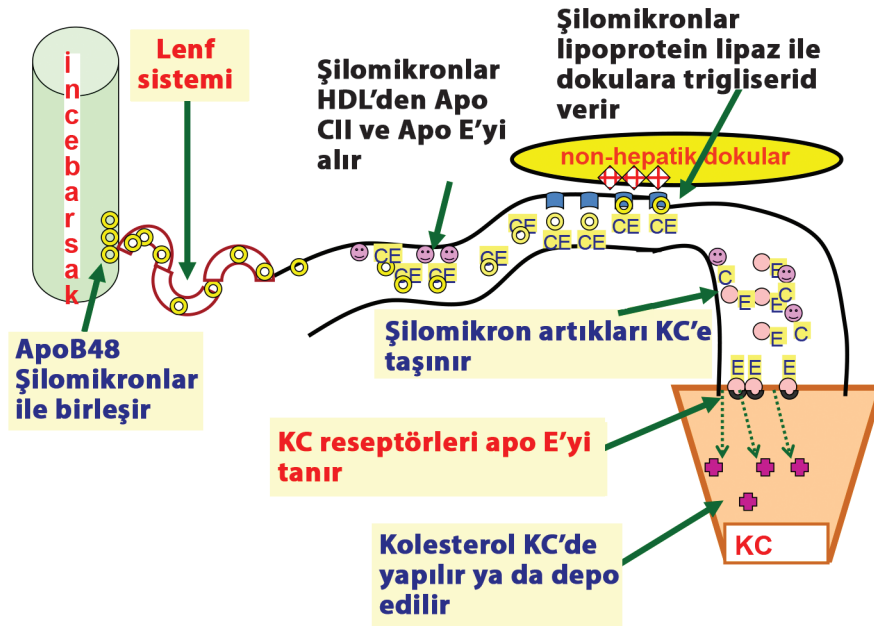
Nascent şilomikron lenfatikler yoluyla plazmaya taşınır ve plazmada yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'den apolipoprotein (Apo) C ve Apo E apoproteinlerini alarak olgun şilomikrona dönüşür. Apo C-II lipoprotein lipazı (LPL) aktive eder. Olgun şilomikron dolaşımında seyrederken TAG'ların, LPL tarafından yıkılması ve takiben Apo A ve Apo CII apoproteinlerinin HDL'ye aktarımı sonucu şilomikron kalıntısı oluşur. Şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından endositozla hücre içine alınarak lizozomlarda yıkılır (Şekil 2).

Diyetle alınan TG'lerin şilomikron olarak dokulara bu şekilde taşınması **İntestinal (eksojen) lipid taşınımı** olarak adlandırılır. İkinci TG kaynağı da karaciğerdir. TG'ler karaciğerden çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) olarak salınır. Karaciğerden sentezlenen Apo B100 ile birleşen VLDL tıpkı şilo-



Şekil 1. Şilomikron metabolizması

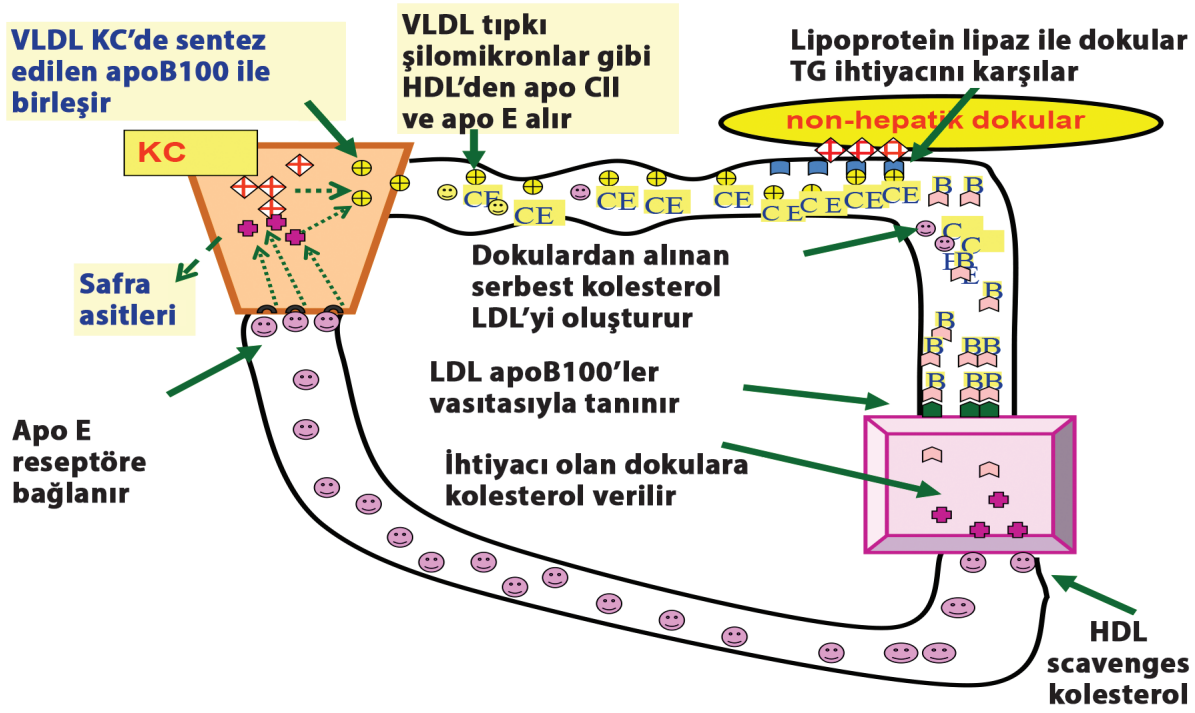
Lenfatik sistemden dolaşıma giren şilomikronların metabolizması



Şekil 2. Dolaşımdaki şilomikronun metabolizması. Apo: Apolipoprotein. KC: Karaciğer. HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein.

mikron gibi HDL'den Apo CII ve Apo E alır. VLDL kas ve yağ dokusunun kapillerlerinde LPL ile hidrolize edilerek serbest

yağ asitleri olarak dokulara geçer. Bu yolak hepatik (endojen) lipid taşınımı olarak adlandırılır (Şekil 3).



Şekil 3. VLDL metabolizması. VDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein. LDL: Düşük dansiteli lipoprotein. HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein. apo: Apolipoprotein. TG: Trigliserid. KC: Karaciğer.

Lipit Metabolizmasında Rol Alan Enzimler (Lipazlar)

- Lipoprotein Lipaz

LPL çeşitli dokularda sentezlenir ve buralardan vasküler yataktaki endotelial hücrelerin luminal yüzüne transfer edilir. LPL şilomikron ve LDL'deki TAG'ları ve fosfolipidleri parçalar ve oluşan serbest yağ asitlerinin okside edilmesini veya depolanmasını sağlar. Apo CII'ler LPL'in aktivasyonu için gereklidir. Apo CIII'lerin de LPL'yi inhibe ettiği düşünülmektedir. LPL enzimi hemen hemen her dokuda bulunmaktadır. LPL özellikle iskelet kası ve yağ dokusunda bulunur. Yağ dokuda bulunan LPL insülin ve heparin ile aktive edilir.

- Hormona Duyarlı Lipaz

Adipoz dokuda bulunur. Adenil siklaz aracılığıyla aktive edilir ve adipoz dokudan plazmaya serbest yağ asidi salgılanmasını kontrol eder. Büyüme hormonu, glukokortikoidler ve katekolaminler bu enzimi aktive ederken; insülin inhibe eder.

- Hepatik Lipaz

Karaciğerde sentezlenir.

1. Şilomikron artıklarının karaciğere alınmadan trigliseridlerin uzaklaştırılması
2. Orta dansiteli lipoprotein (IDL) > LDL dönüşümü
3. HDL2 > HDL3 dönüşümü

- Asit Lipaz

Lizozomlar tarafından salgılanır. Hücre içine alınan HDL, IDL ve şilomikron atıkları gibi lipoprotein parçalanma ürünlerinin yapısındaki trigliseridleri hidroliz eder.

Hipertrigliseridemide Akut Pankreatit Patofizyolojisi

Şilomikronlar trigliseritten zengin lipit partikülleridir. Bunlar pankreatik kapilleri oklude ederek iskemiye sebep olurlar. Bu durum asinuslarda yapısal değişikliklere yol açarak pankreatik lipaz salgılamasına yol açar. Artmış lipaz sitotoksik serbest yağ asitlerinin dolaşımında artmasına neden olur. Bu yağ asitleri hem akut pankreatite neden olarak hem de Toll-like receptor-2 (TLR2) ve TLR4 reseptörlerini aktive ederek (6) vasküler endotelial hücre hasarına, eritrositlerin kümeleşmesine ve pankreatik iskemik hasara neden olur (7). Bir kere hücre hasarı oluş-

maya başladığında hücre membranının işleyişi kaotik bir hal alır ve bazı etkilere neden olur.

- Lizozomal ve zimojen granüller birleşir ve tripsinojen aktifleşir.
- İntrasellüler tripsinojen zimojen aktivasyon kaskadını aktifleştirir.
- Sekretuar ve veziküler bazolateral membrandan intersisyuma geçer, burada inflamatuvar hücreler için kemoatraktan rol alır. Aktive olan nötrofiller süperoksit radikalleri veya proteolitik enzimler (katepsin B, D, G, kollojenaz, elastaz) salarak durumu daha da alevlendirir. Son olarak makrofajlar sitokinler salgılayarak özellikle ağır vakalarda sistemik komplikasyonlara sebep olur.

Rol alan erken mediyatörlerin başlıcaları tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) interlökin (İL) 1,4,8, platelet aktive edici faktördür (PAF) (8). Bu inflamasyon mediyatörleri pankreatik vasküler geçirgenliği artırır, hemoraji, ödem ve sonunda da pankreatik nekroza neden olabilir.

Tablo 2. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit nedenleri

Primer trigliseridemiler
• Tip I dislipidemi (Ailel şilomikronemi) • Tip IV dislipidemi (Ailel hipertrigliseridemi) • Tip V dislipidemi (Ailel miks hipertrigliseridemi) • Ailel Apo-C2 eksikliği (LPL eksikliği)
Sekonder trigliseridemiler
• Diyabetes mellitus (Tip 1 ve 2) • Alkol • Hipotiroidizm • Östrojen (Hormon replasman tedavileri) • İlaçlar - Klomifen - Proteaz inhibitörleri - Antiretroviral ajanlar - Propofol - Olanzapin - Mirtazapin - Retinoidler - Tiazid diüretikleri - Beta-blokerler • Gebelik

Apo: Apolipoprotein. LPL: Lipoprotein lipaz.

ETİYOLOJİ

Akut pankreatitin etiolojisinde birçok neden vardır (Tablo 1). Olguların %80 kadarında etyolojik ajan olarak safra taşları ve alkol karşımıza çıkar. Hipertrigliseridemi, akut non-biliyer pankreatitin önemli, ancak sıklıkla gözardı edilen bir nedendir. Tüm akut pankreatit olgularının yaklaşık %1-4'ünden sorumlu olduğu sanılmaktadır. Çocukluk yaş grubunda genellikle konjenital tip I, II ve V hiperlipidemilere bağlıdır. Erişkinlerde ise alkolizm, obezite ve kontrolsüz diyabete bağlı sekonder hipertrigliseridemilerde görülür (9). HTİP yapabilen durumlar Tablo-2'de verilmiştir.

PRİMER HİPERTRİGLİSERİDEMİ

Serum TG değeri 500 mg/dL veya üzerindeyse primer hipertrigliseridemiler araştırılmalıdır (10). Serum TG düzeyine göre hipertrigliseridemi sınıflaması Tablo 3'te verilmiştir. Frederickson sınıflamasına göre (Tablo 4) primer hipertrigliseridemiler 5 gruba ayrılır. Tip I, IV ve V yüksek TG düzeyinin görüldüğü ve akut pankreatit riskinin arttığı ailesel hipertrigliseridemilerdir. Tip I ve V'te predispozan bir faktör olmaksızın akut pankreatit görülürken, tip IV'te TG düzeyini arttıran bir faktörün daha olması gerekir.

Tip I hiperlipidemi; LPL aktivitesi azalmıştır ya da yoktur. Çok daha nadir olarak aktivatör Apo C-II'nin yokluğu sebep olur. Her iki durum da otozomal resesif geçişlidir ve 1/1.000.000 sıklıkta görülür. Şilomikron ve VLDL hidrolizi olmaz ve plazmada birikir. Açlık plazma TG düzeyleri 1.000 mg/dL'nin üzerindedir. Özellikle yemek sonrası plazma TG yüksekliği belirgindir (>10.000 mg/dL). Hastanın plazması bir gece buzdolabında bekletildiğinde süte benzer bir krema oluşur. Tekrarlayan pankreatit ve erüptif ksantomlarla karak-

Tablo 3. Trigliserid düzeyine göre derecelendirme (II)

Hipertrigliserideminin sınıflandırılması	
Trigliserid Düzeyi	Derecesi
<150	Normal
150-199	Hafif
200-999	İlımlı yüksek
1.000-1.999	Yüksek
>2.000	Çok yüksek

Tablo 4. Fredrickson sınıflamasına göre ailesel hiperlipidemiler

Primer lipoprotein bozukları Fredrickson sınıflaması			
Tip	Artmış Lipoprotein	Kolesterol	Trigliserit
I	Şilomikron	↑ veya N	↑ ↑
IIa	LDL	↑	N
IIb	LDL, VLDL	↑	↑
III	β VLDL	↑	↑
IV	VLDL	↑ veya N	↑ ↑
V	VLDL, Şilomikron	↑ veya N	↑ ↑

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein. VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein. N: Normal.

terize bir hastalıktır. Ağır hipertrigliseridemili hastalarda kseroftalmi, hepatosplenomegali, lipemia retinalis ve nörolojik semptomlar görülebilir.

TİP IV hiperlipidemi; Metabolik defekt VLDL'nin karaciğer tarafından fazla yapılmasıdır. Genetik nedeni bilinmemektedir. Korneal arkus, ksantoma ksantelezma gibi tipik klinik bulgular (İleride değinilecek) yoktur. Erişkin çağa kadar genellikle bulgu vermez. Trigliseridlerin açlık plazma konsantrasyonları 200-500 mg/dL arasındadır. Yemek sonrası plazma trigliseridleri 1.000 mg /dL'yi aşabilir. Bu hastalarda alkol alımı hipertrigliserideminin güçlü bir uyarıcısıdır. Koroner arter hastalığı ile ilişkisi tip IIb kadar güçlü değildir. Rutin inceleme sırasında TG düzeyi yüksekliği tesadüfen tespit edilir.

Tip V hiperlipidemi; Hem LPL aktivitesi düşük hem de şilomikron ve VLDL sentezi artmıştır. Şilomikron ve VLDL klirensinde azalma vardır. Biyokimyasal olarak daha çok tip IV hiperlipidemiye benzer. Genetik olarak tip IV'ten farklıdır. VLDL karaciğer tarafından fazla yapıldığından sonuç olarak ağır hipertrigliseridemi ortaya çıkar. Familyal olabileceği gibi sekonder olarak da görülebilir (obezite, diabet, alkol, ilaçlar).

Apo-2 eksikliği ve lipoprotein lipaz eksikliği; birbirine benzer iki klinik durum olduğundan aynı başlık altında değerlendirilmektedir (12). İkisi de otozomal resesif kalıtıma sahip olduklarından aile öyküsü genellikle bulunmaz. TG'den zengin lipoproteinin masif birikimi akut pankreatit dahil bir takım klinik bulgularla ortaya çıkabilir. Hepatosplenomegali sık bir bulgudur. Tekrarlayan epigastrik ağrı ve pankreatit atakları görülür. Bu bozukluklar genellikle çocukluk çağına özel olmakla birlikte, görülme yaşı orta yaşlara kadar uzayabilmektedir. Bu hastalar genellikle non-obez olup, normal karbonhidrat metabolizmasına sahiptirler. Hastalarda orta

düzeyde artmış VLDL düzeyi yanında, azalmış LDL ve HDL düzeyi söz konusudur (12).

SEKONDER HİPERTRİGLİSERİDEMİLER

- **Diabet:** Sekonder hipertrigliseridemisi olan hastaların 1/3'te görülür ve insülinin TG'den zengin lipoproteinlerin yapımında ve plazmadan temizlenmesinde oynadığı önemli role bağlıdır. Tip I diyabette insülin eksikliği ve kötü glisemi kontrolü plazma TG ve Apo B seviyelerinin artışı başlıca periferik dokuları ve karaciğeri etkiler. Periferik dokularda insülinin eksikliği, bozulmuş LPL aktivitesi ve trigliseritten zengin partiküllerin plazmadan temizlenmesinin bozulması ile sonuçlanır. İnsülin eksikliği lipolizde artışa neden olur bu da karaciğere yağ asidi girişini artırır. Karaciğerde yağ asitlerinin artışı TG ve VLDL yapımını artırır. Tip-1 diyabetes mellitusta diyabetik lipemide (şilomikronemi sendromu da denir) 2.000 mg/dL'nin üzerinde serum TG düzeyleri olabilir. Tip 2 diyabetes mellitusta orta düzeyde hipertrigliseridemi vardır; total kolesterol ve LDL kolesterol yüksek bulunur (13). Bunlardaki aşırı hipertrigliseridemi, LPL aktivatörü olan insülinin eksiklik derecesi ile paralellik gösterir.
- **Alkol,** sekonder hipertrigliseridemisinin bir başka nedenidir. Yüksek miktarda alkol kullanımı TG metabolizmasını önemli ölçüde etkiler. Alkol karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu baskılar ve yapımını artırır. Bu değişiklikler artmış TG düzeyleri, yağlı karaciğer ve artmış VLDL yapımına yol açar. Bununla birlikte alkol altta yatan genetik veya sekonder hiperlipidemiye ağırlaştırabilir.
- **Tiroid** hormonlarındaki değişiklikler plazma lipid metabolizmasında önemli etkilere yol açabilir. Hipotiroidi de

hipertrigliseridemiye ve akut pankreatite neden olduğu gösterilmiş bir hastalıktır. Primer hipotiroidizmde en sık tip-IIa dislipidemi görülür. Sekonder hipotiroidizmde ise tip-IIb hiperlipidemi görülür (14).

- **Östrojen** içeren hormon replasman tedavileri ve tomoksifen serum TG seviyesini artırır. Bu nedenle hormon replasman tedavisi TG düzeyi 500 mg/dL'nin üzerinde olan bayanlara önerilmez (15).
- **Bazı ilaçlar** direkt etkiyle ya da TG düzeyini arttırmak suretiyle dolaylı olarak pankreatite neden olabilirler. Klorfen, proteaz inhibitörleri, antiretroviral ajanlar, olanzapin, mirtazapin, retinoidler, diüretikler ve beta-bloker grubu ilaçlar hipertrigliseridemi ile ilişkili ilaçlardır. Pankreatit ile ilişkilendirilen diğer ilaçlar Tablo 5'te topluca verilmiştir.
- Gebelik de nadiren akut pankreatite yol açabilen bir durumdur. Gebeliğin indüklediği hipertrigliseridemi, gebe-

lik boyunca görülen akut pankreatitin %56'sından sorumludur (17).

Trigliserid düzeyi gebelikte artabilir ve özellikle üçüncü trimesterde en üst düzeye ulaşsa da, 300 mg/dL'nin üzerini çok nadiren geçer. Çoğu vakada ailesel dislipidemi vardır, fakat genetik ve ailesel yatkınlığı olmayan gebelerde de pankreatit vakaları bildirilmiştir (18).

KLİNİK PREZANTASYON

Hipertrigliseridemi akut pankreatitin bilinen bir nedeni olmasına rağmen çoğunlukla gözden kaçmaktadır. Bu durum ailesel hiperlipidemilerin çok nadir görüldüğü algısından kaynaklanabilir ama diyabet, obezite, alkol kullanımı gibi sekonder hipertrigliseridemi nedenlerinin toplumda oldukça sık görüldüğü unutulmamalıdır. Akut pankreatit ile gelen olgular sekonder trigliseridemi yönünden iyi sorgulanmalıdır. Hastanın anamnezinde kötü kontrollü diyabet, alkolizm, obezite, gebelik, daha önce pankreatit geçirme, özellikleri varsa akla HTİP tanısı gelmelidir (19).

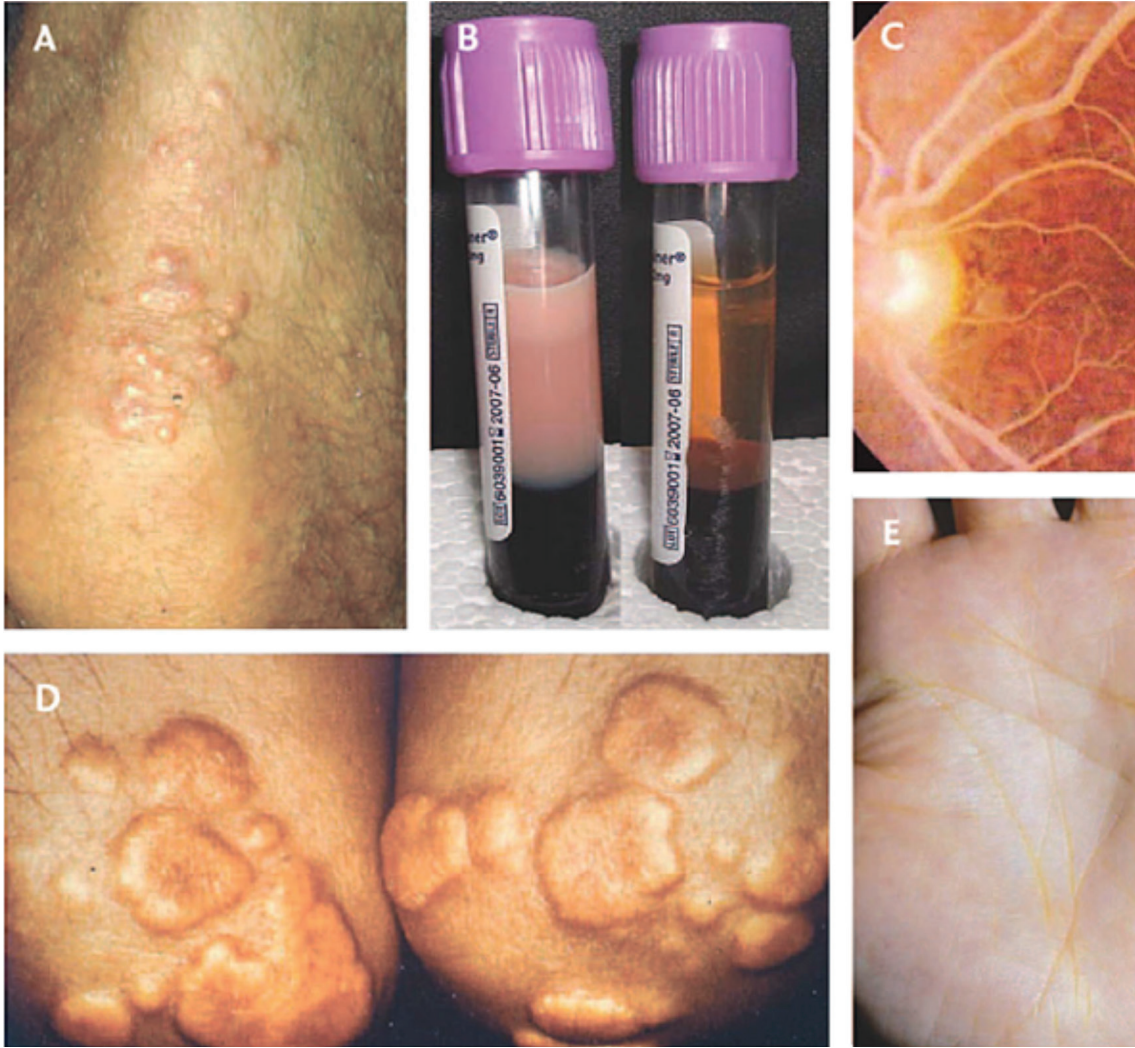
TG düzeyi 500 mg/dL'nin üzerinde ise akut pankreatit riski vardır, ancak özellikle 1.000 mg/dL ve üzerindeki düzeylerde görülme sıklığı çok daha yüksektir (20,21). Tüm akut pankreatit vakalarının yaklaşık %30'unda hafif ve ılımlı TG yüksekliği görülürken; hipertrigliseridemik pankreatit tüm olguların %2 ile %4'ü arasında görülür (22). Dolayısıyla tanıyı koymadan önce diğer nedenler ekarte edilmelidir.

Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitin klinik prezentasyon şekli diğer sebeplere bağlı akut pankreatitlerden farklı değildir. Akut pankreatitte en sık görülen semptom karın ağrısıdır. Ağrı tipik olarak epigastrik veya sağ üst kadranda olur, visseral tipte yani künttür, sırta ve göğüse doğru yayılır. Ağrıya sıklıkla bulantı ve kusma eşlik eder. Paralitik ileus, sarılık, iştahsızlık, ateş görülebilir. Şiddetli olgularda fasyal alanlara kanama sonucu sırtın iki yanında (Grey-Turner belirtisi) ve göbek çevresinde (Cullen belirtisi) ekimozlara rastlanabilir. Ağrının şiddeti ve lokalizasyonu pankreatitin şiddeti ile korele değildir (4).

Hipertrigliseridemiye düşündürülen spesifik fizik muayene bulguları erüptif ksantomlar (Şekil 4 A, D, E), lipemia retinalis (Şekil 4 C) hızlı tanı koymada yardımcı olabilir. Bununla birlikte akut pankreatit olgusundaki süt görümlü plazma (Şekil 4 B) pankreatitin hipertrigliseridemiyle ilişkili olduğunu kolayca gösterebilir.

Tablo 5. Akut pankreatit ile ilişkili ilaçlar (16)

Kesinlikle ilişkili olanlar
• Azatioprin • Klorotiazid • Östrojenler • Furosemid • Sulfonamidler • Tetrasiklin • Valproat • Pentamidin
Muhtemel ilişkili olanlar
• L-Asparaginaz • Kortikosteroidler • Etakrinik asit • Fenformin
İlişkili olduğu düşünülenler
• Amfetamin • Kolestiramin • Propoksifen • İndometazin • İzoniazid • Merkaptopürin • Opiadlar • Rifampisin • Salisilatlar • Simetidin • Asetaminofen



Şekil 4. Hipertrigliseridemi ile ilişkili erüptif ksantomlar (A,D,E), lipemia retinalis (C), süt renginde plazma (B) (23)

- Erüptif ksantomlara olguların yarısında rastlanır ve özellikle kalça, kol ve bacak ekstansör yüzlerinde küçük sarı papüller şeklinde görülür (Şekil 4 A,D,E).
- Lipemia retinalis, retinanın sarı- turuncu renkte ve damarların süt renginde görülmesi ile karakterizedir (Şekil 4 C).
- Süt rengi plazma şiddetli hipertrigliseridemide görülür. Hastanın plazması bir gece buzdolabında bekletildiğinde süte benzer bir krema oluşur (Şekil 4 B).

TG düzeylerinin 2.000 mg/L'nin üzerini aştığı durumlarda şilomikronemi sendromu ile ilişkili nörolojik bulgular (irritabilite, hafıza kaybı, demans) görülebilir (24).

Akut pankreatit, pankreasta başlamasına rağmen, sitokin, toksin ve hidrolitik enzimlerin salınmasıyla sistemik ve me-

tabolik bozuklukların oluşmasına ve başka hastalıkların gelişmesine neden olur (25).

Ölümlerin %60'ı ilk haftadadır ve nedeni çoğunlukla pulmoner komplikasyonlardır. Daha sonraki günlerde kaybedilen hastalarda ise sepsis ön plandadır (26). Bu nedenle dinamik bir hastalık olan pankreatit Atlanta 2013 sınıflamasında bir biriyle örtüşen iki faza ayrılmıştır (Tablo 6). Genellikle bir hafta süren erken faz ve bunu takip eden bir hafta sonra başlayan ve haftalar ve aylarca sürebilen geç faz (27).

Akut pankreatit şiddetine göre Atlanta 2013 sınıflamasında hafif, ılımlı ve şiddetli olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (Tablo 7). Buna göre mortalite hafif pankreatitte sıfıra yakinken (28), ılımlı şiddetli pankreatitte mortalite %30'a ulaşmaktadır (29). Klinik seyir açısından HTİP diğer sebeplere bağlı pank-

Tablo 6. Akut pankreatit fazları (27)

Erken faz
• İlk bir hafta, bazen 2. haftaya sarkar
• Sitokin kaskadı aktive olur, SIRS gelişebilir
• Organ yetmezliği ve akut panreatit ciddiyeti belli olur
Geç faz
• Bir hafta sonra başlar, haftalar aylar sürebilir.
• Genellikle SIRS'in yol açtığı inflamasyon bulguları ve lokal komplikasyonların varlığı ile karakterizedir

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu.

Tablo 7. Akut pankreatitte şiddet sınıflaması (27)

Hafif akut pankreatit
• Organ yetmezliği yok
• Lokal komplikasyon yok
İlimli (orta şiddetli) pankreatit
• 48 saatten kısa süren ve düzelen organ yetmezliği ve lokal-sistemik komplikasyon varlığı
Şiddetli pankreatit
• 48 saatten uzun süren organ yetmezliği ve lokal-sistemik komplikasyon varlığı

reatitlerle karşılaştırıldığında daha ciddidir ve komplikasyon oranı daha yüksektir ancak mortalite açısından anlamlı fark yoktur (5,30). Kontrastlı tomografi veya magnetik rezonans komplikasyonları değerlendirmek amacıyla hastaneye yatıştan sonraki ilk 48-72 saatte çekilmelidir (5).

TEDAVİ

Akut pankreatitin tedavisi agresif hidrasyon, analjezi, elektrolit imbalansının düzeltilmesi ve potansiyel nedene yönelik tedaviden (trigliserid düşürücü tedaviler) oluşur. Serum trigliserid düzeyini düşürmek için insülin, heparin, anti-hipertrigliseridemik ilaçlar ve terapötik plazmaferez kullanılabilir.

1. Konvansiyonel Tedaviler

Sıvı replasmanı: Akut pankreatitte 3. boşluğa sıvı kaçağı olduğu için ilk 12-24 saat içindeki agresif sıvı replasmanının mortalite ve morbititeyi azalttığı bildirilmiştir (31). Agresif hidrasyon kardiyovasküler, renal ve diğer komorbid durumlar dışında saatte 250-500 ml izotonik kristaloid solüsyonlarla (Serum fizyolojik, ringer laktat) yapılır (31). Sıvı replasmanında ringer laktat, izotonik kristaloidlere tercih edilmelidir. Ringer laktat, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)

insidansını azaltmada izotonik kristaloidlerden daha başarılıdır (32). Sıvı replasmanının yeterliliği özellikle ilk 24-48 saat boyunca her altı saatte bir tekrar değerlendirilmelidir. Sıvı miktarı klinik duruma, serum hematokrit ve kan üre azotu (BUN) değerine göre ayarlanır. Yeterli bir sıvı replasmanı ile vital bulgular stabilleşir (amaç ortalama arteriyel basıncı 65-85 mm/Hg, nabızı ise 120/dk'nın altında tutmaktır), hematokrit ve BUN azalır. Özellikle BUN sıvı replasmanını değerlendirmede en önemli belirteçtir. BUN seviyesi aynı kalmışsa veya artmışsa sıvı replasmanı artırılmalıdır (31).

Ağrı tedavisi: Akut pankreatit tedavisinin önemli bir bölümü de ağrı tedavisidir. Kontrol altına alınmazsa santral sinir sisteminin uyarılmasıyla pankreatik sekresyonları artırır, hemodinamiyi daha da bozar. Yeterli bir sıvı replasmanı ile ağrı azalır. Sıvı replasmanına rağmen ağrı hala devam ediyorsa opiyat analjezikleri güvenle kullanılabilir. Morfin ve benzeri opiyat türevleri Oddi sfinkterinde basıncı arttırdığı için meperidin tercih edilmelidir (33).

Antibiyotik tedavisi: Antibiyotik tedavisi kolanjit, bakteriyemi, pnömoni gibi ekstrapankreatik enfeksiyon varlığında kullanılır. Eğer enfeksiyon kaynağı belli değilse antibiyotik

kullanılmaz. Ağır pankreatit durumunda bile profilaktik antibiyotik kullanılması önerilmez. Steril nekrotizan pankreatitli hastalarda da enfekte nekrozun gelişmesini önlemek için profilaktik antibiyotik kullanılmamalıdır. Enfekte nekroz tesbit edilirse pankreas dokusuna geçişi iyi olan karbapenemler, kinolonlar veya metronidazol kullanılabilir (31).

Beslenme: Akut pankreatitte ortaya çıkan artmış protein katabolizması, lipoliz ve glukoz intoleransı ile karakterize hipermetabolik durum ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu sonucu yüksek oranda katabolik stres durumu meydana gelir (34). Bu nedenle beslenmenin temel prensipi yeterli nütrisyon desteğini ve bu şekilde pozitif azot dengesini sağlamak, inflamatuvar yanıtı kontrol altına almak ve normal vücut fonksiyonlarını korumaktır. Bunun yanında da aşırı beslenme gibi iatrojenik komplikasyonlardan kaçınmak önemlidir (35). Bu duruma özellikle ağır pankreatitte dikkat edilmelidir çünkü, hafif-orta derecede pankreatitin nütrisyonel durum ve metabolizma üzerine fazla bir etkisi olmamakta ve hastalar genellikle 3-7 gün içinde normal beslenmeye geçebilmektedir.

Akut pankreatitte genellikle oral beslenmeye tekrar ne zaman geçileceğinin belirlenmesi de zordur. Erkenden oral beslenmeye geçilmesinin en sık görülen zararlı etkisi çok merkezli bir çalışmada hastaların %21'inde saptanan semptomların ağırlaşmasıdır (36). Bunun sonucu olarak ortaya çıkan relaps hastanede kalış süresini uzatmakta ve hastalığın gidişini etkilemektedir.

Hafif pankreatitte sıvı ve elektrolitler başlangıçta parenteral olarak verilmeli, ağrı kesilince ve amilaz - lipaz değerleri düşmeye başlayınca hemen oral beslenmeye geçilmelidir (37).

Ağır pankreatitte de tüp ile beslenmeden oral beslenmeye geçiş mümkün olduğu kadar erken ve kademeli olmalıdır ve klinik durum ile birlikte hastalığın gidişine göre belirlenmelidir (35). Hastanın 24-48 saat ağrısız zamanının olması ve amilaz-lipaz değerlerinin normale doğru düşmeye başlaması oral beslenmeye geçişte önemlidir (38).

Şiddetli pankreatiti olan hastalar ise şiddetli karın ağrısı ve ileus nedeniyle hastaneye yatışından sonra bir müddet oral beslenmeyi tolere edemezler. Bu hastalar sistemik inflamatuvar cevabın arttırdığı katabolizmanın neden olduğu doku hasarının onarımı için nütrisyonel desteğe ihtiyaç duyarlar. Total parenteral nütrisyon (TPN) özellikle şiddetli pankreatiti

olan hastalarda oral alım başlayana kadar ideal beslenme tedavisidir. Bununla birlikte, akut pankreatitte lipid emülsiyonlarının intravenöz olarak verilir verilmeyeceği en fazla tartışılan konulardan birisidir. Yapılan pek çok klinik çalışmada intravenöz yağ infüzyonunun ekzokrin pankreas sekresyonunu uyarmadığı ve hastalığın şiddetini artırmadığı bildirilmiştir (39). Silberman ve arkadaşları, yaptıkları retrospektif bir çalışmada lipid bazlı parenteral beslenmenin serum lipid ve amilaz konsantrasyonunu önemli derecede etkilemediğini, beslenme göstergelerinin ise ya değişmediğini ya da düzeldiğini belirtmişlerdir. Hipertrigliseridemik akut pankreatitli hastalarda lipid fraksiyonları değiştirilerek (Bitkisel kaynaklı yağlar tercih edilir) yağ emülsiyonları intravenöz olarak kullanılabilir. Javier Mateu-de Antonio ve arkadaşları ılımlı hipertrigliseridemisi olan ($\geq 250-400$ mg/dL) ve parenteral beslenen hastalarda miks kaynaklı lipid içeriğine sahip TPN yerine zeytin yağ bazlı lipid içeren TPN kullanmışlar ve bu yolla TG düzeyinde 70 mg/dl'ye varan düşüş sağlamışlar (40).

TPN sepsis, lokal apse, lokalize hematoma, pnömotoraks, venöz tromboz, hava embolisi gibi direkt komplikasyonların yanı sıra böbrek, kemik, karaciğer ve safra yollarında metabolik anormallikler gibi indirekt komplikasyonlara da neden olabilir. TPN verilen şiddetli pankreatitli hastalarda pankreatik enfeksiyon, multiorgan yetmezliği ve mortalite enteral beslenen hastalara göre daha fazladır (30).

Hipertrigliseridemideki beslenme hafif, ılımlı yüksek ve çok yüksek trigliseridemide farklılık gösterir. Daha önce bahsedildiği gibi vücuttaki trigliseridler şilomikron (intestinal lipid taşınımı) veya VLDL'den (hepatik lipid taşınımı) kaynaklanmaktadır. Şilomikron emildikten sonra hızla metabolize edilir ve içindeki TG yağ dokusuna geçer. Bu nedenle ölçülen açlık trigliseridinin kaynağı karaciğerdir. Karaciğerde TG iki yolla sentezlenir.

1. Adipoz dokudaki lipidlerin lipolizi

2. Karbonhidratlardan denova TG sentezi

Bu nedenle ılımlı hipertrigliseridemide karbonhidrat alımı azaltılmalıdır. Özellikle yüksek glisemik indeksine sahip ve yüksek fruktoz içeren gıdalardan kaçınılmalıdır. Diyetle alınan yağ plazma açlık TG düzeyini yükseltmez. Hatta düşük yağlı diyetle beslenmek TG sentezini artırabilir.

Yüksek hipertrigliserimide (>500 mg/dl) şilomikronların plazmadan uzaklaştırılması yavaşlamıştır. Dolayısıyla diyetle alınan yağ plazma TG düzeyini artırır. Günlük lipit alımı 25 ile 40 gramla sınırlandırılmalı ve zeytin ve fındık yağı gibi bitkisel kaynaklı olmalıdır.

Akut pankreatitte nütrisyonel desteğin nasıl olması gerektiği Tablo 8'de görüldüğü gibi özetlenmiştir.

2. Spesifik Tedaviler

Hipertrigliseridemi zemininde gelişen akut pankreatit olgularında standardize edilmiş bir tedavi stratejisi olmamakla birlikte LPL aktivitesini arttırmaya dayalı insülin ve heparin kombinasyonundan oluşan protokoller başarıyla kullanılmıştır. Mao ve arkadaşları yaptıkları bir çalışma sonucunda, hipertrigliseridemi zeminli 32 şiddetli akut pankreatit olgusunda beş basamaklı sistematik bir tedavi stratejisini uygulanabilir bir tedavi rejimi olarak literatüre sunmuşlardır (41). "Penta association therapy" olarak adlandırdıkları rejimde kanın pürifiye edilmesi (trigliseridlerin emilimi ve aferez), antihiperlipidemik ajanlar (fluvastatin), düşük molekül ağırlıklı heparin, insülin ve karna topikal pixiao (geleneksel bir çeşit Çin ilacı) uygulaması şeklinde beş basamak bulunmaktadır. Bu tedavinin akut pankreatitin erken döneminde %80'lik başarı ile etkili olduğu bildirilmiştir.

Aferez: Hastanın ya da gönüllü vericinin kanının, tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile bir veya birden fazla bileşenine ayrıldığı ve kalanın ekstrakorporel bir tedavi ile veya tedavisiz geriye döndürüldüğü veya ayrıştırılan bileşenin değiştirildiği bir işlemdir.

Terapötik plazmaferez (TPE) ise hastanın kan plazmasının tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile diğer kan bileşenlerinden ayrıldığı, plazmanın uzaklaştırıldığı veya işlenmek sureti ile içerisinden bir takım bileşenlerin uzaklaştırıldığı ve hastaya geri verildiği, gerektiğinde yerine kolloid solüsyonu (albumin ve/veya plazma) gibi değişim sıvısı ya da kristalloid/kolloid solüsyonu birleşiminin verildiği afereze dayalı bütün

işlemleri kapsayan genel bir terimdir.

Amerikan Aferez Derneği 2010 yılı kılavuzu HTİP için aferezi kategori 3 öneri olarak sunmaktadır. Ağır hipertrigliseridemi de yüksek plazma lipazı (normalin üç katından fazla) da eşlik ediyorsa çok fazla serbest yağ asidi oluşur ve bu yağ asitleri hem akut pankreatite neden olarak hem de TLR2 ve TLR4 reseptörlerini aktive ederek komplike sistemik inflamasyonlara neden olabilir. Bu da trigliseridin plazmadan plazma exchange tedavisi ile hızlı temizlenmesinin inflamasyonu azaltmasını açıklar. Tek bir plazma exchange seansı TG düzeyini %70 azaltır ki bu da klinik tabloyu düzelterek %40-80 hastada iyileşme sağlar (42-44).

Plazmaferez ile sadece TG'ler uzaklaştırılmaz, bunun yanında patogeneze önemli rol olan proinflamatuvar sitokinler, adezyon molekülleri de uzaklaştırılır. Aferezin ayrıca insülin duyarlılığını arttırdığı ve glisemik kontrolü iyileştirdiği gösterilmiştir (45). Bu da tedavide ek yarar sağlar. Aferez işlemi sonrasında hedef TG düzeyi 500 mg/dL'nin altındır. Eğer trigliserid düzeyi 500 mg/dL üzerinde ise işlem tekrarlanır.

Çift membran filtrasyonu tekniği plazma değişimi ile karşılaştırıldığında serum trigliserid düzeyini azaltmada daha az etkilidir (46). Yeh ve arkadaşları çift membran tekniğindeki por filtrelerin trigliseridlerce tıkanıldığını ortaya koymuştur. Taze donmuş plazma (TDP) ile sıvı replasmanı ek lipaz ve apolipoprotein ile potansiyel fayda sağlar fakat albumin ile kesin karşılaştırma henüz yapılmamıştır. Bunu yanında donör plazma kullanımı transfüzyon ilişkili alerjik reaksiyon veya enfeksiyon riski de taşır. HTİP ve şiddetli hipertrigliseridemi tedavisinde aferez ile ilgili bazı çalışmalar ve sonuçları Tablo 9 ve 10'da toplu olarak verilmiştir.

TPE görece olarak güvenli olup birkaç komplikasyonu vardır. En sık komplikasyonlar ürtiker, (0.7%-12%), paresteziler (1.5%-9%), titreme, baş ağrısı (0.3%-5%), hipotansiyon (0.4%-4.2%), kas krampları (0.4%-2.5%) ve kateter ilişkili sorunlar (0.08%-4%) olarak sayılabilir.

Tablo 8. Akut pankreatitte ESPEN (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) beslenme önerileri (35)

Enerji : 25-35 kcal/kg/gün	Karbonhidrat : 3-6 g/kg/gün (hedef serum glukoz düzeyi <180 mg/dl)
Protein: 1.2-1.5 g/kg/gün	Lipid 2 g/kg/gün (hedef serum trigliserid düzeyi <216 mg)

Tablo 9. Hipertrigliseridemik akut pankreatit tedavisinde aferezi kullanan yayınlanmış çalışmalar ve sonuçları

Çalışma	Çalışmaya Katılan Hasta Sayısı	İyileşen Hasta Sayısı	Mortalite
Chen ve arkadaşları (47)	20	20	0
Yeh ve arkadaşları (48)	17	13	4
Kyriakidis ve arkadaşları (49)	10	9	1
Kadikoylu ve arkadaşları (50)	7	7	0
Lennertz ve arkadaşları (51)	5	5	0

Tablo 10. Şiddetli hipertrigliseridemi tedavisinde afferezi kullanan çalışmalar ve sonuçları

Çalışma	Hasta Sayısı	Plazma Değişim Metodları	Trigliserit Düzeyindeki Azalma
Stefanutti ve arkadaşları (52)	17	Albümin	%61 kadar
Yeh ve arkadaşları (48)	18	TDP ve albümin, Çift membran filitasyon	İlk kürde %66 ikinci kürde %83 kadar
Yeh ve arkadaşları (46)	17	TDP ve albümin	Anlamlı azalma
Gubensek ve arkadaşları (53)	50	Albümin	Anlamlı azalma
Kyriakidis ve arkadaşları (49)	10	TDP	%62 kadar

TDP: Taze donmuş plazma

Aferez için endikasyonun konması ve zamanlaması için daha birçok araştırmaya gerek duyulmaktadır. Bunun yanında hipertrigliseridemik pankreatitte erken tedavi daha faydalı olacaktır. Özellikle serum trigliserid düzeyi 1.000 mg/dL'nin üzerinde, lipaz düzeyi normalin 3 katından yüksekse, laktik asidoz varsa ve hipokalsemi eşlik ediyorsa veya organ disfonksiyonu bulguları varsa ve afereze engel bir durum yoksa acil aferez önerilir (2). Özet olarak hipertrigliserid düzeyini azaltmada aferez pankreas hasarı için potansiyel tetikleyicileri ortadan kaldırmada etkili bir tedavi yöntemidir. Ama aferezin akut pankreatit komplikasyonları, hastanede kalış süresi ve mortalite üzerine etkileri ile ilgili net bilgi bulunmamaktadır.

İnsülin ve heparin: LPL kas ve yağ dokusunun kapiller endotelinde bulunur ve trigliseridleri serbest yağ asitlerine parçalar. HTİP'te tedavinin amacı serum TG düzeyini düşürmek ve sistemik inflamatuvar yanıtı baskılamaktır. Heparin ve insülin LPL aktivitesini stimüle ederek şilomikron degradasyonunu hızlandırmakta, böylelikle serbest yağ asitlerinin asiner hücrelerine olan toksik etkisini azaltmaktadır (54).

- **İnsülin:** HTİP tedavisinde insülinin üç etkisi vardır;
 1. İnsülin LPL aktivitesini artırır
 2. Hormon sensitif lipazı inhibe eder
 3. Kan şekerini düşürür

LPL şilomikron ve VLDL metabolizmasını hızlandırarak trigliseridleri serbest yağ asitlerine ve gliserole parçalar. Hormon sensitif lipaz da daha önce değinildiği gibi adipoz dokudan TG ve serbest yağ asitlerinin serbestleşmesine neden olur. HTİP sıklıkla kontrolsüz diyabetli hastalarda görülür. İnsülin hem trigliseridi hem de kan şekerini düşürür. HTİP tedavisinde insülin, aferez imkanı olmadığı, hastanın aferezi tolere edemediği veya serum kan şekerinin 500 mg/dL'nin üzerinde olduğu durumlarda tercih edilir. Tedavide intravenöz insülin subkutan insülininden daha etkilidir (55). Sıklıkla intravenöz regüler insülin %5 dekstroz içinde 0.1-0.3 ünite/kg/gün şeklinde başlanır. Tedavide kan şekerini 150 ile 200 mg/dL arasında tutmak hedeflenir. Kan şekeri 4 saatte bir, TG düzeyi 12-24 saatte bir ölçülür. TG düzeyi 500 mg/dL altına düştüğünde insülin infüzyonu kesilir.

- **Heparin,** iki yolla pankreastaki inflamasyonu azaltır.

1. LPL aktivitesini stimüle eder.
2. İnflamasyonla tetiklenen trombüs oluşumunu azaltır.

İnflamasyonun tetiklediği trombüs oluşumu nedeniyle pankreatik dokuda mikrosirkülasyon bozulur, pankreatit bu nedenle nekrotizan forma geçebilir. Damarların trombotik materyal ile tıkanması akut pankreatit patogenezi ve progresyonun ana faktörlerlerindendir. Heparin trombüs aktivi-

tesini ve trombüs oluşumunu azaltarak bu döngünün erken basamaklarını inhibe eder (56). Tedavide 5.000 ünite günde iki kez, intravenöz insülin ile birlikte kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda düşük moleküllü heparin standart heparin kadar etkili bulunmuştur (57). Heparinin insülin ile kombine kullanımı tedavide başarılı sonuçlar verse de heparin tedavisinin bazı dezavantajları da vardır. Heparin başlangıçta plazma LPL düzeyini artırır, böylece trigliseridler hızla serbest yağ asitlerine parçalanır, bu da pankreatitin daha da kötüleşmesine neden olabilir. Ayrıca heparin kanama riskini artırır.

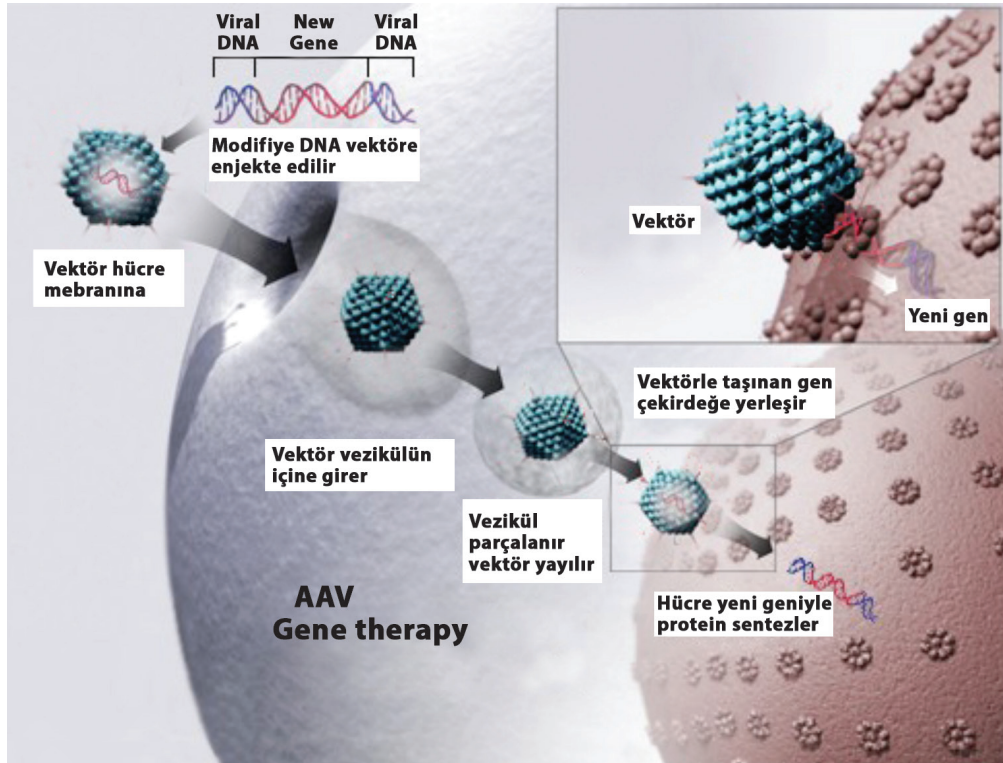
Anti hiperlipidemik ilaçlar: HTİP tedavisinde hasta tolere ettiği zaman adjuvan terapi olarak kullanılabilir. Bu amaçla fibratlar ilk tercih edilecek ilaçlardır. Fibratlar karaciğerden VLDL sekresyonunu azaltarak ve LPL aktivitesini artırarak TG düzeyini düşürürler. HMG-COA inhibitörü statinlerin TG düşürücü etkisi daha azdır. Fibrat ile kontrol edilemeyen hipertrigliseridemide ek ilaç olarak kullanılırlar. Fibratlar genellikle iyi tolere edilirler ama statin ile birlikte kullanıldığında miyopati veya rabdomiyoliz riski açısından dikkatli olunmalıdır. Bu risk gemfibrozil gibi eski versiyon fibratlarda daha yüksek iken fenofibrat gibi yeni nesil ajanlarda daha azdır. Di-

rençli olgularda nikotinik asit, omega 3 yağ asidi de tedaviye eklenebilir.

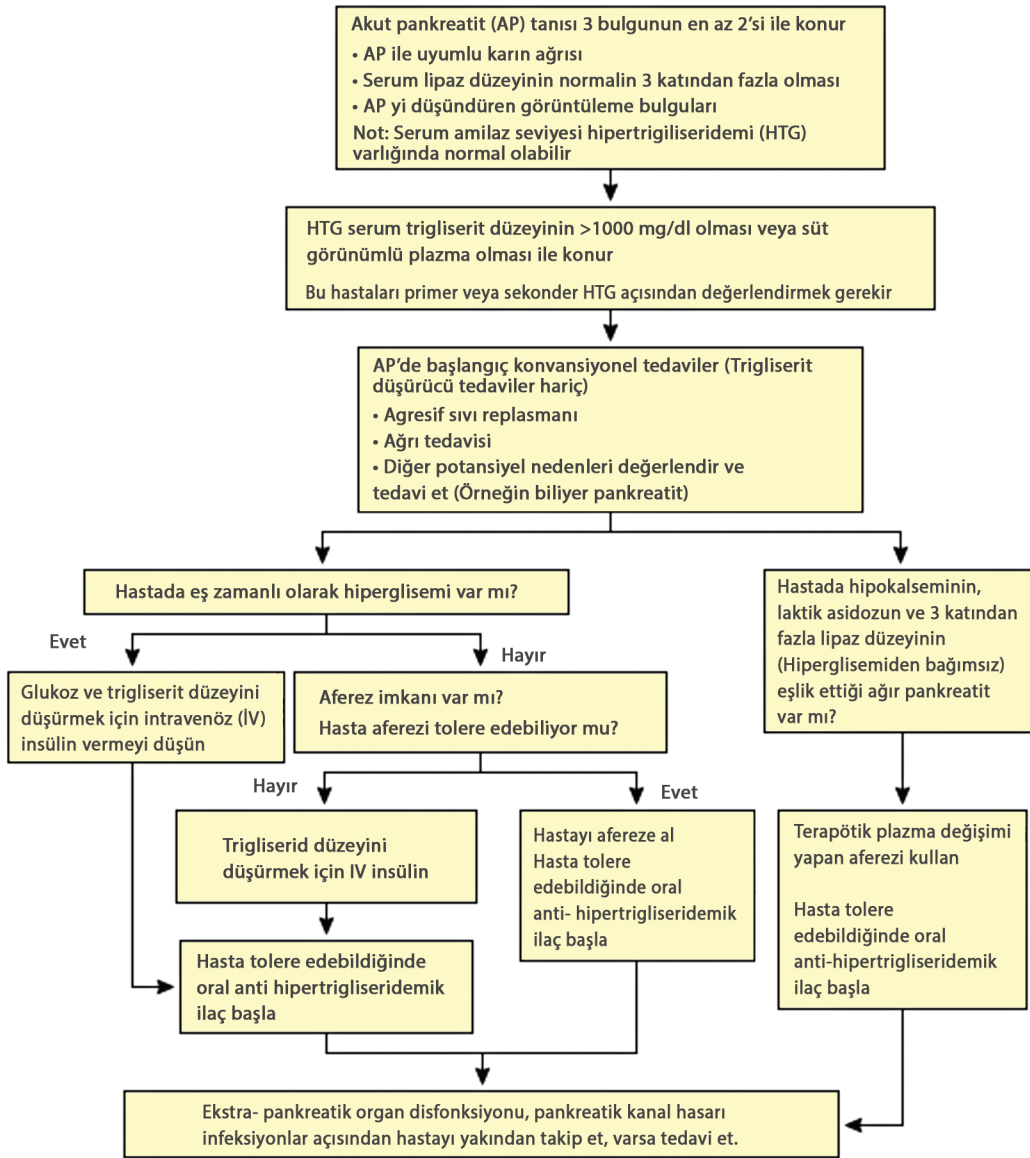
Uzun dönem tedavi: Akut pankreatit rekürrensini önlemek için, yağ kısıtlı ve glisemik indeksi düşük karbonhidrat içeren diyet, kilo vermek ve oral antihiperlipidemik ilaçlar gibi yöntemlerin yanında komplike olgularda periyodik afe-rez de kullanılabilir.

Hamilelikte HTİP tedavisine yaklaşım hamile olmayan hastalarla aynıdır. Aferez, intravenöz insülin, heparin ve fibratlar (Gemfibrozil) kullanılabilir.

Yeni tedaviler; *Alipogene tiparvec* (piyasa ismi *Glybera*) LPL eksikliğine bağlı şiddetli pankreatit tedavisinde umut vadeden gen tedavisidir (58). İntak insan LPL genin kopyası adeno virüs (adeno-associated virus serotype 1 (AAV1) aracılığıyla insana verildi. Alipogene tiparvec'e 2012 Temmuz ayında Avrupa İlaç Ajansı tarafından kullanım onayı verilmiştir. Hem Avrupa hem de ABD'de rekombinat gen terapisi alanında onay alan ilk ilaçtır (59). LPL eksikliği, şiddetli hipertrigliseridemisi olan ve tekrarlayan pankreatit öyküsü olan 14 hastayı içeren küçük bir çalışmada bu tedavi ile trigliserid seviyesinin düştüğü görülmüştür (60).



Şekil 5. LPL eksikliğinde kullanılan rekombinant gen terapisi



Şekil 6. Hipertrigliseridemisinin indüklediği akut pankreatit tedavisi (6l)

ÖNERİLER:

- Hipertrigliseridemi akut non-biliyer pankreatitin önemli, ancak sıklıkla gözardı edilebilen bir nedenidir. Bu nedenle akut pankreatitli olgularda TG düzeyine bakılmalıdır.
- Trigliserid yüksekliğine bağlı pankreatitlerde amilaz yükselmeyebilir.
- Trigliserid düzeyi 500 mg/dL'nin üzerinde ise pankreatit riski vardır ama özellikle 1.000 mg/dL ve üzerindeki düzeylerde görülür. Bu hastalar mutlaka ailesel hiperlipidemi açısından taranmalıdır.
- Hipertrigliseridemi zemininde gelişen akut pankreatit olgularında standardize edilmiş bir tedavi stratejisi olmamakla birlikte, agresif hidrasyon, analjezi ve potansiyel nedenlere yönelik tedavi yapılmalıdır. Serum trigliserid düzeyini düşürmek için insülin, heparin, anti hipertrigliseridemik ilaçların yanısıra terapötik plazmaferez de kullanılır. Bu hastalarda kısa dönem tedavinin yanı sıra uzun dönem tedavi de ihmal edilmemelidir.
- Hastalar hipertrigliseridemisinin kardiyovasküler sistem başta olmak üzere diğer komplikasyonları açısından değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:2134.
- Gelrud A, Whitcomb DC. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. Uptodate. Apr 23, 2013.
- Searles GE, Ooi TC. Underrecognition of chylomicronemia as a cause of acute pancreatitis. *CMAJ* 1992;147:1806-8.
- Tenne S, Baillie J, DeWitt J, et al. Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* advance online publication, 30 July 2013.
- Tsuan W, Navaneethan U, Ruiz L, et al. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009;104:984-91.
- Deng LH, Xue P, Xia Q, et al. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:4558.
- Kimura W, Mossner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol* 1996;20:177-84.
- Weber CK, Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: Current concepts in pancreatitis. *Pancreatol* 2001;1:356-62.
- Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am* 2008;92:889-923.
- Thompson GR. Primary hyperlipidaemia. *Br Med Bull* 1990;46:986-1004.
- Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969-89.
- Malloy MJ, Kane JP. Disorders of lipoprotein metabolism In: Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology* 7th Ed. Lange MB Mc-Grav-Hill Comp 2004:766-93.
- Raeven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995;75:473-86.
- O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:860.
- Goldenberg NM, Wang P, Glueck CJ. An observational study of severe hypertriglyceridemia, hypertriglyceridemic acute pancreatitis, and failure of triglyceride-lowering therapy when estrogens are given to women with and without familial hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta* 2003;332:11.
- Pekmezci S. Hepato-Biliyer Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No:28 • 2002;239-62.
- Chang CC, Hsieh YY, Tsai HD, et al. Acute pancreatitis in pregnancy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1998;61:85-92.
- Eskandar O, Eckford S, Roberts TL. Severe, gestational, non-familial, non-genetic hypertriglyceridemia. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:186-9.
- Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2134-9.
- Lindkvist B, Appelros S, Regnér S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatol* 2012;12:317-24.
- Murphy MJ, Sheng X, MacDonald TM, Wei L. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2013;173:162-4.
- Saligram S, Lo D, Saul M, et al. Analyses of hospital administrative data that use diagnosis codes overestimate the cases of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:805-11.
- Yuan G, Al-Shalo KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007;176:1113-20.
- Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003;362:717-31.
- Saluja AK, Steer ML. Pathophysiology of pancreatitis, role of cytokines and other mediators of inflammation. *Digestion* 1999;60(Suppl 1):27-33.
- Gündoğdu RH. Akut pankreatit ve beslenme desteği. *T Klin Cerrahi* 1999;4:114-9.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-11.
- Talukdar R, Clemens M, Vege SS. Moderately severe acute pancreatitis: Prospective validation of this new subgroup of acute pancreatitis. *Pancreas* 2012;41:306-9.
- Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, et al. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139:813-20.
- Navarro S, Cubiella J, Feu F, et al. Hypertriglyceridemic acute pancreatitis. Is its clinical course different from lithiasic acute pancreatitis? *Med Clin (Barc)* 2004;123:5670.
- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
- Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:710-17.
- Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 2004;328:1407.
- Ranson JHC. Acute pancreatitis. In: Zinner MJ (ed). *Maingot's Abdominal Operations*. 10th ed. Appleton & Lange, 1997:1899-915.
- Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis.
- Meier R, Beglinger C, Leyer P, et al. ESPEN Consensus Group. ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Clin Nutr* 2002;21:173-83.
- Braganza JM, Jeffrey IJM, Foster J, McClay RF. Recalcitrant pancreatitis: eventual control by antioxidants. *Pancreas* 1987;2: 489-94.
- Levy P, Heresbach D, Pariente EA, et al. Frequency and risk factors of recurrent pain during refeeding in patients with acute pancreatitis: a multivariate multicentre prospective study of 116 patients. *Gut* 1997;40:262-6.
- McClave SA. Nutritional support in acute pancreatitis. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*. 2003;8:207-15; discussion 215-21.
- Lobo DN, Memon MA, Allison SP, et al. Evolution of nutritional support in acute pancreatitis. *BMJ* 2000; 87:695-707.
- Javier Mateu-de Antonio, PharmD1; and Marta Florit-Sureda, PharmD1 New Strategy To Reduce Hypertriglyceridemia During Parenteral Nutrition While Maintaining Energy Intake *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* Volume XX Number X Month 201X 1-8.

41. Mao E-Q, Tang Y-Q, Zhang S-D. Formalized therapeutic guideline for hyperlipidemic severe acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2003; 9:2622-26.
42. Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. J Clin Apher 2003;18:181-5.
43. Lennertz A, Parhofer KG, Samtleben W, Bosch T. Therapeutic plasma exchange in patients with chylomicronemia syndrome complicated by acute pancreatitis. Ther Apher 1999;3:227-33.
44. Syed H, Bilusic M, Rhondla C, Tavaría A. Plasmapheresis in the treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: a community hospital's experience. J Clin Apher 2010;25:229-34.
45. Bolan C, Oral EA, Gorden P, et al. Intensive, long-term plasma exchange therapy for severe hypertriglyceridemia in acquired generalized lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:380-4.
46. Yeh JH, Lee MF, Chiu HC. Plasmapheresis for severe lipemia: comparison of serum-lipid clearance rates for the plasma-exchange and double-filtration variants. J Clin Apher 2003;18:32-6.
47. Chen JH, Yeh JH, Lai HW, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis. World J Gastroenterol 2004;10:2272-4.
48. Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. J Clin Apher 2003;18:181-5.
49. Kyriakidis AV, Raitsiou B, Sakagianni A, et al. Management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis. Digestion 2006;73:259-46.
50. Kadikoylu G, Yavasoglu I, Bolaman Z. Plasma exchange in severe hypertriglyceridemia a clinical study. Transfus Apher Sci 2006;34:253-7.
51. Lennertz A, Parhofer KG, Samtleben W, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with chylomicronemia syndrome complicated by acute pancreatitis. Ther Apher 1999;3:227-33.
52. Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with severe hypertriglyceridemia: a multi center study. Artif Organs 2009;33:1096-102.
53. Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Marn-Pernat A, et al. Treatment of hyperlipidemic acute pancreatitis with plasma exchange: a single-center experience. Ther Apher Dial 2009;13:314-7.
54. Berger Z, Quera R, Poniachik J, et al. Heparin and insulin treatment of acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia. Experience of 5 cases. Rev Med Chil. 2001; 129(12): 1373-8.
55. Mikhail N, Trivedi K, Page C, et al. Treatment of severe hypertriglyceridemia in nondiabetic patients with insulin. Am J Emerg Med 2005;23:415-7.
56. Özkan S. Deneyisel akut pankreatit modelinde düşük molekül ağırlıklı heparin ve hesperidin'in koruyucu etkisi ve L-arginin'e üstünlüğü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Cerrahi Kliniği (Uzmanlık Tezi, 2008).
57. Jain P, Rai RR, Udawat H, et al. Insulin and heparin in treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. World J Gastroenterol 2007;13:2642-3.
58. European Agency Backs Approval of a Gene Therapy. July 20, 2012.
59. Richards, Sabrina. "Gene Therapy Arrives in Europe". The Scientist. Retrieved 16 November 2012.
60. Gaudet D, Methot J, Dery S, et al. Efficacy and long-term safety of allogeneic tiparvovec (AAV1-LPL(S447X)) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. Gene Ther 2013;20:361-9.
61. Tsuang W1, Navaneethan U, Ruiz L, et al. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Presentation and management. Am J Gastroenterol 2009; 104:984-91.



JOHANN VOLFGANG VON GOETHE
(1749-1832)

Cahiller akıllı insanların bin yıl önce yanıtladığı soruları sorarlar.