

Kronik Pankreatit - Tedavide Amaçlar, Genel Tedbirler (Malabsorbsiyon, Diabetes Mellitus Tedavisi ve Ağrının Medikal Tedavisi)

Belkıs ÜNSAL

Atatürk Eğitim Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İzmir

Kronik Pankreatit (KP), pankreatik parankimin inflamasyonu ve nekrozu sonucu progresif yıkımı ve fibrotik doku biyosentezi ile sonuçlanan ilerleyici bir hastalıktır.

Etiyolojisi ne olursa olsun KP, süregelen bir ağrı, ekzokrin ve endokrin dokunun progresif kaybı ve çevre organların tutulumuna bağlı komplikasyonlarla karakterizedir.

KP'nin tedavisindeki amaç; ağrının giderilmesi, ekzokrin ve endokrin yetmezliğin önlenmesi veya tedavisidir.

İster medikal, ister endoskopik veya cerrahi olsun tedavi yönteminin seçiminde fonksiyon testleri ve görüntüleme yöntemleri gereklidir.

Kronik Pankreatitin Tedavisindeki Prensipler:

I. Nedenin ortadan kaldırılması

II. Ağrının tedavisi

III. Ekzokrin pankreatik yetmezliğin tedavisi

IV. Endokrin pankreatik yetmezliğin tedavisi

V. Komplikasyonların tedavisi olarak belirlenir.

I. NEDENİN ORTADAN KALDIRILMASI:

Alkolün Kesilmesi: Tropnell'e göre alkolün kesilmesi ağrıyı %75 oranında gidermektedir (1). Nedeni de alkolün pankreatik sekresyonu uyarmasıdır. Bornman ve ark.da alkol almaya devam edenlerin yarısında ağrı olduğunu göstermişlerdir (2). Ekzokrin sekretuar fonksiyonu süren hastalarda ağrı, alkolle uyanılmakta iken, ekzokrin sekresyonu şiddetli olarak azalmış hastalarda ise alkol, ağrının mekanizmasında rol oynamamaktadır.

II. AĞRININ TEDAVİSİ:

KP'de Abdominal Ağrının Nedenleri:

1. Pankreatik nedenler

a. Akut inflamasyon

b. Nöral inflamasyon

c. Artmış intrapankreatik basınç

- büyük ve küçük kanallarda

- parankimde

2. Kronik pankreatitin diğer komplikasyonları

a. Psödokist

b. Duodenal obstrüksiyon

c. Koledok obstrüksiyonu

3. Kronik pankreatitte ağrının diğer nedenleri

a. Peptik ülser

b. Safra kesesi hastalıkları

c. Gastrointestinal motilite bozuklukları ayırıcıdır.

Ağrının Tedavisinde İzlenecek Yol:

1. Alkolün kesilmesi

2. Analjezikler

a. Narkotik olmayanlar

b. Narkotikler

3. Sekresyonun suprese edilmesi

a. Pankreatik enzimler

b. Araştırılmakta olan ajanlar

4. Nöral transmisyonun modifiye edilmesi

a. Sinir blokağı

5. Obstrüksiyonun giderilmesi

a. Endoskopik

b. Cerrahi şeklindedir

1. ALKOLÜN KESİLMESİ

Mutlak olarak kesilmesi ve ömür boyu da alınmaması gerekir.

2. ANALJEZİKLER

KP'li hastalarda ağrı tedavisi birlikte alkol kullanımı, narkotik bağımlılığı ve psikolojik bozuklukları nedeniyle komplikedir.

Klinisyenin KP'li hastanın küçük kanal hastalığı mı yoksa büyük kanal hastalığı mı olduğunu tanımlaması gerekir. Radyografik anormalliğin olmadığı küçük kanal hastalığının hekim tarafından anlaşılması önemlidir. Tanısal değerlendirme, serum tripsinogen ve fekal elastaz gibi basit, noninvaziv ve ucuz testlerden başlayarak sekretin stimülasyon testi gibi karmaşık testleri kapsar.

Abdominal ağrı, mide ve ince barsağın motilite bozukluğuna da bağlı olabilir ve KP ağrısını taklit edebilir. Motilite bozukluğu olan hastalarda hafif veya orta derecede amilaz ve lipaz yüksekliği aşırı hale gelebilir.

Gastroparezi prevalansı abdominal ağrılı ve küçük kanal KP'li olan hastalarda belirgin olarak artmıştır. Yeni bir çalışmada 55 küçük kanal hastalığı olan KP'li hastanın %44'ünde gastroparezi saptanmıştır (3). Küçük kanal KP'li hastalarda enterik kaplı olmayan pankreatik enzimlerin alımı gerekir. Eğer gastroparezi varsa enzim etkinliği anlamlı olarak düşmektedir. Eritromisin süspansiyon gibi bir prokinetik ajanla birlikte verilmesi, bu enzimin mideden feedback kontrolün yapıldığı proksimal ince barsağa dağılımını artırmaktadır.

Şiddetli abdominal ağrısı olan KP'li hastaların önemli bir kısmında mevcut olan gecikmiş mide boşalması, narkotik tedavi ile daha da kötü hale gelebilir.

KP ağrısının tedavisinde gastrointestinal motiliteyi etkilemeyen asetaminofen, propoksifen, tramadol gibi analjezikler kullanılmalıdır. Bu analjeziklerin yemek öncesi verilmesi önerilir (postprandiyağrı oluşumunu önlemek için). Etkili en düşük doz verilmeli, daha sonra doz basamaklı olarak (WHO şemasında önerildiği gibi) artırılmalıdır (4). Ağrı şiddetlendikçe narkotik olmayan analjeziklerden narkotiklere geçilir. Önce en az kuvvetli opioid ajanlardan başlanmalıdır. Propoxyphene napsylate, acetaminophen (Darvocet-N 100) veya tramadol (ultram) başlanmalıdır. Tramadol, çift etkili μ opioid agonisti ve monoaminyerjik özelliğindedir (norepinefrini ve serotonin reuptake'ini zayıf olarak bloke eder). Amaç, ağrının tam olarak giderilmesinden çok, dayanılabilir hale getirilmesidir.

Kuvvetli narkotik gerektiren hastalar depresiftir ve depresyon ağrı eşliğini düşürür. Trisiklik antidepressanların eklenmesi yararlı olur. Bunlar sadece depresyonu tedavi etmez, aynı zamanda ağrı üzerine de etki eder ve narkotiklerin etkilerini artırır. SSRI'lar da bu etkiyi yaparlar. Gabapentin (Neurontin), kronik ağrısı olan hastalarda narkotiklere eklenir

3. SEKRESYONUN SUPRESE EDİLMESİ

Klasik bilgilerimize göre oral pankreatik enzimler, pankreatik ağrıya engel olup KP'in akut alevlenmesini önlemektedir. Bu, pankreatik sekresyonun feedback regülasyonuna dayandırılmaktadır. Düşük intraduodenal proteaz aktivitesi pankreatik enzim sekresyonunu uyarırken, yüksek proteaz aktivitesi inhibe eder, pankreası istirahatte tutarak

WHO ŞEMASI			
Basamak	Analjezikler ve ilave ilaçlar	Preparatlar	Dozlar
I Orta derecede şiddetli ağrı	Periferel analjezikler	Paracetamol	2-3x500-1,000mg
		Metamizol	1-4x500-1,000mg
II Şiddetli ağrı (I.basamak etkisizse)	Periferel analjezikler + Santral etkili analjezikler	Paracetamol	
		Metamizol	
III. a Daha şiddetli ağrı (II. basamak etkisizse)	Hafif opioidler	Pentacocine	6-7x50mg
		Tramadol	4x100mg
III. b	Nöroleptikler ve antidepresanlar (şemanın herhangi bir basamağına eklenebilir)	Levopromacin	3-5x10mg
		Clomipramin	1x50-100mg
IV En şiddetli ağrı (III etkisiz ise)	Opioidler	Buprenorphine	6-9 µg/kg tek doz
		Morphine	

ağrını giderir. Ancak CCK aracılı bu mekanizma hala tartışmalıdır (5). Pankreatik sıvının duodenumdan diversiyonu intestinal lümende öncelikle CCK-RF salınımını uyarmakta bu da CCK salınımını artırarak pankreas enzim sekresyonunu uyandır ağrıya neden olmaktadır. Bazı çalışmalarda KP'li hastalarda yüksek plazma CCK seviyesi bildirilmiştir (6, 7). Bazı çalışmalarda da yüksek bulunmamıştır (8, 9).

Artmış duktal ve parankimal basınç, kapiller kan akımında azalmaya (asidik metabolitlerin birikmesi ile) ve pankreatik interstisiyel pH'nın azalmasına yol açar (10). Bu teori temel alınarak, intrapancreatik basıncın azaltılması (pankreatik sekresyonun suprese edilmesi, girişimsel endoskopi) pankreatik ağrıda anlamlı azalmalar yapabilir.

Pankreatik sekresyonun feedback kontrolü duodenumda olan bir fenomendir. Duodenumda açılan (konvansiyonel) enzim preparatlarının kullanımını gerektirir (11). Enterik kaplı enzim preparatları ile fayda sağlanamamıştır (12). Çünkü bu preparatlar distal duodenumda açılmakta ve CCK seviyesini suprese edip ağrıyı giderememektedirler.

Pankreatik enzim tedavisine en iyi cevap veren hasta grubu hafif veya orta derecede ekzokrin yetmezliği olan (anormal sekresyon stimülasyon testi olup steatoresi olmayanlar) ve ERCP'de minimal değişiklik olan veya ERCP'si normal olanlardır. Şiddetli pankreatik yetmezliği olanlarda feedback supresyon işe yaramaz. İyi cevap veren hasta grubu idiopatik pankreatiti olan kadın hastalar, iyi cevap vermeyenler ise alkole bağlı KP'i olan erkek hastalardır.

Konvansiyonel ve enterik kaplı enzim preparatlarının özellikleri:		
Kriterler	Konvansiyonel	Enterik Kaplı
Proteazların duodenumda salınımı	Evet	Hayır
Düşük CCK seviyesi	Evet	Hayır
Ekzokrin sekresyonun azalması	Evet	Hayır
Ağrının azalması	Evet	Hayır
Pankreatik enzimlerle ağrının giderilmesi ile ilgili yapılan plasebo kontrollü 5 çalışmada:		
Çalışmayı yapan	Kullandığı enzim	Cevap
Isaksson 1983 (13)	Konvansiyonel	Var
Slaff 1984 (14)	Konvansiyonel	Var
Halgreen 1986 (15)	Enterik kaplı	Yok
Massner 1992 (16)	Enterik kaplı	Yok
Massner 1995 (17)	Enterik kaplı	Yok

Kronik pankreatit tek bir hastalık değildir. Büyük kanal hastalığı ve küçük kanal hastalığının ayırd edilmesi, hastanın tedavisinde başlangıç noktasıdır. Alkole bağlı büyük kanal hastalığı olan KP ile idiopatik küçük kanal KP'ine tedavi yaklaşımı çok farklıdır. Bu hastalarda tanı, klinik seyir ve prognoz oldukça farklıdır (18). 2004'de KP tanısının en kesin yolu, sekretin testi gibi hormon stimülasyon testi ve endoskopik ultrasonografidir. Hormon stimülasyon testi, küçük kanal hastalığını ortaya koyabilecek kapasitede olan tek testtir. Küçük kanal

hastalığı olanların %30'undan fazlasında hormon stimülasyon testi anormaldir ve radyografik değerlendirilmede de normal veya hafif değişiklikler vardır. Ağrının giderilmesinin daha etkili olması için enterik kaplı olmayan pankreatik enzim preparatları kullanılmalıdır. Hastada eğer büyük kanal hastalığı varsa ve steatore gelişmişse feedback kontrol mekanizmasına cevap yoktur, enterik kaplı preparatlar kullanılabilir.

Abdominal ağrının KP'e bağlı olduğunu düşünürsük diğer nedenleri ve özellikle dismotilite sendromlarını dışladıktan sonra pankreas BT yapılmalıdır. Eğer herhangi bir anormallik bulunmazsa hormon uyan testi yapılmalıdır (sekretin ve CCK). Eğer ağrı KP ile ilgili ise test anormal olacaktır. Hormon stimülasyon testi KP'in klinik bulgular ile de doğrulanırsa enterik kaplı olmayan pankreatik enzimler 4-6 hafta endikedir. Eğer ağrı giderilirse başka adım atmaya gerek yoktur. Hasta enzim alırken 6 ay ağrısız bir periyot geçirmiş ise enzimler kesilir. Bu yapıldığında hastaların yaklaşık %50'si ağrısız kalır ve ileri bir tedavi verilmez. Diğer %50'sinde hemen relaps olur. Pankreatik enzimlere süresiz olarak başlanır. Tedavi erişkinlerde yan etkisizdir.

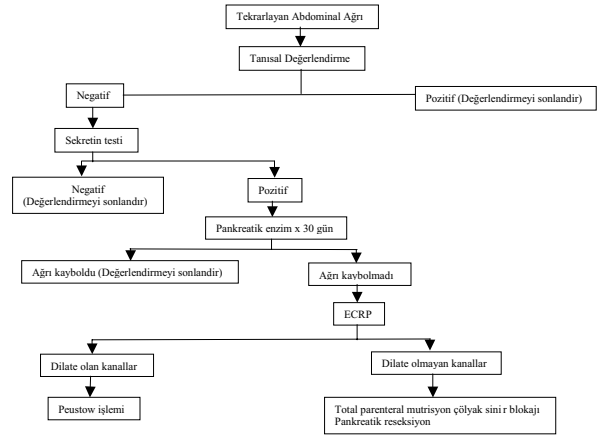
Pankreas enzim tedavisinin yetersiz olduğu hastalarda (özellikle büyük kanal hastalığı olanlarda) oktreotid kullanımı etkilidir. Oktreotid, feedback inhibisyon yoluyla pankreatik sekresyon inhibisyonu ve CCK seviyesinde belirgin düşme yapar. Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 200 µgr subkutan, günde 3 kez verilmesi hastaların %65'inde plasebodan üstün bulunmuştur (19).

AĞRININ KONTROLÜNDE DAHA ETKİLİ OLABİLECEK POTANSİYEL TEDAVİLER NELERDİR?

Kombine enzim preparatları hem serbest proteazlarla ağrının giderilmesi hem de enterik kaplı lipazla yağ absorpsiyonunun düzeltilmesine yöneliktir. Her iki problemi halledecek tek bir preparat ideal olacaktır (abdominal ağrı ve steatore).

Uzun etkili oktreotidler değerlendirilmektedir. 20 µgr dozda oktreotidin depo formu etkili olabilmektedir.

Oral alınan ve selektif olan CCK antagonistleri pankreatik sekresyonu azaltmakta ve CCK homeostazında etkili olacağı düşünülmektedir. Yeni bir Japon çalışmasında CCK reseptör antagonisti loxiglumide, 207 hastaya değişik dozlarda ve plasebo kontrollü olarak verilmiş ve ağrıyı plasebodan daha fazla gidermiştir (20) (Şekil 1).



Şekil 1. Ağrı tedavisinde algoritim

III. EKZOKRİN PANKREATİK YETMEZLİĞİN TEDAVİSİ

Ekzokrin pankreatik yetmezlik (EKPY), pankreas enzimlerinde genel veya izole azalma veya ince barsaklardaki enzim aktivasyonundaki yetersizlikten kaynaklanabilir.

Kronik Pankreatitte EKPY'e Yolaçan Nedenler:

1. Genel enzim eksikliği

- Kronik pankreatit
- Akut pankreatit (çoğunlukla kısa süreli yetmezlik)
- Pankreatik kanalı obstrükte eden karsinom
- Majör pankreatik rezeksiyon
- Pankreatik travma (çoğunlukla kısa süreli yetmezlik)
- Mucoviscidosis
- PSK
- Kwashiorkor
- Konjenital yetmezlik (kistik pankreas)

2. İzole enzim eksikliği

- Lipaz
- Tripsin
- Amilaz

3. İnce barsaklardaki enzim aktivasyonundaki eksiklikler

- Enterokinaz yetmezliği

Pankreasın sindirim enzimlerinin %90'ından fazlası azalmadan açık malabsorpsiyon görülmez (21).

EKPY, Batı ülkelerinde gittikçe artmaktadır. Nedeni, alkole bağlı KP'in artışı ve kistik fibrozisli hastaların yaşam sürelerinin uzamasıdır.

Tedavideki Prensipler:

1. Diyet
2. Enzim tedavisidir.

1. DİYET

KP'in ileri evrelerinde kilo kaybı sıklıkla vardır. Nedenleri:

Ağn ve süreğen alkol alımı nedeniyle kalori alımında azalma,

- Steatore ve azotore ile sonuçlanan pankreatik enzim sekresyonunun azalmasıdır.

KP hastalarının literatürlere göre:

- %80'i diyet önerisi ve pankreatik enzim eklenmesini gerektirir,

- %10-15'i oral polimerik veya semielemental ek diyet gerektirir,

- %1'i total parenteral nutrisyon gerektirir.

KP'de istirahatatta enerji sarfı yüksektir. İyi beslenmemiş hastalarda enerji sarfı %65 artmıştır.

Şiddetli beslenme bozukluğu olan hastalarda:

- KP'in alevlenmesi,
- Pankreatik asit,
- Semptomatik psödokist olabilir.

Beslenme, hastanın klinik durumuna göre düzenlenir:

A. Steatoresi olup malnutrisyonu olmayan KP'li hastalarda:

1. sık yemek (günde 4-5 kez) ile uygun enzim eklenmesi,
2. total kalori 30-35 kcal/kg/gün
3. protein-----100-150g/gün
4. yağ -----50-80g/gün
5. karbonhidrat -----kalanı
6. düşük fiber

B. Steatoresi ve malabsorbsiyonu olan hastalarda:

1. sık yemek (günde 6-7 kez) ile uygun enzim eklenmesi,
2. total kalori 40-45 kcal/kg/gün
3. protein-----80-120g/gün
4. yağ -----50-80g/gün
5. karbonhidrat----- kalanı
6. düşük fiber
7. yağda eriyen vitaminler verilmelidir. Eğer kilo artışı yoksa
8. orta zincirli yağ asit (MCT) ilavesi-----80-120g/gün
9. Esansiyel yağ asitleri-----%1-3 linoleik asit ilave edilmelidir.

Enteral Nutrisyon:

KP'de enteral nutrisyon için 4 ana endikasyon vardır:

1. Eğer hasta yiyemiyorsa (ağn veya genişlemiş pankreas başına veya psödokist oluşumuna bağlı duodenostenoz gelişmesi),
2. Uygun diyet rejimine rağmen ilerleyici kilo kaybı varsa,
3. Akut komplikasyonlar varsa (KP veya fistülün akut alevlenmesi),
4. Cerrahi öncesi veya sonrası,

Enteral beslenme, jejunuma beslenme tüpü yerleştirilerek yapılmalıdır. Hala kilo kaybı devam ediyorsa nazojejunal tüp veya jejunal loop'la (PEG-J) PEG önerilir. KP'nin şiddetli akut ataklarında erken enteral beslenme nosocomial enfeksiyonu, sistemik inflamatuvar cevabın süresini ve şiddetini azaltabilir (22, 23).

Total Parenteral Nutrisyon:

Gastrik boşalmanın bloke olduğu, hastaların gastrik dekompresyona gereksinimi olduğu durumlarda, beslenme tüpü jejunuma geçirilemediği ve fistül komplikasyonu olduğunda endikedir.

2. ENZİM TEDAVİSİ

Ekzokrin Pankreatik Yetmezlikte Enzim Eklenmesinin Endikasyonları:

- Kantitatif fekal yağ miktarının günde 15 gramın üzerinde olması,
- Devam eden kilo kaybı,
- Protein ve karbonhidratların malabsorbsiyonu (nadir)
- Dispepsi, meteorizm ve diyaredir.

Pankreatik Enzim Preparatları	
Preparat	Lipaz miktarı /ünite
Konvansiyonel	
Viokase 8,16-----	8000- 16.000
Cotazym-----	8000
Kuzyme Hp-----	8000
Enterik kaplılar	
Pankrease MT4,10,16-----	4K- 16K
Creon 10,20-----	10.000- 20.000
Ultrase MT6,12,18,20-----	6K -20K

Pankreas enzim preparatlarının çoğu toz, tablet veya kapsül şeklindedir. Kapsüller mikrotabletler veya mikrosferler şeklindedir. Enzimler, pankreasın maksimum uyarılmasından sonra %5-10 duodenumda olmalıdırlar (24, 25).

Optimal Miktarda Lipazın Duodenuma Dağılımında 2 Major Problem Vardır:

1. Pankreatik enzimlerin gastrik asit tarafından inaktivasyonu

Lipaz içeren pankreatik enzim preparatları gastrik asitle inaktive olurlar. Lipazın degradasyonuna bağlı olarak yalnızca %8'i Treitz ligamentine ulaşır. Bu nedenle enterik kaplı enzim preparatları geliştirilmiştir. Bunlar pH>5'de açılır. Duodenal pH mide asiti dışında

- Barsaktaki bikarbonat sekresyonuna
- Safra asitlerinin duodenumdaki miktarına da bağlıdır.

Pankreatik yetmezlik pankreas ve duodenumdan HCO₃ sekresyonunu engeller (26-28).

2. Pankreatik enzim ve yiyeceklerin senkron olmayan gastroduodenal geçişi midedeki partiküllerin boyutu, gastroduodenal transit hızını tayin eder (29, 30). 2mm'nin üzerinde olan partiküller, altındakilere göre daha geç duodenuma girer. 0.7-1.6mm çapında minimikrosfer geliştirilmiştir. İçerdikleri lipaz miktarı aynıdır. Kontrollü bir çalışmada KP'li ve normal gastrik sekresyonu olanlarda Creon, konvansiyonel enzim preparatlarından üstün bulunmuştur (31). Bu yeni preparatla EKPY'nin tedavisini kolaylaştırmıştır (32-34).

Hızlı salınan enterik kaplı olmayan preparatların çoğu asitle yıkılır. İstedığımız etkiyi sağlamak için çok yüksek dozda vermek gerekir. Ancak hiposidite veya aklorhidri durumlarında kullanılır. Enzim preparatlarının pH 4'ün üzerinde 90 dakika inaktive olmadan kalması gerekir (35). Enzimlerle birlikte asit inhibitörleri verildiğinde yağ malabsorbsiyonu azalır. Omeprazolün 14 gün süreyle verildiği Japon hastalarda yağ malabsorbsiyonu azalmış, üst ince barsakta pH yükselmiştir (36). Devamlı H2RA veya PPI kullanılması doğru değildir. Çünkü:

- İlave ilaçlar hasta uyumunu azaltır,
- Maliyeti artırır,
- Asit inhibitörlerin etkileri çok çeşitlidir,
- Uzun dönem alımları tartışılmalıdır,

Enterik kaplı mikrosferler yalnızca pH 4.5 civarında salınır. Mide ortamında daha az inaktive olur. Eş zamanlı asit inhibitörü almaya gerek yoktur. Küçük boyutları nedeniyle duodenuma kimusla eş zamanlı ulaşırlar (37). Daha az tablet alındığından hasta uyumu daha iyi olur. Konvansiyonellerden anlamlı olarak daha iyidirler. Hastaların büyük çoğunluğunda modern enzim preparatları klinik düzelmeyi ve steatoreni azaltmasını sağlar. Tam düzelme bir kısım vakalarda mümkün olmayabilir. Ne asit koruyucu enzim preparatlarının ilavesi ne de artırılmış dozlar (38) veya enzimin duodenuma direkt verilmesi steatoreni düzelmesine neden olmaktadır (39).

Tam Düzelmemenin Nedenleri Şunlar Olabilir:

- Celiac Sprue, giardiazis, bakteriyel aşın çoğalma,
- pankreas enzim preparatlarının mideden yiyeceklerle eşzamanlı boşalamaması,
- anormal asidik duodenal içerikte safra tuzlarının presipitasyonuna bağlı düşük miceller konsantrasyonu

Başarılı Tedavi Kriterleri:

- Kilonun düzeltilmesi,
- Diyarenin azaltılması,
- Abdominal ağrı, şişkinlik, feçes ağırlığı ve fekal yağ atılımının kontrolüdür.

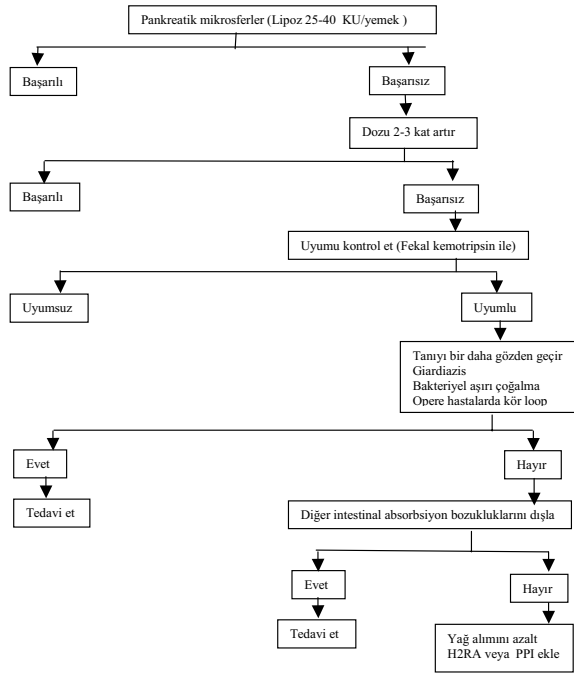
Bu kriterler tam değilse tedavi başarısızdır. Hasta uyumu kontrol edilmelidir.

YENİ LİPAZLAR

EKPY'nin tedavisinde ideal enzim preparatları asite dayanıklı, olmalı ve üst ince barsakta lipolitik aktivitenin sürdürülmesine izin vermelidir. Asite dayanıklı lipazlar, fungal ve gastrik lipazlardır. Fakat bunlar da fizyolojik safra asit konsantrasyonlarında aktif hale gelmektedir. Bu nedenle bakteriyel lipazlar EKPY'nin tedavisinde umut vermektedir ve bu konudaki çalışmalar sürmektedir (40, 41) (Şekil 2).

IV- ENDOKRİN PANKREATİK YETMEZLİK:

Ekzokrin ve endokrin pankreas arasındaki anatomik ve fonksiyonel yakın ilişki nedeniyle ekzokrin doku hasarlı olan hastaların büyük çoğunluğu endokrin disfonksiyon da gösterir. Pankreatik ekzokrin hastalığın neden olduğu diyabet, KP'in başlangıç tanısından sonraki ilk 10 yıl içerisinde gelişir.



Şekil 2. Ağrı tedavisinde algoritim

ABD ve Batı ülkelerinde KP'e sekonder diyabet, bütün diyabetlerin %1'inden daha azdır (42, 43).

KP'de inflamatuvar hastalık, progresif doku harabiyeti ile fibrozis ve sklerozise yolaçar. Bu olay aynı zamanda Langerhans adacıklarını etkiler ve fibrozisin ilerlemesi β hücre kitlesini azaltır. Fibrozis ve sklerozis pankreatik kapiller dolaşımı bozup, adacık perfüzyonunu azaltır. Pankreastaki β hücrelerinin %80'i hasar gördüğünde açlık hiperglisemisi gelişir (44). Akut pankreatitli hastaların %50'sinde geçici hiperglisemi görülür (43). Fakat persistan diyabet ileri atak gelişmedikçe hastaların %5'inden daha azında görülür (43).

Glukoz metabolizmasındaki olay inflamatuvar olayla ilgilidir. Örneğin alkol şiddetli pankreatik doku hasarına ve yüksek glukoz intolerans insidansına yolaçar (45). Bozulmuş glukoz intoleransı veya diyabet, KP'li hastaların %30-70'inde, kronik kalsifik pankreatitli hastaların ise %90'ından fazlasında vardır (46-48).

Pankreatite Sekonder Diyabetin Gelişmesinde Risk Faktörleri:

- Alkolik pankreatit (43)
- Süren alkol bağımlılığı (49)
- Şiddetli ekzokrin yetmezlik (49)

- Tip 2 diyabet aile öyküsü (50)
- Pankreatik cerrahi (50)'dir.

Düz grafilerde pankreatik kalsifikasyon veya steatore tanıyı destekler ancak bazı hastalarda da diyabet, pankreatitin ortaya çıkan ilk semptomu olabilir. Normal diyabetten farkı plazma glukoz seviyesindeki geniş fluktuasyonlardır ve bu tip diyabette şiddetli ve önceden anlaşılamayan hipoglisemiye eğilim vardır.

Bu Eğilime Katkıda Bulunan Faktörler:

- Glukagon yetmezliği ve hipoglisemiye azalmış glukagon cevabı,
- Absorpsiyon ve sindirim bozukluğu (steatore)
- İntestinal transitin hızlanması, dumping sendromu
- Düşük karbonhidrat alımı,
- Alkol,
- Diyet ve medikal tedaviye uyumsuzluktur

Metabolik kontroldeki bu problemin aksine diyabetik ketoasidoz ve diyabetik koma yaygın değildir. Ancak enfeksiyon, cerrahi gibi belirgin bir stres durumunda görülür. Bu da muhtemelen pankreatik diyabette insülin sekresyonunun tam olarak kaybolmamasına ve glukagon sekresyonunun azalmasına bağlıdır. İnsülin reseptörleri ve antikorları olmadığından başta düşük doz yeterlidir. Retinopati ve nefropati de komplikasyon olarak görülebilir. İnsidansı Tip I diyabetik hastalardakine benzer.

TEDAVİ

Pankreatik yetmezliğe sekonder diyabet diyet ve insülinle tedavi edilir. Bu tip diyabet oral antidiyabetiklere çok az cevap verir veya hiç vermez. Total pankreatektomi sonrası bu preparatlar inefektif olur. Total pankreatektomi yapılırken duodenum ve pilorun korunması hipoglisemi riskini azaltır (51). Alkole bağlı hipoglisemi de olabilir (52).

KP'li hastalardaki diyabetin tedavisindeki amaç, hastayı normoglisemik hale getirmek değildir. Ortalama kan glukoz seviyesi 120-150 mg/dl arasındadır. Günlük insülin gerekliliği genellikle 20-30 ünite arasındadır. Bu doz, 2-3 kerededir yapılmalıdır. Diyet programına uyum ve yemeklerle birlikte pankreas enzimlerinin düzenli alımı ve absorpsiyonuna dikkat edilmelidir. Hipoglisemiye belirgin eğilim nedeni ile subtotal veya total pankreatektomiden mümkün olduğunca kaçınmak gerekir.

Pankreatojenik diyabetin adacık hücrelerinin ototransplantasyonu yoluyla tedavisi denenmiştir (53, 54). Postoperatif septik komplikasyonlar (55), DİK (22, 56) ve portal hipertansiyon (22, 56) görülmüştür. Bu komplikasyonların üstesinden gelinilebilir (56) fakat bazı çalışmalar göstermiştir ki adacık hücre ototransplantasyonu tedaviye yardımcı değildir. Çünkü başarılı greft için normal veya normale yakın adacık hücre fonksiyonu gerekir (22, 57).

SONUÇ

Bozulmuş glukoz toleransına veya diyabete yol açan endokrin yetmezlik KP'in önemli bir komplikasyonudur. β hücre kitlesinde azalma ile insülin

cevabında azalma, endokrin yetmezliğin patogenezinde major rolü oynar. Önemli sayıda hastada diyet önlemi yeterlidir. Diğer hastaların çoğunda da insülin gerekir. Bununla beraber aşırı metabolik labiliteye bağlı olarak tedavi sıklıkla güçtür.

- Optimal hasta eğitimi,
- İyi beslenme durumu,
- Alkolün kesilmesi,
- Uygun enzim eklenmesi,
- Self-monitörize kan glukozu ve sık insülin uygulanması KP'e sekonder diyabetin metabolik kontrolünde köşe taşlarıdır.

KAYNAKLAR

1. Trapnell JE. Chronic relapsing pancreatitis: a review of 64 cases. *Br J Surg* 1979; 66: 471.
2. Bornman PC, Marks IN, Girdwood AH, et al. Is pancreatic duct obstruction or stricture a major cause of pain in calcific pancreatitis? *Br J Surg* 1980; 67: 425.
3. Chowdhury R, et al. *Pancreas* 2003; 26: 235-238.
4. World Health Organization, Cancer pain relief and palliative care: Report on a WHO expert committee. 1990. Geneva Switzerland, World Health Organization.
5. Mössner J, Wresky HP, Back T (1990) Does feedback regulation exist in chronic pancreatitis? In: Beger HG, Büchler M, Ditschuneit H, Malfertheiner P (eds) *Chronic pancreatitis*. Springer, Berlin-Heidelberg, pp 198-209.
6. Schafmayer A, Becker HD, Werner M, et al. Plasma cholecystokinin levels in patients with chronic pancreatitis. *Digestion* 1985; 32: 136.
7. Gomez Cerezo J, Codocer R, Fernandez Callo P, et al. Basal and postprandial cholecystokinin values in chronic pancreatitis with and without abdominal pain. *Digestion* 1991; 48: 134.
8. Funakoshi A, Nakano I, Shinozake H, et al. Low plasma cholecystokinin response after ingestion of a test meal in patients with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 937.
9. Jansen JMBJ, Jebbink MCW, Mulders HJA, et al. Effect of pancreatic enzyme supplementation on postprandial plasma cholecystokinin secretion in patients with pancreatic insufficiency. *Regul Pept* 1989; 25: 333.
10. Slaff J, Jacobson, Tillman CR, Curington C, et al. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology* 1984; 87 (1): 44-52.
11. Moosa AR. Surgical treatment of chronic pancreatitis: An overview. *Br J Surg* 1987; 74(8): 661-7.
12. Mossner J, Secknus R, Meyer J, et al. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. *Digestion* 1992; 53: 54.
13. Malfertheiner P, Mayer D, Büchler MW, et al. Treatment of pain in chronic pancreatitis by inhibition of pancreatic secretion with octreotide. *Gut* 1995; 36: 450-4.
14. Halgreen H, Pederson NT, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 104-8.
15. Malesci A, Gaia E, Fioretta A, et al. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 392-8.
16. Brown A, Hughes M, Tenner S, et al. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: ameta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2032-5.
17. Lembke B, Creutzfeldt W, Schleser S, et al. Effect of somatostatin analogue sandostatin (SMS 201-995) on gastrointestinal, pancreatic, and biliary function and hormone release in normal men. *Digestion* 1987; 36: 108-24.
18. Toskes PP, Forsmark CE, DeMeo MT, et al. A multicenter controlled trial of octreotide for the pain of chronic pancreatitis [Abstract]. *Pancreas* 1993; 8(6): 774.
19. Phillip P. Toskes MD Treatment of pancreatic pain AGA Postgraduate Course, May 15-16 2004.
20. Sarles H, Pastor J, Pauli AM, Barthelemy M (1963) Determination of pancreatic function. A statistical analysis conducted in normal subjects and in patients with proven chronic pancreatitis (duodenal intubation, glucose tolerance test, determination of fat content in stools, sweat test). *Gastroenterologia* 99: 279-300.
21. McClave Sa, Greene LM, Snider HL, et al. Cheadle WG, Owens NA et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN* 1997; 21: 14-20.

22. Hamvas J, Pap A. The role of jejunal feeding in the treatment of acute necrotizing pancreatitis and in recurrence of chronic pancreatitis with severe necrosis. *Orv Hetil* 1998; 139: 945-9.
23. DiMagno Ep, Go VLW, Summerskill WHJ (1973) Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 288: 813-815.
24. Regan PT, Malagelada J-R, DiMagno EP, Glanzman SL, Go VLW (1977) Comparative effects of antacids, cimetidine and enteric coating on therapeutic response to oral enzymes in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 297: 854-858.
25. DiMagno EP, Malagelada JR, Go VLW, Moertel CG (1977) Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules. *N Engl J Med* 296: 1318-1322.
26. Dutta SK, Russell RM, Iber FL (1979) Impaired acid neutralization in the duodenum in pancreatic insufficiency. *Dig Dis Sci* 24: 775-780.
27. Dutta SK, Russell RM, Iber FL (1979) Influence of exocrine pancreatic insufficiency on the intraluminal pH of the proximal small intestine. *Dis Dig Sci* 24: 529-534.
28. Meyer JH, Elashoff J, Porter-Fink V, Dressmann J, Amidon GL. Human postprandial gastric emptying of 1-3 millimeter spheres. *Gastroenterology* 1988; 94: 115-1325.
29. Kühnelt P, Mundlos S, Adler G. Einfluß der Pelletgröße eines Pankreasenzymepräparates auf die duodenale lipolytische Aktivität. *Z Gastroenterol* 1991; 29: 417-21.
30. Bengtsson M, Löfström JB (1990) Nerve block in pancreatic pain. *Acta Chir Scand* 156: 285-291.
31. Freise J, Horstkotte H (1986) Exokrine Pankreasinsuffizienz. Vergleich einer Substitutionstherapie mit nichtsäure-resistenten und einer säureresistenten Enzympräparation. *Fortschr Med* 104: 625-628.
32. Lankisch PG, Lembcke B, Göke B, Creutzfeldt W (1986) Therapy of pancreatogenic steatorrhea: does acid protection of pancreatic enzymes offer any advantage? *Z Gastroenterol* 24: 753-757.
33. Stead RJ, Skypala I, Hodson ME (1988) Treatment of steatorrhea in cystic fibrosis: a comparison of enteric-coated microspheres of pancreatin versus non-enteric-coated pancreatin and adjuvant cimetidine. *Aliment Pharmacol Ther* 2: 471-482.
34. Graham DY. Enzyme replacement therapy of exocrine pancreatic insufficiency in man. Relation between in vitro enzyme activities and in vivo potency in commercial pancreatic extracts. *N Engl J Med* 1977; 296: 1314-7.
35. Gow R, Bradbear R, Francis P, Shephard R (1981) Comparative study of varying regimens to improve steatorrhea and creatorrhea in cystic fibrosis: effectiveness of an enteric-coated preparation with and without antacids and cimetidine. *Lancet* 2: 1071-1074.
36. Lebenthal E, Rolston DK, Holsclaw DS Jr. Enzyme therapy for pancreatic insufficiency: Present status and future needs. *Pancreas* 1994; 9: 1-12.
37. Kölbel C, Layer P, Hotz J, Goebell H (1986) Der Einfluß eines säuregeschützten, mikroverkapselten Pankreatinpräparates auf die pankreatogene Steatorrhö. *Med Klin* 81: 85-86.
38. Zerega J, Lerner S, Meyer JH (1988) Duodenal instillation of pancreatin does not abolish steatorrhea in patients with pancreatic insufficiency. *Dig Dis Sci* 33: 1245-1249.
39. Nakamura T, Arai Y, Tando Y, Terada A, Yamada N, Tsujino M, Imamura K, Machida K, Kikuchi H, Takebe K. Effect of omeprazole on changes in gastric and upper small intestine pH levels in patients with chronic pancreatitis. *Clin Ther* 1995; 17: 448-59.
40. Durie PA, Bell L, Linton W, Corey ML, Forstner GG. Effect of cimetidine and sodium bicarbonate on pancreatic replacement therapy in cystic fibrosis. *Gut* 1980; 21: 778-86.
41. Vinik AI, Jackson WPU. Endocrine secretions in chronic pancreatitis. In: Podolsky S, Viswanathan M, eds. *Secondary Diabetes: The spectrum of the Diabetic Syndromes*. New York: Raven Press, 1981: 165-89.
42. Banks S. Chronic pancreatitis: Clinical features and medical management. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 153-67.
43. Vinik AI. Insulin secretion in chronic pancreatitis. In: Tiengo A, Alberti KGMM, Del Prato S, Vranic M, eds. *Diabetes secondary to pancreopathy*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1988: 35-50.
44. Sarles H, Cros RC, Bidart JM, International Group for the study of Pancreatic Diseases. A multicenter inquiry on the etiology of pancreatic diseases. *Digestion* 1979; 19: 110-25.
45. Larsen S. Diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Den Med Bull* 1993; 40: 153-62.
46. Owyang C. Endocrine changes in pancreatic insufficiency. In: Vay Liang W Go et al., eds. *The pancreas. Biology, Pathology and Disease*. New York: Raven Press, 1993: 803-10.
47. Amman RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schneller G. Course and outcome of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1984; 86: 820-8.
48. Lankisch PG, Löhr-Hoppe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. *Digestion* 1993; 54: 148-55.
49. Del Prato S, Tiengo A. Pancreatic diabetes. *Diab Rev* 1993; 1: 260-85.
50. Dellwyler W (1964) Le diabète des pancréatopathies. *Sem Hop Paris* 40: 1676-1682.
51. Linde J, Nilsson LH, Bárány FR (1977) Diabetes and hypoglycemia in chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 12: 369-373.
52. Creutzfeldt W, Lankisch PG (1980) Totale Duodenopankreatektomie bei chronischer Pankreatitis. *Z Gastroenterol* 18: 641-643.

-
53. Najarian JS, Sutherland DER, Baumgartner D, Burke B, Rynasiewicz JJ, Matas AJ, Goetz FC (1980) Total or near total pancreatectomy and islet autotransplantation for treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg* 192: 526-542.
54. Toledo-Pereya LH (1983) Islet cell autotransplantation after subtotal pancreatectomy. *Arch Surg* 118: 851-858.
55. Mehigan DG, Bell WR, Zuidema GD, Eggleston JC, Cameron JL (1980) Disseminated intravascular coagulation and portal hypertension following pancreatic islet autotransplantation. *Ann Surg* 191: 287-293.
56. Grodzinsky C, Malcom S, Goldman J, Dienst S, Oh HK, Westrick P (1981) Islet cell autotransplantation after pancreatectomy for chronic pancreatitis. Its limitations. *Arch Surg* 116: 511-516.
57. Hinshaw DB, Jolley WB, Hinshaw DB, Kaiser JE, Hinshaw K (1981) Islet autotransplantation after pancreatectomy for chronic pancreatitis with a new method of islet preparation. *Am J Surg* 142: 118-122.