

# Pankreasın Ekzokrin Yetmezliği: Eski Konu Yeni Bakış

Dilek OĞUZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kırıkkale

## GİRİŞ

Pankreatik ekzokrin yetmezlik (PEY), ekzokrin pankreas sekresyonlarındaki yetersizlikler nedeni ile normal besin sindiriminin gerçekleşmemesi olarak tanımlanır. Pek çok klinik durum buna neden olabilir; pankreas enzimlerinin yeterince üretilmemesi veya duodenuma sekrete edilememesi yanı sıra, çölyak hastalığı gibi düşük kolesistokinin (CCK) düzeyi, üst gastrointestinal cerrahi ile anatominin değişmesi durumları bunlar arasındadır. PEY gelişen hastalarda malabsorbsiyon bulguları ortaya çıkar ve buna bağlı olarak mortalite ve morbidite artar. PEY tanısını tam olarak gösteren bir test yoktur, bu nedenle de klinik bulgular olan ya da klinik olarak olası PEY düşünülen hastalarda direkt ve indirekt fonksiyon testleri, görüntüleme yöntemleri kullanılarak tanı konmaya ve tedavi edilmeye çalışılır.

## PEY PREVALANSI

Genel toplumdaki sıklığı bilinmemektedir. Ancak en sık kronik pankreatit gibi klinik durumlarda görüldüğü bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda yaşla birlikte sıklığının arttığı da gösterilmiştir. Çeşitli klinik durumlardaki PEY prevalansı Tablo 1'de gösterilmiştir.

## PATOGENEZ

PEY sıklıkla pankreas parankiminin kısmi ya da total kaybı sonucunda ortaya çıkar. En sık görülen PEY nedenleri kronik pankreatit, kistik fibrozis, pankreas kanseri, akut nekrotizan pankreatit sonrası ve diyabetes mellitus (DM) olarak bilinmektedir. Bu hastalıklarda pankreas enzimlerinin ve bikarbonatın yeterince sekrete edilememesi söz konusudur. Günümüzde pankreatojenik DM olarak adlandırılan ve pankreasın hastalıklarına sekonder olarak ortaya çıkan diyabetin yanı sıra diyabetik hastalarda ortaya çıkan mikrovasküler patolojiye sekonder olarak PEY gelişebilir.

Diğer bir faktör de duodenal mukozal kaybın ön planda olduğu çölyak hastalığıdır. Burada mekanizma postprandial dönemde CCK düzeyinin düşük olması ve pankreas sekresyonlarının uyarılmasının azalmasıdır.

Pankreas ve üst gastrointestinal cerrahiler özellikle de pankreatikoduodenektomi ve gastrik by-pass operasyonları yine CCK salınımının kaybına neden olarak PEY gelişmesini neden olur ve anatomik değişiklikler duodenuma gelen gıda ile pankreas sekresyonları arasında asenkroni yaratır.

**Tablo 1.** PEY prevalansı

Hastalık/Patoloji	PEY Prevalansı
Kronik pankreatit	Hafif hastalıkta %30 Şiddetli hastalıkta %85
Kistik fibrozis	Yeni doğanların yaklaşık %85'inde
Diyabet	
Tip 1	%26-44
Tip 2	%12-20
HIV/AIDS	%26-45
İntestinal hastalıklar	
İrritabl bağırsak hastalığı	%4-6
Çölyak hastalığı	%12-30
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	%19-30
İnoperabl pankreas kanseri	%50-100
Cerrahi	
Distal pankreatektomi	%19-80
Whipple	%56-98
Shwachman-Diamond sendromu	%82
Johanson-Blizzard sendromu	Yüksek

PEY: Pankreatik ekzokrin yetmezlik. HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü. AIDS: Edinsel immün yetmezlik sendromu.

## KLİNİK BULGULAR ve PEY'İN ÖNEMİ

Belirtiler ve hastalığın şiddetinin değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. En sık rastlanan PEY semptomları; şişkinlik, gaz, kilo kaybı ve steatoreidir. En önemli nokta ise bu belirtilerin birçok gastrointestinal hastalıkta da karşımıza çıkmasıdır. Bu nedenle de PEY kolaylıkla gözden kaçabilmektedir. PEY olanlarda bazı aşikar bulgular olmadan maldijesyon gelişebilir. Yağda eriyen vitaminlerin eksikliği ortaya çıkar. D vitamini eksikliğine bağlı osteoporoz görülür ve düşük kemik mineral dansitesi PEY şiddeti ile orantılı bir bulgudur. A vitamini düzeyinin düşüklüğü gece körlüğüne neden olurken, E vitamini eksikliği ataksi, polinöropati gibi nörolojik bozukluklar ile karakterize olabilir. Bunlardan K vitamini ise kanama diyatezine yol açar. Protein ve yağ malabsorpsiyonu özellikle çocuk ve gelişme döneminde gelişme geriliği sebebidir. Yetişkinlerde PEY kas kitlesinin kaybına neden olur. Pankreas kanseri olan vakalarda ise PEY malnütrisyona katkıda bulunan faktörlerden birisidir.

## TANI

Hastalığın erken döneminde PEY tanısının konulması klinik pratikte kolay değildir. Pankreasın ekzokrin fonksiyon kaybının tanınması gerekmektedir. Ancak hala günümüzde bunu

gösteren ideal bir test yoktur. Erken ve geç dönemde rutin laboratuvar testlerinin duyarlılığı düşüktür. PEY tanısı için indirekt ve direkt fonksiyon testleri tanımlanmıştır.

İndirekt fonksiyon testleri; genellikle noninvaziv testlerdir. Bunlar fekal yağ ölçümü, fekal kemotripsin, fekal elastaz (FE-1) gibi testler olup hastalığın erken dönemlerinde tanıda duyarlılıkları düşüktür (Tablo 2).

Direkt fonksiyon testleri ise pankreasın bir sekretogog (sekretin veya CCK) ile uyarılması sonrasında pankreas sekresyonunun toplanması ve analizi esasına dayanır. Bu testler PEY

**Tablo 2.** İndirekt fonksiyon testleri

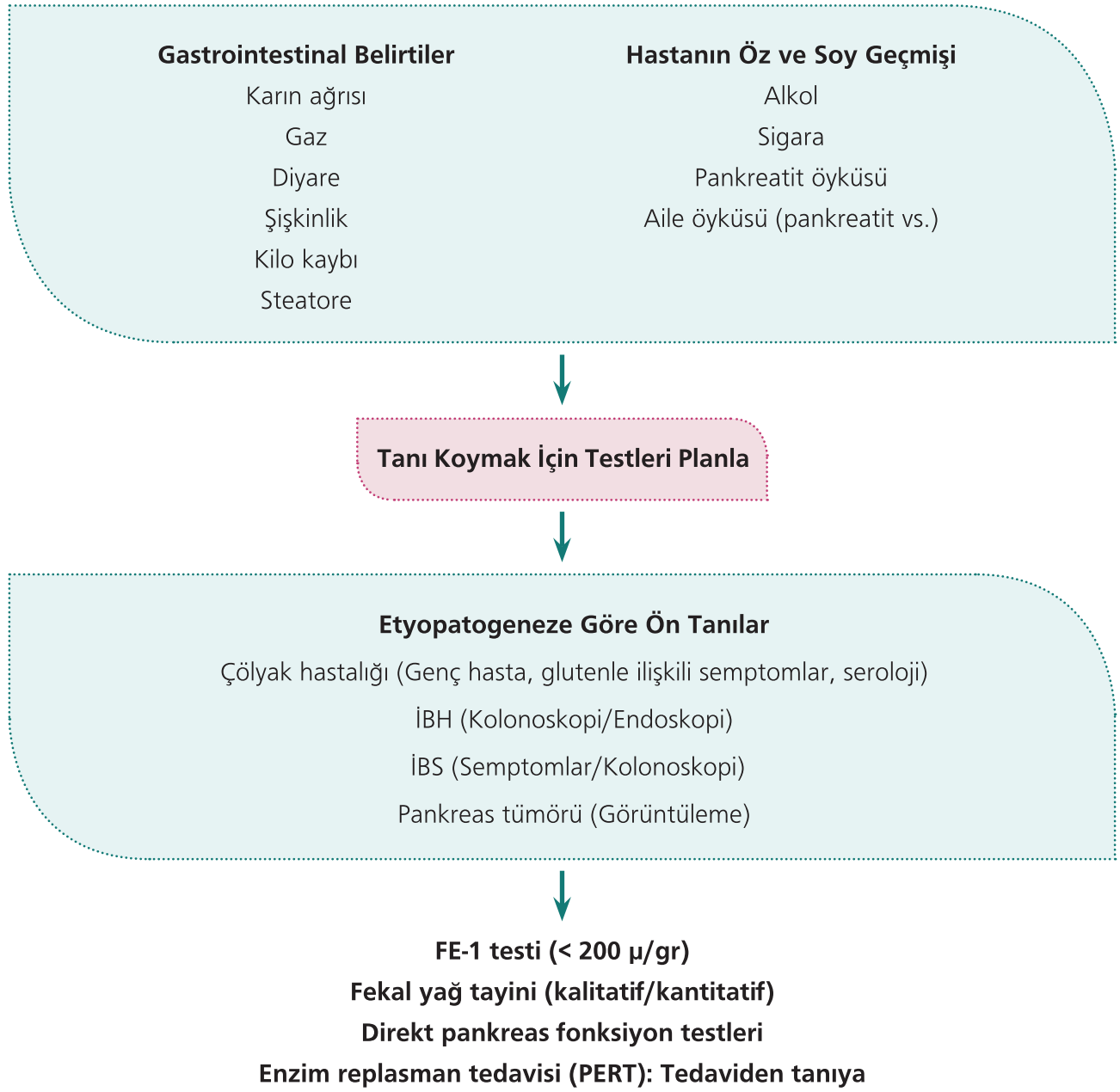
Serum testleri
Lipaz
Amilaz
Katyonik tripsinojen
Nefes testleri
Hidrojen ve <sup>13</sup> C miks trigliserid testi
Gaita testleri
Feçeste 72 saatlik kantitatif yağ tayini
Feçeste kalitatif yağ ölçümü
FE-1
Fekal kemotripsin

FE-1: Fekal elastaz. FE-1 testi klinik pratikte kolay uygulanabilirliği nedeni ile tercih edilen bir yöntemdir. FE-1 intestinal transit boyunca değişmeden kalır.

tanısında altın standart olmalarına karşın invaziv testler olmaları ve her yerde kolay uygulanamamaları nedeni ile günlük pratikte yaygın olarak kullanılmazlar. Tüplü ve endoskopik testlerdir. Pankreas parankimini ve kanalının morfolojik görünümünü değerlendirmek için magnetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) kullanılmaktadır. Sekretinle uyarılmış MRCP (s-MRCP), noninvaziv bir test olarak uygun olmasına karşın her merkezde ulaşılamayabilir.

## AYIRICI TANI

Genel strateji PEY'in ayırt edici tanısının yapılmasıdır. Hastanın öyküsü ve fizik muayenesi en öncelikle yapılması gereken ve ayırt edici tanının temelini oluşturan bir adımdır. Hastalarda devamlı şişkinlik, ishal, yağlı yiyeceklere intolerans ve karın ağrısı olduğunda PEY düşünülmelidir. Hastanın özgeçmişinde aşırı alkol tüketimi, sigara kullanımı özellikle ve



İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı. İBS: İrritabl barsak sendromu. FE-1: Fekal elastaz. PERT: Pankreatik enzim replasman tedavisi.

**Şekil 1.** PEY düşünülen hastada genel strateji.

dikkatle sorgulanmalıdır. Özellikle de kronik pankreatit akla getirilmelidir. Sigara; kronik pankreatit, pankreas kanseri ve PEY gelişimi ile ilişkilidir. Yaşla PEY prevalansının arttığı da bilinmektedir. Devam eden kilo kaybı maldijesyon ve malabsorbsiyonla ilişkilidir. PEY her yaşta görülebilir.

### PEY'li Hastada Nasıl Bir Yöntem İzlenmelidir?

Öncelikle belirtiler ve hastanın öyküsü alınmalı ve PEY düşündürülen belirtiler ve bulgular iyi değerlendirilmelidir. PEY'li hastalarda izlenecek yol ile ilgili aşağıdaki algoritma klinik pratikte yararlı olabilir (Şekil 1).

## TEDAVİ

Tedavinin ana amacı PEY semptomlarını gidermek ve nutrisyonel eksiklikleri düzeltmektir. Bu nedenle de hem diyet düzenlenip eksiklikler giderilirken hem de enzim replasman tedavisi yapılır. Öncelikle hastanın ideal kilosu belirlenmeli, antropometrik ölçüleri alınmalıdır. Protein eksikliği, yağda eriyen vitaminlerin ve elementlerin eksiklikleri saptanmalı ve giderilmelidir. Diyet mümkün olduğunca normal olmalı,

yağ kısıtlamasından ve çok yüksek lifli gıdadan kaçınılmalıdır. Küçük miktarlı, sık aralıklı ve yüksek enerjili bir diyet planlanmalıdır. Oral beslenme ürünleri genellikle gerekmez.

Pankreas enzimlerinin tedavi aşamasında kullanılması PEY tedavisinin köşe taşlarından. Pankreas enzim replasman tedavisi (PERT) pankreas fizyolojisine uygun olarak verilmelidir. Enterik kaplı mikrosferler kullanılır. Bu enzimler yemeklerle birlikte ve ara öğünlerde kullanılmalıdır. PEY olan kronik pankreatitli hastalarda PERT'in yağ ve protein sindirimini kolaylaştırdığı, semptomları iyileştirdiği ve yaşam kalitesini düzelttiği gösterilmiştir. Başlangıç olarak her yemekle 40 000 Ph U ve yarım doz ara öğünlerde olmak üzere planlanır. Buna rağmen tedavi altta yatan klinik tablonun şiddetine göre bireyselleştirilmelidir. Son yıllarda DM ve PEY ilişkisi detaylı olarak araştırılmaktadır. Pankreas hastalıklarının neden olduğu pankreatojenik DM kadar DM'in yol açtığı ekzorin yetmezliğin de mercek altına yatırılması gerekmektedir.

PEY, pankreatik ve diğer bir çok patolojide ortaya çıkabilen, sık görülen ve yaşamı tehdit eden bir klinik tablodur. En önemli sorun ise akla getirilmesi ve tanının konmasındadır.

## KAYNAKLAR

1. Dominguez-Munoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 2018;34:349-54.
2. Othman OM, Harb D, Barkin JA. Introduction and practical approach to exocrine pancreatic insufficiency for the practicing clinician. *Int J Clin Pract* 2018;72:1-7.
3. Rothenbacher D, Low M, Hardt PD, et al. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:697-704.
4. Leeds JS, Hopper AD, Hurlstone DP, et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:265-71.
5. Deprez PH, Sempoux C, De Saeger C, et al. Expression of cholecystokinin in the duodenum of patients with coeliac disease: respective role of atrophy and lymphocytic infiltration. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:171-7.
6. Hart PA, Conwell DL. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2015;13:347-53.
7. Working Party of the Australasian Pancreatic Club, Smith RC, Smith SF, et al. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatol* 2016;16:164-80.
8. Aoufi Rabih S, Garcia Agudo R, Legaz Huidobro ML, et al. Exocrine pancreatic insufficiency and chronic pancreatitis in chronic alcoholic liver disease: coincidence or shared toxicity? *Pancreas* 2014;43:730-4.
9. Abu-El-Hajja M, Conwell LD. Pancreatic insufficiency what is the gold standard? *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2018;28: 521-8.
10. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M, et al. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:993-1000.