

Kronik Pankreatit Tanım ve Epidemiyoloji

Erkin ÖZTAŞ, Dilek OĞUZ, Erkan PARLAK

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Kronik pankreatit (KrP); ekzokrin ve endokrin glandüler pankreatik parankimde, ilerleyici ve geri dönüşümsüz hasara neden olan ve fibrozisle sonuçlanan inflamatuvar bir süreçtir. Otopsi-lerin %0.04-%5'inde KrP saptanmakta olup bu olguların büyük bir kısmında klinik öykü yoktur. Alkol tüketiminin fazla miktarlarda olduğu toplumlarda yapılan çalışmalarda yıllık insidansın 100.000'de 3-9 arasında, prevalansın ise 100.000'de 26.4-28.5 arasında değiştiği bildirilmektedir. Prevalans ve insidansın ülkeler arasında değişiklik gösterebileceği göz ardı edilmemelidir (Toplumun alkol tüketimi ve tropikal bölgelerde yaşama gibi).

Tek başına alkol ve tüm etyolojik nedenler bir arada değerlendirildiğinde bile, insidansın zirveye çıktığı dönem 4.- 5. dekatlardır. 85 yaş ve üzeri hariç tüm yaş gruplarında; erkeklerde kadınlara nazaran daha sık (E/K: 3.5/1) siyah ırkta ise diğer ırklara göre; 2-3 kat daha fazla oranda görülür.

Batı toplumlarında KrP nedeniyle hospitalizasyon oranlarında son yıllarda belirgin artış söz konusudur. Yıllık hospitalizasyon insidansı 1980'li yıllarda 100.000'de 4.3-5.2 iken 2000'li yıllarda 8.5-8.6'ya yükselmiştir.

ETYOLOJİ

Günümüzden yalnızca birkaç dekat öncesine kadar, KrP etyolojik sınıflaması şu şekilde yapılmaktaydı;

alkol (%70-80), idiyopatik (%20), diğer (%10). Ancak son dönemde gerek teknolojik alanda, gerekse gen çalışmalarındaki ilerlemeler, etyolojide daha geniş bir yelpazeyi göz önüne sermiştir. Bununla birlikte günümüzde de alkol başlıca KrP nedeni olarak göze çarpmaktadır. İdiyopatik tipte benzer oranlarda görülmeye devam etmektedir (Tablo-1).

2001 yılında Etemad ve Whitcomb tarafından yeni bir etyolojik klasifikasyon sistemi ortaya atılmıştır. Çünkü bu otörlere göre, en sade ifadeyle KrP kompleks bir bozukluktur ve bir bireyde etyoloji de birden fazla sebep söz konusu olabilir (Tablo-2).

ETYOPATOGENEZ

Bugün için tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Etiyolojide alkol önemli yer tuttuğu için patogeneze yönelik alkolle ilgili çalışmalar daha fazladır. Bununla birlikte etyopatogeneze ilgili tek bir hipotez de yoktur.

1. Duktal obstrüksiyon hipotezi

Kronik alkol kullanımı, proteinden zengin, düşük volümlü pankreatik sekresyona neden olur. Böylelikle, duktal protein presipitatlarının oluşum yolu açılır. Bu protein tıkaçları küçük kanalları tıkar, proksimalde duktal ve parankimal hasar gelişir. Presipitatlar kalsifiye olarak duktal taş oluşumuna neden olur, bu durum hasarı arttırır. Bu hipotezi destekleyen klinik ve eksperimental verilerin yanında, hipotezin etyopatogenezi açıklamakta tek başına ye-

Tablo 1. Kronik pankreatitin etyolojik klasifikasyonu

Alkolik (% 70-80)
Tropikal
Tropikal kalsifik pankreatit
Fibrokalküloz pankreatik diabet
Genetik (%2)
Otozomal dominant:
Hereditör pankreatit (PRSS1 mutasyonları)
Otozomal resesif veya modifiye edici genler
CFTR mutasyonları
SPINK1 mutasyonları
Diğerleri
Metabolik
Hiperkalsemi
Hiperlipidemi:
Hipertrigliseridemi
Lipoprotein lipaz eksikliği
Apolipoprotein C-II eksikliği
Obstruktif
Benign pankreatik dukt obstruksiyonu
Travmatik striktür
Ciddi akut pankreatit sonrası striktür
Oddi sfinkter disfonksiyonu veya stenozu
Duodenal duvar kisti
Pankreas divisum
Malign pankreatik dukt striktürleri
Ampuller veya duodenal karsinom
Pankreatik adenokarsinom
Intraduktal papiller musinoz neoplazi
Otoimmün (%5)
Otoimmün pankreatit
Otoimmün hastalıklarla ilişkili (Sjögren sendromu, primer bilier siroz, primer sklerozan kolanjit, diğerleri)
Postnekrotik kronik pankreatit
İdiyopatik (%15-20)
Erken-başlangıçlı
Geç-başlangıçlı
Asemptomatik pankreatik fibrozis
Kronik alkolizm
Yaşlanma
Kronik renal yetmezlik
Diabet
Radyoterapi

terli olmadığı da savunulmaktadır. Çünkü duktal taşlar; tropikal, idiyopatik, herediter formlarda da yaygın olarak gözlenir ve alkole bağlı KrP’de histolojik değişiklikler, duktal obstruksiyonun olmadığı yerlerde de vardır.

2. Toksik metabolit hipotezi

Bu hipoteze göre; alkol ve metabolitleri, asiner ve duktal hücrelere direkt toksik etki göstermekte böylelikle, oksidatif stres gelişimi, serbest radikallerin oluşumu ve hücre membranı lipid peroksidasyonu söz konusu olmaktadır. Ayrıca alkolün, patolojik uyarılara karşı asiner hücre sensitivitesini artırıcı etkisi (indirekt etki) de mevcuttur. Alkol; duodenal I hücrelerince CCK üretimini stimule eder. Stimulasyon sonucu artmış CCK, asiner hücrelerde, pro-inflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna ve bunun sonucunda da hasara neden olur. Alkol ve metabolitleri, fibrozis gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülen pankreatik *stellate hücre* aktivasyonuna neden olurlar.

3. Nekroz-fibrozis hipotezi

Bu hipoteze göre, alkole bağlı tekrarlayan akut pankreatit (AP) atakları sonucu; asiner hücre nekrozu veya apoptozisi gelişmekte, nekrotik dokunun tamiri de fibrozis şeklinde olmaktadır.

Bu hipoteze karşı çıkanlar ise; alkole bağlı ilk AP atağı ile başvuranların pek çoğunda hali hazırda KrP saptandığını ileri sürmektedir. Öte yandan tekrarlayan AP atakları geçmiş dönemde en azından bazı olgularda subklinik seyir izliyor olabilir. Bu hipoteze en büyük destek; herediter pankreatitle ilgili gelişmelerden gelmektedir. Bu olgularda klinik, tekrarlayan akut pankreatit atakları sonucu genç yaşta gelişen KrP ile karakterizedir.

4. Gen mutasyonları ile ilgili çalışmalar

A- “Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator ” CFTR mutasyonları; klasik kistik fibrozis, idiyopatik KrP ile ilişkilendirilmektedir. Bu genelde oluşan mutasyonlar sonucu duktal HCO₃ sekresyonunda bozukluk ve presipitat oluşumu sonucu duktal dilatasyon gelişimi, asiner ve duktal hücrelerde hasar ve atrofi söz konusudur.

B-Katyonik tripsinojen gen mutasyonları (PRSS1 mutasyonları); herediter pankreatitte bu gendeki mutasyonlar gösterilmiştir. Bu mutasyon sonucu, inaktivasyona dirençli mutant tripsin oluşmakta, bu da diğer proenzimlerin aktivasyonuna neden olmaktadır. Sonuçta rekürren AP atakları sonucu KrP gelişmektedir.

Tablo 2. TIGAR-O klasifikasyon sistemi

Toksik-metabolik
<ul style="list-style-type: none">• Alkolik• Sigara içimi• Hiperkalsemi (hiperparatiroidizm)• Kronik renal yetmezlik• İlaçlar (fenasetin)• Toksinler (organantin bileşikleri, DBTC)
İdiyopatik
<ul style="list-style-type: none">• Erken başlangıçlı• Geç başlangıçlı• Tropikal (tropikal kalsifik pankreatit, fibrokalküloz pankreatik diabet)• Diğer
Genetik
<ul style="list-style-type: none">• Otozomal dominant (katyonik tripsinojen, kodon 29 ve 122 mutasyonları)• Otozomal resesif/modifiye edici genler (CFTR, SPINK1, katyonik tripsinojen (kodon 16, 22, 23) ve muhtemelen alfa-1 antitripsinojen mutasyonları)
Otoimmün
<ul style="list-style-type: none">• İzole otoimmün pankreatit• Sendromik otoimmün pankreatit (Sjögren sendromu, inflamatuvar barsak hastalığı ve primer biliyer siroz ilişkili kronik pankreatit)
Rekürrent ve ciddi akut pankreatit
<ul style="list-style-type: none">• Postnekrotik (ciddi akut pankreatit)• Rekürrent akut pankreatit• Vasküler hastalıklar/iskemik• Postradyoterapi
Obstruktif
<ul style="list-style-type: none">• Pankreatik divisium• Oddi sfinkter disfonksiyonu (tartışmalı)• Kanal obstruksiyonu (Örn: tümör)• Preampüller duodenal duvar kistleri• Posttravmatik pankreatik kanal skarları

C-Serin protease inhibitor Kazal type 1 (SPINK1) mutasyonları; idiyopatik KrP, herediter pankreatit, tropikal pankreatitte bu gendeki mutasyonlar gösterilmiştir. SPINK1 bir tripsin inhibitörü olup, gen mutasyonu sonucu inhibisyon sekteye uğrar.

D-Diğer; immun yanıtı düzenleyen genlerin polimorfizmi. TGF-alfa, beta, IL-10, IF-gamma ile ilgili çalışmalar da mevcut olup KrP ile ilişkileri net ortaya konulamamıştır.

5. Alternatif hipotez

Bu hipoteze göre, kompleks poligenik zeminde, risk faktörünün devreye girmesi ile (kronik alkol kullanımı), asiner hücre fizyolojik stresinde artış ve metabolik yeniden düzenleme olur.

Kimi bireyde bu olay daha öteye progresyon göstermezken kimisinde; devam eden metabolik- oksidatif stres ve diğer tetikleyiciler aracılığı ile nekroz ve/veya apoptozis ile sonuçlanan erken asiner hücre hasarı gelişir (inflamatuvar yanıtın aktivasyonu ile). Yine kimi bireyde inflamatuvar yanıt rezolusyona giderken, kimisinde de anti-inflamatuvar yanıt uygunsuz şekilde tetiklenir ve fibrozis gelişir. Fibrozis; ilave asiner hücre iskemisi, buna bağlı inflamatuvar yanıtın tetiklenmesi ve bunun sonucunda anti-inflamatuvar yanıtın gelişimi ve fibrozis gelişimi şeklinde kısır döngü oluşumuna neden olur.

Bu hipotez akla yatkın görünmekle birlikte klinik ve deneysel çalışmalarla desteklenme olasılığı yoktur.

PANKREATİK STELLATE HÜCRE

Bilindiği üzere, etyoloji ne olursa olsun, KrP fibrozis ile karakterize bir hastalıktır. Pankreatik stellate hücre (SH); toplam hücrelerin %4'ünü oluşturur, intersiner boşlukta yer alır. Sadece pankreasa özel bir hücre olmayıp, karaciğer, akciğer ve böbrek dokusunda da aynı hücreler gösterilmiştir. SH'nin karaciğer SH'nin analogu olduğu düşünülmektedir.

SH istirahat halinde, vitamin A içeren yağ damlacıkları ile doludur. Plastisitesi söz konusu olup, uygun stimulus altında her 3 germ tabaka hücrelerine dönüşebilir. A vitamini sayesinde istirahat halini sürdürür. KrPankreatit ve pankreas Ca gibi patolojik du-

rumlarda; alfa-düz kası eksprese eden myofibroblast benzeri hücrelerin; aslında aktive SH olduğu gösterilmiştir. Aktive SH, yüksek proliferasyon hızına sahiptir. A vit içeren yağ damlacıklarını kaybetmiştir.

Fazla miktarda ekstraselüler matriks proteini ve alfa-düz kası sentezi, migrasyon ve fagositoz yapma yeteneğine sahiptir.

SH'nin alkol dehidrogenaz enzimine sahip olduğu da gösterilmiştir. Alkol metabolizması sonrası açığa çıkan intrasellüler aktif metabolitler ve alkolün kendisi istirahatteki SH'de pro-fibrotik fenotipik değişikliğe gidişi indüklemektedir. Bu etki ortama E vitamini ve retinoik asit ilavesi ile geri döndürülebilmiştir. Ayrıca aktive olmuş stellate hücre, bu vitaminlerin etkisiyle apoptozise gitmektedir. Diğer taraftan, alkol veya pankreasta hasara-nekroinflamasyona neden olan her türlü etken profibrotik sitokinlerin ortama salınımına neden olur. Bunlardan en önemlisi TGF-β'dir. SH aktivasyonu temelde pankreatik hasara yanıt olarak görülen yara iyileşmesinin bir parçasıdır. Ancak KrP ve pankreas ca gibi patolojik durumlarda SH'nin aktivasyonunun devamlılığı söz konusudur. İn vitro çalışmalarda profibrotik sitokinlere maruz kalıp aktive olan SH'nin kendisinin de TGF-1 β ve aktivin A gibi TGF-β ailesinden sitokinleri ve onun reseptörlerini eksprese ettiği gösterilmiştir. Yani SH aktive olduktan sonra "otokrin lop" oluşturarak fibrozisin devamlılığında bizzat kendisi rol oynayabilmektedir. Bu durum, örneğin eser elementler ve vitaminlerin yokluğunda alkolik KrP'de alkolün kesilmesine rağmen fibrozisin devamlılığını açıklayabilecek bir mekanizma olabilir. İnflame organda fibrozisin indüklenmesinde pankreatik renin anjiyotensin sisteminin de yer aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Diğer taraftan, rejenerasyon sürecindeki pankreasta meydana gelen fibrozis, her organda olduğu gibi sıkı kontrol altında tutulmaya çalışılır. Özellikle IF-gammanın in vitro, SH üzerine antiproliferatif etki göstererek (direk etki ve IL-15 aracılığı ile) bu hücrelerin apoptozisini indüklediğini göstermiştir. IL-10 ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Üzerinde çalışılan diğer antifibrotik ajanlar ise nükleer reseptör peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR) gamma ligand-

larıdır (potansiyel doğal ligandları 15-deoksi-(12,-14-Prostaglandin J2).

Bugüne kadar pankreatik fibrozis gelişiminin engellenmesine yönelik eksperimental çalışmalarda; PPAR-gamma agonistleri, antioksidan vitaminler, ACE inhibitörleri, oral tripsin inhibitörü "camostat", COX-2 inhibitörleri, steroidler, takrolimus ve gen tedavileri (ratlarda sol gastrik arterden TGF-β reseptörü enjeksiyonu-rekombinant adenovirus aracılığı ile) ile ilgili umut verici sonuçlar alınmıştır. Antifibrotik tedavi ile ilgili gelişmeler yakın gelecekte KrP tedavisinde yüz güldürücü olabilir.

ALKOLE BAĞLI KRONİK PANKREATİT

Günümüzde olguların %70-80'inde etyolojide alkol sorumlu tutulmaktadır. Alkole bağlı KrP gelişim riski, tüketilen alkol miktarı ile logaritmik olarak artar. Herhangi bir eşik değer net olarak ortaya konulamamakla birlikte, en az 5 yıl süreyle 150 gr/gün civarında alkol tüketimi gereklidir. Bu verilere rağmen ağır içicilerin ancak %3-15'inde KrP gelişir. Bu durum akla başka kofaktörlerin varlığını getirmektedir. Üzerinde durulan bu kofaktörler; genetik polimorfizm ve mutasyonlar, sigara (en güçlü ilişki), yağ ve proteinden zengin diyet, antioksidan ve eser element eksikliği, ırksal farklılıklar olarak sayılabilir. Pek çok hastada klinik; ilk 5-6 yıl, rekürren AP atakları ve takip eden süreçte sırasıyla ağır, ekzokrin yetmezlik ve nihayi olarak ta endokrin yetmezliğin gelişimi şeklindedir. İlk atakla başvuranların çoğunda halihazırda histolojik olarak KrP mevcuttur. Diğer taraftan ilk AP atağı ile başvuran hastaların %20'sinde uzun süreli takiplerinde bile KrP kliniği (kalsifikasyon, ekzo-endokrin yetmezlik) gelişmez. <%10 hastanın ise ilk başvuru bulguları, ağrı olmaksızın endokrin ve/veya ekzokrin yetmezliktir.

Hastalarda alkolün kesilmesi; progresyonu yavaşlatabilir ancak sonucu etkilemez. Diğer taraftan alkolün kesilmesinin, ağrı atak sıklığı ve şiddetini azalttığı, eşlik eden ekstrapankreatik patolojilerin görülme sıklığını azalttığı öne sürülmektedir.

Yapılan doğal seyir çalışmalarında ilk prezantasyon sonrası olguların yaklaşık yarısında median 8.7 yıl

sonra diffüz pankreatik kalsifikasyon, median 5-13.1 yıl sonra endokrin yetmezlik, median 8-19.8 yıl sonra ekzokrin yetmezlik gelişmektedir. Bazı otörlere göre ağrının kesilmesiyle yetmezlik bulgularının ortaya çıktığını öne sürse de (“burn-out pankreas”), bazı otörlere göre yetmezlik bulgularından bağımsız olarak ağrı yıllarca devam edebilir. Diğer KrP nedenleriyle karşılaştırıldığında alkole bağlı KrP’de prognoz daha kötüdür.

Kronik Pankreatit – Alkol ve Sigara

Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda, sigaranın KrP gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (odds ratio: 7.8-17.3). Sigara; pankreatik bikarbonat sekresyonunu inhibe eder. Doku iskemisini indükler. Tütün ürünlerinin detoksifikasyonunda rol oynayan üridin 5-difosfat glukroniltransferaz (UGTIA7) gen polimorfizmi olan sigara içicilerde KrP daha sık görülmektedir. Tüm bu verilerle birlikte çoğu ağır alkol içici aynı zamanda sigara da içtiği için, bu olgularda net etyolojik ayırım yapmak çok zordur. Bununla birlikte, alkole bağlı KrP’de sigara; pankreatik kalsifikasyon gelişimini hızlandırır, daha erken yaşta KrP gelişimine sebep olur, diyabet gelişimi daha sık ve daha erkendir, pankreatik kanser, kardiyovasküler hastalık, akciğer Ca gelişim riskini belirgin artırır.

İDİYOPATİK KRONİK PANKREATİT

KrP’li hastaların bugün için bile %15-20’sini idiyo-patik KrP’li hastalar oluşturur. Bu olgularda alkol tüketimi “sosyal içicilik” düzeyini geçmemektedir. Bu durum, alkolik KrP’e göre çevresel ve genetik kofaktörlerin daha da ağır bastığını düşündürmektedir. Bununla birlikte özellikle gen çalışmalarındaki ilerlemeler ve otoimmün pankreatit kavramının yerleşmeye başlamış olması nedeniyle, etyolojideki yüzdesinin giderek azalacağı umut edilmektedir. Başlıca 2 klinik form sözkonusudur.

Erken başlangıçlı İdiyopatik Kronik Pankreatit

Klinik bulgular, 2-3.dekatta başlar. Olgularda en sık prezantasyon ağrıdır (%96). Yapısal (kalsifikasyon) ve fonksiyonel (ekzokrin ve endokrin) yetmezlik ge-

lişim hızı oldukça düşüktür (sırasıyla 25 yıl, 26 yıl, 27.5 yıl). Ayrıca, komplikasyonlar ortalama %20 hastada görülmekte olup diğer KrP tiplerine göre daha düşüktür. CFTR mutasyonları %20-30 olguda, SPINK-1 mutasyonları (özellikle N34S) %15-40 olguda saptanmıştır. Bazı olgularda, CFTR ve SPINK-1 mutasyonlarının birlikteliği söz konusudur. Bazı yazarlara göre CFTR mutasyonu saptanmış erken başlangıçlı İdiyopatik KrP olgular gerçekte, atipik kistik fibrozis görünümüdür. 30 yaş altı, nedeni ortaya konulamamış hastalarda gen çalışması yapılması önerilmektedir.

Geç başlangıçlı İdiyopatik Kronik pankreatit

5-6. dekatlarda başlar. Ağrı ile başvuru sıklığı daha azdır (%56) ve ağrı şiddeti daha düşüktür.

İlk ortaya çıkışta yetmezlik bulguları daha fazla oranlarda olup %22 civarındadır. Takipte ekzokrin ve endokrin yetmezlik median 11.9-16.9 yılda gelişir. Etiyolojide yaşlanmanın kendi etkisi ve düşük yoğunlukta birden fazla risk faktörüne kronik maruziyetin sorumlu olabileceği öne sürülmektedir.

OTOİMMUN PANKREATİT

Bazı serilere göre KrP’li hastaların %5’ini otoimmün pankreatit oluşturur. Ortalama başlangıç yaşı 56’dır. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. En yaygın görülen klinik semptomlar; karın ağrısı, sarılık ve kilo kaybıdır. Ağrının şiddeti hafif olup sıklıkla olgular tarafından “abdominal rahatsızlık hissi” şeklinde ifade edilir. Olgularda, tipik AP periyodları nadirdir. Sjögren sendromu, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, otoimmün hepatit veya primer sklerozan kolanjit gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği sıktır.

Laboratuvar bulgularına bakıldığında hipergammaglobulinemi göze çarpar. Ig G düzeyi yüksektir. Bunun nedeni de Ig G4 subtipi yüksekliğidir. Diğer taraftan olgularda; RF, ANA, ANCA, AMA, ASMA, Anti-Tg, Anti-laktoferrin, Anti karbonik anhidraz II antijen pozitifliği de sıklıkla rastlanır. Olgulara otoimmün pankreatit tanısı konulduğu anda yahut öncesinde ve sonrasında, retroperitoneal fibrozis, siyalo-

adenit, sklerozan kolanjit, interstisyel pnömoni, nefrit gibi hastalıkların varlığı söz konusu olabilir. Bu bulgulara dayanarak bazı otörlerce bu durumun; Ig G4 pozitif lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu giden sistemik fibrotik hastalık olabileceği öne sürülmektedir. Hızlı seyir söz konusudur. Tedavi edilmediği takdirde aylar içerisinde KrP kliniği yerleşir. Son dönemde OİP kavramı giderek yaygınlaşmakta olup, bildirilen vaka sayısında belirgin artış mevcuttur. Japon Pankreas Cemiyeti ve Mayo kliniğinden Chari ve arkadaşlarınca oluşturulmuş OİP tanı kriterleri mevcuttur. Japonların kullandığı kriterlerde görüntüleme yöntemleri ağırlıktadır. Mayo Kliniği'nin öne sürdüğü tanı kriterleri (HISOR-t kriterleri) Tablo 3'de özetlenmiştir. OİP tedavisinde altın standart steroid tedavisidir. Prednizolone 30-40 mg/gün p.o 1-2 ay süreyle verilip, 2-4 haftada bir 5 mg doz azaltımı önerilen tedavi rejimidir. 10 mg/günle tercihen idame tedaviye devam edilebilir. 2-4 hafta içerisinde hastalık tedaviye dramatik şekilde yanıt verir.

HEREDİTER PANKREATİT

Klasik olarak; otozomal dominant geçiş gösteren, tekrarlayan akut rekkürent pankreatit atakları neticesinde kronik pankreatitle sonuçlanan klinik tablo olarak tanımlanır. Europac çalışmasıyla yeni tanımlaması yapılmıştır. Buna göre; presipite edici hiçbir faktör bulunmaksızın 2 veya daha fazla kuşakta; 2 veya daha fazla 1. dereceden akrabalarda ya da 3 veya daha fazla 2. derece akrabalarda tekrarlayan akut pankreatit ve/veya KrP görülmesi olarak tanımlanır. Ayrıca bu tanımlamaya uymayan ailelerin bireylerinde görülen hastalık ta; "Familiyal kronik pankreatit" olarak tanımlanmıştır

Hastalığa sebep; 7. kromozomdaki, katyonik tripsinojen genindeki (PRSS1) mutasyonlardır. Bu mutasyon sonucu, inaktivasyona dirençli mutant tripsin oluşur. En sık R122H ve N29I mutasyonları görülür. Hastalığın median başlangıç yaşı 10-14.5'li yaşlardır. Akut ataklarla başlar. Bu dönemde tanı konulan olgularda, öğünlerin sayısını arttırıp miktarını azalt-

Tablo 3. Otoimmün pankreatitte HISOR-t kriterleri

Kategori	Kriterler
Histolojik özellikler	Diagnostik:
Imaging (görüntüleme)	a) Pankreatik dokuda obliteratif flebitle birlikte periduktal lenfoplazmositik infiltrat b) Pankreasta artmış (>10 hüç/hpf) IgG4 (+) hücreler c) Pankreasta fibrozisle birlikte lenfoplazmositik infiltrat
Seroloji	1. BT/MR: diffüz genişlemiş gland+gecikmiş kontrast tutulumu 2. ERCP: Diffuz irregüler, incelmış ana pankreatik kanal Atipik görünütleme bulguları: Pankreatit, fokal pankreatik kitle Fokal pankreatik kanal striktürü, pankreatik atrofi
"Other organ involvemen"	Yüksek serum IgG4 düzeyi Persistan distal biliyer striktür, parotid/lakrimal bez tutulumu, mediastinal lenfadenopati, retroperitoneal fibrozis
Steroid tedavisi	Steroid tedavisiyle pankreatik ve ekstrapankreatik bulguların kaybolması

Aşağıdakilerden bir veya fazlasının (+)liği tanı koydurucudur.

- diagnostik histoloji
- serum IgG4 yüksekliği ile birlikte karakteristik BT, MRCP, ERCP bulguları
- steroid tedavisine yanıtılık

mak, yağdan fakir diyet, antioksidant ve vitamin destekleriyle atakların sıklığı ve şiddetinde azalma gözlemlenebilir. Hastaların bir kısmında ekzokrin ve endokrin yetmezlik semptomlarının ilk başlangıcından yaklaşık 20-30 yıl sonra gelişir. Hastalıkta, hem akut pankreatit atakları döneminde, hem de KrP gelişimi sonrası klinik yaklaşım diğer etyolojilere bağlı gelişen akut ve KrP dekinden farksızdır. Herediter pankreatitte pankreatik kanser gelişim riski artmıştır. Pankreatitin klinik başlangıcından yaklaşık 30-40 yıl sonra görülmeye başlar. 70 yaşına gelindiğinde pankreatik kanser kümülatif gelişim riski %40 civarındadır. Herediter pankreatitli hastalarda pankreatik kanser gelişim riski normal popülasyona göre 50 kat daha fazladır. Sigara içimi bu riski 2'ye katlar, ayrıca sigara içen herediter pankreatitli hastalarda pankreas kanseri görülme ortalama yaşı 20 yaş daha öncedir.

Bugüne kadar 1500'den fazla CFTR mutasyonu tanımlanmıştır. Nadir rastlanan CFTR mutasyonları özellikle idiyopatik KrP ile ilişkilendirilmektedir. SPINK-1 mutasyonları da (en sık N34S mutasyonu görülür), idiyopatik, tropikal pankreatitli hastalarda gösterilmiş olmakla birlikte, hem CFTR, hem SPINK-1 mutasyonları tek başlarına herediter pankreatit etyopatogenezini açıklamakta yeterli değildir. Ayrıca, bu iki mutasyonun, pek çok çalışmada alkolik KrP ile ilişkileri de gösterilememiştir.

2006 yılında yapılan çok merkezli ve çok uluslu bir çalışmada; 2466 hasta (1857 herediter ve idiyopatik KrP), 6459 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiş olup bu çalışmada olguların gen analizleri yapılmıştır. Şaşırtıcı olarak sağlıklı kontrol grubunda 220 olguda, hasta grubunda ise 32 olguda "PRSS2" mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyon anyonik tripsinojen gen mutasyonu olup, bunun sonucunda degradesyona ileri derecede duyarlı tripsin oluşumu söz konusudur. Araştırmacılara göre PRSS2 mutasyonu KrP gelişimi açısından koruyucu role sahiptir.

KLİNİK BULGULAR

Ağrı

Abdominal ağrı, en sık görülen ve en ciddi klinik problemdir. Ağrı ataklarına sıklıkla bulantı-kusma

eşlik eder. Yaşam kalitesini en kötü şekilde etkileyen klinik bulgudur. Kilo kaybına ve malnutrisyona belirgin katkıda bulunur. Ağrı, olgular tarafından sıklıkla epigastriumda hissedilen, sırta yayılan, sıkıcı, derin ve delici vasıfta bir ağrı olarak tanımlanır. Öne eğilmekle veya uzanmakla sıklıkla şiddeti azalır. Yemeklerden sonra ve geceleri kötüleşebilir. Ağrının doğal seyri ile ilgili literatürden net bilgi edinebilmek güçtür. Bazı gözlemsel çalışmalarda yetmezlik bulgularının ortaya çıkması ile ağrıda azalma-kaybolma olabileceği öne sürülmektedir.

Bugüne kadar ağrının nedeni ile ilgili çok sayıda mekanizma öne sürülmüştür. Bunlar şu şekilde sıralanabilir.

Akut pankreatik inflamasyon; tekrarlayan akut pankreatit atakları sonucu iskemi, nöral inflamasyon hatta retroperitoneal inflamasyon gelişir. Bu nedenle klinikte aralıklı şiddetli ağrı atakları izlenir.

Artmış intrapancreatik basınç; ana kanal veya küçük kanallarda obstrüksiyon/striktür gelişimine bağlı; darlığın proksimalinde hipoksi, düşük pH, CCK-sekretin stimulusu sonucu paradoks olarak kan akımında azalma nedeniyle gelişen iskemi ağrıya neden olmaktadır.

Pankreatik sinirlerdeki değişiklikler, pankreatik nöropati, ağrı algısında santral değişiklikler

Komplikasyonlar nedeniyle; pankreatik pseudokist, koledok-duodenum basısı, gastroparezi, pankreas Ca gelişiminde klinikte şiddetli ağrıyla seyredebilir.

Pankreatik nöropati

Bu kavramın temelini nöroimmun etkileşim oluşturur. Pankreasın inflamatuvar infiltrasyonu pankreatik sinirlerin sitokinlere yoğun maruziyetini ve nöronal remodellingi beraberinde getirir. Nöro-immun etkileşim; KrP de var olan inflamatuvar hücreler, perinöral kılıfları infiltre ederek sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığıyla, pankreatik sinirlerle etkileşime geçerler (nöro-immun konuşma). KrP'de intrapancreatik C fiberler de Substans P ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) miktarı artmıştır ve her iki ajanda ağrı ile ilişkilidir. İntrapancreatik sinirler; sitokin trafiği altında ve çeşitli büyüme faktörlerinin

etkisi ile (nöronal büyüme faktörü (NGF), “growth associated protein-43” (GAP-43), nöronal yeniden düzenlemeye (çap ve kalınlıkta artış- zararlı uyarılara aşırı duyarlılık) gider. Bu durum ağrının devamlılığını açıklayabilir. Ayrıca kronik ağrı; santral ağrı algılamasını olumsuz yönde etkiler; kaynak ortadan kaldırılsa bile ağrı devam edebilir.

Steatore

Pankreatik lipaz sekresyonu normale göre %10'un altına indiğinde görülür. Dolayısıyla çok ilerlemiş KrP'in bir özelliğidir. Lipid emilimi büyük oranda pankreatik lipaz bağımlıdır. Hastalar genelde 3-4 kez dışkıları, kilo kaybı ağırlı atak dönemleri dışında çok belirgin değildir, çünkü çoğu hasta genellikle karbonhidrat alımını arttırmıştır. Önceleri yağda eriyen vitaminlerde eksikliğin bu hastalarda diğer malabsorbsiyonla giden hastalıklara göre daha nadir görüldüğü öne sürülmüşse de son dönemde yapılan çalışmalarda bu hastalarda özellikle D vitamini eksikliğine bağlı osteopeni ve osteoporoz daha sık görülmektedir.

Diabetes Mellitus

Geç dönemde gelişir. Özellikle herhangi bir nedenle gövde ve kuyruk rezeksiyonu yapılmış olan KrP'li hastalarda daha sık görülür. Ciddi hiperglisemi, glukagonun da eksikliği nedeniyle klasik diabetes mellitusa göre daha nadirdir. Otoimmün pankreatitin tedavisi ile gelişmiş olan diabetesin gerilediği, hatta kaybolduğuna dair yayınlar da mevcuttur.

TANI

Rutin laboratuvar testleri

Rutin laboratuvar testleri, KrP tanısı için sıklıkla yetersiz kalır. Bununla birlikte bazı bulguların varlığı KrP'in kendisinden ziyade komplikasyonların varlığı ile ilgili bilgi sağlayabilir. Örneğin; lökositoz varlığı; enfekte kisti düşündürülebilir. Amilaz/lipaz yüksekliği; genellikle akut alevlenmeyi düşündürür; çoğu zaman bu durumlarda hafif-orta düzeyde yükselir. Süreğen ılımlı amilaz/lipaz yüksekliği; pseudokist, pankreatik duktal striktür, internal pankreatik fistül

varlığını akla getirir. Diğer taraftan alkalen fosfataz, GGT ve bilirubin yüksekliği; pankreas başında fibrozis veya koledoka pseudokist basısını düşündürülebilir. Kronik alkolizm öyküsü bulunan KrP'li hastalarda makrositer anemi, hipoalbuminemi, hipokalsemi saptanabilir. Hiperglisemi; çok ileri hastalıkta ortaya çıkabilir ayrıca hastalık tanısı için tek başına yeterli değildir.

Altın standart;

Pankreas biyopsisidir. Ancak yapılması riskli ve zordur. Tanı için gerekliliği de tartışma konusudur. Ayrıca KrP'deki değişiklikler homojende olmayabilir ve biyopsi yalancı (-) sonuç verebilir. Bu nedenlerden dolayı klinik pratikte, OİP hariç sıklıkla tanı amaçlı kullanılmaz.

Kronik pankreatit tanısında kullanılan testler

Temelde; fonksiyonların ölçümünde kullanılan testler ve yapısal değişikliklerin saptanmasında kullanılan testler olmak üzere iki ana başlık altında toplanabilir (Tablo-4).

Hem fonksiyon hem de yapısal testler; ileri hastalıkta daha doğru sonuç verir. Hafif-orta derecedeki hastalıkta doğruluk, duyarlılık ve spesifiteleri düşüktür.

Tablo 4. Kronik pankreatit tanısında kullanılan testler (duyarlılık sırasına göre)

Fonksiyon testleri	Direkt hormonal stimülasyon testleri (sekretin veya sekretin-kolesistokinin testi): -Oroduodenal tüp kullanarak -Endoskopi ile Fonksiyonların indirekt ölçümü -Fekal elastaz ölçümü -Fekal kimotripsin ölçümü -Serum tripsinojen (tripsin) ölçümü -Fekal yağ ölçümü -Kan glukoz ölçümü
Yapısal testler	Endoskopik ultrasonografi Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) Manyetik rezonans görüntüleme/MRCP Bilgisayarlı tomografi Abdominal ultrasonografi Batın grafileri

Altın standarda en yakın test, direkt hormonal stimulasyon testidir.

Direkt pankreas stimulasyon testleri

Sekretin ya da sekretin ve kolesistokininin birlikte intravenöz uygulanımı sonrası pankreatik sekresyonların oroduodenal tüp yardımıyla veya endoskopik yöntemle direkt olarak değerlendirildiği bu testler, bugüne kadar yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda genellikle ERCP ile karşılaştırılmış olup, özellikle hafif-orta şiddetteki hastalıkta (küçük kanal hastalığı) üstün bulunmuştur. Ancak pahalı, zaman gerektiren, referans merkezlerde yapılması gereken testlerdir. Ayrıca standardizasyon sorunu mevcuttur. Günümüzde bu testin; görünür yapısal anormalliği bulunamamış kronik abdominal ağrı sendromunda; KrP tanısının ekartasyonu amaçlı kullanılabileceği öne sürülmektedir.

Pankreas sekresyonlarının indirekt ölçümü

Serum tripsinojen ölçümü; 20 ng/ml düzeyinin altındaki değerler, KrP için spesifiktir. Ancak çoğu olguda bu düzeyde zaten aşık klinik ve radyolojik bulgular mevcuttur.

Fekal elastaz ölçümleri sıklıkla pediyatrik yaş grubunda kistik fibrozisli hastalarda tanı amaçlı kullanılır. Pankreatik lipaz aktivitesinin indirekt değerlendirildiği, fekal yağ atılımının ölçümü, bentiromid testi kullanılan diğer testlerdir.

Yapısal değerlendirme testleri

Temelde görüntüleme yöntemlerine dayanan 2 kavram mevcuttur. Bunlar büyük ve küçük kanal hastalığı kavramlarıdır. KrP'in böyle 2 farklı şekilde tanımlanması tedavi seçiminde de yol gösterici olabilir.

1. "Büyük kanal" hastalığı; Yapısal, izlenebilir pankreatik kanal değişiklikleri mevcuttur (dilatasyon, striktür, duktal taş). Sıklıkla fonksiyonel anormalliklerle birlikte. Alkolik KrP genellikle nedendir. Tedavi, dilate kanalın dekompresyonu gibi girişimsel yöntemlere odaklıdır.

2. "Küçük kanal" hastalığı; Görüntüleme yöntemleriyle saptanabilen bulgular hafif ya da yoktur. Fonksiyonel bozukluk daha hafif şiddettedir. Sıklıkla er-

ken başlangıçlı idiyopatik KrP bu şekilde seyir göstermektedir. Görüntüleme ve fonksiyonel testlerle tanı koymak çoğu zaman güçtür. Medikal tedavi ön plandadır.

Görüntüleme yöntemleri

Direkt grafi

Grafilerde kalsifikasyon görülmesi, KrP için spesifiktir (Resim-1). Sıklıkla ilerlemiş hastalıkta görülür. Direkt grafilerde kalsifikasyon görülmemesi tanıyı ekarte ettirmez. Kalsifikasyonların yoğunluğu zaman içerisinde değişiklik gösterebilir.



Resim 1. Pankreatik kalsifikasyonlar

Ultrasonografi

KrP'de yaygın olarak kullanılan diagnostik yöntemlerin başında gelir. Sensitivitesi %50-80, spesifitesi %80-90 civarındadır. KrP tanısında yol gösterici olan USG bulguları; pankreatik kanalda genişleme, pankreatik duktal taş gölgesi, glandüler atrofi veya genişleme, irregüler gland kenarları, pseudokist, parankimal eko değişiklikleridir (Resim-2). Her ne ka-

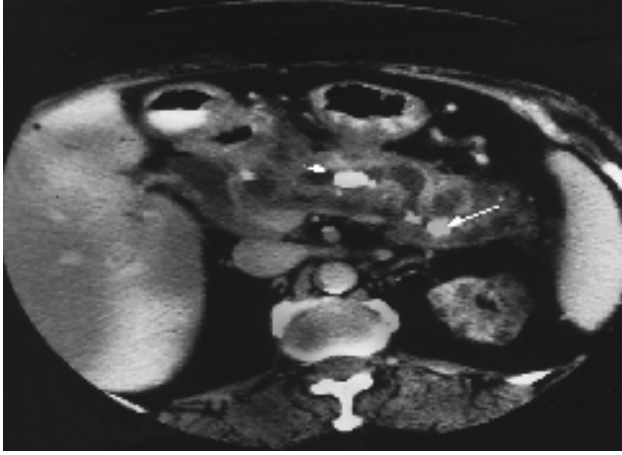


Resim 2. Duktal dilatasyon ve parankimal değişiklikler

dar duyarlılığı düşük gibi görülmese, tecrübeli ellerde dikkatli bir şekilde yapılan USG hem KrP tanısında hem de komplikasyonların tanımlanmasında oldukça değerlidir.

Bilgisayarlı Tomografi

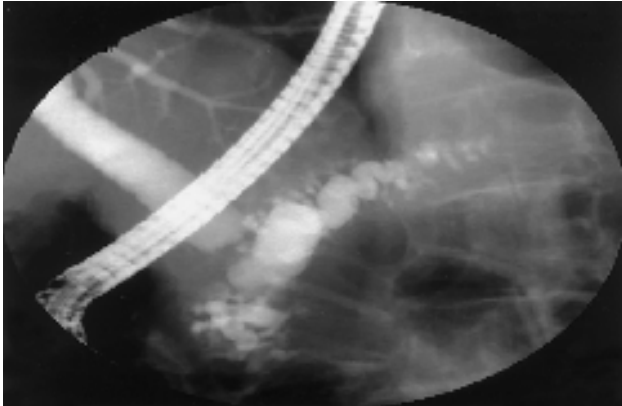
Sensitivitesi %75-90, spesifitesi %85-90 civarındadır (Resim-3). Tanıda USG'den üstündür.



Resim 3. Pankreatik ana kanalda taşlar

ERCP

Hali hazırda pankreatik yapısal değişikliklerin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir. Diğer testlerde olduğu gibi hafif-orta ve lokalize hastalıkta duyarlılığı azdır. Aynı seansta tedavi imkanı da sunar. Sensitivitesi; %70-90, spesifitesi %80-100 arasındadır. En büyük dezavantajı; %5-20 arası değişen komplikasyon oranları ve %0.1-0.5 arası değişen mortalite oranlarıdır. Komplikasyon oranı merkeze göre değişir. Bu yöntemle tanı temelde ana pankreatik kanal ve yan dallardaki yapısal değişikliklere ait bulgulara dayanır. Belirgin ilerlemiş KrP'li hastalar-

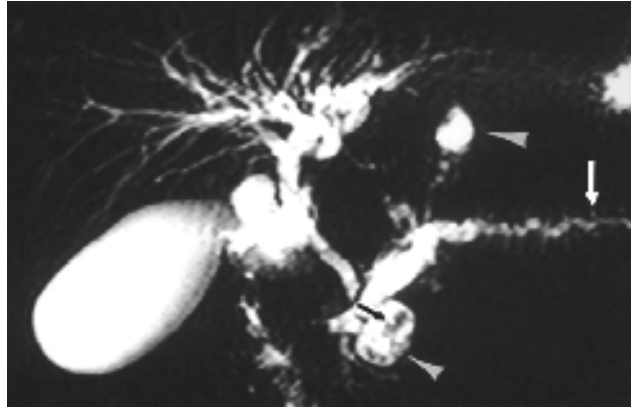


Resim 4. ERCP'de göller zinciri görünümü

da görülen tipik ERCP bulgusu yer yer genişleyip daralan ana pankreatik kanal görünümüdür (göller zinciri) (Resim-4).

MRCP

ERCP sonuçları ile uyumluluğu %70-80 arasındadır. Teknolojik ilerlemelerle ve özellikle son dönemde suprafizyolojik dozda iv sekretin verilerek yapılan görüntülemelerle doğruluğunun ERCP'ye daha fazla yaklaşacağı ileri sürülmektedir (Resim-5). Non-invazif olması en büyük avantajıdır.



Resim 5. Pseudokistler ve duktal dilatasyon

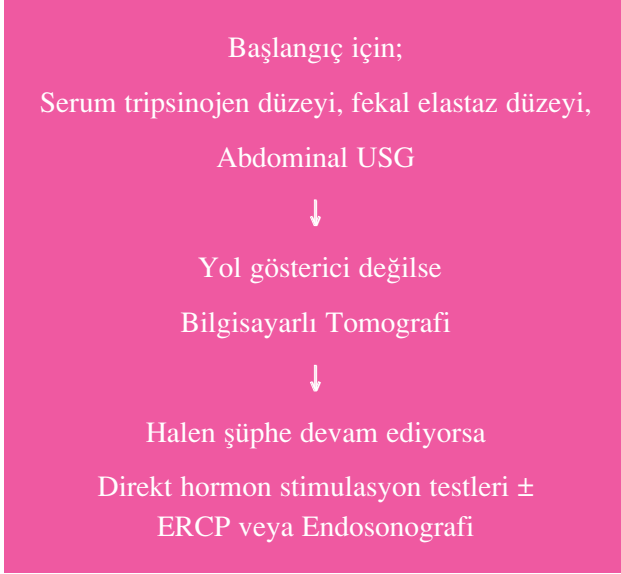
Endosonografi

Pankreatik parankim ve pankreatik ana kanal/kanalların detaylı değerlendirilebilme olanağı tanır (Tablo-5). Pek çok çalışmada 9 ayrı değişiklik değerlendirilmiş olup (4 parankimal, 5 duktal), ≥ 3 kriter varlığı ile tanı konulmaktadır. EUS eşliğinde İİAB yapılabilmesi en büyük avantajıdır. Duyarlılığının ERCP'den daha yüksek olduğu öne sürülmekle birlikte, pankreası detaylı gözler önüne sermesi yalancı pozitifliği ile ilgili kuşkuları da beraberinde getirmektedir.

Tablo 5. Kronik pankreatit tanısında kullanılan EUS bulguları

Parankimal bulgular	Hiperekoik odak Hiperekoik kenarlar Lobular kontur Kistler
Duktal bulgular	Ana kanal dilatasyonu İrregülarite Hiperekoik sınırlar Dilate yan dallar Taşlar

KrP şüphesi bulunan olgularda, tanıda kullanılabilen algoritma şu şekilde olabilir;



TEDAVİ

Ağrının tedavisi

Ağrının tedavisinde temel nokta, ağrının diğer nedenlerinin ekarte edilmesidir. Örneğin; pankreatik pseudokist, duodenum veya koledok basısı, superimpoze pankreas Ca, gastroparezi ağrıya neden olan KrP komplikasyonları arasında sayılabilir. Bilgisayarlı tomografi, ağrının nedeni olabilecek bu komplikasyonların değerlendirilmesinde başlangıç görüntüleme yöntemi olarak seçilebilir. Sayılan patolojilerden birinin saptanması halinde tedavisi de farklı olacaktır.

Ağrı tedavisi

1. **Analjezik- Narkotik analjezik** (%10-30 bağımlılık)-Tramadol tercih edilmelidir.
2. **Antidepresanlar** (TCA, SSRI); santral ağrı algısı üzerine pozitif etki
3. **Alkolün ve sigaranın kesilmesi**
4. **Oksidatif stresi azaltıcı tdv**; Se, E, C vit, beta karoten
5. **İntrapankreatik basıncı azaltıcı tedaviler**

a-Pankreatik sekresyonu azaltıcı tedaviler

Pankreatik enzim preparatları

Feed-back mekanizması ile duodenal CCK sekresyonunun inhibisyonu; CCK aracılı pankreatik enzim sek-

resyonunun inhibisyonu; obstruksiyonun proksimalinde basınç azaltıcı etki söz konusudur. Çalışmalarda, ağrı palyasyonu amaçlı oldukça yüksek dozda enzim preparatları kullanılmıştır (4x4-8 tb (30 bin IU/tb)

Preaparata göre etki de farklılık söz konusudur. Çalışmalarda, non enterik kaplı preparatlar enterik kaplı preparatlara göre daha etkili bulunmuştur. Ancak mide asitinde inaktive olmaları nedeniyle, asit süpremedici tedavilerle birlikte kullanılması önerilmektedir.

Enzim preparatları; steatorenin olmadığı, hafif orta hastalıkta (küçük kanal hastalığı) özellikle kadınlarda ve idiyopatik KrP'de ağrının diğer medikal tedavilerle kontrol edilemediği durumlarda ağrı palyasyonu amaçlı kullanılabilir. Büyük kanal hastalığında etkisi yok denecek kadar azdır.

Somatostatin

Yapılan az sayıdaki çalışmalarda ağrı palyasyonunda plaseboya üstün bulunmamıştır.

b-İntrapankreatik basıncı azaltıcı tedaviler

Endoskopik tedaviler

Uygun grup; büyük kanal hastalığı yani pankreatik kanalda belirgin yapısal değişiklikleri olan olgulardır. Bu olgularda da pankreas baş/proksimal gövde kısmında taş-dominant striktür ve gerisinde dilate kanal bulunanlar en uygun subgruptur.

Stent uygulaması, taş çıkarılması, pankreatik sfinkterotomi uygulanan yöntemlerdir.

Stent uygulaması

Sıklıkla baş/proksimal gövde kısmında obstruksiyona neden olan kalkulus veya striktürün bypass edilmesi amaçlı kullanılır. Stent uygulaması sonrası; 2/3 olguda basınçta azalma ve ağrının hafiflemesi söz konusudur. Diğer taraftan bazı olgularda, basınçta değişiklik olmazken, ağrıda azalma görülebilir. Hatta ağrının şiddetinde başlangıca göre azalma stent oklüze olsa bile devam edebilir. Diğer taraftan kimi olguda da basınçta azalma olmasına rağmen; ağrıda azalma olmayabilir. Endoskopik stent uygulamalarında yaklaşık %20 oranında komplikasyon gelişir. Bunlar; stent oklüzyonu, stent migrasyonu ve duktal perforasyon olarak sayılabilir. Uzun dönemde stentin ken-

disine bağlı, pankreas kanal ve parankimde değişiklikler gözlenmektedir. Bir çalışmada %18 olguda stente bağlı duktal striktür gelişimi gözlenmiştir. Bu yöntemle ilgili stentin kalış süresi (genellikle 4-12 hafta arasında), çoklu uygulama gerekip gerekmiyeceği, gerekirse uygun zaman periyodunun ne kadar olduğu (12 haftada bir?) konusunda fikir birliği yoktur. Pek çok çalışmada 2. yılın sonunda ? olguda tekrar ağrı gelişimi söz konusudur. Tüm bahsedilenlere ilave olarak striktür nedeniyle stent planlanan hastalarda mevcut patolojinin malign potansiyel taşıyabileceği gözardı edilmemeli ve şüpheli olunmalıdır.

Endoskopik taş çıkarılması

Ağrı şikayeti bulunan hastaların yaklaşık %50'sinde taş varlığı söz konusudur. Endoskopik papillar sfinkterotomi (EPS) yapıldıktan sonra başarılı endoskopik taş çıkarımı için genellikle <10 mm taş, ≤3 taş, baş/gövde lokalizasyonu, non-impakte, non-kalsifik taş olmalıdır. Bu taşlar endoskopik olarak basket yöntemiyle temizlenebilir.

İmpakte duktal taş, striktürün proksimalindeki taş, çok büyük taş/taşlar "extracorporeal sound wave lithotripsy" ESWL ile kırıldıktan sonra endoskopik olarak çıkarılabilir. ESWL sonrası en sık ciltte peteşi, mide antrumunda ödem gibi komplikasyonlar gözlenebilir (%0-12,5). Nadiren akut ödematöz pankreatit gelişebilir. Şimdiye kadar işleme ilgili mortalite bildirilmemiştir.

Son dönemde yapılan bir çalışmada; tek başına ESWL, (ESWL)+ERCP'ye göre etkinlik açısından benzer ve 3 kat daha ucuz bulunmuştur. Otere göre; KrP'in diğer komplikasyonlarının eşlik etmediği ciddi ağrılı, pankreas baş ve gövde lokalizasyonlu, >4 mm olan ve obstruksiyona neden olan taşlarda ESWL tek başına kullanılabilir.

Genel olarak bakıldığında; taş çıkarılması sonrası ortalama 2 yıl sonunda <%50 hastada ağrı kalıcı yanıt elde edilmektedir. Ayrıca yaklaşık 1/4 hastada taş tekrar oluşur.

Endoskopi papilla sfinkterotomisi (EPS)

Sıklıkla, endoskopi stent uygulaması ve taş çıkarımında bu işlemlerden önce yapılır. Ağrı endikasyonu

nuyla tek başına; sfinkter lokalizasyonundaki skatrisiyel darlıklara uygulanabilir. Oddi sfinkter disfonksiyonu saptanan KrP'li hastalarda ağrı nedeniyle tek başına yapılan EPS, sonuçları tartışmalı olup, son dönemde ağrı palyasyonunda etkili olabileceğine dair yayınlar daha fazladır. Pankreatik kanal dilatasyonu bulunan, pankreatik divisiumlu KrP'li hastalarda tek başına EPS etkilidir.

Ağrı tedavisinde diğer yöntemler

Çöliyak pleksus nörolizisi

Bu yöntemle temelde afferent visseral ağrının iletiminin blokajı amaçlanır. Ağrıya yönelik, diğer tedavi modalitelerinin hiçbir şekilde uygulanmadığı, narkotik bağımlılığı olan veya bu riski taşıyan olgularda denenebilir. Perkütan veya EUS eşliğinde alkol veya steroid uygulanarak yapılır. Etki kısa sürelidir (2-4 ay), tekrarlayan uygulamalarda yanıt oranı da düşmektedir.

Laparoskopik splanknik sinir diseksiyonu

Küçük kanal hastalığı bulunan, girişimsel ve cerrahi tedavilerden fayda görme ihtimali düşük, medikal tedaviye yanıtız olgularda uygulanabilir. Komplet yanıt oranı düşüktür.

Ağrının cerrahi tedavisi

Temelde medikal tedaviye yanıt vermeyen ağrı şikayeti olan, komşu organlarla ilgili komplikasyonlara neden olan (splenik ven, duodenum, biliyer sistem), radyolojik veya endoskopik yöntemlerle düzeltilmeyen komplikasyonları bulunan ve detaylı incelemeye rağmen pankreas Ca tanısı ekarte edilemeyen olgularda endikedir. Ağrı nedeniyle uygulanan cerrahi prosedürler, pankreatik kanalın drenajı ve pankreasın tamamı veya bir kısmının rezeksiyonunu içerir.

Steatore Tedavisi

Steatore mevcutsa, tedaviye her yemekle birlikte en az 30.000 IU lipaz ile başlanmalıdır. Bu doz normalin %10'una denk gelir. Önceden bahsedildiği üzere, preparatlar arası farklılık söz konusudur. Non-enterik kaplı preparat kullanılacaksa PPI/H2 blokörleri

ile birlikte verilmelidir. Doz, yemek ve yemek sonrası olmak üzere ikiye bölünebilir. Tedaviye yanıt; kilo alımı ve fekal yağın kaybolması ile takip edilebilir. Tedaviye yetersiz yanıt/yanıtsızlık sebepleri şu şekilde sayılabilir; hasta uyumsuzluğu (fazla sayıda tablet alınması nedeniyle), doz yetersizliği, formülasyonda uygunsuzluk, eşlik eden malabsorbsiyon varlığı ve ince barsak bakteriyel “overgrowth” (İB-BO). İBBO mekanizması net ortaya konulamamış olmakla birlikte bu olgularda, aşırı narkotik alınımına bağlı veya KrP’nin kendisine bağlı intestinal dismotilite sorumlu tutulmaktadır. Steatoreli KrP’li olgular osteoporoz ve osteopeni açısından da takip edilmelidir.

Diabetes Mellitus Tedavisi

Hastalarda diabetik ketoasidoz nadirdir. Çünkü insülin sekresyonunda komplet kayıp nadir görülür. Bu nedenle olgular Tip 1 diabetes mellitusa göre tedavide daha az insüline ihtiyaç duyarlar. Olgulara sıkı kan şekeri kontrolü genellikle önerilmez çünkü glukagon da eksik olduğu için ciddi hipoglisemi riski söz konusudur. Ayrıca hastalar genellikle uyumsuzdur ve halen alkol alan hastalardır. Takipte, idrarda glukoz (-)liği yeterli olabilir. Sıkı kan şekeri regülasyonunun önerildiği tek istisnai grup, diabetes mellitus nedeniyle hiperglisemisi bulunan ve buna bağlı KrP gelişmiş olgulardır. Diabetik KrP’li olguların uzun dönemli takipleri diabetik komplikasyonlar açısından genel diabetik popülasyonla aynıdır.

KRONİK PANKREATİT KOMPLİKASYONLARI

Pseudokist

Yaklaşık %25 olguda gelişir. Olguların çoğunluğunu alkolik KrP’liler oluşturur.

Olguların %70-90’ında ağrı temel semptomdur. Batında palpable kitle, mide-duodenuma basısına bağlı bulantı-kusma, koledoka basısına bağlı sarılık, vasküler penetrasyona bağlı kanama diğer semptomlar olarak sayılabilir. Yüksek serum amilaz/lipaz düzeyleri ve sebat eden yükseklik pseudokist varlığını düşündürür. Görüntüleme yöntemleri ile rahatlıkla tanı

konulabilir. Pankreasın diğer kistik neoplazmları açısından dikkatli olmak gerekir.

Pseudokistin kendisine ait komplikasyonlar olguların yaklaşık 1/3’ünde görülür. Bunlar; GIS – biliyer obstruksiyon (%10), vasküler oklüzyon, plevra-perikarda fistül, infeksiyon-abse formasyonu (%10), peritona serbest ruptür (<%3), pseudoanevrizma (%10) şeklinde sayılabilir.

Semptomatik/komplike ve büyük (>4-6 cm)/takiplerde büyüyen pseudokist tedavi edilmelidir. Tedavide endoskopik drenaj yöntemleri ön plandadır. Transmural drenaj; duodenal veya gastrik duvara komşuluk gösteren pseudokistlerde kisto-gastrostomi veya kisto-duodenostomi şeklinde uygulanır. GIS duvarına ponksiyon sonrası kist içersine geniş delikli plastik stent yerleştirilir. Eğer kistte debris veya nekrotik materyal söz konusu ise nazo-kistik kateterde kullanılarak kist içersine serum fizyolojik uygulanabilir. Ana pankreatik kanalla ilişkili pseudokistlerde kisto-enterostomik stent genellikle yerinde bırakılır. Çekildiği takdirde pseudokist nüksü sık görülür. Diğer bir yöntemde endoskopik transpapiller drenajdır. 6 cm’den küçük, ana pankreatik kanalla ilişkili ve GIS duvarına uzak kistlere uygulanır. Gerçekte de pseudokistlerin %60’ı bu şekildedir. Olguların çoğunda anapankreatik kanalda striktür ve/veya taş varlığı ve darlığın proksimalinde pseudokist varlığı söz konusudur. Endoskopik drenaj tedavilerinin major komplikasyonları, kanama, infeksiyon, ve retroperitoneal kaçak olup %4 oranında görülür. Endoskopik drenaj uygulanamayan hastalara cerrahi drenaj veya rezeksiyon uygulanır.

Kanama

Bu komplikasyon da sıklıkla pseudokist ile ilişkilidir. Genellikle, kist duvarındaki küçük damarlardan düşük volumlü kanama şeklindedir. Kistte büyüme veya GIS’e spontan dekompresyon ya da hemosuccus pancreaticus (pankreatik kanal aracılığıyla papilladan sızıntı) şeklinde kendini gösterebilir. Pseudokist büyük vasküler yapıları çepeçevre sarıp penetre etmiş ise pseudoanevrizma gelişme riski söz konusudur. Ciddi, abondan, acil müdahale gerektiren ve yaşamı tehdit eden kanama gelişir. Acil anjiyografi ve eş

zamanlı stent-embolizasyon gerektirir. Bu yöntemin uygulanmadığı hastalarda acil cerrahi müdahale gerekir. Olgularda portal veya splenik ven trombozuna (SVT) bağlı kanama da gözlemlenebilir.

SVT’da dominant varisler gastrik kardial ve fundusta oluşur. Kanama riski % 4’dür. Bu olgularda splenektomi küratiftir.

Pankreatik fistül

Eksternal fistül; Bu fistüllerin nedeni sıklıkla iyatrojenik olup, cerrahi veya perkütan drenajlar sonrasında gelişir. Büyük çoğunluğu, tam barsak istirahati ve parenteral beslenme ile kapanırken, bu önlemlere yanıt vermeyen hastalarda somatostatin 100 µg 8 saatte bir uygulanması fistül kapanmasını hızlandırabilir. Tüm bu önlemlerle kapanmayan fistüllere, kaçığı engelleyici/tıkayıcı endoskopik stent uygulamaları veya özellikle kuyruk kısmından olan fistüllerde rezeksiyon diğer tedavi seçenekleridir.

İnternal fistül; Sıklıkla pseudokist rüptürü sonucu oluşur. Batına rüptüre olmuşsa pankreatik asit, toraksa doğru fistülize olmuşsa pankreatik plevral effüzyon olarak tanımlanır. Plevral veya asit mayinde amilazın 4000 U/L’nin üzerinde olması tanı koydurucudur.

Tedavi; tam intestinal istirahat, hiperalbuminasyon, somatostatin, parasentez/torasentez uygulamalarını içermekle birlikte spontan kapanma nadirdir. Sıklıkla baş gövde fistüllerinde; endoskopik stent uygulaması gerekirken, kuyruk fistüllerinde rezeksiyon, cerrahi drenaj uygulanır.

Diğer komplikasyonlar

Koledok basısı, duodenal obstrüksiyon, pankreas Ca ve GIS dismotilitesi diğer komplikasyonlar olarak sayılabilir.

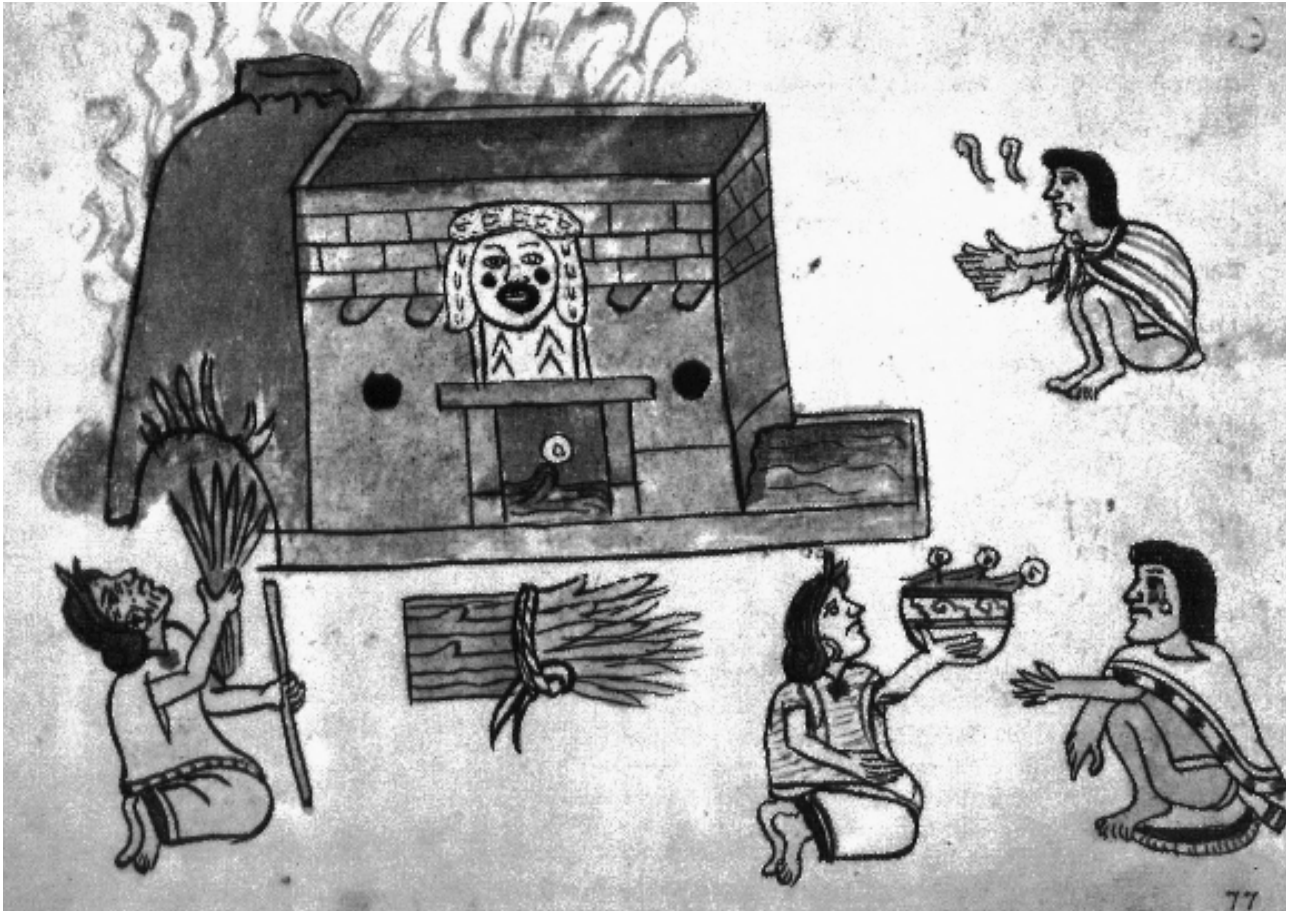
PROGNOZ

Olguların yaşam kalitesi oldukça düşüktür. Ağrı ciddi problem oluşturur. Mortalite; yaş karşılaştırmalı kontrol grubuna göre 3.6 kat daha yüksektir. Yaşlı, sigara içen ve alkol kullanmaya devam edenlerde bu risk %60 daha artar. Olguların 10 yıllık yaşam beklentisi %70, 20 yıllık yaşam beklentisi %45 olup genel popülasyona göre belirgin olarak düşüktür. Ölüm nedeni sıklıkla KrP kendisi ile ilişkili değildir. Sigara mortalitede önemli bir faktördür. Amfizem, koroner arter hastalığı, inme, akciğer Ca, Kr.alkolizm, pankreatik karsinom, postoperatif komplikasyonlar başlıca ölüm nedenleridir.

KAYNAKLAR

1. Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed., 2006, Liddle RA Chapter 57, Chronic pancreatitis.
2. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification and new genetic developments. Gastroenterology 2001; 120: 682-707.
3. Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008; 22: 45-63.
4. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Prognosis of chronic pancreatitis: An international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. Am J Gastroenterol 1994; 89: 1467-71.
5. Goggin PM, Johnson CD. Pancreatic Stones In: Bigger HG, Warsaw AL, Buchler MW, et al ed. The Pancreas, Malden, Mass. Blackwell Science; 1998: 711.
6. Jaster R, Emmrich J. Crucial role of fibrogenesis in pancreatic diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008; 22: 17-29.
7. Apte MV, Wilson JS. Stellate cell activation in alcoholic pancreatitis. Pancreas 2003; 27: 316-20.
8. Ammann RW, Mullhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. Gut 1994; 35: 552-6.
9. Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, et al. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: A case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases. Pancreas 2000; 21: 109-14.
10. Whitcomb DC. Genetic predispositions to acute and chronic pancreatitis. Med Clin North Am 2000; 84: 531-47.
11. Ceyhan GO, Michalski CW, Demir IE, Müller MW, Friess H. Pancreatic pain. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2008; 22: 31-44.
12. Patel A, Toyama MT, Reber P, et al. Pancreatic interstitial pH in human and feline chronic pancreatitis. Gastroenterology 1995; 109: 1639-45.
13. Keller J, Loyer P. Idiopathic chronic pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008; 22: 105-13.

14. Layer P, Yamamoto H, Althoff L, et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1481.
15. Teich N, Mössner J. Hereditary chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008; 22: 115-30.
16. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 442.
17. Witt H, Sahin-Toth M, Landt O et al. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 668–73.
18. Autoimmune pancreatitis. Dite P, Novotny I, Trna J, Sevcikova A. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008; 22: 131-43.
19. Robinson PJ, Sheridan MB. Pancreatitis: Computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2000; 10: 401-8.
20. Chowdhury RS, Bhutani MS, Mishra G, et al. Comparative analysis of pancreatic function testing versus morphological assessment (EUS) for the evaluation of unexplained chronic abdominal pain. *Pancreas* 2005; 31: 63-8.
21. Warshaw AL, Banks PA, del Castillo CA. AGA Technical Review: Treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115: 765-76
22. Rosch T, Daniel S, Scholz M, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: A multicenter study of 1000 patients with long-term follow up. *Endoscopy* 2002; 34: 765.
23. Yeo CJ, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A, et al. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 411-7.
24. Tringali A, The role of endoscopy in the therapy of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008; 22: 145-65.
25. Dumonceau JM, Costamagna G, Tringali A et al. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic therapy. A randomised controlled trial. *Gut* 2007; 56: 545–52.



KOLOMB ÖNCESİ AMERİKA TIBBİ

Aztek buhar banyosu, romatizma, felç ve nevraljiiyi tedavi eden masaj uzmanlarının karargahıydı. Biblioteca Nazionale Centrale, Floransa