

Beril DEMİR<sup>1</sup> - Zülfükar BİLGE<sup>2</sup> - Mehmet YALNIZ<sup>3</sup>

DOI: 10.37609/akya.3785.c424

## GİRİŞ

Kronik pankreatit, uygun genetik zeminde risk faktörlerine maruziyetle pankreasta kronik progresif inflamasyon ve fibrozu neticesinde pankreasın ekzokrin ve endokrin fonksiyon kaybı ile sonuçlanan bir hastalıktır (1). En sık görülen klinik bulgu abdominal ağrıdır. Yaşam kalitesini önemli derecede olumsuz etkiler. Kronik pankreatit ilerledikçe hastalarda pankreas asiner hücrelerinin hasarına bağlı olarak ekzokrin pankreas yetersizliğine yol açar. Böylece steatore, sindirim bozukluğu ve diyabet gelişebilir. Kronik pankreatiti olan hastalarda psödokist, safra kanalı veya duodenal obstrüksiyon, visseral arter psödoanevrizması, pankreatik asit, plevral effüzyon ve splenik ven trombozuna bağlı gastrik varisler gibi komplikasyonlar görülebilir. Kronik pankreatit zemininde pankreas kanseri gelişebilir. Tütün ve alkol gibi çevresel toksinlerden kaçınmak kronik pankreatitin ilerlemesini de önleyebilen en önemli tedavi adımudur. Tedavi hedefleri karın ağrısını azaltmak, sindirim bozukluğunu düzeltmek, pankreatojenik

diyabetin kontrolünü sağlamak ve diğer komplikasyonlarını düzeltmeye yöneliktir (2).

## EPİDEMİYOLOJİ

Kronik pankreatitin tanı kriterleri çok geniş olduğu için kronik pankreatitin popülasyon temelli çalışmalarına ulaşmak son derece güçtür. Prevelans ve insidans ülkeler arasında çok farklılık gösterse de yapılan çalışmalarda yıllık insidans 3-9/10000, prevelans 26.4-28.5/100000 olarak saptanmıştır. Alkol tüketiminin fazla olduğu Batı ülkeleri ve Japonya'da kronik pankreatit daha sık görülmektedir. Erkeklerde kadınlardan, siyah ırkta beyaz ırktan daha sık görülmektedir (3).

## ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Kronik pankreatit etiolojisinde altta yatan birden çok neden vardır. 2001 yılında Whitecomb ve Etemad yeni bir klasifikasyon ile kronik pankreatit etiyolojik nedenlerini sınıflandırmıştır. Bu sınıflamaya göre etiyoloji toksik, idiyopatik, genetik, otoimmün, rekürent ve obstruktif olmak üzere altıya ayrılmıştır (Tablo-1) (4).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Gastroenteroloji BD., Gastroenteroloji Yandal Asistanı, berilavci91@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5342-0338

<sup>2</sup> Uzm. Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, drzulfukarbilge@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5366-2687

<sup>3</sup> Prof. Dr., Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar AD., Gastroenteroloji BD., mehmetyalniz@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7776-4154

azaltan bir proton pompası inhibitörü ile kullanılması önerilmektedir.

Yan etkileri son derece nadirdir. Bulantı, kusma, karın ağrısı, şişkinlik, ishal veya kabızlığı yol açabilir. Nadir görülen yan etkilerden bazıları domuz proteinlerine karşı allerjik reaksiyonlar, hiperürikozüri ve bağırsak ülserleridir. Enzim takviyesinin etkinliği genellikle dışkı kıvamındaki iyileşme, dışkıda görünür yağ kaybı, yağda çözünen vitamin seviyelerindeki iyileşme, kas gücü ve vücut ağırlığındaki artış ile ölçülür.

Enzim tedavisinin başarısız olduğu durumlarda yetersiz dozda alım, hasta uyumsuzluğu ve enzimlerin mide asiti ile denatüre olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedaviye dirençli semptomları olan hastalara sık ve küçük miktarlarla öğünler önerilmelidir. Gerekirse ilaç formülasyonunu değiştirilmeli ya da daha yüzsek lipaz içeren dozlar çıkarılmalıdır. Tüm bu önlemler malabsorbsiyonun belirti ve semptomlarını iyileştirmede yetersiz kaldığında, bakteriyel aşırı çoğalma gibi eşlik eden durumların olabileceği düşünülmelidir (49).

### Endokrin Pankreas Yetmezliği (Pankreatojenik Diyabet)

Kronik pankreatiti olan hastalarda tip 2 diyabet görülebilir. Fakat kronik pankreatitli hastalarda görülen pankreas adacıklarının tahrip olmasıyla karakterize özel bir diyabet türü olan "Tip 3c diyabet" bu hastalığa özgüdür. Bu diyabet türü, insülin kaybının yanı sıra diğer insülin karşıtı hormonlardan olan glukagon ve pankreatik polipeptit gibi hormonların kaybıyla karakterizedir (50). Bu diyabet türünde tedaviye bağlı hipoglisemi daha sıktır.

Metformin'in pankreatik kanser riskini azaltabileceğine dair kanıtlar olduğundan ilk tercih edilecek oral hipoglisemik ajan metformin olmalıdır (51). Ancak bu hastalar genellikle insülin tedavisine de ihtiyaç duyarlar. Glukagon benzeri peptit (GLP)-1 analogları ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP4) inhibitörleri, kronik pankreatiti olan hastalarda akut pankreatit yapma riskleri nedeniyle genellikle uygun değildir.

### KAYNAKLAR

1. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2016 May 7;387(10031):1957-66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00097-0.
2. Issa Y, Bruno MJ, Bakker OJ, et al. Treatment options for chronic pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Sep;11(9):556-64. doi: 10.1038/nrgastro.2014.74.
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(1):45-63. doi: 10.1016/j.bpg.2007.10.007.
4. Whitcomb DC; North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019 Jun;10(6):e00027. doi: 10.14309/ctg.0000000000000027.
5. Pham A, Forsmark C. Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management. *F1000Res*. 2018 May 17;7:F1000 Faculty Rev-607. doi: 10.12688/f1000research.12852.1.
6. Becker U, Timmermann A, Ekholm O, et al. Alcohol Drinking Patterns and Risk of Developing Acute and Chronic Pancreatitis. *Alcohol Alcohol*. 2023 Jul 10;58(4):357-365. doi: 10.1093/alcalc/agad012.
7. Wittel UA, Pandey KK, Andrianifahanana M, et al. Chronic pancreatic inflammation induced by environmental tobacco smoke inhalation in rats. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jan;101(1):148-59. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00405.x.
8. Hao L, Liu Y, Dong ZQ, et al. Clinical characteristics of smoking-related chronic pancreatitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Aug 18;12:939910. doi: 10.3389/fcimb.2022.939910.
9. Andriulli A, Botteri E, Almasio PL, et al.; ad hoc Committee of the Italian Association for the Study of the Pancreas. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas*. 2010 Nov;39(8):1205-10. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181df27c0.
10. de Pretis N, Amodio A, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European Gastroenterol J*. 2018 Jun;6(5):649-655. doi: 10.1177/2050640618755002.
11. Rosendahl J, Bödeker H, Mössner J, et al. Hereditary chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Jan 4;2:1. doi: 10.1186/1750-1172-2-1.
12. Pannala, R. and S.T. Chari. *Otoimmün pankreatit*. 2008.
13. Kayaselçuk, F. *Otoimmün Pankreatit*. Türkiye Klinikleri Medical Pathology-Special Topics, 2017. 2(3): p. 205- 212.
14. Tarnasky PR, Hoffman B, Aabakken L, et al. Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1997 Jul;92(7):1125-9.
15. Brock C, Nielsen LM, Lelic D, et al. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 14;19(42):7231-40. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7231.
16. Keller J, Layer P. Idiopathic chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(1):105-13. doi: 10.1016/j.bpg.2007.10.006.
17. Barman KK, Premalatha G, Mohan V. Tropical chronic pancreatitis. *Postgrad Med J*. 2003 Nov;79(937):606-15. doi: 10.1136/pmj.79.937.606.
18. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, et al. Chronic

- pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Sep 7;3:17060. doi: 10.1038/nrdp.2017.60.
19. Yamaguchi M, Steward MC, Smallbone K, et al. Bicarbonate-rich fluid secretion predicted by a computational model of guinea-pig pancreatic duct epithelium. *J Physiol*. 2017 Mar 15;595(6):1947-1972. doi: 10.1113/JP273306.
  20. Beyer G, Habtezion A, Werner J, et al. *Chronic pancreatitis*. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):499-512. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0.
  21. Barry K. Chronic Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2018 Mar 15;97(6):385-393.
  22. Lam KW, Leeds J. How to manage: patient with a low faecal elastase. *Frontline Gastroenterol*. 2019 Nov 15;12(1):67-73. doi: 10.1136/flgastro-2018-101171.
  23. Beglinger C. Diagnosis of chronic pancreatitis. *Dig Dis*. 2010;28(2):359-63. doi: 10.1159/000319415.
  24. Remer EM, Baker ME. Imaging of chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am*. 2002 Dec;40(6):1229-42, v. doi: 10.1016/s0033-8389(02)00044-1.
  25. Alpern MB, Sandler MA, Kellman GM, et al. Chronic pancreatitis: ultrasonic features. *Radiology*. 1985 Apr;155(1):215-9. doi: 10.1148/radiology.155.1.3883420.
  26. Ammann RW, Muench R, Otto R. Evolution and regression of pancreatic calcification in chronic pancreatitis. A prospective long-term study of 107 patients. *Gastroenterology*. 1988 Oct;95(4):1018-28. doi: 10.1016/0016-5085(88)90178-3.
  27. Siddiqi AJ, Miller F. Chronic pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MR*. 2007 Oct;28(5):384-94. doi: 10.1053/j.sult.2007.06.003.
  28. Sharma R, Kandasamy D. (2015). Imaging in chronic pancreatitis. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*, 10.
  29. Cappeliez O, Delhaye M, Devière J, et al. Chronic pancreatitis: evaluation of pancreatic exocrine function with MR pancreatography after secretin stimulation. *Radiology*. 2000 May;215(2):358-64. doi: 10.1148/radiology.215.2.r00ma10358.
  30. Hann, A. and A. Meining, *Endosonographic Criteria Chronic Pancreatitis*.
  31. Dancygier H. Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1995 Oct;5(4):795-804.
  32. Nair RJ, Lawler L, Miller MR. Chronic pancreatitis. *Am Fam Physician*. 2007 Dec 1;76(11):1679-88.
  33. Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017 Sep;112(9):1366-1372. doi: 10.1038/ajg.2017.218.
  34. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Feb;12(2):219-28. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.016.
  35. Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, et al. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010 Dec;105(12):2680-6. doi: 10.1038/ajg.2010.325.
  36. Yadav D, Askew RL, Palermo T, et al.; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, Pancreatic Cancer (CPDPC). Association of Chronic Pancreatitis Pain Features With Physical, Mental, and Social Health. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul;21(7):1781-1791.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2022.09.026.
  37. Tuck NL, Teo K, Kuhlmann L, et al. Pain patterns in chronic pancreatitis and chronic primary pain. *Pancreatol*. 2022 Jun;22(5):572-582. doi: 10.1016/j.pan.2022.04.016.
  38. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, et al.; Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2017 Sep-Oct;17(5):720-731. doi: 10.1016/j.pan.2017.07.006.
  39. Anderson MA, Akshintala V, Albers KM, et al. Mechanism, assessment and management of pain in chronic pancreatitis: Recommendations of a multidisciplinary study group. *Pancreatol*. 2016 Jan-Feb;16(1):83-94. doi: 10.1016/j.pan.2015.10.015.
  40. Nusrat S, Yadav D, Bielefeldt K. Pain and opioid use in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2012 Mar;41(2):264-70. doi: 10.1097/MPA.0b013e318224056f.
  41. Shah I, Bocchino R, Yakah W, et al. Evaluating Outcomes and Misuse in Opioid-Dependent Chronic Pancreatitis Using a State-Mandated Monitoring System. *Dig Dis Sci*. 2022 Dec;67(12):5493-5499. doi: 10.1007/s10620-022-07459-y.
  42. World Health Organization. (1996). Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. *World Health Organization*.
  43. Winstead NS, Wilcox CM. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis--a review. *Pancreatol*. 2009;9(4):344-50. doi: 10.1159/000212086. Epub 2009 May 18.
  44. Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, et al. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020 Mar;115(3):322-339. doi: 10.14309/ajg.0000000000000535.
  45. Rösch T, Daniel S, Scholz M, et al; European Society of Gastrointestinal Endoscopy Research Group. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy*. 2002 Oct;34(10):765-71. doi: 10.1055/s-2002-34256.
  46. Bellin MD, Freeman ML, Gelrud A, et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest. *Pancreatol*. 2014 Jan-Feb;14(1):27-35. doi: 10.1016/j.pan.2013.10.009.
  47. Khazaaleh S, Babar S, Alomari M, et al. Outcomes of total pancreatectomy with islet autotransplantation: A systematic review and meta-analysis. *World J Transplant*. 2023 Jan 18;13(1):10-24. doi: 10.5500/wjt.v13.i1.10.
  48. Whitcomb DC, Buchner AM, Forsmark CE. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review. *Gastroenterology*. 2023 Nov;165(5):1292-1301. doi: 10.1053/j.gastro.2023.07.007.
  49. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - Breaking the myths. *BMC Med*. 2017 Feb 10;15(1):29. doi: 10.1186/s12916-017-0783-y.
  50. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al.; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;1(3):226-237. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
  51. Gong J, Robbins LA, Lugea A, et al. Diabetes, pancreatic cancer, and metformin therapy. *Front Physiol*. 2014 Nov 7;5:426. doi: 10.3389/fphys.2014.00426.