Pankreas Ekzokrin Yetmezliği

Dr. Ömer Şentürk

Olgu Sunumu

- 54 y/E, 3 gündür devam eden 6/10 şiddetinde epigastrik ağrı
- Rekürren akut pankreatit, sigara ve alkol kullanıyor
- Üç bardak şarap ve yemek sonrası ortaya çıkan, sırta da yayılan, bulantının eşlik ettiği karın ağrısı
- Öne doğru eğildiğinde karın ağrısı azalıyormuş
- Daha önce de benzer ataklar geçiren hasta, birkaç gün hastanede kaldıktan sonra düzelerek çıkmış

Olgu Sunumu

- Akut atağın dışında 3 yıldan bu yana devam eden 2/10 şiddetinde, kronik, karın bölgesinde, lokalize edemediği ve geceleri daha belirgin olan ağrı yakınması mevcut

- Son 2 yıldan bu yana özellikle yağlı yemek sonrası giderek artan şişkinlik ve kötü kokulu gaz yakınması da var

Olgu Sunumu

- Günde 3-5 kez, bazen de geceleri 1 kez olmak üzere soluk, kötü kokulu ve klozote yapışan dışkılama tarif ediyor
- Son zamanda dışkılamada suyun üzerinde yüzen yağ tanecikleri gördüğünü söylüyor (Resim)
- Kilo kaybını bilmiyor, ancak giderek pantolonunun kemerinin daha gevşek olduğunu fark etmiş
- İştahında ise değişiklik olmamış

Olgu Sunumu

- Öz Geçmiş: Tekrarlayan akut pankreatit, hipertansiyon, hiperlipidemi
- Alışkanlıklar: 30 paket/yıl sigara, günde 6 bira (hafta sonları daha fazla)
- Operasyon: Kolesistektomi (15 yıl önce)
- İlaç: Lisinopril 20 mg, Atorvastatin 40 mg
- Soy Geçmiş: Babası 66 y kolon ca, 2 erkek kardeşi hipertansiyon ve dislipidemi var
- Sistem Sorgusu: Göğüs ağrısı, nefes darlığı, ateş, kusma, diyare, kanama, ciltte renk değişikliği vs tariflemiyor

Olgu Sunumu

Fizik Muayene:

- KB:142/92 mmHg, N 88 dk, S:14 dk, A:36.7^{0}C, VKİ: 29 kg/m^2
- Genel: Şuuru açık, aktif, oriente
- Deri: Soluk, kuru, rash, lezyon yok, sarılık izlenmedi, sikleral anikterik
- Solunum: Solunum sesleri bilateral normal, ral, ronküs, wheezing yok
- Kardiyovasküler: Kalp ritmik, S1 ve S2 normal. Üfürüm yok.
- Karın: Hafif distandü ve epigastrium hassas. Batın yumuşak, HSM, peritonit bulgusu yok. KS skarı mevcut.
- Rektal Tuşe: Normal tonusta.

Olgu Sunumu

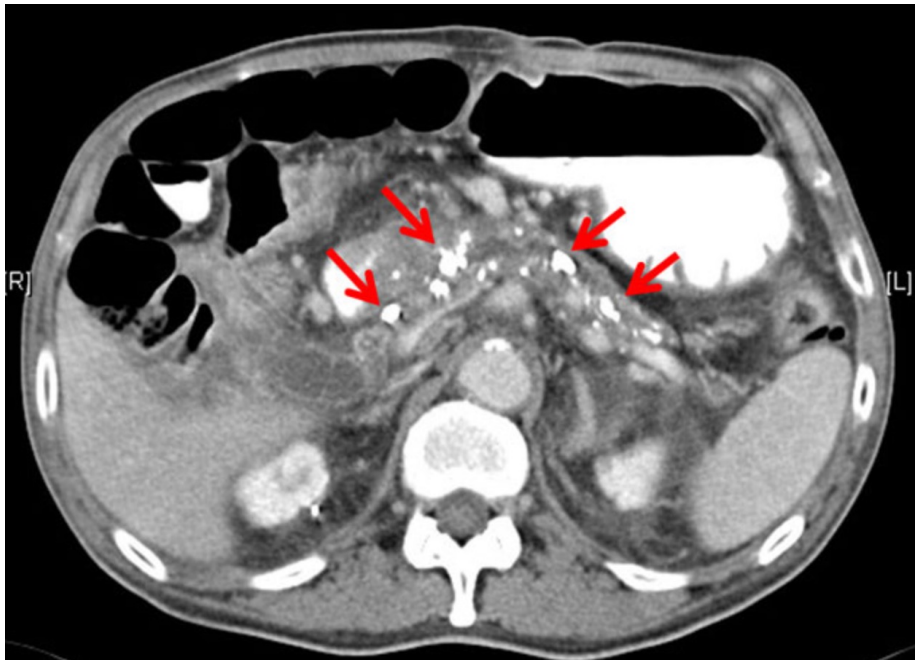
Laboratuvar:

- CBC: Normal (hemoglobin: 13.5 g/dL; WBC: 9.8 × 10^3/µL; PLT: 194 × 10^3/µL)
- Elektrolitler: Kalsiyum hariç normal (**Serum Ca: 8.4 mg/dL**,N:8.6-10.0)
- KCFT: **AST 94 IU/L, ALT 46 IU/L**, AP 80 IU/mL, T.bilirubin 1.0 mg/dL
- Kan biyokimyası: Serum amilaz: 98 IU/L (N: 23-85 IU/L); serum lipaz: 174 IU/L (N: 0-160 IU/L); **albumin: 3.0** g/dL (N: 3.3-4.8 g/dL); prealbumin: 13 mg/dL (N: 16-35 mg/dL), BUN: 14 mg/dL, Cr: 1.0 mg/dL, LDL: 91 mg/dL; HDL: 40 mg/dL; trigliserid: 125 mg/dL, Hemoglobin A1c: %5.6
- GGK: Negatif

Olgu Sunumu

Görüntüleme

Batın BT: Pankreasta kalsifikasyon ve parankimde atrofi dikkati çekmektedir. Bilier kanal dilatasyonu yok, peripankreatik sıvı ve pankreasta nekroz bulgusu yok



Olgu Sunumu

Tanı: Kronik pankreatit üzerine akut alevlenme (*acute-on-chronic pancreatitis*) + **olası ekzokrin pankreas yetmezliği** (EPY)

1. Bu hastada EPY tanısı için ilave olarak aşağıdaki testlerden hangisini istersiniz?

    a. Fekal elastaz ölçümü

    b. Fekal yağ asidi ölçümü

    c. Sekretin stimulasyon testi

    d. ^{13}C-mixed trigliserid (^{13}C-MTG) nefes testi

    e. Pankreas enzim replasman tedavisi

Olgu Sunumu

2. Kronik pankreatite ikincil gelişen ekzokrin pankreas yetmezliğinde aşağıdakilerden hangisi başarılı bir tedavinin belirteci olarak **kullanılmaz?**

   a. Vitamin A düzeyi

   b. Kemik yoğunluğu

   c. Çinko düzeyleri

   d. Ferritin düzeyi

   e. Vitamin E düzeyi

Genel Bilgiler

- **Ekzokrin pankreas yetmezliği (EPY)**= Ekzokrin pankreas enzimlerinde eksiklik → normal sindirimin sürdürülememesi
- Besinlerin sindiriminde ortaya çıkan bu yetersizlik özellikle yağ malabsorpsiyonu şeklinde görülür
- Bu durum **intraduodenal lipaz miktarının %10-15 düzeylerine düşmesi** ile ortaya çıkar
- Bunun sonucu olarak: pankreatik steatore, kilo kaybı ve yaşam kalitesinde düşme

Pezzilli R, et al. Dig Liver Dis. 2005;37:181–9.

Genel Bilgiler

- **Kistik fibrozis** (KF) veya **kronik pankreatit** sonucu EPY meydana geldiğinde → bikarbonat sekresyonunda azalma → intestinal pH azalması → safra tuzlarının presipite olması → yağların miçel formasyonuna dönüşümünün bozulması
- **Yağ malabsorpsiyonu**, lipaz ve kolipazın pankreas salgısının azalmasıyla birleşerek, lümen içi yağın hidrolizini daha da azaltır
- EPY için sayısız test geliştirilmiştir, ancak hangisinin kullanılacağı belirsizliğini korumaktadır (yalancı pozitiflik!)
- Ayrıca pankreas enzimlerinin nasıl ve hangi dozda uygulanması konusunda da önemli bir kafa karışıklığı vardır

Guarner L, et al. Gut. 1993;34:708–12.

Genel Bilgiler

Efsane: *EPY ekzokrin pankreas fonksiyonunun >%90 kaybı ile ortaya çıkar*

Uzman görüşü: *EPY, pankreas fonksiyonunda belirli ve mutlak bir orandaki yetersizlikten ziyade, tedrici olarak ortaya çıkan ve bu nedenle de erken dönemde yapılacak testlerle tanınabilen klinik bir tablodur*

Genel Bilgiler

EPY yol açan nedenler

Pankreatik nedenler	Pankreas dışı nedenler
▪ Kronik pankreatit ▪ Yaygın, nekrotizan akut pankreatit ▪ Pankreas kanseri ▪ Pankreas cerrahisi ▪ Kistik fibrozis	▪ Çölyak hastalığı ▪ Diyabet (tip 1, tip 2) ▪ Crohn hastalığı ▪ Gastrik cerrahi ▪ Kısa barsak sendromu ▪ Zollinger–Ellison sendromu

Keller J, et al.. Gut. 2005;54:1–28.

Genel Bilgiler

Semptomlar:

- **Steatore** (kil renginde, yumuşak, yağlı, kötü kokulu dışkılama)
- **Abdominal rahatsızlık**
- **Şişkinlik**
- **Kilo kaybı**

Suyun üzerinde dışkının yüzmesi steatore göstergesi olduğu düşünülse de klozete yapışması daha belirgin bir göstergedir

Kronik Pankreatit (KP)

- KP, pankreasta geri dönüşü olmayan morfolojik değişiklikler ve pankreas parankiminde tedrici kayıp ile devam eden, irreversible ekzokrin ve/veya endokrin pankreas yetmezliği
- Akut pankreatitten, kronik pankreatite dönüşme sürecinde **“2-hit”** model düşünülür
- **“First hit”**, şiddetli akut pankreatit sonrası pankreas parankiminde fibroinflamatuvar kaskatın başlamasıdır (başlatıcı olay-“inciting (sentinel) event”)
- **“Second hit”** sıklıkla genetik faktörlerin de katkıda bulunduğu sigara ve alkol kullanımın da etkisiyle oksidatif stres sonrası atrofi ve fibrozisin gelişmesi

Stevens T, et al. Am J Gastroenterol. 2004;99:2256–70.

Kronik Pankreatit (KP)

- Kronik pankreatitten sorumlu olan üç ana mutasyon grubu vardır (PRSS1, SPINK1 ve CFTR)
- Patogenez teorileri arasında **oksidatif stres**, **toksik metabolik bozukluklar**, **duktal fonksiyon kaybı**, **obstrüksiyon** ve **nekroz-fibroz teorileri** yer alır
- Kronik pankreatitli hastaların yaklaşık %20'sinde EPY asiner hücre fonksiyonunun progressif olarak kaybı sonucu gelişir

Stevens T, et al. Am J Gastroenterol. 2004;99:2256–70.

Kronik Pankreatit (KP)

Semptomların başlangıcından EPY'e kadar geçen ortalama süre, **erken başlangıçlı kronik pankreatitte** (ortalama başlangıç yaşı 19.2 yıl), **geç başlangıçlı idiyopatik kronik pankreatit** (ortalama yaş 56.2 yıl) ve **alkolik pankreatite** göre anlamlı olarak daha uzundur

Layer P, et al. Gastroenterology. 1994;107:1481–7.

Kistik Fibrozis (KF)

- KF, kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyicisi **(CFTR)** adı verilen, klor kanalını kodlayan genin mutasyonunun neden olduğu **otozomal resesif** bir bozukluktur
- Duktal epitel hücrelerinde, CFTR yüksek oranda eksprese edilir, sıvı ve anyonları lümene taşıma işlevi görür
- CFTR geninin disfonksiyonu, lümen sıvısının hacminde azalmaya ve pH'ın düşmesine yol açar, bu da duktal lümen içinde protein çökelmesine ve normal asiner h. fonksiyonunun kaybına neden olur

Olivier AK, et al. Am J Physiol 2015;308

Kistik Fibrozis (KF)

- KF hastalarında EPY, en sık doğumda veya ‘in utero’ ekzokrin pankreas hasarına bağlı olarak kısa bir süre sonra görülür

- Yeni doğan taraması sırasında, KF’li bebeklerin %63’ünde ekzokrin pankreas yetersizliği bulunur, pankreası yeterli olanların ise yaklaşık %30'u önümüzdeki 36 ay içinde ekzokrin yetersizlik gösterir

Ledder O, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29:1954–62.

Kistik Fibrozis (KF)

- Uzun süreli tedavi edilmemiş EPY daha kötü prognoza sahip olup, yüksek yağlı diyet (100g/gün) ve yüksek doz ekzokrin pankreas enzimi verilenlerde, düşük yağlı diyet ve düşük doz enzim verilenlere göre prognoz daha iyi

- Genel olarak, KF hastalarının %85'inde yaşam boyu pankreas ekzokrin replasman tedavisi gerektiren pankreas yetmezliği bulunur

Ledder O, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29:1954–62.

Kistik Fibrozis (KF)

- KF'li hastalarda yüksek doz **'Pankreas Enzim Replasman Tedavisinin (PERT)'** nadir bir komplikasyonu bildirilmiştir **(fibrozan kolonopati)** (küçük bir vaka serisi olarak bildirilmiş, biyopsi ile desteklenmemiştir)
- Kalın barsak sekresyonları, PERT dozları, enterik kaplı pankrealipaz preparatları gibi faktörler KF'li hastalarda bu komplikasyonun ortaya çıkmasında rol oynayabilir
- Bu nedenle, KF'li çocuklar ve yetişkinlerde günlük dozun öğün başına 2500 lipaz U/kg veya günde 10.000 lipaz U/kg altında kalması önerilmiştir

FitzSimmons SC, Bet al. N Engl J Med. 1997;336:1283–9.

Post-Pankreatik Cerrahi

- **Pankreas cerrahisini** takiben EPY'e katkıda bulunan faktörler, pankreas doku hacminde bir azalma, lenf nodu diseksiyonunu takiben yoğun denervasyon ve cerrahi olarak değiştirilmiş anatomidir

- Pankreas kanseri, intraduktal papiller müsinöz neoplazmalar, premalign müsinöz kistik lezyonlar ve pankreasın iyi huylu tümörleri gibi durumların tümü, pankreas kanalının tıkanması yoluyla EPY'e yol açabilir

Tanaka M, et al. Pancreatology. 2006;6:17–32.

Post-Pankreatik Cerrahi

- Pankreas cerrahisini takiben EPY'nin derecesi, pankreas rezeksiyonunun miktarına ve geride kalan pankreas parankiminin fonksiyonunun derecesine bağlıdır

- Whipple operasyonu geçiren hastalarda EPY mekanizması, **salgılanan endojen pankreas enzimlerinin chyme ile karışmasıyla** ilgili olabilir

Tanaka M, et al. Pancreatology. 2006;6:17–32.

Post-Pankreatik Cerrahi

- Distal pankreatektomi sonrası EPY sıklığı %19-80
- Oranların bu kadar geniş aralıkta bildirilmesi kullanılan farklı tanısal yöntemlerden kaynaklanmaktadır
- Whipple operasyonundan sonra post op. EPY sıklığı %56-98
- Pankreas rezeksiyonu sonrası ortaya çıkan EPY'de ciddi semptomlar görülmemekle beraber, hastaların yaşam kalitesi azalmıştır

Phillips ME. Pancreatology. 2015;15:449–55.

Çölyak Hastalığı

- Çölyak hastalığında, pankreasın ekzokrin fonksiyonu doğal olarak normal olmasına rağmen, **duodenal villöz atrofinin** sonucu olarak **kolesistokinin salınımının azalması**, **safra kesesinin kasılmasının bozulmasına** ve pankreasın ekzokrin sekresyonunun azalmasına neden olur

West J, et al. Gut. 2003;52:960–5

Diyabetes Mellitus

- Adacık-asiner eksen terimi (islet-acinar axis), pankreas içindeki endokrin-ekzokrin ilişkisini tanımlamak için kullanılmıştır, bu sayede bu farklı hücre tipleri arasında vasküler ve fizyolojik bir etkileşim vardır
- Patofizyolojik olarak, diyabet EPY'e yatkın olabilir veya tersine uzun süreden beri devam eden EPY diyabet ile ilişkili olabilir

Piciucchi M, et al. Int J Endocrinol. 2015;2015:595649.

Diyabetes Mellitus

- Diyabette, EPY'in görülmesinin birkaç olası neden vardır – **insülinin asiner hücreler üzerindeki trofik etkisinin olmaması** (ve potansiyel olarak glukan ve somatostatinin), **adacık hücrelerinin otoimmün hasarı**, **hem endokrin hem de ekzokrin dokunun tahrip olmasına** ve **diyabetik nöropatinin** bir komplikasyonu olarak ekzokrin pankreas sekresyonunun azalmasına neden olur
- Bu nedenle, **tip I diyabette** insülin üretimi eksikliği ve otoimmünite, Tip II diyabetli olanlara kıyasla daha yüksek gözlenen EPY prevalansını açıklamaktadır (yaklaşık **%60**'a karşı %30)

Soave D, et al. Diabetes. 2014;63:2114–9.

Tüm Bebekler

- Yenidoğanların ve bebeklerin duodenal sıvısının en azından yaşamın ilk ayı boyunca amilaz içermemesi, lipazın ise ihmal edilebilir kadar az olması nedeniyle termdeki sağlıklı tüm bebekler ekzokrin pankreatik yetersizliğe sahiptir
- Normal olarak bu, anne sütünde bulunan amilaz ve lipaz ile telafi edilir
- Aksine, formül mamayla beslenen bebeklerde EPY beklenir

Martin CR, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62:130–6.

Tüm Bebekler

- Sonuç olarak tüm infantlar (preterm ve termdeki) EPY en sık görüldüğü popülasyonu oluşturur
- Anne sütüyle beslenmeyen bebeklerde gelişimsel pankreas yetersizliğinin klinik etkileri bilinmemektedir, ancak erken doğmuş bebek gibi kritik hastalığı olan yenidoğanlarda erken besin eksikliklerinde rol oynayabilir

Martin CR, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62:130–6.

Ekzokrin pankreas yetmezliğini nasıl test edelim?

Efsane: *Kronik diyareli hastada fekal elastaz EPY'in saptanmasında etkili ve faydalı bir tanısal yöntemdir. Dışkıda 100–200 µg/g arasındaki fekal elastaz değerleri hafif-orta derecede, <100 µg/g değerler ise şiddetli EPY'ni yansıtır*

Uzman görüşü: *Kronik diyareli hastada fekal elastazı kullanarak rutin olarak EPY'in araştırılması, bu testin forme bir dışkıda yapılmadığı durumlarda güvenilir değildir*

Ekzokrin pankreas yetmezliğini nasıl test edelim?

Son birkaç on yılda EPY için çok sayıda test geliştirilmiş ve ekzokrin pankreas fonksiyonunun doğrudan ve dolaylı ölçümleri olarak sınıflandırılmıştır.

Bununla birlikte, bunların birçoğunun duyarlılığı veya özgüllüğü **zayıftır** (örn. serum tripsin seviyeleri, kalitatif dışkı yağı) ve / veya 13C mikst trigliserid (13C-MTG) nefes testi gibi yalnızca sınırlı merkezlerde mevcuttur.

72 Saatlik Dışkıda Yağ Testi

- Günlük 100g yağ tüketen bir hastada 72 saatlik toplanan dışkıda yağ bakılması EPY tanısı için **altın standarttır**
- Günlük 100g dışkı başına >7g yağ saptanması (şiddetli diyarede ≥15 g/gün) durumunda yağ malabsorpsiyonu tanısı konulur
- Ne yazık ki, bu test zaman alıcıdır ve karında rahatsızlık, şişkinlik ve kötüleşen steatore nedeniyle kolayca tolere edilemez
- Ayrıca, dışkı toplama ve yağ alımının kaydedilmesinde de hatalar meydana gelebilir

Berry AJ. Nutr Clin Pract. 2014;29:312–21.

72 Saatlik Dışkıda Yağ Testi

- **Crohn hastalığı**, **bakteriyel aşırı çoğalma** ve **kısa bağırsak sendromu** gibi mukozal yağ asidi alımını etkileyen hastalıklar, **normal ekzokrin pankreas fonksiyonuna** rağmen anormal değerlere neden olabilir

- Bununla birlikte 72 saatlik dışkı toplanarak PERT'in etkinliğinin ölçülmesi FDA tarafından PERT'in onaylanmasını sağlamıştır

Nakajima K, et al. Core Evid. 2012;7:77–91.

Fekal Elastaz

- Pankreas tarafından oluşturulan **pankreatik elastaz** intestinal transit esnasında oldukça **stabil bir enzim** olması nedeniyle fekal konsantrasyonu ekzokrin pankreas fonksiyonu iyi bir korelasyon gösterir
- Bu proteoltik enzim dışkıda **ELISA** yöntemi ile saptanabilir
- EPY tanısı için hem çocuklara ve hem de yetişkinlere 200 µg/g'dan az dışkı referans aralığı uygulanabilir

Leeds JS, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25:265–71.

Fekal Elastaz

- Fekal elastaz kullanılarak yapılan tanısal testin diğer testlere göre bazı avantajları vardır;

  - zamanlanmış bir dışkı toplama veya özel bir diyet gerektirmez,
  - yüksek bir negatif prediktif değere sahiptir ve
  - **forme bir dışkıda** analiz edildiğinde orta-şiddetli EPY'de yüksek bir duyarlılığa sahiptir

- Tanı için sıklıkla <100 µg/g değeri alınır (100-200 µg/g değerler belirsiz olup, yorumlanması güçlük arz eder)

Lieb J-G. World J Gastroenterol. 2008;14:3149.

Fekal Elastaz

- **Hafif-orta** dereceli **EPY**'de, **fekal elastazı** kullanan tanı testi, daha düşük bir duyarlılığa (%30) ve özgüllüğe sahiptir ve muhtemelen EPY'nin eksik tahminiyle sonuçlanır **(underestimation)**

- Bununla beraber, çocuklukta, fekal elastaz EPY için yararlı bir invaziv olmayan tarama testidir ve EPY'i dışlamak için %99'luk negatif bir öngörü değeri gösterir

Glasbrenner B, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996;8(11):1117–20

Fekal Elastaz

- **Fekal elastaz** dışkıda bir konsantrasyon olarak ölçüldüğünden, sulu dışkıda neredeyse her zaman düşük elastaz değerlerinin ölçülmesine neden olur
- EPY'den şüphelenilen bir hastada fekal elastaz **forme bir dışkının analiz edilebileceği klinik bir ortamda yapılmalıdır**
- Bu test daha zahmetli olan 72 saatlik fekal yağ testinin yerini almıştır
- Ek olarak, domuz enzimleri insan fekal elastaz antikoru ile çapraz reaksiyona girmediğinden fekal elastaz testi için PERT durdurmak gerekmez

Lankisch PG, et al. Gut. 1998;42:551–4.

Ekzokrin Pankreas Yetmezliğin Tedavisi

Efsane: *PERT, en düşük dozda başlatılmalı, yemekten önce ve yatmadan önce herhangi bir zamanda alınmalıdır*

Uzman görüşü: *PERT dozunu tahmini PEY derecesine göre titre edin, yemeğin ilk lokmasıyla PERT uygulayın ve yemek sırasında veya sonuna doğru da fazladan enzimler eklemeyi düşünün*

Ekzokrin Pankreas Yetmezliğin Tedavisi

- Ağrı, kronik pankreatitin en sık ve en önemli semptomudur
- PERT → ağrı tedavisinde etkisi gösterilememiştir
- Tramadol gibi düşük analjezik ilaçların etkileri sınırlı
- Antioksidanların kronik ağrının kontrolünde etkileri oldukça az
- Neuromodulatörler (örn.gabapentin) kullanılabilir
- Narkotik analjezikler, çölyak pleksus blokajı, total pankreatektomi + adacık ototransplantsyonu

EPY: Ağrı Tedavisi

1. Antispazmodik, analjezik, opiat analogları
2. Alkol, sigara **STOP**
3. Az yağlı diyet
4. Enflamasyonun azaltılması
5. Sekresyonun supresyonu
   a) PPİ
   b) Pankreatik enzimler
   c) Oktreotide
6. Nöral transmisyon
   a) İlaç
   b) Sinir blokajı
7. Oksidatif stresi azalt
   a) Antioksidanlar
   b) Allopurinol
8. Obstruksiyonu düzelt
   a) Endoskopik tedavi
      i. Sfinkterotomi
      ii. Litotripsi
      iii. Striktürlerin dilatasyonu, stent
   b) Cerrahi
      i. Rezeksiyon
      ii. Çölyak ganglionektomi

Yaşam Değişikliği ve Diyet Tedavisi

- Yağ malabsorpsiyonu, pankreatik steatorenin ana semptomunu olup, kilo kaybı ve yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E ve K) eksikliği ile sonuçlanır
- Yağda çözünen A, D, E ve K vitaminlerinin eksiklikler saptanırsa PERT ile birlikte bu vitaminler alınmalıdır
- Sigara, akut pankreatit, kronik pankreatit, pankreas kanseri için bir risk faktörü olup, pankreasın ekzokrin fonksiyonunun azalması yol açtığı gösterilmiştir
- Bu nedenle EPY olan hastalarda sigara ve alkol kesinlikle yasaklanmalıdır

Sikkens ECM, et al. Pancreatology. 2013;13:238–42.

Yaşam Değişikliği ve Diyet Tedavisi

- **Kronik pankreatitli** hastalarda, bu hastalığın ağrısını en aza indirmek ve PERT ile birlikte steatoreyi etkili bir şekilde tedavi etmek için **düşük yağlı** bir diyet önerilmiştir

- Bununla birlikte, **KF'li hastalarda**, artan miktarda PERT ile birlikte yüksek yağlı bir diyet, KF ile ilişkili akciğer hastalığını iyileştirdiği gösterilmiştir ve bu nedenle **düşük yağlı diyetler** artık bu hastalıkta **önerilmemektedir**

Yadav D, et al. Gastroenterology. 2013;144:1252–61.

Pankreas Enzim Replasman Tedavisi (PERT)

- **PERT'nin amacı**; malabsorpsiyonun ortadan kaldırılması, maldigesyion ile ilişkili semptomların azaltılması ve malnütrisyonla ilişkili morbidite ve mortalitenin önlenmesidir

- Bu, PERT'nin bulunmasından önce bebeklerin yaşamın ilk yılında öldüğü **kistik fibroziste** en belirgindir
- 2010'dan önce, pankreas enzimleri FDA tarafından düzenlenmiyordu ve değişken aktivite tutarlılığına sahipti, 2010 yılından itibaren FDA, reçete edilen tüm PERT formülasyonlarının onaylanmasını zorunlu kılmıştır

Food and Drug Administration. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204745.htm. 2016.

Pankreas Enzim Replasman Tedavisi (PERT)

- Tüm pankreas enzim preparatları, **domuz pankreasından** (pancrelipase) elde edilen ekstraktlardır, partikül büyüklüğü ve pH ile ilgili salınım kinetiği bakımından farklılık gösteren mikrosferler veya mikrotabletler halinde kapsüllenmiş preparatlar olarak sunulurlar

- Enterik kaplı bu **pankreas preparatları**, lipazı mide asidi tarafından denatürasyondan korumak için **aside dirençli** ve **pH'a duyarlı** olacak şekilde tasarlanmıştır

Food and Drug Administration. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204745.htm. 2016.

Pankreas Enzim Replasman Tedavisi (PERT)

ABD'de birçok farklı dozlarda sunulan enzim preparatları mevcuttur

Marka	Lipaz ünite
Creon	3000; 6000; 12,000; 24,000; 36,000
Zenpep	3000; 5000; 10,000; 15,000; 20,000; 25,000
Pancreaze	4200; 10,500; 16,800; 21,000
Ultresa	13,800; 20,700; 23,000
Viokase	10,440; 20,880 (asit supresyonu gerekir)
Pertzye	8000; 16,000

Pankreas Enzim Replasman Tedavisi (PERT)

- Enterik kaplı pankreas enzimleri en çok pH >6 etkilidir
- Bununla beraber kistik fibrozisli hastalarda duodenal pH <6
- Asit baskılayıcı ilaçların kullanımı gastrik pH seviyelerini artırabilir ve teorik olarak PERT'nin etkinliğini artırabilir ve EPY semptomlarını azaltabilir

Gelfond D, et al. Dig Dis Sci. 2013;58:2275–81.

Pankreas Enzim Replasman Tedavisi (PERT)

- Kaplanmamış ekzojen pankreas enzimlerinin intragastrik besinlerle iyi karıştığı ve yağ sindirimi için yüksek miktarda duodenal lipaz salgıladığı düşünülmektedir
- Asit baskılayıcı ilaçların eklenmesi, enterik olmayan kaplanmış pankreas enzimlerinin bozulmasını önlemek için gereklidir
- Sadece enterik olmayan pankreas enzimlerinin, kronik pankreatitli hastaların bir alt kümesinde ağrıyı iyileştirdiği gösterilmiştir

Trang T, et al. World J Gastroenterol. 2014;20:11467–85.

Pankreas Enzim Replasman Tedavisi (PERT)

- Korunmasız ekzojen enzimlerin enterik kaplı enzimlerle kombinasyon halinde kullanılması daha önce refrakter EPY'nin tedavisi için önerilmiştir

- Bununla birlikte pediatrik hasta grubunda konvansiyonel enterik kaplı enzimlere korunmasız pankreas enzimleri eklendiğinde besin sindiriminde iyileşme bulunmamıştır

Trang T, et al. World J Gastroenterol. 2014;20:11467–85.

PERT: Doz ve Kullanım Sıklığı

- Dozlama ve uygulama sıklığı, PERT tedavisinin zor yönleridir, çünkü farklı enterik kaplı mikrosferler in vitro biyo-eşdeğerdir ve preparatlar arasında in vivo biyo-yararlanımı tanımlamak için yeterli klinik çalışma yoktur

- Bu in vitro çalışmalarda, preparatlar çözünme süresinde (49-71 dakika yarı ömür süresi) ve optimum pH'da (pH 5.0-5.8) değişkenlikler gösterir

Aloulou A, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27:283–92.

PERT: Doz ve Kullanım Sıklığı

- Birçok ülke farklı dozlarda PERT önermiştir (25.000-50.000 Ünite/ana yemek başına)

- Hollanda'dan yapılan bir çalışmada kronik pankreatitin neden olduğu EPY olan hastaların %70'inde PERT tedavisine rağmen (25.000 U lipaz/gün) steatore ile ilişkili semptomlar saptanmıştır **(yetersiz tedavi!)**

Smith RC, et al. Pancreatology. 2016;16(2):164–80.

PERT: Doz ve Kullanım Sıklığı

- Aynı şekilde, PERT uygulamasının sıklığı (kullanım şekli) konusunda fikir birliği yoktur
- Farklı uygulamalar arasında anlamlı farklılık yok (13C-MTG solunum testi ile değerlendirmede)(yemeğe başlarken, yemek ortası ve yemek bitiminde alma gibi)
- PERT, yemek esnasında ve sonrasında alınabilir…

Sikkens ECM, et al. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24:337–47.

PERT: Doz ve Kullanım Sıklığı

- Bilinen bir pankreas hastalığı öyküsü olup da EPY şüphesi olan hastaya ilave formal testler yapmadan amprik olarak PERT başlanabilir

- Bu tedaviye alınacak net bir yanıt EPY için hem tanısal ve hem de tedavi edici anlamına gelecektir

Domínguez-Muñoz JE, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:993–1000.

PERT: Doz ve Kullanım Sıklığı

- PERT'e zayıf bir yanıt varsa; laktoz intoleransı, enterik bakteriyel enfeksiyon, parazitler (özellikle giardia), ince bağırsak aşırı bakteri çoğalması, safra hastalığı (kolestaz), kolit, çölyak hastalığı, kısa barsak sendromu ve Crohn hastalığı gibi eşzamanlı gastrointestinal komorbiditeler de dikkate alınmalıdır

- Diğer (olası) nedenler →

Domínguez-Muñoz JE, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:993–1000.

PERT Yetersiz Yanıt: Olası Nedenler

1. Laktoz intoleransı,
2. Enterik bakteriyel enfeksiyon, parazitler (özellikle giardia),
3. İnce bağırsak aşırı bakteri çoğalması,
4. Safra hastalığı (kolestaz),
5. Kolit, Crohn hastalığı,
6. Çölyak hastalığı,
7. Kısa barsak sendromu,
8. Yetersiz doz,
9. Tedaviye uyumsuzluk,
10. PERT alımında zamanlama hatası ve yetersiz diyet

PERT: Doz ve Kullanım Sıklığı

- PERT'e zayıf bir yanıt varsa; laktoz intoleransı, enterik bakteriyel enfeksiyon, parazitler (özellikle giardia), ince bağırsak aşırı bakteri çoğalması, safra hastalığı (kolestaz), kolit, çölyak hastalığı, kısa barsak sendromu ve Crohn hastalığı gibi eşzamanlı gastrointestinal komorbiditeler de dikkate alınmalıdır
- Diğer nedenler arasında yetersiz doz, tedaviye uyumsuzluk, PERT alımında zamanlama hatası ve yetersiz diyet sayılabilir
- Yetersiz yanıtta tedavi yaklaşımı, yetersiz yanıta neden olan durumun ortadan kaldırılması şeklindedir

Domínguez-Muñoz JE, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:993–1000.

PERT Yetersiz Yanıtta İzlenecek Stratejiler

1. Dozun artırılması
2. Hasta uyumunun gözden geçirilmesi
3. Asit inhibitör ilave edilmesi
4. Yemek esnasında ve yemek sonu enzim preparatı verilmesi
5. İlave olası Gİ hastalıkları araştır
6. Hızlı salınımlı enzim preparatları (mikrosifer formunda) vermeyi düşün

PERT: Doz ve Kullanım Sıklığı

- PERT enzim preparatleri ilk lokmayı alır almaz 1 adet alınır, daha sonra yemek yemeğe devam ederken ve yemek sonunda da birer tane alınır
- Yemek tüketimi 15 dk az ise tüm enzimler yemeğin başında alınabilir; 15-30 dk bir yemek için, enzim kapsüllerinin yarısını ilk ısırıkta ve diğer yarısını yemeğin ortasında alınabilir; 30 dk fazla ise, başlangıçta üçte birini, ortada üçte birini ve sonunda üçte biri alınır

FitzSimmons SC, et al. N Engl J Med. 1997;336:1283–9.

PERT: Doz ve Kullanım Sıklığı

- Yemek boyunca pankreas enzimlerini almanın mantığı, bir yemek boyunca bezden salgılanmanın meydana geldiği kendi endojen pankreas enzimlerimizin hareketini taklit etmektir

- Spesifik olarak, ne kadar çok yiyecek alınırsa ve / veya diyetteki yağ miktarı ne kadar fazlaysa, endojen pankreas enzimi salgısı miktarı o kadar yüksek olur; dolayısıyla tüketilen PERT kapsülü sayısı bunu yansıtmalıdır

Borowitz DS, et al. J Pediatr. 1995;127:681–4.

Farklı yaş grupları için PERT dozajına ilişkin önerilen genel bir klinik bakış

Yaş grubu	Unite lipaz
İnfant	2000-4000 U/120mL formül mama veya anne sütü
<4 yaş çocuk	1000 U/kg/öğün, 500 U/kg/atıştırma
≥4 yaş çocuk	500 U/kg/öğün, 250 U/kg/atıştırma
Adult başlangıç dozu	50.000 U/öğün, 25.000 U/atıştırma
Adult maksimum dozu	150.000 U/öğün, 70.000 U/atıştırma

PERT: Tedavi Takibi

- **Fekal elastaz**, tedavi cevabının bir belirteci olarak **kullanılmamalıdır**, düzeyleri PERT'den etkilenmez

- Başarılı bir PERT'de hastalar kilo alır, Gİ semptomlar düzelir, nütrisyonal eksiklikler geri gelir

Löhr JM, et al. European Gastroenterol J. 2013;1(2):79-83.

Olgu Sunumu (devamı)

- Hasta tipik olarak kronik pankreatit semptomatolojisi ile başvurmuştur, bunlar;
  - ✓ Şişkinlik, gaz
  - ✓ Abdominal rahatsızlık
  - ✓ Kilo kaybı
  - ✓ Dışkılama anaormallikleri (kötü kokulu, açık-soluk renkte)
  - ✓ Steatore
- Ayrıca abdominal BT'de pankreasta atrofi ve kalsifikasyon da kronik pankreatiti desteklemektedir

Olgu Sunumu (devamı)

Cevap e

Her ne kadar indirekt pankreas fonksiyon testleri (cevap a ve b) ve direkt pankreas fonksiyon testleri (cevap c) doğru olsa da EPY saptamanın en kolay yolu **öyküsü net** olarak hastalığı düşündüren olgumuzda olduğu gibi (görüntülemesi kronik pankreatiti düşündürecek –kalsifikasyon gibi- bulgusu olan ve steatore tanımlayan) durumlarda **PERT ile hastaya yaklaşım**da bulunulabilir. Eğer olgu bu kadar açık ve net değilse, pankreas fonksiyonlarının indirekt ölçümleri ile işe başlanabilir.

Olgu Sunumu (devamı)

Cevap e

Dışkıda yağ saptanması, EPY'nin indirekt tanısı için altın standart olarak kabul edilir, ancak hastalar (100 g yağ/gün diyetin ardından 3 günlük dışkı toplama) ve laboratuvar personeli için külfetli olması nedeniyle, genellikle tanısal bir yöntem olarak kullanılmaz. Bunun yerine, fekal elastaz testi EPY için tercih edilen testtir.

Fekal elastazı, sindirim sürecinde denatüre olmayan ve dışkıda ölçülebilen bir pankreas enzimidir. Dışkıda ≤ 200 µg/g düzeyi EPY'i gösterir.

Orta düzeyde EPY için %75 duyarlılığa sahipken şiddetli olgularda duyarlılık %95'tir. EPY için özgüllüğü %79-96 arasında değişir.

Olgu Sunumu (devamı)

Cevap e

İndirekt pankreas testlerinin bir diğer ^{13}C-mixed trigliserid (^{13}C-MTG) nefes testi ve sekretinle geliştirilmiş difüzyon ağırlıklı MRCP görüntülemesidir. Bu dolaylı çalışmalar sonuçsuz kalırsa, pankreas fonksiyonu doğrudan ölçülebilir (sekretin ve kolesistokinin stimülasyon testi gibi). Bu test oldukça duyarlı ve özgün olmasına karşın, pahalı ve invaziv olması nedeniyle klinik olarak şüpheli olgularda kullanılabilir.

Olgu Sunumu (devamı)

2. Kronik pankreatite ikincil gelişen ekzokrin pankreas yetmezliğinde aşağıdakilerden hangisi başarılı bir tedavinin belirteci olarak **kullanılmaz?**

   a. Vitamin A düzeyi

   b. Kemik yoğunluğu

   c. Çinko düzeyleri

   d. Ferritin düzeyi

   e. Vitamin E düzeyi

Olgu Sunumu (devamı)

- Kronik pankreatite ikincil gelişen ekzokrin pankreas yetmezliğinde;
  - Vitamin A
  - Vitamin D
  - Vitamin E
  - Vitamin K
  - Çinko
  - Kemik yoğunluğu
  - Prealbümin
  - Retinol-binding protein
  - Eser elementler/minraller (magnezyum gibi) **takip edilmelidir**

Olgu Sunumu (devamı)

2. Kronik pankreatite ikincil gelişen ekzokrin pankreas yetmezliğinde aşağıdakilerden hangisi başarılı bir tedavinin belirteci olarak **kullanılmaz?**

   a. Vitamin A düzeyi

   b. Kemik yoğunluğu

   c. Çinko düzeyleri

   d. Ferritin düzeyi

   e. Vitamin E düzeyi

Olgu Sunumu (devamı)

- Alkol ve sigarayı bırakmanın dışında, kronik pankreatitin progresyonunun sınırlandırılması, hastalığın doğal seyrinin değiştirilmesini sağlayan herhangi bir yaklaşım ortaya konulamamıştır
- Tekrarlayan atakların ortadan kaldırılarak hastaneye yatışın ve de hastalığın seyrinin değiştirilmesi bütünüyle **sigara ve alkolün bırakılmasına** bağlıdır

Özet

- EPY'de PERT hastanın semptom ve belirtilerini (steatore, abdominal rahatsızlık hissi, kilo kaybı, malnütrisyon gibi) düzelterek yaşam kalitesini artırır

- PERT uygulanmadan önce kistik fibrozisli hastalar yaşamın ilk yılında ölmekteydi (PERT uygulaması KF için yaşam kurtarıcı bir tedavidir)

Özet

- Diğer yandan klinisyenler arasında neyin **en iyi tanısal değere** sahip olduğu, PERT uygulamada doz ve ne zaman uygulanacağına ait karışıklıklar (belirsizlikler-farklılıklar) devam etmektedir
- Bazen hastalar yetersiz doz ile tedavi edilmektedir

- Bu bağlamda birçok Ülke buna ait kılavuzlar yayınlamıştır

Özet

Konu ile ilgili üzerinde durulması gereken 2 husus var:

- **Birincisi**, EPY ne zaman düşünülmeli ve test edilmeli ve de hangi test/testler kullanılmalı
- Önceleri güvenilir olmayan kalitatif dışkı testleri ve yapılması zahmetli olan kantitatif dışkıda yağ testinin yerine günümüzde daha duyarlı, fakat daha az özgün olan **fekal elastaz** kullanılmaya başlanmıştır (özellikle de hafif-orta EPY olgularında)
- Ancak, çoğu hekim bu testin kronik diyarede yanlış sonuç vereceğinden habersizdir, test forme bir dışkıda bakılmalıdır

Özet

- **İkincisi,** EPY'de hangi tedaviler yapılmalı (tedavinin optimizasyonu)
- Mevcut çalışmalar, ana öğün başına 25.000 ila 80.000 Ü lipaz arasında değişen ekzojen pankreas enzimlerinin dozajına yönelik tavsiyelere göre değişiklik göstermekte olup, yemek öncesi, sırasında veya sonrasında PERT uygulaması konusunda belirsizlik vardır

Özet

- Ayrıca, tedavi hedefleri olarak pankreatik steatoreyi azaltmak, sindirim bozukluğu ve emilim bozukluğunun ortadan kaldırılmasından malnütrisyonla ilişkili morbidite ve mortalitenin önlenmesine kadar farklılık göstermektedir
- Bu durum oldukça geniş dozaj aralığı, oldukça farklı pankreas enzimi formülasyonları nedeniyle karmaşıktır
- Bu nedenle de, doktorlar arasında optimal dozaj, uygulama programı ve PERT'de neyin amaçlanacağı konusunda kafa karışıklığı olmaya devam etmektedir

Özet

PERT uygulamasında somut öneriler:

(1) PERT dozunu olası PEY derecesine göre titre et

(2) PERT'i yemeğin ilk lokmasıyla birlikte ver ve yemek sırasında veya sonuna doğru fazladan enzim eklemeyi düşün,

(3) Mikrosifer kullanmayı, muhtemelen hızlı salınan bir enzim preparatı ve / veya asit blokajı eklemeyi düşün

(4) Dozu, yemeğin yağ içeriğine göre ayarla