

Kronik Pankreatitte Ağrıya Yaklaşım

Approach to the Pain in Chronic Pancreatitis: Review

Gürhan ŞİŞMAN,^a
İbrahim HATEMİ,^a
Hakan ŞENTÜRK^a

^aGastroenteroloji BD,
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 04.02.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 10.07.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
İbrahim HATEMİ
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji BD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
ihatemi@yahoo.com

ÖZET Kronik pankreatit, pankreasta kalıcı yapısal değişikliklere, endokrin ve ekzokrin fonksiyon bozukluklarına sebep olan inflamatuvar bir durumdur. Kronik karın ağrısı bu hastalarda işgücü kaybına ve hayat kalitesinde azalmaya neden olduğu için önemli bir semptomdur. Günümüzde yapılan çalışmalarda ağrı patogenezinde birçok mekanizmanın sorumlu olduğu gösterilmiştir. Ağrı patogenezini kronik pankreatit hastalarında tam olarak aydınlatılmamış olsa da artmış ana pankreas kanalı basıncı ağrının oluşmasındaki baskın mekanizma olarak gözükmektedir. Bu hastaların sağaltımında medikal tedavinin yanında endoskopik girişimlerden, sinir blokajı yöntemlerinden ve cerrahi işlemlerden yararlanılmaktadır. Medikal tedavinin ilk basamağını alkol ve sigaranın bırakılmasıyla analjezik kullanımı oluşturur. Bu aşamada enterik kaplı olmayan pankreatik enzim ürünleri ve antioksidan ilaçlar kullanılabilir. Endoskopik ve cerrahi tedavi seçenekleri ana pankreas kanalı anatomisi yeterli biçimde incelenmiş hastalarda uygulanmalıdır. Ana pankreas kanalı dilate olmayan hastalarda endoskopik veya cerrahi tedavi yöntemiyle başarı elde etme şansı düşüktür. Ana pankreas kanalı genişse endoskopik kanal dekompresyonu ya da cerrahi drenaj yöntemleri uygulanabilir. Endosonografi eşliğinde çölyak trunkus blokajı, torakoskopik sinir eksizyonu ve total pankreatektomi ile birlikte adacık hücre nakli daha az uygulanan tedavi yöntemleridir. Hastalarda tüm tedavi yöntemleri uygulansa da ağrı kontrolü bazen hiç sağlanamaz. Ünitimizde kronik pankreatit hastaları periyodik aralıklarla düzenli olarak takip edilmektedir. Bu konuda klinik deneyimlerimiz gün geçtikçe artmaktadır. Bu yazıda kronik pankreatit hastalarında ağrı mekanizmaları, tedavi seçenekleri gözden geçirilmiş ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi deneyiminden bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pankreatit, kronik; karın ağrısı

ABSTRACT Chronic pancreatitis is an inflammatory condition that causes permanent structural changes, endocrine and exocrine functional disturbances in the pancreas. Because chronic abdominal pain causes workforce loss and decrease in quality of life, it is an important symptom. In recent studies, it has been shown that a lot of mechanisms are responsible from the pathogenesis of the pain. Although the pathogenesis of the pain in the chronic pancreatitis patients couldn't have been clarified exactly, the increased main pancreatic duct pressure seems to be the predominant mechanism for the production of the pain. In the treatment of these patients, besides the medical therapy, also endoscopic interventions, nerve blockage methods and surgical procedures are used. Giving up alcohol and smoking, using analgesic medications form the first step of the medical treatment. At this step it is possible to use non-enteric coated pancreatic enzyme products and antioxidant drugs. Endoscopic and surgical treatment modalities should be performed in the patients, whose main pancreatic duct anatomy is investigated sufficiently. The chance of success with endoscopic and surgical treatment methods is low in the patients, whose main pancreatic duct is not dilated. If the main pancreatic duct is wide, endoscopic duct decompression or surgical drainage methods can be carried out. Endosonography-guided celiac trunk blockage, thoracoscopic nerve excision and total pancreatectomy with islet cell transplantation are the methods that are used less frequently. Even all the treatment choices are performed, sometimes the pain control can't be established. In our department the chronic pancreatitis patients are followed regularly in periodic intervals. Our clinical experiences on this subject are increasing day by day. In this article, the mechanisms and treatment choices of the pain in the chronic pancreatitis patients were reviewed and the experience of Cerrahpaşa Medical Faculty was mentioned.

Key Words: Pancreatitis, chronic; abdominal pain

Kronik pankreatit süregelen inflamasyon sonucunda ortaya çıkan, geri dönüşsüz morfolojik değişikliklere ve fonksiyon kaybına neden olan, hastalığın son döneminde ekzokrin ve/veya endokrin bozuklukların ortaya çıktığı kronik destrüktif bir hastalıktır. En önemli semptomu karın ağrısıdır. Hastalık seyri süresince hastaların %80-90'ında ortaya çıkmaktadır.¹

Hastalığın erken döneminde ağrı epizodik olmakla birlikte geç dönemde karakteri değişiklik göstermektedir. Klasik ağrı, sebat eden, şiddetli, epigastriumda lokalize, yüksek miktarda yağ içeren yiyeceklerle artan, omuza ve sırtta doğru yayılan özelliktedir. Erken dönem hastalıkta ağrı yavaş yavaş progrese olurken bu dönemde görüntüleme yöntemleri normaldir ve pankreasda ekzokrin ya da endokrin bozukluk yoktur. Bu dönem minimal değişiklik ya da küçük kanal hastalığı dönemi olarak adlandırılmaktadır. Erken dönem hastalığın geç dönem hastalığa progrese olmasıyla görüntüleme yöntemlerinde morfolojik bozukluklar belirginleşir, klinik olarak da steatore ve diyabet ortaya çıkabilir. Bu süreç 20 yıla kadar uzayabilir.²

Etiyolojik faktörlere bağlı olarak kronik pankreatit hastalarındaki ağrı semptomu oranı değişmektedir. Alkolik kronik pankreatit hastalarında ağrı %90 oranında görülürken, senil ya da geç başlangıçlı idiopatik kronik pankreatit hastalarında bu oran %50 kadardır. Ammann ve ark. uzun dönem takiplerde 2 değişik ağrı paterni tanımlamışlardır. Tip A ağrı, tekrarlayan epizodlarla olan; Tip B ise devamlı ya da persiste eden ağrı olarak tanımlanmıştır.³⁻⁷

KRONİK PANKREATİT HASTALARINDA AĞRI MEKANİZMALARI

1- ANA PANKREAS KANALI VE PARANKİMDE HİPERTANSİYON

Ana pankreas kanalında meydana gelen alt seviyelerdeki obstrüksiyona (Taş ya da darlığa bağlı) sekonder olarak ortaya çıkan dilatasyon sonucu intraduktal basınç artışı ve ağrıya neden olur. Kronik pankreatit hastalarında en çok kabul gören ağrı mekanizması budur ve endoskopik ya da cerrahi gi-

rişim gerektirir.⁸ Ancak bu teori duktal dilatasyonu olmamasına rağmen ağrıları olan hastaların durumunu açıklayamamaktadır.⁹⁻¹³

Kronik pankreatitte ağrıya en önemli katkısı olan faktör muhtemelen duktal tıkanıklıktır. Endoskopik ya da cerrahi yöntemlerle kısa dönemde tedavi sağlanabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda intraduktal basıncın normal değeri 10,8-27,2 cmH₂O olarak ölçülmüştür. Kontrol grubu olmadan yapılmış bir çalışmada cerrahi operasyon esnasında kronik pankreatit hastalarında intraduktal basıncın ortalama değeri 33 cmH₂O olarak gösterilmiştir.^{14,15} Ana pankreas kanalında tıkanıklık olması ile asiner hücrelerin bazolateral membranından enzim ekstravazasyonu meydana gelir ve doku hasarı ortaya çıkar.² Böylece pankreas parankiminde iskemi meydana gelir. Hayvan ve insan modellerinde parankimal ve duktal tansiyon artışı gösterilmiştir. Hayvan modellerinde ayrıca pankreatik enzim sekresyonu artışıyla kan akımının ters orantılı olduğu ve bu durumun kompartman sendromuna benzediği belirtilmiştir. Bazı çalışmalarda ise bu basınç azalması ile ağrı azalması arasında ilişki saptanmamıştır.^{2,16,17}

2- NÖRONAL DEĞİŞİKLİKLER

Pankreasda meydana gelen kronik inflamasyon ile nöronal yapılar arasında etkileşim sonucu sinir hasarı meydana gelir ve ağrı ortaya çıkar. Kronik pankreatit hastalarında nöronal hasar histopatolojik olarak gösterilmiştir. Birçok kronik ağrı durumunda olduğu gibi santral nöropatik komponent de gelişebilir. Erken dönem kronik pankreatit hastalarında nössiseptiv sinirlerde hasar olduğu gösterilmiştir. Pankreas inervasyonu komplekstir, pankreasın somatik-visseral ve otonomik inervasyonu mevcuttur. Pankreatik yatak sıcaklık, asit, inflamatuvar hücreler ve mediatörlerle uyarılmaktadır. Bu uyarı çölyak sinir pleksusuna varıp, daha sonra sağ ve sol splankik sinirlerle T5-T9 seviyesinde dorsal kök ganglionuna ulaşmaktadır. Bu sürece sadece periferik sinir sistemi dahil değildir. Santral sinir sistemi de pankreas hastalıklarında ağrıyı etkilemektedir. Çölyak blokaj

uygulanan ya da total pankreatektomi yapılmış hastalarda ağrının sebat etmesi bu şekilde açıklanmaktadır.^{2,18-20}

3- HORMONAL DEĞİŞİKLİKLER

Kolesistokinin (CCK) artışı pankreasdan protein içeriği yüksek sıvı salgılanmasına neden olur. Bu durum ana pankreatik kanalda ya da yan dallarda tıkanıklığa neden olabilir. Yüksek miktardaki CCK ayrıca bazolateral membrandan pankreas enzimlerinin salgılanmasına yol açar ki, bu durum pankreas parankimi ve kanal basıncını arttırarak parankimde iskemiye ve böylece ağrıya neden olmaktadır. Pankreatik enzim preparatları ve oktreatid, CCK salgılanmasını azaltarak ağrı palyasyonuna yardımcı olur.¹⁶

4- GENETİK FAKTÖRLER

Bireysel genetik faktörlerin ağrı üzerinde etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Hastaların ağrı algılaması, ağrı toleransı ve tedaviye yanıtı verdiği farklı cevaplar genetik faktörlerin etkisini düşündürmektedir. Ağrı üzerindeki genetik etmenlerin etkisi en sık olarak katekolamin metabolizması, opioid reseptörler, dopamin regülasyonu ve sodyum kanalları üzerinde çalışılmıştır. Genetik faktörlerin çözülmesi ile ağrı palyasyonuna katkı sağlanacağı düşünülmektedir.²¹⁻²³

5- DİĞER ETKENLER

Ağrıya neden olan diğer faktörler arasında pankreas başında fibroze ve genişlemeye sekonder ortaya çıkan duodenal ve biliyer darlıklar gösterilebilir. Ayrıca bazı hastalarda büyük çapa ulaşan

psödokistler de ağrı sebebi olarak göz önünde bulundurulmalıdır.²

Kronik pankreatit hastalarında ağrı mekanizması Tablo 1'de özetlenmiştir.

KRONİK PANKREATİT HASTALARINDA AĞRI PALYASYONU

Kronik pankreatit ağrısından şüphe duyulan bir hastada ilk yaklaşım tanıyı gözden geçirmek olmalıdır. Uzun süredir takipli olan hastalarda daha önce yapılmış olan Bilgisayarlı Tomografi (BT) ya da Manyetik Rezonans Kolanjio Pankreatografi (MRCP) incelemeleri genellikle bulunduğu için pankreasa ait yapısal değişikliklerin fark edilmesi zor olmayacaktır.

Küçük kanal hastalığı olanlarda tanı koymakta zorluklar yaşanabilmektedir. Bu hastalara erken dönemde Endoskopik ultrason (EUS) ya da direkt pankreas fonksiyon testleri (sekretin testi vs) yapılmalıdır. Bu testlerin çoğu günümüz şartlarında birçok üniteye yapılamamaktadır.²

Gastroenteroloji kliniğimizde kronik karın ağrısı olan hastalara erken dönemde endosonografiyle kronik pankreatit tanısı konulmaya çalışılmaktadır. Tanı kriterleri olarak Rosemont klasifikasyonu kullanılmaktadır. Bu klasifikasyon EUS ile pankreas parankimi ve kanal özelliklerinin değerlendirilmesi sonucu oluşturulmuştur.²⁴

Hastalığın tanısı kesinleştirildikten sonra ağrının hastalığın olağan seyrinde mi yoksa bir komplikasyon nedeniyle mi olduğu araştırılmalıdır. Ağrı, kronik pankreatit seyrinde ortaya çıkabilecek pankreas kanseri veya gastroparezi nedeniyle meydana geliyor olabilir. Yine bu hastalarda komplikasyon

TABLO 1: Kronik pankreatit hastalarında ağrı mekanizmaları.^{2,16}

Mekanizma
Tekrarlayan ataklar ile ortaya çıkan akut inflamasyonla sitokin salımı artışı ve oluşan mikrovasküler iskemi
Darlık veya intraduktal taş nedeniyle oluşan intraduktal basınç artışı
Mekanik sebepler (koledok striktürü, duodenal darlık veya psödokist)'den kaynaklanan ağrı
İntrapankreatik nöronal inflamasyon ve santral nedenler
CCK artışı ile pankreas kanallarında tıkanıklığa sebep olan protein tıkaçları, artmış enzim salınımı ve pankreas dokusunda iskemi
Genetik faktörler

olarak gelişebilecek psödokist, duodenal ya da biliyer tıkanıklık da ağrı yaratabilir. Bu dönemde hastalara yapılacak olan yüksek çözünürlüklü BT ve MRCP ile tanı konulabilir. Bu incelemelerde pankreas kanalı yapısı, parankim kalsifikasyonları ya da küçük/büyük kanal hastalığı belirlenebilir.

Hastada küçük veya büyük kanal hastalığı olması tedavi seçeneklerini değiştirebilen faktörlerdendir. Medikal tedavi her iki durumda da uygulanırken cerrahi ya da endoskopik tedavi büyük kanal hastalığı varlığında yapılmaktadır. Büyük kanal hastalığı demek için ana pankreas kanalının pankreasın gövde kısmında en az 5 mm çapa ulaşmış olması gerekmektedir. Büyük kanal hastalığında bazı durumlarda endoskopik girişim uygulanmamaktadır. Örneğin ana pankreas kanalının baş kısmında darlık ya da taş olması durumunda endoskopik tedavi uygulaması zordur. Yine pankreas gövde ve kuyruk kısmında multipl striktürler veya taş bulunması halinde de büyük kanal hastalığı olmasına rağmen endoskopik tedavi zor olacaktır. Tedavi seçenekleri değerlendirilirken küçük ya da büyük kanal hastalığı tanısı yanında ayrıca kanal anatomisi de mutlaka bilinmelidir.¹⁶

MEDİKAL TEDAVİ

Medikal tedavide vurgulanması gereken birkaç önemli nokta mevcuttur. Alkolik kronik pankreatit hastalarında alkol kullanılması engellenmeli, diğer etiyolojik nedenlere bağlı olan kronik pankreatitli hastalarda ise pankreas bezine zarar verebilecek nedenlere maruz kalmasının önüne geçilmelidir.²⁵ Alkolün kesilmesi hastalık progresyonunu yavaşlatır. Alkol bırakılması yaşam kalitesini de arttırmaktadır. Sigaranın da progresyonu arttırdığı gösterilmiştir.² Sigaranın bırakılması ağrının azalmasına yardımcı olmaktadır.¹⁶

Hastaların çoğunda narkotik analjezikleri kullanma ihtiyacı doğmaktadır. Narkotik analjezik bağımlılığı riskine rağmen ağrı palyasyonunda bu ilaçlardan vazgeçilemez.

Kliniğimizde gastrointestinal motiliteyi daha az etkileyen tramadol tercih etmekteyiz.

Hastaların birçoğunda daha güçlü narkotik analjeziklere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu hastalara rutin olarak yardımcı tedavi başlanmalıdır. Bu ajanlar trisiklik antidepressanlar, serotonin geri alım inhibitörleri, kombine serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri ve $\alpha_2\delta$ inhibitörleridir (gabapentin ve pergabalin). Bu ilaçların kronik pankreatitte kullanımına dair yeterli veri yoktur.^{2,16} Ancak trisiklik antidepressan kullanımı iyi tolere edilir ve narkotik analjezik kullanımı ile sinerjistik etki gösterir. Kronik pankreatitli hastalarının çoğunda depresyon yaygın olduğundan bazen bu ilaçlar tedavide daha ön planda yer almaktadır.¹⁶

Ağrı tedavisinde pankreas enzim preparatları da kullanılmaktadır. Bu ilaçların kullanımıyla aktif formda olan serin proteazlar duodenum villuslarına ulaştırılır ve böylece CCK salgılanması inhibe edilir. CCK'nın azalması ile pankreatik enzim sekresyonu azalmaktadır. CCK pankreas enzim sekresyonunu bazolateral membrandan arttırarak hem pankreas dokusunda iskemiye hem de kanal basıncı artışı ile ağrıya neden olur. Enzim içeren ilaçlar bu mekanizmayı tersine çevirmeye yardım ederek ağrıyı azaltır. Bu ilaçların duodenuma ulaşması yalnızca non-enterik kaplı preparatlarla olmaktadır (Tablet formu). Enterik kaplı preparatların aktif serin proteaz salımı jejunum ve ileumda olmaktadır.¹⁶ Pankreatik enzim preparatlarının kronik pankreatitte ağrı palyasyonundaki yeri hakkında çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların bir kısmında ağrı tedavisinde yeterli etkinlik sağlanamazken bir kısmında ise yeterli etki görülmüştür.²⁶ Bu ilaçlar serin proteazların denatüre olmaması için gastrik asiti inhibe eden (H₂ reseptör blokerleri veya proton pompa inhibitörleri) ilaçlarla birlikte kullanılmalıdır. Yapılan çalışmalarda yeterli dozda, yemeklerle veya yatarken ve en az 6-8 hafta kullanılması gerektiği belirtilmiştir.²⁷

Antioksidanlarda kronik pankreatit ağrısı tedavisinde kullanılmıştır. Oksidatif stresin kronik pankreatit patofizyolojisi ile ilişkisi gösterilmiştir. Pankreas asiner hücreleri kronik pankreatit sırasında oksidatif strese maruz kalmaktadır. Oksidatif stres direkt hücre membranına etkir ve hücre hasarını arttırır. Literatürde antioksidan etkinliği bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

Bu çalışmalarda selenyum, metionin, vitamin E, C ve β -karoten kullanılmıştır.²⁸

Oktreotid, somatostatin analogudur ve CCK seviyesini azaltarak pankreatik sekresyonu suprese eder. Bazı çalışmalarda anti-inflamatuar etkinliği de gösterilmiştir. Kısa süre etkili ve depo olmak üzere iki formu mevcuttur. Birkaç çalışmada kronik pankreatit ağrısı tedavisinde farklı sonuçlar elde edilmiştir.² Genellikle ilk olarak kısa süre etki formu 100 mcg dozunda günde 3 kez subkutan olarak uygulanabilir. Doz cevaba bağlı olarak arttırılabilir. Cevap alınması halinde uzun etkili depo forma geçilebilir. Biliyer staz ve safra taşı oluşması tedavinin komplikasyonlarıdır.¹⁶

Medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalara sinir blokajı, nörolizis, endoskopik ya da cerrahi tedavi seçenekleri uygulanabilir. Endoskopik ve cerrahi yaklaşım genellikle büyük kanal hastalığı olanlarda tercih edilirken sinir blokajı ve nörolizis kanal çapından bağımsız olarak uygulanabilir.²

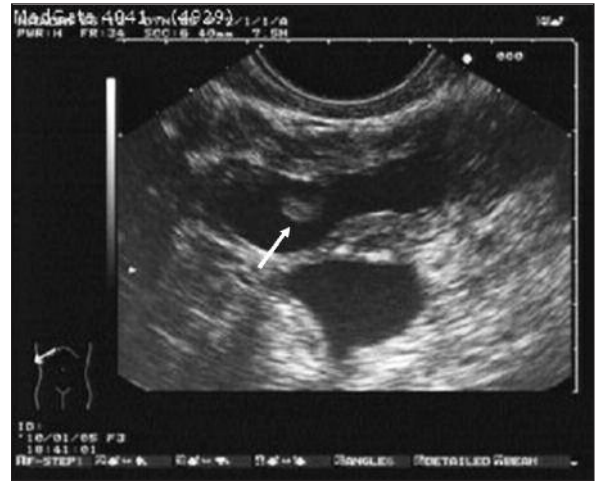
SİNİR BLOKAJİ VE NÖROLİZİS

Yapılacak olan bu işlemlerde en sık hedef bölge çölyak ganglionudur. Sinir blokajı steroid ve anestetik madde ile yapılırken çölyak nörolizis ise alkol enjeksiyonu ile yapılmaktadır. Her iki yöntem de BT ya da EUS eşliğinde yapılabilir. Yapılan çalışmalarda EUS eşliğinde işlem yapılmasının daha güvenli ve daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ağrıda bu tedavi yöntemleriyle geçici bir rahatlama sağlanmaktadır.² Haftalar ya da aylar sonra ağrı genellikle tekrarlar. Bu tedavi altındaki hastalarda narkotik analjezik dozu azaltılarak potansiyel yan etkiler engellenebilir. Çölyak nörolizis kronik pankreatit hastalarından çok pankreas karsinomunda uygulanmaktadır. Kronik pankreatitte uygulandığı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.^{29, 30} Kendi ünitemizde ağrı tedavisi için triamsinolon ve bupivakain ile çölyak blokaj uyguladığımız hastaları işlem öncesi ve sonrası vizüel analog skala (VAS) ile takip etmekteyiz. Bilateral splankik sinirlere de nörolizis yapılabilir. Bu sinirler T5-T9 seviyesinden spinal korda ulaşır. Bu kısım nöronal yapıların hücre gövdelerinin olduğu yerdir.

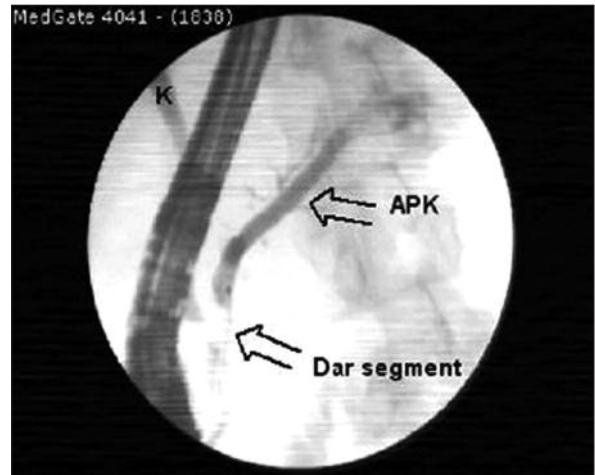
Torakoskopi eşliğinde splankik alandan sinir eksizyonu tedavisi de yapılabilir. Akut dönemde bu tedavi ile %80'e kadar ağrı azaltılabilirken uzun dönemde bu oran %50 seviyesindedir. Bu teknik nadiren uygulanmaktadır.^{31,32}

ENDOSKOPIK TEDAVİ

Endoskopik tedavi, stent yerleştirilmesi, pankreas kanalındaki darlıkların giderilmesi ve pankreas kanalındaki taşların çıkarılması için kullanılır. Bu işlem öncesi kanal anatomisi iyi bilinmelidir. Taş



RESİM 1: Ana pankreas kanalında taş (Beyaz ok işareti) ve dilatasyonun EUS incelemesinde görüntüsü (Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesi Arşivinden alınmıştır).



RESİM 2: Ana Pankreas Kanalı (APK)'nın proksimalinde dar segment ve darlık distalinde dilatasyonun ERCP altında görüntüsü (Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesi Arşivinden alınmıştır).

eğer 1 cm'den küçük, kanalın pankreas başı bölümünde ve duodenoskop ile arasında darlık alanı yoksa çıkarılabilir. Ayrıca Ekstrakorporal Litotripsi (ESWL) ya da İntraduktal Litotripsi ile büyük taşların parçalanarak çıkarılması mümkündür.

Endoskopik tekniklerin uygulanması tecrübe gerektirmektedir.² Resim 1 ve Resim 2'de komplikasyonlu kronik pankreatit hastalarının EUS ve Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi (ERCP) işlemlerinden görüntüleri sunulmuştur.

Sekiz farklı merkezden yapılan 1000'den fazla vakanın olduğu seride 2-12 yıllık takip döneminde endoskopik yöntemlerle ağrıda %65 oranında iyileşme sağlanmıştır.²

Kronik pankreatit hastalarında ağrı tedavisinde kullanılan diğer endoskopik girişimler Psö-dokist drenajı, distal bilier kanalda pankreasdaki fibroze bağlı ortaya çıkan darlıkların giderilmesi ve ana pankreas kanalındaki destrüksiyona yönelik olmaktadır.¹⁶

CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi tedavi, medikal tedaviyle ağrının kontrol altına alınmadığı durumlarda veya endoskopik tedavide olduğu gibi obstrükte olan pankreatik kanalın drenajını sağlamak amacıyla yapılmaktadır. En sık yapılan cerrahi operasyon şekli modifiye Puestow operasyonu ya da lateral pankreatikojejunostomidir. Bu operasyon yöntemleriyle pankreas kanalında basınç azaltılması sağlanır ve tıkanıklığa neden olan durumda ortadan kaldırılabilir. Kısa dönem ağrıda iyileşme oranı %80 iken 5 yıllık takipte bu oran %50'ye düşmektedir.²

Daha kompleks olan operasyonlarda pankreas kanalı drenajına ek olarak pankreas glandının bir kısmının rezeksiyonu söz konusudur. Bu operasyonlar geleneksel olan pankreatikoduodenektomi (Whipple operasyonu), pankreas başının sınırlı rezeksiyonu (Frey operasyonu)'dur. Bu operasyonlarda pankreas kanalı drenajı ve pankreas başından bir bölüm rezeke edilmektedir.^{33,34} Kısa dönemde ağrı iyileştirme oranları modifiye Puestow operasyonu ile aynıdır. Uzun dönem sonuçlarıysa daha iyidir. Hastane içi mortalite oranları %2'nin altındadır.³⁵

Dite ve ark.nın endoskopik ve cerrahi tedavi seçeneklerinin ağrı iyileşmesi üzerinde etkisini inceleyen prospektif randomize çalışmasında 72 hastada kısa dönem sonuçlar her iki grupta da benzer bulunmuştur. Beş yıllık izlemde ise ağrının hiç olmaması cerrahi grupta %37, endoskopik gruptaysa %14 bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada 39 hasta çalışmaya dahil edilmiş, 19 hastaya endoskopik tedavi, 20 hastaya cerrahi tedavi yapılmıştır. Bu hastalar 24 ay izlenmiş ve cerrahi grupta ağrı iyileşme oranları anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.^{36,37}

En son yapılacak cerrahi operasyon şekli total pankreatektomidir. Genellikle adacık hücre infüzyonu da beraberinde yapılmaktadır. Total pankreatektomi sonrası bile hastaların %50'sinde narkotik analjezik ihtiyacı olmaktadır. Postoperatif dönemde diyabet ortaya çıkması olasıdır. Diyabet oluşması yeterli adacık hücre infüzyonu yapılması ile engellenebilir.³⁸

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DENEYİMİ

2007-2011 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde 63 kronik pankreatit hastası takip edilmiştir-

TABLO 2: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi deneyimi.

Hasta sayısı: 65
Medikal tedavi: 60
-Pankreatik enzim: 43
-Antioksidan tedavi (selenyum, çinko, A-vitamini veya E vitamini): 15
-Narkotik analjezik (Tramadol): 10
-Antidepresan (SSRI): 15
-Subkutan Sandostatin: 3
Endoskopik Tedavi: 24
-Pankreas kanalına stent: 14
-Koledok stenti: 10
-Çölyak blokajı: 5
-Kistogastrotomi: 4
-Kistoduodenostomi: 1
Cerrahi tedavi: 3
-Pankreas başı rezeksiyonu: 1
-Pankreas kuyruk rezeksiyonu: 1
-Whipple operasyonu: 1

tir. Hastaların 27'si alkolik, 27'si idiopatik olup, 5'inde hiperlipidemiye bağlı, 2'sinde pankreas divisiuma bağlı ve 1'er hastada da herediter ve travmatik kronik pankreatit tespit edilmiştir. Hastalarda ağrı, tedavi öncesi ve sonrasında hastalar tarafından doldurulan vizüel analog skala (VAS) yardımıyla değerlendirilmiştir. Uygulanan tedavi metodları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Kahl ve ark.nın yaptığı bir çalışmada pankreatik enzim preparatlarıyla yeni tanı ve eski tanı hastalar gruplandırılmış ve her iki grupta da ağrı azalması anlamlı olarak sağlanmıştır.³⁹ Ünite-mizde 43 hastaya pankreatik enzim tedavisi uygulanmış ve hastalarda VAS ile %50 ağrı azalması saptanmıştır. Literatürde bu hastalarda ağrı tedavisinde subkutan sandostatin uygulaması yapılmış ve VAS ile değerlendirilmiştir.⁴⁰ Kontrol altına alınmayan ağrı nedeniyle 3 hastaya subkutan sandostatin 200 mcg günde 3 kez uygulanmış ve yalnızca 1 hastada VAS'da bir aylık süre içerisinde %50 oranında ağrı azalması tespit edilmiştir.

Kronik pankreatite bağlı bilier darlıklarda tek plastik stent uygulanmasında uzun dönem sonuçlar pek yüz güldürücü değildir.⁴¹ Draganov ve ark. ilk kez multipl plastik stentin kronik pankreatit hastalarında uygulanmasının uzun dönemde başarı oranının %44 olduğunu bildirmişlerdir.⁴² Ünite-mizde 10 hastaya bilier darlık nedeniyle stent uygulanmıştır. Bu hastaların 8'inde 4 yıllık takiplerde sarılık ve pankreatit atakları tekrarlamış ve stent değişimi yapılmıştır. Hataların 2'sinde kademeli olarak stent sayısı 4'e kadar arttırılmıştır. Bu hastaların hiçbirinde takiplerde sarılık ve pankreatit atağı olmamıştır. Ana pankreas kanalında drenaj sağlamak için 14 hastaya pankreatik plastik stent

takılmıştır. Bu hastaların 2'si pankreas divisium hastalarıydı. Yapılan çok merkezli çalışmalarda ana pankreas kanalındaki taşın ESWL ile parçalanmasında %50-60 oranında başarı sağlanmıştır.^{43,44} Ünite-mizde 2 hastaya ana pankreas kanalında taş nedeniyle ESWL uygulanmış ve daha sonra ERCP ile parçalanmış taşlar ana pankreas kanalından çıkarıldıktan sonra buraya plastik stent yerleştirilerek drenaj sağlanmıştır. Bu hastalarda VAS ile %80 oranında ağrı azalması rapor edilmiştir.

Gress ve ark. EUS eşliğinde yapılan çölyak blokajın CT eşliğinde yapılandan daha etkili olduğunu göstermiştir.^{45,46} Bizim çalışmamızın 4 yıllık takip döneminde 5 hastaya çölyak blokaj triamsinolon kullanarak yapıldı. Hastalarda 6 aylık dönemde VAS'da %50 ağrı azalması sağlandı.

Lopes ve ark. 29 hastaya EUS eşliğinde transmural psödokist drenajı yaptıkları seride ortalama 12.6 aylık takip serisinde %25 hastada semptomatik nüks saptamıştır.⁴⁷ Ünite-mizde 5 hastaya EUS eşliğinde transmural drenaj yapılmış olup ortalama 5 aylık takip süresince 1 hastada semptomatik nüks görülmüş ve cerrahi tedavi uygulanmıştır. Ayrıca 3 hastaya kontrol altına alınamayan ağrı nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmıştır. Bu hastalarda ortalama 4 aylık takipte %70 ağrı azalması sağlanmıştır.

Sonuç olarak kronik pankreatitli hastalarda ağrı tedavisi halen zor olmaktadır. Konservatif tedavi seçenekleri hastaların çoğunda uygulanabilir. Pankreas kanalının anatomisi tedavi yöntemlerini belirlemede önemlidir. Kanal çapı artmış olan hastalara endoskopik ya da cerrahi tedavi seçeneklerinden biri yapılmalıdır. Ağrı tedavisinde cerrahi yaklaşım uzun dönemde daha etkili olabilir.

KAYNAKLAR

1. Andren-Sandberg A, Viste A, Horn A, Hoem D, Gislason H. Pain management of pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1999;10(Supp 4):265-8.
2. Lieb JG 2nd, Forsmark CE. Review article: pain and chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(7):706-19.
3. Andren-Sandberg A, Hoem D, Gislason H. Pain management in chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(9):957-70.
4. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997;14(3):215-21.
5. Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 1984;86(5 Pt 1):820-8.

6. Ammann RW, Buehler H, Muench R, Freiburghaus AW, Siegenthaler W. Differences in the natural history of idiopathic (non-alcoholic) and alcoholic chronic pancreatitis. A comparative long-term study of 287 patients. *Pancreas* 1987;2(4):368-77.
7. Ammann RW, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999;116(5):1132-40.
8. Lankisch PG, Seidensticker F, Lohr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. The course of pain is the same in alcohol and nonalcohol-induced chronic pancreatitis. *Pancreas* 1995;10(4):338-41.
9. Bornman PC, Marks IN, Girdwood AW, Berberat PO, Gulbinas A, Büchler MW. Pathogenesis of pain in chronic pancreatitis: ongoing enigma. *World J Surg* 2003;27(11):1175-82.
10. Bornman PC, Marks IN, Girdwood AH, Clain JE, Narunsky L, Clain DJ, et al. Is pancreatic duct obstruction or stricture a major cause of pain in calcific pancreatitis? *Br J Surg* 1980;67(6):425-8.
11. Jensen AR, Matzen P, Malchow-Møller A, Christoffersen I. Pattern of pain, duct morphology, and pancreatic function in chronic pancreatitis. A comparative study. *Scand J Gastroenterol* 1984;19(3):334-8.
12. Malfertheiner P, Büchler M, Stanescu A, Ditschuneit H. Pancreatic morphology and function in relationship to pain in chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1987;2(1):59-66.
13. Bar-Meir S, Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Stewart ET, Arndorfer RC. Biliary and pancreatic duct pressures measured by ERCP manometry in patients with suspected papillary stenosis. *Dig Dis Sci* 1979;24(3):209-13.
14. Gregg JA, Carr-Locke DL. Endoscopic pancreatic and biliary manometry in pancreatic, biliary, and papillary disease, and after endoscopic sphincterotomy and surgical sphincteroplasty. *Gut* 1984;25(11):1247-54.
15. Laugier R. Dynamic endoscopic manometry of the response to secretin in patients with chronic pancreatitis. *Endoscopy* 1994;26(2):222-7.
16. Chauhan S, Forsmark CE. Pain management in chronic pancreatitis: A treatment algorithm. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24(3):323-35.
17. Fasanella KE, Davis B, Lyons J, Chen Z, Lee KK, Slivka A, et al. Pain in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36(2):335-64, ix.
18. Anaparthi R, Pasricha PJ. Pain and chronic pancreatitis: is it the plumbing or the wiring? *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(2):101-6.
19. Dimcevski G, Sami SA, Funch-Jensen P, Le Pera D, Valeriani M, Arendt-Nielsen L, et al. Pain in chronic pancreatitis: the role of reorganization in the central nervous system. *Gastroenterology* 2007;132(4):1546-56.
20. Drewes AM, Krarup AL, Detlefsen S, Malmstrøm ML, Dimcevski G, Funch-Jensen P. Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanisms. *Gut* 2008;57(11):1616-27.
21. Pace MC, Mazzariello L, Passavanti MB, Sansone P, Barbarisi M, Aurilio C. Neurobiology of pain. *J Cell Physiol* 2006;209(1):8-12.
22. Cevoli S, Mochi M, Scapoli C, Marzocchi N, Pierangeli G, Pini LA, et al. A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse. *Eur J Neurol* 2006;13(9):1009-13.
23. Hagen K, Pettersen E, Stovner LJ, Skorpen F, Zwart JA. The association between headache and Val158Met polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: the HUNT Study. *J Headache Pain* 2006;7(2):70-4.
24. Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc* 2009;69(7):1251-61.
25. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, et al.; North American Pancreatic Study Group. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med* 2009;169(11):1035-45.
26. Winstead NS, Wilcox CM. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis--a review. *Pancreatol* 2009;9(4):344-50.
27. Warshaw AL, Banks PA, Fernández-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;115(3):765-76.
28. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2009;136(1):149-159.e2.
29. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon MR, Brugge WR. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2009; 54(11):2330-7.
30. Michaels AJ, Draganov PV. Endoscopic ultrasonography guided celiac plexus neurolysis and celiac plexus block in the management of pain due to pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13(26):3575-80.
31. Buscher HC, Schipper EE, Wilder-Smith OH, Jansen JB, van Goor H. Limited effect of thoracoscopic splanchnicectomy in the treatment of severe chronic pancreatitis pain: a prospective long-term analysis of 75 cases. *Surgery* 2008;143(6):715-22.
32. Baghdadi S, Abbas MH, Albou F, Ammori BJ. Systematic review of the role of thoracoscopic splanchnicectomy in palliating the pain of patients with chronic pancreatitis. *Surg Endosc* 2008;22(3):580-8.
33. Buchler MW, Warshaw AL. Resection versus drainage in treatment of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2008;134(5):1605-7.
34. Köninger J, Seiler CM, Sauerland S, Wente MN, Reidel MA, Müller MW, et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection – a randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification (ISRCTN No. 50638764). *Surgery* 2008;143(4):490-8.
35. Hill JS, McPhee JT, Whalen GF, Sullivan ME, Warshaw AL, Tseng JF. In-hospital mortality after pancreatic resection for chronic pancreatitis: population-based estimates from the nationwide inpatient sample. *J Am Coll Surg* 2009;209(4):468-76.
36. Díte P, Ruzicka M, Zboril V, Novotný I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2003;35(7):553-8.
37. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007;356(7):676-84.
38. Garcea G, Weaver J, Phillips J, Pollard CA, Ilouz SC, Webb MA, et al. Total pancreatectomy with and without islet cell transplantation for chronic pancreatitis: a series of 85 consecutive patients. *Pancreas* 2009;38(1):1-7.
39. Czako L, Takács T, Hegyi P, Prónai L, Tulasay Z, Lakner L, et al. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Can J Gastroenterol* 2003;17(10):597-603.
40. Lieb JG 2nd, Shuster JJ, Theriaque D, Curington C, Cintrón M, Toskes PP. A pilot study of Octreotide LAR vs. octreotide tid for pain and quality of life in chronic pancreatitis. *JOP* 2009;10(5):518-22.
41. Sakai Y, Tsuyuguchi T, Ishihara T, Yukisawa S, Sugiyama H, Miyakawa K, et al. Long-term prognosis of patients with endoscopically treated postoperative bile duct stricture and bile duct stricture due to chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(7):1191-7.
42. Draganov P, Hoffman B, Marsh W, Cotton P, Cunningham J. Long-term outcome in patients with benign biliary strictures treated endoscopically with multiple stents. *Gastrointest Endosc* 2002;55(6):680-6.

43. Brand B, Kahl M, Sidhu S, Nam VC, Sriram PV, Jaeckle S, et al. Prospective evaluation of morphology, function, and quality of life after extracorporeal shockwave lithotripsy and endoscopic treatment of chronic calcific pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95(12): 3428-38.
44. Adamek HE, Jakobs R, Buttmann A, Adamek MU, Schneider AR, Riemann JF. Long term follow up of patients with chronic pancreatitis and pancreatic stones treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. *Gut* 1999; 45(3):402-5.
45. Gres F, Schmitt C, Sherman S, Ciaccia D, Ilkenberry S, Lehman G. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single center experience. *Am J Gastroenterol* 2001;96(2):409-16.
46. Gres F, Schmitt C, Sherman S, Ilkenberry S, Lehman G. A prospective randomised comparison of endoscopic ultrasound-and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain. *Am J Gastroenterol* 1999;94(4):900-5.
47. Lopes C, Pesenti C, Bories E, Caillol F, Giovannini M. Endoscopic ultrasound-guided endoscopic transmural drainage of pancreatic pseudocysts. *Arq Gastroenterol* 2008;45(1): 17-21.