T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GAZİOSMANPAŞA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKUT PANKREATİT SONRASI DİYABETES MELLİTUS GELİŞİMİ

Dr. Merve Telli

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2025





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GAZİOSMANPAŞA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKUT PANKREATİT SONRASI DİYABETES MELLİTUS GELİŞİMİ

Dr. Merve Telli

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Deniz Öğütmen Koç

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2025

ÖNSÖZ

Asistanlık süresince engin bilgi ve tecrübelerini bizlere aktarmakla kalmayıp her zaman, her durumda şefkatli yaklaşımıyla kendimizi güvende hissetmemizi sağlayan, hekimlik sanatına ve çalışma disiplinine hayran olduğum, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım kıymetli hocam Uzm. Dr. İsmail Ekizoğlu'na;

Sadece eğitim hayatımda değil yaşamımın her alanında çok büyük rolü olan, birlikte çalışırken çokça keyif aldığım, yollarımız kesiştiği için kendimi çok şanslı hissettiğim ve daima hayatımda olmasını dilediğim, verdiği güzel öğütler ile yoluma ışık tutan, hayat boyu hekimliğini olduğu kadar hayata bakışını, duruşunu da örnek alacağım çok değerli tez danışmanım ve hocam Doç. Dr. Deniz Öğütmen Koç'a;

Hekimlik tecrübesine saygı duyduğum, eğitimimde büyük emeği olan, bizlerle her zaman samimi iletişim kuran ve ihtiyacımız olan tüm zamanlarda yanımızda olan sevgili hocam Uzm. Dr. Osman Maviş'e; Mesleki bilgi ve birikimlerini büyük bir özveri ile bizlere öğreten, her konuda desteğini hissettiğim, hastalara yaklaşımını meslek hayatım boyunca örnek alacağım sevgili hocam Uzm. Dr. Rahime Özgür'e;

Asistanlığımın en başından itibaren birlikte çokça güzel anılar biriktirdiğim ve bu süreçte karşılaştığımız tüm zorluklarda birbirimize destek olduğumuz canım arkadaşlarım Nilhan ve Sümeyye'ye; Başta tezimin oluşma aşamasındaki emekleri olmak üzere tüm asistanlığım boyunca her konuda destekleri sonsuz olan arkadaşlarım Çağdaş ve Edip'e; Beraber keyifle çalışma fırsatı bulduğum, bana çok şey öğreten sevgili kıdemlilerim, arkadaşlarım Aysel, Büşra, Bilge, Nur Sevinç, Ümit ve Ozan'a;

Tezimi yürütmemde çok yardımı olan genel cerrahi kliniğinden arkadaşım Feyza'ya; Dahiliye kliniğimizde birlikte çalıştığım ve zorlu çalışma koşullarını daha çekilebilir kılan başta Gülseren, Büşra, Burcu ve Rana olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma; kliniğimizdeki tüm hemşire, sekreter, personel arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca iyi ki dediğim, koşulsuz sevgi ve desteklerini hep arkamda hissettiğim, hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim çok değerli annem Meryem Telli, kıymetli babam Kadir Telli, canım ablam Güneş ve sevgili kardeşim Eren'e

Sevgi, saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım…

Dr. Merve Telli

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ III
İÇİNDEKİLER IV
KISALTMALAR VI
TABLOLAR DİZİNİ VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ IX
ÖZET X
ABSTRACT XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. AKUT PANKREATİT 3
2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi 3
2.1.2. Etiyoloji 3
2.1.3. Klinik Bulgular ve Fizik Muayene 5
2.1.4. Laboratuvar 5
2.1.5. Görüntüleme 6
2.1.6. Sınıflandırma 7
2.1.7. Skorlama Sistemleri 8
2.1.8. Tedavi 9
2.1.9. Komplikasyonlar 10
2.1.9.1. Lokal Komplikasyonlar 11
2.1.9.2. Sistemik Komplikasyonlar 11
2.2. DİYABETES MELLİTUS 12
2.2.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi 12
2.2.2. Sınıflandırma 12
2.2.3. Tanı Kriterleri 14

3. GEREÇ VE YÖNTEM 16
3.1. ETİK KURUL İZNİ 16
3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ 16
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 17
4. BULGULAR 18
5. TARTIŞMA 30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 35
7. KAYNAKÇA 36

KISALTMALAR

ANK : Akut Nekrotik Koleksiyon

AP : Akut Pankreatit

APACHE- II : Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

APG : Açlık Plazma Glukozu

APSK : Akut Peripankreatik Sıvı Koleksiyonu

ARDS : Akut Respiratuar Distres Sendromu

BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

BİSAP : Yatakbaşı Akut Pankreatit Şiddet Değerlendirmesi

BT : Bilgisayarlı Tomografi

BUN : Kan Üre Azotu

CRP : C-Reaktif Protein

DKA : Diyabetik Ketoasidoz

DM : Diabetes Mellitus

DN : Duvarlı Nekroz

ERCP : Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi

EUS : Endoskopik Ultrasonografi

HbA1c : Hemoglobin A1c

IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu

MRCP : Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MODY : Maturity Onset Diabetes of Young

NSAİİ : Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaç

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PD : Pankreas Divisum

PP : Pankreatik Psödokist

PPDM : Pankreatit İlişkili Diyabet

SIRS : Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu

TURDEP **:** Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması

USG **:** Ultrasonografi

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

WBC **:** Beyaz Kan Hücreleri

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Revize Atlanta Sınıflaması (2) 7
Tablo 2: Ranson Kriterleri (36) 8
Tablo 3: SIRS Kriterleri (38) 9
Tablo 4: BISAP skorlaması (40) 9
Tablo 5: Pankreatojenik Diyabet Tanı Kriterleri (54) 14
Tablo 6: Prediyabet ve Diyabet Tanı Kriterleri (55). 15
Tablo 7: Çalışma popülasyonunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri 18
Tablo 8: 12.ay Prediyabet/DM gelişimine göre başlangıç demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması 20
Tablo 9: 12.ay Prediyabet/DM durumuna göre APG düzeylerinin izlem boyunca karşılaştırılması 22
Tablo 10: 12.ay Prediyabet/DM durumuna göre HbA1c düzeylerinin izlem boyunca karşılaştırılması 23
Tablo 11: 12.ay Prediyabet/DM durumuna göre açlık insülin düzeylerinin izlem boyunca karşılaştırılması. 25
Tablo 12: 12.ay Prediyabet/DM durumuna göre C-peptid düzeylerinin izlem boyunca karşılaştırılması. 26
Tablo 13: 12.ay Prediyabet/DM durumuna göre HOMA-IR düzeylerinin izlem boyunca karşılaştırılması. 27

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:Yaşa ve Cinsiyete göre 12. Ay Prediyabet/DM gelişimi 21
Şekil 2: VKİ'ye göre 12. ay Prediyabet/DM gelişimi 21
Şekil 3: APG'nin izlem süresince gruplara göre değişimi 23
Şekil 4: HbA1c'nin izlem süresince gruplara göre değişimi 24
Şekil 5: Açlık insülin düzeylerinin izlem süresince gruplara göre değişimi..... 26
Şekil 6: C-peptid düzeylerinin izlem süresince gruplara göre değişimi 27
Şekil 7: HOMA-IR değerlerinin izlem süresince gruplara göre değişimi..... 28
Şekil 8: Hepatosteatoz varlığına göre 12.ay Prediyabet/DM gelişim oranlarının dağılımı. 29

ÖZET

Amaç: Akut pankreatit sonrasında glukoz metabolizmasında meydana gelen değişiklikler, klinik pratikte yeterince tanımlanmamış bir alanı oluşturmaktadır. Bu çalışmada, akut pankreatit atağını takiben prediyabet ve/veya yeni gelişen diabetes mellitus (DM) sıklığının prospektif olarak belirlenmesi ve 12 aylık izlem sürecinde glisemik seyrin değerlendirilmesi amaçlandı. Ayrıca, glisemik bozulma ile ilişkili olabilecek klinik ve metabolik özelliklerin ortaya konması hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli ve prospektif olarak planlanan bu çalışmaya, akut pankreatit tanısıyla izlenen ve önceden bilinen DM öyküsü bulunmayan 47 erişkin hasta dahil edildi. Hastalar hastaneye yatış sırasında ve taburculuk sonrası 3., 6. ve 12. aylarda değerlendirildi. Prediyabet ve DM tanıları açlık plazma glukozu (APG) ve HbA1c ölçümlerine göre belirlendi. On ikinci ay değerlendirmesi temel alınarak hastalar prediyabet/DM gelişen ve gelişmeyen olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 50,8±18,7 yıl olup %63,8'i kadındı. 12. ay sonunda hastaların %40,4'ünde prediyabet ve/veya yeni başlangıç DM saptandı. Demografik özellikler, vücut kitle indeksi, pankreatit etiyolojisi ve hastalık şiddeti açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. APG açısından Prediyabet/DM gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında başlangıçta anlamlı fark saptanmadı (p=0,543). Buna karşın APG düzeyleri Prediyabet/DM gelişen grupta, gelişmeyen gruba göre 3. ayda (Sırasıyla, 107,8 ± 16,7 mg/dL vs. 91,7 ± 8,8 mg/dL; p<0,001) ve 12. ayda (Sırasıyla, 111,4 ± 23,4 mg/dL; 96,4 ± 13,1 mg/dL; p=0,026) anlamlı olarak daha yüksekti. HbA1c değerleri başlangıçta Prediyabet/DM gelişen grupta gelişmeyen gruba göre daha yüksek düzeylerde ölçüldü (Sırasıyla, %5,71 ± 0,29; vs %5,36 ± 0,30; p=0,001) ve bu fark takip boyunca sürdü. 3.,6. ve 12. ayda HbA1c düzeyleri Prediyabet/DM gelişen grupta gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bir seyir gösterdiği izlendi. (Hepsi için p<0,001) İnsülin, C-peptid ve HOMA-IR değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Altıncı ayda yapılan hepatobilyer ultrasonografide saptanan hepatosteatoz varlığı, prediyabet/DM gelişen hastalarda gelişmeyenlere kıyasla anlamlı derecede daha sık izlenmiştir (%57,9 vs %21,4; p=0,011).

Sonuç: Akut pankreatit sonrası prediyabet ve DM gelişimi azımsanmayacak sıklıkta görülmektedir. Bu bulgular, akut pankreatit geçiren hastalarda düzenli ve uzun dönem glisemik izlemin gerekliliğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, Pankreatojenik DM, Prediyabet, DM

ABSTRACT

Objective: Alterations in glucose metabolism following acute pancreatitis remain insufficiently characterized. This study aimed to prospectively assess the incidence of prediabetes and new-onset diabetes mellitus after AP and to evaluate glycemic changes over a 12-month follow-up period, as well as potential associated clinical factors.

Materials and Methods: This prospective, single-center study included 47 adult patients hospitalized with acute pancreatitis and without a prior diagnosis of diabetes. Patients were evaluated during hospitalization and at 3, 6, and 12 months after discharge. Prediabetes and diabetes mellitus were defined based on fasting plasma glucose and HbA1c levels. Patients were classified according to glycemic status at the 12-month follow-up.

Results: The mean age of the patients was 50.8 ± 18.7 years, and 63.8% were female. At the end of the 12-month follow-up, prediabetes and/or newly diagnosed diabetes was identified in 40.4% of the patients. No statistically significant differences were observed between patients who developed prediabetes/diabetes and those who did not with regard to demographic characteristics, body mass index, etiology of pancreatitis, or disease severity. Baseline fasting plasma glucose levels did not differ significantly between the Prediabetes/Diabetes-positive and Prediabetes/Diabetes-negative groups ($p = 0.543$). At the 3-month follow-up, fasting plasma glucose levels were significantly higher in the Prediabetes/Diabetes-positive group compared with the Prediabetes/Diabetes-negative group (107.8 ± 16.7 mg/dL vs. 91.7 ± 8.8 mg/dL; $p < 0.001$). This difference remained significant at the 12-month follow-up, with higher fasting plasma glucose levels observed in the Prediabetes/Diabetes-positive group (111.4 ± 23.4 mg/dL vs. 96.4 ± 13.1 mg/dL; $p = 0.026$). Baseline HbA1c levels were significantly higher in patients who developed prediabetes/Diabetes compared with those who did not (5.71 ± 0.29% vs. 5.36 ± 0.30%; $p = 0.001$), and this difference persisted throughout follow-up. HbA1c levels at the 3rd, 6th, and 12th months were consistently and significantly higher in the Prediabetes/Diabetes-positive group (all $p < 0.001$). No significant differences were observed between groups in terms of insulin levels, C-peptide concentrations, or HOMA-IR indices. Hepatic steatosis detected on

hepatobiliary ultrasonography at the 6-month evaluation was significantly more frequent in patients who developed prediabetes/Diabetes than in those who did not (57.9% vs. 21.4%; p = 0.011).

Conclusion: Dysglycemia is frequently observed after acute pancreatitis. These findings underline the importance of structured glycemic monitoring following acute pancreatitis, even in patients without known diabetes at baseline.

Key Words: Acute pancreatitis, Pancreatogenic diabetes, Prediabetes, Diabetes Mellitus

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP), pankreasın ekzokrin bölümünde pankreatik enzimlerin erken hücre içi aktivasyonu ile tetiklenen ani bir inflamatuar yanıt olarak ortaya çıkar. Hastalığın klinik tablosu, hafif ve kendini sınırlayan ödematöz formdan çoklu organ yetmezliği ile seyreden ağır nekrotizan formlara kadar değişiklik gösterebilir (1).

Akut pankreatit tanısı, karakteristik karın ağrısı (akut başlangıçlı, sürekli, şiddetli ve genellikle sırta yayılan epigastrik ağrı), serum amilaz ve lipaz düzeylerinin normal üst sınırın üç katını geçmesi veya görüntüleme ile hastalığa özgü bulguların tespit edilmesi kriterlerinden en az ikisi mevcutsa konur (2). AP, başta safra taşı ve alkol kullanımı olmak üzere çeşitli etiyolojik faktörlerle ortaya çıkabilir. Hiperlipidemi, ilaçlar, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP), tümörler, hiperkalsemi, enfeksiyöz ajanlar, genetik ve otoimmün gibi sebepler AP etiyolojisi arasında yer almaktadır (1).

Diabetes mellitus (DM), insülin eksikliği veya dokuların insüline yanıt verememesi nedeniyle ortaya çıkan ve multisistemik hiperglisemi ile seyreden bir metabolizma bozukluğudur. İnsülin hormonu, pankreas beta hücrelerinden salgılanarak glukozun hücre içine alınmasını ve metabolik yolakların aktivasyonunu sağlar; böylece kan şekeri dengesi korunur ve enerji üretimi gerçekleşir. DM varlığında ise insülinin yetersizliği veya dokuların insüline direnç göstermesi nedeniyle glukoz homeostazı bozulur (3). Ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı gelişen diyabet, "Tip 3c Diyabet" olarak tanımlanırken, güncel literatürde "Pankreatojenik diyabet" (PPDM) olarak da adlandırılmaktadır. Bu diyabet formunun en sık nedeni kronik pankreatittir (3). DM, AP'nin şiddetine veya neden olduğu sistemik komplikasyonlara bağlı olarak gelişebilir. AP sonrasında ortaya çıkan diyabetin multifaktöriyel bir patogenezle ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte altta yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır (4).

AP'yi takiben DM gelişimine dair yayınlanan çalışmaların çoğu, diyabet vakalarının belirlenmesi için hastaların tıbbi kayıtlarına dayalı retrospektif incelemelere dayanmaktadır. Retrospektif çalışmalar, diyabet ile AP ilişkisinin her zaman doğru kurulmamış olması veya hastaların yeterince taranmaması gibi nedenlerle AP sonrası diyabet sıklığını olduğundan düşük gösterebilir. Buna karşılık,

daha şiddetli AP olgularının çalışmalarda daha fazla yer alması oranları yükseltebilir. Bu nedenle kan şekeri durumunun düzenli aralıklarla izlendiği prospektif çalışmalar, hem gerçek sıklığı daha doğru tahmin etmeye hem de ilişkili risk faktörlerini daha net ortaya koymaya yardımcı olur.

Bu doğrultuda çalışmamızda, AP sonrası glisemik değişimi daha doğru değerlendirmek için hastaları prospektif olarak izlemeyi amaçladık. İlk AP atağı sonrasında prediyabet ve yeni başlangıç diyabetin görülme sıklığını ve 12 aylık seyrini değerlendirdik. Ayrıca bu glisemik bozulmayla ilişkili olabilecek hasta ve hastalık özelliklerini inceleyerek, AP sonrası diyabet gelişimine katkıda bulunabilecek olası belirleyicileri tanımlamayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT PANKREATİT

2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

Akut pankreatit, gastrointestinal sistemin yaygın bir hastalığıdır. Çeşitli sebeplerle pankreas enzimlerinin anormal aktivasyonu sonucu pankreasın lokal inflamatuar yanıtıdır (5). Hastalığın patofizyolojik temelini, pankreas asiner hücrelerinde tripsinojen ve diğer sindirim enzimlerinin erken ve kontrolsüz biçimde aktive olması oluşturur. Bu süreç ile pankreas dokusunda otosindirim meydana gelir ve inflamatuar mediyatörlerin salınımıyla sistemik inflamatuar yanıt sendromuna (SIRS) kadar ilerleyebilen bir tablo gelişir (2).

Akut pankreatit vakalarının sıklığında son 50 yılda belirgin bir artış eğilimi gözlenmektedir. Yıllık görülme sıklığı 100.000'de 5 ila 100 arasında değişmektedir. Etiyolojinin bölgelere göre dağılımı incelendiğinde, ülkemizin de içinde bulunduğu Güney Avrupa'da safra kesesi taşları baskın iken, Doğu Avrupa'da alkol daha belirgindir (6). AP gelişme riski yaş ilerledikçe artar. Geriatrik popülasyonda hem insidans hem de ölüm oranları genç yaş gruplarına göre belirgin olarak fazladır (6,7). Her iki cinsiyet AP açısından benzer risk taşımaktadır, ancak bazı araştırmalar erkeklerde hastalığın görülme sıklığının kadınlara kıyasla yaklaşık 1,5–2 kat fazla olduğunu göstermektedir (8). Cinsiyete bağlı etiyolojik farklar incelendiğinde, safra taşı ilişkili AP'nin kadınlarda, alkol ve diğer nedenlere bağlı olguların ise erkeklerde daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir (9).

2.1.2. Etiyoloji

Akut pankreatit, farklı nedenlere bağlı olarak gelişebilen, multifaktöriyel bir hastalıktır. Olguların büyük çoğunluğu etiyolojik olarak iki ana grupta toplanır; safra taşına bağlı (biliyer) ve alkol ilişkili AP. Bu iki neden, tüm vakaların yaklaşık %70-80'ini oluşturur. Etiyolojik nedenin belirlenmesi hem tedavi stratejisinin planlanması hem de rekürrens riskinin azaltılması açısından klinik olarak büyük önem taşır (2,10).

Safra taşları AP'in en sık sebebidir, vakaların % 40-70'ini oluşturur (11). Safra taşlarına bağlı pankreatitte, taş veya mikrolitiazis ampulla vateride tıkanıklık yapar; bu tıkanıklık pankreatik sekresyonların akışını durdurur, intraduktal basıncı yükseltir ve

enzimlerin erken aktivasyonu yoluyla pankreas dokusunda otosindirime yol açar (12). Kadınlarda safra taşı prevalansının daha yüksek olması, safra taşına bağlı pankreatit olgularının da bu grupta erkeklere kıyasla daha sık görülmesine yol açar (8).

Alkol tüketimi AP'in en sık nedenlerinden biridir, vakaların %25-35'ini oluşturur. Alkol alım miktarı arttıkça hastalık görülme olasılığı da artmaktadır (13). Buna karşın, yoğun alkol tüketimi olan bireylerde AP görülme oranının yaklaşık %5 olduğu bildirilmektedir. Bu durum, sigara kullanımı, genetik yatkınlık ve anatomik faktörler gibi ek etmenlerin de hastalık gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir. Alkol pankreas asiner hücrelerde lizozomal ve sindirim enzimlerinin sentezini artırarak veya kolesistokinine daha duyarlı hale getirerek AP gelişimine yol açabilmektedir (14).

Hipertrigliseridemi, özellikle serum trigliserid düzeyleri 1000 mg/dL'nin üzerine çıktığında AP'in önemli bir nedeni olup, tüm olguların yaklaşık %1–14'ünü oluşturur. Yüksek trigliserid düzeyleri pankreasta serbest yağ asitlerinin birikmesine yol açarak kapiller tıkanma, lokal iskemi ve oksidatif stresi tetikler; bu durum pankreasta enzimlerin erken aktivasyonunu başlatır. Hipertrigliseridemiye bağlı AP genellikle genetik yatkınlık, diyabet, obezite veya aşırı alkol tüketimi gibi ek risk faktörleriyle birlikte görülür ve ciddi klinik tablolara yol açabilir (15).

Akut pankreatit etiyolojisinde; ERCP, tümörler, ilaçlar, travma, hiperkalsemi ve enfeksiyöz ajanlar da önemli rol oynarken, daha nadiren genetik varyantlar, toksinler, sigara kullanımı, pankreasın anatomik ve fizyolojik bozuklukları ile cerrahi girişimleri de hastalık gelişiminde etkili olabilirler (16).

ERCP'e bağlı AP gelişme oranının yaklaşık %3,5 düzeyinde olduğu bildirilmiştir. Özellikle Oddi sfinkteri disfonksiyonuna yönelik yapılan ERCP, AP gelişimi açısından daha yüksek risk taşımaktadır (17).

AP'ye en sık neden olan ilaçlar arasında azatioprin, 6-merkaptopurin, valproik asit, tiyazid grubu diüretikler, tamoksifen ve ekzojen östrojenler bulunmaktadır (18).

Hiperkalsemi ve hiperparatiroidizm gibi metabolik bozukluklar ile paratiroid karsinomu ya da ana pankreatik kanalı obstrükte eden benign veya malign kitleler AP gelişimine yol açabilir (19).

Enfeksiyöz nedenlere bağlı AP nadir olmakla birlikte, çeşitli viral, bakteriyel, parazitik ve nadiren fungal ajanlar pankreatik inflamasyona yol açabilir. Viral etkenler arasında özellikle hepatit virüsleri, Epstein–Barr virüsü, sitomegalovirüs ve son yıllarda SARS-CoV-2 ön plandadır. Enfeksiyonların AP gelişimine katkısı doğrudan sitopatik etki, immün aracılı inflamasyon veya pankreatik kanal obstrüksiyonu üzerinden açıklanmaktadır. Ayrıca son dönemlerde yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasındaki bozulmaların da bakteriyel translokasyon yoluyla pankreatik inflamasyonu tetikleyebileceğini göstermektedir (20,21).

Genetik faktörler, özellikle tekrarlayan veya idiyopatik AP olgularında önemli bir etiyolojik bileşen olarak kabul edilmektedir. Pankreatitin kalıtsal formlarında en sık ilişkilendirilen genetik mutasyonlar PRSS1, SPINK1 ve CFTR genlerinde tanımlanmıştır (22).

Pankreas divisum (PD), pankreatik kanal sisteminin en yaygın görülen konjenital anatomik varyasyonudur ve genellikle tekrarlayan AP ataklarıyla ilişkilidir (23).

2.1.3. Klinik Bulgular ve Fizik Muayene

Karın ağrısı, AP'nin başlıca semptomu olup, olguların %95'inden fazlasında gözlenir. Hastalığa özgü ağrı genellikle epigastrik veya üst abdominal bölgede başlayıp karakteristik olarak sırta doğru yayılım gösterir. Ağrı genelde künt ve şiddetlidir; öne eğilmekle ya da diz-göğüs pozisyonunda ağrı kısmen azalırken, oral alım sonrası artış gösterir (24). En sık gözlenen ikinci klinik bulgu olguların %90'ında saptanan bulantı ve/veya kusmadır (25). AP obstrüktif sebeplere bağlı geliştiyse hastada sarılık görülebilir ayrıca hastalığın şiddetine göre ateş, taşikardi, takipne, dispne gibi semptomlar da mevcut olabilir (26). Bazı vakalarda periumblikal bölgede (Cullen belirtisi) veya bilateral yanlarda ekimoz (Gray Turner belirtisi) görülebilir, bu bulgular daha çok hemorajik pankreatiti olanlarda ortaya çıkmaktadır (27).

2.1.4. Laboratuvar

Serum amilaz ve lipaz düzeyleri AP tanısında en önemli laboratuvar parametreleridir. Amilaz genellikle semptomların başlangıcından 6-12 saat sonra normal düzeyin 3 katından daha fazla olacak bicimde yükselir. Yarılanma ömrü yaklaşık 10 saat olup, 3.-5. gün ile birlikte normal değerlere iner. AP tanısında

sensitivitesi %67-83 ve spesifitesi %85-98 olarak belirtilmiştir (28). Serum amilaz düzeyi yüksekliği ile AP'nin klinik şiddeti arasında doğrudan bir korelasyon yoktur. Etiyolojide hipertriglisidemi ve alkol olan vakalarda beklenen düzeyde amilaz yüksekliği olmayabilir. AP tanısı dışında amilaz yüksekliği yapan durumlara örnek olarak hiperamilazemi, parotitis, gebelik, böbrek yetmezliği, özofagus perforasyonu gibi durumlar verilebilir (29).

Serumdaki lipaz seviyesinin temel kaynağının pankreas olmasından dolayı, lipaz yüksekliği amilaz yüksekliğine göre AP tanısında daha değerlidir. Lipazın erken yükselmesi ve serumda uzun süre yüksek kalması özellikle hastane başvurusu geç olan vakalarda tanısal önemini arttırmaktadır (29). Semptomların başlangıcından 4-8 saat sonra serumdaki lipaz düzeyinde artış olur ve 8-14. günde normal değerlere geriler. Amilaza benzer şekilde lipazın da AP'nin prognozu üzerine etkisi yoktur (28).

Serum amilaz ve lipaz düzeyleri dışında AP'de inflamasyona sekonder lökositoz, akut faz reaktanı olarak artmış C-reaktif protein (CRP) düzeyi, volüm kaybına bağlı artış gösteren hematokrit, hiperürisemi, geçici hiperglisemi, hipoalbuminemi ve hipokalemi gibi labarotuvar bulguları da görülebilir (30).

2.1.5. Görüntüleme

Görüntüleme yöntemleri AP'in üç tanı kriterinden biri olduğu için önemleri yüksektir. Tanı dışında komplikasyon varlığını göstermede de faydaları çoktur. Kullanılan görüntüleme yöntemleri arsında akciğer grafisi, transabdominal ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP), ERCP ve endoskopik ultrasonografi (EUS) yer almaktadır (30).

Transabdominal USG AP tanı ve etiyolojisini belirlemede faydalı olduğu için sıklıkla ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak tercih edilir. USG'nin safra taşını göstermede duyarlılığı yüksektir, ucuz olması, radyasyon içermemesi, gebelerde uygulanabilir olması avantajları olarak sayılabilir. Bununla birlikte atipik ağrısı olan, şiddetli pankreatit şüphesi ya da komplikasyon şüphesi olan hastalarda USG'nin BT ya da MRG kadar yeterli olmayacağı belirtilmektedir (31).

Kontrastlı BT, pankreasın lokal ya da diffuz büyümesi, kontur düzensizlikleri, parankim yapısında heterojenite, çevre yağ dokusunda artmış dansite, batın içi sıvı

koleksiyonları, nekroz bulgularını gösterebilmesi açısından oldukça fayda sağlamaktadır (32). AP tanısında BT ve MRG karşılaştırıldığında MRG duyarlılık ve özgüllük açısından BT'ye üstündür (33). MRG'nin BT'ye üstünlük sağladığı diğer durumlar arasında yüksek çözünürlüklü olması ve radyasyon içermemesi sayılabilir. Ancak, MRG'nin çekim süresinin uzunluğu, maliyet açısından yüksekliği, harekete bağlı artefaktları, girişimsel işlem kısıtlılığı, gaz ya da kalsifikasyon benzeri odakları tespit etmekteki duyarlılığının düşük olması gibi dezavantajları bulunmaktadır (34).

2.1.6. Sınıflandırma

1992 yılında düzenlenen Atlanta Sempozyumu'nda AP için evrensel bir sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. Bu sınıflandırma 2012 yılında klinik ihtiyaçlar göz önünde bulundurularak Revize Atlanta Sınıflaması olarak yeniden düzenlenmiştir.

Bu revize sınıflamaya göre AP histopatolojik olarak interstisyel ödematöz pankreatit ve nekrotizan pankreatit olarak iki gruba sınıflandırırken; AP şiddetine göre hafif, orta ve şiddetli olarak üç gruba sınıflandırılır. Şiddet sınıflandırması yapılırken organ yetmezliği ile lokal ve sistemik komplikasyonların varlığına bakılır. Hafif formda herhangi bir organ yetmezliği ya da komplikasyon bulunmaz. Orta form ise 48 saatten kısa süren organ yetmezliği ve/veya kalıcı organ hasarı olmayan komplikasyonların varlığı ile tanımlanır. Organ yetmezliğinin 48 saatten fazla devam etmesi halinde hastalık şiddetli AP olarak değerlendirilir (2). (Tablo 1)

Tablo 1: Revize Atlanta Sınıflaması (2)

Hafif AP	• Organ yetmezliği yok • Lokal veya sistemik komplikasyon yok
Orta AP	• Geçici organ yetmezliği (<48 saat) • Lokal veya sistemik komplikasyon (Kalıcı organ yetmezliği olmaksızın)
Şiddetli AP	• Kalıcı organ yetmezliği (>48 saat) ▪ Tek organ yetmezliği ▪ Çoklu organ yetmezliği

2.1.7. Skorlama Sistemleri

Akut pankreatit atak şiddetini belirlemek amacıyla çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemleri olası komplikasyonların erken belirlenmesi, yoğun bakım ihtiyacının öngörülmesi ve uygun terapötik girişimlerin planlanması açısından fayda sağlamaktadır. Ancak bu sistemlerde kullanılan parametrelerin çeşitliliği sebebi ile hiçbiri tam olarak güvenilir kabul edilememektedir (35).

Ranson Kriterleri on bir parametreden oluşur, bunlardan beş tanesi başvuru anında, altı tanesi de 48 saatlik takip sonrası bakılmaktadır. (Tablo 2) Skor yükseldikçe mortalite oranı da artış gösterir. Üç puanın altındaki skorlamaya sahip hastalarda mortalite oranı %0-3 iken, 3 ve üzeri olanlarda bu oran %11-15'e yükselmektedir. Skorun 6 ve üzeri olduğu zaman ise beklenen mortalite oranı %40'a kadar yükselmektedir (36).

Tablo 2: Ranson Kriterleri (36)

Başvuru anı	48. saat
• Yaş> 55 • Beyaz küre (WBC)>16.000 mm³ • Serum Glukoz >200 mg/dL • Serum Ldh >350 U/L • Serum Ast >250 U/L	• Hematokritte %10'dan fazla düşüş • Kan üre azotu(BUN) >5 mg/dL • Baz açığı >4 mEq/L • Serum kalsiyum <8 mg/dL • PO2 <60 mmHg • Sıvı açığı >6 L

APACHE II skorlaması; yoğum bakım ünitesindeki krtik hasta grubu için geliştirilmiş olup, on iki fizyolojik parametreye ek olarak yaş, kronik hastalık bulunmasına göre alınan puanlarla hesaplanır. Günlük hesaplama yapılır ve AP şiddet değerlendirmesinde güçlü negatif prediktif değere sahiptir. Skorun ilk 48 saat içinde azalması hafif, yükselmesi ise şiddetli pankreatit göstergesidir. Ancak bu skorlama sisteminin karmaşık hesaplamalar gerektirmesi, interstisyel/nekrotizan pankreatit ya da steril/enfekte nekroz ayrımını yapamaması gibi sınırlamaları vardır (37).

Sistemik inflamatuar cevap sendromu varlığı AP'de mortalitenin önemli bir belirleyicisidir ve günlük olarak hesaplanabilir. Bir çalışmada, başvuru anında SIRS kriterleri olan hastalarda mortalite %25 olarak bildirilirken, başvuru anında pozitif olup takiplerinde klinik iyileşme görülenlerde ise mortalitenin %8'e gerilediği

bildirilmiştir. Başvuruda SIRS kriterleri olmayanlarda mortalite %0 olarak belirtilmiştir (38). (Tablo 3)

Tablo 3: SIRS Kriterleri (38)

Vücut sıcaklığı>38.3ºC ya da <36ºC
Kalp hızı >90/dk
Solunum sayısı >20/dk ya da PaCO2<32 mmHg
WBC>12.000 hücre/mL ya da WBC<4.000 hücre/mL %10 immatür band formu

BISAP skoru (yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi), sade yapısı, ilk 24 saatte uygulanabilir olması, AP şiddet, prognoz ve mortalitesini öngörebilmesi sayesinde klinik kullanımda en güvenilir ve uygulanabilir skorlama yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir (39). Bu skorlama sisteminde beş parametre bakılır, bunlar; SIRS kriterlerinin varlığı, serum BUN değeri, Glasgow koma skoru, yaş ve plevral efüzyon varlığıdır. Parametrelerin her birine 1 puan verilerek hesaplanır. (Tablo 4). Skoru 3-5 olanlarda mortalite oranı %15'in üzerinde iken, skoru 0-2 olanlarda mortalite oranı %2'nin altında değerlendirilmiştir (40).

Tablo 4: BISAP skorlaması (40)

BUN>25mg/dl (8.9 mmol/L)	1 puan
Bozulmuş mental durum (Glasgow koma skoru <15)	1 puan
SIRS kriterlerinden en az ikisinin karşılanıyor olması	1 puan
Yaş>60 olması	1 puan
Plevral efüzyon varlığı	1 puan

2.1.8. Tedavi

Akut pankreatitte mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlanmalıdır. Ağrı kontrolü, yeterli sıvı replasman tedavisi, enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi,

nutrisyonel destek, etiyolojiye ve komplikasyonlara yönelik müdehale tedavinin temelini oluşturur (41).

Sıvı resisütitasyon tedavisine erken başlamak AP'de prognoz açısından kritik öneme sahiptir. Öncelikle izotonik kristalloid sıvılar tercih edilmelidir; hiperkalsemi gibi bir kontrendikasyon yoksa ilk tercih olarak Ringer Laktat önerilmektedir. Sıvı tedavisi hızı ve miktarı her hastada başvurudaki klinik durumu ve izlem bulgularına göre ayarlanmalıdır (42).

Karın ağrısı, AP'li hastaların neredeyse tamamında temel hastaneye başvuru sebebidir ve şiddetli şekilde olur. İlk 24 saatte erken ve yeterli analjezi sağlanması yaşam kalitesini artırmakta, anksiyeteyi ve solunum stresini azaltmakta, hastanede kalış süresi ile komplikasyon riskini düşürmektedir. Ağrı kontrolünde en sık opioid analjezikler kullanılmakla birlikte, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve diğer non-opioid ajanlar da alternatiftir (41).

Oral alımı engelleyen bir durum olmaması halinde beslenmenin kesilmemesi ve erken dönemde oral beslenmeye başlanması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle hafif AP'de erken oral beslenmenin güvenli olduğu, semptom artışına sebep olmadığı ve yatış süresini azalttığı gösterilmiştir. Oral beslenmeyi tolere edemeyen hastalarda ilk tercih enteral beslenme olmalıdır. Parenteral beslenme enteral yolun mümkün olmadığı veya yetersiz kaldığı durumlarda uygulanmalıdır (43).

Pankreatit tipi (interstisyel veya nekrotizan) veya şiddetinden bağımsız AP ataklarında rutin antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir. Hastaların bazılarında pankreas dışı enfeksiyon gelişebilmektedir ve bu durumlarda enfeksiyon odağı tespit edilene kadar uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Odak bulunamayan ya da kültür negatif olan hastalarda antibiyoterapinin sonlandırılması önerilmektedir. Enfekte pankreatik nekroz varlığında da antibiyotik tedavisi gereklidir (44).

2.1.9. Komplikasyonlar

Revize Atlanta Sınıflamasında AP'ye bağlı komplikasyonlar; lokal komplikasyonlar, sistemik komplikasyonlar ve organ yetmezliği olarak 3 grup olarak sınıflandırılmıştır.

2.1.9.1. Lokal Komplikasyonlar

Lokal komplikasyonlar pankreatik sıvı koleksiyonun süresi, içeriği ve AP morfolojisine göre 4'e ayrılmaktadır; akut peripankreatik sıvı koleksiyonu (APSK), pankreatik psödokist (PP), akut nekrotik koleksiyon (ANK) ve duvarlı nekroz (DN). Bu komplikasyonlardan APSK ve ANK erken dönemde (4 hafta içinde) görülürken, PP ve DN geç dönemde (4 haftadan sonra) görülür (2).

Akut peripankreatik sıvı koleksiyonu, interstisyel pankreatitte gelişen belirgin duvar yapısı olmayan sıvı birikimidir. APSK'ların büyük çoğunluğu steril kalır ve kendiliğinden geriler (45).

Pankreatik psödokist iyi sınırlı bir duvara sahiptir, genellikle solid komponent bulundurmaz ve homojen yapıdadır. Ancak hemoroji veya enfekte olması halinde psödokist içeriği yoğunlaşabilmektedir. Semptomatik olan olgularda drenaj ihtiyacı olabilir (46).

Akut nekrotik koleksiyon, nekrotizan pankreatitte görülen hem sıvı hem de nekroz dokusu içeren duvarsız koleksiyonlardır. Nekroz pankreas parankimini, peripankreatik dokuları veya her ikisini birlikte tutabilir (47). Koleksiyonlar steril ya da enfekte olabilir ve içerdikleri solid komponentleri değerlendirilmesinde MR ve EUS, BT'ye kıyasla daha duyarlıdır (31).

Duvarlı nekroz, sıvılaşmış nekrotik dokuyu sınırlayan bir duvara sahiptir. DN sıvı ya da solid materyal içerebilir, pankreasın içinde ya da dışında yerleşebilir, steril veya enfekte olabilir. İçerik ayrımında MR ve EUS daha duyarlıdır (48).

2.1.9.2. Sistemik Komplikasyonlar

Hastalarda var olan komorbitenin AP atağı sırasında alevlenmesi sistemik komplikasyon olarak tanımlanır ve bu durum daha çok şiddetli AP hastalarında gözlenir. AP'de salınan sitokinler akciğerde kapiller permeabilte artışı yapar, bunun sonucunda pulmoner ödem ve akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gelişebilmektedir. Kardiyovasküler etkiler üçüncü boşluğa sıvı kaybı ve vazodilatasyon sonucu gelişen hipovolemi ve hipotansiyon olarak görülür. Renal sistem etkilenmesinde hipovolemi, sepsis ve mikrotrombozlar rol oynar (26).

2.2. DİYABETES MELLİTUS

2.2.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diyabet; insülin sekresyonunda, insülinin dokulardaki etkisinde ya da her iki mekanizmadaki bozukluklara bağlı ortaya çıkan hiperglisemiyle tanımlanan metabolik bir hastalıktır. Patogenezinde, pankreas β hücrelerinin otoimmün yıkımı ve periferik dokudaki insülin direnciyle ilişkili metabolik bozukluklar ön plandadır (49).

Batı ülkelerinde diyabet prevalansı %3–5 arasında değişmektedir ve bu oranın yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Küresel diyabet prevalansının 2000'li yılların başında %2,8 olduğu, 2030 yılına kadar %4,4'e yükselmesi öngörülmüştür (50). Ancak Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 2016 yılında dünya genelindeki diyabet prevalansı %8,3 olarak saptanmıştır (51).

Ülkemizdeki çalışmalar, diyabet prevalansının dünya genelindeki eğilimlerle benzerlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Türkiye'de diyabet sıklığını belirlemek amacıyla gerçekleştirilen Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması (TURDEP) kapsamında, 1997–1998 yıllarında 15 ilde 540 merkezin dahil edildiği TURDEP-1 çalışması yürütülmüştür. Bu çalışmada, 20 yaş ve üzeri nüfusta diyabet prevalansı %7,2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevalansı ise %6,7 olarak saptanmıştır (52). 2010 yılında, TURDEP-1'den 12 yıl sonra aynı merkezlerde yürütülen TURDEP-2 çalışması, diyabet prevalansının %13,7'ye, BGT prevalansının ise %7,1'e yükseldiğini göstermiştir (53).

2.2.2. Sınıflandırma

Hipergliseminin patogenezi temel alınarak DM sınıflandırması yapılmaktadır. Başlıca Tip 1 DM (otoimmün β-hücre yıkımına bağlı insülin eksikliği), Tip 2 DM (insülin direnci ve eşlik eden insülin sekresyon bozukluğu), gestasyonel DM ve diğer spesifik diyabet tipleri (maturity-onset diabetes of the young [MODY], ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaçlara bağlı diyabet vb.) olarak gruplandırılır (54).

Tip 1 DM, pankreatik β-hücrelerin otoimmün mekanizmalarla yıkımı sonucu gelişen mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir ve diyabet olgularının yaklaşık %5–10'unu oluşturur. Genetik yatkınlığı olan bireylerde enfeksiyonlar ve çevresel faktörler otoimmün süreci tetikleyerek ilerleyici β-hücre kaybına yol açar. Klinik

belirtiler, hücre rezervinin büyük ölçüde azalmasıyla ortaya çıkar ve genellikle ani başlangıçlıdır. Hastalık çoğunlukla genç yaşlarda görülür, hiperglisemi semptomları hızlı gelişir ve diyabetik ketoasidoz (DKA) riski yüksektir. Tanıda açlık plazma glukozu (APG) ön plandadır; adacık otoantikorları ve c-peptid düzeyi tanıya yönlendirebilir (3).

Tip 2 DM, tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90–95'ini oluşturur ve temel olarak insülin direnci ile göreceli insülin yetersizliği sonucu gelişir. Özellikle kas ve yağ dokusunda insülinin etkisinin azalması nedeniyle hücresel glukoz alımı bozulur ve hiperglisemi ortaya çıkar. Zamanla pankreas artan ihtiyacı karşılayamaz ve insülin salgısı azalır. Çoğunlukla erişkin yaşlarda ortaya çıkar; ancak obezitenin artmasıyla çocuk ve adolesanlarda da görülme sıklığı artmaktadır. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur ve hastalar genellikle kilolu veya obezdir. Sinsi seyreder, uzun süre asemptomatik kalabilir. C-peptid düzeyi endojen insülin rezervi hakkında bilgi verse de ileri hiperglisemi durumlarında yanıltıcı olabileceğinden uygun klinik koşullarda değerlendirilmelidir. Başlangıçta DKA nadir görülür, ancak hastalığın ileri evrelerinde β-hücre rezervinin azalmasıyla DKA gelişebilir (3).

Obezite ve tip 2 DM prevalansındaki artışa bağlı olarak, üreme çağındaki kadınlarda tanı almamış tip 2 DM ile gebeliğe girme sıklığı artmaktadır. Gestasyonel DM'nin patogenezinde, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde artan hormonlarla gelişen insülin direnci ve genetik yatkınlık rol oynar. Genellikle asemptomatik seyirlidir, doğum sonrası çoğunlukla düzelir ancak ilerleyen yıllarda tip 2 DM gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (3).

Spesifik diyabet tipleri; pankreas β hücre işlev kaybına sebep olan monogenik hastalıklar (MODY, neonatal diyabet), insülin etkiniğinde azalmaya neden olan genetik defektler, ekzokrin pankreas patolojileri (pankreatit, pankreas malignileri, travma, kistik fibrozis), çeşitli endokrin hastalıklar (Cushing sendromu, akromegali) ile bazı ilaçlar ve enfeksiyonlar sonucunda gelişen diyabet türlerini kapsar (55).

Pankreatojenik DM (Tip 3c DM), ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı gelişen diyabet tipidir. En sık kronik pankreatit ve pankreas kanserine bağlı olup; kistik fibroz, hemokromatozis ve pankreas cerrahisi diğer etiyolojik faktörlerdir.

Tanıda fekal elastaz-1 düzeyi önemli olup <200 μg/g değerleri ekzokrin yetmezliği düşündürür (54). (Tablo 5)

Tablo 5: Pankreatojenik Diyabet Tanı Kriterleri (54)

Major kriterler: DM tanısına eşlik eden
• Ekzokrin pankreas yetersizliği bulgusu (fekal elastaz-1 < 200 μg/g) • Radyolojik olarak pankreas anomalisi görülmesi • Tip 1 DM ilişkili otoimmün belirteçlerin olmaması
Minör Kriterler
• Pankreas β hücre fonksiyonlarında azalma, C-peptid düşüklüğü • Belirgin insülin direnci bulgularının olmaması • A-D-E-K vitamin eksikliği • Pankreatik polipeptid ve inkretin sekresyonunda bozulma

2.2.3. Tanı Kriterleri

Diabetes Mellitus tanısı, aşağıdaki kriterlerden en az birinin varlığı ile konur:

- Diyabet semptomları eşliğinde, herhangi bir zamanda ölçülen rastgele plazma glukozunun ≥200 mg/dL olması

- En az 8 saatlik açlık sonrası ölçülen APG'nin ≥126 mg/dL saptanması

- 75 g glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat plazma glukozunun ≥200 mg/dL olması

- Hemoglobin A1c (HbA1c) değerinin ≥%6,5 bulunması (54). (Tablo 5)

Prediyabet, normal glukoz metabolizması ile aşikâr diyabet arasında yer alan ve DM gelişimi açısından yüksek risk taşıyan durumu ifade eder. Prediyabet üç başlık altında tanımlanır:

- Bozulmuş açlık glukozu: En az 8 saatlik açlık sonrası plazma glukozunun (100–125 mg/dL olması

- BGT: 75 g OGTT'de 2. saat plazma glukozunun 140–199 mg/dL saptanması

- HbA1c: %5,7–6,4 aralığında bulunması (55). (Tablo 6)

Tablo 6: Prediyabet ve Diyabet Tanı Kriterleri (55).

	Aşikâr DM	**Prediyabet**
HbA1c	≥%6.5	%5.7-6.5
APG	≥126 mg/dL	100-125 mg/dL
OGTT 2. Saat plazma glukozu	≥200 mg/dL	140-190 mg/dL
Rasgele plazma glukozu	≥200 mg/dL + Diyabet semptomları	-

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZNİ

Bu çalışma; Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'nun 22.05.2024 tarih ve 05 sayılı etik kurul onayı ile yapılmıştır.

3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ

Bu çalışma tek merkezli ve prospektif olarak planlandı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde Mayıs 2024–Kasım 2024 tarihleri arasında yatarak izlenen, 18 yaş ve üzerinde olan ve yazılı/sözlü bilgilendirilmiş onamı alınan AP hastaları çalışmaya ardışık olarak dahil edildi.

Kronik pankreatit öyküsü, AP atağı öncesinde DM varlığı, pankreasta yapısal veya fonksiyonel bozukluk, gastrik bypass öyküsü veya bilinen malabsorbtif hastalığı bulunan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Akut pankreatit tanısı ve hastalık şiddet değerlendirmesi için Revize Atlanta sınıflandırması kullanıldı. Tanı için aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin bulunması şartı arandı:

- Tipik karın ağrısı
- Serum amilaz ve/veya lipaz düzeylerinin normal üst sınırın ≥3 katı olması
- Görüntüleme yöntemlerinde AP ile uyumlu bulguların saptanması.

Prediyabet ve diyabet tanıları, takip vizitlerinde ölçülen APG ve HbA1c değerlerine göre belirlendi. Diyabet; APG'nin ≥126 mg/dL ve/veya HbA1c'nin ≥%6,5 olması şeklinde tanımlandı. Prediyabet ise APG'nin 100–125 mg/dL ve/veya HbA1c'nin %5,7–6,4 aralığında olması olarak kabul edildi. Hastalar 12. ay değerlendirmesine göre "Prediyabet/DM (+)" ve "Prediyabet/DM (-)" gruplarına ayrılarak analiz edildi.

Hastalar yatış sırasında (başlangıç) ve taburculuk sonrası 3., 6. ve 12. aylarda takip edildi. Hastaların başlangıç değerlendirmeleri hastane yatışı sırasında, takip değerlendirmeleri ise poliklinik kontrollerinde gerçekleştirildi. Yatış döneminde

demografik veriler, tıbbi ve sosyal öykü, vücut kitle indeksi (VKİ), AP etiyolojisi, önceki AP atak öyküsü, hastalık şiddeti ve rutin laboratuvar testleri kaydedildi. VKİ, ağırlığın (kilogram) boyun (metre) karesine bölünmesiyle hesaplandı.

Takip vizitlerinde glukoz metabolizmasının değerlendirilmesi amacıyla APG, HbA1c, insülin ve C-peptid düzeyleri ölçüldü. İnsülin direnci HOMA-IR = (açlık glukozu [mg/dL] × açlık insülini [µIU/mL]) / 405 formülüyle hesaplandı. 6. ve 12. ay kontrollerinde lipid profili istendi; ayrıca 6. ayda hepatosteatoz varlığını değerlendirmek üzere hepatobiliyer USG planlandı. Tüm kan örnekleri en az 8 saatlik açlık sonrası alındı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı analizinde sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma veya medyan (minimum–maksimum), kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov–Smirnov ve Shapiro–Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren bağımsız iki grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi; normal dağılmayan verilerde Mann–Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı (tekrarlayan) nicel ölçümlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi; bağımlı nitel veriler için McNemar testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin bağımsız gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare testi, koşulların sağlanmadığı durumlarda Fisher kesin testi tercih edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 28.0 yazılımı ile gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Çalışma popülasyonu ve başlangıç özellikleri

Çalışmaya, AP atağı sonrası prospektif olarak izlenen toplam **47** hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması **50,8 ± 18,7** yıl (min-maks **19–89**, medyan **51**) olup **%63,8'i** kadındı. VKİ ortalaması **26,3 ± 4,2 kg/m²** (min-maks **18.6–37.6,** medyan **26.2**) olarak saptandı. Etiyoloji dağılımında en sık neden **biliyer pankreatit (%51,1)** idi; bunu **idiyopatik (%19,1), alkole bağlı (%10,6), hipertrigliseridemik (%10,6) ve daha az sıklıkta ERCP sonrası, hiperkalsemi ve ilaç ilişkili nedenler (her biri %2,1)** izledi. Yatış sırasında ölçülen başlangıç APG **97,3 ± 16,4 mg/dL,** HbA1c ise **%5,5 ± 0,3** idi. (Tablo 7)

On ikinci ay glisemik sonlanımlar ve gruplama

On ikinci ay değerlendirmesinde hastaların **19/47'sinde (%40,4)** prediyabet ve/veya yeni başlangıç diyabet (Prediyabet/DM) saptanırken, **28/47'si (%59,6)** Prediyabet/DM açısından negatif olarak değerlendirildi. Buna göre analizler 12. ayda Prediyabet/DM gelişen **(n=19)** ve gelişmeyen **(n=28)** hastalar arasında karşılaştırmalı olarak yapıldı. (Tablo 7)

Tablo 7: Çalışma popülasyonunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş		19.0 - 89.0	51.0	50.8 ± 18.7
Cinsiyet	Erkek			17 36.2%
	Kadın			30 63.8%
VKİ		18.6 - 37.6	26.2	26.3 ± 4.2
Eşlik Eden Hipertansiyon	(-)			32 68.1%
	(+)			15 31.9%
Etiyoloji	Biliyer			24 51.1%
	İdiyopatik			9 19.1%
	Alkol			5 10.6%

	Hipertrigliseridemi		5	10.6%
	İlaca Bağlı		1	2.1%
	Hiperkalsemi		1	2.1%
	ERCP Sonrası		1	2.1%
	Pankreas Yapısal Bozukluk		1	2.1%
Alkol Öyküsü	(-)		43	91.5%
	(+)		4	8.5%
Sigara Öyküsü	(-)		27	57.4%
	(+)		20	42.6%
Atak Sayısı		1.0 - 4.0	1.0	1.7 ± 1.3
Demir		13.0 - 121.0	43.0	49.4 ± 30.5
Transferrin Satürasyonu		0.0 - 0.6	0.1	0.2 ± 0.1
Ferritin		5.6 - 875.0	74.0	108.5 ± 143.8
Açlık Glukozu		78.0 - 146.0	94.0	97.3 ± 16.4
HbA1c		4.9 - 6.2	5.5	5.5 ± 0.3
İnsülin		0.8 - 45.1	5.7	8.1 ± 8.0
C-Peptid		0.1 - 10.8	1.6	2.1 ± 1.8
TG		36.0 - 1294.0	96.0	176.0 ± 245.7
LDL		42.0 - 229.0	98.0	104.7 ± 39.8
HDL		16.0 - 92.0	40.0	43.9 ± 17.8
HOMA-IR		0.2 - 12.2	1.8	2.2 ± 2.0

Grupların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

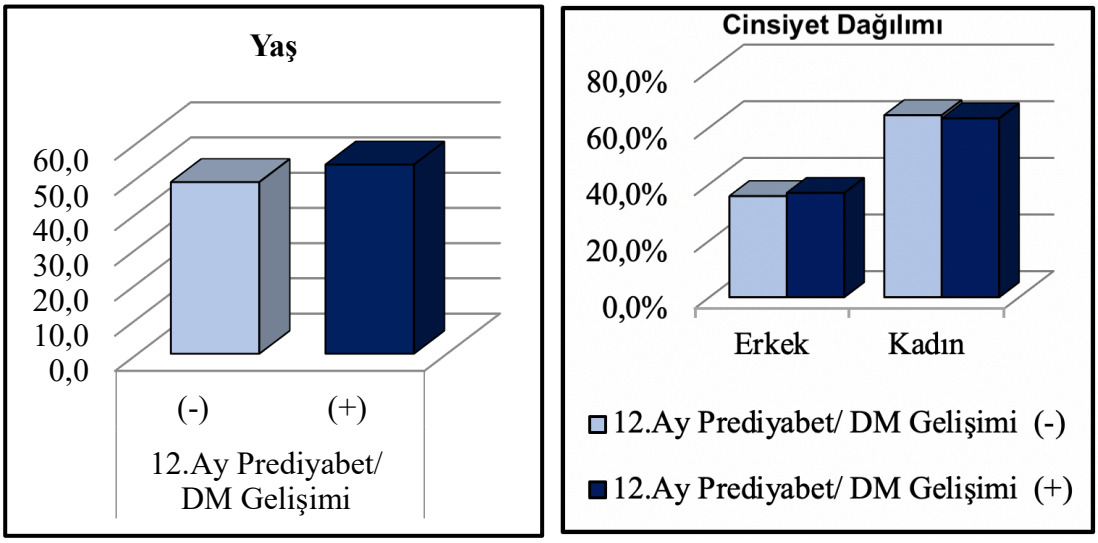
Demografik ve temel klinik özellikler açısından gruplar karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet dağılımı, VKİ ile hipertansiyon, sigara ve alkol öyküsü, atak sayısı ve AP

şiddeti gibi değişkenlerde 12. ayda Prediyabet/DM gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. (Şekil 1,2) (Tablo 8)

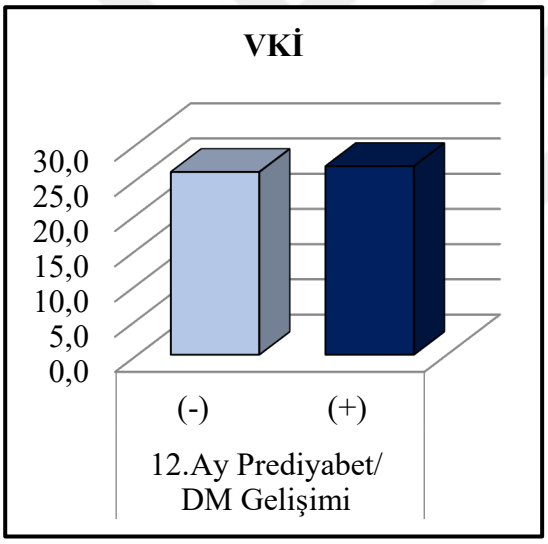
Tablo 8: 12.ay Prediyabet/DM gelişimine göre başlangıç demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		12.Ay Prediyabet/DM Gelişimi (-) (n:28)		12.Ay Prediyabet/DM Gelişimi (+) (n:19)		p	
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
Yaş		48.8 ± 19.4	49.0	53.7 ± 17.7	55.0	0.376	t
Cinsiyet	Erkek	10 35.7%		7 36.8%		0.937	X^2
	Kadın	18 64.3%		12 63.2%			
VKİ		26.0 ± 3.8	26.0	26.8 ± 4.7	26.5	0.509	t
Eşlik Eden Hipertansiyon	(-)	19 67.9%		13 68.4%		0.968	X^2
	(+)	9 32.1%		6 31.6%			
Alkol Öyküsü	(-)	24 85.7%		19 100%		0.137	X^2
	(+)	4 14.3%		0 0.0%			
Sigara Öyküsü	(-)	16 57.1%		11 57.9%		0.959	X^2
	(+)	12 42.9%		8 42.1%			
Atak Sayısı		1.61 ± 1.17	1.00	1.74 ± 1.52	1.00	0.696	m
AP Şiddeti	I	25 89.3%		15 78.9%		0.068	X^2
	II	3 10.7%		4 21.1%			

[t] Bağımsız örneklem t test / [X^2] Ki-kare test (Fischer test) , [m] Mann-whitney u test



Şekil 1:Yaşa ve Cinsiyete göre 12. Ay Prediyabet/DM gelişimi



Şekil 2: VKİ'ye göre 12. ay Prediyabet/DM gelişimi

İzlem boyunca APG ve HbA1c değişimi

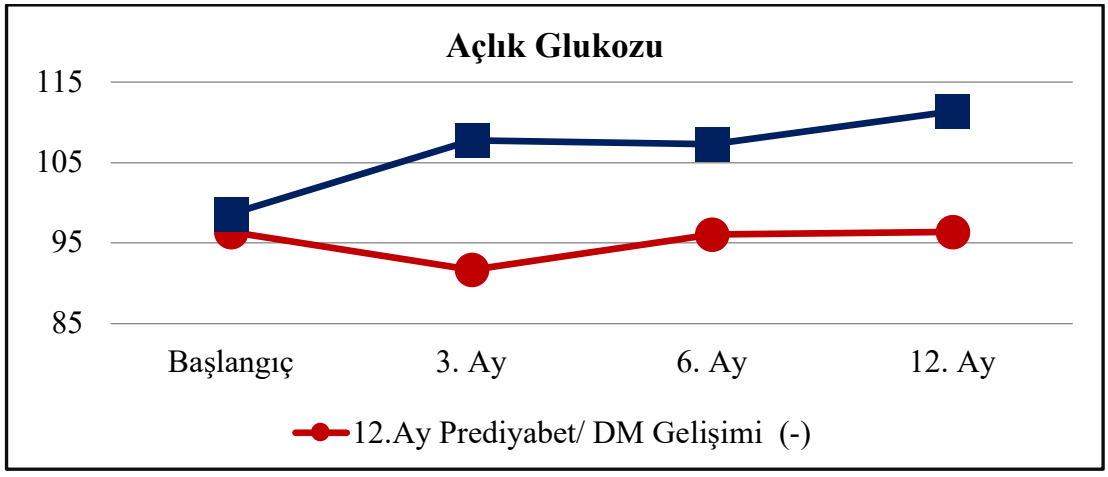
APG açısından gruplar arasında başlangıçta anlamlı fark saptanmadı (**Prediyabet/DM (–): 96,4 ± 16,3 mg/dL; Prediyabet/DM (+): 98,6 ± 16,9 mg/dL; p=0,543**). İzlemde ise APG değerlerinin Prediyabet/DM (+) grupta daha yüksek seyrettiği görüldü: 3. ayda APG Prediyabet/DM (+) grupta anlamlı olarak daha yüksekti (**Prediyabet/DM (–): 91,7 ± 8,8 mg/dL; Prediyabet/DM (+): 107,8 ± 16,7 mg/dL; p<0,001**). Altıncı ayda fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı

(**Prediyabet/DM (–): 96,1 ± 8,3 mg/dL; Prediyabet/DM (+): 107,3 ± 18,7 mg/dL; p=0,052**). On ikinci ayda ise APG, **Prediyabet/DM** (+) grupta yeniden anlamlı düzeyde daha yüksekti (**Prediyabet/DM (–): 96,4 ± 13,1 mg/dL; Prediyabet/DM (+): 111,4 ± 23,4 mg/dL; p=0,026**) (Şekil 3) (Tablo 9)

Tablo 9: 12.ay Prediyabet/DM durumuna göre APG düzeylerinin izlem boyunca karşılaştırılması

	12.Ay Prediyabet/DM Gelişimi (-) (n:28)		12.Ay Prediyabet/DM Gelişimi (+) (n:19)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Açlık Glukozu					
Başlangıç	96.4 ± 16.3	89.5	98.6 ± 16.9	95.0	0.543 [m]
3. Ay	91.7 ± 8.8	91.5	107.8 ± 16.7	103.0	***0.000*** [m]
6. Ay	96.1 ± 8.3	94.5	107.3 ± 18.7	103.0	0.052 [m]
12. Ay	96.4 ± 13.1	93.5	111.4 ± 23.4	109.0	***0.026*** [m]
Başlangıca Göre Değişim					
Başlangıç/3.Ay Değişim	-4.7 ± 18.6	-2.5	9.2 ± 19.3	11.0	***0.013*** [m]
Grup içi Değişim p	0.344 [W]		0.056 [W]		
Başlangıç/6.Ay Değişim	-0.3 ± 17.7	0.5	8.6 ± 16.8	7.0	0.212 [m]
Grup içi Değişim p	0.820 [W]		***0.048*** [W]		
Başlangıç/12.Ay Değişim	0.0 ± 20.9	-3.5	12.7 ± 23.1	2.0	0.099 [m]
Grup içi Değişim p	0.964 [W]		0.068 [W]		

[m] Mann-whitney u test / [w] Wilcoxon test



Şekil 3: APG'nin izlem süresince gruplara göre değişimi

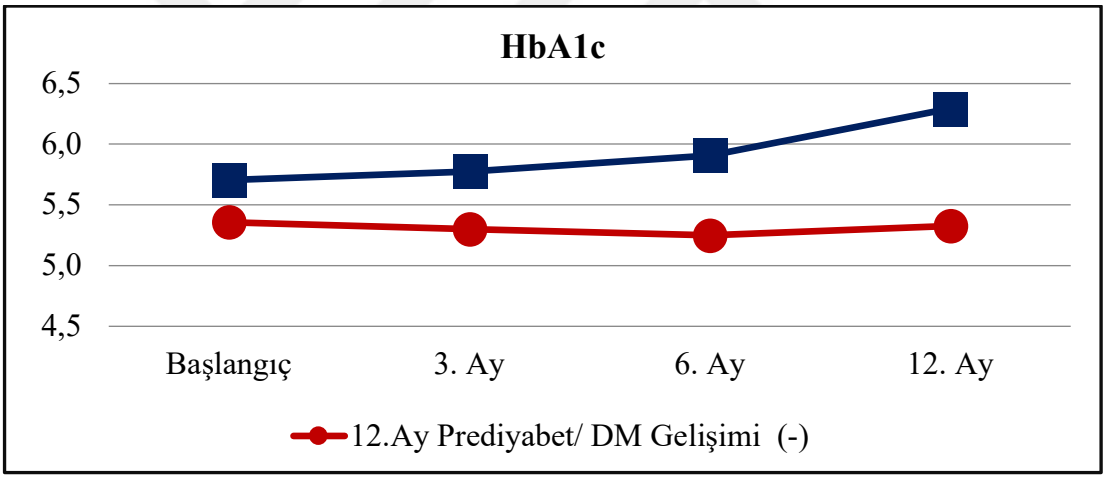
HbA1c açısından gruplar arasındaki ayrışmanın daha erken başladığı dikkati çekti. HbA1c başlangıçta Prediyabet/DM (+) grupta anlamlı olarak daha yüksekti (**Prediyabet/DM (–): %5,36 ± 0,30; Prediyabet/DM (+): %5,71 ± 0,29; p=0,001**) ve bu fark takip boyunca sürdü. Üçüncü ayda HbA1c Prediyabet/DM (+) grupta daha yüksekti (**Prediyabet/DM (–): %5,30 ± 0,24; Prediyabet/DM (+): %5,77 ± 0,26; p<0,001**); altıncı ayda da anlamlılık korundu (**Prediyabet/DM (–): %5,25 ± 0,18; Prediyabet/DM (+): %5,91 ± 0,37; p<0,001**). On ikinci ayda HbA1c değerleri arasında anlamlı fark devam etmekteydi (**Prediyabet/DM (–): %5,33 ± 0,21; Prediyabet/DM (+): %6,29 ± 0,65; p<0,001**) (Şekil 4) (Tablo 10).

Tablo 10: 12.ay Prediyabet/DM durumuna göre HbA1c düzeylerinin izlem boyunca karşılaştırılması

	12.Ay Prediyabet/ DM Gelişimi (-) (n:28)		12.Ay Prediyabet/ DM Gelişimi (+) (n:19)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
HbA1c					
Başlangıç	5.36 ± 0.30	5.30	5.71 ± 0.29	5.60	***0.001*** [m]
3. Ay	5.30 ± 0.24	5.20	5.77 ± 0.26	5.70	***0.000*** [m]
6. Ay	5.25 ± 0.18	5.30	5.91 ± 0.37	5.90	***0.000*** [m]
12. Ay	5.33 ± 0.21	5.35	6.29 ± 0.65	6.20	***0.000*** [m]

Başlangıca Göre Değişim				
Başlangıç/3.Ay Değişim	-0.06 ± 0.22	-0.05	0.07 ± 0.23	0.10	0.070 [m]
Grup içi Değişim p	0.270 [W]		0.162 [W]		
Başlangıç/6.Ay Değişim	-0.11 ± 0.26	-0.10	0.20 ± 0.26	0.10	***0.001*** [m]
Grup içi Değişim p	***0.046*** [W]		***0.002*** [W]		
Başlangıç/12.Ay Değişim	-0.03 ± 0.31	0.00	0.59 ± 0.48	0.40	***0.000*** [m]
Grup içi Değişim p	0.739 [W]		***0.000*** [W]		

[m] Mann-whitney u test / [w] Wilcoxon test



Şekil 4: HbA1c'nin izlem süresince gruplara göre değişimi

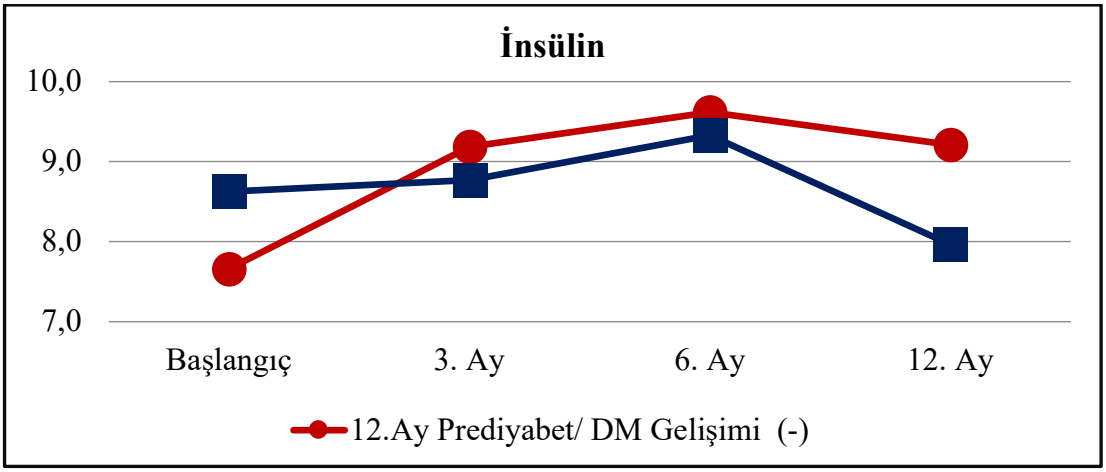
İnsülin, C-peptid, HOMA-IR ve lipid profili

İzlem boyunca ölçülen açlık insülin ve C-peptid değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tüm karşılaştırmalar için **p>0,05**). (Şekil 5,6) (Tablo 11, 12)

Tablo 11: 12.ay Prediyabet/DM durumuna göre açlık insülin düzeylerinin izlem boyunca karşılaştırılması.

	12.Ay Prediyabet/DM Gelişimi (-) (n:28)		12.Ay Prediyabet/DM Gelişimi (+) (n:19)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
İnsülin					
Başlangıç	7.7 ± 6.0	6.4	8.6 ± 10.4	4.5	0.522 [m]
3. Ay	9.2 ± 10.5	6.4	8.8 ± 4.1	7.9	0.329 [m]
6. Ay	9.6 ± 6.9	7.4	9.3 ± 5.3	8.7	0.778 [m]
12. Ay	9.2 ± 7.0	7.0	8.0 ± 3.7	7.7	0.753 [m]
Başlangıca Göre Değişim					
Başlangıç/3.Ay Değişim	1.5 ± 12.0	0.6	0.2 ± 8.9	2.0	0.474 [m]
Grup içi Değişim p	0.274 [W]		0.198 [W]		
Başlangıç/6.Ay Değişim	2.0 ± 8.7	1.2	0.7 ± 9.0	1.8	0.965 [m]
Grup içi Değişim p	0.116 [W]		0.126 [W]		
Başlangıç/12.Ay Değişim	1.6 ± 8.1	1.9	-0.7 ± 8.9	1.5	0.795 [m]
Grup içi Değişim p	0.092 [W]		0.376 [W]		

[m] Mann-whitney u test / [w] Wilcoxon test



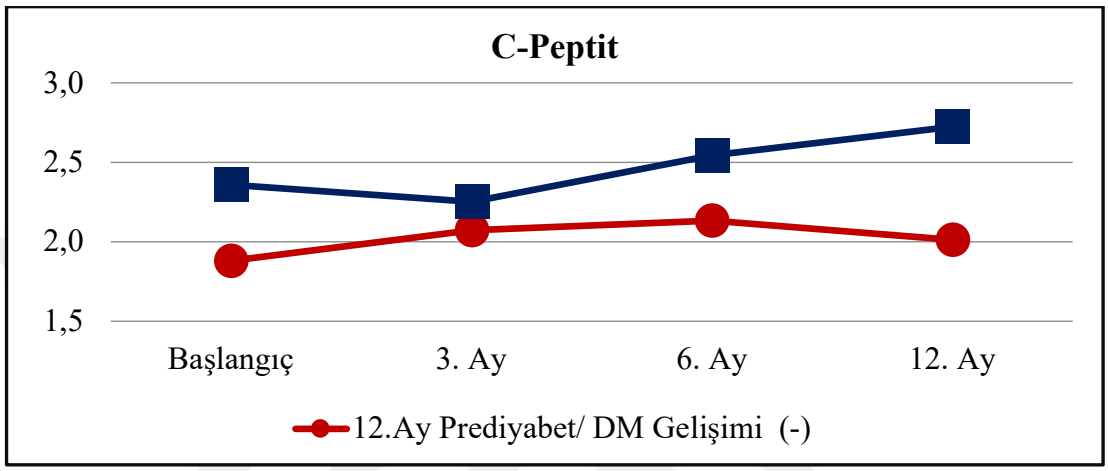
Şekil 5: Açlık insülin düzeylerinin izlem süresince gruplara göre değişimi

Tablo 12: 12.ay Prediyabet/DM durumuna göre C-peptid düzeylerinin izlem boyunca karşılaştırılması.

	12.Ay Prediyabet/DM Gelişimi (-) (n:28)		12.Ay Prediyabet/DM Gelişimi (+) (n:19)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
C-Peptit					
Başlangıç	1.88 ± 2.02	1.40	2.36 ± 1.47	1.90	0.063 [m]
3. Ay	2.07 ± 1.17	1.95	2.25 ± 1.17	2.00	0.435 [m]
6. Ay	2.13 ± 1.05	1.80	2.54 ± 1.58	2.00	0.196 [m]
12. Ay	2.01 ± 0.86	1.85	2.72 ± 2.31	2.10	0.385 [m]
Başlangıca Göre Değişim					
Başlangıç/3.Ay Değişim	0.19 ± 2.14	0.15	-0.11 ± 1.35	0.10	0.409 [m]
Grup içi Değişim p	0.121 [W]		0.758 [W]		
Başlangıç/6.Ay Değişim	0.25 ± 2.07	0.20	0.19 ± 2.11	0.50	0.845 [m]
Grup içi Değişim p	0.101 [W]		0.559 [W]		

Başlangıç/12.Ay Değişim	0.13 ± 2.15	0.25	0.37 ± 2.65	0.20	0.672 [m]
Grup içi Değişim p	0.060 [W]		0.587 [W]		

[m] Mann-whitney u test / [w] Wilcoxon test



Şekil 6: C-peptid düzeylerinin izlem süresince gruplara göre değişimi

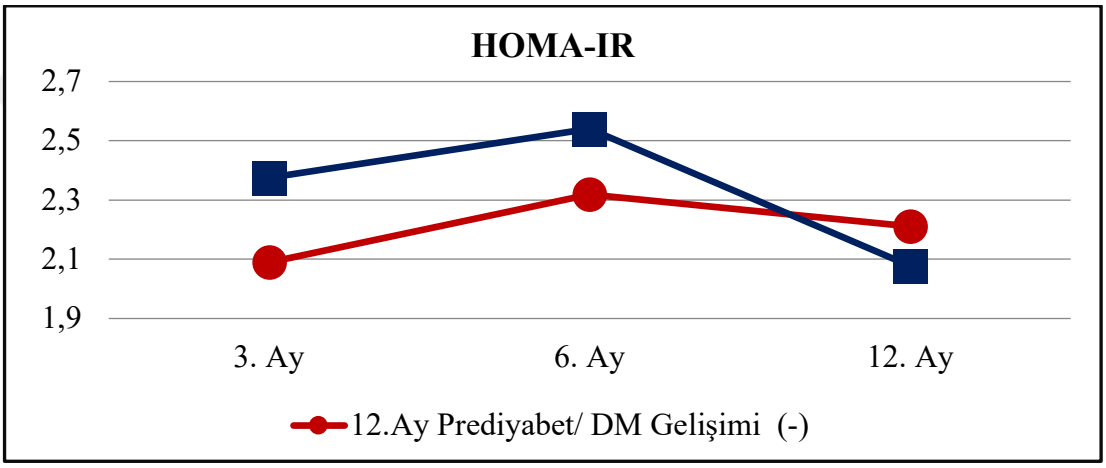
İnsülin direncini yansıtan HOMA-IR değerleri Prediyabet/DM gelişen grupta sayısal olarak daha yüksek eğilim göstermekle birlikte, gruplar arası fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (**p>0,05**) (Şekil 7) (Tablo 12). Benzer şekilde trigliserid, LDL-K ve HDL-K düzeylerinde ve izlem sürecindeki değişimlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Tablo 13: 12.ay Prediyabet/DM durumuna göre HOMA-IR düzeylerinin izlem boyunca karşılaştırılması.

	12.Ay Prediyabet/DM Gelişimi (-) (n:28)		12.Ay Prediyabet/DM Gelişimi (+) (n:19)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
HOMA-IR					
3. Ay	2.1 ± 2.3	1.5	2.4 ± 1.3	2.2	0.083 [m]
6. Ay	2.3 ± 1.7	1.7	2.5 ± 1.9	2.2	0.530 [m]
12. Ay	2.2 ± 1.7	1.6	2.1 ± 0.8	2.2	0.308 [m]

3.Aya Göre Değişim			
3.Ay / 6.Ay Değişim	0.2 ± 1.9 0.3	0.2 ± 1.7 0.0	0.502 [m]
Grup içi Değişim p	0.265 [W]	1.000 [W]	
3.Ay / 12.Ay Değişim	0.1 ± 2.7 0.2	-0.3 ± 1.1 -0.4	0.119 [m]
Grup içi Değişim p	0.305 [W]	0.260 [W]	

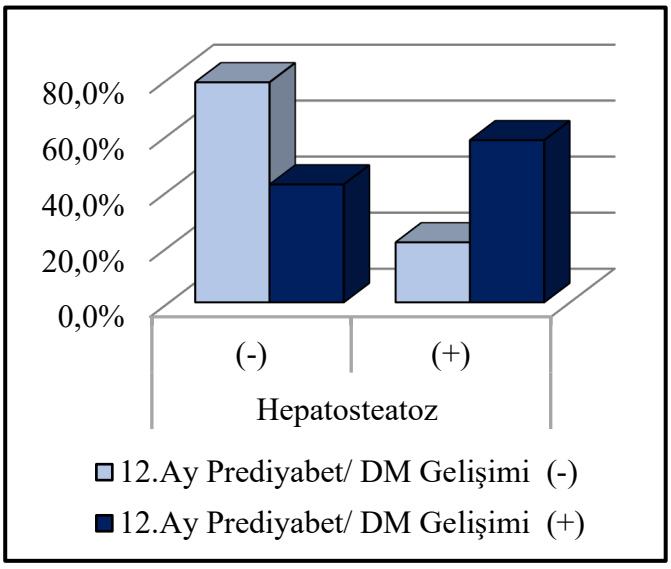
[m] Mann-whitney u test / [w] Wilcoxon test



Şekil 7: HOMA-IR değerlerinin izlem süresince gruplara göre değişimi

Görüntüleme bulguları

Altıncı ayda yapılan hepatobiliyer USG'de hepatosteatoz varlığı, 12.ayda Prediyabet/DM (+) grupta Prediyabet/DM (–) gruba göre anlamlı olarak daha sık saptandı (**Prediyabet/DM (–): %21,4; Prediyabet/DM (+): %57,9; p=0,011**). (Şekil8)



Şekil 8: Hepatosteatoz varlığına göre 12.ay Prediyabet/DM gelişim oranlarının dağılımı.

5. TARTIŞMA

Bu tek merkezli prospektif çalışmada, AP atağını takiben 12 aylık izlemde prediyabet ve/veya yeni başlangıç diyabet (Prediyabet/DM) gelişimi değerlendirildi. On ikinci ay sonunda hastaların yaklaşık %40'ında Prediyabet/DM geliştiği gözlendi. Bu oran, AP sonrası glisemik bozulmanın klinik açıdan kayda değer bir sorun olduğunu ve aktif/planlı izlemle daha görünür hâle geldiğini düşündürmektedir.

Literatürde AP sonrası yeni gelişen glisemik bozuklukların sıklığı geniş bir aralıkta bildirilmektedir; bu değişkenlik, kullanılan tanım ve tarama sıklığının yanı sıra çalışmalardaki hasta profili (şiddet dağılımı, etiyoloji, nekroz varlığı) ile yakından ilişkilidir (56,57). Sistematik derleme ve meta-analizlerde, AP sonrasında diyabet gelişiminin sık olduğu ve riskin hastalık özelliklerine göre anlamlı biçimde değiştiği vurgulanmaktadır (56,58).

Bu risk artışı yalnızca pankreatitin şiddetiyle sınırlı değildir; belirli hasta özellikleri ve klinik seyir bulguları da öngörücü olabilir (58). Örneğin Firkins ve ark., AP sonrası yeni başlayan diyabet için geliştirdikleri risk profilinde ileri yaş, erkek cinsiyet ve rekürren atak gibi değişkenlerin ayırt edici rolüne dikkat çekmiştir (59). Zhi ve ark.'nın meta-analizinde, şiddetli AP geçiren popülasyonlarda yeni başlangıç diyabet insidansının hafif AP'ye göre belirgin derede daha yüksek olduğu; ayrıca pankreatik nekrozu olan hastalarda diyabet sıklığının nekrozu olmayanlara kıyasla daha yüksek seyrettiği bildirilmiştir (56). Zahariev ve ark.'nın güncel risk faktörü meta-analizinde ise orta-ağır/ağır AP'nin Prediyabet/DM gelişimi açısından anlamlı ölçüde daha yüksek olasılıkla ilişkili olduğu; bunun yanında hipertrigliseridemik etiyoloji ve pankreatik nekrozun da riski artıran faktörler arasında yer aldığı gösterilmiştir (58). Metabolik zeminin önemine işaret eden bir başka bulgu olarak, Lv ve ark. çok merkezli kohortlarında non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) AP sonrası yeni başlayan diyabet için bağımsız bir risk faktörü olduğunu raporlamıştır (60).

Bizim çalışmamızda Prediyabet/DM gelişimi ile ilişki açısından özellikle pankreatit şiddeti (Revize Atlanta sınıflaması), etiyoloji ve yatış dönemindeki klinik/laboratuvar değişkenleri değerlendirildi. Bu kapsamda yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikler; VKİ; AP etiyolojisi ve önceki AP atağı öyküsü; Revize Atlanta'ya göre şiddet sınıflaması ve yatış döneminde kaydedilen rutin laboratuvar

parametreleri karşılaştırıldı. Ayrıca izlem vizitlerinde ölçülen glisemik belirteçler (açlık glukozu, HbA1c) ile ilişkili olabilecek metabolik göstergeler (insülin, C-peptid, HOMA-IR) ve 6. ayda değerlendirilen hepatosteatoz varlığı da olası belirleyiciler arasında ele alındı. Ancak bu değişkenlerin bir kısmı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

Literatürde PPDM riskinin çok faktörlü olduğu ve bazı değişkenlerin etkisinin özellikle geniş örneklemlerde veya yüksek riskli alt gruplarda daha belirginleştiği bildirilmektedir (57,59). Dolayısıyla çalışmamızda klasik risk faktörleriyle anlamlı ilişki saptanamaması, büyük ölçüde örneklem özellikleri ve istatistiksel güçle ilişkili olabilir.

İlk olarak, örneklem büyüklüğümüzün sınırlı olması (n=47), özellikle alt grup analizlerinde istatistiksel gücü azaltmış olabilir. Bu durum, meta-analizlerde öne çıkan risk faktörlerinin tek merkezli küçük kohortlarda tutarlı biçimde gösterilememesini açıklayan bilinen bir metodolojik sorundur (58).

İkinci olarak, kohortumuzda hastalık şiddeti dağılımı belirgin biçimde hafif olgular lehineydi ve Revize Atlanta'ya göre orta-ağır/ağır kategoride yalnızca 7 hastanın bulunması, şiddet ile Prediyabet/DM ilişkisini göstermeyi zorlaştırmış olabilir. Özellikle orta-ağır/ağır AP ve pankreatik nekroz gibi "yüksek risk" fenotiplerin PPDM açısından daha güçlü ilişki gösterdiği birçok çalışma ve meta-analizde vurgulanmaktadır (56,58).

Bu nedenle, literatürde şiddet/nekroz gibi değişkenlerde bildirilen risk artışının, bizim örneklemimizde yüksek riskli fenotiplerin sınırlı temsili nedeniyle istatistiksel olarak "maskelenmiş" görünmesi olasıdır.

Üçüncü olarak, takip süremizin 12 ay ile sınırlı olması ilişkiyi yakalamayı etkilemiş olabilir; PPDM riskinin zaman içinde birikebildiği ve daha uzun izlemde kümülatif insidansın artabildiği farklı derleme/meta-analizlerde vurgulanmaktadır (57,58). Özellikle hafif AP geçiren hastalarda glisemik bozulma daha yavaş ortaya çıkabileceğinden, 12 aylık izlem süresi bazı olguların bu süre içinde henüz prediyabet düzeyinde kalmasına ve diyabete progresyonun daha geç bir dönemde gerçekleşmesine neden olmuş olabilir.

Son olarak, PPDM için bildirilen bazı belirleyiciler (ör. nekrozun kapsamı, organ yetmezliğinin süresi, yoğun bakım gereksinimi gibi daha ayrıntılı klinik şiddet

göstergeleri) her çalışmada aynı ayrıntı düzeyinde yer almadığından, risk faktörleri arasındaki ilişkilerin karşılaştırılabilirliği sınırlanabilmektedir.

Çalışmamızın dikkat çekici bulgularından biri, yatış sırasındaki başlangıç ölçümlerinde HbA1c ve açlık glukoz düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamasına karşın, takipte (özellikle 3. ve 6. ayda) Prediyabet/DM (+) grupta hem HbA1c hem de açlık glukoz değerlerinin daha yüksek seyretmesidir. Bu bulgu, akut dönemde glukoz düzeylerinin stres yanıtı ve uygulanan tedavilere bağlı olarak geçici dalgalanmalar gösterebilmesi nedeniyle, başlangıçta yapılan ölçümlerin her zaman uzun dönem glisemik gidişatı doğru yansıtmayabileceği görüşüyle uyumludur (61). Bu nedenle AP sonrası glisemik izlemin yalnızca yatış dönemindeki tek ölçüme dayandırılmaması gerektiği literatürde de özellikle vurgulanmaktadır (57).

Buna ek olarak, çalışmamızda glisemik sonlanımların APG ve HbA1c üzerinden tanımlanması klinikte uygulanabilir ve standardize olmakla birlikte, OGTT gibi testlerin belirli olgularda glisemik bozulmayı daha duyarlı olarak yakalayabildiği ve tanısal yaklaşımın klinik bağlama göre tamamlanması gerektiği bilinmektedir. Diyabet tanı ve sınıflamasına ilişkin ADA "Standards of Care" dokümanları da tanının APG, 2-saat OGTT veya HbA1c kriterleriyle konulabileceğini ve uygun durumlarda doğrulayıcı/tekrarlayan testlerin önemini vurgular (62).

Bir diğer önemli bulgu, 6. ay hepatobiliyer USG'de hepatosteatoz varlığının Prediyabet/DM (+) grupta anlamlı düzeyde daha sık görülmesidir. Hepatosteatozun insülin direnci ve sistemik inflamasyonla ilişkisi düşünüldüğünde, AP sonrasında "metabolik kırılganlığın" glisemik bozulmayı kolaylaştırması biyolojik olarak tutarlı bir açıklamadır. Nitekim NAFLD'nin AP sonrası yeni başlangıç diyabet açısından bağımsız bir risk faktörü olabileceğini bildiren çok merkezli kohort verileri de bu bulguyu desteklemektedir (60). Bu çerçevede, bizim kohortumuzda şiddet/etiyoloji gibi klasik değişkenlerle ilişki saptanamamış olsa bile hepatosteatoz bulgusunun öne çıkması, metabolik zeminin belirleyiciliğinin daha baskın olabileceğini düşündürmektedir.

Klinik açıdan bakıldığında, bulgularımız AP geçiren hastalarda özellikle ilk yıl içinde glisemik bozulmanın göz ardı edilmemesi gerektiğini desteklemektedir (57). AP sonrası diyabetin giderek daha fazla tanınan bir komplikasyon olması nedeniyle, düzenli aralıklarla yapılan HbA1c ve açlık glukoz ölçümleriyle izlem yapılması ve

riskli fenotiplerin (ör. hepatosteatoz, yüksek metabolik risk profili) daha yakından takip edilmesi önerilmektedir (57,60). PPDM'e ilişkin güncel derlemeler de erken farkındalık, düzenli tarama ve yaşam tarzı/beslenme temelli yaklaşımların yönetimdeki önemini vurgulamaktadır (57,63).

Çalışmamızın güçlü yönü, glisemik durumun seri ölçümlerle prospektif olarak izlenmesi ve böylece AP sonrası erken dönemdeki değişimin daha net ortaya konabilmesidir. Özellikle 3., 6. ve 12. ay kontrollerinde açlık glukozu ve HbA1c'nin değerlendirilmesi, tek bir yatış ölçümüne bağlı kalmadan glisemik gidişatın daha güvenilir biçimde izlenmesine olanak sağlamıştır.

Öte yandan, bazı sınırlılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Tek merkezli tasarım, sınırlı örneklem büyüklüğü ve kohortun çoğunlukla hafif AP olgularından oluşması, özellikle şiddet/etiyoloji gibi değişkenlerde ilişki saptama gücünü azaltmış olabilir. Ayrıca sonlanım tanımında açlık glukozu ve HbA1c'nin kullanılması, OGTT ile yakalanabilecek bazı olguların gözden kaçmasına yol açmış olabilir (62).

Ayrıca bu çalışmada izlemde saptanan prediyabet/diyabet olgularının tümünün doğrudan PPDM olduğunu kesin olarak ayırt etmek her zaman mümkün olmayabilir; çünkü AP, daha önce klinik olarak belirgin olmayan metabolik yatkınlığı ortaya çıkarabilir ve gözlenen glisemik bozulma, pankreatite bağlı endokrin disfonksiyon ile bireyin doğal seyri içinde gelişebilecek diyabet spektrumunun birlikte katkısıyla ortaya çıkmış olabilir (57,61). Bu nedenle, çalışmamızın izlem bulguları AP sonrası glisemik bozulmanın klinik önemini desteklemekle birlikte, saptanan Prediyabet/DM olgularında bu bozulmanın PPDM'ye mi yoksa pankreatitin ortaya çıkardığı ya da hızlandırdığı bir metabolik sürecin parçasına mı bağlı olduğuna dair neden–sonuç ilişkisini net biçimde ortaya koymak bu tasarım kapsamında her zaman mümkün olmayabilir.

Bu sınırlılıklara rağmen hepatosteatoz ile glisemik bozulma arasındaki ilişki bulgumuz, AP sonrası dönemde pankreas odaklı yaklaşımın yanı sıra metabolik risk profilinin de değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir (57,60).

Sonuç olarak, çalışmamız AP sonrası ilk yılda Prediyabet/DM gelişiminin azımsanmayacak düzeyde olduğunu ve 3–6. ay gibi erken dönemlerde glisemik ayrışmanın belirginleşebildiğini göstermektedir. Hepatosteatoz varlığı, AP sonrası glisemik bozulma açısından pratik bir risk göstergesi olabilir (57,60). Bu bulguların

daha geniş örneklemlerle ve çok merkezli tasarımlarla doğrulanması, AP sonrası diyabet için risk tabakalandırması ve izlem stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız AP sonrasında prediyabet ve/veya yeni başlangıç DM gelişiminin klinik olarak anlamlı bir sıklıkta görülebildiğini ve glisemik ayrışmanın izlem sürecinin erken dönemlerinde belirginleşebileceğini ortaya koymaktadır.

Glisemik bozulma ile demografik özellikler, pankreatit etiyolojisi ve hastalık şiddeti arasında belirgin bir ilişki saptanmamış olması, AP sonrası prediyabet ve DM gelişiminin hastalığın klinik özelliklerinden bağımsız olarak ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, AP geçiren hastalarda taburculuk sonrası dönemde sistematik glisemik izlemin önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızda hepatosteatoz varlığının glisemik bozulma ile ilişkili bulunması ise metabolik risk profilinin izlem sürecinde göz ardı edilmemesi gerektiğine işaret eden ikincil bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Klinik pratikte düzenli glukoz ve HbA1c takibi, AP sonrası dönemde glisemik bozulmanın erken saptanmasına ve DM gelişiminin zamanında yönetilmesine katkı sağlayabilir. Bulguların daha geniş örneklemli ve çok merkezli prospektif çalışmalarla doğrulanması, AP sonrası DM için izlem stratejilerinin geliştirilmesine faydalı olacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee R, Halloran C, vd. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. Drugs. 2022;82(12):1251-76.

2. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, vd. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. Ocak 2013;62(1):102-11.

3. diabetesmellitus2024.pdf [İnternet]. [a.yer 30 Ekim 2025]. Erişim adresi: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus2024.pdf

4. Das SLM, Singh PP, Phillips ARJ, Murphy R, Windsor JA, Petrov MS. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Gut. Mayıs 2014;63(5):818-31.

5. Li XY, He C, Zhu Y, Lu NH. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 14 Mayıs 2020;26(18):2187-93.

6. Asfuroğlu Kalkan E, Kalkan Ç, Kaçar S, Barutçu S, Yüksel M, Güçbey Türker Ö, vd. Similarities and Differences Between Gerontal and Young Patients with Acute Pancreatitis: Evaluation of Clinical Characteristics and Outcomes. Turk J Gastroenterol. 01 Ekim 2022;33(10):874-84.

7. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. Pancreatology. 01 Mart 2017;17(2):155-65.

8. Drake M, Dodwad SJM, Davis J, Kao LS, Cao Y, Ko TC. Sex-Related Differences of Acute and Chronic Pancreatitis in Adults. J Clin Med. 15 Ocak 2021;10(2):300.

9. Hamada S, Masamune A, Shimosegawa T. Management of acute pancreatitis in Japan: Analysis of nationwide epidemiological survey. World J Gastroenterol. 28 Temmuz 2016;22(28):6335-44.

10. Yadav D, Lowenfels AB. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. Gastroenterology. Haziran 2013;144(6):1252-61.

11. Zilio MB, Eyff TF, Azeredo-Da-Silva ALF, Bersch VP, Osvaldt AB. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis. HPB. 01 Mart 2019;21(3):259-67.

12. Isogai M. Pathophysiology of severe gallstone pancreatitis: A new paradigm. World J Gastroenterol. 21 Şubat 2024;30(7):614-23.

13. Irving HM, Samokhvalov AV, Rehm J. Alcohol as a Risk Factor for Pancreatitis. A Systematic Review and Meta-Analysis. Jop. 06 Temmuz 2009;10(4):387-92.

14. Waldthaler A, Schütte K, Malfertheiner P. Causes and Mechanisms in Acute Pancreatitis. Dig Dis. 2010;28(2):364-72.

15. de Pretis N, Amodio A, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. United Eur Gastroenterol J. Haziran 2018;6(5):649-55.

16. Bálint ER, Fűr G, Kiss L, Németh DI, Soós A, Hegyi P, vd. Assessment of the course of acute pancreatitis in the light of aetiology: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 21 Ekim 2020;10:17936.

17. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A, Meister T, Deviere J, vd. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Updated June 2014. Endoscopy. 22 Ağustos 2014;46:799-815.

18. Balani AR, Grendell JH. Drug-Induced Pancreatitis. Drug Saf. 01 Ekim 2008;31(10):823-37.

19. Z I, A H, D J, M K, A A, Mh M. Hypercalcemia of Malignancy and Acute Pancreatitis. Pancreas [İnternet]. 02 Ocak 2021 [a.yer 03 Kasım 2025];50(2). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33565797/

20. Imam Z, Simons-Linares CR, Chahal P. Infectious causes of acute pancreatitis: A systematic review. Pancreatology. 01 Ekim 2020;20(7):1312-22.

21. Zhang C, Li G, Lu T, Liu L, Sui Y, Bai R, vd. The Interaction of Microbiome and Pancreas in Acute Pancreatitis. Biomolecules. 31 Aralık 2023;14(1):59.

22. Rebours V, Lévy P, Ruszniewski P. An overview of hereditary pancreatitis. Dig Liver Dis. 01 Ocak 2012;44(1):8-15.

23. DiMagno MJ, Wamsteker EJ. Pancreas Divisum. Curr Gastroenterol Rep. Nisan 2011;13(2):150-6.

24. Földi M, Gede N, Kiss S, Vincze Á, Bajor J, Szabó I, vd. The characteristics and prognostic role of acute abdominal on-admission pain in acute pancreatitis: A prospective cohort analysis of 1432 cases. Eur J Pain Lond Engl. Mart 2022;26(3):610-23.

25. Cappell MS. Acute Pancreatitis: Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Therapy. Med Clin North Am. 01 Temmuz 2008;92(4):889-923.

26. Tenner S, Vege SS, Sheth SG, Sauer B, Yang A, Conwell DL, vd. American College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol. 01 Mart 2024;119(3):419-37.

27. Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. World J Clin Cases. 06 Mayıs 2019;7(9):1006-20.

28. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 01 Haziran 2002;97(6):1309-18.

29. Agarwal N, Pitchumoni CS, Sivaprasad AV. Evaluating tests for acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. Nisan 1990;85(4):356-66.

30. Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. Frontline Gastroenterol. Temmuz 2019;10(3):292-9.

31. Expert Panel on Gastrointestinal Imaging, Porter KK, Zaheer A, Kamel IR, Horowitz JM, Arif-Tiwari H, vd. ACR Appropriateness Criteria® Acute Pancreatitis. J Am Coll Radiol JACR. Kasım 2019;16(11S):S316-30.

32. Lecesne R, Taourel P, Bret PM, Atri M, Reinhold C. Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome. Radiology. Haziran 1999;211(3):727-35.

33. Sun H, Jian S, Peng B, Hou J. Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnosis of acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. Ann Transl Med. Nisan 2022;10(7):410.

34. Kothari S, Kalinowski M, Kobeszko M, Almouradi T. Computed tomography scan imaging in diagnosing acute uncomplicated pancreatitis: Usefulness vs cost. World J Gastroenterol. 07 Mart 2019;25(9):1080.

35. Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, vd. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: severity assessment of acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2006;13(1):33-41.

36. De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. Crit Care Med. Ekim 1999;27(10):2272-83.

37. Banks PA, Freeman ML, Gastroenterology PPC of the AC of. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. Off J Am Coll Gastroenterol ACG. Ekim 2006;101(10):2379.

38. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. Br J Surg. 01 Haziran 2006;93(6):738-44.

39. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. Gut. Aralık 2008;57(12):1698-703.

40. Kim BG, Noh MH, Ryu CH, Nam HS, Woo SM, Ryu SH, vd. A comparison of the BISAP score and serum procalcitonin for predicting the severity of acute pancreatitis. Korean J Intern Med. Mayıs 2013;28(3):322-9.

41. Öğütmen Koç D, Bengi G, Gül Ö, Özen Alahdab Y, Altıntaş E, Barutçu S, vd. Turkish Society of Gastroenterology: Pancreas Working Group, Acute Pancreatitis Committee Consensus Report. Turk J Gastroenterol. 01 Kasım 2024;35(Suppl 1):S1-44.

42. Mao E qiang, Tang Y qing, Fei J, Qin S, Wu J, Li L, vd. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. Chin Med J (Engl). 20 Ocak 2009;122(2):169-73.

43. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN, vd. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. Clin Nutr Edinb Scotl. Mart 2020;39(3):612-31.

44. Shah AP, Mourad MM, Bramhall SR. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management. J Inflamm Res. 09 Mart 2018;11:77-85.

45. Lenhart DK, Balthazar EJ. MDCT of acute mild (nonnecrotizing) pancreatitis: abdominal complications and fate of fluid collections. AJR Am J Roentgenol. Mart 2008;190(3):643-9.

46. A D, M S. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implications. Br J Surg [Internet]. Ağustos 1991 [a.yer 15 Aralık 2025];78(8). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1913122/

47. Sheu Y, Furlan A, Almusa O, Papachristou G, Bae KT. The revised Atlanta classification for acute pancreatitis: a CT imaging guide for radiologists. Emerg Radiol. Haziran 2012;19(3):237-43.

48. Oh CH, Lee JK, Song TJ, Park JS, Lee JM, Son JH, vd. Clinical Practice Guidelines for the Endoscopic Management of Peripancreatic Fluid Collections. Clin Endosc. Temmuz 2021;54(4):505-21.

49. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 16 Aralık 2013;37(Supplement_1):S81-90.

50. Vargas-Uricoechea H, Casas-Figueroa LÁ. [Epidemiology of diabetes mellitus in South America: The experience of Colombia]. Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler. 2016;28(5):245-56.

51. Bullard KM, Cowie CC, Lessem SE, Saydah SH, Menke A, Geiss LS, vd. Prevalence of Diagnosed Diabetes in Adults by Diabetes Type - United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 30 Mart 2018;67(12):359-61.

52. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, vd. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. Eylül 2002;25(9):1551-6.

53. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, vd. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. Şubat 2013;28(2):169-80.

54. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. Ocak 2018;41(Suppl 1):S13-27.

55. DIYABET TANI ve TEDAVI REHBERI 16x23-2025.indd [İnternet]. [a.yer 17 Aralık 2025]. Erişim adresi: https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/DIYABET_TANI_ve_TEDAVI_REHBERI_16x23_2025.pdf

56. Zhi M, Zhu X, Lugea A, Waldron RT, Pandol SJ, Li L. Incidence of New Onset Diabetes Mellitus Secondary to Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Physiol. 2019;10:637.

57. García-Compeán D, Jiménez-Rodríguez AR, Muñoz-Ayala JM, González-González JA, Maldonado-Garza HJ, Villarreal-Pérez JZ. Post-acute pancreatitis diabetes: A complication waiting for more recognition and understanding. World J Gastroenterol. 28 Temmuz 2023;29(28):4405-15.

58. Zahariev OJ, Bunduc S, Kovács A, Demeter D, Havelda L, Budai BC, vd. Risk factors for diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Front Med. 09 Ocak 2024;10:1257222.

59. Firkins SA, Hart PA, Papachristou GI, Lara LF, Cruz-Monserrate Z, Hinton A, vd. Identification of a Risk Profile for New Onset Diabetes After Acute Pancreatitis. Pancreas. 2021;50(5):696-703.

60. Lv Y, Zhang J, Yang T, Sun J, Hou J, Chen Z, vd. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Is an Independent Risk Factor for Developing New-Onset Diabetes After Acute Pancreatitis: A Multicenter Retrospective Cohort Study in Chinese Population. Front Endocrinol. 25 Mayıs 2022;13:903731.

61. Śliwińska-Mossoń M, Bil-Lula I, Marek G. The Cause and Effect Relationship of Diabetes after Acute Pancreatitis. Biomedicines. 22 Şubat 2023;11(3):667.

62. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 11 Aralık 2023;47(Supplement_1):S20-42.

63. Singh A, Aggarwal M, Garg R, Stevens T, Chahal P. Post-pancreatitis diabetes mellitus: insight on optimal management with nutrition and lifestyle approaches. Ann Med. 54(1):1776-86.