T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PANKREATİT GEÇİREN HASTALARDA PANKREAS YAĞLANMASI SIKLIĞI VE DİYABET MELLİTUS İLİŞKİSİ

Dr. AYŞE KESKİN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2018

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PANKREATİT GEÇİREN HASTALARDA PANKREAS YAĞLANMASI SIKLIĞI VE DİYABET MELLİTUS İLİŞKİSİ

Dr. AYŞE KESKİN

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Hayriye Esra ATAOĞLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2018

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim ve tezim süresince her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, meslek hayatıma çok önemli katkıları olan ve aynı zamanda çalışma ortamında da aile olunabileceğini gösteren, güleryüzünü asla esirgemeyen tez danışmanı hocam Doç. Dr. H. Esra ATAOĞLU'na (Esra Ablam'a);

Asistanlık Eğitimim ve Tez yazım süresince bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen ayrıca en kötü anımızda bile esprileri ile bizleri güldürmeyi başarmasıyla yeri apayrı olan Doç. Dr. Süleyman AHBAB'a;

Bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösterici olan başta kıymetli hocalarım Prof. Dr. Mustafa YENİGÜN ve Uzm. Dr. Fuat ŞAR olmak üzere 1. Dahiliye Eğitim Sorumluları Uzm. Dr. Taner ALİOĞLU'na, Doç. Dr. Zeynep KARAALİ'ye, 2. Dahiliye Eğitim Sorumluları Uzm. Dr. Hikmet FEYİZOĞLU'na, Uzm. Dr. Namık YİĞİT'e, Gastroenteroloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Şule POTUROĞLU'na, Hematoloji Uzmanı Mesut AYER'e, Nefroloji Kliniği'nden Doç. Dr. Sami UZUN'a ve diğer tüm Nefroloji uzmanlarına, Romatoloji Uzmanı Dr. Ayşenur TUFAN'a, Endokrinoloji uzmanı Doç. Dr. Evrim ÇAKIR'a ve emeği geçen tüm uzman abi ve ablalarıma;

Tez konumla ilgili verilerin radyolojik değerlendirilmesi aşamasında yardımlarını esirgemeyen Radyoloji Kliniğinden Uzm. Dr. Tuba SELÇUK CAN'a;

Haseki Dahiliyeyi diğer tüm dahiliyelerden daha güzel yapan eşkıdemlerim başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Beraber çalıştığımız hemşire, sekreter, personel ve tüm mesai arkadaşlarıma;

Tezimin yazım süresince ilgisini, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, olmazsa olmazlarımdan biri haline gelen Dr. Ece ÇİFTÇİ'ye;

Her zaman her koşulda yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Canım AİLEME ve

Varlığıyla hayatıma renk getiren candan öte olan GÜNEŞ'ime;

Sonsuz TEŞEKKÜRLER

DR. Ayşe KESKİN - 2018

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **v**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **vii**

ÖZET ..... **ix**

ABSTRACT ..... **xi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. DİYABETES MELLİTUS 3

2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı 3

2.1.2. Tanı ve Sınıflama 3

2.1.2.1. Tanı Kriterleri 3

2.1.2.2. Diyabet Semptomları 6

2.1.2.3. Sınıflama 7

2.1.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus 7

2.1.3.1. Fizyopatoloji / Etyoloji 7

2.1.3.2. Özellikleri 8

2.1.3.3. Tedavisi 9

2.1.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus 9

2.1.4.1. Fizyopatoloji / Etyoloji 9

2.1.4.2. Özellikleri 10

2.1.4.3. Tedavisi 11

2.1.5. Gestasyonel Diyabet Mellitus 11

2.1.5.1. Fizyopatoloji / Etyoloji 11
2.1.5.2. Özellikleri 11
2.1.5.3. Tedavisi 11
2.1.6. Spesifik Diyabet Tipleri 12
2.1.6.1. Gençlerde Görülen Erişkin Tip Diyabet (Mody) 12
2.1.6.2. Kistik Fibrozis İlişkili Diyabet 12
2.1.6.3. Transplantasyonla İlişkili Diyabet 12
2.1.7. Tarama Endikasyonları ve Tanı Tipleri 12
2.1.7.1. Tip 1 Diyabet Taraması 12
2.1.7.2. Tip 2 Diyabet Taraması 12
2.1.7.3. Gestasyonel Diyabet Taraması 14
2.1.7.4. OGTT 14
2.1.7.5. Diğer Tanı Testleri 14
2.1.8. Diyabetin Komplikasyonları 14
2.1.8.1. Akut Komplikasyonnlar 14
2.1.8.2. Kronik Komplikasyonlar 14
2.2. PANKREATİT 15
2.2.1. AKUT PANKREATİT 15
2.2.1.1. Epidemiyoloji 15
2.2.1.2. Etyoloji 15
2.2.1.3. PATOFİZYOLOJİ 19
2.2.1.4. KLİNİK BULGULAR 19
2.2.1.5. FİZİK MUAYENE 19
2.2.1.6. LABORATUAR BULGULARI 20
2.2.1.7. RADYOLOJİK TETKİKLER 20

2.2.1.8. TEDAVİ 22
2.2.1.9. KOMPLİKASYONLAR 23
2.2.1.10. PROGNOZ 24
2.2.2. KRONİK PANKREATİT 24
2.2.2.1. Etyoloji 24
2.2.2.2. Patofizyoloji 24
2.2.2.3. Klinik Bulgular 25
2.2.2.4. Tanı 26
2.2.2.5. Tedavi 27
2.2.2.6. Komplikasyonlar 27
2.3. PANKREATİK STEATOZ 28
2.3.1. TANIM 28
2.3.2. FİZYOPATOLOJİ, ETİYOLOJİ VE KLİNİK 28
2.3.3. TANI 32
2.3.4. TEDAVİ 33
3. MATERYAL ve METOD 34
3.1. HASTA POPULASYONU 34
3.2. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ 34
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME 35
4. BULGULAR 37
5. TARTIŞMA 46
6. SONUÇ 48
7. KAYNAKLAR 49
8. ÖZGEÇMİŞ 63

KISALTMALAR

ALP : Alkalen Fosfataz

ALT : Alanin Aminotransferaz

ANA : Anti-Nükleer Antikor

APG : Açlık Plazma Glukozu

ASMA : Anti Düz Kas Antikoru

AST : Aspartat Aminotransferaz

BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

CRP : C-Reaktif Protein

GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GGT : Gama-Gluatamil Transferaz

HCV : Hepatit-C Virüs

HDL-C : Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

HOMO-IR : Homeostatic Model Assessment-İnsülin Rezistance

HU : Hounsfield Unit

LDH : Laktat Dehidrogenaz

NAFPD : Non-Alkolik Yağlı Pankreas Hastalığı

NASH : Non-Alkolik Steatohepatit

NAYKH : Non-Alkolik Karaciğer Hastalığı

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

P-D HU farkı : Pankreas Ve Dalak Arasındaki HU Farkı

PT : Protrombin Zamanı

PS : Pankreatik Steatoz

ROI **:** Region Of İnterest - görüntü üzerinde bir alana yerleştirildiğinde alanına giren piksellerin maksimum, minumum ve ortalama hu değerini veren yuvarlak ya da kare şekilli bir kutucuktur.

T2DM **:** Tip-2 Diyabetes Mellitus

TG **:** Trigliserid

VKI **:** Vücut Kitle İndeksi

YRG **:** Yüksek Risk Grubu

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo-1: Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri(*) (16)..... 4

Tablo-2: Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri(*) (10) 5

Tablo-3: Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması (10) 7

Tablo-4: Tip 1 Diyabetin Evreleri..... 8

Tablo-5: Pankreatit Hastalarında Kontrast ve Nonkontrast Bulgulara Göre BT Şiddet İndeksinin Tanımlanması..... 22

Tablo-6: Kronik Pankreatitten Şüphelenilen Hastaya Tanı Koymada Faydalanılan Laboratuar Testleri* 26

Tablo-7: Pankreatik Steatoz Nedenleri 29

Tablo-8: Hastaların Genel Özellikleri Ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması 38

Tablo-9: Karaciğer, Pankreas ve Dalaktaki BT Atenuasyon Ölçümlerinin Hasta Grupları Arasında Karşılaştırılması 39

Tablo-10: Abdominal Organların BT Atenuasyon Ölçüm Sonuçları Ve Pankreas Yağlanması ile İlişkili Faktörler Arasındaki Korelasyon..... 41

Tablo-11: Kontrol, Pre-diyabetik ve Tip2DM Hasta Gruplarna Göre Hastaların Genel Özelliklerinin Ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması..... 43

Tablo-12: Kontrol-Prediyabetik-Tip2DM Hasta Gruplarına Göre Hastaların Pankreatit Geçirme Sıklığı Karşılaştırılması..... 44

Tablo-13: Pankreatit gelişme riski üzerine belirlenen faktörlerin etkisinin regresyon analizi ile değerlendirilmesi 45

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik-1: Pankreatitte Hepatosteatoz Varlığı 39

Grafik-2: Pankreatitte Pankreatikosteatoz Sıklığı 40

Grafik-3: Pankreatitde Diyabet Sıklığı 44

ÖZET

Giriş-Amaç: Pankreatit hastalığının pankreas ekzokrin ve endokrin fonksiyonlarını etkileyen adipoz doku birikimi üzerindeki etkisi ve pankreas yağlanmasının pre-diyabet ve diyabet arasındaki olası ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Bu çalışma retrospektif, kesitsel bir çalışmadır ve toplam 194 hastadan oluşmuştur. Hastalar iki farklı gruplandırma yapılmıştır. Birincisi pankreatit geçiren ve pankreatit geçirmeyen grup, ikincisi kontrol, pre-diyabetik ve Tip 2 diyabetik grup olarak belirlenmiştir. Pankreas Abdominal Bilgisayarlı Tomografisinde (BT) atenüasyon ölçüm sonuçları retrospaktif olarak değerlendirilmiştir. BT ölçümleri ve biyokimyasal parametreler çalışma grupları arasında karşılaştırılmıştır. 2 grup karşılaştırmak için normal dağılıma göre sayısal verileri student t test veya Mann withney u testi kullanıldı. Univariate analizlerde sonlanım noktasına göre fark saptanan değişkenlerin [yaş, prediyabet ve Tip2 DM kontrole göre, hepatosteatoz varlığı ve pankreatikosteatoz varlığı] pankreatit gelişimi üzerine etkisini değerlendirmek için lojistik regresyon yapıldı. $p<0,05$ veya %95 güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamız; pankreatit geçirmeyen 110 hasta, pankreatit geçiren 84 hasta olmak üzere toplam 194 hastadan olumaktadır. Pankreatit geçirmeyen grubun yaş ortalaması 61.16±14.36, pankreatit geçiren grubun 51,81 ± 17,73 olarak saptanmış olup istatiksel p değeri (<0.001) anlamlı bulunmuştur. Pankreatit geçiren hastalarda pre-diyabet ve tip2dm sıklığı pankreatit geçirmeyenlere göre yüksekti (p:0.003). Pankreatit geçiren hasta grubunda karaciğer dalak arasındaki ortalama HU atenuasyon farkları istatiksel olarak anlamlı bulundu (p:<0.001) Gruplar arasında pankreas ve dalak arasındaki ortalama HU atenuasyon farkları istatiksel olarak anlamlı bulunmadı. Fakat pankreatit geçiren grupta pankreatik steatoz sıklığı daha fazla bulundu (p:0.042). Univariate analizlerde sonlanım noktasına göre fark saptanan değişkenlerden oluşturulan regresyon modelinin [yaş, prediyabet ve Tip2DM kontrole göre, hepatosteatoz varlığı ve pankreatikosteatoz varlığı] pankreatit gelişimi üzerine etkisi incelendiğinde Backward Stepwise metoduna göre genç yaş ($p<0,001$ OR=0,951), Prediyabet olma ($p<0,001$ OR=5,335), Tip 2 DM

olma (p=0,001 OR=5,523), Hepatosteatoz varlığı (p=0,020 OR=3,741) ve pankreatikosteatoz varlığı (p=0,022 OR=2,244) en etkili risk faktörleri olarak saptandı.

Sonuç: Hem non-alkolik pankreas hem de karaciğer yağlanması akut pankreatit gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Diyabet ve pre-diyabetin de akut pankreatit için bağımsız risk faktörleri olduğu görüldü.

ABSTRACT

Background: We aimed to determine the potential relationship between the pancreatic steatosis and diabetes, pre-diabetes and effect of pancreatitis disease on adipose tissue accumulation which is affect pancreatic endocrine and exocrine functions.

Methods: This study is retrospective and cross-sectional study and is consisted of 194 patients. The patients were divided into two groups. First of the groups are patients undergoing pancreatitis or not, second of the groups are the control group, pre-diabetes and type 2 diabetes groups. We evaluated the results of the attenuation measurement in Pancreas Abdominal Computed Tomography(CT) retrospectively. We compared the CT measurements and biochemical parameters between the working groups. We used the student t test and Mann Whitney u test to compare the numeric data by normal distribution of two groups. Logistic regression is done to evaluate effect of different variables (age, pre-diabetes and type 2 diabetes according the control, presence of hepatosteatosis and pancreatic steatosis) with differences according to the endpoint in univariate analysis, on the development of pancreatitis. P value < 0,05 or %95 confidence interval are were considered significant statistically.

Results: This study is consisted of 194 patients; 84 patients with pancreatitis and 110 patients without pancreatitis. We determined that the average age of the patients without pancreatitis is 61.16 +_14.36 and the average age of the patients with pancreatitis is 51,81+_ 17,73. The p value is considered significant statistically (p < 0,001). İncidence of pre-diabetes and type 2 diabetes in patients with pancreatitis is higher than patients without pancreatitis (p: 0,003). The differences of average HU attenuations of liver and spleen is determined significant statistically in the groups of patients with pancreatitis (p<0,001). The differences of average HU attenuation of pancreas and spleen is not determined significant statistically between the groups. But the incidence of pancreatic steatosis in patients with pancreatitis is determined higher (p: 0,042). The young age (p<0,001 OR:0,951), have pre-diabetes (p<0,001 OR:5,335) , have type 2 diabetes (p:0,001 OR:5,523) are revealed as the most effective risk factors according the Backward Stepwise method when we examined the effect of the

regression model is consisted of the variables (age, pre-diabetes and type 2 diabetes according the control, presence of hepatosteatosis and pancreatic steatosis) with differences according to the endpoint in univariate analysis on the development of pancreatitis.

Conclusion: Either non-alcoholic pancreas and hepatosteatosis are determined as the independent risk factors for the development of acute pancreatitis. Diabetes and pre-diabetes are viewed as the independent risk factors for acute pancreatitis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreatit karın ağrısı ve amilaz ve lipaz gibi pankreas enzimlerinde yükselmeyle seyreden pankreasın inflamatuar sürecidir(1). Akut ve Kronik olmak üzere iki tipi mevcuttur. Bazen tanınamadığı veya ölüm sonrası tanı konduğu için gerçek insidans bilinmiyor ama akut pankreatitit insidansinin 5–35/100.000 olduğu kabul edilir(2). Avrupa ve özellikle İskandinav ülkelerinde alkol nedeniyle insidans artmaktadır. (3). Teşhis ve tedavi olanaklarının artması ile mortalite azalmaktadır. (özellikle nekrotizan pankreatit de). Mortalitenin en büyük sebebi: İlk 2 haftada SIRS(systemic inflammatory response syndrome) ve organ yetersizliği (4), 2 haftadan sonra ise sepsis ve diğer komplikasyonlardır (5). Kronik pankreatit ise, klinik olarak akut pankreatite çok benzemesi ve değişik klinik prezantasyonlarla karşımıza çıkması sebebiyle bazen tanısı gecikmekte ve bazen de doğru tanı konulamamaktadır. Bu nedenle hastalığın gerçek prevalansı tam olarak bilinmemektedir (6-7). Japon çalışma grubu prevalansı kadınlarda 12/100.000, erkeklerde ise 45/100.000 olarak bildirmektedir (8). Tanı genellikle 35-55 yaşlar arasında konur. Çalışmaların çoğunda kronik alkol kullanımının olguların 2/3'ünden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların çoğu 6 ile 12 yıl kadar her gün en az 150 g alkol tüketmektedir (8,9).

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (10). Hastalığın, akut komplikasyon riskini azaltmak ve uzun dönemde tedavisi pahalı ve kronik (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) sekellerinden korunmak için sağlık çalışanları ve hastaların sürekli eğitimi şarttır. Diyabet hem diyabetik ketoasidoz, nonketotik hiperozmalar koma gibi akut komplikasyonlar hem de kronik makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar nedeniyle sakatlık ve ölümlere yol açabilir(11-12). Diyabet gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık olarak %5, gelişmiş ülkelerde ise %10 oranında görülmektedir. Sıklığı yaşla birlikte artar. Ayrıca her gecen gün diyabete bağlı hastalık ve ölüm oranı da artmaktadır. Yaşam suresi, 40-49 yaşları arasında diyabet ortaya çıkanlarda 7-10 yıl, 60-69 yaşları arasında ortaya çıkanlarda ise 3-5 yıl kısalmaktadır. (13)

Pankreatit, Diyabetes Mellitus ve birbirleri ile olan ilişkileri hakkında çeşitli çalışmalar mevcutken, pankreatik yağ infiltrasyonunun etkileri net olarak açıklanamamıştır.(14-15) Pankreas yağlanması terimi pankreatik hücrelerde yağ depolanmasını tanımlamak için kullanılmıştır. Pankreas yağlanması ilk kez Oglivie tarafından 1933 yılında tanımlanmış olmakla beraber araştırmacılar bu konuya gerektiği önemi vermemişlerdir. Tip 2 Diyabetes Mellitus, Akut Pankreatit, Metabolik Sendrom, Pankreas Kanseri gibi hastalıkların etiyolojisinde pankreas yağlanmasının rolünü destekleyen kanıtlar bulunmaktadır.

Bu çalışmayla; Pankreatit hastalığının pankreas ekzokrin ve endokrin fonksiyonlarını etkileyen adipoz doku birikimi üzerindeki etkisi ve pankreas yağlanmasının pre-diyabet ve diyabet arasındaki olası ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur(10).

2.1.2. Tanı ve Sınıflama

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında önemli değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayımlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir.

Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. Buna karşılık WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılında yayımlanan raporda 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir

2.1.2.1. Tanı Kriterleri

A) Diyabetes Mellitus

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo-1: Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri(*) (16)

	Aşikar DM İzole	**İzole BAG**	**İzole BGT**	**BAG + BGT**	**DM Riski Yüksek**
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet Semptomları	-	-	-	-
A1C(**)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşikar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. (**)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Buna göre, diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine aynı şekilde diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü, 2011 yılında yayımladığı Konsültasyon Raporu'nda, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu ile, A1C'nin tanı testi olarak kullanılmasını önermiştir(17).

B) Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabet (GDM; gebelik diyabeti)'nin araştırılması amacıyla geleneksel olarak iki aşamalı tanı yaklaşımı kullanılmaktadır. Günümüzde 'iki aşamalı' tanı yaklaşımının yanı sıra 'tek aşamalı' tanı yaklaşımı da giderek yaygınlaşmaktadır. Aşağıda detayları verilen tanı testlerinin yorumlanması Tablo 2'de özetlenmiştir:

Tablo-2: Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri(*) (10)

		APG	**1.st PG**	**2.st PG**	**3.st PG**
İki Aşamalı Test					
İlk aşama	**50 g glukozlu test**	-	≥140	-	-
İkinci aşama	**100 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)**	≥95	≥180	≥155	≥140
Tek Aşamalı Test					
IADPSG kriterleri	**75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)**	≥92	≥180	≥153	-

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür.

IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukozu, 1.st PG, 2.st PG, 3.st PG: 1., 2., 3.st plazma glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı.

C) Prediyabet

Plazma glukoz düzeyleri normalde yüksek olan fakat diyabet tanı kriterlerini karşılamayan değerler 'Prediyabet' olarak adlandırılır. Buna göre, daha önce 'Sınırda Diyabet' ya da 'Latent Diyabet' diye anılan BGT ve BAG, artık' Prediyabet' olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleridir.

Tablo 1'den görüleceği üzere, 'İzole BAG' için APG'i 100-125 mg/dl ve 2.st PG <140 mg/dl, buna karşılık 'İzole BGT' için 2.st PG 140-199 mg/dl ve APG<100 mg/dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. 'Kombine BAG + BGT' olarak bilinen durumda ise hem APG 100-125 mg/dl, hem de 2.st PG 140-199 mg/dl arasındadır. Bu kategori, glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder.

Dünya Sağlık Örgütü ve IDF'nin 2006 yılı uzlaşı raporunda, normal APG için üst sınırın 110 mg/dl olması gerektiği belirtilmiş ve BAG tanımının 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, A1C %5.7-6.4 (39-47 mmol/mol) aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir. Çeşitli toplumlarda ve bu arada Türk toplumunda yapılan çalışmalar (TURDEP-II çalışması), aslında A1C ile YRG kategorisinde olduğu belirlenen bireylerde, glukoz metabolizması bozukluğunun, izole BAG ve izole BGT'den daha ileri ve KGİ (BAG + BGT)'ye yakın ciddiyette olduğunu ortaya koymuştur. Standart bir yöntemle yapılmış A1C testi ile YRG kategorisinde belirlenen kişiler, aşikar diyabet gelişmesine daha yakındır ve bu sebeple diyabet önleme çalışmalarına öncelikli olarak dahil edilmelidir (12).

2.1.2.2. Diyabet Semptomları

Klasik semptomlar

- Poliüri
- Polidipsi
- Polifaji veya iştahsızlık
- Halsizlik, çabuk yorulma
- Ağız kuruluğu
- Noktüri

Daha az görülen semptomlar

- Bulanık görme
- Açıklanamayan kilo kaybı
- İnatçı infeksiyonlar
- Tekrarlayan mantar infeksiyonları
- Kaşıntı

2.1.2.3. Sınıflama

Tablo 3'te özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve GDM) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise, sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir.

Tablo-3: Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması (10)

1-Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan b-hücre yıkımı vardır) • İmmun aracılıklı • İdiyopatik
2-. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)
3- Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)
4- Diğer spesifik diyabet tipleri • **β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)** • **İnsülinin etkisindeki genetik defektler** • **Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları** • **Endokrinopatiler** • **İlaç veya kimyasal ajanlar** • **İmmun aracılıklı nadir diyabet formları** • **Diyabetle ilişkili genetik sendromlar** • **İnfeksiyonlar**

2.1.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus

2.1.3.1. Fizyopatoloji / Etyoloji

Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmun, %10 kadarında ise nonotoimmun β-hücre yıkımı söz konusudur.

Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve

ilerleyici β-hücre hasarı başlar. β-hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar(17). Erken evreleri yukarıda behsedilen tip 1A diyabetin, Evre 3 başlangıcında kanda adacık otoantikorları pozitif bulunur. Bu antikorlar, genellikle birinci yılın sonuna doğru kanda kaybolur. Otoimmun tip 1 diyabetin klinik evreleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo-4: Tip 1 Diyabetin Evreleri

<table>
<tr><th></th><th>Evre 1</th><th>Evre 2</th><th>Evre 3</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Fenotipik özellikler</td><td>Otoimmunite</td><td>Otoimmunite</td><td>Yeni başlamış hiperglisemi</td></tr>
<tr><td>Normoglisemi</td><td>Disglisemi</td><td rowspan="2">Semptomatik</td></tr>
<tr><td>Presemptomatik</td><td>Presemptomatik</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Tanı kriterleri</td><td>Çoklu otoantikorlar</td><td>Çoklu otoantikorlar</td><td>Klinik semptomlar</td></tr>
<tr><td>Normal glukoz toleransı</td><td>Disglisemi: (BAG / BGT / YRG / ≥%10 A1C artışı))</td><td>Standart kriterlerle tanı almış diyabet</td></tr>
<tr><td colspan="4">BAG: APG 100-125 mg/dL, BGT: OGTT 2.stPG 140-199 mg/dL, YRG: A1C %5.7-6.4, (BAG: Bozulmuş açlık glukoz, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı,
YRG: Yüksek risk grubu, APG: Açlık plazma glukozu, OGTT 2.stPG: Oral glukoz tolerans testinde 2.st plazma glukozu).</td></tr>
</table>

Tip 1 diyabet klinik olarak akut başladığı için, tanı esnasında A1C yüksek olmayabilir. Bu sebeple tip 1 diyabet tanısında A1C'den ziyade APG yüksekliği dikkate alınmalıdır.

2.1.3.2. Özellikleri

- Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmundiyabet' (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult)

formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir (17).

- Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar.
- Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve 'Duble diyabet', 'Hibrid diyabet', 'Dual diyabet' veya 'Tip 3 diyabet' olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır.
- Diyabetik ketoasidoza yatkındır.

2.1.3.3. Tedavisi

- İnsülin injeksiyonları (enjektör, kalem veya pompa ile uygulanabilir)
- Tıbbi beslenme tedavisi (TBT)
- Fizik aktivite
- Eğitim
- Evde kendi kendine kan glukoz (self monitoring of blood glucose: SMBG) ve keton izlemi

2.1.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 diyabet mellitus; insülin üretiminin azalması, isnülin direncinin artması veya anormal glukagon metabolizması sonucunda hiperglisemiye yol açan çoklu metabolik disfonksiyonları içeren kronik bir hastalıktır(18). Tip 2 diyabet gelişim riskini arttıran başlıca çevresel faktörler, yaş, aşırı beslenme ve obezite ile birlikte sedanter yaşam tarzıdır (19).

2.1.4.1. Fizyopatoloji / Etyoloji

A) İnsülin Direnci

Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine

absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz (hücre içi hipoglisemi vardır!). Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır.

B) İnsülin Sekresyonunda Azalma

Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insüliner sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn fenomeni) sorumludur

Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir.

2.1.4.2. Özellikleri

- Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır.
- Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar.
- Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur [Beden kitle indeksi (BKİ) >25 kg/m2].
- Başlangıçta DKA'ya yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya β-hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir.
- Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur.
- Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar infeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir.

2.1.4.3. Tedavisi

- TBT (diyet) ve kilo kontrolü
- Eğitim
- Fiziksel aktivite
- Oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar ve gereğinde insülin
- Hasta tarafından yapılacak SMBG
- Eşlik eden hastalıkların [hipertansiyon (HT), dislipidemi vb.] tedavisi ve antiagreganlar

2.1.5. Gestasyonel Diyabet Mellitus

2.1.5.1. Fizyopatoloji / Etyoloji

- Gebeliğe bağlı insülin direnci
- Genetik yatkınlık

2.1.5.2. Özellikleri

- Riskli kadınlarda ilk prenatal vizitte GDM veya gestasyonel glukoz intoleransı araştırılmalıdır(10).
- Genellikle asemptomatik bir durumdur.
- Doğumla birlikte sıklıkla düzelir, ancak daha sonraki gebeliklerde tekrarlar.
- Tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörüdür.

2.1.5.3. Tedavisi

- TBT (diyet) ve egzersiz programı ile glisemik kontrolün sağlanamadığı vakalarda insülin tedavisine başlanmalı ve tedavi hasta tarafından yapılacak SMBG ve keton takibine göre düzenlenmelidir.

2.1.6. Spesifik Diyabet Tipleri

2.1.6.1. Gençlerde Görülen Erişkin Tip Diyabet (Mody)

Gençlerde görülen ve erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden monogenik diyabet (maturity-onset diabetes of the young; MODY) şüphesi olan hastalar genellikle genç (diyabet başlangıç yaşı <25) ve ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabet olan (otozomal dominant geçişli), normal kiloda, insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi iyi olan hastalardır. Asıl defekt, insülin sekresyon mekanizmasındadır. Bu hastalarda otoantikorlar negatif bulunur. Kan glukoz regülasyonu için insülin tedavisi gerekmez veya düşük doz insülinle regülasyon sağlanır.

MODY vakaları, adolesan çağından sonra ortaya çıkan tip 1 diyabet ya da genç yaşta başlayan tip 2 diyabet vakaları ile karışabilir. Tip 1 diyabet şüphesi varsa otoantikorlara bakılarak ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

2.1.6.2. Kistik Fibrozis İlişkili Diyabet

Ülkemizde çok sık görülmese de, kistik fibroz tanısı almış çocuklarda 10 yaşından itibaren APG veya OGTT ile diyabet taraması yapılmalıdır. A1C'nin kistik fibrozlu hastalarda diyabet tanı testi olarak kullanılması ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır.

2.1.6.3. Transplantasyonla İlişkili Diyabet

Solid organ (böbrek, karaciğer) nakli sonrası çeşitli nedenlerle (immunosupresifler, vb. risk faktörleri) diyabet ortaya çıkmaktadır.

2.1.7. Tarama Endikasyonları ve Tanı Tipleri

2.1.7.1. Tip 1 Diyabet Taraması

Rutin tarama için endikasyon yoktur. Ancak çeşitli topluluklarda araştırma amaçlı genel toplum veya aile taramaları (tip 1 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında otoantikor taramaları) yapılmaktadır.

2.1.7.2. Tip 2 Diyabet Taraması

Diyabet riski yüksek bireyler (10),

1. Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diyabet bulunduğu için kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.

2. BKİ ≥25 kg/m2 olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gerekir.

- Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
- Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
- Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
- Hipertansif bireyler (KB ≥140/90 mmHg)
- Dislipidemikler (HDL-kolesterol <35 mg/dl veya trigliserid ≥250 mg/dl)
- Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
- İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
- Düşük doğum tartılı doğan kişiler
- Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
- Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
- Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
- Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar
- Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanan hastalar

3. Daha önce prediyabet (BAG, BGT veya YRG) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır.

4. Daha önce GDM tanısı almış kadınlarda üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

2.1.7.3. Gestasyonel Diyabet Taraması

Daha önceden bilinen diyabeti olmayan tüm gebelerde, ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir. APG'ye göre diyabet tanısı alan (APG ≥126 mg/dl olan) gebelerde A1C bakılmalıdır. Eğer A1C de yüksek ise daha önceden mevcut ancak tanı almamış diyabet (pregestasyonel DM) olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir.

Gebeliğin başlangıcında APG prediyabetik sınırlarda (APG 100-125 mg/dl) bulunduğunda, OGTT yapılarak gebe olmayanlardaki gibi yorumlanmalı ve test negatif ise daha sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır(10).

2.1.7.4. OGTT

2.1.7.5. Diğer Tanı Testleri

- C-peptit
- Adacık Hücre Antikorları: Anti-glutamik asit dekarboksilaz (Anti-GAD), adacık hücresi sitoplazmik antikoru (islet cell antibody: ICA), insülin otoantikoru (insülin autoantibody: IAA) ile anti-tirozin fosfataz, anti-fogrin antikorları (IA2 ve IA2-b) ve çinko transporter-8 antikoru (anti-ZnT8)'dur

2.1.8. Diyabetin Komplikasyonları

2.1.8.1. Akut Komplikasyonnlar

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperozmolar hiperglisemik durum
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

2.1.8.2. Kronik Komplikasyonlar

- Makrovasküler Komplikasyonlar
- Mikrovasküler Komplikasyonlar
  - Diyabetik Nefropati
  - Diyabetik Nöropati
  - Diyabetik Retinopati

2.2. PANKREATİT

2.2.1. AKUT PANKREATİT

İlk olarak 1856'da Claude Bernard pankreatik kanala safra reflüsünün akut pankreatite neden olduğunu öne sürmüştür (20). 1901 yılında ortak safra kanalına düşen taşların pankreatik kanalı tıkayarak pankreatite neden olduğu gösterilmiştir (21). Daha sonraki yıllarda pankreatit yapan birçok neden tanımlanmıştır.

2.2.1.1. Epidemiyoloji

Akut pankreatit morbidite ve mortaliteye neden olabilen önemli bir hastalıktır. Yıllık insidans 100.000'de 4,9 ile 35 arasında değişmektedir. Birleşik devletlerde her yıl 300.000'den fazla hasta akut pankreatit tanısıyla hastaneye yatmakta ve yaklaşık 20,000 vaka ölümle sonuçlanmaktadır (22). Bazen çok hafif ve çok şiddetli hastalıklar tanınamamakta, bu durum önlenebilir sebeplerin bulunamamasına ve buna sekonder gelişen ikinci ataklar nedeniyle ölüme neden olabilmektedir. Vakaların %80'i hafif olup ciddi morbidite olmaksızın iyileşirken %20 vakada şiddetli seyretmektedir. Zaman içinde şiddetli pankreatitin sıklığında bir azalma olmamıştır (23).

2.2.1.2. Etyoloji

Nedenin saptanması tanısal değerlendirmede temel bileşenlerden biridir. Birincisi tedaviyi yönlerdirmede önemlidir, ikincisi etyolojinin tespit edilip düzeltilmesi tekrarlayan ataklarının önüne geçilmesini sağlar.

Safra taşları

Akut pankreatinin en sık nedeni safra taşlarıdır (mikrolitiyazis de dahil). Muhtemel mekanizma; 5 mm üzerindeki safra taşlarının ortak kanalı tıkayarak pankreatik kanal basıncında artışa veya pankreatik kanala safra reflüsüne yol açarak pankreatite neden olması olarak açıklanmaktadır. Pankreatitli hastaların %35-40'ında safra taşı saptanırken, safra taşı olan hastaların sadece %3-7'sinde pankreatit gelişmektedir. Safra taşı olan erkeklerde akut pankreatit rölatif riski 14-35 kat, kadınlarda 12-25 kat daha fazladır (24,25).

Alkol

Alkol ikinci en sık neden olarak vakaların %35'inden sorumludur (26). Kronik alkoliklerin %10'unda akut pankreatit gelişebilir. Alkolik pankreatit olması için genellikle kişinin 5 yıldan daha uzun bir süredir günde 100 g'dan fazla alkol alması gerekir. Alkolde mekanizma tam anlaşılamamış olmakla birlikte alkolün asiner hücreleri duyarlı hale getirdiği, proteinden zengin salgıların pankreatik kanalda tıkaç oluşturduğu öne sürülmektedir. Genetik ve çevresel faktörlerin yarattığı yatkınlığın da alkolik pankreatit gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Sigara içimi alkolik pankreatit rölatif riskini içmeyenlere göre 4.9 kat artırır (27).

Hipertrigliseridemi

Akut pankreatit ataklarının %1,3-3,8'inden hipertrigliseridemisorumludur. Serum trigliseriddüzeyi 1000 mg/dl üzerine çıkınca akut pankreatiti tetikleyebilir. Çocukluk yaş grubunda genellikle konjenital tip I, II, V hiperlipidemilere bağlıdır. Erişkinlerde ise alkolizm, obezite ve kontrolsüz diyabete bağlı hipertrigliseridemi görülür (23). Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte açığa çıkan serbest yağ asitlerinin pankreatotoksik olduğu düşünülmektedir. Hastalarda amilaz düzeyi tipik olarak normal ya da hafif yüksek saptanır. Bu durum laktasent serumun amilaz düzeyinde hemodilüsyona yol açmasına bağlanmaktadır (28).

Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) sonrası pankreatit vakaların %2'sini oluşturur. ERCP yapılan vakaların ise %5'inde pankreatit görülür. Genellikle hafif seyirli pankreatit olmakla birlikte vakaların %5-10'unda şiddetli pankreatite neden olabilir. Endoskopistin tecrübesizliği, zor kanülasyon, precut sfinkterotomiye bağlı sfinkter ödemi ve spazm, pankreatik kanal görüntülemesinde verilen kontrastın basınçlı uygulanması, sekonder pankreatik kanalları dolduracak şekilde kontrast maddenin verilmesi, pankreatit riskini artırır. Pankreatik kanala proflaktik stent takılması pankreatit riskini %13,1'den %5,8'e indirir (23,29).

İlaçlara Bağlı Pankreatit

Pankreatitli vakaların %2'sini ilaçlara bağlı pankreatit oluşturur. Genellikle hafif seyirli, kendini sınırlayıcı bir kliniğe neden olur. Çoğu vaka raporu şeklinde bildirimlerdir. İlaçların idiosenkrazik (aminosalisilatlar, sulfonamidler), direkt toksik etki (diüretikler vb) veya anjioödem yoluyla (ACE inhibitörleri) pankreatite neden olabileceği öne sürülmüştür (30).

Hiperkalsemi ve Primer Hiperparatiroidi

Tüm pankreatit vakalarının %0.5'inden sorumludur. Muhtemelen pankreatik kanalda kalsiyum depozisyonu veya tripsinojen aktivasyonu yoluyla pankreatite neden olmaktadır (31).

Otoimmun Pankreatit

Otaimmun pankreatit sıklıkla sarılıkla birlikte seyreden subakut bir tablodur. Pankreasta ödem, lokal kitle, proksimal pankreatik kanalda düzensiz daralma, dokuda IgG4 içeren lenfoplasmositik hücre infiltrasyonu ve serumda IgG4 artışı ile karakterizedir. Pankreas kanseri ile ayırıcı tanı yapılması gereklidir. Kortikosteroid tedavisine cevap verir (32).

Genetik Nedenler

Katyonik tripsinojen gen mutasyonu (PRSS1), serin proteaz inhibitör kazal tip 1 (SPINK1) ve kistik fibrozisgen mutasyonu (CFTR) genetik nedenlerdendir. Otozomal dominant ya da resesif olarak kalıtılabilir. Genetik nedenler, tripsinin prematür aktivasyonu ya da inaktive edilememesi veya pankreatik salgının yoğunlaşması yoluyla pankreatit yaparlar. Aşağıda sayılan kritelerden bir ya da daha fazlasını taşıyanlara genetik test yapılması önerilmektedir (33).

- Tekrarlayan akut pankreatit aile öyküsü, idiopatik kronik pankreatit ya da sebebi bilinmeyen çocukluk çağı pankreatiti,
- Pankreatit ilişkili mutasyonu olan aile öyküsü,
- İdiopatik tekrarlayanakut pankreatit.

Abdominal Travma

Pankreatik zedenlenme künt travmaların %0.2, penetran travmaların %1'inde görülür. Abdominal travmada pankreatik asit gelişebilir.

Postoperatif Pankreatit

Postoperatif pankreatit, geçici intraoperatif hipotansiyon, pankreatik manüplasyon, litotripsi ve yapılan medikasyonlar sonucu gelişebilir.

İnfeksiyonlar

Kabakulak, Coxsackie B akut pankreatite en sık neden olan infeksiyonlardır. Bunun yanı sıra hepatit B virüsü, sitomegalovirüs, insan bağışıklık yetmezlik virüsü, herpes simpleks virüsü, Mikoplazma, Salmonella, Leptospira, Legionella, Aspergillus, Ascaris, Toksoplazma da akut pankreatite neden olabilir (34).

Pankreas Divisium

Sağlıklı popülasyonun %7'sinde pankreas divisium saptanabilir. Organogenezis sırasındaki kaynaşma yetersizliği sonucu ortaya çıkar. Pankreatik salgının çoğu dorsal kanal yoluyla minör papilladan drene olur. Ventral kanal yoluyla majör papilladan ise sadece pankreas baş kısmının salgısı drene olur. Vakaların %95'inde pankreatit gelişmez iken, pankreatit gelişen vakalarda ise dorsal pankreatik kanalın proksimalinde darlık, distalinde dilatasyon saptanır. Bu nedenle pankreatik kanalda darlık olmayan pankreas divisiumları akut pankreatit nedeni olarak düşünmek tartışmalıdır (35).

Oddi Sfinkter Disfonksiyonu

Pankreatik Oddi sfinkter disfonksiyonu 3 tipe ayrılır. (a) Abdominal ağrı ile birlikte serum amilaz ya da lipazın normalin 1.5 katından fazla, (b) Pankreas baş kısmında kanalda 6 mm dilatasyon, (c) ERCP'de kontrast drenajının 9 dakikadan daha geç olması kriterlerinin üçünü de karşılayanlar Tip I, 1 veya 2 kriteri karşılayanlar Tip II, kriterlerden hiçbirini karşılamayan Tip III olarak tanımlanmıştır. Manometri yapıldığında Tip I'lerin %92'sinde Oddi sfinkter disfonksiyonu saptanırken, Tip 3'lere manometri yapıldığında bu oran sadece %35'tir (36).

2.2.1.3. PATOFİZYOLOJİ

Tartışmalı olmakla beraber araştırmacıların çoğu akut pankreatitin, tripsin akvitasyon regülasyonununbozulması sonucu geliştiğine inanmaktadırlar. Enzim aktivasyonu pankreas bezinde otosindirim ve inflamasyona neden olmaktadır. Asiner hücrelerdeki tripsin aktivasyonundan sonra elastaz, fosfolipaz A2, kompleman ve kinin yolakları da aktive olur. Ek olarak nötrofil, makrofaj ve lenfositlerden IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha salınımı olur. Ayrıca açığa çıkan serbest O2radikalleri de hasarın artmasına neden olur. Böylece başlangıçtaki tetikleyici faktöre bakılmaksızın inflamatuvar aktivasyon ve asiner zedelenmeye bağlı olarak pankreatik hasarın şiddeti belirlenir (37-40).

2.2.1.4. KLİNİK BULGULAR

Karın ağrısı ana semptomdur. Tipik olarak üst abdomende yaygın sırta vuran karın ağrısı olur. Ancak bazen sağ üst kadran, epigastrik bölge, nadiren de sol üst kadranda ağrı şeklinde görülebilir. Ağrı tipik olarak prodrom peryotsuz akut olarak başlar, birkaç gün yoğun olarak devam edebilir. Ağrı gıda alımı, özellikle de alkol alımı ile şiddetlenir. Biliyer pankreatitli hastalarda sağ üst kadran ağrısı olabilir. %90 vakada bulantı, kusma görülebilir.

2.2.1.5. FİZİK MUAYENE

Muayene bulguları hastalığın şiddetine göre değişir. Hafif hastalıkta minimal abdominal hassasiyet saptanır. Şiddetli hastalıkta ise abdominal hassasiyet ve defans olabilir. Peripankreatik inflamasyonun barsak anslarını etkilemesine bağlı olarak barsak peristaltik seslerinde azalma, epigastrik distansiyon olabilir. Pankreatik yataktaki sıvı sekestrasyonuna bağlı olarak taşikardi ve hafif hipotansiyon saptanabilir. %60 vakada infeksiyon olmadan hafif ateş görülebilir. Diyafrağmatik inflamasyon, plevral effüzyon nedeniyle yüzeyel ve hızlı solunum görülebilir.

Daha nadir olarak distal ekstremitelerde hassas subkutan nodüller, karın yan duvarında ‘Gray –Turner sign’ ve periumblikal bölgede ‘Cullen sign’ denilen ekimozlara rastlanır(41). Biliyer pankreatitlerde sarılık görülebilir.

2.2.1.6. LABORATUAR BULGULARI

Sistemik inflamatuvar yanıt olarak lökositoz genellikle vardır. İnsülin sekresyonunun azalması, glukagon sekresyonunun artmasından dolayı hafif hiperglisemi olabilir. AST, ALT hafif yükselebilir. ALT düzeyinin 150 IU/L üzerinde olması %95 olasılıkla biliyer pankreatiti telkin eder (42). Lipaz/amilaz oranı 2 üzerinde ise alkolik pankreatiti destekler. Serum lipaz düzeyi yüksek sensitivite ve spesifitesinden dolayı akut pankreatit tanısı için en yaygın kullanılan tanı testidir. Erken dönemde yükselir ve birkaç gün yüksek kalır. Akut pankreatit olmadan da böbrek yetmezliğinde 2 katına, intestinal inflamasyon ve perforasyonda 3 katına kadar lipaz yüksekliği olabilir.

Amilaz düzeyi de tanıda geleneksel olarak kullanılan standart testtir. Ancak tanıda sensitivitesi yüksek olmasına rağmen spesifitesi düşüktür. Makroamilazemi, gebelik, parotitis, böbrek yetmezliği, özofagus perforasyonunda da serum amilaz düzeyi yükselebilir. Serum amilaz düzeyi birkaç günde normale döndüğü için akut pankreatitin geç döneminde, hipertrigliseridemide, alkole bağlı kronik pankreatitin akut alevlenmelerinde tanı sensitivitesi azalır. Yine makroamilazemi durumunda da amilaz yüksekliği olmasına rağmen akut pankreatit olmayabilir.

2.2.1.7. RADYOLOJİK TETKİKLER

Direk batın grafisi; öncelikle ağrı yapan intestinal perforasyon gibi diğer hastalıkların ayırımında yardımcı olur. Ayrıca tansvers kolonda pankreatitte sekonder gelişen ödem nedeniyle kolon kesilme arazı, pankreas başında ödeme bağlı desenden duodenumda C-loop, eğer kese taşı kalsifiye ise safra kesesi lojunda taş imajı, pankreas lojunda kalsifikasyon, diyafragmada elevasyon, plevral effüzyon, sol akciğerde bazal atelektazi görülebilir (43).

Abdomen Ultrasonografi

Biliyer pankreatitli hastalarda safra taşlarını göstermede kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Kolesistolitiyazisi göstermede sensitivite %95 iken, koledokolitiyaziste bu oran %50'ye düşmektedir. Ultrasonografi (US)aynı zamanda pankreastaki ödem nedeniyle oluşan hipoekoik yapıyı ve bez büyümesini gösterebilir. Ancak vakaların %30'unda intestinal gaz nedeniyle yeterli görüntü kalitesi elde edilemez (44).

Abdominal Bilgisayarlı Tomografi

Kontrastlı tomografi pankreatitin şiddetini ve komplikasyonlarını tanımlamada oldukça kullanışlı bir yöntemdir (Tablo5). Dinamik bilgisayarlı tomografide (BT)'de nekrotik veya kanlaması kötü alanlar 50 HU daha az dansiteli alan olarak görülürler (45).

Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Magnetik rezonans görüntüleme kontrast alerjisi, nefropatisi durumlarında ya da gebelerde tercih edilebilir. MRCP biliyer pankreatitli hastalarda koledokolityazisi %90 sensitivite, %95 spesifite ile gösterebilir (46). Endoskopik US koledokolitiyazisi göstermede MRCP'den daha hassastır. ERCP ise daha çok terapötik amaçlı kullanılmaktadır.

Hastalığın Şiddetini Tayinde Klinik Belirleyiciler

Hastalığın şiddetinin belirlenmesi, hastanın yoğun bakım ya da serviste mi tedavi edileceğine acil müdahalenin gerekli olup olmadığına karar vermede yardımcıdır. Lökositoz, CRP ve yüksek tripsinojen aktive edici peptid düzeyi şiddetli hastalığı destekler. Ranson kriterleri %80 doğrulukla hafif ve şiddetli hastalığı ayırabilir. APACHE II ayrıntılı bir değerlendirme olmakla beraber uygulaması zor bir skorlama sistemidir. BT şiddet indeksi inflamasyon ve nekroz bulgularını içerir. Bir çalışmaya göre BT şiddet indeksi <3 ise morbidite %4 ve mortalite %0, >6 ise morbidite %92, mortalite %17 bulunmuştur. Bir başka çalışmaya göre BT şiddet indeksi >5 olanlarda <5 olanlara göre ölüm 8 kat, hastaneden yatış süresi 17 kat, nekrozektomi 10 kat daha fazladır (47).

Tablo-5: Pankreatit Hastalarında Kontrast ve Nonkontrast Bulgulara Göre BT Şiddet İndeksinin Tanımlanması

BT Şiddet İndeksi	Puan
1. Nonkontrast BT bulgularına göre akut pankreatit evresi	
A. Normal pankreas	0
B. Fokal veya diffüz (irregüler kontur ve nonhomojen parankim yapısını içeren)	1
C. B'deki bulgulara ek peripankreatik inflamasyon	2
D. C'deki bulgulara ek bir alanda sıvı koleksiyonu	3
E. C'deki bulgulara ek iki veya daha fazla alanda sıvı koleksiyonu ya da retroperitoneal gaz	4
2. Kontrastlı BT bulgularına göre nekrozun derecesi	
A. Pankreasta nekroz yok	0
B. Nekroz pankreasın 1/3'ü kadar bir alanda var	2
C. Nekroz pankreasın ½'si kadar bir alanda var	4
D. Nekroz pankreasın yarısından fazlasında var	6

2.2.1.8. TEDAVİ

Hemen hemen tüm akut pankreatitli hastalar özellikle de ilk atak geçiren hastalar spesifik nedenin saptanıp destek tedavisinin verilmesi ve hastalığın yönetimi için hastaneye yatırılmalıdır. Nadiren kronik pankreatitin akut hafif alevlenmeleri evde tedavi edilebilir. Organ yetmezliği bulguları olan hastalar yoğun bakımda izlenmelidir. Akut pankreatitte tedavinin 3 amacı; komplikasyonları önlemek, spesifik nedeni direkt tedavi, komplikasyon oluştu ise de erken tanıyıp agresif bir şekilde tedavi etmektir.

Akut pankreatitli hastalarda özellikle de şiddetli olanlarda inflamasyonun etkisiyle intravasküler mesafeden sıvı üçüncü boşluklara geçer. Oluşan hipovolemi klinik olarak hemokonsantrasyon, taşikardi, hipotansiyon, mukoz membranlarda kuruluk, oligüri ve cilt turgorunda azalma olarak kendini gösterir. Hipovolemi nedeniyle pankreatik perfüzyonun azalması pankreatik nekrozu artırabilir ve akut tubuler nekroza neden olabilir.

Öncesinde diabeti olmayan hastalarda orta düzeyde hiperglisemi olabilir, serum glikoz düzeyi takip edilmelidir. Özellikle şiddetli pankreatiti olan hastalarda hipokalsemi görülebilir. Akut pankreatitte analjezi temel tedavilerden biridir.

Pankreatik oksijenizasyon ve nekrozun yayılımının önlenmesi için O2 saturasyonunun %95 ve üzerinde olması gerekir. .

Hastalar başlangıçta pankreası dinlendirmek amacıyla ağızdan beslenmemelidir. Hafif ve orta şiddetli hastalar parenteral besleme yapmaksızın birkaç gün IV hidrasyonla tedavi edilebilirler. Çünkü birkaç gün içinde ağrı, abdominal distansiyon, bulantı, kusma kaybolur ve ardından oral beslenmeye geçilebilir. Başlangıçta sadece sıvı, sonraları tolere edildikçe katıya doğru ilerlenir. Diyet başlangıçta çoğunlukla karbonhidrat, biraz da protein içermelidir. Zamanla yağlar da diyete eklenir

Şiddetli pankreatiti olan hastalar inatçı ileus, karın ağrısı nedeniyle hastaneye yatışından sonraki günler boyunca oral beslenemezler. Bu hastalar pankreatik nekroz ve sistemik inflamatuvar cevabın artırdığı katabolizmanın neden olduğu doku hasarının onarımı için nutrisyonel destekten belirgin fayda görürler. Total parenteral nutrisyon (TPN) özellikle şiddetli pankreatiti olan hastalarda geleneksel olarak uygulanan beslenme tedavisidir.

Şiddetli pankreatitlerde spesifik bir infeksiyonun yokluğunda proflaktik antibiyotik verilmesi tartışmalı bir konudur (48,49). Amerikan Gastroenteroloji Derneği'nin kılavuzuna göre pankreatik infeksiyondan korunmak için proflaktik antibiyotik önerilmemektedir (50). Ancak pankreatik nekroz %30 ve daha fazla ise antibiyotik proflaksisi göz önünde bulundurulmalıdır. Seçilecek antibiyotiklerde pankreatik dokuya penetrasyonu iyi olan imipenem, 3. kuşak sefalosporinler ve piperasilin grubundan olmalıdır (51).

2.2.1.9. KOMPLİKASYONLAR

Pankreatik, peripankreatik ve sistemik olmak üzere üç grupta toplanabilir. Steril pankreatik nekroz, infekte pankreatik nekroz, kronik pankreatit, pankreatik pseudokist, pankreatik fistül, splenik ven trombozu, pankreatik asit, splenik arter, gastroduodenal arterde pseudoanevrizma, renal yetmezlik, hipokalsemi, yaygın yağ nekrozu adult respiratuvar distres sendromu gelişebilir.

2.2.1.10. PROGNOZ

Mortalite intertisyel pankreatitte %0, nekrotizan pankreatitte %10, infekte nekrozda %30'a kadar yükselmektedir. Mortalite ilk iki haftada genellikle sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ya da organ yetmezliği nedeniyle olurken iki hafta sonrasında sepsis ve komplikasyonlar nedeniyle olmaktadır. Kreatinin 2 md/dl üzerinde, plevral effüzyon, koma, yaşlı hasta, komorbid hastalıkta mortalite artar. Sonuç olarak görüldüğü üzere akut pankreatit tedavisi çoğunlukla destek ve komplikasyonların tedavisi şeklindedir. Önümüzdeki dönemde akut atak sırasında pankreatik nekrozun yayılımını azaltacak antiinflamatuvar mediatörler ve lokal pankreatik vazodilatörlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

2.2.2. KRONİK PANKREATİT

Kronik pankreatit (KrP); ekzokrin ve endokrin glandüler pankreatik parankimde, ilerleyici ve geri dönüşümsüz hasara neden olan ve fibrozisle sonuçlanan inflamatuvar bir süreçtir. Alkol tüketiminin fazla miktarlarda olduğu toplumlarda yapılan çalışmalarda yıllık insidansın 100.000'de 3- 9 arasında, prevalansın ise 100.000'de 26.4-28.5 arasında değiştiği bildirilmektedir.

2.2.2.1. Etyoloji

Kronik pankreatit, klinik olarak akut pankreatite çok benzediğinden ve değişik klinik prezantasyonlarla karşımıza çıktığından tanısı gecikmekte ve bazen de doğru tanı konulamamaktadır. Bu nedenle hastalığın gerçek prevalansı tam olarak bilinmemektedir (6,7). Japon çalışma grubu prevalansı kadınlarda 12/100.000, erkeklerde ise 45/100.000 olarak bildirmektedir (8). Tanı genellikle 35-55 yaşlar arasında konur. Çalışmaların çoğunda kronik alkol kullanımının olguların 2/3'ünden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Etyolojide genetik hastalıklar (örn. kistik fibrozis) ve anatomik defektler çocuklarda daha sık görülmektedir(52).

2.2.2.2. Patofizyoloji

Hastalığın karakteristik özellikleri: İnflamasyon, glandüler atrofi, duktal değişiklikler ve fibrozistir(53,54). Toksinler ve oksidatif stres akut pankreatit tablosunu ortaya çıkarmaktadır. Eğer bu etki devam ederse profibrotik hücre olan satellit hücrelerin erken veya geç faz inflamatuvar yanıtı meydana gelmektedir. Bu

durum kollajen birikimi, periasiner fibrozis ve kronik pankreatit ile sonuçlanmaktadır (7,52, 55,56).

İdiyopatik kronik pankreatit ile birlikte olan bazı genetik mutasyonlar tanımlanmıştır (7,52,56). Katyonik tripsinojen gen (proteaz serin 1 ya da PRSS1) mutasyonu, kistik fibrozis kondüktans regülatör gen mutasyonu, serin proteaz inhibitor kazai tip 1 (SPINK) gen mutasyonu bunlardan bazılarıdır (57,58,59,60,61).

Otoimmün pankreatit, tüm kronik pankreatit olgularının %5-6'sını oluşturur. Hastalık lenfositik infiltrasyon, fibrozis ve pankreatik disfonksiyon ile karakterizedir (62).

2.2.2.3. Klinik Bulgular

Hastalar tekrarlayan akut pankreatit atakları ile karşımıza çıkabilir. Bu durum kronik abdominal ağrı ile sonuçlanabilir (53). Ağrı oral alım ile artan, genellikle epigastriumdan sırta doğru yayılan ağrıdır ve öne doğru eğilmekle ağrının şiddetinde azalma olabilir. Bulantı ve kusma tabloya eşlik edebilir(54). Pankreatik yetersizlik ortaya çıkmış olan bazı hastalarda ağrının spontan olarak ortadan kalkması "pankreatik burn-out" (Pankreatik tükenme) teorisi ile açıklanır (7,63,64). Hastalar steatore, malabsorpsiyon, vitamin eksikliği (A, D, E, K, B12), diyabet ya da kilo kaybı nedeniyle başvurabilir (6,9,63,65). Hastaların %10-20'si ağrı olmadan yalnızca ekzokrin yetersizlik tablosunda karşımıza gelebilir (6,9)

2.2.2.4. Tanı

Laboratuar testleri

Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo-6: Kronik Pankreatitten Şüphelenilen Hastaya Tanı Koymada Faydalanılan Laboratuar Testleri*

Testler	**Yorum**
Kan Sayımı	İnfeksiyon ve/veya abse varlığında lökositoz
Serum Amilaz ve Lipaz	Kronik Pankreatit hastaları için nonspesifik yükseklikler
Total Bilirübin, ALP, AST,ALT	Striktür ya da kitle etkisiyle ortaya çıkan kanal obstrüksiyonu veya biliyer pankreatitte
Bozulmuş Açlık Glukozu	Pankreatik diyabetten şüphe duyulan hastalarda
Pankreatik Fonksiyon Testleri • Fekal yağ tayini • Fekal elastaz • Sekretin stimülasyon testi • Serum tripsinojen	MR ya da BT'nin normal olduğu erken dönemde kronik pankreati hastalarında kullanılabilir.
Lipid Paneli	Çok yüksek trigliserid değeri yükseklikleri kronik pankreatitin nedenlerindendir.
Kalsiyum	Primer hiperparatiroidi kronik pankreatit nedenlerindendir.
IgG4, ANA, Romatoid Faktör, Sedimentasyon	Otoimmunpankreatit tanısında yararlanılır.
*6,7,53,62,66-69 no'lu kaynaklardan alınmıştır.	

Görüntüleme Yöntemleri

a. Ayakta direkt karın grafisi

b. Kontrastlı abdomen tomografisi

c. Manyetik rezonans ve manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi

d. ERCP

e. Endoskopik ultrasonografi

2.2.2.5. Tedavi

Kronik pankreatit tedavisinde medikal, endoskopik ve cerrahi tedavi yöntemleri uygulanmaktadır.

1. Medikal Tedavi

a. Malabsorpsiyon tedavisi

b. Ağrı tedavisic. Antidepresan tedavi

d. Pankreatik enzimlere. Asit süpresyonu

e. Asit süpresyonu

f. Oktreotid

g. Antioksidan tedavi

2. Endoskopik Tedavi

3. Cerrahi Tedavi

2.2.2.6. Komplikasyonlar

Bu hastalarda mortalite ve morbidite sebepleri; kontrol altına alınamayan ağrı, diyabet gelişmesi ve progresyonu ve pankreas kanseridir (63). Hastaların birçoğunda tanıdan yaklaşık beş yıl sonra diyabet gelişmektedir (9,55,64). Psödokistlerin birçoğu asemptomatiktir fakat %25-30 oranında rüptür, infeksiyon, intrakistik kanama ve striktürlere bağlı obstrüksiyona neden olabilir (70). Nadiren splenik ven trombozuna bağlı portal hipertansiyon ve gastrik varisler görülebilir. Splenik arterde

psödoanevrizma meydana gelebilir. Akut pankreatit atakları pankreasta apse, nekroz, sepsis ve multiorgan yetmezliğine neden olabilir (67).

2.3. PANKREATİK STEATOZ

2.3.1. TANIM

Pankreatik steatoz (PS), yağ hücrelerinin pankreas dokusuna infiltrasyonu ile oluşan histopatolojik bir durumdur. Ektopik yağ infiltrasyonu, özellikle obezite ile ilişkili olan ve pankreasın yanı sıra karaciğer, kalp, böbrek, çizgili kaslar gibi birçok organda görülebilen bir patolojidir (71,72) Bu infiltrasyonun, mekanizması ve klinik önemi en iyi bilinen örneği karaciğerde meydana gelen non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve non-alkolik steatohepatit (NASH)' dir. Pankreatik steatozun klinik önemi ise henüz tam olarak bu kadar açık bir şekilde ortaya konulabilmiş değildir. Bununla birlikte, son yıllarda özellikle PS ve diyabet ilişkisine yönelik yapılan ciddi çalışmalar mevcuttur.

Pankreatik yağ infiltrasyonuyla ilgili 1920'lerden itibaren çeşitli araştırmalar yapılmış ve pankreatik lipomatozis, pankreatik steatoz, yağlı pankreas, lipomatöz pseudohipertrofi, non-alkolik yağlı pankreas hastalığı (NAFPD) gibi çeşitli isimlendirmeler ortaya konulmuştur (73-79). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda ise daha çok pankreatik steatoz veya yağlı pankreas terimleri kullanılmaktadır.

1920 yılında Schaefer pankreas ağırlığı ile vücut ağırlığı arasında doğru orantılı bir ilişki tespit etmiştir (80). 1933 yılında Ogilvie normal kilolu kadavralarda pankreatik steatoz oranını %9, obez kadavralarda ise %17 olarak bulmuştur (81). 1960 ve 1970'li yıllarda yapılan bazı çalışmalarda da pankreatik steatoz ile yaş, obezite ve tip 2 DM arasında ilişki tespit edilmiştir (82,83). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) görüntülemelerinin devreye girmesi ile de obezite ile pankreatik steatoz arasındaki ilişki daha net olarak ortaya konulmuştur (84).

2.3.2. FİZYOPATOLOJİ, ETİYOLOJİ VE KLİNİK

Dolaşımdaki yağ asitlerinin pankreas dokusuna birikimi ile pankreas parankimindeki adiposit düzeyi ve intrasellüler yağ hücresi miktarı artar (85). Yine adacık hücrelerinde de trigliserit miktarında artış meydana gelir. Bu yağ infiltrasyonu

sonucunda oluşan oksidatif stres altında meydana gelen lokal sitokinler inflamasyona ve organ disfonksiyonuna neden olur.

Pankreatik steatozun klinik olarak tespit edilebilen belirgin bir bulgu veya semptomu yoktur. Genellikle abdominal görüntüleme yöntemlerinde insidental olarak veya otopsi incelemelerinde histolojik olarak tespit edilir.

Pankreatik steatozun en önemli nedeni obezitedir (86-90). Obezite birçok organda olduğu gibi pankreasta da adiposit infiltrasyonuna neden olur (91). Yine yaş ile pankreatik steatoz arasında doğru orantılı bir ilişki gösterilmiştir (77,92). PS yapan nedenler tablo 7'de verilmiştir (Tablo-7) (93)

Tablo-7: Pankreatik Steatoz Nedenleri

Obezite
İleri Yaş
Malnürtisyon
Konjenital Anomaliler • Kistik Fibrozis • Shwachman-Diamond Sendromu • Johanson-Blizzard Sendromu • Heterozigot Karboksil Ester Lipaz Mutasyonu
Aşırı Demir Yükü • Hemokromatozis • Beta Talasemi Major Kan Transfüzyonu
İlaçlar • Steroid • Gemsitabin • Rosiglitazon
Virüsler • Reovisler • Hepatit B • HIV

Yapılan birçok çalışmada PS'un obezite, tip 2 DM, metabolik sendrom, NAFLD, NASH gibi hastalıklar ile ilişkisi olduğuna dair bulgular elde edilmiş olmakla birlikte obezite dışındaki diğer hastalıklarla arasında bir neden-sonuç ilişkisi olup olmadığı ve PS'un klinik önemi tam olarak ortaya konulamamıştır (93-96)

Obezite PS için en önemli risk faktörü ve etiyolojik nedendir. Bunun yanı sıra PS ile tip 2 DM arasında da anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Lipotoksisitenin beta hücre disfonksiyonuna yol açtığı bilinen bir durumdur (97). Hayvan modellerinde pankreas beta hücrelerindeki trigliserid aşırı yükünün lipotoksisite ve lipoapopitozise aracılık yaptığı gösterilmiştir (98). PS'da da artan pankreatik trigliserid düzeylerinin, beta hücrelerinde de trigliserid düzeyini arttırdığı ve disfonksiyona neden olduğu düşünülmektedir (95). Bir başka hipotez de intrapankreatik adipositlerin beta hücreleri üzerinde negatif parakrin etkisi olduğu yönündedir (93).

Wang ve ark. 8097 kişi ile yaptıkları geniş kapsamlı çalışmada PS ile tip 2 DM arasında bir ilişki tespit etmişlerdir (99). Yine Ou ve ark. 7464 katılımcının yer aldığı çalışmalarında diyabet ve prediyabet ile yağlı pankreas arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir (100). Hatta literatürde insülin rezistansı ile PS arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (101). Yine yapılan bazı çalışmalarda PS ile beta hücre disfonksiyonu arasında ilişki gösterilmiştir (102,103). Tüm bu çalışmaların yanı sıra, literatürde PS ile tip 2 DM arasında belirgin bir ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Saisho ve ark. yapmış oldukları çalışmalarında PS ile tip 2 DM arasında bir ilişki ortaya koyamamışlardır (92). Bu durumu destekleyen çalışmalar Van der Zijle ve ark. tarafından da ortaya konulmuş ve PS ile hiperglisemi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (104,105). Kühn ve ark. da PS'un diyabet ve prediyabetle ilişkisi olmadığını ortaya koyan bir çalışma yayınlamışlardır (106). Tüm bu çalışmaların sonucunda da bazı araştırmacılar PS'un beta hücre disfonksiyonuna yol açmadığı ve tip 2 DM etiyolojisinde rolü olmadığı kanaatine sahip olmuşlardır. Bu zamana kadar bahsedilen ve PS ile glukoz metabolizmasındaki bozukluklar arasındaki ilişkileri araştıran tüm çalışmaların kesitsel çalışmalar olması ve ortaya çıkan farklı bulgulara bağlı olarak gelişen görüş ayrılıkları, daha kapsamlı ve uzun zamanlı çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır. Bu kapsamda yakın zamanda yayınlanan

Yamazaki ve ark.'nın ortaya koyduğu kohort çalışmasında; başlangıçtaki kontrastsız BT taramalarında PS olup diyabeti olmayan hastaların 5 yıllık takiplerinde, diyabet gelişiminde anlamlı bir risk artışı olmadığı ve PS'un gelecekteki diyabet gelişimi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (107). Yine aynı çalışma, PS'un tip 2 DM etiyolojisinde direkt olarak rol almadığı ancak her iki durumun da obezitenin birer sonucu olarak birlikte görülme olasılığının yüksek olduğu görüşünü doğrulamaktadır.

Pankreatik steatoz ile sık birliktelik gösteren diğer iki durum da metabolik sendrom ve NAFLD'dir (72,94,108,109). Van Geenen ve ark. 80 postmortem hasta üzerinde yaptıkları histolojik incelemede PS ile NAFLD arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir (72). Yine Patel ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada, karaciğer biyopsisi ile NAFLD tanısı almış hastalarda, pankreastaki yağ oranı ile karaciğerdeki steatozun derecesinin pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (110). Lee ve ark. metabolik sendromlu hastaların %76.9'unda PS olduğunu göstermiştir (108). Ancak bu iki durumda da nedensel bir ilişkiden çok benzer etiyolojik faktörlere bağlı bir ilişki olduğu düşünülmektedir.

Yağ hücrelerinin pankreas asiner hücrelerinde birikimi ile ekzokrin pankreas yetmezliği geliştiğine dair bazı görüşler vardır (111). Ancak bu mekanizma tam olarak doğrulanabilmiş değildir. Bu konuyla ilgili az sayıda vaka sunumu şeklinde çalışmalar vardır ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca PS'un akut pankreatit, kronik pankreatit ve pankreas kanseri gelişimine yol açtığı; üstelik pankreas cerrahisi sonrası pankreatik fistül gelişim riskini arttırdığı yönünde bazı hipotezler mevcut olmakla birlikte bunlarla ilgili de çok daha geniş kapsamlı ve ciddi çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (93,108). Mathur ve ark. yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında 40 pankreatik adenokarsinomlu hastayı lenf nodu pozitif ve lenf nodu negatif olarak iki gruba ayırarak incelemişlerdir (112). Her iki grup da aralarında yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, komorbid hastalıklar, tümör boyutu ve rezeksiyon düzeyi açısından anlamlı bir farklılık olmayacak şekilde 20 hastadan oluşturulmuştur. Lenf nodu pozitif grupta pankreatik yağ düzeyi daha fazla, fibrozis düzeyi daha az ve ortalama yaşam süresi daha kısa olarak bulunmuştur. Bu çalışma ile pankreatik steatozun tümörün mikroçevresini değiştirdiği, yayılımı arttırdığı ve yaşam süresini kısalttığı sonucuna varılmıştır.

2.3.3. TANI

Pankreatik steatoz tanısında kullanılabilecek spesifik bir biyokimyasal belirteç bulunmamaktadır. Tanı görüntüleme yöntemleri veya histolojik inceleme ile konulur.

Ultrasonografi (USG) pankreatik steatoz tanısında en sık başvurulan yöntemdir. USG incelemede yağlı pankreas tipik olarak hiperekojen görülür (113,114). Ekojenite değerlendirilirken böbrek parankimi referans olarak alınır ve böbrekten daha yüksek pankreas ekojenitesi yağlanma olarak değerlendirilir (108). Ancak hem pankreasın lokalizasyonu hem de bu hastaların genellikle obez hastalar olması nedeniyle USG ile tespit zordur. Ayrıca pankreatik fibrozis de sonografik olarak hiperekojen bir görünüme neden olmaktadır (114). Pankreatik steatozun tespitinde BT ve MR daha yararlı tetkiklerdir.

Pankreatik steatoz kontrastlı veya kontrassız BT ile değerlendirilebilir. Yağlı pankreas BT'de parankim içine uzanan yağ dansiteleri ve buna sekonder pankreatik lobüllerin izole olarak seçilebilir hale gelmesi şeklinde görülebilir (115). Komplet yağlı pankreas ise adipoz doku ile eş dansitede hipodens olarak görülür (116). Yağlanma düzeyi Hounsfield Unit (HU) kullanılarak tespit edilebilir. Ancak pankreatik steatoz için belirlenmiş bir HU cut-off değeri olmadığı için dalak ile korelasyon sağlanarak, dalak parankimine göre negatif bir HU değeri bulunur.

Pankreatik steatozu saptamada en iyi görüntüleme yöntemi MR'dır (113,117). İnphase, out-of-phase gibi bazı MR teknikleri ile pankreas lipid ölçümü yapılabilir (118,119). T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda steatotik pankreas karaciğere göre daha parlak izlenirken; out-ofphase sekanslarda ise sinyal kaybı gözlenir. Short time inversion recovery (STIR) ağırlıklı sekanslarda da yağ tipik olarak sinyalsizdir (120). Magnetik rezonans spektroskopi (MRS) yöntemi ile ise non-invaziv olarak ektopik trigliserid düzeyi ölçülebilir (121). Ayrıca ERCP kullanımı ile ciddi pankreatik steatozun pankreatik karsinomu andıracak şekilde duktal obstruksiyon ile seyredebileceği gösterilmiştir (122).

Pankreatik steatozun tanısında şu an için altın standart yöntem histolojik değerlendirme olmakla birlikte, MRS ile de histolojik değerlendirmeye yakın

sonuçlar elde edilebilmektedir. Ulaşımı ve uygulaması daha kolay olan yöntemler içinde ise BT görüntüleme ön plana çıkmaktadır (123,124).

2.3.4. TEDAVİ

Pankreatik steatozun henüz etkinliği gösterilmiş spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Tedavi etiyolojik nedene yöneliktir. Obez hastalarda yaşam tarzı değişikliği, diyet ve egzersiz gibi kilo verdirici tedaviler etkili olabilir. Yine toksik ajanlara bağlı gelişen steatoz da tedavi yaklaşımı maruziyetin ortadan kaldırılmasıdır.

3. MATERYAL ve METOD

3.1. HASTA POPULASYONU

30279032-000-20916 Etik Kurul Numaralı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları Kliniğine 01/01/2016-01/01/2017 tarihleri arasında başvuran ve herhangi bir nedenle Batın Tomografisi çekilmiş hastalar retrospektif incelenerek alındı. Hastaların biyokimyasal parametreleri ile beraber Abdominal Bilgisayarlı Tomografilerinin radyolojik değerlendirilmesinde; hastalarda, Non-Alkolik Karaciğer Yağlanması ve Pankreas Yağlanması olup olmadığı incelendi. Bu çalışma retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Akut Batın tablosu, Son Dönem Böbrek Yetersizliği, Karaciğer Sirozu, Sepsis, Malignite ve Nöropsikiyatrik hastalar çalışma haricinde bırakıldı. Çalışmaya toplamda 110 hasta alındı. Biyokimyasal parametre olarak Açlık Plazma Glukozu (APG), Üre, Kreatinin, Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Laktat Dehidrogenaz (LDH), Alkalen Fosfataz (ALP), Gama-Glutamil Transferaz (GGT) , Amilaz, Lipaz, HbA1c, Total Protein, Albumin, C-reaktif Protein(CRP), Total Kolesterol, Trigliserid, HDL-Kolesterol (HDL-Kol), LDL-Kolesterol(LDL-Kol), Sodyum(Na), Potasyum(K), kalsiyum (Ca), Sedimantasyon, CA 19-9 parametrelerine Abbott Architect Analyzer System (IL, USA) cihazı kullanılarak bakıldı. Pankreatit geçiren hasta grubu; karın ağrısı, pankreas enzim yüksekliği ve görüntüleme bulgusu kriterlerinden en az ikisini bulunduran hastalar olarak kabul edildi, pankreatit geçirmeyen hasta grubu; yukardaki 3 kriterlerden 1 veya daha az bulunduran hastalar olarak kabul edildi. Pre-diyabetik hasta grubu; plazma glukoz düzeyinin normal değerden yüksek olduğu, diyabet tanı sınırlarına ulaşmadığı durumlar olarak, Diyabetik grup; diyabet tanı kriterlerini karşılayan hastalar olarak ve kontrol grubu ise Pre-diyabet ve Diyabet tanı kriterlerini karşılamayan hastalar olarak belirlenmiştir.

3.2. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ

BT (Bilgisayarlı Tomografi) çekimlerinin tamamı 64-dedektörlü Philips marka BT cihazı ile yapıldı (Brilliance; Philips Medikal Sistemleri, Cleveland, Ohio). Tüm çekimler rutin intravenöz kontrastlı Batın BT protokolüne göre yapıldı. (Aksiyel kontrastsız üst batın ve 60. saniye portal venöz fazda alınan tüm batın

kontrastlı BT). Çekim parametreleri; tüp voltajı, 120 kVp; tüp akımı 20 mAs; pitch, 0.671; rotasyon süresi, 0.5 s; kolimasyon, 64x0.625 mm; kesit kalınlığı, 5mm; rekonstrüksiyon aralığı, 4mm şeklindeydi. Görüntüler >5 yıllık deneyimi olan uzman radyolog tarafından INFINITT PACS versiyon 3.0.11.4 (INFINITT Healthcare Co., Ltd., Korea) kullanılarak prekontrast aksiyel kesitler üzerinde yapıldı.

Karaciğer, dalak ve pankreasın yağlı infiltrasyonu (steatosis) HU (Hounsfield Unit) ile ölçülen atenüasyon değeri ile belirlendi. Atenüasyon ölçümleri 0.5 cm2 eliptik ROI kullanılarak yapıldı. Karaciğer atenüasyonu sırasıyla sağ, sol ve kaudat loblardan yapılan ölçümlerin ortalaması, dalak atenüasyonu ise dalağın üst, orta ve alt bölümlerinden yapılan üç ölçümün ortalaması alınarak belirlendi. Ölçümler yapılırken kitle, kist, kalsifikasyon gibi ölçümü etkileyebilecek oluşumların ROI içine alınmamasına özen gösterildi. Pankreasa ait atenüasyon ölçümlerinde ise baş, gövde ve kuyruk bölgelerinin atenüasyonları önce ayrı ayrı yapılarak kaydedildi, ardından bu üç ölçümün ortalaması alınarak pankreasın atenüasyon değeri ayrı olarak kaydedildi. Pankreas atenüasyon ölçümleri yapılırken pankreatik vasküler yapıların dahil edilmemesine dikkat edildi. Ayrıca parsiyel volüm etkisine neden olmaması için periferik sınır alanlardan ölçüm yapılmamasına özen gösterildi. Karaciğer-dalak atenüasyon farkının 10 HU ve daha fazla olması durumunda karaciğerde steatoz var olarak kabul edildi. Pankreatik Yağlanma varlığı ise dalak referans alınarak Pankreas-Dalak atenüasyon farkının negatif HU değerlerinde olmasına göre belirlendi. NAPHD tanısı koymak için bir cut-off değeri çalışmamızda kontrol grubunun Pankreas-Dalak atenüasyon farkı HU medyan değerine göre hesaplandı. (Medyan:-7.00 HU). Pankreatikosteatoz olarak <–7 HU kabul edildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for social scienses) for Windows 16.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler de yüzde olarak ifade edildi. Dağılımları Kolmogorow-Smirnow testi ile değerlendirildi. İki grubun karşılaştırılmasında; normal dağılımdaki sayısal veriler Student T testi ile değerlendirildi, dağılımı normal olmayan sayısal verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Withney U testi kullanıldı.

Sayısal değişkenlerde ikiden fazla grup karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında One Way Anova testi, sağlanmadığında Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Alt grup analizleri parametrik testte Bonferroni düzeltmesine göre yorumlandı. Kategorik değişkenler ki kare testi ile değerlendirildi. İki sayısal veriyi karşılaştırmak için Pearson Spearman korelasyon testi kullanıldı. Univariate analizlerde sonlanım noktasına göre fark saptanan değişkenlerin [yaş, prediyabet ve Tip2 DM kontrole göre, hepatosteatoz varlığı ve pankreatikosteatoz varlığı] pankreatit gelişimi üzerine etkisini değerlendirmek için lojistik regresyon yapıldı. $p<0,05$ veya %95 güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

4. BULGULAR

Çalışmamız; pankreatit geçirmeyen 110 hasta, pankreatit geçiren 84 hasta olmak üzere toplam 194 hastadan olumaktadır. Çalışma gruplarının genel özellikleri ve biyokimyasal parametreleri Tablo 8'de gösterilmiştir. Pankreatit geçirmeyen grubun yaş ortalaması 61.16±14.36, pankreatit geçiren grubun 51,81 ± 17,73 olarak saptanmış olup istatiksel p değeri (<0.001) anlamlı bulunmuştur. Pankreatit geçiren hastalarda pre-diyabet ve tip2dm sıklığı pankreatit geçirmeyenlere göre yüksekti (p:0.003). Pankreatit geçirmeyenlerde AST ve ALT ortalamaları sırasıyla 26,68±32,02 ve 27,99±44,79, Pankreatit geçirenlerde sırasıyla 94,95±153,51 ve 82,15±126,25 saptanmış olup statiksel p değeri (sırasıyla <0.001 ve <0.001) anlamlı bulunmuştur. Pankreatit geçirmeyenlerde GGT ve ALP ortalamaları sırasıyla 44,20±114,84 ve 88,15±37,63, pankreatit geçirenlerde sırasıyla 152,97±228,51 ve 115,48±66,27 saptanmış olup istatiksel p değeri (sırasıyla <0.001 ve 0.001) anlamlı bulunmuştur. Pankreatit geçirmeyenlerde LDH ortalaması 185,76±36,47, pankreatit geçirenlerde 285,09±171,02 saptanmış olup istatiksel p değeri (<0.001) anlamlı bulunmuştur. Pankreatit geçirmeyenlerde Amilaz ve Lipaz ortalamaları sırasıyla 80,49±41,11 ve 33,16±40,82, pankreatit geçirenlerde sırasıyla 720,02±754,51 ve 1686,85±1809,72 saptanmış olup istatiksel p değeri (sırasıyla <0.001 ve <0.001) anlamlı bulunmuştur. Pankreatit geçirmeyenlerde Açlık Kan Şekeri ve HbA1C ortalamaları sırasıyla 109,65±39,34 ve 6,09±1,00, pankreatit geçirenlerde sırasıyla 152,96±75,47 ve 6,67±1,88 saptanmış olup istatiksel p değeri (sırasıyla <0.001 ve 0.035) anlamlı bulunmuştur. Pankreatit geçirmeyenlerde CA19.9 ortalaması 16,31±31,68, pankreatit geçirenlerde 38,78±59,72 saptanmış olup istatiksel p değeri (0.014) anlamlı bulunmuştur. Pankreatit geçirmeyenlerde CRP ortalaması 12,98±23,99, pankreatit geçirenlerde 43,52±62,10 saptanmış olup istatiksel p değeri (<0.001) anlamlı bulunmuştur. Pankreatit geçirmeyenlerde HDL ortalaması 46,60±12,39, pankreatit geçirenlerde 40,61±23,79 saptanmış olup istatiksel p değeri (0,027) anlamlı bulunmuştur. Pankreatit geçirmeyenlerde WBC ortalaması 6188±9265, pankreatit geçirenlerde 13559±6107 saptanmış olup istatiksel p değeri (<0,001) anlamlı bulunmuştur. Pankreatit geçirmeyenlerde Sedimentasyon ortalaması 29,96±25,31, pankreatit geçirenlerde 41,94±27,77 saptanmış olup istatiksel p değeri (0,006) anlamlı bulunmuştur. Na ve K ortalamaları pankreatit

geçirenlerde geçirmeyenlere göre istatiksel p değeri (sırasıyla <0.001 ve <0.001) anlamlı bulunmuştur. Diğer biyokimyasal parametreler istatiksel olarak farklılık göstermemiştir.

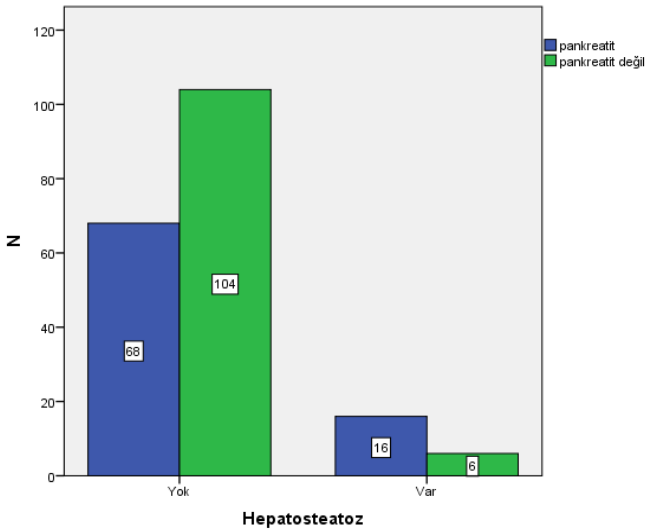
Tablo-8: Hastaların Genel Özellikleri Ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

	PANKREATİT DEĞİL	PANKREATİT	P DEĞERİ
CİNSİYET E/K	59/51	54/30	0,136
YAŞ	61,16 ± 14,36	51,81 ± 17,73	**<0,001**
Non-pre-DM	39(%35,5)	12(14,3%)	**0,003**
Prediyabet	43(%39,1)	48 (%57,1)	
Tip 2 DM	28 (25,5%)	24(28,6%)	
AST	26,68±32,02	94,95±153,51	**<0,001**
ALT	27,99±44,79	82,15±126,25	**<0,001**
GGT	44,20±114,84	152,97±228,51	**<0,001**
ALP	88,15±37,63	115,48±66,27	**0,001**
LDH	185,76±36,47	285,09±171,02	**<0,001**
AMİLAZ	80,49±41,11	720,02±754,51	**<0,001**
LİPAZ	33,16±40,82	1686,85±1809,72	**<0,001**
GLUKOZ	109,65±39,34	152,96±75,47	**<0,001**
HBA1C	6,09±1,00	6,67±1,88	**0,035**
CA19.9	16,31±31,68	38,78±59,72	**0,014**
CRP	12,98±23,99	43,52±62,10	**<0,001**
ALT/AST	1,21±0,57	1,39 ± 0,78	0,081
ÜRE	37,28±20,87	36,88±17,70	0,888
KREATİNİN	0,94±0,77	1,02±0,67	0,468
TOTAL PROTEİN	7,33±0,46	7,14±0,63	0,21
ALBUMİN	4,23±0,39	4,14±0,61	0,258
KOLESTEROL	198,58±46,18	183,03±98,96	0,200
TRİGLİSERİD	151,68±75,39	245,40±433,88	0,063
HDL	46,60±12,39	40,61±23,79	**0,027**
WBC	6188±9265	13559±6107	**<0,001**
PLT	246690±72612	256285±80583	0,386
HCT	40,36±4,68	39,99±5,87	0,623
HGB	13,51±1,82	13,74±2,23	0,434
SEDİMENTASYON	29,96±25,31	41,94±27,77	**0,006**
CA	9,45±0,61	9,31±0,60	0,109
NA	140,41±2,46	136,08±3,77	**<0,001**
K	4,53±0,42	4,19±0,512	**<0,001**

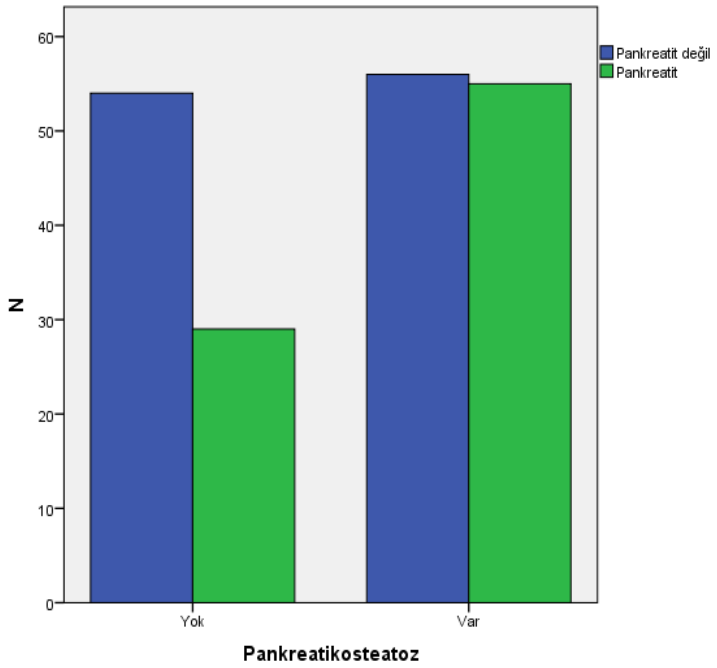
Tablo 9'da çalışma hastalarının Abdominal Bilgisayarlı Tomografi incelemesi ile karaciğer, pankreas ve dalak arasındki yağlanma dereceleri ölçüldü. Pankreatit geçiren hastalarda Karaciğer HU değerinin anlamlı olarak azaldığı saptandı (p: <0.001). pankreatit geçiren hasta grubunda karaciğer dalak arasındaki ortalama HU atenuasyon farkları istatiksel olarak anlamlı bulundu (p:<0.001) Gruplar arasında pankreas ve dalak arasındaki ortalama HU atenuasyon farkları istatiksel olarak anlamlı bulunmadı. Fakat pankreatit geçiren grupta pankreatik steatoz sıklığı daha fazla bulundu (p:0.042)

Tablo-9: Karaciğer, Pankreas ve Dalaktaki BT Atenuasyon Ölçümlerinin Hasta Grupları Arasında Karşılaştırılması

	PANKREATİT DEĞİL	PANKREATİT	P DEĞERİ
KCHU	53.19 ±9.10	46.74 ± 11.85	**<0.001**
PANK ORT	36,96± 11.71	36,20± 8,93	0,620
PANKREATİKOSTEATOZ ORT DALAK FARK	-10,25± 12,04	-10,36±9,14	0,943
Hepatosteatoz varlığı	6 (%5,5)	16 (19%)	**0,003**
HEPATOSTEATOZ KC DALAK FARK	5,98±9,27	0,18±11,94	**<0,001**
Pankreotikosteatoz varlığı	56(%50,9)	55 (%65,5)	**0,042**



Grafik-1: Pankreatitte Hepatosteatoz Varlığı



Grafik-2: Pankreatitte Pankreatikosteatoz Sıklığı

Tablo 10'da abdominal organların BT Atenuasyon ölçüm sonuçları ve pankreas yağlanması ile ilişkili faktörler arasındaki korelasyon bakılmıştır. Tablo 10'a göre Glukoz, HbA1C, Amilaz, Lipaz, Alt, Crp, Trigliserid ortalamaları Karaciğer HU ortalaması (Hepatosteatos) ile anlamlı olarak ilişkili olduğu görülmüştür (sırasıyla; p:0.005, p:0.010, p:0.018, p:0.009, p:0.025, p:011, p:0.002). Yine Tablo 10'a göre Yaş, Glukoz, HbA1C, ALP pankreas ortalama HU(pankreatik steatoz) değeri ile anlamlı olarak ilişkili görülmüştür (sırasıyla; p: <0.001, p:0.013, p:<0.001, p:0.003).

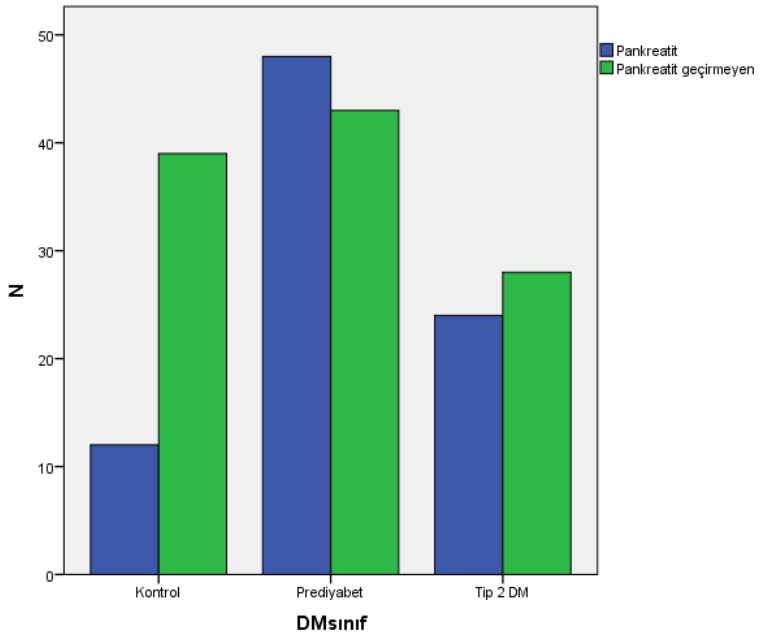
Tablo-10: Abdominal Organların BT Atenuasyon Ölçüm Sonuçları Ve Pankreas Yağlanması ile İlişkili Faktörler Arasındaki Korelasyon

		KCHU	PANK ORT HU	KC – Dalak ataneusyon farkı	Pankreas – Dalak ataneusyon farkı
yaş	Pearson Correlation r	,069	-,320**	,092	-,289**
	p	,336	**,000**	,202	**,000**
	N	194	194	194	194
glikoz	Pearson Correlation	-,199**	-,177*	-,116	-,090
	p	**,005**	**,013**	,109	,212
	N	194	194	194	194
hba1c	Pearson Correlation	-,205**	-,285**	-,115	-,196*
	p	**,010**	**,000**	,149	**,014**
	N	158	158	158	158
amilaz	Pearson Correlation	-,170*	-,030	-,127	,014
	p	**,018**	,683	,079	,845
	N	193	193	193	193
lipaz	Pearson Correlation	-,195**	-,068	-,141	-,016
	p	**,009**	,361	,058	,831
	N	180	180	180	180
alt	Pearson Correlation	-,161*	-,093	-,090	-,021
	p	**,025**	,197	,210	,773
	N	194	194	194	194
alp	Pearson Correlation	-,115	-,213**	-,051	-,145*
	p	,113	**,003**	,484	**,045**
	N	192	192	192	192
crp	Pearson Correlation	-,183*	,012	-,221**	-,028
	p	**,011**	,871	**,002**	,698
	N	191	191	191	191
kolesterol	Pearson Correlation	-,118	,087	-,160*	,041
	p	,110	,238	**,029**	,579
	N	186	186	186	186
trigliserid	Pearson Correlation	-,228**	,119	-,244**	,098
	p	**,002**	,106	**,001**	,182
	N	186	186	186	186
hdl	Pearson Correlation	-,121	,084	-,167*	,035
	p	,100	,252	**,023**	,633
	N	186	186	186	186

Çalışma hastalarının 51'i Kontrol, 91'i Prediyabetik, 52'si Tip2 Diyabetik grupta yer almaktadır. Hastaların Kontrol, Pre-diyabetik ve Tip2DM Hasta Gruplarına göre genel özellikleri ve biyokimyasal parametreleri Tablo 11'de gösterilmiştir. Hastaların Yaş ortalaması açısından incelendiğinde pre-diyabetik ve Tip2DM hastalarda anlamlı bulunmuştur(p:0.019). Çalışma grubundaki hastaların GGT, ALP, LDH, Glukoz, HbA1C, CRP, Üre, HDL, WBC, Sedimentasyon, Na ortalamaları prediyabetik-Tip2DM hasta gruplarında istatiksel p değeri anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; p:0.027, p:0.006, p:0.018, p:<0.001, p:<0.001, p:0.006, p:0.047, p:0,029, p:0,002, p:<0.001, p:0.004)

Tablo-11: Kontrol, Pre-diyabetik ve Tip2DM Hasta Gruplarna Göre Hastaların Genel Özelliklerinin Ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Kontrol	Prediyabet	Tip 2 Diyabet	P
CİNSİYET E/K	28/23	52/39	33/19	0,650
YAŞ	52,80±16,05	56,79±18,42	61,90±11,86	**0,019**
AST	26,49±15,14	63,41±99,97	72,88±160,55	0,066
ALT	25,80±18,11	63,69±113,71	55,15±94,28	0,063
GGT	37,62±50,68	98,89±191,63	131,30±229,48	**0,027**
ALP	81,18±19,20	102,24±55,21	114,85±67,75	**0,006**
LDH	193,98±45,39	228,70±89,74	265,13±204,86	**0,018**
AMİLAZ	246,45±431,77	430,96±676,73	329,98±538,84	0,187
LİPAZ	384,02±998,19	1005,37±1727,03	874,88±1368,35	0,063
GLUKOZ	92,35±6,77	116,43±20,91	184,73±93,42	**<0,001**
HBA1C	5,43±0,22	5,78±0,31	7,72±1,76	**<0,001**
CA19.9	23,13±47,59	19,92±22,82	31,40±64,88	0,421
CRP	15,22±32,60	22,94±37,91	43,26±66,36	**0,006**
ALT/AST	0,98±0,54	0,95±0,45	1,01±0,52	0,723
ÜRE	32,42±13,66	36,99±16,90	41,90±26,61	**0,047**
KREATİNİN	1,03±1,04	1,77±8,31	1,06±0,73	0,681
TOTAL PROTEİN	7,27±0,55	7,17±0,59	7,36±0,45	0,142
ALBUMİN	4,27±0,42	4,21±0,56	4,08±0,45	0,117
KOLESTEROL	204,98±67,41	187,09±64,58	188,37±90,58	0,366
TRİGLİSERİD	137,02±69,77	194,18±303,06	236,29±377,58	0,232
HDL	49,00±14,65	44,21±21,76	39,26±13,02	**0,029**
WBC	5794±5687	10144±6639	11559±12910	**0,002**
PLT	242078±78306	251989±66250	257442±89679	0,583
HCT	40,87±4,21	40,32±5,57	39,35±5,45	0,323
HGB	13,91±1,83	13,64±1,97	13,28±2,22	0,276
SEDİMENTASYON	25,46±19,21	31,15±23,22	50,62±33,20	**<0,001**
CA	9,43±0,44	9,35±0,67	9,40±0,61	0,770
NA	139,49±3,28	138,79±3,47	137,13±4,33	**0,004**
K	4,42±0,43	4,30±0,46	4,49±0,58	0,064



Grafik-3: Pankreatitde Diyabet Sıklığı

Tablo-12: Kontrol-Prediyabetik-Tip2DM Hasta Gruplarına Göre Hastaların Pankreatit Geçirme Sıklığı Karşılaştırılması

	Pankreatit	Pankreatit geçirmemiş	P
Kontrol	12(14,3%)	39(35,5%)	0,003
Prediyabet	48 (57,1%)	43(39,1%)	
Tip 2DM	24(28,6%)	28 (25,5%)	

Gruplar 2 li olarak karşılaştırıldığında:

Kontrol – prediyabet pankreatit gelişimi açısından karşılaştırıldığında p<0,001.

Kontrol – Tip 2 DM pankreatit gelişimi açısından karşılaştırıldığında p=0,016

Tip 2 DM – prediyabet pankreatit gelişimi açısından karşılaştırıldığında p=0,448

Tablo-13: Pankreatit gelişme riski üzerine belirlenen faktörlerin etkisinin regresyon analizi ile değerlendirilmesi

		Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
Step 1[a]	Yaş	,000	,951	,930	,973
	Çalışma gurubu (Kontrol, Prediyabet ve Tip 2 DM)	,001			
	Çalışma gurubu (Kontrol, Prediyabet)	,000	5,335	2,188	13,009
	Çalışma gurubu (Kontrol,Tip 2 DM)	,001	5,523	2,059	14,817
	Hepatosteatoz (varlığı)	,020	3,741	1,233	11,347
	Pankreatikosteatoz (varlığı)	,022	2,244	1,126	4,472
	Constant	,000	17,413		

Univariate analizlerde sonlanım noktasına göre fark saptanan değişkenlerden oluşturulan regresyon modelinin [yaş, prediyabet ve Tip2DM kontrole göre, hepatosteatoz varlığı ve pankreatikosteatoz varlığı] pankreatit gelişimi üzerine etkisi incelendiğinde Backward Stepwise metoduna göre genç yaş ($p<0,001$ OR=0,951), Prediyabet olma ($p<0,001$ OR=5,335), Tip 2 DM olma ($p=0,001$ OR=5,523), Hepatosteatoz varlığı ($p=0,020$ OR=3,741) ve pankreatikosteatoz varlığı ($p=0,022$ OR=2,244) en etkili risk faktörleri olarak saptandı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda A.pankreatit tanısı olan hastalarda prediyabet ve aşikar diyabet kontrole göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Tip 2 diyabet ve prediyabetin akut pankreatit ile yakından ilişkili olduğu görüldü. Diyabetin akut pankreatit riskini 5,5 kat, prediyabetin de 5.3 kat artırdığı saptandı. Diyabet, obezite ve metabolik sendrom akut pankreatit için risk faktörleridir. Esasen metabolik parametreler pro-inflamatuar bir süreç ile ilişkili olup akut pankreatit gelişimine zemin hazırlar(125). Bozulmuş açlık glukozu, prediyabet ve tip 2 diyabet metabolik sendromun majör kriterlerindendir. Temel patoloji insülin direncidir. Metabolik sendrom ve obezite akut pankreatit gelişimi ve seyri ile yakından ilişkilidir (126.) Bu çalışmada yaş, akut pankreatit ile yakından ilişkili saptandı. A.pankreatit geçiren hastalarda kontrole göre yaş, istatistiksel anlamlı olarak düşük görüldü. Literatüre göre 4. Ve 5. Dekadlarda A. Pankreatit daha sık olarak gelişebilmektedir.(127). Çalışmamızada hem yağlı pankreas hem de yağlı karaciğer hastalığı olanlarda a.pankreatit gelişimi anlamlı şekilde yüksek oranda saptandı. Yağlı karaciğer hastalığı, a.pankreatitli hasta grubunun % 19 unda kontrol gurubunda ise % 5,5 oranında görüldü (p:0.003). Pankreas dalak farkının hesaplanan mediyan (-7 HU, min: -50,70, max:11,00) değerine göre tanımladığımız yağlı pankreas hastalığı A. Pankreatitli hasta grubunda %65.5, kontrol gurubunda ise % 50.9 oranında saptandı (p:0.042). Hem yağlı karaciğer hem de yağlı pankreas a.pankreatitli hastalarda istatistiksel anlamlı olarak yüksek görüldü. Yağlı pankreas ve yağlı karaciğer hastalığı birbirleri ile ilişkilidir. (128). Pankreasta gelişen yağlanma, pankreatit gelişiminde anahtar bir rol oynamaktadır (129) Weng ve arkadaşları, yağlı pankreas ve yağlı karaciğer oluşumunun yaş, obezite ve diyabet ile bağımsız olarak arttığını bildirmişlerdir(130). Rossi ve arkadaşları, viseral obezitenin yağlı pankreas ve karaciğerde temel belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (131). Pankreas ve karaciğerdeki yağlanma ve adipoz dokudaki artış düşük dereceli lokal inflamasyona sebep olmaktadır. Adipoz dokudan inflamatuar sitokinler (TNF-alfa, IL-6, monosit kemotaktik faktör-1) ile lokal makrofajlar ve TGF-beta salınımı ile de fibroblastalar uyarılmaktadır. (132,133,134) Bu süreç pankreas yağlanmasındaki ilerleme sonucu a.pankreatit gelişimine eğilimi artırmaktadır. Çalışmamızda, regresyon analizine göre, akut pankreatit riskini non alkolik yağlı pankreas hastalığı 2.2 kat, yağlı karaciğer

hastalığı da 3.7 kat yüksek saptandı. Non alkolik yağlı pankreas ve karaciğer hastalığı a.pankreatit için risk faktörleridir. Bazı yayınlarda, non alkolik pankreas yağlanmasının a.pankreatit gelişimine, pankreasın endokrin ve egzokrin disfonksiyonuna yol açtığı ortaya konulmuştur. Non alkolik pankreas yağlanması a.pankreatit gelişmiş hastalarda prognostik bir öneme sahiptir. (135,136.) Obez hastalarda pankreatik steatozun, akut pankreatit gelişimi sırasında inflamasyonu artırarak daha ciddi parankim hasarına neden olduğu gösterilmiştir (137,138). Çalışmamızı sınırlandıran bir özellik, tüm hastaların antropometrik ölçümlerinin olmamasıydı. Bu çalışma retrospektif olduğu için tüm beden ölçümlerine e ulaşılamadı.

6. SONUÇ

Sonuç olarak hem non alkolik pankreas hem de karaciğer yağlanması a.pankreatit gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Diyabet ve prediyabetin de a.pankreatit için bağımsız risk faktörleri olduğu görüldü. Çalışmamızda, regresyon analizine göre, akut pankreatit riskini non alkolik yağlı pankreas hastalığı 2.2 kat, yağlı karaciğer hastalığı da 3.7 kat yüksek saptandı.

7. KAYNAKLAR

1- Sarles H. Pancreatitis symposium. Basel SK, Marseille 1963.

2- Vege SS, Yadav D, Chari ST. Pancreatitis. In: GI Epidemiology, 1st ed, Talley NJ, Locke GR, Saito YA (Eds), Blackwell Publishing, Malden, MA 2007.

3- Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, Imrie C, Tandon R, Working Party of the Program Commitee of the Bangkok World Congress of Gastroenterology 2002. Guidelines for the management of acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2002;17 Suppl:S15.

4- Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Sica GT, Banks PA. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? Int J Pancreatol. 2000;28(2):91.

5- Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. Br J Surg. 2001;88(7):975.

6- Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. N Engl J Med 1995; 332: 1482-90.

7- Ahmed SA, Wray C, Rilo HL, Choe KA, Gelrud A, Howington JA, et al. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges. Curr Probl Surg 2006; 43: 127-238.

8- Lin Y, Tamakoshi A, Matsuno S, Takeda K, Hayakawa T, Kitagawa M, et al. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2000; 35: 176-8.

9- Chen WX, Zhang WF, Li B, Lin HJ, Zhang X, Chen HT, et al. Clinical manifestations of patients with chronic pancreatitis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2006; 5: 133-7.

10- DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, T.V.İ.K., *TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ*

TANI, TEDAVİ VE İZLEM KLAVUZU-2018. 10. Baskı: Mayıs 2018 (Güncelleşmiş Baskı),2018.

11- Wild, S., et al., *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. Diabetes Care, 2004. **27**(5):p. 1047-53

12- Sarah Wild, M.B., PHD1, Gojka Roglic, MD2, Anders Green, MD, PHD, DR MED SCI3, Richard Sicree, MBBS, MPH4 and Hilary King, MD, DSC2, *Global preavalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. Diabetes Care, 2004. **27**(5):p. 1047-1053

13- Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and it's complications: Estimates and projections to the year 2010. Diabetic Medicine, 1997;**14**(Supplement 5):7-85,1997.

14- Alisi, A., G. Carpino, and V. Nobili, *Paediatric nonalcoholic fatty liver disease*. Current opinion in gastroenterology, 2013. **29(**3): p.279-284.

15- Fintini, D., et al., *Early left ventricular abnormality dysfunction in obese children affected by NAFLD.* Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2014. **24**(1): p. 72-74.

16- ASSOCIATION, A.D., *STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES*-. Diabetes Care 2018. 41.

17- Leete, P., et al., *The Effect of Age on the Progression and Severity of Type 1 Diabetes: Potential Effects on Disease Mechanisms*. Curr Diab Rep, 2018. **18**(11):p.115.

18- Anamarija Lončar1 K.B., Tomislav Bulum2, Lea Duvnjak1,2, *THE EFFECT OF GLP-1 ANALOGUES ON LIPID PROFILE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENS - A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY*. Diabetologia Cratica. **44;2**: p. 49-54.

19- Harris, M.I., *Epidemiological correlates of NIDDM in Hispanics, whites, and blacks in the U.S. population*. Diabetes Care, 1991. **14(**7): p. 639-48.

20- Bernard C. Leçons de physiologie experimentale. Paris. Bailliere 1856; 2: 278.

21- Opie EL. The relation of cholelithiasis to disease of the pancreas and to fat necrosis. John Hopkins Hosp Bull 1901; 12: 19-21.

22- Vege SS, Yadav D, Chari ST, et al. Pancreatitis. In: GI epidemiology, 1st ed, Talley NJ, Locke GR, Saito YA (Eds), Blackwell Publishing, Malden, MA 2007.

23- Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. Med Clin North Am 2008; 92: 889-923, ix-x.

24- Riela A, Zinsmeister AR, Melton LJ, et al. Etiology, incidence and survival of acute pancreatitis in Olmsted Country, Minnesota. Gastroenterology 1991; 100: A296

25- Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, et al. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. Mayo Clin Proc 1998; 63: 466-73.

26- Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. N Engl J Med 1994; 330: 1198-210.

27- Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the US. Arch Intern Med 2008; 168: 649-56.

28- Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assesment of hyperlipidemic pancreatitis. Am J Gastroenterol 1995; 90: 2134-9.

29- Cooper ST, Slivka A. Incidence, risk factor, and prevention of post-ERCP pancreatitis. Gastroenterol Clin Nort Am 2007; 36: 259-76.

30- Badalov N, Baradarian R, Iswara K, et al. Drug induced acute pancreatitis: an evidence-based review. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 648-61.

31- Mithofer K, Fernandez-del Castillo C, Frick TW, et al. Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. Gastroenterology 1995; 109: 239-46.

32- Krasinkas AM, Raina A, Khalid A, et al. Autoimmun pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 2007; 36: 239-57.

33- Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC; Consensus Committees of the European Registry of Hereditary Pancreatic Diseases, Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group, International Association of Pancreatology. Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues. Pancreatology 2001; 1: 405-15.

34- Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. Pancreas 1996; 13: 356-71.

35- Lans JI, Geenen JE, Johanson JF, Hogan WJ. Endoscopic therapy in patients with pancreas divisium and acute pancreatitis: a prospective, randomized, controlled trial. Gastrointest Endosc 1992; 38: 430-4.

36- Sherman S, Troiano FP, Hawes RH, et al. Frequency of abdominal sphincter of Oddi manometry compared with the clinical suspicion of sphincter of Oddi dysfunction. Am J Gastroenterol 1991; 86: 586-90.

37- 19. Steer, ML. Pathogenesis of acute pancreatitis. Digestion 1997; 58 (Suppl 1): 46-9.

38- Sweiry JH, Mann GE. Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis.Scand J Gastroenterol Suppl 1996; 219: 10-5.

39- Halangk W, Lerch MM, Brandt-Nedelev B, et al. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis.J Clin Invest 2000; 106: 773-81.

40- Prinz RA. Mechanisms of acute pancreatitis. Vascular etiology. Int J Pancreatol 1991; 9: 31-8.

41- Meyers MA, Feldberg MA, Oliphant M. Grey Turner's sign and Cullun's sign in acute pancreatitis. Gastrointest Radiol 1989; 14: 31-7.

42- Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with labratory parameters: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 1994; 89: 1863-6.

43- Davis S, Parbhoo SP, Gibson MJ. The plain abdominal radiograph in acute pancreatitis. Clin Radiol 1980; 31: 87-93.

44- Bennett GL, Hann LE. Pancreatic ultrasonography. Surg Clin North Am 2001; 81: 259-81.

45- Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. Radiology 1990; 174: 331-6.

46- McMahon CJ. The relative roles of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and endoscopic ultrasound in diagnosis of common bile duct calculi: a critically appraised topic Abdominal imaging 2008; 33: 6-9.

47- Papachristou GI, Clermonth G, Sharma A, et al. Risk and markers of severe acute pancretitis. Gastroenterol Clin North Am 2007; 36: 277-96.

48- Isenmann R, Runzi M, Kron M, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. Gastroenterology 2004; 126: 997-1004.

49- Charbonney E, Nathens AB. Severe acute pancreatitis: A review. Surg Infect (Larchmt) 2008; 9: 573-8.

50- Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practise guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2379-400.

51- Forsmark CE, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. Gastroenterology 2007; 132: 2022-44.

52- Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001; 120: 682-707.

53- Nair RJ, Lawler L, Miller MR. Chronic pancreatitis. American Family Physician 2007; 11: 1679-88.

54- Gupta V, Toskes P. Diagnosis and management of chronic pancreatitis. Postgrad Med J 2005; 81: 491-7.

55- Schneider A, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: a model for inflammatory diseases of the pancreas. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002; 16: 347-63.

56- Keiles S, Kammesheidt A. Identification of CFTR, PRSS1, and SPINK1 mutations in 381 patients with pancreatitis. Pancreas 2006; 33: 221-7.

57- Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet 1996; 14: 141-5.

58- Whitcomb DC. Genetic predispositions to acute and chronic pancreatitis. Med Clin North Am 2000; 84: 531-47.

59- Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. N Engl J Med 1998; 339: 653-8.

60- Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. N Engl J Med 1998; 339: 645-52.

61- Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. Nat Genet 2000; 25: 213-6.

62- Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. N Engl J Med 2006; 355: 2670-6.

63- Warshaw AL, Banks PA, Fernàndez-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. Gastroenterology 1998; 115: 765-76.

64- Malka D, Hamel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet P, et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. Gastroenterology 2000; 119: 1324-32.

65- Haaber AB, Rosenfalck AM, Hansen B, Hilsted J, Larsen S. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with

chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. Int J Pancreatol 2000; 27: 21-7.

66- Chase CW, Barker DE, Russell WL, Burns RP. Serum amylase and lipase in the evaluation of acute abdominal pain. Am Surg 1996; 62: 1028-33.

67- Munoz A, Katerndahl DA. Diagnosis and management of acute pancreatitis. Am Fam Physician 2000; 62: 164-74.

68- Somogyi L, Ross SO, Cintron M, Toskes PP. Comparison of biologic porcine secretin, synthetic porcine secretin,and synthetic human secretin in pancreatic function testing. Pancreas 2003; 27: 230-4.

69- Keim V, Teich N, Moessner J. Clinical value of a new fecal elastase test for detection of chronic pancreatitis. Clin Lab 2003; 49: 209-15.

70- Makary MA, Duncan MD, Harmon JW, Freeswick PD, Bender JS, Bohlman M, et al. The role of magnetic resonance cholangiography in the management of patients with gallstone pancreatitis. Ann Surg 2005; 241: 119-24.

71- Van Herpen, N. A. & Schrauwen-Hinderling, V. B. Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity. Physiol. Behav. 94, 231–241 (2008).

72- Van Geenen, E. J. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. Pancreas 39, 1185–1190 (2010).

73- Olsen, T. S. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. Acta Pathol. Microbiol. Scand. A 86a, 367–373 (1978).

74- Wilson, J. S., Somer, J. B. & Pirola, R. C. Chronic ethanol feeding causes accumulation of serum cholesterol in rat pancreas. Exp. Mol. Pathol. 41, 289–297 (1984).

75- Altinel, D. et al. Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas: a clinicopathologically distinct entity. Pancreas 39, 392–397 (2010).

76- Larsen, M. O. et al. Beta-cell function and islet morphology in normal, obese, and obese betacell mass-reduced Gottingen minipigs. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 288, E412–E421 (2005).

77- Mathur, A. et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease. HPB (Oxford) 9, 312–318 (2007).

78- Patel, S., Bellon, E. M., Haaga, J. & Park, C. H. Fat replacement of the exocrine pancreas. AJR Am. J. Roentgenol. 135, 843–845 (1980).

79- Winston, C. B., Mitchell, D. G., Outwater, E. K. & Ehrlich, S. M. Pancreatic signal intensity on T1weighted fat saturation MR images: clinical correlation. J. Magn. Reson. Imaging 5, 267–271 (1995).

80- Schaefer JH. The normal weight of the pancreas in the adult human being: a biometric study. Anat Rec.1926;32:119–32

81- Ogilvie, R. The island of langerhans in 19 cases of obesity. J. Pathol. 37, 473–481 (1933).

82- Olsen TS. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. Acta Microbiol Scand Sect A. 1978;86:367–73.

83- Walters MN. Adipose atrophy of the exocrine pancreas. J Pathol Bact. 1966;92:547–57.

84- Mathur A. Nonalcoholic fatty pancreas disease. HPB (Oxford). 2007; 9(4) : 312-318

85- Pinnick, K. E. et al. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. Obesity (Silver Spring) 16,522-530 (2008).

86- Fraulob, J. C., Ogg-Diamantino, R., Fernandes-Santos, C., Aguila, M. B. & Mandarim-de-Lacerda, C. A. A mouse model of metabolic syndrome: insulin resistance, fatty liver and non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) in C57BL/6 mice fed a high fat diet. J. Clin. Biochem. Nutr. 46, 212–223 (2010).

87- Gaujoux, S. et al. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. Surgery 148, 15–23 (2010).

88- Heni, M. et al. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. Diabetes Metab. Res. Rev. 26, 200–205 (2010).

89- Rosso, E. et al. The role of "fatty pancreas" and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. J. Gastrointest. Surg. 13, 1845–1851 (2009).

90- Zyromski, N. J. et al. Nuclear magnetic resonance spectroscopy-based metabolomics of the fatty pancreas: implicating fat in pancreatic pathology. Pancreatology 9, 410–419 (2009).

91- Pinnick, K. E. et al. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. Obesity (Silver Spring) 16, 522–530 (2008).

92- Saisho, Y. et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. Clin. Anat. 20, 933–942 (2007).

93- Smits MM and Van Geenen EJM. The clinical significance of pancreatic steatosis. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.8,169-177 (2011).

94- Zhou J. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population.

95- Lee Y. Pancreatic steatosis: harbinger of type 2 diabetes in obese rodents. İnternational Journal of Obesity (2010) 34, 396-400.

96- Van Geenen EJ. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. Pancreas. 2010 Nov; 39(8):1185-90.

97- Van Raalte, D. H., van der Zijl, N. J. & Diamant, M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 13, 478–485 (2010).

98- Lee, Y. et al. β-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-β-cell relationships. Proc. Natl Acad. Sci. USA 91, 10878–10882 (1994).

99- Wang CY, Ou HY, Chen MF, Chang TC, Chang CJ. Enigmatic ectopic fat: prevalence of non-alcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. J Am Heart Assoc 2014;3:e000297

100- Ou HY, Wang CY, Yang YC, Chen MF, Chang CJ. The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes. PLoS One 2013; 8:e62561

101- Wong VW, Wong GL, Yeung DK, et al. Fatty pancreas, insulinresistance, andb-cellfunction: a population study using fat-water magnetic resonance imaging. Am J Gastroenterol 2014; 109:589–597

102- Heni M, Machann J, StaigerH, et al. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. Diabetes Metab Res Rev 2010;26:200–205

103- Yokota K, Fukushima M, Takahashi Y, Igaki N, Seino S. Insulin secretion and computed tomography values of the pancreas in the early stage of the development of diabetes. J Diabetes Investig 2012;3:371–376

104- Van Raalte, D. H., van der Zijl, N. J. & Diamant, M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 13, 478–485 (2010).

105- Van der Zijl, N. J. et al. Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on β-cell function in individuals with impaired glucose metabolism. J. Clin. Endocrinol. Metab. doi:10.1210/jc.2010–1722.

106- Kuhn JP, Berthold F, Mayerle J, et al. Pancreaticsteatosisdemonstratedat MR imaging in the general population: clinical relevance. Radiology 2015;276:129–136

107- Yamazaki H. Lack of independent association between fatty pancreas and incidence of typer 2 diabetes mellitus:5-year Japanese cohort study. Diabetes Care July 15,2016.

108- Lee, J. S. et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. World J. Gastroenterol. 15, 1869–1875 (2009).

109- Sepe PS,Ohri A,Sanaka S, Berzin TM, Sekhon S, et al. (2011) A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. Gastrointest Endosc 73:987-993

110- Patel NS, Peterson MR, Brenner DA, Heba E, Sirlin C, Loomba R. Association between novel MRI-estimated pancreatic fat and liver histology-determined steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37:630-9.

111- Cnop, M., Hannaert, J. C., Hoorens, A., Eizirik, D. L. & Pipeleers, D. G. Inverse relationship between cytotoxicity of free fatty acids in pancreatic islet cells and cellular triglyceride accumulation. Diabetes 50, 1771–1777 (2001).

112- Mathur A, Zyromski NJ, Pitt HA, Al-Azzawi H, Walker JJ, Saxena R, Lillemoe KD. Pankreatic steatosis promotes dissemination and lethality of pancreatic cancer. J Am Coll Surg 2009; 208:989-94.

113- Al-Haddad, M. et al. Risk factors for hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case-control study. Pancreas 38, 672–675 (2009).

114- Schneider, K., Harms, K. & Fendel, H. The increased echogenicity of the pancreas in infants and children: the white pancreas. Eur. J. Pediatr. 146, 508–511 (1987).

115- Katz, D. S. et al. Using CT to reveal fat- containing abnormalities of the pancreas. AJR Am. J. Roentgenol. 172, 393–396 (1999).

116- Lozano, M. et al. Lipomatosis of the pancreas: an unusual cause of massive steatorrhea. Pancreas 3, 580–582 (1988).

117- Raffaele Pezzilli, Lucia Calculli. Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus?. World J Diabetes 2014 August 15; 5(4): 415-419

118- Schwenzer, N. F. et al. Quantification of pancreatic lipomatosis and liver steatosis by MRI: comparison of in/opposed-phase and spectral-spatial excitation techniques. Invest. Radiol. 43, 330–337 (2008).

119- Kovanlikaya, A. et al. Obesity and fat quantification in lean tissues using three-point Dixon MR imaging. Pediatr. Radiol. 35, 601–607 (2005).

120- Kim, H. J. et al. Focal fatty replacement of the pancreas: usefulness of chemical shift MRI. AJR Am. J. Roentgenol. 188, 429–432 (2007).

121- Lingvay, I. et al. Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans. J. Clin. Endocrinol. Metab. 94, 4070–4076 (2009).

122- Kim, K. H. et al. Endoscopic retrograde pancreatographic findings of pancreatic lipomatosis. J. Korean Med. Sci. 14, 578–581 (1999).

123- Feigelson, J. et al. Imaging changes in the pancreas in cystic fibrosis: a retrospective evaluation of 55 cases seen over a period of 9 years. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 30, 145–151 (2000).

124- Lin, w. C., Chen, J. H., Lin, C. H. & Shen, w. C. Rapidly progressive pancreatic lipomatosis in a young adult patient with transfusion-dependent myelodysplastic syndrome. J. Formos. Med. Assoc. 106, 676–679 (2007).

125- Di Ciaula A, Portincasa P. Fat, epigenome and pancreatic diseases. Interplay and common pathways from a toxic and obesogenic environment. Eur J Intern Med. 2014;25:865–873).

126- Taguchi M, Kubo T, Yamamoto M, Muramatsu K, Yasunaga H, Horiguchi H, Fujimori K, Matsuda S, Fushimi K, Harada M. Body mass index influences the outcome of acute pancreatitis: an analysis based on the Japanese administrative database. Pancreas. 2014;43:863–866., *Blomgren

KB, Sundström A, Steineck G, Wiholm BE. Obesity and treatment of diabetes with glyburide may both be risk factors for acute pancreatitis. Diabetes Care. 2002;25:298–302

127- *Vidarsdottir H, Möller PH, Vidarsdottir H, Thorarinsdottir H, Björnsson ES. Acute pancreatitis: a prospective study on incidence, etiology, and outcome. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013 Sep;25(9):1068-75. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283640fc8

128- Lee JS, Kim SH, Jun DW, et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. World J Gastroenterol 2009;15: 1869–75

129- Mathur A, Marine M, Lu D, Swartz-Basile DA, Saxena R, Zyromski NJ, Pitt HA. Nonalcoholic fatty pancreas disease. HPB (Oxford) 2007;9:312–318)

130- Weng S, Zhou J, Chen X, Sun Y, Mao Z, Chai K. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. Medicine 2018; 97(26): e11293. doi:10.1097/ MD. 0000000000011293.].

131- Rossi A, Fantin F, Zamboni G, Mazzali G, Rinaldi C, et al. Predictors of ectopic fat accumulation in liver and pancreas in obese men and women. Obesity 2011; 19: 1747–1754.

132- Zyromski NJ, Mathur A, Pitt HA, Lu D, Gripe JT, Walker JJ, Yancey K, Wade TE, Swartz-Basile DA. A murine model of obesity implicates the adipokine milieu in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008;295:G552–G558)

133- Gyllenhammer LE, Alderete TL, Toledo-Corral CM, Weigensberg M, Goran MI. Saturation of subcutaneous adipose tissue expansion and accumulation of ectopic fat associated with metabolic dysfunction during late and post-pubertal growth. Int J Obes (Lond) 2016;40:601–606

134- Della Corte C, Mosca A, Majo F, Lucidi V, Panera N, Giglioni E, Monti L, Stronati L, Alisi A, Nobili V. Nonalcoholic fatty pancreas disease and

Nonalcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat. Clin Endocrinol (Oxf) 2015;83:656–662)

135- You L, Zhao W, Hong X, Ma L, Ren X, Shao Q, et al. The Effect of Body Mass Index on Surgical Outcomes in Patients Undergoing Pancreatic Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pancreas. 2016; 45:796–805.

136- House MG, Fong Y, Arnaoutakis DJ, Sharma R, Winston CB, Protic M, et al. Preoperative predictors for complications after pancreaticoduodenectomy: impact of BMI and body fat distribution. J Gastrointest Surg. 2008;12:270–8

137- Navina S, Acharya C, DeLany JP, Orlichenko LS, Baty CJ, Shiva SS, et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. Sci Transl Med. 2011;3:107r

138- Acharya C, Cline RA, Jaligama D, Noel P, Delany JP, Bae K, et al. Fibrosis reduces severity of acute-on-chronic pancreatitis in humans. Gastroenterology. 2013;145:466–75.)

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı:	Ayşe KESKİN
Doğum Yeri ve Tarihi:	Rize/Pazar- 24.04.1990
Uyruğu:	Türkiye Cumhuriyeti
Medeni Durumu:	Bekar
İletişim Adresi ve Telefonu:	dratemi@gmail.com - 05326761662
Yabancı Dil:	İngilizce

II. Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları

Karadeniz Teknik Üniverstesi Tıp Fakültesi

Trabzon Kanuni Anadolu Lisesi

III. Ünvanları (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

IV. Mesleki Deneyimi

SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları

V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI. Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

Aldığı Burslar:

Ödüller-Projeleri:

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı panelleri (panelist olarak)

VII. Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

Organizayonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri