



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT PANKREATİT İLİŞKİLİ POSTPANKREATİT DİYABETES
MELLİTUS GELİŞEN HASTALARDA ATAK ŞİDDETİNİN DİYABETES
MELLİTUS GELİŞİMİ RİSKİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Melike Hazal YAVUZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Tüzün İnce

İSTANBUL – ŞUBAT 2024



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT PANKREATİT İLİŞKİLİ POSTPANKREATİT DİYABETES
MELLİTUS GELİŞEN HASTALARDA ATAK ŞİDDETİNİN DİYABETES
MELLİTUS GELİŞİMİ RİSKİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Melike Hazal YAVUZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Tüzün İnce

İSTANBUL – ŞUBAT 2024

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Melike Hazal YAVUZ, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Akut Pankreatit İlişkili Postpankreatit Diyabetes Mellitus Gelişen Hastalarda Atak Şiddetinin Diyabetes Mellitus Gelişimi Riski İle İlişkisinin Değerlendirilmesi” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Ali Tüzün İNCE

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Ertuğrul Taşan

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Adil ÇAMLI

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi: .././2024

Savunma Tarihi: .././2024

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecimde klinik ve akademik alanlarda bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran, başta rektörümüz Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu ile birlikte Prof. Dr. Güven Çetin, Prof. Dr. Hacı Mehmet Türk, Prof. Dr. Meltem Gürsu, Prof. Dr. Özcan Karaman, Prof. Dr. Ertuğrul Taşan, Prof. Dr. Pınar Soysal, Prof. Dr. Mehmet Zorlu, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Adil Çamlı ve isimlerini sayamadığım hepsi birbirinden değerli hocalarıma, uzmanlarımıza teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında yanımda olup yardımlarını esirgemeyen, mesleki gelişimime büyük katkıları olan tez danışmanım değerli Prof. Dr. Ali Tüzün İnce'ye teşekkür ederim.

Düzenli yapılan sınavlar ile eğitimimiz için emek veren, hekimlik ve hekimlik dışı her konuda bilgisi ve tecrübeleriyle yanımızda olup yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Mesut Şeker'e, eğitimimiz için her türlü emeği sarf eden, hekimlik sanatının nasıl icra edilmesi gerektiğinin yaşayan örneği olan, sabrıyla hepimize örnek olan, her sorunumuzda başvurabildiğimiz hocalığının yanında bir abi gibi gördüğüm Doç. Dr. Ömer Celal Elçioğlu'na, sakinliği ve azmiyle ile hepimize örnek olan Doç. Dr. Melih Şimşek'e, gerek tıp bilimine ve öğretmeye olan tutkusuyla, gerek dostluğuyla yanımda olan Uzm. Dr. Şafak Mirioğlu'na, eğitimim sürecinde bir abla gibi yanımda olan her sorunda konuşabildiğim Uzm. Dr. Şerife Değirmencioğlu Tosun ve Uzm. Dr. Zehra Sucuoğlu İşleyen'e teşekkür ederim.

Her sorunu birlikte aştığımız, zorlu asistanlık sürecini katlanılır hale getiren asistan arkadaşlarım ve dostlarım Dr. Edanur Köse, Dr. Kübra Atcıyurt, Dr. Damla Aslan Kirazoğlu ve Dr. Ceren Karaali'ye sevgilerimi iletir ve teşekkür ederim.

Her ihtiyacım olduğunda koşulsuz yanımda olan, desteklerini her zaman hissettiğim başta anne ve babam olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.

Dert ortağım, hayat arkadaşım, müstakbel eşim Mert Umut'a hayatımdaki varlığı için teşekkür ederim.

Dr. Melike Hazal Yavuz

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum ‘‘Akut Pankreatit İlişkili Postpankreatit Diyabetes Mellitus Gelişen Hastalarda Atak Şiddetinin Diyabetes Mellitus Gelişimi Riski İle İlişkisinin Değerlendirilmesi’’ başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Ali Tüzün İnce'nin sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hişbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Melike Hazal YAVUZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
BEYAN FORMU	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
ÖZET	xii
SUMMARY.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pankreas Anatomisi.....	3
2.2. Pankreasın Embriyolojisi	6
2.3. Pankreasın Fizyolojisi	6
2.3.1. Endokrin Pankreas.....	6
2.3.2. Ekzokrin Pankreas.....	7
2.4. Akut Pankreatit.....	8
2.4.1. Akut Pankreatit Tanımı	8
2.4.2. Akut Pankreatit Patofizyolojisi	9
2.4.3. Akut Pankreatit Etiyolojisi	10
2.4.3.1. Safra Taşları	10
2.4.3.2. Alkol.....	11
2.4.3.3. Hipertrigliseridemi	11
2.4.3.4. Post-ERCP Pankreatit	12
2.4.3.5. Hiperkalsemi	12
2.4.3.6. İlaçlar.....	12
2.4.3.7. Enfeksiyonlar	13
2.4.3.8. Travma	13
2.4.3.9. Genetik	13

2.4.3.10. Anatomik	14
2.4.4. Akut Pankreatit Semptom ve Bulguları	14
2.4.5. Laboratuvar Testleri	14
2.4.5.1 Tanısal Testler	14
2.4.5.2. Prognostik Testler	16
2.4.6. Akut Pankreatitte Görüntüleme Yöntemleri	16
2.4.7. Akut Pankreatit Atak Şiddetinin Belirlenmesi	18
2.4.8. Akut Pankreatit Sınıflandırması	20
2.4.9.1. Lokal Komplikasyonlar	21
2.4.9.2. Sistemik Komplikasyonlar	23
2.4.10. Akut Pankreatit Tedavisi	23
2.5. Diyabetes Mellitus.....	26
2.5.1. Diyabetes Mellitus Tanımı	26
2.5.2. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi	26
2.5.3. Diyabetes Mellitus Sınıflandırması	27
2.5.5. Diyabetes Mellitus Semptomları, Tanı Kriterleri ve Tarama.....	30
2.5.6. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları.....	32
2.5.6.1. Akut Komplikasyonlar	32
2.5.6.2. Kronik Komplikasyonlar	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	55
7. KAYNAKLAR.....	56
8. EKLER.....	66

KISALTMALAR

5-ASA:	5- Aminosalisilik Asit
ACEi:	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ACh:	Asetilkolin
ADA:	Amerikan Diyabet Derneği
AP:	Akut Pankreatit
APACHE II:	Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi
ARB:	Anjiotensin Reseptör Blokörü
ARDS:	Akut Respiratuvar Distress Sendromu
ASKVH:	Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
AST:	Aspartat Aminotransferaz
BAG:	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BISAP:	Yatakbaşı Akut Pankreatit Şiddet Değerlendirmesi
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
BTSI:	Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi
BUN:	Kan Üre Azotu
CCK:	Kolesistokinin
CMV:	Sitomegalovirüs
CRP:	C-Reaktif Protein
DIK:	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DKA:	Diyabetik Ketoasidoz
DM:	Diyabetes Mellitüs
DPP4i:	Dipeptidil Peptidaz İnhibitörü
ERCP:	Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
EUS:	Endoskopik Ultrasonografi

GAD:	Glutamik Asit Dekarboksilaz
GDM:	Gestasyonel Diyabetes Mellitüs
GLP-1a:	Glukagon Benzeri Peptit-1 Analogu
Hba1c:	Glikolize Hemoglobin
HCT:	Hematokrit
HHH:	Hiperglisemik Hiperozmolar Durum
HIV:	İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
HSV:	Herpes Simpleks Virüs
HT:	Hipertansiyon
HTG:	Hipertrigliseridemi
IDF:	Uluslararası Diyabet Federasyonu
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KBH:	Kronik Böbrek Hasarı
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
MODS:	Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu
MODY:	Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diyabeti
MRCP:	Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OGTT:	Oral Glukoz Tolerans Testi
PDA:	Pankreatoduodenal Arter
PG:	Plazma Glukozu
PO2:	Parsiyel Oksijen Basıncı
PP:	Pankreatik Polipeptid
PRSS:	Proteaz Serin
RAAS:	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
SDBY:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SGLT2:	Sodyum Glukoz Kotransporter-2
SIRS:	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SMA:	Superior Mezenterik Arter
SMV:	Superior Mezenterik Ven
SPINK:	Serin Proteaz İnhibitor Kazal Tip
St:	Saat
TEMED:	Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TNF:	Tümör Nekroz Faktör
USG:	Ultrasonografi
VIP:	Vazoaktif İntestinal Polipeptit
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
WBC:	Beyaz Kan Hücresi
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
WON	Walled-off Nekroz



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2. 1: Pankreas Anatomisi	4
Şekil 2. 2: Pankreasın Arterleri	5
Şekil 2. 3: Pankreasın Venleri.....	5
Şekil 4. 1: Revize Atlanta Sınıflamasına göre hastalarda aşikâr diyabet gelişimi (Log rank testi, $p=0,003$).....	46
Şekil 4. 2: Revize Atlanta Sınıflamasına göre hastalarda prediyabet gelişimi (Log rank testi, $p=0,446$)	47



TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2. 1: Akut Pankreatit Etiyolojisi.....	10
Tablo 2. 2: Ranson Kriterleri.....	18
Tablo 2. 3: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) Kriterleri.....	19
Tablo 2. 4: BT Şiddet İndeksi (Balthazar Skoru).....	20
Tablo 2. 5: Revize Atlanta Sınıflaması	21
Tablo 2. 6: Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması	29
Tablo 2. 7: Diyabet ve Prediyabet Tarama Kriterleri	31
Tablo 2. 8: Diyabet ve Prediyabet Tanı Kriterleri	32
Tablo 2. 9: Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperglisemik Hiperozmolar Durum Tanı Kriterleri ...	34
Tablo 4. 1: Hastaların demografik özelliklerine ve risk faktörlerine göre dağılımı.....	40
Tablo 4. 2: Hastaların pankreatit atağına ilişkin özelliklerine göre dağılımı	42
Tablo 4. 3: Hastaların pankreatit atağı sırasında ölçülmüş laboratuvar değeri değişkenlerinin dağılım özellikleri	43
Tablo 4. 4: Açıkâr diyabet ve prediyabet gelişimine göre demografik özelliklerinin ve risk faktörlerinin dağılımı.....	44
Tablo 4. 5: Açıkâr diyabet ve prediyabet gelişimine göre pankreatit atağına ilişkin özelliklerinin dağılımı	45
Tablo 4. 6: Açıkâr diyabet ve prediyabet gelişimine göre pankreatit atağında ölçülen sürekli laboratuvar değerlerinin dağılımı	46
Tablo 4. 7: Kaplan Meier analizi ile hastalarda açıkâr diyabet gelişiminin Atlanta Sınıflaması kategorilerine göre incelenmesi	47
Tablo 4. 8: Prediyabet ve açıkâr diyabet gelişimi ile ilişkili faktörlerin Cox Regresyon analizi ile incelenmesi.....	49

AKUT PANKREATİT İLİŞKİLİ POSTPANKREATİT DİYABETES MELLİTUS GELİŞEN HASTALARDA ATAK ŞİDDETİNİN DİYABETES MELLİTUS GELİŞİMİ RİSKİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akut pankreatit ve diyabetes mellitus, pankreas bezinin sırasıyla ekzokrin ve endokrin hastalıkları olup toplumda önemli birer komorbidite nedenleridir. Çalışmamız, revize Atlanta kriterlerine göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflanan akut pankreatit atak şiddetinin, postpankreatit diyabet gelişimi riski ile ilişkisinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı'nda 2012-2022 yılları arasında akut pankreatit atağı nedeniyle yatarak tedavi gören 18 yaş üstü hastaların dosyaları retrospektif taranmıştır. Bilinen diyabeti olan hastalar, kronik pankreatit olan hastalar, tekrarlayan pankreatit olan hastalar, pankreas cerrahisi geçiren hastalar, pankreas malignitesi gelişen hastalar, değerlendirmeye alınan verilerinde eksiklik olan hastalar hariç bırakılmıştır. Çalışmaya toplam 252 hasta dahil edilmiştir. Hastaların hastane başvurusu sırasında rutin görülen kan tetkikleri kaydedilmiştir. Gelişen komplikasyonlar ve organ yetmezlikleri açısından arka-ön akciğer grafisi, bilgisayarlı toraks ve batin tomografisi, klinik seyir notları, fizik muayene ve anamnez notları, laboratuvar testleri baz alınarak revize Atlanta sınıflaması değerlendirilmiştir. Atak sonrası en az 1 yıl sonrasında bakılan HbA1c değerlerine göre prediyabet veya aşikâr diyabet gelişen ve gelişmeyen hastaların atak şiddetleri revize Atlanta sınıflamasına göre karşılaştırılmıştır. Sigara ve alkol kullanımı, hipertansiyon varlığı, yaş, cinsiyet, ailede diyabet öyküsü, boy, kilo, vücut kitle indeksi, yatış süresi gibi ek risk faktörleri değerlendirmeye alınmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza 164'ü kadın (%65,1) 88'i erkek (%39,4) olmak üzere 252 hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubunda yaş ortalamasının 58,07±18,81 yıl olduğu, en sık etiyojinin biliyer (%57,5) ikinci en sık etiyojinin kriptojenik olduğu saptanmıştır. (%32,5). Revize Atlanta sınıflamasına göre 90 kişinin (%35,7) hafif, 110 kişinin (%43,7) orta, 52 kişinin (%20,6) şiddetli pankreatit olarak değerlendirilmiştir. Revize Atlanta Sınıflamasına göre *Şiddetli* olarak gruplandırılan hastalarda aşikâr diyabet gelişme olasılığının *Orta* (p=0,001) ve *Hafif* (p=0,025) olarak gruplandırılan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir. Daha yüksek yaş (p=0,021), ailede diyabet öyküsünün varlığı (p<0,001), revize Atlanta sınıflamasına göre *Şiddetli* olarak sınıflandırılmış olma (p<0,001) ve daha yüksek atak HbA1c değeri (p<0,001) artmış aşikâr diyabet riski ile ilişkili faktörler olarak saptanmıştır. Prediyabet gelişiminde ilişkili faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde tek ilişkili faktörün atak sırasında ölçülen HbA1c değeri olduğu belirlenmiştir. (p=0,007). Revize Atlanta sınıflamasına göre *Şiddetli* olarak sınıflandırılmış hastalarda aşikâr diyabet gelişme riskinin *Hafif* olarak gruplandırılmış hastalara göre 2,77 kat (GA: 1,185-6,940, p=0,019) daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Diyabet, toplumda giderek sıklığı artan, birçok organ ve sistemi etkileyen bir hastalıktır. Diyabet riskini arttıran faktörlerin belirlenmesi, erken tanı ve kontrol açısından önemlidir. Çalışmamızda, akut pankreatit geçiren hastalarda, Revize Atlanta sınıflamasına göre şiddetli olarak sınıflandırılmış hastalarda diyabet gelişim riskinin arttığı görülmüştür. Özellikle ağır şiddette akut pankreatit geçiren hastaların diyabet gelişimi açısından izleminin, diyabetin erken tanınmasına yardımcı olacağı kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Akut Pankreatit, Diyabetes Mellitüs, Revize Atlanta Sınıflaması

ASSESSMENT OF THE RELATIONSHIP BETWEEN ATTACK SEVERITY AND THE RISK OF DEVELOPING DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH POST-PANCREATITIS DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH ACUTE PANCREATITIS

SUMMARY

Introduction and Aim: Acute pancreatitis and diabetes mellitus are exocrine and endocrine diseases of the pancreas and are significant comorbidity causes in society. Our study aims to evaluate the relationship between the severity of acute pancreatitis attacks classified as mild, moderate, and severe according to the revised Atlanta criteria, and the risk of developing post-pancreatitis diabetes.

Materials and Method: Medical records of patients aged 18 years and older hospitalized due to acute pancreatitis between 2012 and 2022 at the Department of Gastroenterology and Hepatology of Bezmialem Vakif University Hospital were retrospectively reviewed. Patients with known diabetes, chronic pancreatitis, recurring pancreatitis, those who had undergone pancreatic surgery, those developed pancreatic malignancies, and patients with incomplete data in their records were excluded from the evaluation. A total of 252 patients were included in the study. Routine blood tests of the patient performed during hospital admission were recorded. Evaluations were made based on the revised Atlanta classification using posterior-anterior chest X-rays, computed thoracic and abdominal tomography, clinical course notes, physical examination and medical history notes, and laboratory tests in terms of developed complications and organ failures. Patients were compared according to the severity of attacks based on the revised Atlanta classification, considering prediabetes or overt diabetes developed or not developed at least 1 year after the attack, based on HbA1c values checked after the attack. Additional risk factors such as smoking and alcohol use, presence of hypertension, age, gender, family history of diabetes, body mass index, and length of hospital stay were also taken into consideration.

Findings: Our study included 252 patients, consisting of 164 females (65,1%) and 88 males (39,4%). The mean age in the study group was $58,07 \pm 18,81$ years, with the most frequent etiology identified as biliary (57,5%), and the second most common etiology as cryptogenic (32,5%). According to the revised Atlanta classification, 90 individuals (35,7%) were classified as having mild pancreatitis, 110 individuals (43,7%) as moderate, and 52 individuals (20,6%) as severe pancreatitis. It was determined that the probability of developing overt diabetes in patients classified as severe according to the revised Atlanta classification was significantly higher compared to those classified as moderate ($p=0,001$) and mild ($p=0,025$). Factors associated with an increased risk of overt diabetes were identified as higher age ($p=0,021$), family history of diabetes ($p<0,001$), classification as severe according to the revised Atlanta classification ($p<0,001$) and higher attack HbA1c values ($p<0,001$). When evaluating factors associated with prediabetes development using Cox regression analysis, the only associated factor determined was the HbA1c value measured during the attack ($p=0,007$). It was found that the risk of developing overt diabetes in patients classified as severe according to the revised Atlanta classification was 2,77 times higher (GA: 1,185-6,940, $p=0,019$) than in patients classified as mild.

Conclusion: Diabetes is a disease that is increasingly prevalent in society, affecting many organs and systems. Identifying factors that increase the risk of diabetes is important for early diagnosis and management. In our study, it was observed that in patients who had experienced acute pancreatitis, there was an increased risk of developing diabetes, especially in those classified as severe according to the revised Atlanta classification. We believe that closely

monitoring patients who have experienced acute pancreatitis, particularly those with severe attack, may aid in the early detection of diabetes.

Keywords: Acute Pancreatitis, Diabetes Mellitus, Revised Atlanta Classification



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit, pankreası, peripankreatik dokuları ve bazen uzak organları etkileyen akut inflamatuvar bir tablodur [1]. Klinik olarak akut pankreatit tipik karın ağrısı, serumda amilaz ve lipaz düzeylerinin normalin üst sınırının en az 3 katı kadar yüksek olması ve görüntülemelerde akut pankreatit ile uyumlu bulguların olması olarak tanımlanan 3 kriterden en az 2'sinin bulunması olarak tanımlanabilir [1]. Hastalık şiddeti hafif, orta, şiddetli olarak üç gruba ayrılmaktadır. Hafif şiddetli akut pankreatitte organ yetmezliği, lokal veya sistemik komplikasyon beklenmemektedir. Orta şiddetli akut pankreatitte kalıcı organ yetmezliği olmaksızın lokal ve sistemik komplikasyonlar veya 48 saat içinde düzelen geçici organ yetmezliği görülmektedir [2]. Ciddi akut pankreatitte ise 48 saatten uzun süren bir veya daha fazla organda yetmezlik durumu söz konusudur [2]. Hastaların çoğu hafif grupta olmasına rağmen hastaların % 10-20'de nekroz gelişimi ve organ yetmezliğinin de eşlik ettiği şiddetli formlara da rastlanmaktadır [3]. Akut pankreatitin etiyolojisinde safra kesesi taşları, alkol kullanımı, trigliserit yüksekliği, bazı ilaçlar, genetik ve otoimmün gibi birçok neden bulunmaktadır [4].

Akut pankreatit şiddetinin belirlenmesi, akut pankreatit yönetiminde önemli bir adım olup, çeşitli skorlama yöntemleri geliştirilmiştir. Revize Atlanta Kriterleri'ne göre akut pankreatit şiddeti hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılabilir. Hafif akut pankreatit, lokal veya sistemik komplikasyonlar olmaksızın sadece pankreasın interstisyel değişiklikleri ile birliktedir. Orta şiddetli pankreatit geçici lokal veya sistemik komplikasyonlar veya 48 saatten daha kısa süreli olan geçici organ yetmezliği olarak tanımlanabilir. Şiddetli pankreatit ise 48 saatten uzun süreli kalıcı organ yetmezliği ile karakterizedir.[1]

Diyabet, rölatif veya mutlak insülin eksikliği veya periferik dokuda insüline karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' nedeniyle ortaya çıkan, birçok organı etkileyerek multisistemik tutuluma neden olan hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur [5]. Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından etiyopatogenez, epidemiyolojik

çalışmalar ve tedavi stratejilerin belirlenmesi göz önüne alınarak Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet, Hibrit Formlar, Diğer spesifik tipler (MODY, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç ilişkili diyabet, Sınıflandırılmayan diyabet, Gebelikte tespit edilen hiperglisemi olarak sınıflandırılmıştır. [6]

Diyabetes mellitus tanısı 4 kriterden birinin varlığı gerekmektedir. Bu kriterler:

1. Herhangi bir anda rastgele alınan plazma glukoz değerinin 200 mg/dl veya üzerinde olması ve bu yüksekliğe diyabet semptomlarının eşlik etmesi
2. En az 8 saat süren açlığı takiben yapılan kan şekeri ölçümünün 126 mg/dl veya üzerinde olması
3. 75 gramlık glukoz ile yapılan OGTT'nin 2. saatinde ölçülen plazma glukozunun 200 mg/dl veya üzerinde olması
4. HbA1c değerinin %6,5'e eşit veya %6,5'ten büyük olması tanı kriterleridir [5, 7].

Prediyabet dönemi; plazma glukozu aşikâr diyabet ile normal glukoz değerleri arasında bulunan ve diyabet için yüksek riskli görülen hastaların bulunduğu dönemdir. Prediyabet dönemi olarak tanımlanan üç durum şunlardır [8] :

1. Bozulmuş açlık glukozu; 8 saat açlığı takiben görülen plazma glukozunun 100-125 mg/dl arasında olması
2. Bozulmuş glukoz toleransı; 75 gramlık OGTT'de 2. saat görülen plazma glukozunun 140-199 mg/dl arasında olması
3. HbA1c değerinin ise %5,7-6,4 arasında olması.

15 karma şiddette çalışmanın bir meta-analizinde, hastaların %23'ünde akut pankreatit atağından sonra yeni teşhis edilen diyabet tespit edilmiştir. Şiddetli akut pankreatiti olanlar için prevalansın daha yüksek olması muhtemeldir [9].

Çalışmamız, revize Atlanta Kriterlerine göre sınıflanan akut pankreatit atak şiddetinin aşikâr diyabet veya prediyabet gelişimi ile ilişkisini değerlendirmeyi hedeflemektedir

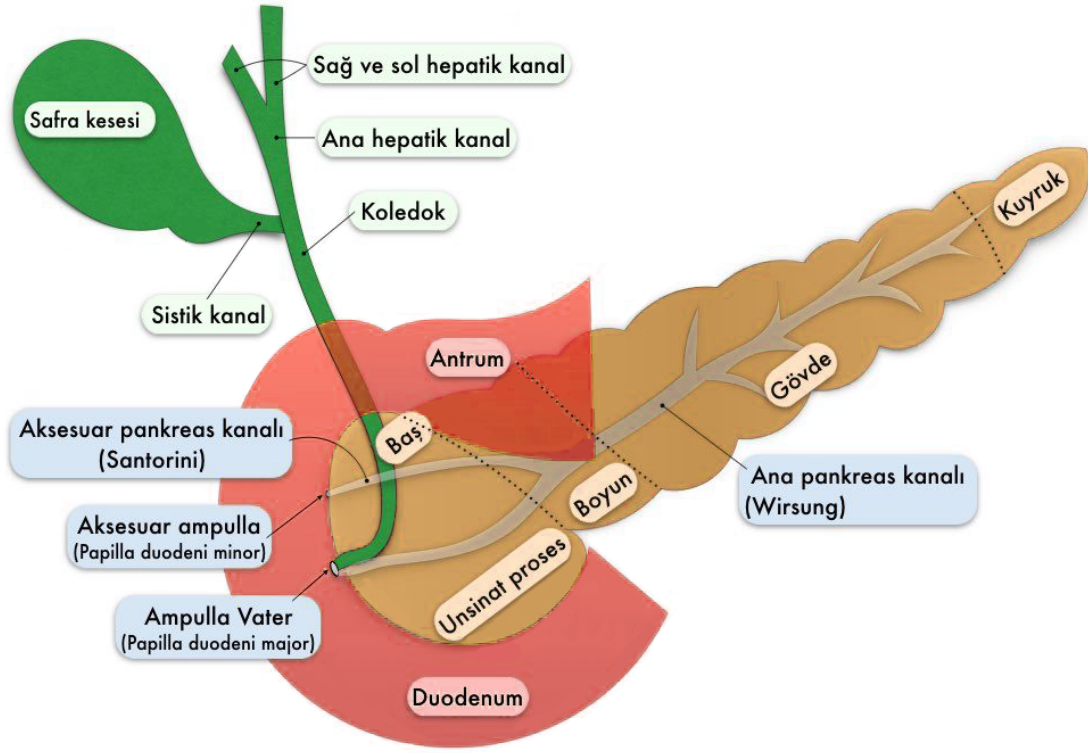
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Anatomisi

Pankreas, yetişkin bir insanda ortalama 14-23 cm uzunlukta ve ortalama 100 gr ağırlıkta olan retroperitoneal bir organdır. Batın arka duvarında hafif oblik ve yatay şekilde lomber 1 ve 2 vertebral düzeyinden geçer [10]. Yumuşak, lobüle, sarımsı bir organ olup batın arka duvarında transvers uzanım göstermektedir [11]. Önünde mide, solunda dalak, sağında duodenum ve üst kısmında bursa omentalis ile komşuluğu bulunur [12]. Endokrin ve ekzokrin fonksiyonları bulunan pankreasın, endokrin salgısı pankreasın adacık hücrelerinde sentezlenir ve kana salgılanır. Ekzokrin fonksiyonu olan pankreatik sindirim enzimleri ise asiner hücrelerde sentezlenerek ana pankreas kanalı ve aksesuar pankreas kanalı yardımıyla duodenuma salgılanır [13].

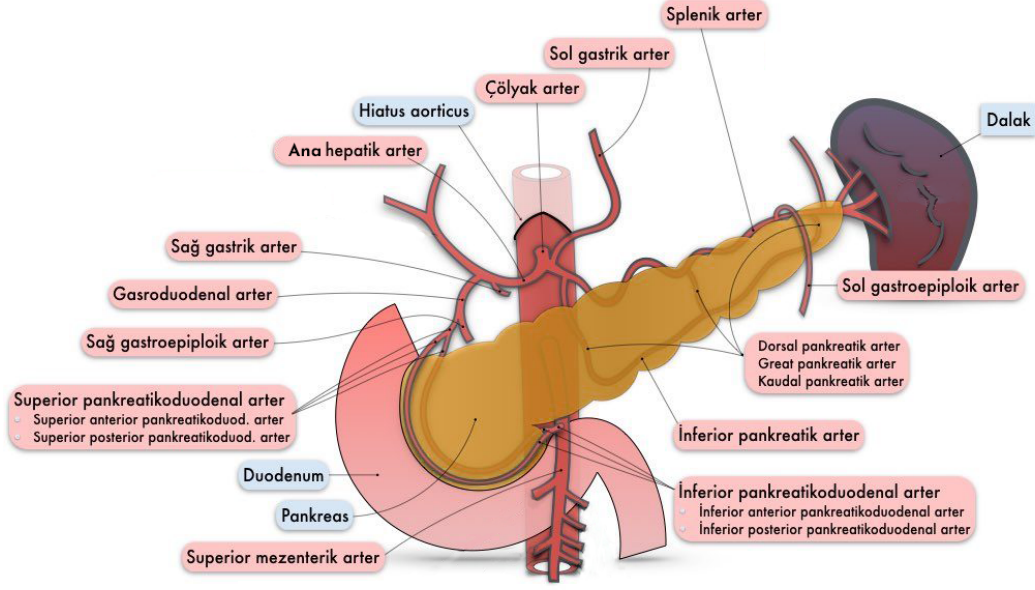
Pankreas 5 bölümden oluşur. Bu bölümler baş, unsinat çıkıntı, boyun, gövde ve kuyruk olarak adlandırılır. Pankreas başı, inferior vena cavanın önünde, duodenumun C şeklindeki kavsinin içinde bulunur. İçinden sıklıkla koledok kanalının son kısmı geçer. Unsinat çıkıntı, baş kısmının aşağı doğru bir uzantısı olup boyutu kişiden kişiye değişebilir. SMV ile aorta arasında seyreder. Pankreas boynu, pankreas başı ve gövdesi arasındaki bağlantı olup, superior mezenterik ven, splenik ven ve portal ven bileşkesinin önünde yer alır. Pankreas gövde ve kuyruğu omental bursada bulunur [14].

Pankreas bezinin ana kanalı olan Wirsung kanalı, pankreas bezi boyunca ilerler ve genellikle ana safra kanalı ile birleşerek ampulla vateriyi oluşturarak, duodenumun ikinci kıtasında major duodenal papillaya açılır. Aksesuar pankreatik kanal, diğer adıyla Santorini kanalı ise genellikle Wirsung kanalı ile birleşerek veya bağımsız olarak minor duodenal papilladan duodenuma dökülür [11].

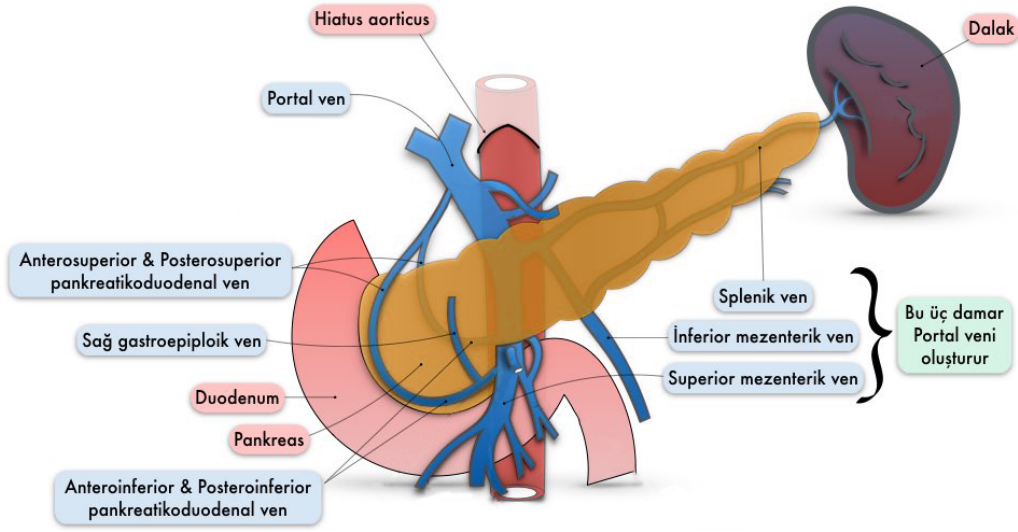


Şekil 2. 1: Pankreas Anatomisi

Pankreasın arteriyel beslenmesi splenik arter, superior mezenterik arter (SMA) ve ana hepatik arter dallarından sağlanmaktadır. Pankreas başını gastroduodenal arter (ortak hepatik arterin bir dalı), pankreasın baş ve uncinat çıkıntısını superior pankreatikoduodenal arter (PDA) besler. Başın alt kısmının bir kısmı SMA'nın dalı olan inferior PDA tarafından sağlanır. Gövde ve kuyruk ise splenik arter dalları ile beslenir [13] Pankreasın venöz drenajı portal venöz sisteme sağlanır. Portal ven, hemen pankreas boynunun arkasında superior mezenterik ven ve splenik venin birleşimiyle meydana gelir. Pankreas başı ve boynu superior ve inferior pankreatoduodenal vene drene olur. Gövde ve kuyruktan ise splenik vene drene olur [11]. Pankreasın drenajını sağlayan lenfatik damarlar ise genellikle pankreatik arterlere eşlik eder. Gövde ve kuyruk kısmı retropankreatik lenf nodlarına, baş ve boyun kısmının üst yarısı çölyak lenf nodlarına alt yarısı ise superior mezenterik lenf nodlarına drene olur [11].



Şekil 2. 2: Pankreasın Arterleri



Şekil 2. 3: Pankreasın Venleri

Pankreas kompleks bir parasempatik, sempatik ve duysal innervasyona sahiptir. Sempatik ve parasempatik lifler pankreas asiner hücrelerine yayılır. Parasempatik lifler arka vagal gövdeden kaynaklanır ve sekretomotordur. Ancak pankreastan enzimlerin salgılanmasında ağırlıklı olarak, mideden gelen asidik bileşikler tarafından uyarılan ve duodenum epitel hücreleri tarafından üretilen hormonlar olan kolesistokinin (CCK) ve sekretin

rol oynamaktadır. Sempatik innervasyon T6-T10 torasik splanknik sinirler ve çölyak pleksus yoluyla oluşmaktadır [13].

2.2. Pankreasın Embriyolojisi

Pankreas, embriyonel gelişimin 4. haftasında duodenumdan köken alan iki endodermal tomurcuktan meydana gelir. Bunlar büyük bir dorsal tomurcuk ile görece küçük ve gelişmekte olan safra kanalı ile yakından ilişkili ventral tomurcuklardır. Duodenumun sağa dönmesi, ventral tomurcuğun arkaya göçüne neden olur ve dorsal tomurcuğun alt-arka kısmına gelir. Bunu, kanal sistemlerinin ve iki tomurcuğun parankimlerinin birleşimi izler. Ventral tomurcuktan unsinat çıkıntı ve pankreas başının alt kısmı, dorsal tomurcuktan ise pankreas bezinin kalan kısmı gelişir. Ventral pankreatik kanalın tamamı ile dorsal pankreatik kanalın distal kısmından ana pankreatik kanal (Wirsung kanalı) gelişir. Dorsal pankreatik kanalın proksimalinden ise aksesuar pankreatik kanal (Santorini kanalı) gelişir [11].

Pankreas tomurcuklarının endoderminin tübüler ağ oluşturması ile pankreas parankimi oluşur. Asinuslar ise bu tübüllerin uçlarındaki hücre kümelerinden gelişir. Tüm hücre tipleri dorsal ve ventral endodermal tomurcuğun kök hücrelerinden köken alır. Fetal yaşamın 3. ayında langerhans adacıkları farklılaşmaya başlar. Alfa ve delta hücreleri oluşur. 10. haftada insülin sekresyonu, 15. haftada glukagon sekresyonu başlar [15].

2.3. Pankreasın Fizyolojisi

Pankreas, endokrin ve ekzokrin pankreas olarak yapısal olarak farklı, işlevsel olarak bütünleşmiş iki glandüler sistemden oluşur. Asiner hücreler ve kanallar ekzokrin, adacık hücreleri ise endokrin salgıyı oluşturur [16].

2.3.1. Endokrin Pankreas

Endokrin pankreas, toplam pankreas kütlelerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturur [16]. Langerhans adacıkları alfa, beta, delta, epsilon ve PP hücrelerinden (F veya upsilon hücreleri

olarak da bilinir) oluşur. Bu hücrelerden sırasıyla glukagon, insülin, somatostatin, pankreatik polipeptit ve ghrelin sentezlenmektedir [17].

İnsülin: β hücrelerinden üretilen bir peptit hormondur. Karaciğer, kas ve adipoz hücrelerine etki eder. Hücrelere glukoz alımını artırır, glukoneogenezi inhibe ederek kan glukoz seviyesini düşürür, lipogenezi uyarıp lipolizi inhibe eder ve protein sentezini artırır. İnsülin sekresyonu ile birlikte C-peptit de 1:1 oranında kana sekrete edilir. Bilinen bir biyolojik aktivitesi olmayan bu peptit, insülin sekresyonunun değerlendirilmesinde faydalı bir belirteçtir.

Amilin: Beta (β) hücrelerinden insülinle eşzamanlı olarak kalori alımına cevap olarak salgılanır. Pankreasın alfa hücrelerine etki ederek glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı yavaşlatır ve hipotalamusa etki ederek gıda alımının sınırlanmasını sağlar [17].

Glukagon: Alfa (α) hücrelerinden salgılanır. Hepatositlerde insülinin etkisini antagonize ederek glukoneogenez ve glukojenolizi aktive eder.

Somatostatin: Delta hücrelerinden, hipotalamustan salgılanan polipeptit yapıda bir hormondur. İnhibe edici bir hormon olup, adacık hücrelerinden salgılanan insülin ve glukagonu inhibe eder.

Pankreatik polipeptit: PP hücrelerinden salgılanır. Pankreasın ekzokrin salgılarını inhibe eder.

Ghrelin: Epsilon hücrelerinden salgılanır. İnsülin sekresyonunu inhibe eder [17].

2.3.2. Ekzokrin Pankreas

Pankreasın hücresel kütesinin çoğunu (yaklaşık %80'ini) oluşturur. Asiner hücrelerden ve kanal hücrelerinden meydana gelir. Temel işlevi sindirim enzimi ve sodyum bikarbonat salgısı üretmektir. Asiner hücrelerden üretilen enzim içeren salgılar, sodyum bikarbonat saygılayan duktal epitel hücrelerinden oluşan kanaliküllere salgılanır. Kanaliküllerden koledok aracılığı ile duodenuma ulaşır [16]. Ekzokrin pankreas yapısal olarak üzüm salkımına benzer. Kör sonlanan tübüller ve bunları çevreleyen poligonal asiner hücreler asiniyi oluşturur. Asiner hücreler piramid benzeri şekildedir [18].

Pankreatik asiner hücreler üç majör kategoride sindirim enzimi sekrete eder; bunlar amilaz, lipaz ve proteazlar olarak sayılabilir. Bu enzimler sırasıyla karbonhidratların, yağların ve proteinlerin sindiriminden sorumludur. Pankreatik ekzokrin salgı üretimini yöneten bazı temel mekanizmalar vardır. Ana uyaran gıdanın kendisi iken, nöral ve hormonal sistemler, nörokrin, endokrin ve parakrin sinyal yolları aracılığıyla da asiner hücrelerin sekretuar fonksiyonu düzenlenmektedir. Başlıca düzenleyiciler, nörokrin molekülü asetilkolin (ACh) ve endokrin molekülü kolesistokinin (CCK), sekretin, vazoaktif intestinal polipeptidi (VIP) ve anjiyotensin II gibi bazı parakrin/endokrin moleküllerdir [16, 18]. Vagal stimülasyon da duktal sekresyonun düzenlenmesinde rol almaktadır [19].

Asiner hücreler Na^+ , Cl^- ve H^+ 'den zengin az miktarda sıvı sekrete ederken, duktal hücrelerden Cl^- ve HCO_3^- içeren bol miktarda sıvı sekrete olur. Bu alkali ve enzimden zengin sıvı, duodenuma ulaştığında mideden gelen asidik içeriği nötralize eder ve burada pankreatik enzimler aktive olur. Asiner hücrelerden salgılanan 10'dan fazlası proteaz olmak üzere 20'den fazla enzim bulunmaktadır. Bu enzimlerin birçoğu, organın kendini sindirmesini önlemek amacıyla inaktif formları olan proenzimler şeklinde üretilir ve salgılanır [20]. Pankreatik enzim aktivasyonu duodenumda, enteropeptidazların tripsinojeni aktive etmesiyle başlar. Aktive tripsin, diğer proenzimleri aktive eder. Pankreas içinde uygunsuz aktivasyonun önlenmesi amacıyla asiner hücrelerden tripsin inhibitörleri salgılanır [21].

2.4. Akut Pankreatit

2.4.1. Akut Pankreatit Tanımı

Akut pankreatit çok değişken şiddetlerde ortaya çıkabilen, pankreas ve peripankreatik dokuları ve kimi zaman uzak organları etkileyebilen akut inflamatuvar bir tablodur. Çeşitli etyolojik faktörlerin, tam olarak hangi mekanizmalarla akut pankreatit atağına neden olduğu netleştirilememiştir. Akut pankreatit atağında en erken değişikliklerin asiner hücreler içerisinde olduğu düşünülmektedir. Asiner hücrelerde meydana gelen hasarın tetiklediği bölgesel inflamatuvar yanıt, kimi zaman sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) ve bu tablonun ilerlemesi, uzak organ hasarı eklenmesi ile çoklu organ yetmezliği sendromuna (MODS) yol açabilmektedir. Dolayısıyla akut pankreatit, kendini sınırlayan hafif ataklardan, çoklu organ

yetmezliğine hatta mortaliteye ilerleyebilecek geniş bir spektrumda klinik tablo oluşturabilen bir hastalıktır [22].

Klinik olarak akut pankreatit 1) tipik karın ağrısı (epiagastriuma lokalize, sırta yayılan) 2) serum amilaz ve lipaz düzeylerinin normalin üst sınırının en az 3 katı kadar yüksek olması 3) görüntülemelerde akut pankreatit ile uyumlu bulguların olması olarak tanımlanan 3 kriterden en az 2'sinin bulunması olarak tanımlanabilir [23].

Vakaların çoğunda biliyer patolojiler ve alkol kullanımı etiyolojik faktör olarak karşımıza çıkmakla birlikte, trigliserit yüksekliği, hiperkalsemi, bazı ilaçların kullanımı, otoimmün nedenler, genetik gibi birçok farklı nedene bağlı da akut pankreatit atağı görülmektedir [4, 22].

2.4.2. Akut Pankreatit Patofizyolojisi

Akut pankreatitin patofizyolojisi henüz net belirlenememiş olsa da son yıllarda deney hayvanları ve insanlarda yapılan çalışmalar, asiner hücre homeostazında bozulmanın etken olduğuna işaret etmektedir [24].

Akut pankreatite neden olan etiyolojik faktörün (alkol, safra taşları gibi) sindirim enzimlerinin asiner hücrelerde aktivasyonu ve retansiyonunu tetiklemesinin kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Aktive olan enzimler asiner hücrelere hasar verir [25]. Asiner hücre hasarı, Nükleer faktör kappa B (NF-kB) aktivasyonuna neden olarak, lökositleri pankreasa çeken proinflamatuvar mediyatörlerin transkripsiyonunu tetikler [24]. İnflamatuvar mediyatörler salgılanması ile vasküler permeabilite artar, koagülasyon kaskadının aktivasyonuna yol açar [26]. Vasküler permeabilite artışı ve koagülasyon kaskadının aktivasyonu pankreasta ödem ve iskeminin gelişimine katkıda bulunur. Tüm bu olayların neticesinde pankreasta gelişen ödem ve iskemi, pankreatik hasara sebebiyet verir. İnflamasyon ilerledikçe pankreasta nekroz meydana gelir. İnflamatuvar moleküllerin salgılanması aynı zamanda ateş, hipotansiyon, kapiller kaçış sendromu gibi sistemik etkilere de neden olur [25].

Tekrarlayan hasarlar, nihai olarak ikincil sekeller ve fibrozise yol açarak kalıcı pankreatik fonksiyon kaybına yol açabilir [27].

2.4.3. Akut Pankreatit Etiyolojisi

Safra taşları ve alkol dünyada akut pankreatitin en sık nedenleri olup, insidansları popülasyonlar arasında değişkenlik göstermektedir. Diğer nedenler arasında, travma, ilaçlar, enfeksiyonlar, hipertrigliseridemi, hiperkalsemi, neoplazmalar sayılabilir. %10-30 hastada etiyoloji saptanamaz ve idiyopatik olarak değerlendirilir. Akut pankreatite neden olabilen etiyolojik nedenler Tablo 2.1’de verilmiştir [28].

Tablo 2. 1: Akut Pankreatit Etiyolojisi

Mekanik	Safra taşları, safra çamuru, ampullar veya periampullar malignite, duodenal striktür veya obstrüksiyonlar
Toksik	Etanol, metanol, akrep zehri
Metabolik	Hiperkalsemi, hiperlipidemi
İlaçlar	Sülfonamidler, azatioprin, metronidazol, tetrasiklin, 5-ASA, pentamidin, valproat, östrojen, ACE inhibitörleri, oral kontraseptifler, tiyazid, furosemid, HIV tedavileri
Enfeksiyon	Bakteri: Salmonella, mikoplazma, lejyonella, leptospira Virüs: HBV, CMV, HIV, HSV, Coxsackie Mantar: Aspergillus
Travma	ERCP, Künt batin travması
Konjenital ve Genetik	Pankreas divisum, PRSS1, SPINK1, CFTR gen defektleri
Vasküler	İskemi, Vaskülitler, Ateroembolizm
Diğer	Gebelik, Post renal transplantasyon

CMV: sitomegalovirus; HSV: herpes simpleks virüs; 5-ASA: 5-aminosalisilik asit; HIV: human immunodeficiency virüs; SPINK: serin proteaz inhibitör kazal tip; ERCP: endoskopik retrograd pankreatografi; CFTR: kistik fibroz transmembran kondüktans regülatör; PRSS: proteaz serin

2.4.3.1. Safra Taşları

Safra taşları, popülasyona göre değişen sıklıklarla görülmekle birlikte vakaların ortalama %30-70’inden sorumludur [28]. Safra kesesi taşı olanların %3-7’sinde, koledok taşı olanların %13’ünde akut pankreatit geliştiği görülmektedir [29]. Erkeklerde safra taşı varlığında akut pankreatit gelişim riski yüksek olmasına rağmen, safra taşı prevelansının kadınlarda daha yüksek olması nedeniyle kadınlarda safra taşı kaynaklı akut pankreatit gelişme insidansı daha yüksektir [30].

Patogeneizde iki faktör üzerinde durulmaktadır. Bu iki faktör 1) Safra taşlarının geçişi sırasında ampullada obstrüksiyon oluşturması ve bunun sonucunda safranın pankreatik kanala reflüsü 2) Taş geçişi sırasında çevre dokuda oluşturduğu ödemdir [31].

Küçük taşlar (özellikle 5 mm'den küçük) ana safra kanalına daha kolay geçtiğinden, küçük taşların ampullada obstrüksiyon yapma ve buna bağlı akut pankreatite neden olma riskleri büyük taşlardan daha yüksektir [32].

2.4.3.2. Alkol

Dünya genelinde akut pankreatitin en sık ikinci nedeni olup, vakaların %20-25'ini oluşturmaktadır. Alkol kullanımının daha yoğun olduğu İskandinav ülkelerinde bu oran %32-48'e kadar çıkmaktadır ve alkol kullanımı, akut pankreatit etiyolojisinde birinci sıraya yükselmektedir [28].

Alkol ve metabolik yan ürünleri diğer nedenlerin akut pankreatite neden olmasını kolaylaştırır, bir nevi pankreası hasara açık hale getirirler [33]. Alkol, karaciğerdekine kıyasla daha az olsa da pankreasta da metabolize olur. Oksidatif yol ile oluşan alkolün reaktif bir metaboliti olan asetaldehit ve nonoksidatif yol ile oluşan yağ asit esterlerinin de asiner hücre hasarına aracılık ettiği düşünülmektedir [34]. Alkol, aynı zamanda intraselüler kalsiyum seviyelerinde uzamış bir yükselmeye neden olur, bu durumun tripsinojenin erken aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir [33].

Alkolik pankreatit, birçok vakada alkol kullanımının da devam etmesiyle kronik pankreatite ilerler. Bu durum özellikle düzenli içicilerde daha sıktır [35].

2.4.3.3. Hipertrigliseridemi

Hipertrigliseridemi, akut pankreatit vakalarının yaklaşık %1.3-3.8'ini oluşturur [36]. Serum trigiserid düzeyinin 1000 mg/dl'nin üzerinde olmasının akut pankreatit ataklarını presipite ettiği bilinmekle birlikte, daha düşük seviyelerde de atak görülebilir [37].

Trigliserit metabolizmasıyla serbest yağ asitlerinin aşırı üretiminin misel aracılı platelet aktivasyonuna ve vasküler hasara, bunun da lokal ve sistemik inflamasyona yol açtığı öne sürülmektedir [38]. Diğer etiyolojilere bağlı akut pankreatitlere kıyasla, hipertrigliseridemi kaynaklı akut pankreatitin daha şiddetli ataklar, artmış komplikasyon ve kötü prognozla ilişkili olduğu rapor edilmiştir [39].

2.4.3.4. Post-ERCP Pankreatit

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) akut pankreatitin potansiyel bir nedenidir. Asemptomatik hiperamilazemi, ERCP yapılan hastaların %35-70'inde görülür [40]. Post-ERCP pankreatit işlem nedeni, hastaya bağlı faktörler ve operatörün deneyimine göre değişken sıklıkta görülür ve %1,3 ile %18,8 arasında sıklıkta karşılaşılmaktadır. Terapötik amaçla yapılan işlemlerde, diagnostik işlemlere göre daha sık akut pankreatit komplikasyonu görülmektedir [41]. Oddi sfinkter disfonksiyonunu tedavi etmek amacıyla yapılan işlemlerde, safra taşı çıkarma amacıyla yapılan işlemlere kıyasla akut pankreatit riski daha yüksektir. Diğer Post ERCP pankreatit risk faktörleri arasında genç yaş, kadın cinsiyet, papilla kanülasyonu denemesi sayısı, kontrast madde verilmesi sonrası pankreatik kanalın yetersiz boşalması, safra taşlarının temizlenmesinin yetersizliği sayılabilir. Post-ERCP pankreatitin önlenmesi, yüksek riskli hastalarda geçici pankreatik stent uygulaması ile sağlanabilir [40].

2.4.3.5. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi, akut pankreatitin nadir bir nedenidir [42]. En sık hiperparatiroidiye bağlı hiperkalsemilerde görülür. Bunun dışında D vitamini intoksikasyonu, multipl myelom, granümatöz hastalıklar, familial hipokalsürik hiperkalsemi gibi çeşitli nedenlere bağlı hiperkalsemilerle de pankreatit atağı gelişebilmektedir [43]. Primer hiperparatiroidi vakalarında prevalansının %1.5 ile %7 arasında değiştiği düşünülmektedir [44].

Patofizyolojide üç mekanizma öne sürülmüştür. Bunlar pankreatik kanalda kalsiyum birikimine bağlı obstrüksiyon gelişimi, pankreas parankimi içinde tripsinojen aktivasyonu ve hiperkalsemi ile birlikte genetik predispozan faktörlerin varlığı olarak sıralanabilir [45-47].

2.4.3.6. İlaçlar

İlaç ilişkili pankreatit, vakaların %5'inden daha azından sorumludur. Akut pankreatit atağı ile ilişkilendirilen yüzlerce ilaç öne sürülmüştür. Bu ilaçlardan akut pankreatit ilişkisi güçlü olanlardan bazılarında azatioprin, 6-merkaptopürin, didanozin, valproat, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve mesalamin örnek verilebilir. İlaç ilişkili akut pankreatit sıklıkla hafif şiddettedir [48].

Şüphelenilen bir ilacın akut pankreatite neden olduğunu söyleyebilmek için, atak ilaç kullanımına başlandıktan sonra ortaya çıkmış olmalı, ilaç kesildikten sonra tablo düzelmeli ve ilaca tekrar başlandığında nüks gelişmelidir [49].

Birçok olgu sunumunda, yeni tip 2 antidiyabetikler olan GLP-1 (glukagon benzeri peptid -1) analogları ve DPP4 (dipeptidil peptidaz-4) inhibitörleri ile akut pankreatit arasında ilişki bildirilse de, vaka kontrol çalışmalarında risk artışı gösterilememiştir [49].

2.4.3.7. Enfeksiyonlar

Enfeksiyöz kaynaklı akut pankreatit sıklığı bilinmemektedir. Viral, bakteriyel, fungal, helmintik nedenlere bağlı görülebilir. Enfeksiyona atfedilen akut pankreatit vakalarında özellikle viral, daha sonra helmintik nedenler öne çıkmaktadır. Viral nedenler arasında ise en sık hepatit A, B ve E virüsleri ile akut pankreatit görülmektedir [50].

2.4.3.8. Travma

Pankreas retroperitoneal bir organ olduğundan batin travmalarında pankreatit gelişimi nadirdir. Delici travmalar ile pankreatik kanalın rüptürü ve pankreas parankiminin doğrudan hasarlanması görülebilir [51]. Künt travmalarda, pankreasın vertebral kolona komprese olması ile pankreatit gözlenebilmektedir [52].

Travma hastalarında, travmatik pankreatit sıklıkla gözden kaçmaktadır. Bunun nedenleri arasında akut pankreatitin klinik bulguları olan ağrı ve serum amilaz ve lipaz yüksekliğinin, diğer abdominal organ yaralanmalarına bağlı da görülebiliyor olması sayılabilir [52].

2.4.3.9. Genetik

Sıklıkla kronik pankreatit olarak karşımıza çıkar. Katyonik tripsinojeni kodlayan Proteaz Serin 1 (PRSS1) geni, herediter pankreatitin önemli bir nedenidir. Otozomal dominant geçişlidir. Pankreatik duktal adenokarsinom riski artmıştır [53]. Tanımlanan diğer herediter pankreatit ilişkili mutasyonlar arasında Kazal tip 1 serin proteazı kodlayan SPINK1 gen mutasyonu, kistik fibroziste görülen CTFR gen mutasyonu sayılabilir [54].

2.4.3.10. Anatomik

Pankreasın fetal dönemde gelişimi sırasında ventral ve dorsal kısımların birleşmemesi sonucu konjenital anatomik bir anomali olan pankreas divisum meydana gelir. Sekresyonların yetersiz drenajı nedeniyle artmış akut ve kronik pankreatit insidansı ile ilişkilidir.

Ana safra kanalı komşuluğunda yerleşimli duodenal divertiküller, ana safra kanalına bası yaparak safra taş oluşumunu arttırarak veya wirsung kanalının çıkışına bası yaparak akut veya kronik pankreatite neden olabilir [55].

2.4.4. Akut Pankreatit Semptom ve Bulguları

En sık görülen semptom, hastaların %95'inde görülen sürekli epigastrik ağrıdır. Ağrı genellikle iyi lokalize edilemez, supin pozisyonda kötüleşir ve hastaların %50'sinde sırta doğru yayılan tipte bir ağrıdır [56]. Ağrı sıklıkla şiddetlidir ve maksimum şiddetine ağrı başlangıcından 30 dakika sonra ulaşır ve günlerce sürebilir [57]. Yağlı yiyecekler ve alkol tüketimi sıklıkla ağrıyı arttırır [58]. Bulantı ve kusma semptomlara sıklıkla eşlik eder [57]. Peritoneal alanda sıvı birikimine bağlı batın hassasiyeti ve distansiyonu görülebilir [56]. Barsak seslerinin azalması veya yokluğu durumunda paralitik ileus akla gelmelidir [58].

Şiddetli vakalarda ateş, taşikardi, taşipne, hipotansiyon ve şok tablosu eşlik edebilir. Obstrüktif nedenlere bağlı akut pankreatit geliştiğinde ikter veya subikter görülebilir [23].

Retroperitoneal hemoraji olması durumunda periumblikal morarma (Cullen belirtisi) veya lumbal bölgede morarma (Grey-Turner belirtisi) görülebilir ve oldukça nadirdir [59].

2.4.5. Laboratuvar Testleri

2.4.5.1 Tanısal Testler

Amilaz: Semptom başlangıcından 6-12 saat sonra serumda yükselmeye başlar. Normalin üst sınırının 3 katı ve üzerinde artması beklenir. Komplikasyon gelişmeyen vakalarda 3 ile 5. gün arasında normal düzeye geriler. Geç başvuran hastalarda, hipertrigliseridemiye bağlı pankreatitlerde, alkole bağlı pankreatitlerde ve kronik pankreatit alevlenmesinde artmayabilir. Yüksekliğinin prognostik önemi yoktur. Takipte bakılmasına gerek yoktur, ancak 5-10 gün içerisinde normale dönmemesi psödokist, nekroz ve abse gelişimi ile ilişkilidir.

En önemli kısıtlaması pankreatite spesifik olmamasıdır [60]. Böbrek yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu, diyabetik ketoasidoz, yeme bozuklukları, tükürük bezi hastalıkları, batın içi organ perforasyonları gibi çok farklı klinik durumlarda da hiperamilazemi görülebilir [60, 61].

Lipaz: Semptom başlangıcından 4-8 saat sonra artmaya başlar, 24. saatte pik yapar ve 8-14 gün sonra normale döner [62]. Yüksekliği 8-14. güne kadar devam edebileceğinden, geç dönem başvuran hastalarda tanısal öneme sahiptir. Alkole bağlı pankreatitlerde amilaza göre daha değerlidir. Yüksekliğinin prognostik önemi yoktur [60].

Spesifitesi amilazdan hafifçe daha yüksek olmakla birlikte düşüktür. Akut böbrek yetmezliği, diyabetik ketoasidoz, kemik kırığı, yağ embolisi, intestinal enfarktüs, ince barsak obstrüksiyonu gibi çeşitli durumlarda lipaz yüksekliği görülebilir [63, 64].

İmmün Reaktif Tripsinojen: %97-100 sensitivite, %83 spesifiteye sahiptir. Pankreasın malign neoplazmları, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, hiperkalsemi, hipertrigliseridemi, karaciğer sirozu, kronik pankreatitte de yükselebilir. Uygulaması zordur [60].

Elastaz-1: Proteolitik bir enzim olup akut pankreatit sırasında serbestleşir. Kan damarlarının duvarlarının sindirimine neden olur ve vasküler komplikasyonlara neden olur. Spesifik değildir, pankreatik kanserlerde ve kronik pankreatitte de artabilir. Serum elastaz seviyesi, hastalık şiddeti ve komplikasyonlar ile ilişkili değildir [60].

IRT ve elastaz testleri, tanısal veya prognostik olarak ek fayda sağlamamaktadır. Belirtilen testlere ek olarak serumda diğer pankreas sindirim enzimlerinden izoamilaz, makroamilaz, tripsin, fosfolipaz, karboksipeptidaz, karboksil ester lipaz, kolipaz da saptanabilmektedir [60].

2.4.5.2. Prognostik Testler

Hematokrit: Hemokonsantrasyon, organ yetmezliği ve nekrotizan pankreatit için bir risk faktörü ve erken belirteçtir. Başvuru anında HCT \geq 47 olması ve ilk 24 saat içinde düşmemesi, pankreatik nekroz gelişimi için önemli bir risk faktörüdür [65].

C- Reaktif Protein (CRP): İnflamasyonun nonspesifik bir belirteçidir. CRP seviyeleri akut pankreatitte 3. veya 4. günde pik yapar. Semptom başlangıcından sonraki 48. saatte CRP yüksekliğinin özellikle 150 mg/L üzerinde olması şiddetli akut pankreatit için önemli bir prediktördür [66].

Prokalsitonin: Serum prokalsitonin düzeyi enfekte pankreatik nekrotz ve septik multiorgan yetmezliğini göstermede değerlidir [67].

Polimorfonükleer elastaz, fosfolipaz A2, interlökinler, tümör nekroz faktör (TNF), serum tripsinojen gibi çeşitli testler de akut pankreatit şiddetini belirlemede belirteç olarak değerlendirilmeye alınmıştır [66].

Akut pankreatitte aynı zamanda sistemik inflamatuvar yanıt nedeniyle lökositoz, geçici hipeglisemi, karaciğer enzim yüksekliği, kreatinin yüksekliği, hipokalsemi görülebilir ve takipte değerlendirilmesi önemlidir [68].

2.4.6. Akut Pankreatitte Görüntüleme Yöntemleri

Batın grafisi: Nedeni bilinmeyen, şiddetli karın ağrısı olan her hastaya imkân varsa batın grafisi çekilmelidir. Batın grafileri temelde, gastrointestinal perforasyon gibi abdominal patolojileri dışlamak amacıyla çekilir ancak, pankreatit düşündürecek bulgular da grafide görülebilir [68]. Şiddetli bir ileus varlığında hava sıvı seviyeleri oluşabilir. Sentinel loop, barsakta segmental bir dilatasyon görülebilir [69]. Kolon cut-off bulgusu, splenik fleksurada pankreatite sekonder spazm olması nedeniyle grafide inen kolona karşılık gelen bölgede hava azlığı, transvers kolonda dilatasyon şeklinde görülebilir [70]. Pankreas başındaki ödem, C-loop şeklinde grafide görülebilir. Bazen safra kesesinde taşlara ait görüntüler görülebilir ve biliyer pankreatit düşündürebilir [68].

Akciğer grafisi: Plevral effüzyon görülebilir, sıklıkla sol tarafta ve tek taraflıdır. Sol Hemidiyafragmada yükselme, alt loblarda lineer atelekaziler, pulmoner infiltratlar görülebilir [71].

Batın USG: Ulaşılabilir, ucuz, taşınabilir olması, gebelerde güvenle kullanılabilmesi avantajlarıdır. Peripankreatik inflamasyonun ve pankreatik nekrozun saptanmasında BT'ye göre dezavantajlıdır [68]. İnflame bir pankreas parankimal ödeme bağlı hipoekoik ve boyutları artmış olarak gözlemlenebilir. %30 vakada gaz distansiyonu nedeniyle veya abdominal yağlanma nedeniyle vizüalize edilemez [72].. Batın ultrasonografisinin, kolelitiazisin saptanmasında %95 sensitivitesi vardır ancak bu oran koledokolitiaziste %50'ye düşmektedir [73].

Batın BT: Tanıdan emin olunmadığında, özellikle ağrı olmaksızın rastlantısal olarak hiperamilazemi, hiperlipazemi saptanan hastalarda pankreatitin varlığı veya yokluğunun gösterilmesi açısından değerlidir [66]. Şiddetli pankreatit ile başvuranlarda veya hafif-orta pankreatit ile başvurup takip eden günlerde düzelme görülmeyen hastalarda abdominal BT önerilmektedir. Sensitivitesini arttırmak için, kontrast verilmemesi yoksa hem intravenöz hem oral kontrast verilmelidir. Pankreatit şiddetini ve komplikasyonlarını belirlemede yararlıdır [68]. BT'de ödem, peripankreatik infiltratlar, peripankreatik sıvı birikimleri, kontrastlanmama görülebilir [74]. Semptom başlangıcından sonraki 4-10. gün aralığında bakılan BT'nin pankreatik nekroz saptamada sensitivitesi %100'e yakındır [75].

MR- MRCP: Manyetik rezonans görüntülemenin akut pankreatit tanısında kullanımı; yaygın erişilebilir olmaması, BT'den daha pahalı olması ve uzun çekim süresi gibi nedenlerle kısıtlıdır. Gebeler, kontrast alerjisi olanlar ve renal yetmezliği olanlar gibi seçili hasta gruplarında önemli avantajları vardır [68]. Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) safra ve pankreas kanallarını görüntüleme ve koledokolitiazisi saptamada %90 sensitivite ve %95 spesifite ile BT'den üstündür [76].

EUS: Mikrolitiazis gibi okült biliyer patolojilerin saptanmasında, nedeni belirlenemeyen pankreatit vakalarında, pankreas divisium gibi anatomik anomalilerin saptanmasında, malignitelerin görüntüleme ve patolojik tanısında yararlıdır [77]. Koledokolitiazisin saptanmasında MRCP'den daha sensitiftir. MRCP yapılamayacak gebe hastalarda tercih edilebilir ve görece güvenlidir [68].

ERCP: Sfinkterotomili ERCP, semptomatik koledokolitiazisin tanısı ve tedavisinde, tekrarlayan pankreatitlerde nedenin belirlenmesinde değerli bir yöntemdir [68].

2.4.7. Akut Pankreatit Atak Şiddetinin Belirlenmesi

Pankreatit atak şiddetinin belirlenmesi; pankreatik komplikasyonların erken tanınması, yoğun bakım ihtiyacı ve terapötik girişim ihtiyacının belirlenmesi açısından önemlidir [68].

Ranson Kriterleri: Tablo 2.2.'de Ranson kriterleri tablo halinde verilmiştir. Ranson kriterleri hafif ve şiddetli pankreatit arasında %80 kesinlikle ayırım yapabilmektedir [78]. Ancak, 11 parametrenin değerlendirilmesinin gerekmesi ve 48. saatte değerlendirilmesi dezavantajlarıdır [68]. Skor arttıkça mortalite artar [23].

Tablo 2. 2: Ranson Kriterleri

Başvuru Anında	48 Saat İçinde
<ul style="list-style-type: none">• Yaş >55• Lökosit >16.000 mm³• Serum LDH >350 U/L• Serum AST >250 U/L	<ul style="list-style-type: none">• Hematokritte %10'dan fazla azalma• Serum BUN >5 mg/dL• Baz açığı >4 meq• Serum kalsiyum <8mg/dL• Parsiyel Oksijen Basıncı <60 mmHg• Sıvı Sekestrasyonu >6L
Kriter Sayısı	Mortalite %
0-2 Puan	0-3
3-4 Puan	15
5-6 Puan	40
7-11 Puan	100

APACHE II: Yatış anında ve takipte tekrar değerlendirilebilmesi önemli avantajlarıdır. Hastanın yaşı, organ yetmezliği, postoperatif durum, nörolojik durumu (Glaskow Koma Skalası ile belirlenmiş) ile birlikte 11 değişkenin değerlendirmeye alındığı bir skorum sistemidir. Hastalık şiddetinin belirlenmesinde ve komplikasyonların predikte edilmesinde yararlıdır [68]. APACHE II skorunun yatış sırasında ve ilk 72 saatte yüksek olması artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. APACHE II <8 olduğunda mortalite <%4, APACHE II >8 olduğunda mortalite %11-18 olarak hesaplanmıştır [79]. APACHE II skorumunun, intersisyel/nekrotizan pankreatit ayırımı yapmaması kullanımını kısıtlamaktadır [23].

BISAP: İlk 24 saat içinde uygulanabilir. En önemli avantajı yatak başı uygulanabilir ve basit olmasıdır. 5 parametreden her birinin varlığı 1 puandır, toplam 5 puan üzerinden değerlendirilir. Bu parametreler; BUN'un 25 mg/dl üzerinde olması, mental durum değişikliği, 60 yaş üstü olmak, plevral effüzyon varlığı ve SIRS bulgularının varlığıdır. BISAP skoru 0 iken mortalitenin %0,1-0,2, skor 5 iken mortalitenin %22-26.7 olduğu görülmüştür. APACHE II skoruna benzer doğrulukta predikte ettiği gösterilmiş olup, daha az parametre içermesiyle avantajlıdır [80].

SIRS: Tablo 2.3'te SIRS kriterleri tablo halinde verilmiştir. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) bulgularının olması, akut pankreatit vakalarında artmış mortalite ile ilişkilidir. Yatak başı ve günlük olarak uygulanabiliyor olması kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Yapılan bir çalışmada başvuru anında kriterleri karşılayan hastaların mortalitesi %25, başvuru anında kriterleri karşılayan ve takibinde düzelme görülen hastaların mortalitesi %8, başvuru anında SIRS kriterlerini karşılamayan hastaların mortalitesi ise %0 olarak bulunmuştur. SIRS kriterleri tablo halinde Tablo 2.3'te verilmiştir [81].

Tablo 2. 3: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) Kriterleri

Ateş >38.3°C veya <36°C
Kalp hızı >90atım/dakika
Solunum hızı >20/dakika veya PaCO ₂ <32 mmHg
Lökosit >12.000 /mm ³ veya <4.000 /mm ³ veya >%10 immatur (band) formasyonu

BT Şiddet İndeksi (Balthazar skoru): İnflamasyon, sıvı koleksiyonu ve nekroz bulgularını içeren bir indekstir. BT şiddet indeksi Tablo 2.4'te verilmiştir. Pankreatit şiddetini belirlemede, komplikasyon ve mortalite öngörmede değerlidir [68]. Bir çalışmada şiddetli pankreatit öngörmede sensitivitesi %85, spesifitesi %98 bulunmuştur [82]. Başka bir çalışmada BT şiddet indeksi <3 olanlarda morbidite %4 mortalite %0, BT şiddet indeksi >6 olanlarda morbidite %92 mortalite %17 bulunmuştur [75]. Başka bir çalışmada ise BTSI >5 olanlarda daha düşük olanlara göre mortalite 8 kat, uzamış hastane yatışı 17 kat, nekrozektomi ihtiyacı 10 kat daha yüksek bulunmuş [83].

Tablo 2. 4: BT Şiddet İndeksi (Balthazar Skoru)

BT Evresi	Tanım	Evre Skoru
A	Normal pankreas	0
B	Pankreasta fokal veya diffüz büyüme	1
C	Pankreas ve peripankreatik yağlı dokuda inflamasyon	2
D	Pankreatik veya peripankreatik sıvı koleksiyonu	3
E	İki veya daha fazla sıvı koleksiyonu	4
Nekroz Alanı		Nekroz Skoru
0		0
<%33		2
%33-50		4
>%50		6

BT Şiddet İndeksi= BT Evre Skoru + Nekroz Skoru (0-10)

HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score): Akut pankreatit hastalarında başvuru anında ilk 30 dakikada 3 parametre değerlendirilir. Rebound, hematokrit, kreatinin olmak üzere 3 parametrenin de normal olması hafif pankreatit lehine değerlendirilir. Çalışmada, hematokrit erkekler için >%43, kadınlar için >39,6 anormal kabul edilmiştir [84].

2.4.8. Akut Pankreatit Sınıflandırması

1992 yılında Atlanta Sempozyumu'nda evrensel olarak kullanılacak bir akut pankreatit sınıflaması oluşturulmuştur. Oluşturulan Atlanta Sınıflaması, 2012'de revize edilmiştir.

Revize Atlanta Sınıflaması'na göre, histopatolojik olarak akut pankreatit iki alt gruba ayrılmaktadır.

- İnterstisyel Ödematöz Akut Pankreatit:** Pankreas parankiminde ve peripankreatik dokularda inflamatuvar değişiklikler izlenir, doku nekrozu yoktur. Peripankreatik sıvı eşlik edebilir.
- Nekrotizan Pankreatit:** Hastaların %5-10'unda pankreas parankiminde, peripankreatik dokuda veya her ikisinde nekroz gelişir. Erken dönemde yapılan görüntülemelerde gözden kaçabilir. Artmış morbidite ve girişimsel müdahale ihtiyacı gelişimi ile ilişkilidir. Pankreatik ve peripankreatik nekrozun enfekte olma riski mevcuttur.

Revize Atlanta Sınıflaması'nda hastalık şiddetine göre akut pankreatit hafif, orta, şiddetli olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Revize Atlanta sınıflaması tablo halinde Tablo 2.5'te verilmiştir [1].

- **Hafif:** Organ yetmezliği, lokal veya sistemik komplikasyonların olmaması olarak tanımlanır.
- **Orta:** Kalıcı organ yetmezliği olmaksızın lokal veya sistemik komplikasyonlar veya geçici organ yetmezliği (<48 saat) ile karakterizedir.
- **Şiddetli:** Tek veya çoklu persistan organ yetmezliği ile karakterizedir. Sıklıkla lokal komplikasyonlar eşlik eder. [1]

Tablo 2. 5: Revize Atlanta Sınıflaması

Hafif AP <ul style="list-style-type: none">• Organ yetmezliği yok• Lokal veya sistemik komplikasyon yok
Orta AP <ul style="list-style-type: none">• Geçici organ yetmezliği (<48 saat)• Lokal veya sistemik komplikasyon (Kalıcı organ yetmezliği olmaksızın)
Şiddetli AP <ul style="list-style-type: none">• Persistan organ yetmezliği<ul style="list-style-type: none">○ Tek organ yetmezliği○ Çoklu organ yetmezliği

2.4.9. Akut Pankreatit Komplikasyonları

Akut pankreatit komplikasyonları, lokal ve sistemik komplikasyonlar olarak ayrılabilir. Komplikasyon gelişimi, uzamış hastane yatışı, artmış mortalite ile ilişkilidir [85].

2.4.9.1. Lokal Komplikasyonlar

Akut pankreatitte görülen lokal komplikasyonlar peripankreatik sıvı koleksiyonu, pankreatik psödokist, pankreatik nekroz, walled-off nekroz (WON) ve abse olarak sayılabilir. Lokal komplikasyon gelişen hastaların çoğu, nekrotizan pankreatit hastalarıdır [86]

Peripankreatik sıvı koleksiyonları: Erken dönemde gelişir ve belirgin bir zarla çevrili değildir. Sıklıkla drenaja gerek kalmadan spontan rezorbe olur. Yalnızca %6,8'i psödokiste ilerler [85].

Psödokist: Sık görülen bir lokal komplikasyondur. Psödokistler pankreatit atağından en az 4 hafta sonrasında gelişen, düzgün sınırlı bir duvarla çevrili sıvı koleksiyonlarıdır [85]. Kist duvarı epitelize değildir, granülasyon dokusu ve fibrotik dokudan oluşur. Genellikle nekroz zemininde gelişir [87]. 6 haftadan uzun süren, 5 cm'den büyük, semptomatik (persistan ağrı, mide çıkış obstrüksiyonu, biliyer obstrüksiyon) veya enfeksiyon ile komplike olmuş kistlerde cerrahi veya perkütan drenaj düşünülmelidir [87].

Pankreatik Nekroz: Sistemik ve lokal komplikasyonlarda ve bununla birlikte mortalitede dramatik artış ile ilişkilidir. Atak sonrası 2-5 hafta aralığında gelişmesi beklenir [87]. 4. haftadan sonra oluşan ve sınırları net duvara sahip nekrotik lezyonlar ise walled-off nekroz (WON) olarak adlandırılır. Aradaki temel fark WON'un duvarlı bir yapıya sahip olmasıdır [86]. Pankreatik nekroz, enfekte olma potansiyeli taşır. Nekrotizan pankreatitin 3. haftasından sonra hastalarda sekonder enfeksiyon insidansının %60'a kadar çıktığı gösterilmiştir [88]. Enfeksiyona neden olan bakteriler sıklıkla intestinal kökenli gram negatif bakterilerdir. Daha seyrek olarak anaerob bakteriler ve fungal organizmalar etken olabilir [89]. Enfekte pankreatik nekroz varlığında antibiyotik tedavisi ile birlikte cerrahi debridman veya nekrozektomi düşünülmelidir [90].

Pankreatik Abse: Sıklıkla peripankreatik sıvı koleksiyonu veya sıvılaştırmış nekroz zemininde gelişir. Mortalite riski enfekte nekroza göre daha düşüktür. Enfekte nekroz vakalarında sıklıkla sıvılaştırmamış nekrotik doku zemininde enfeksiyon geliştiğinden cerrahi debridman gerekirken, abse vakalarında perkütan drenaj genellikle yeterli olur [87].

Vasküler Komplikasyonlar: Peripankreatik vasküler tutulum oldukça nadirdir ve sıklıkla görüntüleme insidental olarak saptanır. Patogenezi net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, proteolitik enzimlerin aktivasyonu ile birlikte inflamatuvar sürecin peripankreatik vasküler yapılara yayılması ve damar duvarında zayıflama sonucu stazın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Splanknik (porta/splenik/mezenterik) venöz tromboz ve psödoanevrizma şeklinde arteriyel tutulum görülebilir. Vasküler tutulum kanama, organ iskemisi ve nekroza yol açabileceğinden önemlidir [91].

2.4.9.2. Sistemik Komplikasyonlar

Sıvı elektrolit bozukluğu en sık görülen sistemik komplikasyondur. Doğrudan veya dolaylı olarak mortaliteyi etkiler. Üçüncü boşluğa sıvı kaçışına bağlı olarak intravasküler hacim kaybı gerçekleşir ve bu durum sıvı elektrolit bozukluğuna neden olur [92]. Hipokalsemi, hastalık şiddetini gösteren bir belirteç olarak kullanılmaktadır ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Hipokalsemi gelişiminin altında yatan mekanizma sıklıkla multifaktöriyel olup, önemli nedenlerinden biri serum kalsiyumunun retroperitoneal yağ nekrozu ile birleşerek sabunlaşma nekrozu oluşturmasıdır [87].

Pulmoner komplikasyonlar akut pankreatit seyrinde önemli olup artmış mortalite ile ilişkilidir. Solunum yetmezliği, takipne, hiperventilasyon ve arteryel hipoksemi (parsiyel oksijen basıncı ($pO_2 < 60$ mmHg) tablosuyla karşımıza çıkar. Pulmoner infiltratlar ve/veya plevral efüzyon vakaların %15-55'inde ve özellikle şiddetli vakalarda görülür. Şiddetli vakalarda ARDS gelişebilir [87, 93] Hipovolemi ve şok tablosuna sekonder akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Bunlara ek olarak akut pankreatit atağı sırasında; trombosit ve fibrinojen düzeyleri değişebilir, disemine intravasküler koagülopati (DİK) gelişebilir. Geçici hiperglisemi (serum glukoz > 200 mg/dl) hastaların %50'ye yakınında görülebilir.

2.4.10. Akut Pankreatit Tedavisi

Akut pankreatit şiddeti değişken olduğundan yatırılarak yakın takip edilmeli, alta yatan nedene yönelik araştırmalar yapılmalı ve tedavileri sağlanmalıdır. Spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Akut pankreatit tedavisinin temelini sıvı resüsitasyonu, ağrı kontrolü ve beslenme desteğinin sağlanması oluşturur. Takip ve tedavide amaç; alta yatan neden belirlenebildiyse nedene yönelik tedavilerin sağlanması, komplikasyonları önleme, komplikasyon geliştiyse tedavisini sağlamaktır. Şiddetli akut pankreatit vakalarında yoğun bakım takibi önerilmektedir. Yoğun bakım takibinin bu vakalarda sistemik sekelleri azalttığı gösterilmiştir [94].

Sıvı Replasmanı: Akut pankreatitte artmış vasküler geçirgenliğe bağlı üçüncü boşluklara sıvı kaçışı olması, bulantı kusmaya bağlı sıvı kaybı gibi nedenlerle hastalarda hemokonsantrasyon görülmektedir. Bu intrasellüler sıvı kaybının ilk 24-48 saatinde sıvı

replasmanı ile yerine konulması önerilmektedir. Replasman sıvısı olarak ringer laktat solüsyonu başta olmak üzere izotonik kristalloid solüsyonlar tercih edilmektedir. Hiperkalsemiye bağlı akut pankreatit vakalarında ringer laktat kalsiyum içerdiğinden tercih edilmemelidir, bu vakalarda normal salin ile hidrasyon sağlanmalıdır [95].

İdeal infüzyon hızı hastanın hematokritine, klinik durumuna göre değişkenlik göstermekle birlikte, hastanın kardiyak veya renal bir komorbiditesi yoksa, ortalama 5-10 ml/kg/saat hızda yapılması önerilmektedir [96]. Sıvı ihtiyacı, sık aralıklarla değerlendirilmelidir. Sıvı tedavisine yanıt değerlendirilirken kalp hızı (<120 atım/dakika) ortalama arter kan basıncı (65-85 mmHg), idrar çıkışı (0,5-1 cc/kg/saat), hematokrit (%35-44), takip edilebilir [94]. Başlangıç BUN değeri yüksek olan hastalarda, takipte yeterince düşüş sağlanamaması durumunda infüzyon hızının artırılması düşünülmelidir [97].

Sıvı tedavisinin yoğunluğu, miktarı ve süresi ile ilgili farklı protokoller bulunmakla birlikte son yıllarda agresif sıvı tedavisinin artmış non-invaziv ventilasyon ihtiyacı ve artmış abdominal kompartman sendromu ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur [98]. Yetersiz sıvı replasmanı ise, hipotansiyon ve akut tübüler nekroza neden olabilmektedir. İlk 24 saatte hemokonsantrasyonun devam etmesi, pankreatik nekroz gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [99]. Bu nedenle, sıvı tedavisi hastanın klinik durumu değerlendirilerek yapılmalıdır [94].

Ağrı Kontrolü: Karın ağrısı sıklıkla akut pankreatit hastalarında baskın semptomdur ve analjeziklerle ağrının kontrolü sağlanmalıdır. Ağrı kontrolünün sağlanamaması hemodinamik instabiliteye neden olabilmektedir. Opioidler ağrı kontrolünde güvenilir ve etkilidir. Özellikle böbrek yetmezliğinde güvenli olması nedeniyle intravenöz fentanil giderek daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer opioidler gibi fentanilin de solunum baskılama etkisi olduğu akılda tutulmalıdır [100]. Morfin Oddi sfinkter basıncında artışa neden olduğundan önerilmemektedir [101].

Opioid ve non-opioid analjeziklerin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarda güvenlik ve etkinlik açısından birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir [102].

Beslenme: Bağırsak bariyerini korunması ve bakteriyel translokasyonun önlenmesi açısından enteral beslenmenin sağlanması önemlidir. Akut pankreatit gibi katabolik süreçlerde beslenme kritik bir öneme sahiptir [103].

Hafif pankreatit hastalarında, sıklıkla oral alım bir hafta içinde sağlanabildiğinden intravenöz hidrasyon yeterli olmaktadır. Orta ve şiddetli pankreatit hastalarında ise, 5-7 gün içerisinde oral alıma geçme olasılığı düşük olduğu takdirde enteral beslenme desteği gerekebilmektedir [104]. Atak şiddetinden bağımsız olarak; bulantı, kusma, ileus tablosu yokluğunda, inflamatuvar belirteçler ve hastanın ağrısı azalıyorsa, tolere edebilen hastalarda oral alım ilk 24 saat içerisinde sağlanmalıdır [105]. 11 randomize çalışmanın derlendiği bir sistematik incelemede, akut pankreatitte erken beslenmenin (≤ 48 saat), geciktirilmiş beslenmeyle kıyaslandığında yan etkileri artırmadığı veya semptomları alevlendirmedeği gösterilmiştir [106]. Parenteral beslenme, enfeksiyon riskini artırdığından, yalnızca enteral beslenmenin tolere edilemediği hastalarda tercih edilmelidir [107]. Enteral beslenme, nazogastrik veya nazojejunal tüp ile sağlanabilir [108].

Antibiyotik: Akut pankreatit nedeniyle takip edilen hastaların yaklaşık %20'sinde, enfekte pankreatik nekroz veya ekstrapankreatik enfeksiyonlar gelişebilmektedir [109]. Enfeksiyon varlığı artmış mortalite ile ilişkilidir [110]. Enfeksiyon şüphesi olduğunda, enfeksiyon kaynağı araştırılırken ampirik antibiyotik başlanmalıdır ancak kaynak belirlenemediği takdirde antibiyotikler kesilmelidir. Akut pankreatitin şiddetinden ve türünden bağımsız olarak profilaktik antibiyotik önerilmemektedir [90].

Etyolojiye yönelik tedaviler: Biliyer akut pankreatitte cerrahiye uygun hastalarda kolesistektomi açısından değerlendirilmelidir. Kolesistektomi, biliyer olaylara bağlı tekrarlayan yatış olasılığını azaltmaktadır. Alkole bağlı pankreatit varlığında alkolün bırakılması önerilmelidir [111]. Otoimmün pankreatit hastalarının yönetiminde ilk basamakta steroidler ve diğer immünsüpresif tedaviler yer almaktadır [112]. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitte, serum trigliserit >1000 mg/dl olan hastalar plazmaferez tedavisi açısından değerlendirilmelidir. Farmakolojik tedavi olarak ise insülin, lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak serum trigliserit düzeylerini düşürdüğünden, tedavide kullanılabilir. Serum trigliserit düzeyi 500 mg/dl altına inene kadar tedaviye devam edilmelidir [113].

2.5. Diyabetes Mellitus

2.5.1. Diyabetes Mellitus Tanımı

Diyabet; insülinin sekresyonunda, periferik dokuda etkinliğinde veya her ikisinde birden bozukluk olması sonucu meydana gelen hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir grup metabolik hastalık olarak tanımlanabilir. Kronik hiperglisemi ise; gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları gibi çeşitli organ ve dokularda hasar, disfonksiyon ve yetmezlik ile ilişkilidir. Patogenezinde insülin salgısından sorumlu olan pankreatik β hücrelerinin otoimmün yıkımından, insülin periferik dokuda direnç ile karşılaşmasına neden olan metabolik anormalliklere çeşitli mekanizmalar yer alır. Bu mekanizmalar sonucu meydana gelen belirgin hiperglisemi ise diyabetin tipik semptomları olan poliüri, polidipsi, kilo kaybı, polifajiye neden olur. Yara iyileşmesinde gecikme ve bazı enfeksiyonlara yatkınlığa da yol açabilir [114]. 20. yüzyılda insülinin keşfi, tedavide kullanılması ve bunu takip eden yıllarda geliştirilen oral antidiyabetik ilaçlarla birlikte diyabetin tedavisi ve komplikasyon kontrolünde anlamlı mesafe kaydedilmiştir [115].

2.5.2. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 2014 yılı itibariyle dünya popülasyonunda diyabet prevalansı %8,3 olarak hesaplanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2016 yılında yapılan bir çalışmaya göre 23 milyon kişiye yeni diyabet tanısı konulmuştur. Aynı çalışmada, 18 yaş ve üzeri popülasyonda diyabet prevalansının kabaca %9.44 olduğu, alt tiplere göre prevalansı ise tip 1 diyabet için %0.55, tip 2 diyabet için %8.58, diğer diyabet tipleri için %0,31 olarak belirlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2014 yılında Amerika bölgesinde yaptığı bir çalışmada açlık hiperglisemisinin prevalansı erkeklerde %9,3, kadınlarda %8,1 olarak hesaplanmıştır [116, 117]. Diyabet prevalansının artan obezite ile birlikte yıllar içerisinde artış göstermesi beklenmektedir [118].

2021 yılında dünya genelinde yapılan IDF tarafından yapılan bir prevalans çalışmasında, diyabet sıklığının yaşla birlikte arttığı, kadın ve erkeklerde benzer oranlarda olmak üzere diyabet prevalansının 75-79 yaş aralığında en yüksek olduğu gösterilmiştir. Kentsel alanlarda, kırsal alanlardan daha sık görüldüğü gösterilmiştir [119]. Ülkemizde ise kadınlarda diyabet prevalansının, erkeklerden daha fazla olduğunu destekleyen çalışmalar

mevcuttur [120]. Diyabet insidansı ise tip 2 diyabet için yaklaşık 55 yaşında zirveye ulaşmaktadır [121].

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da dünya geneline benzer bir tablo görülmektedir. Türkiye'deki diyabet prevalansının saptanması için "Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması" (TURDEP) yapılmıştır. 15 ilde 540 merkezin alındığı çalışmada 1997-1998 yıllarında TURDEP-1 gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya göre 20 yaş ve üzeri popülasyonda diyabet prevalansı %7,2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevalansı %6,7 olarak bulunmuştur [122]. 2010 yılında ise ilk çalışmadan 12 yıl sonra, önceki çalışma ile aynı merkezlerde TURDEP-2 isimli ikinci bir çalışma yapılmış ve diyabet prevalansının %13,7, bozulmuş glukoz toleransı prevalansının ise %7,1 olarak artış gösterdiği belirlenmiştir [120]. Uluslararası Diyabet Federasyonu 2021 verilerine göre ülkemiz %15,9 ile Avrupa'da diyabet prevalansı en yüksek ülkedir [119].

Yapılan çalışmalarda, ülkemizde ve dünyada tip 2 diyabetin prevalansının öngörülenden daha hızlı bir şekilde arttığı gözlenmektedir. Artan ortalama yaşam süresi, diyabetin hayat boyu takip ve tedavi gerektiren bir hastalık olması, neden olduğu komplikasyonlar göz önünde bulundurulduğunda artan diyabet sıklığı, müdahale gerekliliğine işaret etmektedir [120, 123].

2.5.3. Diyabetes Mellitus Sınıflandırması

Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından etiyopatogenez, epidemiyolojik çalışmalar ve tedavi stratejilerin belirlenmesi göz önüne alınarak diyabetes mellitus; Tip 1 DM, Tip 2 DM, Hibrit Formlar, Diğer spesifik tipler (MODY, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç ilişkili diyabet, sınıflandırılmayan diyabet, Gestasyonel diyabet) olarak sınıflandırılmıştır [6]. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ise 1997 yılında; Tip 1 DM, Tip 2 DM, Gestasyonel DM (GDM) ve diğer spesifik diyabet tipleri şeklinde dört grup altında sınıflandırmıştır [124]. Diyabetin etiyolojik sınıflandırması Tablo 2.6'da verilmiştir [5-7].

Tip 1 Diyabetes Mellitus: Vücutta insülin üretimini sağlayan pankreas β hücrelerinde meydana gelen otoimmün kaynaklı hasara bağlı gelişen endojen insülin yetersizliği tablosudur. Tüm diyabet vakalarının yaklaşık %5-10'unu oluşturur. En sık çocuk ve adölesanlarda karşımıza çıkmaktadır [125]. Beta hücre hasarı, aşikâr klinik oluşmadan önce başlar. Hastalar genellikle zayıf veya normal kilodadır [7, 114]

Tip 2 Diyabetes Mellitus: Patogenezinin temelinde, hücrelerde reseptör düzeyinde insülin direnci nedeniyle başta kas ve yağ dokusu olmak üzere tüm dokularda glukozun hücre içine geçişinin sağlanamamasından kaynaklanan hiperglisemi mevcuttur. Kanda glukoz seviyesinin artması, insülin sekresyonu artışıyla sonuçlanır ve nihayetinde rölatif insülin yetersizliği gelişir [126]. Genetik yatkınlık da patogenezde rol almaktadır, aile öyküsü varlığında tip 2 diyabet gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir [127]. Tip 2 diyabet, tüm diyabet vakalarının %90-95'ini oluşturur [117]. Hastaların çoğunluğu kilolu veya obezdir [7]. Gestasyonel diyabet öyküsü, kötü beslenme alışkanlıkları, ailesel yatkınlık, yaş, obezite tip 2 diyabet gelişimi riskini arttırmaktadır [128].

Gestasyonel Diyabetes Mellitus: Gebelik öncesi aşikâr diyabeti olmayan hastalarda, gebelikte artan insülin direncine bağlı gelişen geçici hiperglisemi durumudur. Üreme çağında diyabet taranması yaygın olmadığından, hastaların birçoğunda gebelik öncesinde de hiperglisemi olması olasıdır. Hastaların çoğunda doğum sonrası düzelme görülmekle birlikte, bu hastalarda tip 2 diyabet gelişimi riski artmıştır [7].

Diğer Spesifik Diyabetes Mellitus Tipleri: Pankreas beta hücrelerinin fonksiyon kaybına yol açan monogenik sendromlar (MODY, neonatal diyabet), insülin etkisinde defekte sebep olan genetik bozukluklar, ekzokrin pankreas hastalıkları (pankreatit, pankreas kanseri, travma, kistik fibrozis vb.), endokrin bozukluklar (Cushing Sendromu, akromegali vb.) ya da bazı ilaçlar ve enfeksiyonlar sonucu oluşan diyabet tipidir [8].

Pankreatik Diyabet, ekzokrin pankreas disfonksiyonu zemininde insülin sekresyonunun hem yapısal hem fonksiyon kaybını kapsamaktadır. Pankreatik diyabet hastaları, sıklıkla tip 2 diyabet olarak yanlış tanı almaktadırlar. Pankreatik disfonksiyona ikincil gelişen hiperglisemi tip 3c diyabet olarak adlandırılmaktadır. Yakın zamanda ekzokrin pankreas hastalığı zemininde gelişen diyabette pankreoprivik diyabet terminolojisi kullanılmaya başlanmıştır [7, 114]. Etiyolojide akut ve kronik pankreatit, travma, pankreatektomi, neoplaziler, kistik fibroz hastalığı, hemakromatoz, bazı nadir genetik nedenler yer alır [7, 129]. Pankreatit, tek bir atakta bile postpankreatit diyabetes mellitus (PPDM) tablosuna neden olabilmektedir, tekrarlayan ataklarla risk artar [7].

Tablo 2. 6: Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması

1.Tip 1 Diyabetes Mellitus (Genellikle mutlak insülin eksikliği ile sonuçlanan β-hücre yıkımı) <ul style="list-style-type: none">• İmmün aracılı• İdiyopatik	
2.Tip 2 Diyabetes Mellitus (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti)	
3.Gestasyonel Diyabetes Mellitus	
4.Diğer	
A. β-hücre disfonksiyonuna neden olan genetik defekt (monogenik diyabet) <ul style="list-style-type: none">• MODY 3 (Kromozom 12, HNF-1α)• MODY 1 (Kromozom 20, HNF-4α)• MODY 2 (Kromozom 7, Glukokinaz)• Diğer nadir MODY formları (MODY 4- 13. Kromozom IPF-1, MODY 6- 2. Kromozom Neuro D1, MODY 7- 2. Kromozom KLF11, MODY 9- 7. Kromozom PAX4)• Geçici neonatal diyabet• Kalıcı neonatal diyabet• Mitokondrial DNA• Diğer	E. İlaç veya kimyasal ajanlar <ul style="list-style-type: none">• Atipik antipsikotikler• Antiviral ilaçlar• β adrenerjik agonistler• Diazoksid• Fenitoin• Glukokortikoidler• α -İnterferon• Nikotik asit• Pentamidin• Proteaz inhibitörleri• Tiyazid grubu diüretikler• Tiroid hormonu• Vacor• Statinler• Diğerleri
B. İnsülin etkisindeki genetik defektler <ul style="list-style-type: none">• Leprecaunism• Lipoatrofik diyabet• Rabson-Mendenhall sendromu• Tip A insülin direnci• Diğer	F. İmmün aracılı nadir diyabet formları <ul style="list-style-type: none">• Anti insülin-reseptör antikolları• Stiff-man sendromu• Diğer
C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları <ul style="list-style-type: none">• Pankreatit• Travma/Pankreatektomi• Neoplazi• Kistik fibrozis• Hemokromatozis• Fibrokalküloz pankreatopati• Diğer	G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar <ul style="list-style-type: none">• Alström sendromu• Down sendromu• Friedreich tipi ataksi• Huntington korea• Klinefelter sendromu• Laurence-Moon-Biedl sendromu• Miyotonik distrofi• Porfiriya• Prader-Willi sendromu• Turner sendromu• Wolfram (DIDMOAD) sendromu• Diğerleri
D. Endokrinopatiler <ul style="list-style-type: none">• Akromegali• Aldosteronoma• Cushing• Feokromasitoma• Glukoagonoma• Hipertiroidi• Somatostatinoma• Diğer	H. Enfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none">• Konjenital rubella• Sitomegalovirus• Koksaki B• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör -1 α , MODY 1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young), HNF-4 α : Hepatosit nükleer faktör-4 α , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, KLF11: Kruppel-like faktör 11, PAX4: Paired box

2.5.4. Diyabetes Mellitus ile İlişkili Risk Faktörleri

Hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabet gelişiminde çevresel faktörler ve genetik yatkınlık birlikte rol almaktadır [130, 131]. Tip 2 diyabet gelişimi riskini artıran faktörleri, değiştirilebilir faktörler ve değiştirilemez faktörler olarak 2 grupta incelenmektedir. Değiştirilebilir faktörler arasında fazla kiloluluk veya obezite, hareketsiz yaşam, vücut yağ dağılımı, sigara kullanımı, kötü beslenme sayılabilir. Değiştirilemez faktörler içerisinde ise ileri yaş, yüksek riskli etnik gruplar (örneğin: Afro-Amerikan, Latin, Amerikan yerlileri, Asya-Amerikan, Pasifik Adaları) cinsiyet, genetik yatkınlık, ailede diyabet öyküsü, gestasyonel diyabetes mellitus öyküsü, düşük doğum ağırlığı sayılabilir [130, 131] Polikistik over sendromu, hipertansiyon, dislipidemi varlığında da tip 2 diyabet gelişim riski artmıştır[131].

Tip 1 diyabet gelişimi riskini artıran çevresel nedenler arasında virüsler, D vitamini eksikliği, yaşamın ilk yıllarında inek sütü maruziyeti, yüksek sosyoekonomik durum, obezite sayılabilir. Hayvan deneylerinde pankreas beta hücrelerini doğrudan enfekte etme yoluyla veya otoimmün süreçleri tetikleyerek tip 1 diyabet gelişimine neden oldukları öne sürülmüştür [130, 132, 133].

2.5.5. Diyabetes Mellitus Semptomları, Tanı Kriterleri ve Tarama

Diyabetin klasik semptomları olan poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, kilo kaybı, polifaji, gece idrara çıkma (noktüri) gibi semptomların varlığında, hastalar diyabet açısından taranmalıdır. Aşikâr semptomları olmayan ancak risk faktörleri değerlendirildiğinde yüksek riskli grupta bulunan hastalar da taranabilir. Bu risk faktörleri arasında; 1. derece akraba diyabet olması, gestasyonel diyabet öyküsü olması, fazla kilolu veya obez olmak, yüksek riskli etnik gruplar, kardiyovasküler hastalık öyküsü, hipertansiyon, dislipidemi, polikistik over sendromu, bilinen prediyabet olması, HIV enfeksiyonu sayılabilir [5, 131]. Risk faktörleri olmayan hastalarda tarama testlerine 45 yaş üzerinde başlanmalıdır ve testler normal ise 3 yılda 1 şeklinde tekrarlanmalıdır. Risk faktörleri olan hastalar yıllık olarak seçilen bir tarama testi ile taranmalıdır [124, 134]. Diyabet ve prediyabet tarama kriterleri Tablo 2.7’de verilmiştir [131]. Diyabet ve prediyabet tanı kriterleri Tablo 2.8’de verilmiştir [5].

Tablo 2. 7: Diyabet ve Prediyabet Tarama Kriterleri

- 1) Fazla kilolu veya obez ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$, Asyalılar için $\geq 23 \text{ kg/m}^2$) hastalarda, aşağıdaki risk faktörlerinden bir veya daha fazlası olması durumunda tarama düşünülmelidir.
 - Birinci derece akrabada diyabet öyküsü
 - Yüksek riskli etnik gruplar (Afrika-Amerikan, Asya-Amerikan, Latin, Pasifik adaları)
 - Kardiyovasküler hastalık öyküsü
 - Hipertansiyon varlığı
 - HDL $< 35 \text{ mg/dL}$ ve/veya trigliserit $> 250 \text{ mg/dL}$ olması
 - Polikistik over sendromu olanlar
 - Hareketsizlik
 - İnsülin direnci ile ilişkili diğer klinik durumlar (akantozis nigrikans, şiddetli obezite vb.)
- 2) Prediyabeti olanlar yıllık olarak test edilmelidir.
- 3) Gestasyonel diyabet olanlar, yaşam boyu en az 3 yıl aralıklarla test edilmelidir.
- 4) Diğer kişiler için tarama, 35 yaşında başlamalıdır. En az 3 yıl aralıklarla test edilmelidir ve risk durumu yeniden değerlendirilmelidir.
- 5) HIV hastaları test edilmelidir.

Henüz semptomatik olmayan tip 1 diyabet için, ailede tip 1 diyabet öyküsü olan riskli hastalarda tarama amaçlı insülin otoantikörleri, anti glutamik asit dekarboksilaz (anti GAD), anti adacık antijeni bakılabilir. Çoklu antikor pozitifliği tip 1 diyabet için risk faktörü olabilir ve bu hastalar disglisemi açısından takip edilebilir [131].

Tarama amacıyla açlık plazma glukozu (en az 8 saatlik açlığı takiben), rastgele plazma glukozu, 75 gram oral glukoz tolerans testi sırasındaki (OGTT) 2. saat plazma glukoz (2. st PG) düzeyi ve/veya HbA1c (glikozile hemoglobin) testi olmak üzere 4 farklı yöntem kullanılabilir [5, 131].

Diyabetes Mellitus tanısı için bu 4 kriterden en az 1'inin varlığı gerekmektedir. Bu kriter;

1. Herhangi bir anda rastgele alınan plazma glukoz değerinin 200 mg/dl veya üzerinde olması ve bu yüksekliğe diyabet semptomlarının eşlik etmesi
2. En az 8 saat süren açlığı takiben yapılan kan şekeri ölçümünün 126 mg/dl veya üzerinde olması
3. 75 gramlık glukoz ile yapılan OGTT'nin 2. saatinde ölçülen plazma glukozunun 200 mg/dl veya üzerinde olması
1. HbA1c değerinin %6,5'e eşit veya %6,5'ten büyük olması tanı kriterleridir [5, 131].

Tablo 2. 8: Diyabet ve Prediyabet Tanı Kriterleri

	Aşikâr DM	Prediyabet
HbA1c	≥ 6.5 (≥ 48 mmol/mol)	%5.7-6.5
APG	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dL*
OGGT 2. st PG (75 g glukoz)	≥ 200 mg/dL	140-190 mg/dL**
Rastgele PG	≥ 200 mg/dL + Diyabet semptomları	-

APG: Açlık plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, 2.st PG: 2. Saat plazma glukozu

*BAG (Bozulmuş Açlık Glukozu)

**BGT (Bozulmuş Glukoz Toleransı)

Hiperglisemide görülen tipik klinik semptomların belirgin görülmediği hastalarda, diyabet tanısı konulmadan önce aynı veya farklı bir yöntemle başka bir gün testler tekrarlanmalıdır [5].

Tarama testi sonuçlarında, aşikâr diyabet tanısı koyduracak kadar yüksek olmayan ancak referans aralığının üzerinde sonuçlarla karşılaşılan hastalarda bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BTG) olmak üzere iki kavram karşımıza çıkmaktadır. İki durumdan veya her ikisinin birden varlığı prediyabet olarak tanımlanmaktadır ve tip 2 diyabet gelişimi için risk faktörüdür. Test sonuçlarında normal ancak eşik değerlere yakın olarak sonuçlanan hastalar bilgilendirilerek 3-6 ay sonra testlerin tekrarlanması sağlanmalıdır [5, 135].

2.5.6. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

2.5.6.1. Akut Komplikasyonlar

2.5.6.1.1. Hipoglisemi

Hipoglisemi, plazma glukozunun 70 mg/dl (3.9 mmol/L) ve altına inmesi olarak tanımlanır. Bu değer, sağlıklı kişilerde belirlenen bir eşik değerdir ve kronik hiperglisemik hastalarda daha yüksek değerlerde de adrenerjik semptomlar görülebilir. Hipogliseminin ciddiyetine bağlı olarak değişken semptomlara neden olan bir akut diyabet komplikasyonudur.

Plazma glukozunun düşüşü ile birlikte kontregülatuar mekanizmalar aktive olur, adrenerjik ve nöroglükopenik semptomlar meydana gelir [135, 136]. Adrenerjik semptomlar adrenal medulla ve otonom sinir sistemi aktivasyonuna bağlı gelişir ve hastada soğuk terleme, bulantı, açlık hissi, bayılacak gibi olma, anksiyete gibi semptomlar görülür. Nöroglükopenik semptomlar ile serebral kortekse ulaşan glukozun azalmasına bağlı gelişir ve hastada baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü, halsizlik, konfüzyon semptomları görülebilir [5]. Hipogliseminin derinliği arttıkça morbiditesi artar, zamanında müdahale edilemezse ölümcül olabilir. Tekrarlayıcı ciddi hipoglisemik ataklar mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların artışı ile sonuçlanır [136, 137].

Sıkı glisemik kontrolün mikrovasküler ve potansiyel olarak makrovasküler komplikasyonlar üzerine yararı gösterilmekle birlikte beraberinde hipoglisemi ataklarının arttığı gözlemlenmiştir [137, 138]. Tedaviye bağlı gelişen iyatrojenik hipoglisemi, sıkı glisemik kontrolün önündeki önemli sınırlayıcı faktörlerden biridir [139]. Diyabet hastalarında hipoglisemi, temel olarak insülin sekretagogları (örneğin: sülfonilüreler) veya insülin kullanımına bağlı terapötik hiperinsülinemi durumunun bir sonucudur [138].

Hipoglisemi insidansı, tip 2 diyabet hastalarında tip 1 diyabet hastalarına kıyasla özellikle hastalığın başlangıç evrelerinde daha düşüktür. Ancak, tip 2 diyabet hastalarında da hastalık ilerledikçe zaman içinde hipoglisemi insidansı artar [138, 140]. Ancak tip 2 diyabet, tip 1 diyabetten neredeyse 20 kat daha sık görüldüğünden hipoglisemi atakları da tip 2 diyabetli hastalarla daha çok karşımıza çıkmaktadır [139].

Zaman içerisinde hastalarda tekrarlayan hipoglisemi ataklarına bağlı olarak, hipoglisemiye verilen otonom yanıtta yetersizlik görülebilir. Buna bağlı olarak hastalarda hipoglisemi farkındalığı azalır, plazma glukozu ciddi anlamda düşmeden adrenerjik semptomlar görülmeyebilir. Nöroglükopenik semptomlar daha ön plandadır. Hipoglisemi farkındalığının azalması morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili olduğundan, hasta ve hasta yakınları konu ile ilgili eğitilmelidir [137, 141].

2.5.6.1.2. Hiperglisemik Aciller

Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve Hiperglisemik Hiperozmolar Durum (HHD) tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında görülebilen hiperglisemi ilişkili sık ve ciddi akut komplikasyonlardır

[142]. Daha çok tip 1 diyabette görülmekle birlikte katabolik durumlarda tip 2 diyabet hastalarında da görülebilmektedirler [143]. DKA ve HHD için tanı kriterleri Tablo 2.9'da verilmiştir [5].

DKA ve HHD, meydana geliş şekli ve yönetimi itibariyle büyük oranda benzeyen iki tablodur. Her ikisi de insülinin mutlak veya rölatif eksikliği kaynaklı meydana gelen hiperglisemi nedeniyle gelişir. Her ikisinde de glikozüri meydana gelir. Glikozüriye ikincil olarak ozmotik diürez gelişir, buna bağlı volüm kaybı ve elektrolit imbalansı oluşur [144]. Her ikisinde de tedavinin temelini, dolaşan volümün restore edilmesi, doku perfüzyonunun sağlanması, hipergliseminin düzeltilmesi, varsa ketogenez ve elektrolit imbalansının düzeltilmesi oluşturur [142].

Tablo 2. 9: Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperglisemik Hiperozmolar Durum Tanı Kriterleri

	DKA	HHD
Plazma glukoz (mg/dL)	>250	>600
Arteriyel pH	≤7.3	>7.3
Serum Bikarbonat (meq/L)	≤15	>18
İdrar ketonu	Pozitif	Az
Serum osmolalitesi (mosm/kg)	Değişken	≥320
Anyon açığı	>12	Değişken
Mental durum	Değişken	Stupor/koma
Su açığı	5-7L	8-10L

DKA'da insülin yetersizliği mutlak olduğundan lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve buna bağlı asidoz meydana gelir. HHD'de ise az miktarda da olsa insülin bulunması lipolizi baskıladığından keton oluşmaz, DKA'da görülen derin asidoz beklenmez. DKA'da insülin eksikliği daha ön planda iken, HHD'de dehidratasyon temel problemdir [143].

Hem DKA hem HHD için presipite edici faktörler arasında en sık karşılaşılan, yetersiz veya uygunsuz insülin tedavisi veya enfeksiyonlardır [145]. HHD hastalarında mortalite %5-16 civarındadır ve bu oran DKA'ya bağlı rapor edilen ölümlerin yaklaşık 10 katıdır [146]. DKA'ya göre daha yavaş seyirli olması, hastaların hastaneye geç başvurmasına neden olarak prognozu kötüleştirmektedir. HHD'de mortalitenin bu kadar yüksek olmasının, altta yatan tetikleyici faktöre bağlı olduğuna dair de çalışmalar mevcuttur [142, 145]. Özellikle 70 yaş üzeri ve bakımevinde yaşayanlarda mortalite daha yüksektir [5].

2.5.6.2. Kronik Komplikasyonlar

2.5.6.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik Nefropati (Diyabetik Böbrek Hastalığı): Diyabetik böbrek hastalığı, tip 1 diyabetik hastaların yaklaşık %30'unda, tip 2 diyabetik hastaların ise yaklaşık %40'ında görülmektedir ve dünya genelinde kronik böbrek hastalığının (KBH) önde gelen nedenidir [147, 148]. Diyabete bağlı nefropati sürecinde glomerüler hiperfiltrasyon, progresif albuminüri, azalan GFR ve sonuç olarak son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) görülür. Genellikle ilk bulgu mikroalbuminüridir ve takipte kullanılır [5, 148]. Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde tanı sırasında taramaya başlanmalıdır [5].

Güncel tedavilere rağmen hala diyabetik nefropati, diyabetik hastalarda önemli bir sorundur. Hiperglisemi ve hipertansiyon en önemli risk faktörleridir. Bunun dışında obezite, başka nedenlerle akut böbrek hasarı gelişimi, yaş, cinsiyet ve etnisite de diyabetik nefropati gelişiminde göz önünde bulundurulması gereken diğer risk faktörlerdir [148-150]

Diyabetik nefropatinin önlenmesinde glisemik kontrol, hipertansiyon kontrolü, risk faktörlerinin azaltılması, lipit kontrolü yer almaktadır. Diyabetik nefropati gelişiminden önce glisemik kontrolün sağlanmasının, diyabetik böbrek hastalığından korunmada katkıları mevcuttur ancak nefropati geliştikten sonra progresyonu yavaşlattığı gösterilememiştir [151, 152]. Diyabetik hastalarda antihipertansif tedavide ilk basamakta renoprotektif etkileri nedeniyle ACEI veya ARB kullanımı önerilmektedir. İdrar albümin/kreatinin oranı 300 mg/gün üzerinde olduğunda ise kan basıncından bağımsız olarak ACEI veya ARB ile RAAS blokajı sağlanması önerilmektedir [153].

Son yıllarda, glisemik kontrolden bağımsız olarak böbrek fonksiyonlarına olumlu etkileri gösterildiğinden diyabetik böbrek hastalığını yavaşlatmada SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 RA grubu ilaçlardan bazıları kullanılabilir [5, 154, 155].

Diyabetik retinopati: Hem tip 1 hem tip 2 diyabette görülebilen oldukça spesifik bir vasküler komplikasyondur. Prevalansı hastalık süresi ve glisemik kontrol ile doğrudan ilişkilidir [156, 157]. Gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş arasında yeni gelişen körlüğün en sık nedenidir. Glokom, katarakt gibi diğer göz hastalıklarının sıklığı da diyabetik hastalarda

artmıştır [157]. Nefropati, hipertansiyon, gebelik ve dislipidemi de retinopati ile ilişkili diğer risk faktörleridir [158, 159]. Sıkı glisemik kontrolün, diyabetik retinopati gelişimi riskini azaltmada ve geliştikten sonra progresyonunu yavaşlatmada etkili olduğu gösterilmiştir [140, 160]. Tip 1 diyabet hastalarında tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabet hastalarında tanı anından itibaren yıllık olarak oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır [5, 157]. Non-proliferatif retinopati ve proliferatif retinopati olarak ikiye ayrılır. Maküla ödemi, diyabetik retinopatinin önemli bir bulgusudur [5].

Diyabetik nöropati: Değişken klinik manifestasyonlara sahip heterojen bir hastalık grubudur. Tanı konulurken nöropatinin diğer nedenleri ekarte edilmelidir. Tip 1 diyabet tanısından 5 yıl sonrasında ve tip 2 diyabet hastalarında tanı anından itibaren diyabetik periferik nöropati açısından hastalar yıllık taranmalıdır [157]. Spesifik bir tedavisi yoktur. Tip 1 diyabet hastalarında glisemik kontrol, diyabetik periferik nöropati ve kardiyak otonom nöropati efektif olarak önleyebilmektedir [161, 162]. Tip 2 diyabet hastalarında ise progresyonu yavaşlatabilmektedir ancak fonksiyonları geri döndürmekte faydasızdır [163].

En sık görülen formu periferik distal nöropatidir, ağrı ve dizestezi (karıncalanma ve yanma hissi) görülür. Takipte duyu kaybı ve hissizlik de semptomlara eklenir. Distalden proksimale doğru ilerleyici tarzda el ve ayaklarda “eldiven-çorap tarzı” tutulum tipiktir. Koruyucu duyu kaybı diyabetik ayak için risk faktörüdür [5, 157].

Diyabetik otonom nöropatinin klinik manifestasyonları arasında hipoglisemi farkındalığında azalma, istirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, gastroparezi, kabızlık, gaita inkontinansı, diare, nörojen mesane, erektil disfonksiyon, azalmış veya artmış terleme sayılabilir. Kardiyak otonom nöropati ise, kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış mortalite ile ilişkilidir [157].

2.5.6.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH); koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığı kapsayan bir tanımlamadır ve diyabetik hastalarda önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabet ile birliktelik gösteren hipertansiyon ve dislipidemi gibi durumlar ASKVH için risk faktörü olmakla birlikte diyabetik kendisi de bağımsız bir risk faktörüdür [164]. Koroner arter hastalığı (KAH) riski tip 2 diyabetik hastalarda

diyabeti olmayanlara göre 2-4 kat daha yüksektir. Kardiyovasküler olay ve ölüm riskini azaltmak, kalp yetersizliği gelişimini önlemek önem arz etmektedir [5].

Kardiyovasküler hastalık için diyabetten bağımsız risk faktörleri arasında hipertansiyon, sigara kullanımı, obezite, dislipidemi sayılabilir. Risk faktörlerinin azaltılması ve kontrolü açısından hastalar düzenli kontrollerde sorgulanmalıdır. Nefropati ve retinopati gibi hedef organ hasarı göstergelerinin olduğu hastalarda risk daha yüksektir [5].

Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) kılavuzlarına göre, diyabet tanısı konulduğunda ve takipte birkaç yılda 1, EKG ile hastalar sessiz iskemi ve aritmiler açısından değerlendirilmelidir. Şüphe halinde stres testi, ekokardiyografi ile de değerlendirme sağlanmalıdır [5]. Amerikan Diyabet Derneği'ne (ADA) göre ise kardiyovasküler sonlanım değişmeyeceğinden, risk faktörlerinin kontrolünün sağlanması yeterlidir ve asemptomatik hastalarda tarama önerilmemektedir [164].

Primer ve sekonder korunmada; kan basıncı kontrolü, glisemik kontrol, lipit kontrolü sağlanmalıdır [164]. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde ise, sodyum glukoz kontransporter 2 (SGLT2) inhibitörlerinin kalp yetmezliğine bağlı yatışları, kardiyovasküler mortaliteyi, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [154, 165, 166].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı'nda 2012-2022 yılları arasında akut pankreatit atağı nedeniyle yatarak tedavi gören ve atak sırasında diyabeti olmayan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların retrospektif olarak dosyaları taranarak, atak sonrası en az 1 yıl sonrasında bakılan HbA1c değerlerine göre prediyabet veya aşikâr diyabet gelişen ve gelişmeyen hastaların atak şiddetleri revize Atlanta Sınıflamasına göre değerlendirilerek karşılaştırılmıştır. Sigara kullanımı, alkol kullanımı, hipertansiyon varlığı, yaş, cinsiyet, ailede diyabet öyküsü, boy, kilo, vücut kitle indeksi, yatış süresi gibi ek risk faktörleri değerlendirmeye alınmıştır. Bu veriler eşliğinde atak şiddetinin prediyabet veya aşikâr diyabet gelişim riski ile ilişkisine bakılmıştır.

Çalışmaya 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiş; bilinen diyabeti olan hastalar, kronik pankreatit olan hastalar, tekrarlayan pankreatit atağı olan hastalar, pankreas cerrahisi geçiren hastalar, pankreas malignitesi gelişen hastalar, değerlendirmeye alınan verilerinde eksiklik olan hastalar hariç bırakılmıştır.

“Akut Pankreatit İlişkili Postpankreatit Diyabetes Mellitus Gelişen Hastalarda Atak Şiddetinin Diyabetes Mellitus Gelişimi Riski İle İlişkisinin Değerlendirilmesi” konulu bu tez çalışması Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 07.06.2023 tarihli ve 2023/147 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

Çalışmaya kriterlere uyan toplam 252 hasta dahil edilmiştir. Hastaların hastane başvurusu sırasında rutin olarak görülen WBC (beyaz kan hücresi), HCT (hematokrit), CRP (C-reaktif protein), kreatinin, BUN (kan üre azotu) değerleri kaydedilmiş, yatış sırasında ve sonrasında gelişen komplikasyonlar ve organ yetmezlikleri açısından arka-ön akciğer grafisi, bilgisayarlı toraks ve batin tomografisi, klinik seyir notları, başvuru anında ve sonrasında yapılan fizik muayene ve anamnez bilgi notları, laboratuvar testleri baz alınarak revize Atlanta

sınıflaması değerlendirilmiştir. Bu hastaların hastane bilgi sistemi Nucleus ve Sağlık Bakanlığı e-nabız bilgi sistemi taranarak bakılan Hba1c değerleri dökümente edilmiş ve incelenen parametreler ile ilişkileri değerlendirilmiştir.

Çalışmanın verileri SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Science) programı ile incelendi. Parametrik veriler ortalama±standart sapma, parametrik olmayan veriler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik veriler ise yüzde olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak ikili gruplar arası parametrik karşılaştırmalar Student t testi ile parametrik olmayan karşılaştırmalar ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Üç gruplu parametrik karşılaştırmalar için One-way ANOVA testi ve parametrik olmayan karşılaştırmalar için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Üç gruplu karşılaştırmalarda anlamlılık saptanması durumunda, alt grup karşılaştırmalarına yönelik Post Hoc testler için Bonferroni testi kullanıldı. Bağımsız ve bağımlı değişkenlerin her ikisinin kategorik veriler olması durumunda, karşılaştırmalar için Pearson Ki Kare testi kullanıldı.

Atlanta sınıflamasına göre Hafif, Orta ve Şiddetli olarak gruplandırılan hastalarda zaman içinde prediyabet ve aşikâr diyabet gelişimi açısından hastalısız sağkalım eğrilerinin elde edilmesi için Kaplan Meier analizi kullanıldı. Hastalısız sağkalım eğrilerinin karşılaştırılması Log Rank testi ile yapıldı. Prediyabet ve aşikâr diyabet gelişimi ile ilişkili faktörlerin saptanması amacı ile tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon Analizi kullanıldı. İstatistik testlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların demografik özelliklerine ve diğer risk faktörlerine göre dağılımı **Tablo 4.1**'de sunulmuştur. Hastaların 164'ü kadın (%65,1) ve 88'i erkekti (%39,4). Çalışma grubunda yaş ortalamasının 58,07±18,81 yıl olduğu saptandı. Hastaların 77'sinde (%30,6) obezite bulunduğu saptandı. 98 kişide (%39,0) hipertansiyon bulunduğu saptandı. Hastaların 68'i (%27,0) sigara kullandığını belirtirken alkol kullandığını belirtenlerin sayısı 15'ti (%6,0).

Tablo 4. 1: Hastaların demografik özelliklerine ve risk faktörlerine göre dağılımı

Değişken		Sayı	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	88	34,9
	Kadın	164	65,1
Ailede DM varlığı	Yok	174	69,0
	Var	78	31,0
Fazla kiloluluk	VKİ ≤ 25 kg/m ²	56	22,2
	25-30 kg/m ²	119	47,2
	>30,1 kg/m ²	77	30,6
Sigara kullanma	Yok	184	73,0
	Var	68	27,0
Alkol kullanma	Yok	237	94,0
	Var	15	6,0
HT	Yok	153	61,0
	Var	98	39,0
		Ortalama±SS	Medyan (min.-maks.)
Yaş		58,07±18,81	59 (22-93)

Hastaların pankreatit atağına ilişkin özelliklerine göre dağılımı **Tablo 4.2**'de sunulmuştur.

En sık etioloji biliyer sorunlar (57,5%) ikinci en sık etiolojinin kriptojenik olduğu saptandı (32,5%). Post-ERCP pankreatit 4,8% ile üçüncü sırada yer aldı. Alkole bağlı akut pankreatit 3 hastada (1,2%) görüldü. Balthazar skoru açısından incelendiğinde, en sık skorun 2 olduğu görüldü (34,1%). Hastalar revize Atlanta sınıflandırmasına göre atak şiddeti açısından değerlendirildiğinde 52 kişi (20,6%) şiddetli pankreatit olarak değerlendirilirken 110 kişinin (43,97%) orta, 90 kişinin (35,7%) hafif pankreatit geçirdiği saptandı.

Çalışmaya alınan 252 hastanın 142'sinde (56,3%) prediyabet ve aşikar diyabetes mellitus gelişmediği, 58'inde (23%) prediyabet geliştiği, 52'sinde (20,6%) aşikar diyabetes mellitus geliştiği saptandı.

Hastaların 125'inde (49,6%) invaziv işlemin gerekli olduğu belirlenirken 12 kişide (4,8%) YBÜ yatışı ihtiyacı geliştiği görüldü. Hastaların 18,7'sinde komplikasyon geliştiği görüldü. Ek olarak, en sık komplikasyonun (7,9%) WON olduğu saptandı. Takip sırasında, 2 kişinin (0,8%) akut pankreatitin dışındaki nedenlere bağlı olarak öldüğü belirlendi.

Tablo 4. 2: Hastaların pankreatit atağına ilişkin özelliklerine göre dağılımı

Değişken		Sayı	Yüzde (%)
Etiyoloji	Biliyer	145	57,5
	Alkol	3	1,2
	HTG	4	1,6
	Hiperkalsemi	1	0,4
	İlaç	4	1,6
	Kriptojenik	82	32,5
	ERCP	12	4,8
	İPMN	1	0,4
Balthazar skoru	Normal	22	8,7
	Pankreas boyutlarında artma	51	20,2
	Pankreas dokusu ve peri-pankreatik yağlı dokuda inflamatuvar değişiklikler	86	34,1
	Düzensiz sınırlı, tek sıvı koleksiyonu	35	13,9
	Düzensiz sınırlı 2 ya da daha fazla sıvı koleksiyonu	32	12,7
	Farklı düzeylerde nekroz varlığı	26	10,3
Atlanta Sınıflaması	Hafif	90	35,7
	Orta	110	43,7
	Şiddetli	52	20,6
İnvaziv işlem gerekliliği	Yok	127	50,4
	Var	125	49,6
YBÜ yatışı	Yok	240	95,2
	Var	12	4,8
Komplikasyon	Yok	205	81,3
	Psödokist	9	3,6
	WON-N	20	7,9
	Apse	3	1,2
	Akciğer yetmezliği	3	1,2
	Mezenterik pannikülit	1	0,4
	Enfeksiyon-sepsis	4	1,6
	Miks ciddi komplikasyon	6	2,4
	Komorbiditeye bağlı	1	0,4
Prediyabet veya aşikâr diyabet gelişimi	Normal	142	56,3
	Prediyabet	58	23,0
	Aşikâr diyabet	52	20,6
Sağkalım durumu	Canlı	250	99,2
	Akut pankreatite bağlı ölüm	0	0,0
	Diğer nedenlere bağlı ölüm	2	0,8

Hastaların pankreatit atağı sırasında ölçülmüş laboratuvar değeri değışkenlerinin dağılım özellikleri **Tablo 4.3**'te sunulmuştur. Hastalarda ölçülen WBC değerinin ortalama $12,19 \pm 5,18$ bin/mcL olduğu görüldü. Ayrıca, CRP değerinin ortalama $23,65 \pm 50,36$ mg/dL olduğu belirlendi. Atak sırasında ölçülen HbA1c değeri ortalama $5,54 \pm 0,42$ mmol/mol iken kontrolde ölçülen HbA1c değeri ise ortalama $6,11 \pm 1,41$ mmol/mol olarak saptandı. Hastanede ortalama yatış süresinin medyan değerini 6,0 gün (0-68 gün) olduğu görüldü.

Tablo 4. 3: Hastaların pankreatit atağı sırasında ölçülmüş laboratuvar değeri değışkenlerinin dağılım özellikleri

Değişken	Ortalama±SS	Medyan (min.-maks.)
WBC (10^3 /mL)	$12,19 \pm 5,18$	11,6 (3,46-36,3)
Hematokrit (%)	$41,19 \pm 30,51$	39 (26-51,5)
CRP (mg/dL)	$23,65 \pm 50,36$	4,53 (0-341)
BUN (mg/dL)	$14,7 \pm 7,68$	13,5 (4,2-67,7)
Kreatinin (mg/dL)	$0,91 \pm 1,12$	0,78 (0,4-17,7)
Atak HbA1c (%)	$5,54 \pm 0,42$	5,52 (3-6,47)
Kontrol HbA1c (%)	$6,11 \pm 1,41$	5,78 (4,4-17,5)
Yatış süresi (gün)	$7,51 \pm 7,4$	6,0 (0-68)

Hastaların aşikâr diyabet ve prediyabet gelişimine göre demografik özelliklerinin ve risk faktörlerinin dağılımı **Tablo 4.4**'te sunulmuştur. Pearson Ki-kare analizinde, DM gelişmeyen, prediyabet gelişen ve aşikâr diyabet gelişen hastalar arasında cinsiyet ($p=0,438$), fazla kiloluluk ($p=0,315$), sigara kullanma ($p=0,895$), alkol kullanma ($p=0,383$) ve hipertansiyon öyküsü ($p=0,356$) açısından anlamlı fark bulunmadığı belirlendi. Bununla birlikte, prediyabet veya aşikâr diyabet gelişiminin ailede DM varlığı öyküsü ($p=0,001$) ve yaş ($p=0,009$) ile ilişkili olduğu görüldü. Bonferroni testi ile yapılan post hoc analizde, ailede DM varlığının aşikâr diyabet gelişimi olasılığında artış ile ilişkili olduğu görülürken prediyabet ile ilişkili olmadığı saptandı. Benzer olarak, aşikâr diyabet gelişenlerde yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görülürken ($p=0,007$) prediyabet gelişenlerin yaş ortalamasının, DM gelişmeyen kişilerin yaş ortalamasından farklı olmadığı belirlendi ($p=1,000$).

Tablo 4. 4: Aşikâr diyabet ve prediyabet gelişimine göre demografik özelliklerinin ve risk faktörlerinin dağılımı

Değişken		Normal		Prediyabet		Aşikâr diyabet		P değeri
		Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	
Cinsiyet	Erkek	46	52,3	20	22,7	22	25,0	0,438 ^a
	Kadın	96	58,5	38	23,2	30	18,3	
Ailede DM varlığı	Yok	107	61,5	42	24,1	25	14,4	0,001 ^a
	Var	35	44,9	16	20,5	27	34,6	
Fazla kiloluluk	VKİ<25 kg/m ²	36	64,3	14	25,0	6	10,7	0,315 ^a
	25-30 kg/m ²	66	55,5	25	21,0	28	23,5	
	>30,1 kg/m ²	40	51,9	19	24,7	18	23,4	
Sigara kullanma	Yok	105	57,1	41	22,3	38	20,7	0,895 ^a
	Var	37	54,4	17	25,0	14	20,6	
Alkol kullanma	Yok	134	56,5	56	23,6	47	19,8	0,383 ^a
	Var	8	53,3	2	13,3	5	33,3	
HT öyküsü	Yok	86	56,2	39	25,5	28	18,3	0,356 ^a
	Var	55	56,1	19	19,4	24	24,5	
		Ortalama±SS		Ortalama±SS		Ortalama±SS		
Yaş		56,27±16,74		57,14±15,06		64,12±12,46		0,009 ^b

^aPearson Ki-kare, ^bOneway ANOVA

Pankreatit atağı sırasında saptanan bulgulara göre aşikâr diyabet ve prediyabet gelişimi karşılaştırılarak **Tablo 4.5**'te sunulmuştur. Pearson Ki-kare testi ile yapılan istatistiksel analizde, etiyoloji (p=0,303), invaziv işlem gerekliliği (p=0,262), YBÜ yatışı (p=0,061) ile aşikâr diyabet veya prediyabet gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadığı saptandı. Bununla birlikte, Balthazar skoru (p=0,002), revize Atlanta Sınıflaması (p=0,001), yatış süresi (p=0,001) ve komplikasyon gelişimi (p<0,001) ile aşikâr diyabet veya prediyabet gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunduğu görüldü. Post hoc analizde, Balthazar skorunun 5 ve üzeri olanlarda aşikâr diyabet gelişme olasılığının anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca, revize Atlanta sınıflamasına göre şiddetli pankreatit olarak sınıflandırılan hastalarda aşikâr diyabet gelişme olasılığının anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı.

Tablo 4. 5: Aşikâr diyabet ve prediyabet gelişimine göre pankreatit atağına ilişkin özelliklerinin dağılımı

Değişken		Normal		Prediyabet		Aşikâr diyabet		p değeri
		Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	
Etiyoloji	Biliyer	95	60,5	30	19,1	32	20,4	0,303 ^a
	Kriptojenik	41	50,0	23	28,0	18	22,0	
	Diğer	6	46,2	5	38,5	2	15,4	
Balthazar skoru	Normal	16	72,7	1	4,5	5	22,7	0,002 ^a
	1-4	117	57,4	52	25,5	35	17,2	
	5 ve üzeri	9	34,6	5	19,2	12	46,2	
Atlanta Sınıflaması	Hafif	61	67,8	18	20,0	11	12,2	0,001 ^a
	Orta	58	52,7	30	27,3	22	20,0	
	Şiddetli	23	44,2	10	19,2	19	36,5	
İnvaziv işlem gerekliliği	Yok	78	61,4	26	20,5	23	18,1	0,262 ^a
	Var	64	51,2	32	25,6	29	23,2	
Yatış süresi	11 gün altı	131	58,2	53	23,6	41	18,2	0,024 ^a
	11 gün ve üzeri	11	40,7	5	18,5	11	40,7	
YBÜ yatışı	Yok	135	56,3	58	24,2	47	19,6	0,061 ^a
	Var	7	58,3	0	0,0	5	41,7	
Komplikasyon	Yok	124	87,3	49	84,5	32	61,5	<0,001
	Var	18	12,7	9	15,5	20	38,5	

^aPearson Ki-kare

Pankreatit atağında ölçülen laboratuvar değerleri aşikâr diyabet ve prediyabet gelişimine göre karşılaştırılıp **Tablo 4.6'**da sunulmuştur. Kruskal Wallis testi ile yapılan analizde, WBC (p=0,041) ve atak HbA1c (p<0,001) yüksekliği ile aşikâr diyabet veya prediyabet gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunduğu belirlendi. Post hoc analizde, atak sırasında ölçülen WBC değerleri için saptanan anlamlı farkın, aşikâr diyabet gelişen ve hastalık gelişmeyen hastalar arasındaki farktan kaynaklandığı görüldü (p=0,034). Ayrıca post hoc analizde, aşikâr diyabet gelişenlerde atak HbA1c değerinin prediyabet gelişen ve hastalık gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi (her iki karşılaştırma için p<0,001). Buna karşın, serum hematokrit (p=0,263), CRP (p=0,377), BUN (p=0,280) ve Kreatinin (p=0,845) değerleri ile prediyabet ve aşikâr diyabet gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 4. 6: Aşikâr diyabet ve prediyabet gelişimine göre pankreatit atağında ölçülen sürekli laboratuvar değerlerinin dağılımı

Değişken	Normal (Ortalama±SS)	Prediyabet (Ortalama±SS)	Aşikâr diyabet (Ortalama±SS)	p değeri
WBC (10 ³ /mL)	11,68±5,02	12,13±4,93	13,68±5,69	0,041^c
Hematokrit (%)	39,33±5,17	46,4±62,93	40,45±6,25	0,263 ^c
CRP (mg/dL)	15,07±29,59	33,76±62,56	35,8±72,21	0,377 ^c
BUN (mg/dL)	14,41±8,13	14,55±5,10	15,65±8,79	0,280 ^c
Kreatinin (mg/dL)	0,86±0,41	1,14±2,23	0,81±0,19	0,845 ^c
Atak HbA1c (%)	5,48±0,41	5,39±0,40	5,87±0,27	<0,001^c

^cKruskal Wallis testi

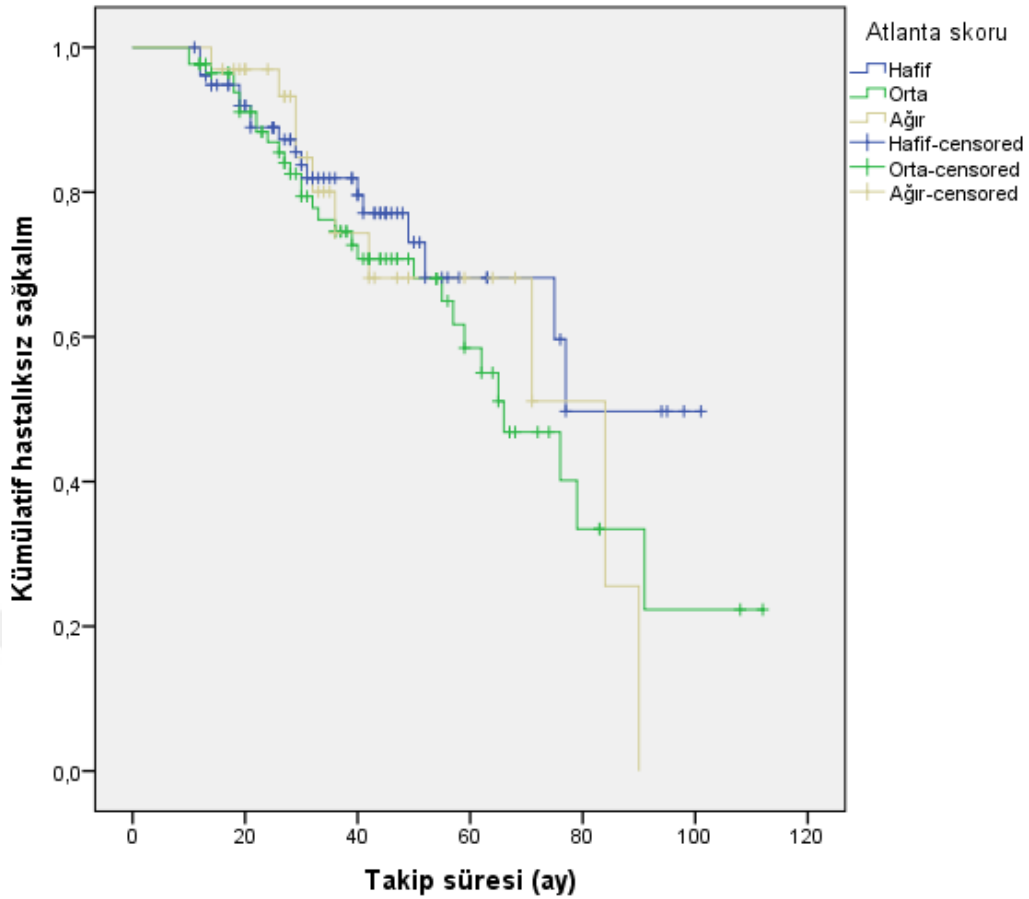
Revize Atlanta Sınıflamasına göre, hastalarda takip süresi içinde aşikâr diyabet gelişimi Kaplan Meier analizi ile incelenerek **Şekil 4.1**'de sunulmuştur. Hastaliksız sağkalım analizinde, revize Atlanta Sınıflamasına göre *Şiddetli* olarak gruplandırılan hastalarda aşikâr diyabet gelişme olasılığının *Orta* (p=0,001) ve *Hafif* (p=0,025) olarak gruplandırılan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi. (**Tablo 4.7**)

Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.

Tablo 4. 7: Kaplan Meier analizi ile hastalarda aşikâr diyabet gelişiminin Atlanta Sınıflaması kategorilerine göre incelenmesi

	Hafif		Orta		Şiddetli	
	Test değeri	p değeri	Test değeri	p değeri	Test değeri	p değeri
Hafif			3,533	0,060	15,961	<0,001
Orta	3,533	0,060			5,050	0,025
Şiddetli	15,961	<0,001	5,050	0,025		

Revize Atlanta Sınıflamasına göre, hastalarda takip süresi içinde prediyabet gelişimi Kaplan Meier analizi ile incelenerek **Şekil 4.2**'de sunulmuştur. Hastaliksız sağkalım analizinde, revize Atlanta Sınıflamasına göre belirlenen gruplar ile prediyabet gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadığı saptandı (Log rank testi, p=0,446).



Şekil 4. 1: Revize Atlanta Sınıflamasına göre hastalarda prediyabet gelişimi (Log rank testi, $p=0,446$)

Prediyabet ve aşikâr diyabet gelişimi ile ilişkili faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizi ile incelenerek **Tablo 4.8**'de sunulmuştur. Prediyabet gelişimi göz önünde bulundurulduğunda; tek değişkenli ve çok değişkenli analizde tek ilişkili faktörün atak sırasında ölçülen HbA1c değeri olduğu belirlendi ($p=0,007$).

Tek değişkenli analizde; daha yüksek yaş ($p=0,021$), ailede diyabet öyküsünün varlığı ($p<0,001$), revize Atlanta sınıflamasına göre *Şiddetli* olarak sınıflandırılmış olma ($p<0,001$), akut pankreatit nedeniyle 11 gün veya daha fazla süreyle hastanede yatmış olma ($p=0,003$), atak sırasında daha yüksek WBC değeri ($p=0,016$) ve daha yüksek atak HbA1c değeri ($p<0,001$) artmış aşikâr diyabet riski ile ilişkili faktörler olarak saptandı.

Çok değişkenli analizde; ailesinde DM öyküsü bulunan hastalarda aşikâr diyabet gelişme riskinin 2,12 kat (GA: 1,157-3,887, $p=0,015$) daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca atak sırasında daha yüksek HbA1c değerinin aşikâr diyabet gelişme riskinde 5,56 kat (GA: 2,204-14,007, $p<0,001$) artış ile ilişkili olduğu belirlendi. Son olarak, revize Atlanta sınıflamasına göre *Şiddetli* olarak sınıflandırılmış hastalarda aşikâr diyabet gelişme riskinin *Hafif* olarak

gruplandırılmış hastalara göre 2,77 kat (GA: 1,185-6,940, p=0,019) daha yüksek olduğu saptandı. Yaş, yatış süresi ve WBC değeri tek değişkenli analizlerde aşıkâr diyabet ile ilişkili olarak saptanmasına karşın, çok değişkenli analizde anlamlılığın kaybolduğu görüldü.

Hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde revize Atlanta sınıflamasına göre *Orta* olarak sınıflandırılmış hastalarda aşıkâr diyabet gelişme riskinin *Hafif* olarak gruplandırılmış hastalara göre anlamlı olarak artmadığı saptandı



Tablo 4. 8: Prediyabet ve aşikâr diyabet gelişimi ile ilişkili faktörlerin Cox Regresyon analizi ile incelenmesi

Risk faktörü	Prediyabet				Aşikâr diyabet			
	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz		Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	Hazard ratio (GA%95)	p değeri	Hazard ratio (GA%95)	p değeri	Hazard ratio (GA%95)	p değeri	Hazard ratio (GA%95)	p değeri
Cinsiyet (erkek)	1,253 (0,723-2,172)	0,422			1,615 (0,924-2,820)	0,092	1,378 (0,757-2,557)	0,308
Yaş	0,994 (0,977-1,011)	0,458			1,022 (1,004-1,042)	0,021	1 (0,979-1,021)	0,990
Aile öyküsü (var)	1,040 (0,582-1,858)	0,895			2,928 (1,687-5,097)	<0,001	2,121 (1,157-3,887)	0,015
Atlanta Sınıflaması (orta)	1,431 (0,797-2,570)	0,230			1,966 (0,953-4,055)	0,067	1,924 (0,906-3,53)	0,088
(şiddetli)	1,090 (0,501-2,369)	0,828			3,323 (1,579-6,993)	<0,001	2,769 (1,185-6,940)	0,019
Yatış süresi (11 gün ve üzeri)	1,117 (0,445-2,807)	0,813			2,810 (1,538-5,880)	0,003	1,680 (0,780-4,071)	0,185
WBC	1,005 (0,956-1,055)	0,855			1,053 (1,005-1,098)	0,016	1,003 (0,957-1,056)	0,904
Atak HbA1c	0,475 (0,283-0,797)	0,005	0,455 (0,257-0,808)	0,007*	9,476 (4,182-21,473)	<0,001	5,557 (2,204-14,007)	<0,001

*Yaş ve cinsiyet için düzeltme yapılmıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hastanemiz Gastroenteroloji ve Hepatoloji kliniğinde yatırılarak takip edilen ve tek atak öyküsü olan akut pankreatit hastalarında takiplerinde aşikâr diyabet ve prediyabet gelişen hastalarda, aşikâr diyabet veya prediyabet gelişiminin revize Atlanta kriterlerine göre atak şiddeti ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Akut pankreatit sonrası diyabet insidansının arttığına dair çalışmalar olmakla birlikte, bu ilişkinin nedeni ve arttıran risk faktörleri net aydınlatılamamıştır. Akut pankreatit sonrası diyabet gelişimi insidansını arttıran risk faktörlerinden atak şiddeti ile ilişkinin değerlendirildiği çalışmaların birçoğunda, atak şiddetinin şiddetli ve hafif AP olarak sınıflandırıldığı görülmektedir. 2012’de revize edilen Atlanta sınıflamasına göre hafif, orta ve şiddetli atak olarak sınıflandırılarak diyabet gelişim riskinin değerlendirildiği kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda, revize Atlanta sınıflaması temel alınarak atak şiddetinin, diyabet ve prediyabet gelişimine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Akut pankreatit çok değişken şiddetlerde ortaya çıkabilen, pankreas ve peripankreatik dokuları ve kimi zaman uzak organları etkileyebilen akut inflamatuvar bir tablodur (22) Klinik olarak akut pankreatit tipik karın ağrısı, serumda amilaz ve lipaz düzeylerinin normalin üst sınırının en az 3 katı kadar yüksek olması ve görüntülemelerde akut pankreatit ile uyumlu bulguların olması olarak tanımlanan 3 kriterden en az 2’sinin bulunması olarak tanımlanmaktadır [1]. Akut pankreatitin etiolojisinde safra kesesi taşları, alkol kullanımı, trigliserit yüksekliği, bazı ilaçlar, genetik ve otoimmün gibi birçok neden bulunmaktadır [4, 22].

Akut pankreatit şiddetinin belirlenmesi, akut pankreatit yönetiminde önemli bir adım olup, çeşitli skorlama yöntemleri geliştirilmiştir. 1992’de geliştirilen ve 2012’de revize edilen Revize Atlanta Kriterleri’ne göre akut pankreatit şiddeti hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılabilir. Hafif akut pankreatit, lokal veya sistemik komplikasyonlar olmaksızın

sadece pankreasın interstisyel değişiklikleri ile birlikte. Orta şiddetli pankreatit geçici lokal veya sistemik komplikasyonlar veya 48 saatten daha kısa süreli olan geçici organ yetmezliği olarak tanımlanabilir. Şiddetli pankreatit ise 48 saatten uzun süreli kalıcı organ yetmezliği ile karakterizedir [1].

Diyabet, rölatif veya mutlak insülin eksikliği veya periferik dokuda insüline karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' nedeniyle ortaya çıkan, birçok organı etkileyerek multisistemik tutulumu neden olan hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur [5]. Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından etyopatogenez, epidemiyolojik çalışmalar ve tedavi stratejilerin belirlenmesi göz önüne alınarak Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet, Hibrit Formlar, Diğer spesifik tipler (MODY, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç ilişkili diyabet, Sınıflandırılmayan diyabet, Gebelikte tespit edilen hiperglisemi olarak sınıflandırılmıştır [6].

Yapılan çalışmalarda, ülkemizde ve dünyada tip 2 diyabetin prevalansının öngörülenden daha hızlı bir şekilde arttığı gözlenmektedir. Artan ortalama yaşam süresi, diyabetin hayat boyu takip ve tedavi gerektiren bir hastalık olması, neden olduğu komplikasyonlar göz önünde bulundurulduğunda artan diyabet sıklığı, müdahale gerekliliğine işaret etmektedir [120, 123].

Ekzokrin pankreas hastalıkları ile ilişkili gelişen diyabet, bazı kaynaklarda tip 3c diyabet veya pankreatojenik diyabet olarak geçmektedir. Akut pankreatit, kronik pankreatit, kistik fibrozis, pankreatik kanser gibi etiyolojilerin tamamı bu çatı terim altında toplanmakla birlikte altta yatan nedene göre patofizyolojik farklılıklar mevcuttur [167]. Akut pankreatitin, görece daha sık görülmesi nedeniyle, pankreatojenik diyabetin en sık nedeni olduğu düşünülmektedir [168]. Pankreatojenik diyabet için tanı kriterleri olarak adacık otoantikorunun olmaması, anormal pankreatik görüntüleme varlığı ve ekzokrin pankreas yetmezliğinin gösterilmesi şeklinde öne sürülmüş olmakla birlikte farklı etiyolojilerin ve farklı patogenezlerin varlığı göz önünde bulundurulduğunda bu tanı kriterleri yaygın kabul görmüş değildir [167]. Zira ekzokrin pankreatik yetmezlik, tanı için gerekli bir kriter olmaktan ziyade bir risk faktörüdür [169]. Pankreatojenik diyabetin prevalansı batı diyabetik popülasyonunda %5-10'dur [170]. Bu vakaların %80'inden AP sorumludur [171].

Çalışmamızda hastaların 164'ü kadın (%65,1) ve 88'i erkekti (%39,4). Çalışmamızda yaş ortalamaları ise aşikâr DM gelişenlerde 64,12±12,46, prediyabet gelişenlerde 57,14±15,06,

prediyabet veya aşikâr DM gelişmeyenlerde $56,27 \pm 16,74$ olarak saptanmıştır. Çalışmamızda cinsiyetin DM gelişimi ile ilişkisiz olduğu, yaşın ise tek değişkenli analizlerde DM ile ilişkili olarak saptanmasına karşın, çok değişkenli analizde anlamlılığın kaybolduğu görülmüştür. Çalışmamızın bulguları ile uyumlu şekilde Akbar ve ark. tarafından yapılan çalışmada, çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde cinsiyet ve yaş faktörlerinin anlamlılığının kaybolduğu görülmüştür [172]. Patra ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise, yaş ve erkek cinsiyet DM gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [173]. Bu çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak tekrarlayan pankreatit ve kronik pankreatit vakalarının dışlanmamış olmasının ve etiyolojide alkole bağlı pankreatit vakalarının çalışmamızdaki alkole bağlı pankreatit vakalarından fazla olmasının sonuçlardaki çelişkide rol oynuyor olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, sigara kullanımı DM ve prediyabet gelişimi ile ilişkisiz bulunmuştur. Sliwiska-Mosson ve ark. tarafından kronik pankreatit hastalarında yapılan çalışmada ise DM gelişimi ile sigara kullanımı ilişkili bulunmuştur [174]. Akut pankreatit ilişkili DM gelişen hastalarda sigara kullanımının risk artışı ile ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Çalışmamızda yatış süresi ve WBC değeri tek değişkenli analizlerde aşikâr diyabet ile ilişkili olarak saptanmasına karşın, çok değişkenli analizde anlamlılığın kaybolduğu görüldü. Literatürde AP ilişkili DM gelişimi ile hastanın yatış süresinin veya WBC değerinin ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Zhi ve ark. tarafından yapılan meta-analizde ve Ho ve ark. tarafından yapılan popülasyon temelli çalışmada pankreatit etiyolojisinde alkol tüketiminin yer almasının artmış pankreatojenik diyabet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [175, 176]. Çalışmamızda ise biliyer, kriptojenik ve diğer etiyolojiler karşılaştırıldığında DM gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak ülkemizde alkol tüketiminin görece az olması nedeniyle çalışmamızda yeterli sayıda alkole bağlı pankreatit vakası olmaması, alkole bağlı pankreatit vakalarında hastaların alkol tüketimine sıklıkla devam etmesi nedeniyle tekrarlama eğiliminde olması ve çalışmamızda tekrarlayan pankreatit hastalarının dışlanması sayılabilir.

Çalışmamızda Revize Atlanta Sınıflamasına göre şiddetli olarak gruplandırılan hastalarda aşikâr diyabet gelişme olasılığının Orta ($p=0,001$) ve Hafif ($p=0,025$) olarak gruplandırılan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde Garip

ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada da şiddetli akut pankreatitin endokrin disfonksiyon gelişimi ile korele olduğu gösterilmiştir [177]. Winter ve ark., Tu ve ark., Vipperla ve ark. tarafından yapılan farklı çalışmalarda da akut pankreatit şiddeti, DM gelişim riski ile ilişkili bulunmuştur [178-180]. Man ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise, atak şiddetinin diyabet gelişimi ile ilişkili olmadığı, fakat %50'den fazla parankimal nekroz varlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır [169]. Bu çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak ilk 1 yıllık prospektif izlem sonuçları değerlendirilmiştir. Yaygın nekrozun daha erken diyabet gelişimi ile ilişkili olabileceği, yaygın nekrozun eşlik etmediği şiddetli pankreatit vakalarında daha geç dönemde diyabet gelişebileceği yorumunda bulunabilir. Çalışmamızda daha uzun takip süresi olması, Man ve ark. tarafından yapılan çalışmadan farklı sonuçlar elde edilmesine neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda şiddetli AP geçiren hastaların %36,5'unda, orta şiddette AP geçirenlerin %20'sinde, hafif AP geçirenlerin %12,2'sinde takipte aşikâr diyabet geliştiği görülmüştür. Çalışmamızın sonuçları ile uyumlu şekilde Zhi ve ark. tarafından yapılan meta-analizde, şiddetli AP geçirenlerin %39'unda, hafif AP geçirenlerin %14'ünde DM geliştiği görülmüştür [175].

AP ilişkili DM gelişimi ile atak şiddetinin ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, aksini iddia eden de çok sayıda çalışma bulunmaktadır [181-183]. Çalışmalarda farklı takip süreleri olması, şiddetli AP oranlarının farklı olması, atak şiddeti değerlendirilirken farklı skorlama sistemlerinin kullanılması çalışmaları karşılaştırmayı güçleştirmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, akut pankreatit şiddetinin DM gelişimi ile ilişkili olması olası gözükmemektedir.

Çalışmamızda tüm hastaların %23'ünde prediyabet geliştiği, %20,6'sında DM geliştiği görülmüştür. Hastaların toplam %43,6'sında glukoz metabolizma bozukluğu geliştiği belirlenmiştir. Benzer şekilde Das ve ark. tarafından yapılan, 8 klinik çalışmanın alındığı sistematik incelemede de hastaların %43'ünde prediyabet veya diyabet geliştiği saptanmıştır [181]

Çalışmamızda, akut pankreatit geçiren hastalarda atak sırasında görülen HbA_{1c} değeri Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde prediyabet (p=0,007) ve DM (p<0,001) gelişim riski ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Literatürde AP ilişkili diyabet ve prediyabette atak sırasında HbA_{1c}'nin risk artışı ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Fakat prediyabeti olan hastalarda, herhangi bir şiddette gelişen tek bir akut pankreatit atağının dahi diyabet gelişim riskini arttırabileceği yorumunda bulunabilir. Bu hastaların daha yakın izlemde tutulması, erken tanı ve tedavi açısından önemli olabileceği sonucuna varılabilir.

Çalışmamızda, revize Atlanta sınıflamasına göre şiddetli olarak sınıflandırılmış hastalarda aşikâr diyabet gelişme riskinin hafif olarak gruplandırılmış hastalara göre 2,77 kat (GA: 1,185-6,940, p=0,019) daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda alkole bağlı pankreatit vakalarının sayısının yetersiz olması, kadın hasta sayısının fazla olması, çalışmanın retrospektif bir çalışma olması, tek merkezli olması, hastalarının kontrol tetkiklerinin sabit bir aralıkta olmaması çalışmamızın kısıtlı yönleri arasında sayılabilir. Çalışmamızın güçlü yönlerine bakıldığında ise 252 hasta gibi geniş bir örnekleme sahip olması, hastaların demografik özellikleri, alışkanlıkları, yatış süresi, vücut kitle indeksi, atak şiddeti, komplikasyon gelişimi, invaziv işlem gerekliliği gibi çeşitli faktörleri bir arada değerlendirmeye almış olması güçlü yönleri arasında sayılabilir.

AP ilişkili DM taraması, güncel AP kılavuzlarında henüz rutin öneriler arasına girmemiştir. Bu durumun, gastroenterologların ve genel cerrahların hospitalizasyon sonrası dönemde birincil hedefinin rekürren AP riskinin azaltılması ve semptomatik nekrozun yönetimi olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir [167]. Klinisyenlerin, AP'nin orta ve uzun vadeli komplikasyonları konusunda farkındalığının artmasına ihtiyaç vardır. Güncel çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, akut pankreatit geçiren tüm hastalarda, nekrozun eşlik ettiği veya şiddetli pankreatit atağı geçiren hastalar başta olmak üzere, DM taranmasının makul olduğu düşünülebilir. Bu durumlar dışında, çalışmalarla DM gelişim riskini arttıran faktörlerin daha iyi belirlenmesine ihtiyaç vardır.

Tarama sıklığı konusunda farklı yaklaşımlar öne sürülmüştür. Hart ve ark. tarafından yapılan önerilere göre tarama, AP atağı sonrası 6. Ayda HbA1c bakılması, sonrasında yıllık takip edilmesi şeklindedir [167]. Garcia-Compean ve ark'a göre ise hastanın bilinen diyabet öyküsü yoksa, ataktan sonraki 3. ayda HbA1c ve açlık glukozu bakılması, sonuçlar normale taramanın 6-12 ay aralıklarla tekrarlanması önerilmektedir [184]. Henüz herkes tarafından kabul görmüş, kılavuzlara girmiş bir akut pankreatit sonrası DM tarama protokolü bulunmamaktadır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda hastanemiz Gastroenteroloji ve Hepatoloji kliniğinde akut pankreatit nedeniyle yatırılarak takip edilen ve tek atak öyküsü olan, atak anında aşikâr DM olmayıp takiplerinde aşikâr DM gelişen, prediyabetik olmayıp prediyabet gelişen ve aşikâr DM olmayıp değişiklik olmayan hastaların tespit edilerek, revize Atlanta kriterlerine göre hafif, orta veya şiddetli olarak belirlenen atak şiddeti ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız sonucunda, Revize Atlanta sınıflamasına göre şiddetli olarak değerlendirilen hastalarda, aşikâr DM gelişim riskinin orta ve hafif olarak sınıflanan hastalara göre artmış olduğu tespit edilmiştir. Bunun dışında ailede DM varlığı ve atak sırasında bakılan HbA1c değeri de, artmış aşikâr DM riski ile ilişkili bulunmuştur. Pankreatit etiyojisi, uzun yatış süresi, ileri yaş, cinsiyet, fazla kilolu olma, WBC değeri, sigara kullanımı, hipertansiyon varlığı gibi değişkenler, ileri incelemelerde aşikâr DM gelişimi ile ilişkisiz olarak değerlendirilmiştir.

Prediyabeti olmayıp, akut pankreatit atağı sonrası takiplerinde prediyabet geliştiği görülen hastalarda değişkenler incelendiğinde, atak sırasında bakılan HbA1c değeri dışındaki değişkenlerin risk artışı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızdan elde edilen veriler değerlendirildiğinde, akut pankreatit geçiren hastalarda özellikle şiddetli pankreatit geçirenlerde diyabet gelişiminin taranmasının faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Banks, P.A., et al., *Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus*. Gut, 2013. **62**(1): p. 102-111.
2. Vege, S.S., et al., *Low Mortality and High Morbidity in Severe Acute Pancreatitis Without Organ Failure: A Case for Revising the Atlanta Classification to Include “Moderately Severe Acute Pancreatitis”*. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG, 2009. **104**(3): p. 710-715.
3. YILDIRIM, M.A., *Evaluation of Acute Pancreatitis etiology and prognosis: Our results of ten years-Retrospective study*. Dünya Sağlık ve Tabiat Bilimleri Dergisi, 2021. **4**(1): p. 47-52.
4. Lankisch, P.G., M. Apte, and P.A. Banks, *Acute pancreatitis*. Lancet, 2015. **386**(9988): p. 85-96.
5. Derneği, T.E.v.M., *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. TEMD Yayınları, 2022.
6. Health, W.O.o., *Classification of Diabetes Mellitus* ISBN, 2019.
7. Association, A.D., *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020*. Diabetes Care, 2019. **43**(Supplement_1): p. S14-S31.
8. Vakfı, T.D., *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 9. Baskı*. Türk Diyabet Vakfı Yayınları, 2019.
9. Duggan SN, O.C.D., Antanaitis A, Champion JR, Lawal O, Ahmed M, Tisdall AR, Sherlock M, Boran G, le Roux C., *Metabolic dysfunction and diabetes mellitus during long-term followup of severe acute pancreatitis: A case-matched study*. Pancreatology, 2020.
10. Longnecker, D.S., *Anatomy and Histology of the Pancreas. Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2021.
11. Mahadevan, V., *Anatomy of the pancreas and spleen* 2016, Oxford: Surgery.
12. T., S., *Schwartz's Principles Of Surgery, 8th Edition*. 2005.
13. Talathi, S.S., R. Zimmerman, and M. Young, *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pancreas*, in *StatPearls*. 2023: Treasure Island (FL).
14. Agur AMR, L.M., Grant JCB, *Grant's Atlas of Anatomy 13th ed. London*. UK: Lippincott Williams and Wilkins, 2013.
15. Eşrefoğlu M, T.E., Çetin A., *Karaciğer ve Pankreas Gelişimi*. 2017.
16. Leung, P.S., *Physiology of the pancreas*. Adv Exp Med Biol, 2010. **690**: p. 13-27.
17. El Sayed, S.A. and S. Mukherjee, *Physiology, Pancreas*, in *StatPearls*. 2023: Treasure Island (FL).
18. Leung, P.S. and S.P. Ip, *Pancreatic acinar cell: its role in acute pancreatitis*. Int J Biochem Cell Biol, 2006. **38**(7): p. 1024-30.
19. Pandol, S.J., *Neurohumoral control of exocrine pancreatic secretion*. Curr Opin Gastroenterol, 2004. **20**(5): p. 435-8.

20. Hegyi, P. and O.H. Petersen, *The exocrine pancreas: the acinar-ductal tango in physiology and pathophysiology*. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 2013. **165**: p. 1-30.
21. Kazal, L.A., D.S. Spicer, and R.A. Brahinsky, *Isolation of a crystalline trypsin inhibitor-anticoagulant protein from pancreas*. J Am Chem Soc, 1948. **70**(9): p. 3034-40.
22. Bhatia, M., et al., *Pathophysiology of acute pancreatitis*. Pancreatology, 2005. **5**(2-3): p. 132-44.
23. Banks, P.A., M.L. Freeman, and P.P.C.o.t.A.C.o. Gastroenterology, *Practice Guidelines in Acute Pancreatitis*. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG, 2006. **101**(10): p. 2379-2400.
24. Barreto, S.G., et al., *Critical thresholds: key to unlocking the door to the prevention and specific treatments for acute pancreatitis*. Gut, 2021. **70**(1): p. 194-203.
25. Karne, S. and F.S. Gorelick, *Etiopathogenesis of acute pancreatitis*. Surg Clin North Am, 1999. **79**(4): p. 699-710.
26. Swentek, L., D. Chung, and H. Ichii, *Antioxidant Therapy in Pancreatitis*. Antioxidants (Basel), 2021. **10**(5).
27. Hoffmeister, A., et al., *English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis*. Z Gastroenterol, 2015. **53**(12): p. 1447-95.
28. Zilio, M.B., et al., *A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis*. HPB (Oxford), 2019. **21**(3): p. 259-267.
29. Moreau, J.A., et al., *Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study*. Mayo Clin Proc, 1988. **63**(5): p. 466-73.
30. Riela, A.R., et al. *Etiology incidence and survival of acute pancreatitis ap in olmsted county minnesota usa*. 1991.
31. Lerch, M.M., et al., *Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum*. Gastroenterology, 1993. **104**(3): p. 853-61.
32. Venneman, N.G., et al., *Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis*. Hepatology, 2005. **41**(4): p. 738-46.
33. Clemens, D.L., et al., *Alcoholic pancreatitis: New insights into the pathogenesis and treatment*. World J Gastrointest Pathophysiol, 2016. **7**(1): p. 48-58.
34. Shalbueva, N., et al., *Effects of oxidative alcohol metabolism on the mitochondrial permeability transition pore and necrosis in a mouse model of alcoholic pancreatitis*. Gastroenterology, 2013. **144**(2): p. 437-446 e6.
35. Lankisch, P.G., et al., *Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study*. Am J Gastroenterol, 2009. **104**(11): p. 2797-805; quiz 2806.
36. Fortson, M.R., S.N. Freedman, and P.D. Webster, 3rd, *Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis*. Am J Gastroenterol, 1995. **90**(12): p. 2134-9.
37. Nawaz, H., et al., *Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis*. Am J Gastroenterol, 2015. **110**(10): p. 1497-503.
38. Khan, R., et al., *Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis: Choice of Treatment*. Gastroenterology Res, 2015. **8**(3-4): p. 234-236.
39. Emami Ardestani, M. and N. Alavi Naeini, *Evaluation of the prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*. J Res Med Sci, 2022. **27**: p. 50.

40. Cheng, C.L., et al., *Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(1): p. 139-47.
41. Masci, E., et al., *Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(2): p. 417-23.
42. Lenz, J.I., et al., *Acute necrotizing pancreatitis as first manifestation of primary hyperparathyroidism*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(23): p. 2959-62.
43. Brandwein, S.L. and K.M. Sigman, *Case report: milk-alkali syndrome and pancreatitis*. Am J Med Sci, 1994. **308**(3): p. 173-6.
44. Egea Valenzuela, J., et al., *Acute pancreatitis associated with hypercalcemia. A report of two cases*. Rev Esp Enferm Dig, 2009. **101**(1): p. 65-9.
45. Ward, J.B., et al., *Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis?* Lancet, 1995. **346**(8981): p. 1016-9.
46. Mithofer, K., et al., *Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat*. Gastroenterology, 1995. **109**(1): p. 239-46.
47. Felderbauer, P., et al., *Pancreatitis risk in primary hyperparathyroidism: relation to mutations in the SPINK1 trypsin inhibitor (N34S) and the cystic fibrosis gene*. Am J Gastroenterol, 2008. **103**(2): p. 368-74.
48. Forsmark Ch, E., S.S. Vege, and C.M. Wilcox, *Acute Pancreatitis*. N Engl J Med, 2017. **376**(6): p. 598-9.
49. Nitsche, C., et al., *Drug-induced pancreatitis*. Curr Gastroenterol Rep, 2012. **14**(2): p. 131-8.
50. Imam, Z., C.R. Simons-Linares, and P. Chahal, *Infectious causes of acute pancreatitis: A systematic review*. Pancreatology, 2020. **20**(7): p. 1312-1322.
51. Wilson, R.H. and R.J. Moorehead, *Current management of trauma to the pancreas*. Br J Surg, 1991. **78**(10): p. 1196-202.
52. Sharbidre, K.G., S.J. Galgano, and D.E. Morgan, *Traumatic pancreatitis*. Abdom Radiol (NY), 2020. **45**(5): p. 1265-1276.
53. Howes, N., et al., *Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004. **2**(3): p. 252-61.
54. LaFemina, J., et al., *Identification of a novel kindred with familial pancreatitis and pancreatic cancer*. Pancreatology, 2009. **9**(3): p. 273-9.
55. De Filippo, M., et al., *Pancreas divisum and duodenal diverticula as two causes of acute or chronic pancreatitis that should not be overlooked: a case report*. J Med Case Rep, 2008. **2**: p. 166.
56. Mergener, K. and J. Baillie, *Acute pancreatitis*. BMJ, 1998. **316**(7124): p. 44-8.
57. Sargent, S., *Pathophysiology, diagnosis and management of acute pancreatitis*. Br J Nurs, 2006. **15**(18): p. 999-1005.
58. Despins, L.A., C. Kivlahan, and K.R. Cox, *Acute pancreatitis: diagnosis and treatment of a potentially fatal condition*. Am J Nurs, 2005. **105**(11): p. 54-7.
59. Mitchell, R.M., M.F. Byrne, and J. Baillie, *Pancreatitis*. Lancet, 2003. **361**(9367): p. 1447-55.
60. Yadav, D., N. Agarwal, and C.S. Pitchumoni, *A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis*. Am J Gastroenterol, 2002. **97**(6): p. 1309-18.
61. Agarwal, N., C.S. Pitchumoni, and A.V. Sivaprasad, *Evaluating tests for acute pancreatitis*. Am J Gastroenterol, 1990. **85**(4): p. 356-66.
62. Frank, B. and K. Gottlieb, *Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature*. Am J Gastroenterol, 1999. **94**(2): p. 463-9.

63. Yadav, D., et al., *Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(11): p. 3123-8.
64. Spechler, S.J., et al., *Prevalence of normal serum amylase levels in patients with acute alcoholic pancreatitis*. Dig Dis Sci, 1983. **28**(10): p. 865-9.
65. Baillargeon, J.D., et al., *Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis*. Am J Gastroenterol, 1998. **93**(11): p. 2130-4.
66. Dervenis, C., et al., *Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference*. Int J Pancreatol, 1999. **25**(3): p. 195-210.
67. Mandi, Y., et al., *Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis*. Int J Pancreatol, 2000. **28**(1): p. 41-9.
68. Cappell, M.S., *Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy*. Med Clin North Am, 2008. **92**(4): p. 889-923, ix-x.
69. Davis, S., S.P. Parbhoo, and M.J. Gibson, *The plain abdominal radiograph in acute pancreatitis*. Clin Radiol, 1980. **31**(1): p. 87-93.
70. Negro, P., et al., *Colonic lesions in pancreatitis*. Ann Ital Chir, 1995. **66**(2): p. 223-31.
71. Ranson, J.H., et al., *Respiratory complications in acute pancreatitis*. Ann Surg, 1974. **179**(5): p. 557-66.
72. Bennett, G.L. and L.E. Hann, *Pancreatic ultrasonography*. Surg Clin North Am, 2001. **81**(2): p. 259-81.
73. O'Connor, H.J., et al., *Ultrasound detection of choledocholithiasis: prospective comparison with ERCP in the postcholecystectomy patient*. Gastrointest Radiol, 1986. **11**(2): p. 161-4.
74. Balthazar, E.J., *CT diagnosis and staging of acute pancreatitis*. Radiol Clin North Am, 1989. **27**(1): p. 19-37.
75. Balthazar, E.J., et al., *Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis*. Radiology, 1990. **174**(2): p. 331-6.
76. McMahon, C.J., *The relative roles of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and endoscopic ultrasound in diagnosis of common bile duct calculi: a critically appraised topic*. Abdom Imaging, 2008. **33**(1): p. 6-9.
77. Busireddy, K.K., et al., *Pancreatitis-imaging approach*. World J Gastrointest Pathophysiol, 2014. **5**(3): p. 252-70.
78. Ranson, J.H., *Acute pancreatitis*. Curr Probl Surg, 1979. **16**(11): p. 1-84.
79. Blum, T., et al., *Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction*. Pancreatology, 2001. **1**(3): p. 237-41.
80. Wu, B.U., et al., *The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study*. Gut, 2008. **57**(12): p. 1698-703.
81. Mofidi, R., et al., *Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis*. Br J Surg, 2006. **93**(6): p. 738-44.
82. Gurleyik, G., et al., *Computed tomography severity index, APACHE II score, and serum CRP concentration for predicting the severity of acute pancreatitis*. JOP, 2005. **6**(6): p. 562-7.
83. Simchuk, E.J., et al., *Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis*. Am J Surg, 2000. **179**(5): p. 352-5.

84. Lankisch, P.G., et al., *The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. **7**(6): p. 702-5; quiz 607.
85. Lenhart, D.K. and E.J. Balthazar, *MDCT of acute mild (nonnecrotizing) pancreatitis: abdominal complications and fate of fluid collections*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **190**(3): p. 643-9.
86. Balthazar, E.J., *Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation*. Radiology, 2002. **223**(3): p. 603-13.
87. Balthazar, E.J., *Complications of acute pancreatitis: clinical and CT evaluation*. Radiol Clin North Am, 2002. **40**(6): p. 1211-27.
88. Bradley, E.L., 3rd and K. Allen, *A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis*. Am J Surg, 1991. **161**(1): p. 19-24; discussion 24-5.
89. Beger, H.G., et al., *Natural course of acute pancreatitis*. World J Surg, 1997. **21**(2): p. 130-5.
90. Tenner, S., et al., *American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis*. Am J Gastroenterol, 2013. **108**(9): p. 1400-15; 1416.
91. Easler, J., et al., *Portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014. **12**(5): p. 854-62.
92. Neoptolemos, J.P., et al., *Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study*. Lancet, 2000. **355**(9219): p. 1955-60.
93. Finley, J.W., *Respiratory complications of acute pancreatitis*. Am Surg, 1969. **35**(8): p. 591-8.
94. Working Group, I.A.P.A.P.A.A.P.G., *IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis*. Pancreatology, 2013. **13**(4 Suppl 2): p. e1-15.
95. Gardner, T.B., et al., *Fluid resuscitation in acute pancreatitis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(10): p. 1070-6.
96. Wu, B.U., et al., *Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(8): p. 710-717 e1.
97. Wu, B.U., et al., *Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis*. Gastroenterology, 2009. **137**(1): p. 129-35.
98. Aggarwal, A., M. Manrai, and R. Kochhar, *Fluid resuscitation in acute pancreatitis*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(48): p. 18092-103.
99. Brown, A., et al., *Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis?* Pancreatology, 2002. **2**(2): p. 104-7.
100. Basurto Ona, X., D. Rigau Comas, and G. Urrutia, *Opioids for acute pancreatitis pain*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(7): p. CD009179.
101. Helm, J.F., et al., *Effects of morphine on the human sphincter of Oddi*. Gut, 1988. **29**(10): p. 1402-7.
102. Meng, W., et al., *Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: a systematic review*. Pancreatology, 2013. **13**(3): p. 201-6.
103. Capurso, G., et al., *Role of the gut barrier in acute pancreatitis*. J Clin Gastroenterol, 2012. **46** Suppl: p. S46-51.

104. Vege, S.S., et al., *Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review*. *Gastroenterology*, 2018. **154**(4): p. 1103-1139.
105. Crockett, S.D., et al., *American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis*. *Gastroenterology*, 2018. **154**(4): p. 1096-1101.
106. Vaughn, V.M., et al., *Early Versus Delayed Feeding in Patients With Acute Pancreatitis: A Systematic Review*. *Ann Intern Med*, 2017. **166**(12): p. 883-892.
107. Casaer, M.P., et al., *Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(6): p. 506-17.
108. Carlin-Ronquillo, A., et al., *Nasogastric versus nasojejunal tube feeding for severe acute pancreatitis: A systematic review of randomized controlled trials*. *Rev Gastroenterol Peru*, 2023. **43**(3): p. 207-216.
109. Besselink, M.G., et al., *Timing and impact of infections in acute pancreatitis*. *Br J Surg*, 2009. **96**(3): p. 267-73.
110. Wu, B.U., et al., *The impact of hospital-acquired infection on outcome in acute pancreatitis*. *Gastroenterology*, 2008. **135**(3): p. 816-20.
111. Goodchild, G., M. Chouhan, and G.J. Johnson, *Practical guide to the management of acute pancreatitis*. *Frontline Gastroenterol*, 2019. **10**(3): p. 292-299.
112. Nagpal, S.J.S., A. Sharma, and S.T. Chari, *Autoimmune Pancreatitis*. *Am J Gastroenterol*, 2018. **113**(9): p. 1301.
113. Jabbar, M.A., M.I. Zuhri-Yafi, and J. Larrea, *Insulin therapy for a non-diabetic patient with severe hypertriglyceridemia*. *J Am Coll Nutr*, 1998. **17**(5): p. 458-61.
114. American Diabetes, A., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 2014. **37 Suppl 1**: p. S81-90.
115. Vecchio, I., et al., *The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018. **9**: p. 613.
116. Vargas-Uricoechea, H. and L.A. Casas-Figueroa, *[Epidemiology of diabetes mellitus in South America: The experience of Colombia]*. *Clin Investig Arterioscler*, 2016. **28**(5): p. 245-256.
117. Bullard, K.M., et al., *Prevalence of Diagnosed Diabetes in Adults by Diabetes Type - United States, 2016*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2018. **67**(12): p. 359-361.
118. Dabelea, D., et al., *Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009*. *JAMA*, 2014. **311**(17): p. 1778-86.
119. Sun, H., et al., *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022. **183**: p. 109119.
120. Satman, I., et al., *Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults*. *Eur J Epidemiol*, 2013. **28**(2): p. 169-80.
121. Khan, M.A.B., et al., *Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends*. *J Epidemiol Glob Health*, 2020. **10**(1): p. 107-111.
122. Satman, I., et al., *Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP)*. *Diabetes Care*, 2002. **25**(9): p. 1551-6.
123. Lovic, D., et al., *The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus*. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020. **18**(2): p. 104-109.

124. Expert Committee on the, D. and M. Classification of Diabetes, *Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2003. **26 Suppl 1**: p. S5-20.
125. Holt, R.I.G., et al., *The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetes Care, 2021. **44**(11): p. 2589-2625.
126. Galicia-Garcia, U., et al., *Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(17).
127. Klein, B.E., et al., *Parental history of diabetes in a population-based study*. Diabetes Care, 1996. **19**(8): p. 827-30.
128. Olokoba, A.B., O.A. Obateru, and L.B. Olokoba, *Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends*. Oman Med J, 2012. **27**(4): p. 269-73.
129. Le Bodic, L., et al., *The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7*. Hum Mol Genet, 1996. **5**(4): p. 549-54.
130. Satman, I., *Geçmişten Geleceğe Diyabetes Mellitus*. Tip 2 Diyabet Epidemiyolojisi. 2015, Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
131. ElSayed, N.A., et al., *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023*. Diabetes Care, 2023. **46**(Suppl 1): p. S19-S40.
132. Kibirige, M., et al., *Testing the accelerator hypothesis: the relationship between body mass and age at diagnosis of type 1 diabetes*. Diabetes Care, 2003. **26**(10): p. 2865-70.
133. O'Connell, M.A., S. Donath, and F.J. Cameron, *Major increase in Type 1 diabetes: no support for the Accelerator Hypothesis*. Diabet Med, 2007. **24**(8): p. 920-3.
134. Akalın, S., *Geçmişten Geleceğe Diyabetes Mellitus*. Diyabet Sınıflaması ve Tanı. 2015, Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
135. Cowie, C.C., et al., *Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006*. Diabetes Care, 2010. **33**(3): p. 562-8.
136. Kaya, A., *Diyabette Hipoglisemi*, in *Geçmişten Geleceğe Diyabetes Mellitus*. 2015, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği: Ankara.
137. Cryer, P.F., B.M. , *Hypoglycemia*, in *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 2004. p. 1079-99.
138. Amiel, S.A. and P.E. Cryer, *Attenuated sympathoadrenal responses, but not severe hypoglycemia, during aggressive glycemic therapy of early type 2 diabetes*. Diabetes, 2009. **58**(3): p. 515-7.
139. Cryer, P.E., *The barrier of hypoglycemia in diabetes*. Diabetes, 2008. **57**(12): p. 3169-76.
140. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet, 1998. **352**(9131): p. 837-53.
141. Martin-Timon, I. and F.J. Del Canizo-Gomez, *Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients*. World J Diabetes, 2015. **6**(7): p. 912-26.
142. Umpierrez, G. and M. Korytkowski, *Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia*. Nat Rev Endocrinol, 2016. **12**(4): p. 222-32.

143. Kitabchi, A.E., et al., *Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association*. *Diabetes Care*, 2006. **29**(12): p. 2739-48.
144. Delaney, M.F., A. Zisman, and W.M. Kettyle, *Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000. **29**(4): p. 683-705, V.
145. Kitabchi, A.E., et al., *Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes*. *Diabetes Care*, 2001. **24**(1): p. 131-53.
146. Pasquel, F.J. and G.E. Umpierrez, *Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment*. *Diabetes Care*, 2014. **37**(11): p. 3124-31.
147. Saran, R., et al., *US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States*. *Am J Kidney Dis*, 2015. **66**(1 Suppl 1): p. Svii, S1-305.
148. Alicic, R.Z., M.T. Rooney, and K.R. Tuttle, *Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017. **12**(12): p. 2032-2045.
149. Dabla, P.K., *Renal function in diabetic nephropathy*. *World J Diabetes*, 2010. **1**(2): p. 48-56.
150. Coresh, J., et al., *Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Am J Kidney Dis*, 2003. **41**(1): p. 1-12.
151. Group, A.C., et al., *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(24): p. 2560-72.
152. Duckworth, W., et al., *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(2): p. 129-39.
153. Levin, A. and P.E. Stevens, *Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward*. *Kidney Int*, 2014. **85**(1): p. 49-61.
154. Zinman, B., et al., *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(22): p. 2117-28.
155. Wiviott, S.D., et al., *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(4): p. 347-357.
156. Solomon, S.D., et al., *Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association*. *Diabetes Care*, 2017. **40**(3): p. 412-418.
157. American Diabetes Association Professional Practice, C., *12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2022*. *Diabetes Care*, 2022. **45**(Suppl 1): p. S185-S194.
158. Estacio, R.O., et al., *Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM*. *Am J Kidney Dis*, 1998. **31**(6): p. 947-53.
159. Yau, J.W., et al., *Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy*. *Diabetes Care*, 2012. **35**(3): p. 556-64.
160. Diabetes, C., et al., *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. *N Engl J Med*, 1993. **329**(14): p. 977-86.
161. Martin, C.L., et al., *Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study*. *Diabetes Care*, 2014. **37**(1): p. 31-8.

162. Ang, L., et al., *Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials*. *Curr Diab Rep*, 2014. **14**(9): p. 528.
163. Ismail-Beigi, F., et al., *Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial*. *Lancet*, 2010. **376**(9739): p. 419-30.
164. ElSayed, N.A., et al., *10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023*. *Diabetes Care*, 2023. **46**(Suppl 1): p. S158-S190.
165. Arnott, C., et al., *Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *J Am Heart Assoc*, 2020. **9**(3): p. e014908.
166. McMurray, J.J.V., et al., *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*. *N Engl J Med*, 2019. **381**(21): p. 1995-2008.
167. Hart, P.A., et al., *Diabetes following acute pancreatitis*. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021. **6**(8): p. 668-675.
168. Woodmansey, C., et al., *Incidence, Demographics, and Clinical Characteristics of Diabetes of the Exocrine Pancreas (Type 3c): A Retrospective Cohort Study*. *Diabetes Care*, 2017. **40**(11): p. 1486-1493.
169. Man, T., et al., *Risk factors for new-onset diabetes mellitus following acute pancreatitis: a prospective study*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022. **26**(16): p. 5745-5754.
170. Ewald, N., et al., *Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c)*. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012. **28**(4): p. 338-42.
171. Petrov, M.S., *DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Post-pancreatitis diabetes mellitus: prime time for secondary disease*. *Eur J Endocrinol*, 2021. **184**(4): p. R137-R149.
172. Akbar, W., et al., *New-onset prediabetes, diabetes after acute pancreatitis: A prospective cohort study with 12-month follow-up*. *Indian J Gastroenterol*, 2022. **41**(6): p. 558-566.
173. Patra, P.S. and K. Das, *Longer-term outcome of acute pancreatitis: 5 years follow-up*. *JGH Open*, 2021. **5**(12): p. 1323-1327.
174. Sliwinska-Mosson, M., S. Milnerowicz, and H. Milnerowicz, *Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c): The effect of smoking on the exocrine-endocrine interactions of the pancreas*. *Diab Vasc Dis Res*, 2018. **15**(3): p. 243-259.
175. Zhi, M., et al., *Incidence of New Onset Diabetes Mellitus Secondary to Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Front Physiol*, 2019. **10**: p. 637.
176. Ho, T.W., et al., *Change of Both Endocrine and Exocrine Insufficiencies After Acute Pancreatitis in Non-Diabetic Patients: A Nationwide Population-Based Study*. *Medicine (Baltimore)*, 2015. **94**(27): p. e1123.
177. Garip, G., E. Sarandol, and E. Kaya, *Effects of disease severity and necrosis on pancreatic dysfunction after acute pancreatitis*. *World J Gastroenterol*, 2013. **19**(44): p. 8065-70.
178. Winter Gasparoto, R.C., C. Racy Mde, and T. De Campos, *Long-term outcomes after acute necrotizing pancreatitis: what happens to the pancreas and to the patient?* *JOP*, 2015. **16**(2): p. 159-66.
179. Tu, J., et al., *Effect of the disease severity on the risk of developing new-onset diabetes after acute pancreatitis*. *Medicine (Baltimore)*, 2018. **97**(22): p. e10713.
180. Vipperla, K., et al., *Risk of New-Onset Diabetes Is Determined by Severity of Acute Pancreatitis*. *Pancreas*, 2016. **45**(1): p. e14-5.

181. Das, S.L., et al., *Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis*. *Gut*, 2014. **63**(5): p. 818-31.
182. Lee, Y.K., et al., *Bidirectional Relationship Between Diabetes and Acute Pancreatitis: A Population-Based Cohort Study in Taiwan*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(2): p. e2448.
183. Shen, H.N., et al., *Risk of Diabetes Mellitus after First-Attack Acute Pancreatitis: A National Population-Based Study*. *Am J Gastroenterol*, 2015. **110**(12): p. 1698-706.
184. Garcia-Compean, D., et al., *Post-acute pancreatitis diabetes: A complication waiting for more recognition and understanding*. *World J Gastroenterol*, 2023. **29**(28): p. 4405-4415.



8. EKLER

