

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AKUT PANKREATİT ATAĞI SONRASI BESLENME TARZINININ
PANKREATİT REKÜRRENSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

DOKTORA

Öğrenci Adı SOYADI

Elmas BİBERCİ KESKİN

**Gastroenterohepatoloj Anabilim Dalı
Gastroenterohepatoloji Tezli Doktora Programı**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Tüzün İNCE

OCAK 2024

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AKUT PANKREATİT ATAĞI SONRASI BESLENME TARZINININ
PANKREATİT REKÜRRENSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

DOKTORA

**Elmas BİBERCİ KESKİN
178901001**

Gastroenteroloji Anabilim Dalı

Gastroenteroloji ve Hepatoloji Doktora Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Tüzün İNCE

OCAK 2024

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün **178901001** numaralı Doktora Öğrencisi Elmas BİBERCİ KESKİN, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "Akut pankreatit atağı sonrası beslenme tarzının pankreatit rekürrensi üzerine etkisi" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Ali Tüzün İNCE**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof.Dr.Hakan ŞENTÜRK**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof.Dr. Metin BAŞARANOĞLU
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Aslı ÇİFTÇİBAŞI ÖRMECİ
İstanbul Üniversitesi.. İstanbul Tıp Fakültesi.....

Doç. Dr. İbrahim Hakkı KÖKER
Başkent Üniversitesi

OCAK 2024



Aileme ,

Teslim Tarihi : 02 Şubat 2024
Savunma Tarihi : 19 Ocak 2024

ÖNSÖZ

Gastroenteroloji bilim dalında, doktora programında bilgi ve deneyimlerini paylaşan, başarılı bir eğitim programı sunan, tezimin hazırlanmasında yardımlarıyla her daim yanımda olan Gastroenteroloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hakan Şentürk Hocama, danışman Hocam Prof. Dr. Ali Tüzün İnce olmak üzere Gastroenteroloji Bilim Dalında görevli, Prof. Dr. Metin Başaranaoğlu, Doç Dr. İbrahim Hakkı Köker, Hocalarıma teşekkür ederim. Gastroenteroloji Bilim Dalında birlikte çalıştığım arkadaşlarım Dr. Koray Koçhan, Dr. Şerife Tosun, Dr. Sercan Kiremitçi' ye, Uzman Diyetisyen Merve Karaaslan ve Zülal Kayıran'a desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Elmas BİBERCİ KESKİN

İç Hastalıkları Uzmanı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Elmas BİBERCİ KESKİN

İmza

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
BEYAN	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	v
SEMBOLLER	vi
ÖZET	viii
GİRİŞ	11
1.1 AKUT PANKREATİT	11
2.GENEL BİLGİLER	12
2.1. Akut Pankreatit Tanımı	12
2.2 Akut Pankreatit Sınıflandırması	13
2.3 Akut Pankreatit Patogenezi	13
2.4 Akut Pankreatit Epidemiyoloji	13
2.5 Akut Pankreatit Etyoloji	14
2.6 Akut Pankreatit Şiddetinin Belirlenmesi	16
2.7 Akut Pankreatit Komplikasyonları	20
2.8 Akut Pankreatitte İzlem	22
2.9 Tedavi	22
2.9.1 Hidrasyon tedavisi	22
2.9.2 Ağrı tedavisi	24
2.9.3 Akut pankreatit ve nutrisyon	24
2.9.4 Akut pankreatitli hastalarda beslenme desteği	26
2.9.5 Aralıklı Uzun Süreli Açlık Diyeti	28
3 .GEREÇ YÖNTEM	30
3.1 Hastaların Seçimi	30
3.2 İstatistiksel Analizler	32
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	33
4.1 Bulgular	33
4.2 Tartışma	38
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	42
EKLER	47

KISALTMALAR

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

AP: Akut Pankreatit

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

BMI: Body mass indexi

BT: Bilgisayarlı tomografi

CRP: C-reaktif protein

ESPEN: The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (Avrupa Parenteral ve Enteral Beslenme Cemiyeti)

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi

MOY: Multi Organ Yetmezliği

SIRS : Systemic Inflammatory Response Syndrome (Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu)

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

SEMBOLLER

mg : miligram

dl: desilitre



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Akut Pankreatit Etyoloji.....	16
Tablo 2. Ranson Prognostik Kriterleri	18
Tablo 3. Modifiye Glasgow (İmrie) kriterleri	18
Tablo 4. Atlanta ve Revize Atlanta Sınıflandırması.....	19
Tablo 5. Balhazar BT Şiddet İndeksi	20
Tablo 6. SIRS kriterleri	21
Tablo 7. BİSAP skoru	21
Tablo 8. Akut pankreatit demografik veriler	35
Tablo 9. Pankreatit ile ilgili hastane içi süreçler	36
Tablo 10. Regresyon analizi	37

Sayfa



AKUT PANKREATİT ATAĞI SONRASI BESLENME TARZINININ PANKREATİT REKÜRRENSİ ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Akut pankreatit, pankreasın çeşitli sebeplere bağlı enflamasyonu ile seyreden mortalitesi yüksek, ciddi bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda pankreatit gelişimi için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında safra kesesi taşı, alkol tüketimi, yağlı beslenme ve hipertrigliseridemi sayılabilir. Öte yandan akut pankreatit atağı geçiren hastalarda rekürrensi önlemek için nasıl bir beslenme izlenmesi gerektiği konusu net değildir. Günlük pratikte yağdan fakir beslenme önerilse de, bunun sağlam bir bilimsel temeli yoktur ve de kılavuzlarda önerilmemektedir. Aralıklı uzun süreli açlık diyeti, son yıllarda giderek popülerite kazanan başta obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve kan yağları üzerine olumlu etkisi olduğu iddia edilen yeni bir beslenme şeklidir. Aralıklı uzun süreli açlık diyetinin akut pankreatit gelişimi üzerine etkisi bilinmemektedir. Dolayısıyla biz bu çalışmada akut pankreatit atağı geçiren kişilerde aralıklı uzun süreli açlık diyeti ile beslenmenin pankreatit atağı üzerine etkisini araştırmak istedik.

Çalışmaya 2019-2021 tarihleri arasında, 18- 65 yaş arasında, bilyer etyolojili akut pankreatit hastaları dahil edildi. Çalışma prospektif olarak dizayn edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalara iki grup olarak, sık aralıklı normal diyet ile aralıklı uzun süreli açlık diyeti verildi. Birinci ayın sonunda pankreatit nüksü değerlendirildi.

Çalışmaya 171 hasta dahil edilmiştir. 70 hasta (40.9%), sık aralıklı normal diyet almış, 101 hasta %59.1'i aralıklı uzun süreli açlık diyeti almıştır. Çalışmaya alınan hastaların 69'u (%40.4) erkekti. Hastaların yaş ortalaması sık aralıklı normal diyet alan hasta grubunda, aralıklı uzun süreli açlık diyeti alan gruba göre daha düşüktü 37.6 (3.2) / 50.1 (3.3) (p<0.001). Birinci ayda pankreatit nüksü açısından değerlendirildiğinde sık aralıklı normal diyet alan hastaların 2'si (%2.9), aralıklı uzun süreli açlık diyeti yapanların 4'ü (%4) nüks geliştiği tespit edildi (p:0.70). Regresyon analizinde aralıklı uzun süreli açlık diyetinin nüksü önlemediği görüldü.

Aralıklı uzun süreli açlık diyeti akut pankreatit nüksünü azaltmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, aralıklı uzun süreli açlık diyeti, nüks.

THE IMPACT OF NUTRITIONAL BEHAVIOUR ON ACUTE PANCREATITIS RECURRENCE IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

SUMMARY

Acute pancreatitis is a severe condition with a high mortality rate characterised by inflammation of the pancreas due to various causes. Studies have shown different risk factors for the for pancreatitis. These include gallstones, alcohol consumption, fatty diet and hypertriglyceridemia. In addition it is not kown which diet should be followed to prevent recurrence in patients with acute pancreatitis attack. Although a fat-poor diet is recommended in daily practice, this has no sound scientific basis and is not recommended in guidelines. Intermittent fasting diet is a new dietary pattern that has become popular recently and is claimed to have a positive effect on obesity, cardiovascular diseases and blood lipids. The impact of intermittent fasting diet on the development of acute pancreatitis is not known. Thus, we planned to investigate the effect of intermittent fasting diet on pancreatitis attack in patients with acute pancreatitis attack.

Acute pancreatitis patients with biliary etiology between the ages of 18 and 65 between 2019 and 2021 were involved in the study. The study was designed prospectively. The subjects involved in the study were given intermittent normal diet and intermittent fasting diet in two groups. Pancreatitis recurrence was evaluated after one month.

The study included 171 patients. 70 patients (40.9%) received frequent intermittent normal diet, 101 patients (59.1%) received intermittent fasting diet. Among the subjects involved in the study, 69 (40.4%) were male. The mean age of the patients was 37.6 (3.2) / 50.1 (3.3) years lower in the group receiving frequent intermittent normal diet than in the group receiving intermittent fasting diet ($p < 0.001$). When evaluated in terms of pancreatitis recurrence in the first month, 2 (2.9%) of the patients on frequent intermittent normal diet and 4 (4%) of the patients on intermittent fasting

diet developed recurrence (P:0.70). Regression analysis showed that intermittent fasting diet did not prevent recurrence.

Intermittent fasting diet does not reduce the recurrence of acute pancreatitis.

Keywords: Acute pancreatitis, intermittent fasting diet, recurrence.



GİRİŞ

1.1 AKUT PANKREATİT

Akut pankreatit (AP), pankreasın çeşitli nedenlerle ortaya çıkan inflamatuvar hastalığıdır. Akut pankreatitte mortalitenin artması prognozu etkilemektedir [1,2]. Akut pankreatitli hastaların yaklaşık %20'sinde rekürren akut pankreatit gelişir ve %10'u kronik pankreatite ilerler [2]. Akut pankreatit kliniği hafif ya da şiddetli presente olabilir. Hastalığın şiddetini değerlendirmek güçtür [3]. Akut pankreatit tanısı klinik, labaratuvar ve radyolojik görüntülemenin değerlendirilmesiyle, üç parametreden ikisinin anlamlı bulunmasıyla konur. Pankreatit için tipik sırta, bele kuşak tarzında yayılan epigastriumu da içine alan ağrıyla birlikte, labaratuvar da amilaz ve lipaz değerlerinde üç kat yükseklik artışı, radyolojik görüntüleme de bilgisayarlı tomografi (BT) pankreatitle uyumlu bulguların olması ile konmaktadır. Akut pankreatitte ilk saatlerde sepsis, sistemik inflamatuvar sendrom (SIRS) ve multipl organ yetmezliği gelişmesiyle mortalite oranı artmaktadır. İnflamasyonun derecesini ve nekroz varlığını saptamak prognoz açısından önemlidir [3]. Akut pankreatitte nüks sık görülmektedir. Akut pankreatit rekürrensünün etyolojisi belirsizdir. Rekürren akut pankreatit, semptomlar ortadan kalktıktan sonra pankreasın morfolojik ve fonksiyonlarının korunması olarak tanımlanır. Pankreasta irreversible morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin oluşmasıyla kronik pankreatit gelişir. Akut pankreatit tedavisinde pankreas istirahata alınarak, oral alım sonlandırılır ve hidrasyon tedavisi uygulanır. Akut pankreatit nüksünde herhangi bir tedavinin etkinliği saptanmamıştır. Literatürde akut pankreatitli hastalar taburcu olduktan sonra beslenmenin pankreatit nüksüne etkisi ile ilgili klavuz bilgisine rastlanmamaktadır. Akut pankreatit rekürrensleri kronik pankreatite ilerleyebilir. Beslenme diyetinin pankreatit rekürrensine etkisi olabilir. Biz pankreatit rekürrensini önlemek amacıyla, akut pankreatitli hastalar taburcu olduktan sonra, hastaların sık aralıklı normal diyetle, pankreas istirahatine yönelik aralıklı uzun süreli açlık diyeti ile beslenmesinin pankreatit rekürrensine etkisini araştırmayı planladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Pankreatit Tanımı

Pankreas, epigastriumda sol hipokondriumda, L2 düzeyinde posterior abdominal duvarın üzerinde transvers olarak yer alır. Ekzokrin ve endokrin özelliği bulunmaktadır. Pankreas bezi ortalama 110 gram ağırlığındadır [4]. Pankreas dört kısımda incelenir. Baş, boyun, gövde ve kuyruk bölümleridir. Pankreas retroperitoneal yerleşimli bir organdır.

Pankreas bezinin %90'ı ekzokrin özelliklidir ve bikarbonat içeriği yüksek, sindirim enzimleri salgılar [4]. Ekzokrin pankreas salgıları, Wirsung ve Santorini kanalıyla ile duodenuma ulaşmaktadır. Santorini kanalı pankreasın baş ve gövde kısmından başlamaktadır. Organizmada bulunan karbonhidrat, yağ ve proteinin emilimi için enzimler gereklidir. Enzimler barsak lümeni içine salgılanır, hidrolize olur. Sindirim, yeterli enzim miktarı ile duodenumda postprandial cevabın kontrollü olmasına bağlıdır [5]. Ekzokrin pankreas drenajı asiner hücrelerin oluşturduğu asinüslerden sağlanır. Asiner hücreler pankreasın lipaz, amilaz, deoksiribonükleaz, ribonükleaz enzimlerini aktif olarak sentezler, barsak duvarında aktif hale gelen inaktif proenzimler de mevcuttur. Ekzokrin salgı hormonal ve nörohumoral olarak kontrol edilir. Besinlerin sindirimi başlar. Enterokinaz enzimi öncül hormonları tripsinojenden tripsini aktif hale getirir ve proenzimler aktiflenir. Besinler duodenuma geçer ve barsak duvarı gerilir. Yine duodenumdan sekretin ve kolesistokinin ile enzimler uyarılarak, salınır. Somatostatin inhibitör etkilidir ve salgıları baskılar.

Pankreas bezinin %10 endokrin hormonal fonksiyonu bulunur. Langerhans adacıklarında alfa, beta, delta, gama, epsilon hücreleri bulunur. Bu hücrelerden farklı hormonlar glukagon, insülin, amilin, ghrelin, somatostatin ve pankreatik polipeptid salgılanır.

2.2 Akut Pankreatit Sınıflandırması

Akut pankreatit, pankreasın akut inflamasyonudur. Akut Pankreatitte sınıflandırma ilk 1992 yılında Atlanta sempozyumunda tanımlanmıştır [6]. Atlanta klasifikasyonu 2012’de akut pankreatitin komplikasyonları gözönünde bulundurularak, klinik ve radyolojik olarak standardize edilerek revize edilmiştir. Akut pankreatit Atlanta sınıflamasına göre 2 grupta kategorize edilmektedir. İnterstisyel ödematöz akut pankreatit , nekrotizan akut pankreatit olmak üzere iki grupta incelenmektedir [7].

Mortalite, interstisyel ödematöz pankreatitli ve nekrotizan pankreatitli hastalarda % 3-17 oranında değişmektedir [1]. Akut pankreatitin şiddeti gözönünde bulundurularak, organ yetersizliği, lokal ve sistemik komplikasyonların olması ile değerlendirilmiştir. Hafif akut pankreatit, organ yetersizliği ya da lokal komplikasyon olmaması ile tanımlanır. Orta derecede şiddetli akut pankreatit, organ yetersizliği 48 saati geçmeyen lokal veya sistemik komplikasyonların birlikte olmadığı durumdur. Şiddetli akut pankreatit 48 saati geçen organ yetersizliği (multipl organları tutan) ile sistemik komplikasyonların birlikte durumdur [7].

2.3 Akut Pankreatit Patogenezi

Akut pankreatitte enzimlerin pankreas asiner hücrelerde aktif olması ve pankreasın otofajisi sonucu sitokinlerin etkisiyle organ ve sistemlerin farklı şiddet derecesinde inflamasyonu gelişir.

Duktal basınç artışı, duktal yırtılma ile pankreas enzimlerinin parankime geçmesi, pankreatik kanal geçirgenliğinin artmaktadır. Safradaki lesitin ile safra tuzlarının reflüsü, kanalın mukozasını bozmaktadır. Pankreas enzimlerinin aktiflenmesi ve hücre metabolizması düzeyinde meydana gelen zimojenler aktif hale gelerek, asiner hücrelere toksik etki eder. Ve interstisyel ödematöz pankreatitten nekroza giden şiddetli pankreatit gelişir.

2.4 Akut Pankreatit Epidemiyoloji

Akut pankreatitte, genel mortalite yaklaşık %5 iken, interstisyel ve nekrotizan pankreatitli hastalarda mortalite oranları sırasıyla %3 ve % 17’dir [1]. İnsidans obezitenin artmasıyla yüksek safra taşı oranları nedeniyle dünyada artmaktadır [8].

Sigara, safra taşı ile ilişkili olmayan pankreatit riskini belirsiz mekanizmalarla artırabilir ve pankreasta alkolün neden olduğu hasarı güçlendirebilir [9].

Akut pankreatitte mortalite ilk iki haftalık dönemde yaygın inflamatuvar cevap ve organ yetmezliğine bağlı iken, uzayan dönemde genellikle enfeksiyon ve enfeksiyonun komplikasyonları nedeniyledir [10].

2.5 Akut Pankreatit Etiyoloji

Akut Pankreatit etiolojisinde ilk sırada safra kesesi taşları kaynaklıdır. Ülkemizde de bilyer etiyoji ilk sırada yer alır. Alkol diğer ensik sebeplerin başında gelir. Metabolik nedenlerden hipertrigliseridemi sıklıkla etiyojide yer alır, daha çok genç hastalarda görülmekte ve daha ciddi seyir göstermektedir. Akut Pankreatit etiolojisinde travmaya bağlı işlem sonrası, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) sonrası, genetik, ilaçlar, vasküler hastalıklar da nedenler arasındadır.

Safra taşları (mikrolitiazis dahil), etiyojide %40-70'i ile akut pankreatitin en sık nedenidir. Her safra taşı olan hastada pankreatit gelişmezken, %3-7 oranında pankreatit atağı görülmektedir [11]. Safra taşı pankreatiti, safra taşlarının geçişi sırasında ampullada geçici tıkanıklık ile safranin pankreas kanalına reflüsü veya taşın ampullada obstrüksiyonu ile oluşan ödemdir. Kolesistektomi ve ortak safra kanalının taşlardan temizlenmesi, rekürrensi önler [11].

Alkol, pankreas asiner hücrelerden sindirim ve lizozomal enzim sentezi ve asiner hücrelerin kolesistokinine aşırı duyarlılığını arttırır.

Hipertrigliserideminin yer aldığı akut pankreatitte, serum trigliserid düzeylerinin 1000 mg/dL üzerindeki düzeylerde akut pankreatit ataklarına eğilim artar, ancak daha düşük seviyeler de şiddetli pankreatit görülebilir [12]. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit oranı %1-14'dür [12].

Akut pankreatit post ERCP hastaların %5'inde görülmektedir [13].

Pankreatit için genetik risk taşıyan hastalar, tekrarlayan akut pankreatit veya bilinen nedeni olmayan çocukluk çağında akut pankreatit atakları ile başlar. PRSS1, CFTR, SPINK1 gen mutasyonları görülmektedir. CTSC genindeki mutasyonlar, kistik fibrozis belirtileri ile birlikte veya bunlar olmaksızın pankreatite neden olabilir [14].

"İdiyopatik" vakaların çoğunda, özellikle genç hastalarda (yaş <35) genetik risk olduğu görülmüştür.

İlaçlara bağlı pankreatit < yüzde 5 oranında nadirdir [15]. İlaça bağlı pankreatitin prognozu iyi ve mortalitesi düşüktür [16]. İlaça bağlı pankreatit nedeni immün, toksik etki, tromboza bağlı olabilir. Örneğin; 6-merkaptopürin, aminosalisilatlar, steroidler sülfonamidler, diüretikler, sülfonamidler, valproik asit, pentamidin sayılabilir.

Pankreas kanalı yaralanması, künt veya penetran travma pankreasa zarar verebilir. Hiperkalsemi akut pankreatite yol açabilir ancak insidansı düşüktür [51]. Pankreatik kanalda kalsiyum birikimi, pankreatik parankim içinde tripsinojenin kalsiyum aktivasyonu yer almaktadır [51]. Kronik hiperkalsemisi olan hastalarda pankreatit insidansının düşük olması, akut pankreatit gelişen hastalarda diğer faktörlerin (serum kalsiyumunda akut artış) sorumlu olduğunu düşündürmektedir [18].

Virüsler, bakteriler, parazitler, mantarlar de akut pankreatitin etyolojisinde yer almaktadır. Coxsackievirus, hepatit B, sitomegalovirus, immün yetmezlik virüsü (HIV) mycoplasma, legionella, aspergillus, toxoplasma örnek verilebilir [19].

Pankreatik iskemi pankreatitin nadir bir nedenidir. Sistemik lupus eritematozus, periopeperatif hipotansiyon hemoraji ile birlikte pankreatit görülebilir [20].

İdiyopatik etyoloji, neden saptanamadığında yaklaşık yüzde 20'sinde görülür. Pankreatit rekürrensi sonrası akut pankreatitli hastaların yaklaşık %15-25'i idiyopatiktir. Bir meta-analiz, idiyopatik akut pankreatit atağından sonra kolesistektominin tekrarlayan pankreatit riskini azalttığını göstermektedir [21].

Tablo 1. Akut Pankreatit Etyoloji

Etyoloji
Bilyer
Alkol
Metabolik nedenler, hipertrigliseridemi, hiperkalsemi
İdiyopatik
Mekanik nedenler, travma, intraoperative nedenler , ERCP
İlaçlar, azotiyopürin, sülfonamid, tiyazid diüretikler
Enfeksiyon , toksik nedenler
Hereditör
İdiyopatik
İskemi

2.6 Akut Pankreatit Şiddetinin Belirlenmesi

Hastalığın ciddiyetini ve erken sıvı kayıplarını öngörmeye, sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS) skoru, klinik muayene, laboratuvar, radyolojik bulgular ilk değerlendirmede önemlidir. Akut pankreatitin ciddiyetini ve seyrini belirlemede farklı skorlama yöntemleri kullanılmaktadır. Ranson tarafından geliştirilen ilk skorlama sistemi özellikle fizik muayene bulgularını içine alan, laboratuvar parametreleri de kapsayan erken dönemde faydalı olan skorlama sistemidir [22]. Skorun 3 ve üzerinde olması şiddetli pankreatit olarak kabul edilmiştir (Tablo2). Diğer bir skorlama sistemi İmrie (Glasgow) skorlama sistemi olup, Ranson'un modifikasyonudur (Tablo3). Atlanta klasifikasyonu 2012'de akut pankreatitin komplikasyonları gözönünde bulundurularak, klinik ve radyolojik olarak standardize edilerek revize edilmiştir. Akut pankreatit Atlanta sınıflamasına göre 2 grupta kategorize edilmektedir. İnterstisyel ödematöz akut pankreatit, nekrotizan akut pankreatit olmak üzere iki grupta

incelenmektedir [7] (Tablo 4). Atlanta skorlama sistemi akut pankreatit ve komplikasyonları öngörür hastalığın şiddetini, sonuçlarını karşılaştırılabilmektedir. Marshall organ yetersizliği, SOFA, APACHE II gibi skorlama yöntemleri hastalığın prognozunu öngörmektedir [23-24]. Ciddi akut pankreatitte multipl organ yetersizlikler, ciddi sıvı kaybı, nekroz, uzun süreli yoğun bakım takibi gerektirir [25].

Balthazar Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi, klinik skorlama sistemleri ile birlikte, hastanın radyolojik değerlendirmesinin temelidir. Pankreas ve etrafındaki dokularda inflamatuvar değişiklikleri değerlendirerek hastada nekroz gelişme riskini tahmin eder [26].

Fizik muayenede, epigastriyumda hassasiyet, defans, rebound, barsak selerinde azalma, distansiyon, gerginlik, periumbilikal bölgede ekimoz ikter gelişebilir.

Labaratuvar bulgularında, akut pankreatit başlangıcından 6-12 saat sonra serum amilaz düzeyi artmaya başlar. 12-72 saatte pik değerine ulaşır. Serum amilaz değerinin normal aralığın üst limitine göre 3 kat ve üzeri artması akut pankreatit tanısında, spesifitesi %90 daha yüksektir. Amilazın serum yarılanma ömrü 10 saattir ve pankreatit sonrasında üç, beş gün içinde normal düzeye gelir. Alkole bağlı akut pankreatitin %20'sinde amilazın üretimi azalır, hipertrigliseridemi ile ilişkili akut pankreatitin %50'sinde serum amilaz düzeyinde yeterli yükselme olmayabilir. Akut pankreatitte serum lipaz sensitivitesi daha yüksektir.. Lipaz seviyeleri akut pankreatitte 4-8 saatte yükselir, 24 saatte pik yapar. 8 -14 gün içinde düşer. Tanıda amilaz ve lipaz değerleri 3 kat ve üzeri anlamlı kabul edilir.

Ciddi akut pankreatitte renal yetmezlik, respiratuvar yetmezlik, multiorgan yetmezliği, sıvı kaybı, nekroz, uzun süreli yoğun bakım takibi gerektirir [25]. Yoğun bakım ünitesi endikasyonlarında, 48 saatten uzun süren sistemik inflamatuvar cevap gelişimi, hematokrit yüzde 44 üzeri, kan üre nitrojeni 20 mg/dl üzeri, kreatinin 1,8 mg/dl üzeri, 60 yaş üzeri, komorbid kalp veya akciğer hastalığı olması, obezite, ciddi akut pankreatitli hastalar; nabız <40 veya >150 atım/dakika, sistolik arter basıncı <80 mmHg, diyastolik arter basıncı >120 mmHg, solunum hızı >35 /dakika, serum sodyum ve potasyum çok düşmesi, artması, asidoz gelişimi, anüri ve koma sayılmaktadır.

Şiddetli akut pankreatitli hastalarda yoğun bakım ünitesi monitörizasyonu pulmoner, renal, dolaşım ve hepatobilier fonksiyonların desteklenmesi sistemik sekelleri en aza indirebilir.

Tablo 2. Ranson Prognostik Kriterleri

İlk Başvuruda	48. saat sonrasında
Yaş >55	Htc'de düşme >%10
Lökosit > 16000.mm ³	BUN' da artış > 5 mg/dl
Glikoz > 200 mg/dl	Ca < 8 mg/dl
LDH > 350 U/	PaO ₂ < 60 mmHg
SGOT > 250 U/L	Baz defisiti > 4 mEq\L
	Sıvı açığı >6L

Tablo 3. Modifiye Glasgow (İmrie) kriterler

İlk Başvuruda
İlk 48 saat içinde
Yaş >55
Lökosit > 15000/mm ³
BUN > 45 mg/dL
Glikoz > 180 mg/dL
Albümin < 3.2 g/dL
Kalsiyum < 8 mg/dL
PaO ₂ < 60 mmhg

Tablo 4. Atlanta ve Revize Atlanta Sınıflandırması

Atlanta kriterleri	Modifiye Atlanta kriterleri
Hafif Akut Pankreatit <ul style="list-style-type: none">• Organ Yetmezliği yok• Lokal komplikasyon yok	Hafif akut pankreatit <ul style="list-style-type: none">• Organ Yetmezliği yok• Lokal komplikasyon yok
Şiddetli akut pankreatit <ol style="list-style-type: none">1) Lokal komplikasyon ve/veya<ul style="list-style-type: none">• Pankreatik nekroz (3 cm'den büyük veya pankreas parankiminin %30' undan fazlası)• Pankreatik abse (Çok az [veya hiç] pankreatik nekroz içeren çevrelenmiş püyo birikimi)2) Organ yetmezliği mevcut<ul style="list-style-type: none">• Gis kanama (>500 cc/gün)• Şok-sistolik kan basıncı ≤ 90 mm/hg• Pa O₂ $\leq 60\%$• Kreatinin ≥ 2mg/dl	Hafif şiddetli akut pankreatit <ul style="list-style-type: none">• Lokal komplikasyon ve/veya• 48 saatten az süren organ yetmezliği Şiddetli akut pankreatit <ul style="list-style-type: none">• >48 saat süren organ yetmezliği

Balthazar Skoru

BT sınıfı:	Skor
A. Normal	0
B. Pankreasta büyüümü	1
C. Peripankreatik inflamasyon	2
D. Bir sıvı toplanması	3
E. İki veya daha fazla koleksiyonlar	4
Nekroz Skor <30% ,30%-50%,>%50	2

Tablo 5. Balhazar BT Şiddet İndeksi

Modifiye BT şiddet endeksi: Hafif 0-3, Orta 4-6, Ağır 7-10

2.7 Akut Pankreatit Komplikasyonları

Akut Pankreatitte lokal komplikasyonlar, Revize Atlanta kriterlerine göre, peripankreatik sıvı birikmesi, psödokist, nekrozlu koleksiyon, nekroz-Walled-off nekrozdur. Lokal komplikasyon tedavisi minimal invaziv girişimler olan endoskopik drenaj ve debridmandır. Peripankreatik sıvı içeriği heterojen yapıdadır. Walled-off nekroz 4 haftadan sonra gelişir, asemptomatik ya da semptomatik olabilir. Spontan gerileyebilir. Tanı ve tedavide endosonografi (EUS) ve endoskopik drenaj rol alır.

Akut Pankreatit şiddetli ise erken dönemde mortalite SIRS ve çoklu organ yetmezliği ile gelişir. Pankreatitte yaklaşık %20 organ yetersiği gelişir. Hastalar SIRS, BİSAP

APCHE-II gibi skorlama yöntemleri ile takip edilir. Uzun dönemde enfeksiyon ve sepsis en sık ölüm nedenleri arasındadır . Sepsis, geç dönemde pankreastaki nekrozun infekte olması sonucu gelişir.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS): Organizmanın inflamasyon nedeniyle vücutta oluşturduğu inflamasyon cevabıdır. Vücutta patojenin eşlik etmesiyle septisemi gelişir. Sepsise bağlı hipotansiyon, organ perfüzyon bozukluğu ile septik şok gelişir. 24-48 saatte birden fazla organ yetmezliği eşlik ederse multiorgan yetmezliği (MOY) olarak tanımlanır [27]. MOY gelişenlerde mortalite %30-100 arasındadır.

Tablo 6. SIRS kriterleri

SIRS Skoru
Ateş > 38 °C veya hipotermi < 36 ° Kalp tepe atımı > 90/dk. PaCO ₂ < 32 Lökosit >12000/mm ³ veya < 4000/mm ³ olması ya da periferik yayma da > 10% immatür lökositler.

Tablo 7. BİSAP skoru

BİSAP skoru
Kan üre azotu > 25 mg/dl SIRS Yaş > 60 Mental durumun bozulması (Glaskow skoru < 15) Plevral sıvı

2.8 Akut Pankreatitte İzlem

Akut pankreatitli hastalar ilk saatlerde sürekli gözlem altında tutulmalıdır. Komplikasyonlar açısından sürekli izlem önemlidir. Oksijen saturasyonu dahil vital fonksiyonlar oksijen saturasyonu % 95'in üzerinde olması önerilmektedir. Gereğinde arteriyel kan gazı değerlendirilmelidir. Hipoksiden ve akut respiratuar distress sendromundan kaçılmalıdır. Gereğinde yoğun bakım ünitesine transfer edilmelidir. Akut pankreatitli hastada elektrolitler, idrar çıkışı sık aralıklı izlenmelidir. Düşük magnezyum seviyeleri de hipokalsemiye neden olabilir ve düzeltilmelidir.

2.9 Tedavi

- Medikal Destek Tedavisi

2.9.1 Hidrasyon tedavisi

Akut pankreatitte ilk saatlerde en etkin tedavi intravenöz hidrasyondur. Üçüncü boşluk kaybı, geçirgenliğin artması, bulantı ve kusma, hastanın oral beslenmeyi tolere edememesi, yeterli miktarda sıvı alınamaması durumunda hematokrit ve kreatinin değerlerinde artışlar meydana gelir. Nekrotizan pankreatit, peripankreatik nekroz ve akut böbrek hasarı gelişebilir. Retrospektif çalışmalar, akut pankreatitin ilk saatlerinde sıvı replasmanının morbidite ve mortalitede azalma ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [28]. 24 saatteki kalıcı hemokonsantrasyon, nekrotizan pankreatit gelişimi

ile ilişkilendirilmiştir. Nekrotizan pankreatit, üçüncü boşluk sıvı kayıplarının artmasına ve pankreasın perfüzyonunu bozulmasına neden olur.

İntravenöz hidrasyonu değerlendiren çok sayıda çalışma olmasına rağmen sıvının ne kadar zamanda verilmesi, verilme hızı, tedavi süresi ile ilgili bilgiler net değildir. Önceki kılavuzlar ilk 24-48 saat boyunca 250 ila 500 mL/saat normal salin önermiş olsa da (5-10ml/kg/saat), randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar, hastalarda daha düşük bir sıvı hacminin kullanılabileceğini düşündürmektedir. Randomize bir çalışmada, akut pankreatitli 249 hastanın incelenmiş, agresif sıvı resüsitasyonu (20 mL/kg laktatlı Ringer solüsyonu bolus, ardından 3 mL/kg/saat) ve orta düzeyde resüsitasyon alan (10mL/kg bolus 1,5 mL/kg/saat) iki grup değerlendirilmiş [29]. Her iki grupta da, sıvı yüklenmesini değerlendirmek için ilk fiziksel değerlendirme üç saatte bir yapılmış ve hedefe yönelik resüsitasyon, hacim durumuna göre 12, 24, 48 ve 72 saatte ayarlanmış. İki grup arasında orta derecede şiddetli, şiddetli pankreatit insidansı ile hastanede kalış süresi açısından fark olmamasına rağmen, agresif resüsitasyon grubunda daha yüksek sıvı yüklenmesi oranları (% 20-% 6) nedeniyle çalışma erken sonlandırılmış. Agresif sıvı resüsitasyonunun hacim yüklenmesi riskini artırdığı gösterilmiş. Birincil sonuçla ilgili olarak, veri ve güvenlik izleme kurulu, çalışmayı durdurmuştur [29]. Bu bulgular, akut pankreatit tedavisi için erken agresif resüsitasyon öneren yönetim kılavuzlarını desteklememektedir. Genel hasta popülasyonunda ve SIRS'si olmayan hasta alt gruplarında artmış bir sıvı yüklenmesi riski saptanmıştır. Hastalar başlangıçta SIRS'li (bu nedenle şiddetli pankreatit gelişme riski daha yüksektir) ve hipovolemili hastalarda agresif hidrasyonla birlikte sıvı yüklenmesi çoğu vakada ciddi olmamasına rağmen, bu durum sonuçlarda bir iyileşme ile dengelenmemiştir. Aşırı sıvı hidrasyonu, entübasyon ihtiyacında artış ve abdominal kompartman sendromu riskinde artış ile ilişkilidir.

Laktatlı Ringer solüsyonu ile sıvı resüsitasyonunun, normal saline kıyasla sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) insidansını azaltabileceğine dair kanıtlar vardır [30]. Akut pankreatitli hastalarda laktatlı Ringer solüsyonu ile tedavi alan hastalarda, hastanede yatış süresi ve yoğun bakım ünitesi yatışlarını azalttığı gösterilmiştir [30]. Hiperkalsemiye bağlı akut pankreatit nadirdir. Hiperkalsemi etyolojili akut pankreatitte kalsiyum içerdiğinden dolayı laktatlı Ringer tedavisi önerilmemektedir.

Akut pankreatitli hastalarda sıvı replasmanına yönelik birkaç başka yaklaşım da bildirilmiştir. Kanıtlanabilir bir mortalite yararı olmadığı ve olası çoklu organ yetmezliği riski göz önüne alındığında, hidroksietil nişasta içeren sıvıların kullanımından kaçınılmalıdır.

2.9.2 Ağrı tedavisi

Akut pankreatitli hastalarda ağrı tedavisinde opioidler önerilmektedir [31]. Ağrının kontrol edilememesi, hemodinaminin bozulmasına neden olur. Vasküler sızıntı ve hemokonsantrasyondan kaynaklanan hipovolemi iskemik ağrıya ve laktik asidoza neden olabileceğinden, karın ağrısının giderilmesinde yeterli sıvı resüsitasyonuna dikkat edilmesi birinci öncelik olmalıdır. Ağrı kontrolünde analjezi pompası şeklinde intravenöz opiyatların kullanılmasını gerektirir. Hidromorfon, fentanil meperidin kullanılabilir.

Fentanil, böbrek yetersiliğinde güvenilirdir. Bolus rejimi için tipik doz 20-10 mikrogramdır. Pankreatitte analjezi için meperidin morfine tercih edilmiştir. Morfinin Oddi sfinkteri artışa neden olur. Meperidin kısa yarı ömürlüdür ve nöromüsküler yan etkilere, nadiren nöbetlere neden olur.

Şiddetli pankreatitli hastalardan glukoz yüksekliğinden kaçınılmalı ve saatte bir serum glukoz düzeyi izlenmelidir. Kan glukoz yüksekliği pankreas enfeksiyonu riskini artırabilir. Hiperglisemi, parenteral nütrisyon tedavisi, azalmış insülin salınımı, artmış glukoneogenez ve azalmış glikoz kullanımından kaynaklanabilir.

Akut pankreatit tedavisinde gereksiz antibiyotik kullanımı da önerilmez. Nekrotizan pankreatit enfekte ise ve mikroorganizma saptanıyorsa antibiyotik kullanımı önerilmektedir [32].

2.9.3 Akut pankreatit ve nutrisyon

Akut pankreatit sırasında, enflamasyon, bazal metabolizma hızının artması, yüksek enerji gereksinimini artırır. Ciddi akut pankreatitte SIRS da eşlik ederse, metabolik

hız %80'e vararak artar, bazal metabolizma hızı da 1.4-1.5 kat artar. Şiddetli pankreatitte nitrojen kaybı gelişir. Bazal metabolizma hızı artışı ile negatif enerji dengesi olur. Malnütrisyonu yatkınlık artar.

Pankreatitli hastalarda enerji tüketimi artar. İstirahatta metabolik hız farklılık gösterir. Hafif akut pankreatit hastalarında ilk hafta içinde normal diyetle geçilmesi önerilmektedir [33]. Pankreas adacık hücrelerinde hasar oluşması ile insülin sekresyonu ve insülin duyarlılığı bozulur. [33]. Ve yüksek doz insülin tedavisi önerilmez [34].

Akut Pankreatite artmış enflamatuvar cevap nedeniyle trigliserid düzeyleri artar, HDL kolesterol azalır. Akut pankreatitte artan trigliserid düzeyleri Altuntaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TSH düzeylerinde geçici yükselme ile trigliserid düzeyini arttırdığı yine lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması ile trigliserid parçalanmasının azalttığını göstermişlerdir. Artmış trigliserid düzeyleri akut pankreatitte etiolojide de yer alır.

Akut pankreatitli hastalarda protein alımının 1,2-1,5 g/kg/gün olması önerilmektedir. Yüksek protein diyetle önemlidir. Şiddetli akut pankreatitte MOY ile birlikte ise hızlı protein yıkımı nedeniyle protein ihtiyacı artar.

Hastaneye yatışta hastalar oral ya da enteral beslenebilir. Oral ve enteral beslenme; gastrin ve kolesistokinin salınımı ile pankreasın enzimlerini (amilaz, lipaz, tripsin) salınımını uyarır. Parenteral beslenme ile pankreas enzim salınımı uyarılamaz. Akut pankreatit esnasında pankreasın ekzokrin salgısı baskılanır. Pankreatit atağı sırasında enteral beslenme daha güvenlidir. Parenteral beslenme plazma insülin ve glukoz değerlerini de artırır. Parenteral beslenme, protein katabolizmasını artırır, barsak emiliminin bozulmasıyla enfeksiyona eğilim artar [35]. Uzun dönem parenteral beslenme uzun dönemde tavsiye edilmemektedir [35]. Akut pankreatitte nutrisyon çalışmalarında, Mc Clave ve arkadaşlarının hafif ve orta şiddette akut pankreatitte randomize yaptıkları çalışmada akut pankreatitte parenteral ve nazojünal tüp ile enteral nutrisyon başlanmış, gruplar arasında fark saptanmamıştır, erken parenteral

beslenen hastalarda glukoz konsantrasyonları ve maliyet istatistikleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [36].

2.9.4 Akut pankreatitli hastalarda beslenme desteği

Hafif ve orta şiddetli akut pankreatitte hastanın semptomları azaldığında olabildiğince erken oral beslenmeye geçilir [37]. Oral alımın kesilmesiyle, bağırsak dinlenmesiyle enflamasyona olumlu katkı sağladığı düşünülmektedir [37]. Ancak, kontrollü çalışmalar akut pankreatitli hastalarda erken oral ya da enteral beslenmenin yan etkisi olmadığını göstermiştir [38].

Eckerwall ve arkadaşları, hafif akut pankreatit tanısı alan hastalarda, tanı anında başlanan oral beslenmenin, hastanede kalış süresini azalttığını göstermiştir. Düşük yağlı bir diyetin normal diyetten farkı bulunmamaktadır [39]. Beslenme ilk saatlerde sıvı ile başlanıp, düşük yağlı, yumuşak diyet ile ilerletilir. Diyet tolere edildiyse 24 saat sonra düşük yağlı, katı diyetle geçilir [40]. Hafif ve orta şiddetli akut pankreatitte ağrı nedeniyle açlık süresi 5 günü geçiyorsa enteral beslenme başlanması önerilmektedir.

Kılavuzlarda; ağır akut pankreatitte enteral beslenme desteğini önermektedir. Komplikasyon geliştirse enteral beslenme, parenteral beslenmeye tercih edilir. Pankreatitte girişim sonrasında enteral beslenme, intraoperatif jejunostomi ile önerilir. ESPEN kılavuzu parenteral beslenmeyi, sürekli olarak jejunuma verilen bir elemental veya immün arttırıcı içerikle kombine etmeyi önermektedir [41]. Ağır pankreatitte enerji gereksinimi indirekt kalorimetre ile hesaplanır, günde 25-35 kkal/kg önerilmektedir. Hiperglisemiden kaçınılmalıdır. Glikoz ihtiyacı ise artan enerji ile günde 3-6 g/kg karbonhidrat alımını önermektedir. Yüksek doz glikoz verildiğinde lipogenez ve hiperglisemi oluşur. Böbrek veya karaciğer hasarına bağlı olarak protein miktarı azaltılmalıdır. Akut pankreatitte hiperlipidemiden dolayı günde 2 g/kg yağ önerilir. Kan trigliserit düzeyleri takip edilmelidir Erken sıvı desteği multiorgan yetersizliğini ve mortaliteyi azaltır.

ESPEN Kılavuz önerilerinde, şiddetli akut pankreatitte substrat metabolizması, sepsise benzer, glukoz alımının azalması ile glukoneojenez engellenir. Protein yıkımı ve

enerji tüketimi artar. İnsülin direncinin artması, yağ asidlerinde oksidasyonla enerji sağlanır. Enerji ihtiyacı, pankreatitin şiddetine göre değişmektedir. Şiddetli pankreatitte, protein yıkımı, enerji gereksinimi artar. Glukoz, enerji için önerilmektedir. Glukoenezisi etkisiz hale getirebilir ancak hiperglisemi gelişebilir. Parenteral karbonhidrat infüzyonu pankreatik salgılamayı etkilemez.. Lipidler pankreatitte kalori kaynağıdır ancak, hipertrigliseridemiden kaçınılmalıdır, trigliserid normal değerler içerisinde tutulmalıdır. Hafif akut pankreatitte kısa süreli açlık periyodundan sonra oral yolla beslenme önerilmektedir. Oral beslenme başlanması 3-7 gün içerisinde önerilmektedir. Akut pankreatit atak öncesi hasta malnutrisyonda değilse, pankreatit esnasında 5-7 günden fazla aç bırakılmadıysa parenteral ve enteral beslenme önerilmemektedir. Böyle bir durumda enteral beslenme en kısa sürede başlanmalıdır. Şiddetli pankreatitte beslenmenin prognozu üzerine etkisi bilinmemektedir. Ayrıca obezite de kötü prognoz ile ilişkilidir. Hastanın beslenme durumu ile birlikte akut pankreatit şiddetinin değerlendirilmesi, beslenme desteğine ihtiyacını belirlemede hayati rol oynamaktadır.

2.9.5 Aralıklı Uzun Süreli Açlık Diyeti

Aralıklı uzun süreli açlık diyeti son zamanlarda kalori kısıtlamasına alternatif olarak popüler olan diyet beslenme tarzıdır. Aralıklı uzun süreli açlık diyeti, 12 saatten birkaç güne kadar değişen belirli sürede aralıklı beslenme düzenini hedefleyen diyeti tanımlar [42]. Kalorili kısıtlaması yoktur. Literatürde, metabolik homeostazın sürdürülmesinde sorumlu ana mekanizma, doğuştan gelen sirkadiyen ritim olduğu öne sürülmüştür. Sirkadiyen ritim, 24 saatlik bir zaman dilimi boyunca, anabolik ve katabolik metabolizma arasındaki dengeyi koordine eder. Günlük beslenme, aralıklı uzun süreli açlık diyeti döngüsel ritmi, mRNA ve proteinler arasındaki dengeyi korumak için önemlidir ve bu da metabolizmanın glikoliz, protein sentezi, lipid sentezi ve oksidasyonu, glukoneogenez ve mitokondriyal aktiviteleri kontrol eder [43]. Dolayısıyla, doğal olarak, sirkadiyen zamanlama ile günlük gıda alım düzeni arasında bir uyumsuzluk olduğunda, bu sirkadiyen ritimde bozulmaya yol açabilir ve bu da metabolik sistemi olumsuz yönde etkileyebilir. Oksidatif stres ve insülin direnci artar, hormonal salgılar bozulur [44]. Sağlıklı sirkadiyen ritmin sürdürülmesinde aralıklı uzun süreli açlık diyeti önemini ortaya koyan ve daha sonra metabolik süreçleri düzenleyen deneysel çalışmalar yapılmıştır. Aralıklı uzun süreli açlık diyeti, sirkadiyen ritim bozulmasını hafifleten ve ardından metabolik dengeyi iyileştiren açlık dönemine izin verir. Aralıklı uzun süreli açlık diyeti, farelerin organ sistemleri (beyaz yağ dokusu, kahverengi yağ dokusu ve bağırsak) ve böcekler (beyin, kalp ve kas) üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, hayvan deneylerinde aralıklı beslenme glikoz intoleransı, yağlı karaciğer ve dislipidemi de önlemiştir [45].

Glikoz, yağ hücreler için enerji kaynağıdır. Glikoz enerji için kullanılmaktadır, Yağ, trigliserid olarak depolanır. Açlık dönemlerinde trigliseritler, enerji için kullanılan yağ asitlerine ve gliserole parçalanır. Aralıklı uzun süreli açlık diyeti organizmanın

metabolik uyumunda, 10-14 saat gibi uzun süreli enerji kısıtlaması, glikojen depolarını boşaltır, trigliseritlerin hidrolizine neden olur.

Dolaşıma salınan serbest yağ asitleri hepatositlere taşınır ve burada keton cisimcikleri asetoasetat ve β -hidroksibütirat (β -HB) üretilir. Serbest yağ asitleri ayrıca transkripsiyon faktörleri olan peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör α (PPAR- α) ve transkripsiyon faktörü 4'ü (ATF4) aktive ederek vücut ve beyindeki hücreler üzerinde yaygın etkisi olan fibroblast büyüme faktörü 21'in (FGF21) üretimine ve salınımına yol açar. β -HB ve asetoasetat aktif olarak hücrelere taşınır. Burada trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne giren ve ATP üreten asetil CoA'ya metabolize eder. Aralıklı uzun süreli açlık diyeti uygulananlarda, glikoz ve amino asit seviyelerinin azalması, mTOR yolağını azaltır ve otofajiye neden olur..

Karaciğer yağ asitlerini keton cisimciklerine dönüştürür. Beslenme durumunda, keton cisimciklerinin kan seviyeleri düşüktür. Açlığın başlamasından sonraki 8 ila 12 saat içinde yükselir ve bu seviyeler 24 saat boyunca korunur. İnsanlarda, en yaygın olarak farklı aralıklı oruç rejimleri tanımlanmıştır. Birincisi dönüşümlü gün orucu, 5:2 aralıklı oruç, her hafta 2 gün oruç ve günlük zaman kısıtlamalı beslenmedir.

İkincisi her hafta 1 gün veya daha fazla kalori alımını belirgin şekilde azaltan diyetlerdir. Keton cisimleri hücre ve organlarda önemli etkileri olan güçlü sinyal molekülleridir. Keton cisimleri, sağlığı ve yaşlanmayı etkilediği bilinen birçok protein ve molekülün ifadesini ve aktivitesini düzenler. Bunlar arasında peroksizom proliferatör-aktive reseptör γ koaktivatör 1 α , fibroblast büyüme faktörü, nikotinamid adenin dinükleotid, sirtuinler, polimeraz 1 ve ADP ribozil siklazdır. Aralıklı uzun süreli açlık diyeti sırasında üretilen keton cisimcikleri, ana hücresel yolları etkileyerek sistemik metabolizma üzerinde derin etkilere neden olur. Birçok çalışma, aralıklı uzun süreli açlık diyetinin glikoz regülasyonu, kan basıncı ve kalp tepe atım hızı ve kilo kaybı üzerindeki faydalarını ortaya koymuştur.

Organ sistemleri aralıklı açlığa, organizmayı dayanıklı hale getirir. Aralıklı uzun süreli açlık diyetinin, açlık dönemlerine mükerrer maruz kalmak, kalıcı adaptif cevaplara yol açarak zorluklara karşı direnç kazandırır. Hücreler aralıklı uzun süreli açlık

diyetinde, dna onarımı ve otofaji artar. Enflamasyonun azalmasına yol açan koordineli adaptif stres yanıtı ile uyum sağlar.

Aralıklı uzun süreli açlık diyetinde, açlığa bağlı olarak adipositlerden adiponektin salgılanmasında artış görülmektedir [42]. Adiponektin konsantrasyonu, ateroskleroz, insülin direnci, T2DM ve koroner arter hastalıklarında azalır. Aralıklı uzun süreli açlık diyetinde, kan basıncının düşmesinin parasempatik sistemin aktivasyonu ile ilişkilidir. Adiponektin inhibisyon yoluyla hem anti-aterosklerotik hem de anti-enflamatuar etkiler, monositlerin endotel hücrelerine yapışmasını engeller. Adiponektin adezyon moleküllerini azaltır (vasküler hücre adezyon molekül 1, endotel-lökosit adezyon molekülü 1). Enflamasyonu azaltır.

Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında, aralıklı beslenme insülin duyarlılığını artırmakta, yüksek yağlı diyetin neden olduğu obeziteyi önlemektedir. Okinawa'da yaşayanlar aralıklı uzun süreli açlık diyeti yapmaktadır. Obezite ve diyabet oranları azalmıştır. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 seviyeleri, büyüme hormonu ve enflamasyon belirteçleri düşük bulunmuştur.

Özetle, aralıklı uzun süreli açlık diyeti, kilo kaybı üzerine olumlu etkiler göstermiştir. İnsülin direncini azaltır, leptin ve adiponektin seviyelerini olumlu yönde değiştirir. Klinik çalışmalar, aralıklı uzun süreli açlık diyetinin obezite, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler risk faktörlerinin iyileştirilmesinde yararları olduğunu göstermiştir [45].

3 .GEREÇ YÖNTEM

3.1 Hastaların Seçimi

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 15.11.2019 tarih 18250 sayı kararı ile etik kurul onamı alınmıştır. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğinde 2019-2021 tarihleri arasında interne edilen, 18- 65 yaş

arasında, biliyer etyolojili akut pankreatit hastaları çalışmaya dahil edildi. Çalışma prospektif, randomize planlanmıştır. Toplam 171 akut pankreatit tanılı hasta alındı. Hasta onamları alınmış olup, hastalar çalışmaya dahil edildi. İlk atakla başvuran biliyer etyolojili akut pankreatit tanılı hastalar, 18-65 yaş arası, yeterli mental kapasiteye sahip, kronik pankreatit tanısı olmayan hastalar çalışmaya alındı. Araştırmaya katılmayı reddetmek, 18 yaşından küçük olmak, insülin, DPP4, sülfanilüre ve oral antidiyabetik kullanan tip 2 diyabetes mellituslu hastalar (metformin) dışında, tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastalar, malignitesi olanlar çalışmadan dışlandı.

Akut pankreatit tanısı Revize Atlanta kriterlerine göre belirlenmiştir. Görüntüleme yöntemlerinde batın bilgisayarlı tomografi ile pankreas değerlendirildi. Hastaların ilk yatışta vücut kitle indeksi hesaplandı, biyokimyasal parametreleri açlık kan şekeri, AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, ALP, GGT, INR, total bilirubin, üre, kreatinin, kalsiyum, amilaz, lipaz, trigliserit düzeyi, INR (internasyonal normalized ratio hemogram, C- reaktif protein, değerleri kaydedildi. Hastaların yatış süresi esnasında biyokimyasal, hematolojik parametreleri takip edildi. Hastaların ilk yatışta ve günlük fizik muayene bulguları takip edildi. Hastaların ek hastalıkları, sigara ve alkol alışkanlıkları kaydedildi. Pankreatit komplikasyonları açısından, (SIRS akciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği) gözönünde bulundurularak takip edildi.. Tüm hastaların toplam Glasgow İmre skorlama değerleri hesaplandı. Hastalar taburculuk sonrası diyetisyen eşliğinde diyet programına alındı. Hastalar randomize iki gruba ayrıldı. Diyette kalori kısıtlaması yapılmadı. Birinci gruba altı öğün, sık aralıklı normal diyet, diğer gruba iki öğün aralıklı uzun süreli açlık diyeti verildi, bol su içmeleri önerildi. Aralıklı uzun süreli açlık diyeti verilen grupta hastalar en az 12 saat süren açlık diyeti ile günde iki öğün beslendiler.

Aralıklı uzun süreli açlık diyeti: Bir diğer tanımıyla aralıklı oruç son zamanlarda popüler olan diyet türlerinden biri olup, 12 saatten birkaç güne kadar değişen belirli sürede aralıklı beslenme düzenini hedefleyen diyet tipidir [42].

Diyet diyetisyen kontrolünde 1 ay süre ile uygulandı. Diyet içeriğinin makro besin dağılımı, enerjinin %40-45'i karbonhidrat, % 20-25'i protein, %30-35'i yağdan

karşılancak şekilde planlandı. Çalışmanın sonlanım noktası 1 ay sonunda akut pankreatit nüksü olarak belirlendi. Hastalar covid 19 pandemisi nedeniyle 1. ay sonunda rutin telefonla arandı. 1. Ayın sonunda rekürrens açısından sorgulandı.

3.2 İstatistiksel Analizler

Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama±standart deviasyon, normal dağılıma uymayanlar medyan ve çeyrekler arası değerle ifade edildi. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren değişkenler bağımsız T testi ile analiz edilirken normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler MannWhitney U testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenler için Ki kare testi kullanıldı. Pankreatit rekürrensi bağımlı değişken olacak şekilde logistik regresyon analizi yapıldı. Burada aralıklı açlık diyeti bağımsız değişken olarak analize dahil edildi. İki yönlü p değerinin <0.05 olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Tüm analizler için istatistik programı SPSS (IBM Corp. versiyon 20) kullanıldı.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 Bulgular

Bilyer etyolojili akut pankreatit tanısıyla yatan toplam 171 hasta çalışmaya dil edilmiştir. 70 hasta (% 40.9), sık aralıklı normal diyet almış, 101 hasta %59.1'i aralıklı uzun süreli açlık diyeti almıştır. Çalışmaya alınan hastaların 69'u (%40.4) erkekti. Hastaların yaş ortalaması sık aralıklı normal diyet alan hasta grubunda, aralıklı uzun süreli açlık diyeti alan gruba göre daha düşüktü 37.6 (3.2) /50.1 (3.3) (p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Vücut kitle indeksi sık aralıklı normal diyet alan hastalarda, 28.4 (4.9), aralıklı uzun süreli açlık diyeti alan grupta, 30.1 (5.6) bulundu (p:0.083). Çalışmada sık aralıklı normal diyet alan hastalarda trigliserid düzeyleri 99 (62), aralıklı uzun süreli açlık diyeti alan grupta 111 (68) idi (p:0.27). Sık aralıklı normal diyet alanlarda glukoz seviyeleri 118.4 (29.8), aralıklı uzun süreli açlık diyeti alanlarda 125.0 (33.2) bulundu (p:0.19).

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet glikoz, albumin, ALT, AST, amilaz, lipaz, kreatinin kalsiyum, CRP, total bilirubin, direkt bilirubin, hematokrit değerleri incelendi. Biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde sık aralıklı normal diyet ile aralıklı uzun süreli açlık diyeti alan hastalarda her iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Glasgow İmre sınıflamasına göre sık aralıklı normal diyet alan grubun 7'isinde (% 10.0) akut pankreatit ciddi seyirli, aralıklı uzun süreli açlık diyeti alan grupta 11'i (% 10.9) ciddi seyir gösterdi, istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p: 0.85).

Hastanede yatış süresi açısından sık aralıklı normal diyet alan grupta median 5 [4, 7], aralıklı uzun süreli açlık diyeti alan grupta 6 [4, 7] gündü (p: 0.25). Yoğun bakıma gitme ihtiyacı sık aralıklı normal diyet alan grupta 2 (%2.9), aralıklı uzun süreli açlık diyeti alan grupta 2 hasta ile (% 2.0) benzer bulundu (p: 0.70). Sık aralıklı normal diyet alan grupta 10 (% 14.3) hastada, aralıklı uzun süreli açlık grubunda 16 (% 15.8)

hastada komplikasyon gelişti (p: 0.832). Girişim açısından incelendiğinde sık aralıklı normal diyet alan hastaların 35'i (%50), aralıklı uzun süreli açlık diyeti yapanların 47'si (%45.5)'i ne ERCP işlemi yapıldı (p:0.65).

Birinci ayda pankreatit nüksü açısından değerlendirildiğinde sık aralıklı normal diyet alan hastaların 2'si (%2.9), aralıklı uzun süreli açlık diyeti yapanların 4'ü (%4) nüks geliştiği tespit edildi (p:0.70). Akut Pankreatitte nüks değişkenliği açısından tek değişkenli regresyon analizi yapıldı. Diyet 1.40 odss oranı ile %95 güven aralığı 0.25-7.87 (p:0.70), yaş 0.99 odss oranı ile %95 güven aralığı 0.88-1.11 (p:0.85), cinsiyet 0.28 odss oranı ile %95 güven aralığı 0.33-2.49 (p:0.25), amilaz 1.00 odss oranı ile %95 güven aralığı 1.00-1.01 (p:0.14) bulundu. Burada yaş, cinsiyet, amilaz ve aralıklı uzun süreli açlık diyeti değerlendirildi, anlamlı fark bulunmadı.

Aralıklı uzun süreli açlık diyeti ve yaş çok değişkenli analize konulduğunda diyet 0.71 odss oranı ile %95 güven aralığı 0.22 -2.66 (p: 0.25), yaş 0.87 odss oranı ile %95 güven aralığı 0.68-1.11 (p:0.28) ile yine anlamlı bulunmadı.

Dolayısıyla aralıklı uzun süreli açlık diyetinin nüksü öngermeye anlamlı bir prediktör olmadığı düşünüldü.

Tablo 8. Akut pankreatit demografik veriler

	Sık aralıklı normal Diyet (n=70, 40.9%)	Aralıklı uzun süreli açlık diyeti (n=101, 59.1%)	P değeri
Yaş (yıl)	3.6 (3.2)	50.1 (3.3)	<0.001
Cinsiyet (erkek)	24 (% 34.3)	45 (% 44.6)	0.20
Diyabet	4 (% 5.7)	9 (% 8.9)	0.56
Hipertansiyon	1 (% 2.0)	10 (% 11.6)	0.05
BMI (kg/boy ²)	28.4 (4.9)	30.1 (5.6)	0,083
Sigara	8 (% 14.0)	11 (% 12.6)	0.80
Glukoz (mg/dl)	118.4 (29.8)	125.0 (33.2)	0.19
Albumin (mg/dl)	3.94 (0.43)	3.94 (0.35)	0.97
Alkalen fosfat (U/L)	163.1 (94.8)	158.1 (78.8)	0.71
ALT(U/L)	240.5 [108.5, 384.0]	230.50 [72.5, 372.0]	0.34
AST(U/L)	165.0 [52.0, 361.0]	151.0 [49.0, 321.5]	0.45
Amilaz	1248 [518, 2471]	1087 [492, 1949]	0.37
Lipaz	2690 [966, 7110]	2460 [789, 4745]	0.24
Kreatinine (mg/dl)	0.77 (0.12)	0.81 (0.21)	0.20
CRP	1.64 [0.38, 3.64]	1.74 [0.73, 5.00]	0.37
Total Bilirubin (mg/dl)	2.0 [1.0, 3.5]	1.6 [0.8, 3.0]	0.26
Direk Bilirubin (mg/dl)	1.2 [0.5, 2.2]	1.0 [0.3, 1.9]	0.43
GGT (U/L)	235.0 [151.0, 341.0]	264.00 [124.5, 423.5]	0.44
Lökosit (x10 ³)	10.5 (3.7)	12.3 (5.2)	0.01
Hematokrit (%)	39.6 (5.1)	40.1 (5.8)	0.58
INR	1.2 (0.4)	1.30 (1.5)	0.49
Kalsiyum (mg/dl)	9.1 (0.5)	9.2 (0.6)	0.62
Trigliserid (mg/dl)	99 (62)	111 (68)	0.27

Tablo 9. Pankreatit ile ilgili hastane içi süreçler

	Grup:sık aralıklı normal diyet (n=70, 40.9%)	Grup uzun süreli açlık diyeti (n=101, 59.1%)	P değeri
Ciddi pankreatit (glaskow)	7 (% 10.0)	11 (% 10.9)	0.85
ERCP	35 (% 50.0)	47 (% 46.5)	0.65
Hast. Yatış süresi	5 [4, 7]	6 [4, 7]	0.25
Yoğun bakım ihtiyacı	2 (%2.9)	2 (% 2.0)	0.70
Komplikasyon	10 (% 14.3)	16 (% 15.8)	0.832
pseudokist	4 (% 5.7)	6 (% 5.9)	
Won	1 (% 1.4)	1 (% 1.0)	
Abse	1 (% 1.4)	1 (% 1.0)	
nekroz	3 (% 4.3)	6 (% 5.9)	
Diğer	1 (% 1.4)	2 (% 2.0)	
Rekürrens (1. Ay)	2 (% 2.9)	4 (% 4.0)	0.70

Kısaltmalar: GGT: Gamagluatmiltransferaz, BMI: Body mass index, ALT: Alanin aminotransferaz AST:Aspartat aminotranferaz İNR:İnternational Normalized Ratio

Tablo 10. Regresyon analiz

Tek değişkenli analiz				Çok değişkenli analiz			
	Odds oranı	%95 güven aralığı	P değeri		Odds oranı	%95 güven aralığı	P değeri
Diyet	1.40	0.25-7.87	0.70	Diyet	0.71	0.22 - 2.66	0.25
Yaş	0.99	0.88-1.11	0.85	Yaş	0.87	0.68-1.11	0.28
Cinsiyet	0.28	0.33-2.49	0.25				
Amilaz	1.00	1.00-1.01	0.14				

4.2 Tartışma

Çalışmamızda akut biliyer pankreatit nedeniyle yatan hastalarda aralıklı uzun süreli açlık diyeti ile sık aralıklı normal diyet alan hastalarda pankreatit nüksü açısından anlamlı fark saptamadık. Literatüre bakıldığında akut pankreatit nüksü üzerine beslenmenin etkisi tartışmalıdır. Bu konuda yürütülen önemli çalışmalardan biri olan EFFORT çalışmasında düşük yağlı beslenmenin idiyopatik akut pankreatit nüksü üzerine etkisi incelenecektir. 2 yıl sürmesi planlan bu çalışmada aynı miktarda kalori ve protein içeren, fakat farklı yağ oranlarının olduğu iki farklı beslenme tipinde yaklaşık 380 hasta 2 yıl boyunca takip edilecektir. Prospektif çok merkezli ve randomize bir çalışma olması nedeniyle literatüre ciddi katkı sağlaması beklenmektedir [46].

Her ne kadar günlük pratikte akut pankreatit atağı sonrası yağdan fakir beslenme önerilse de aslında bu öneri hiçbir klavuzda desteklenmemektedir. Dahası herhangi bir spesifik diyet türünün pankreatit türü üzerine olumlu etkisi ispatlanmamıştır. Prinzment ve arkadaşlarının yaptığı 36,000 hastada yapılan çalışmada yaşlı kadın hastalarda pankreatit geçişi için risk faktörleri incelenmiştir [47]. Bu prospektif epidemiyolojik çalışmada total ve doymuş yağ alımının akut pankreatit gelişimi için bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Öte yandan Setiawan ve arkadaşlarının yürüttüğü çok geniş çaplı epidemiyolojik çalışmada doymuş yağların safra kesisi taşına bağlı pankreatit ile ilişkili olduğu, ancak nonbiliyer pankreatitte bir risk faktörü olmadığını ortaya koymuştur [48]. Öte yandan Oscarson ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada 386 nonbiliyer pankreatitli hasta incelenmiş ve 4,8 yıl boyunca takip edilmiş. Tanı sonrası akut pankreatit nüksü veya kronik pankreatit ilerleme açısından değerlendirilmiş. Non biliyer akut pankreatit tanılı hastaların, diyet içeriğinin pankreatit rekürrensi üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir [49].

Dolayısıyla diyet içeriğinin pankreatit nüksü üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar farklılıklar göstermektedir.

Yüksek yağlı beslenmenin safra kese taşı insidensini arttırdığı bilinmemektedir. Dolayısıyla yüksek yağlı beslenme diyetinin safra kesesi taşı ile ilişkili bilyer akut pankreatit insidensini arttırması beklenir. Ancak yüksek yağ içeriğinin safra taşından bağımsız olarak direk toksik etkisi ile pankreatit yapabileceğine dair hipotezlerde mevcuttur. Burada en önemli unsur serum trigliserid seviyesi olabilir. Yüksek serum trigliserid düzeyi artmış yağ asidi sekresyonu oluşumuna sebep olarak pankreasa toksik etki gösterebilir. Kronik yüksek yağlı diyetlerin neden olduğu pankreas hasarının mekanizması bilinmemektedir. Zhang ve arkadaşları uzun süreli yağ içeriği yüksek diyet ile indüklenen sıçanlarda pankreas hasarlarında serbest yağ asitleri ve lipid peroksidasyonunun rolünü araştırmışlar. Nitekim bu deneysel çalışmada, sıçanlarda kronik yüksek yağlı beslenmenin pankreasta serbest yağ asitlerini arttırarak lipid peroksidasyonuna ve pankreatik hasara yol açtığını göstermişlerdir [50]. Dolayısıyla her ne kadar yağlı beslenme bir risk faktörü olarak görülsede, literatürde bu konuda belirsizlik devam etmektedir ve klavuzlarda net bir öneri yoktur.

Aralıklı uzun süreli açlık diyeti son yıllarda giderek popularitesi artan, kilo verme ve kan şekeri regülasyonu üzerine olumlu etkileri olan beslenme şeklidir. Aralıklı uzun süreli açlık diyeti plazma lipid seviyeleri üzerine olumlu etkileri olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda LDL kolesterolde %10-22, trigliserid düzeyinde %16-36 oranında düşüşler tespit edilmiştir. Ancak kalori kısıtlamasını içeren diyetlerde de benzer düşüşler kaydedilmesi sebebiyle bu etkinin aralıklı uzun süreli açlık diyetine bağlı olup olmadığı kesin değildir. HDL kolesterol düzeyleri açısından bakıldığında bir değişiklik olmadığı görülmektedir. Obezite akut pankreatit için için bir risk faktörü olması sebebiyle, aralıklı uzun süreli açlık diyetinin obezite üzerinden akut pankreatit gelişimi üzerine etkileri olabilir. Hayvan modellerinde aralıklı uzun süreli açlık diyeti beslenmesinin insülin sensitivitesini arttırdığı, yüksek yağlı diyete bağlı obeziteyi engellediği ve hatta diyabetik retinopatiyi iyileştirdiği gösterilmiştir. Aynı şekilde insanlarda yapılan benzer çalışmalarda aralıklı uzun süreli açlık diyetinin kilo verdiğini mükerrer çalışmalarda gösterilmiştir. Çok merkezli bir çalışma, günlük kalori kısıtlamasının obez olmayan insanlarda birçok kardiyometabolik risk faktörünü iyileştirdiğini gösterdi, diyetler kadar etkili olduğunu göstermiştir[51]

Yakın zamanda yapılan çalışmada , günlük kalori kısıtlamasının veya 4:3 aralıklı orucun, haftada üç kez 24 saatlik açlık, prediyabetli veya tip 2 diyabetli hastalarda insülin direncini düzelttiğini ortaya koydu [52].

Öte yandan,Trepanowski ve arkadaşları 100 hastanın çalışmaya dahil edildiği, gruplara alternatif aralıklı uzun süreli açlık diyeti, kalori kısıtlaması diyeti ve müdahalesiz (kontrol) 3 grup diyet programı uygulanmış. Aralıklı açlıkta enerji ihtiyacının %25'i açlık günlerinde; enerji ihtiyacının %125'i diğer günlerde, kalori kısıtlamasında ise her gün enerji ihtiyacının %75'i 6 ay boyunca verilmiş. 6 aylık bir kilo verme ve ardından 6 aylık kilo koruma planlanarak, hastalar bir yıl takip edilmiş. Diyet alan gruplarda kilo kaybı görülmüş ancak, diyet alan her iki grup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında insülin duyarlılığında, lipit düzeylerinde veya kan basıncında herhangi bir iyileşme olmadığı görülmektedir. Aralıklı uzun süreli açlık diyetinin, günlük kalori kısıtlamasına kıyasla üstün bir uyum, kilo kaybı, kilo koruma veya kalp koruması sağlamadığını ortaya koymaktadır [53].

Yang ve arkadaşları 55 yaş üzeri hastalarda akut pankreatit için risk faktörlerini incelemişler. Yüksek et tüketiminin (besinlerin %50'sinden fazlasını içeren) akut pankreatit gelişimi riskinde anlamlı bir artışla ilişkili olduğunu göstermiştir [54].

Oscarson ve arkadaşları, sebze ve meyve tüketiminin non biliyer etyolojili akut pankreatit riski ile ilişkisini araştırmışlar. 320 hastayı 12 yıl takip etmişler. Sebze tüketimi ile non biliyer akut pankreatit riski arasında anlamlı bir ters doğrusal ilişkisi gözlemlenmişler. Meyve tüketiminde nonbiliyer akut pankreatit riski ile anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Sonuç olarak sebze tüketiminin non biliyer akut pankreatit gelişiminin önlenmesinde rol oynayabileceğini göstermişlerdir [55]. Akut pankreatitte diyetin rolüyle ilgili epidemiyolojik veriler nadirdir.

Bizim çalışmamızda gruplar arasında fark bulamamızın çeşitli nedenleri olabilir. Birincisi aralıklı uzun süreli açlık diyeti her ne kadar son yıllarda popüleritesi artmış olsada, akut pankreatitli hastalarda uygulanması zor bir diyet rejimidir. Ciddi akut pankreatit geçirmiş ve kısmen malnutrisyona eğilimi olan hastaların bu diyeti uygulamada sürdürülebilirlik açısından zor olduğunu tespit ettik. Dolayısıyla çalışmamızda bu süreyi 1 ayla sınırlandırdık. Halbuki literatürdeki diğer çalışmalarda uzun süreli diyetler verildiğini görmekteyiz. Bu anlamda akut pankreatit sonrası

aralıklı uzun süreli açlık diyeti hasta uyumu açısından zorluklar taşımaktadır. İkinci bir nokta çalışmanın takip süresi kısa olması nedeniyle nüks oranlarının düşük olması ve fark çıkmamasıdır. Örneklem büyüklüğünün daha büyük olması ve takip süresinin daha uzun olması sonuçlarımızı değiştirebilirdi. Üçüncü bir nokta çalışmanın yürütüldüğü dönemde pandemi nedeniyle takip süresi göreceli olarak kısa tutulmuştur. Ama yine de elimizdeki verilerle uzun süreli açlık diyetinin hasta için zararlı olduğuna dair bir sinyal yoktu. Bu konuda daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut pankreatit, pankreasın çeşitli sebeplerle enflamasyonu ile seyreden mortalitesi yüksek, ciddi bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda pankreatit gelişimi için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Risk Faktörleri arasında diyetin yeri bilinmemektedir. Akut pankreatit atağı geçiren hastalarda rekürrensi önlemek için nasıl bir beslenme izlenmesi gerektiği konusu net değildir. Uzun süreli açlık diyeti her ne kadar birçok faydası olduğu iddia edilse de, akut pankreatit nüksü üzerine etkisi gösterilemedi. Bu konuda daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- [1] **Banks PA, Freeman ML.** (2006). Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.*;101(10):2379.
- [2] **Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA.** (2007) Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology*; 132: 1127-1151.
- [3] **Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M.** (2006). JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: severity assessment of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*; 13: 33-41.
- [4] **Staubasand J, Taylor A.** (2011). *Sobotta Atlas of Human Anatomy*, Urban Schwarz Balt. 1990; 201:202. 6. Pan FC, Wright C. Pancreas organogenesis: from bud to plexus to gland. *Dev Dyn* ;240:530-65.
- [5] **Raina And Stephen J. O'keefe.** (2014) Nutrition In Pancreatic Diseases. In: Ross AC, Editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins.1103:10.
- [6] **Bradley EL 3rd.** (1993) A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*;128:586- 90.
- [7] **Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al.** (2013) Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*; 62:102-111. 6
- [8] **Vege SS, Yadav D, Chari ST.** (2007) Pancreatitis. In: *GI Epidemiology*, 1st ed, Talley NJ, Locke GR, Saito YA (Eds), Blackwell Publishing, Malden, MA.

- [9] **Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, et al.** (2008) A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis. *Pancreatology*; 8:63.
- [10] **Gloor B, Müller CA, Worni M, et al.** (2001); Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg*; 88:975.
- [11] **Riela A, Zinsmeister AR, Melton LJ, DiMagno EP.** (1991) Etiology, incidence, and survival of acute pancreatitis in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*; 100:A296.
- [12] **Wan J, He W, Zhu Y, et al.** (2017). Stratified analysis and clinical significance of elevated serum triglyceride levels in early acute pancreatitis: a retrospective study. *Lipids Health Dis*; 16:124.
- [13] **Kahaleh M, Freeman M, et al.** (2012). Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. *Clin Endosc*; 45:305.
- [14] **Rosendahl J, Witt H, Szmola R, et al.** (2008). Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*; 40:78.
- [15] **Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM.** (2016). Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*; 375:1972.
- [16] **Lankisch PG, Dröge M, Gottesleben F.** (2019). Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995; 37:565. 38. Simons-Linares CR, Elkhoully MA, Salazar MJ. Drug-Induced Acute Pancreatitis in Adults: An Update. *Pancreas*; 48:1263.
- [17] **Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS.** (2009). Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*; 94:2115.
- [18] **Bess MA, Edis AJ, van Heerden JA.** (1980). Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association? *JAMA*; 243:246.
- [19] **Dassopoulos T, Ehrenpreis ED.** (1999). Acute pancreatitis in human immunodeficiency virusinfected patients: a review. *Am J Med*; 107:78.

- [20] **Reilly PM, Toung TJ, Miyachi M, et al.** (1997). Hemodynamics of pancreatic ischemia in cardiogenic shock in pigs. *Gastroenterology*; 113:938.
- [21] **Umans DS, Hallensleben ND, Verdonk RC, et al.** (2020). Recurrence of idiopathic acute pancreatitis after cholecystectomy: systematic review and meta-analysis. *Br J Surg* 2020; 107:191. 69. Tenner S, Dub
- [22] **Ranson JH.** (1982). Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol*; 77: 633–638.
- [23] **Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC.** (1984). Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*; 25: 1340–1346.
- [24] **Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.** (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*; 13: 818–829.
- [25] **Kong L, Santiago N, Han TQ, Zhang SD.** (2004). Clinical characteristics and prognostic factors of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*; 10: 3336–3338.
- [26] **Balthazar EJ.** (2002). Acute Pancreatitis: Assessment of Severity with Clinical and CT Evaluation. *Radiology*.;223(3):603-13
- [27] **Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM.** (2005). Septic shock. *Lancet*; 365:63.
- [28] **Wilms H, Mittal A, Haydock MD, et al.** (2014). A systematic review of goal directed fluid therapy: rating of evidence for goals and monitoring methods. *J Crit Care*; 29:204.
- [29] **de-Madaria E et al.** (2022). Aggressive or moderate fluid resuscitation in acute pancreatitis. *N Engl J Med*; Sep 15;387(11):989-1000.
- [30] **Alice Lee,1,2 Christopher Ko,1 Carlos Buitrago,1 Brent Hiramoto,1 Liam Hilson,1 and James Buxbaum.** (2021). on behalf of the NS-LR Study Group Lactated Ringers vs Normal Saline Resuscitation for Mild Acute Pancreatitis: A Randomized Trial *Gastroenterology*;160:955–957
- [31] **Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G.** (2013). Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev*; CD009179.

- [32] **Piascik, M., et al.** (2010). The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study. *Pancreas*; 39(6): p. 863-867.
- [33] **Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Löser C, Keim V. (2006).** ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: *Pancreas. Clin Nutr*;25:275-84.
- [34] **Meier R, Beglinger C, Layer P, Gullo L, Keim V, Laugier R, Friess H, Schweitzer M, Macfie J. (2002).** ESPEN Consensus Group. ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Clin Nutr*;21:173-83.
- [35] **Oláh A, Romics L Jr. (2014).** Enteral nutrition in acute pancreatitis: a review of the current evidence. *World J Gastroenterol*;20:16123-131.
- [36] **McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. (2006).** Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* ;30:143-56.
- [37] **Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJD. (2002).** Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol*;97:2255-62.
- [38] **Petrov MS, McIlroy K, Grayson L, et al. (2013).** Early nasogastric tube feeding versus nil per os in mild to moderate acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Clin Nutr*;32:697-703.
- [39] **Jacobson BC, Vander Vliet MB, Hughes MD, et al. (2007).** A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*;5:946-51.
- [40] **Spanier BW, Bruno MJ, Mathus-Vliegen EM. (2011).** Enteral nutrition and acute pancreatitis: a review. *Gastroenterol Res Pract*; pii: 857949
- [41] **Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J. (2006).** DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Löser C, Keim V; ESPEN

(European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr*;25:275-84.

- [42] **Malinowski, B.; Zalewska, K.; Węsierska, A.; Sokołowska, M.M.; Socha, M.; Liczner, G.; Pawlak-Osińska, K.; Wiciński.** (2019). Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders-An Overview. *Nutrients*; 11, 673.
- [43] **Świątkiewicz, I.; Woźniak, A.; Taub, P.R.** (2021). Time-Restricted Eating and Metabolic Syndrome: Current Status and Future Perspectives. *Nutrients*; 13, 221.
- [44] **Xie, Y.; Tang, Q.; Chen, G.; Xie, M.; Yu, S.; Zhao, J.; Chen, L.** (2019). New Insights Into the Circadian Rhythm and Its Related Diseases. *Front. Physiol*; 10, 682.
- [45] **Panda, S.** (2016). Circadian physiology of metabolism. *Science*;354, 1008–1015.
- [46] **Mark Felix Juhasz et al.** (2022). The Effect of dietary fat content on the recurrence of pancreatitis (EFFORT): Protocol of a multicenter randomized controlled trial. *Pancreatology*; 22:51-57
- [47] **Prizment AE, Jensen EH, Hopper AM, Virnig BA, Anderson KE.** (2015). Risk factors for pancreatitis in older women: the Iowa women's health study. *Ann Epidemiol*;25:544e8.
- [48] **Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, Wei PC, Wilkens LR, Le Marchand L, et al.** (2017). Dietary factors reduce risk of acute pancreatitis in a large multiethnic cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*;15:257e65. e253.
- [49] **Oskarsson V, Sadr-Azodi O, Discacciati A, Orsini N, Wolk A.** (2018). Overall diet quality and risk of recurrence and progression of non-gallstone-related acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Eur J Nutr*;57:2537e45.
- [50] **Zhang X, Cui Y, Fang L, Li F.** (2008). Chronic high-fat diets induce oxidative injuries and fibrogenesis of pancreatic cells in rats. *Pancreas*;37:e31e8.
- [51] **Ravussin E, Redman LM, Rochon J.** (2015). A 2-year randomized controlled trial of human caloric restriction: feasibility and effects on predictors of health span and longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*;70:1097-104.

- [52] **Furmlı S, Elmasry R, Ramos M, Fung J.** (2018). Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. *BMJ Case Rep*; 2018:bcr-2017-221854.
- [53] **Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A.** (2017). Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*;177: 930-8.
- [54] **Yang H, Wang L, Shi YH et al** (2014) Risk factors of acute pancreatitis in the elderly Chinese population: a population-based cross-sectional study. *J Dig Dis* 15:501–507
- [55] **Oskarsson V, Sadr-Azodi O, Orsini N, Andrén-Sandberg Å, Wolk A** (2013) Vegetables, fruit and risk of non-gallstone-related acute pancreatitis: a population-based prospective cohort study. *Gut* 62:1187–1192

EKLER

EK A: Etik kurul onayı



T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 71306642-050.01.04-
Konu : Etik Kurul Kararı

Sayın Öğr.Gör.Dr. Elmas BİBERCİ KESKİN
Yaşlı Bakım Programı - Öğretim Görevlisi

06.11.2019 tarihinde yapılan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında "Akut Pankreatit Atağı Sonrası Beslenme Tarzının Pankreatit Rekürrensi Üzerine Etkisi" başlıklı başvurunuz değerlendirilmiş olup karar yazısı ektedir.

Bilgilerinize.

e-imzalıdır
Prof.Dr. Özcan KARAMAN
Başkan

Ek: -Karar yazısı (3 sayfa)

14/11/2019 Memur

Başak OĞUZ

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-S.AEK-02) KARAR FORMU

ARASTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Pancreatit Ağrı Seması Beslenme Tarzının Pancreatit Rekürrensi Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

06.11.2019

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Bezmalemi Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Adnan Menderes Bulvarı Varan caddesi 34093 Fatih İstanbul
	TELEFON	(0212) 533 22 88 - 3228
	FAKS	(0212) 533 23 26
	E-POSTA	etikkurulu@bezmalemi.edu.tr

BAYVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI ADI SOYADI	Uzm Dr. Elmas BİBERCİ KILSKIN								
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Gastroenteroloji								
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bezmalemi Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi								
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI ADI SOYADI	-								
	DESTEKLEYİCİ	BAP Birimi Tarafından Karşılacaktır.								
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI ADI SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-								
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-								
	ARASTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>							
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>							
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>							
FAZ 4		<input type="checkbox"/>								
Gözlensel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>								
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>								
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>								
İlaç dışı klinik araştırma (akademik amaçlı-doktora tezi)		<input checked="" type="checkbox"/>	Prospektif randomize çalışma							
Diğer ise belirtiniz										
ARASTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>		
	Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarih	Versiyon Numarası	Dili					
		ARASTIRMA PROTOKOLÜ	10.10.2019		Türkçe	<input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>
		BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Hasta ve Kontrol Grubuna Yönelik)	05.05.2019	V.3.0	Türkçe	<input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>
		OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>
ARASTIRMA BROSÜRÜ				Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>	

Sayfa 1 / 3

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Özcan KARAMAN

Bu belge, güvenli elektronik imza ile onaylanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad :Doç. Dr. Elmas BİBERCİ KESKİN
Doğum Tarihi ve Yeri :
E-posta :

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 1999, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
- **Yüksek Lisan** : 2000-2005 Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

DİĞER YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- A.1 **BİBERCİ KESKİN ELMAS,KOÇHAN KORAY,KÖKER İBRAHİM HAKKI,GÜLEN BEDİA,İNCE ALİ TÜZÜN,ŞENTÜRK HAKAN** (2019). The role of plasma exchange in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. European Journal of Gastroenterology Hepatology, 31(6), 674-677., Doi: 10.1097/MEG.0000000000001399
- A.2 **BİBERCİ KESKİN ELMAS,TAŞLIDERE BAHADIR,KOÇHAN KORAY,GÜLEN BEDİA,İNCE ALİ TÜZÜN,ŞENTÜRK HAKAN** (2020). Comparison of scoring systems used in acute pancreatitis for predicting major adverse events. Gastroenterologia y Hepatologia, 43(4), 193-199., Doi: 10.1016/j.gastrohep.2019.10.008
- A.3 **BİBERCİ KESKİN ELMAS,İNCE ALİ TÜZÜN,SÜMBÜL BİLGE,KÖKER İBRAHİM HAKKI,ŞENTÜRK HAKAN** (2019). The relationship between serum histon levels and the severity of acute pancreatitis. Turkish Journal of Gastroenterology, 30(9), 807-810., Doi: 10.5152/tjg.2019.18592
- A.4 **BİBERCİ KESKİN ELMAS,OKAY GÜLAY,MUHİDDİN DUYGU,SHARIFOV RASUL,TAŞLIDERE, BAHADIR,ŞENTÜRK HAKAN** (2020). The microbiology of necrotizing pancreatitis and its impact on in-hospital and 1-year all-cause mortality. European Journal of Gastroenterology Hepatology,32(6), 695-700., Doi: 10.1097/MEG.0000000000001687

- A.5 **BİBERCİ KESKİN ELMAS, BÜYÜKAYDIN BANU,SOYSAL PINAR,KİREMİTÇİ SERCAN,YABACI AYŞEGÜL,ŞENTÜRK HAKAN** (2020). The impact of obesity on acute pancreatitis outcomes in older patients. *European Geriatric Medicine*, 11(3), 427-432., Doi: 10.1007/s41999-020-00305-2.
- A.6 **BİBERCİ KESKİN ELMAS, ALTUNTAŞ YÜKSEL,ÇOBANOĞLU AYŞEGÜL,ALPINAR ABDÜLKERİM** (2002). Acute respiratory arrest following hemlock (*Conium maculatum*) intoxication. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 40(4), 517-518., Doi: 10.1080/14773996.2002.11681088,
- A.7 **MESÇİ BANU,OĞUZ AYTEKİN,SAGUN HATİCE GÜL,UZUNLULU MEHMET, BİBERCİ KESKİN ELMAS, ÇOKSERT DAMLA** (2008). Dietary breads: Myth or reality?. *DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE*, 81(1), 68-71., Doi: 10.1016/j.diabres.2008.02.010
- A.8 **İBRAHİM HAKKI KÖKER, NURCAN ÜNVER, FATMA ÜMİT MALYA, ÖMER UYSAL, ELMASBİBERCİ KESKİN, HAKAN ŞENTÜRK** (2021) Mucin Expression in Mucinous Pancreatic Cysts: Can String Sign Test Predict Mucin Types? A Single Center Pilot Study, *Turk J Gastroenterol* 2021; 32(2): 187-193
- A.9 **Gülay Okay, Elmas Biberci Keskin, Yasemin Akkoyunlu, Sibel Bolukcu, Ayse Betül Uslu and Meliha Meric Koca** (2021). Evaluation of hepatitis B vaccine efficacy and factors affecting vaccine nonresponse in patients receiving anti-tumor necrosis factor agents *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021 Aug 1;33(8):1091-1096. doi: 10.1097/MEG.0000000000001849
- A.10 **Bahadır Taslidere, Ertan Sonmez, Ayşe Büşra Özcan, Liljana Mehmetaj, Elmas Biberci Keskin, Bedia Gülen** (2021) Comparison of the quick SOFA score with Glasgow-Blatchford and Rockall scores in predicting severity in patients with upper gastrointestinal bleeding, *Am J Emerg Med* 2021 Jul;45:29-36. doi: 10.1016/j.ajem.2021.02.016. Epub 2021 Feb 15.
- A.11 **KOÇHAN KORAY, ELMAS BİBERCİ KESKİN, GÜLSEREN SEVEN, SÜLEYMAN BAŞ, SERCAN KİREMİTÇİ, MELİN GEÇER, HAKAN ŞENTÜRK** (2021) Effects of tissue cytomegalovirus quantitative polymerase chain reaction in the management of ulcerative colitis flare-ups: Should we wave aside? *Arab J Gastroenterol* 2021; 2021 Dec;22(4):297-304. doi: 10.1016/j.ajg.2021.11.005. Epub 2021 Dec J Pak Med Assoc
- A.12 **ALİ TÜZÜN İNCE, ELMAS BİBERCİ KESKİN, B SÜMBÜL GÜLTEPE,KORAY KOÇHAN, İBRAHİM HAKKI KÖKER, HAKAN ŞENTÜRK** (2020) The relationship of Serum Histone H3.3 and H4 with chronic Hepatitis B *J Pak Med Assoc* 2020 Sep;70(9):1596-1600. doi: 10.5455/JPMA.19365.
- A.13 **İBRAHİM HAKKI KÖKER, B SÜMBÜL GÜLTEPE, SERCAN KİREMİTÇİ, KORAY KOÇHAN, ELMAS BİBERCİ KESKİN,**

HAKAN ŞENTÜRK (2021) Can serum histone H4 levels predict mucosal healing in Crohn's disease? *Prz Gastroenterol.* 2021; 16(2): 127–131. Published online 2021 Jun 4. doi: 10.5114/pg.2021.106663

- A.14 **Köker IH, Ünver N, Malya FÜ, Uysal Ö, Keskin EB, Şentürk H.** Cyst Fluid Carcinoembryonic Antigen Level Difference between Mucinous Cystic Neoplasms and Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms *Clin Endosc.* 2021 Jan;54(1):113-121. doi: 10.5946/ce.2020.083. Epub 2020 Dec 11. Share
- A.15 **Keskin EB, Okay G, Muhiddin D, Sharif R, Taşlıdere B, Şentürk H.** Author's reply to 'The role of the bloody microbiology in acute necrotizing pancreatitis'. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021 May 1;33(5):762-763. doi: 10.1097/MEG.0000000000001871.

