

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2.İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Uzm. Dr. Zafer A. ECEMİŞ

AKUT PANKREATİT HASTALARINDA İNSÜLİN,LEPTİN VE ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ

(İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi)

Dr. Selim DEMİRCİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Seyfettin KÖKLÜ

ANKARA
2010

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2.İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Uzm. Dr. Zafer A.ECEMİŞ

AKUT PANKREATİT HASTALARINDA İNSÜLİN,LEPTİN VE ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ

(İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi)

Dr. Selim DEMİRCİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr.Seyfettin KÖKLÜ

ANKARA
2010

TEŞEKKÜR

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki uzmanlık eğitimim süresince hoşgörü ve anlayışlarından dolayı Hastanemiz Başhekimi Prof. Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ ve İç Hastalıkları koordinatörümüz Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Klinik Şefi Doç. Dr Yalçın ARAL'a,

Hoşgörü, anlayış, destek ve katkılarından dolayı tez danışmanım Gastroenteroloji Klinik Şef Vekili Doç. Dr. Seyfettin KÖKLÜ'ye, eğitimime destek ve katkılarından dolayı çok değerli hocamız Uzm. Dr. Zafer Aydın ECEMİŞ'E,

Tecrübelerinden ve engin bilgilerinden yararlandığım Nefroloji Klinik Şefi Doç. Dr. Murat DURANAY'a, güleryüzü ile bizi her zaman destekleyen değerli hocalarımız Doç. Dr. Gül GÜRSOY'a, Uzm. Dr. Ömer Döndereci'ye, Uzm. Dr. Yaşar Acar'a,

Eğitimimin son yıllarında çalışma fırsatı bulduğum bilimsel katkılarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr Şeref Rahmi Yılmaz'a,

Bana her konuda sonsuz desteği ve anlayışından dolayı ayrıca tezimin oluşturulmasındaki katkılarından dolayı Uzm. Dr. Erdem AKBAL'a, Uzm. Dr. Erdem Koçak'a,

Eğitimim süresince birlikte çalıştığımız değerli asistan arkadaşlarıma ve 2. İç Hastalıkları kliniği hemşire ve personeline,

Buğüne gelmemde büyük katkısı ve emekleri olan sevgili aileme en içten duygularımla teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Selim Demirci
Ankara 2010

ÖZET

Demirci S. Akut Pankreatit Hastalarında İnsülin, Leptin ve Adiponektin Düzeyleri. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2010.

Amaç: Çalışmamızda akut pankreatit hastalarında iştah ile ilişkili hormonlarından insülin, leptin ve adiponektin konsantrasyonlarını başvuru ve hastanın iştahının düzeldiğini belirttiği gün ve diğer laboratuar markerları baz alınarak oralinin açılma gününde ölçerek, akut pankreatit seyrinde akut dönem ve iyileşme sürecinde inflamatuar sitokinler ile arasındaki ilişkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Aynı zamanda akut pankreatitli hastaların oralinin açılmasını öngörmede bu serum markerlerinin kullanabilirliğinin gösterilmesindeki rollerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya nisan 2010 ve temmuz 2010 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran klinik, radyolojik veya biyokimyasal testlerle akut pankreatit tanısı konulmuş 24 hasta ve 24 sağlıklı birey alındı. Tüm bireylerin 8-10 saatlik açlık sonrasında sabah hemogram, sedimantasyon, CRP, amilaz, lipaz, lipid parametreleri, karaciğer fonksiyon testleri, albumin, kalsyum, fibrinojen, D-dimer, insulin, leptin ve adiponektin düzeyleri için kan alındı. Hasta grubunun karın ağrısının düzeldiği, bulantı-kusma şikayetlerinin geçtiği, amilaz değerinin normale geldiği ve iştah artışı tarif ettikleri yani hastanın oralinin açılacağı gün 2. kez venöz kan örnekleri alındı. İnsülin direnci Homoeostasis model assesment (HOMA-IR) skoru ile hesaplandı.

Bulgular: Akut pankreatit başvuru ve kontrol grupları arasında leptin, adiponektin, insülin ve HOMA düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. Hasta başvuru ve oral açılacağı grup arasında ise leptin, insülin ve HOMA düzeylerinde değişiklik yoktu ancak adiponektin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Hasta ve kontrol grubunda leptin ve insülin düzeyleri obezite ve insülin rezistansından etkilenirken, adiponektin düzeyleri hasta grubunda obezite ve insülin direncinden etkilenmedi.

Sonuç: Akut pankreatitte iştahın kapalı olmasının nedeni multifaktöriyeldir. En önemli sebepleri hastalarda karın ağrısı, bulantı-kusmanın olması, inflamatuar sitokin salınımıdır. Akut pankreatitte görülen inflamasyonun gerilemesi ile adiponektin düzeylerinin artışı akut pankreatitte iştah artışının bir nedeni olabilir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

ÖZET ii

İÇİNDEKİLER iii

KISALTMALAR v

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 4

2.1 Tarihçe 4

2.2 Pankreasın fizyolojisi 5

2.3 Akut pankreatit 7

2.3.1 Akut pankreatit – etyoloji 7

2.3.1.1 Bilier sistem taş hastalığı, mikrolithiazis ve safra çamuru 8

2.3.1.2 Alkol 9

2.3.1.3 Hipertrigliseridemi 10

2.3.1.4 Hiperkalsemi 11

2.3.1.5 İlaçlar ve toksinler 11

2.3.1.6 ERCP (endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi) sonrası pankreatit 12

2.3.1.7 Pankreas divisium, yapısal bozukluklar 13

2.3.1.8 Travma 13

2.3.1.9 Postoperatif pankreatit 14

2.3.1.10 Gebelik 14

2.3.1.11 Enfeksiyonlar 15

2.3.1.12 Vasküler hastalıklar 15

2.3.1.13 Otoimmun (sklerozan) pankreatit 16

2.3.1.14 Herediter pankreatit 16
2.3.1.15 İdiyopatik pankreatit 17
2.3.2 Akut pankreatit patogenezi 17
2.3.3 Akut pankreatitin klinik bulguları 19
2.3.4 Akut Pankreatitin Laboratuar Bulguları 21
2.3.5 Akut pankreatitin radyolojik bulguları 23
2.3.6 Akut pankreatitte prognoz 25
2.3.7 Akut pankreatitin sistemik komplikasyonları 27
2.3.8 Akut pankreatitin lokal komplikasyonları 28
2.3.9 Tedavide amaçlar, genel tedbirler ve medikal tedavi 30
2.3.9.1 Hafif pankreatitli hastaya yaklaşım 31
2.3.9.2 Ağır pankreatitli hastaya yaklaşım 32
2.3.9.3 Nutrisyonel destek 34
2.4 İnsülin 36
2.4.1 İnsülin direnci 38
2.5 Leptin 39
2.6 Adiponektin 43
3. GEREÇ VE YÖNTEM 47
4. BULGULAR 49
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 67
6. KAYNAKLAR 76
7. EKLER 94

KISALTMALAR

AP : Akut pankreatit

IL : İnterlökin

TNF-α : Tümör nekrozis faktör alfa

NO : Nitrik oksit

ERCP : Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi

SLE : Sistemik lupus eritematozus

PAN : Poliarteridis nodosa

PAF : Platelet aktive edici faktör

ARDS : Akut respiratuar distress sendromu

USG : Ultrasonografi

BT : Bilgisayarlı tomografi

VKİ : Vücut kitle indeksi

PSB : Peripankreatik sıvı birikimi

MODS : multiorgan disfonksiyon sendromu

TPN : Total paranteral beslenme

PI-3 : Fosfoinozitol-3

GLUT : Glikoz transporter protein

OB-R : Leptin reseptörü

NE : Norepinefrin

ADİPO-R : Adiponektin reseptörü

VCAM : Vasküler hücre adezyon molekülü

ICAM : İntersellüler adezyon molekülü

AST : Aspartat transaminaz

ALT : Alanin transaminaz

ALP : Alkalen fosfataz

GGT : Gama-glutamil transferaz

CRP : C-reaktif protein

CK : Kreatin kinaz

İ.C.V. : İntraserbroventriküler

HOMA : Homeostasis model assesment

MPO : Myeloperoksidaz

IGT : Bozulmuş glikoz toleransı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP), pankreasta normalde inaktif halde bulunan sindirim enzimlerinin herhangi bir etyolojik faktörle aktif hale geçerek pankreas dokularını sindirmesi(otodigesyon) ve buna karşı bakteriyel olmayan inflamasyonun gelişmesi ile mkarakterize olup; hafif ödematöz formdan ağır nekrotizan paterne kadar değişik şiddette seyredebilen klinik bir tablodur (1,2). Akut pankreatit, bölgesel organlarda veya diğer organ sistemlerinde değişik derecelerde etkilenme ve klinik tablolara neden olabilmektedir (3).

Akut pankreatitli hastaların çoğunda, pankreasın interstisyel ödemi ile karakterize hafif formu vardır. Bu hastalarda pankreas, ödeme bağlı olarak boyutları artmış olarak görülür, nekroz ise sadece mikroskopik düzeyde ve hafiftir. Pankreatik ve peripankreatik belirgin nekroz gelişen hastalar ise ağır hastalardır (4,5).

İnflamasyon ve sitokinlerin, hastalığın patogenezindeki rolleri ortaya konulduktan sonra, özellikle son 20 yılda çalışmalar bu yönde ağırlık kazanmıştır. Alkol, safra taşları, ilaçlar, enfeksiyon gibi patogenezdeki birçok faktörün, asiner hücreleri aynı etkilediği ve proteolitik enzimleri aktive ettiği düşünülmektedir (6,7,8).

Akut pankreatitteki başlangıç patojenik olayın asiner hücrelerdeki tripsinojen aktivasyonu olduğu ve bunun doğal immun sistemdeki lokal aktivasyonun izlediği düşünülmektedir (9). Bunun sonucunda proinflamatuar sitokinlerin yapımı ve dolaşıma salınması sistemik inflamasyona yol açmaktadır. Sistemik inflamasyon ise akut pankreatit hastalarında morbidite ve mortalitenin en sık nedeni olan multiorgan disfonksiyonunun gelişmesine katkıda bulunmaktadır (10).

İnsülin iki polipeptid zincirinden oluşan 51 aminoasitlik bir peptiddir. İnsülin tüm vücut hücrelerine glikoz alımını arttırarak, glikoneogenezi inhibe ederek kan glikoz düzeyini düşürür. Ayrıca lipogenezi uyarır, lipolizi inhibe eder ve protein

sentezini arttırır. Akut pankreatit seyrinde %15-50 olguda orta derecede hiperglisemi meydana gelir. Diabetik ketoasidoz nadirdir. Hiperglisemi oluşumunda hipoinsülinemi yanında hiperglukagonemi ve hipertrigliserideminin de rolü vardır. Ayrıca %1-5 hipoglisemi de gelişebilir (11).

Obezite akut pankreatitin şiddetli formu için bir risk faktörüdür (12,13,14). Akut pankreatit prognozunu belirlemeyi amaçlayan APACHE skorlamasını obezite ile birleştiren APACHE-O (APACHE obesity score) skorlaması da vardır. Obezite oluşumunda altta yatan mekanizmalar çok iyi bilinmemektedir. Adipoz dokudan çok çeşitli biyoaktif peptitler, leptin ve adiponektin gibi adipositokinler salınmaktadır (15,16). Bununla birlikte obezite yüksek plazma leptin seviyeleri ve düşük adiponektin seviyeleri ile birliktedir (17). Beyinde açlık ve tokluk merkezleri ile ilişki içinde olan leptin vücut ağırlığı, enerji sarfının ve besin alınmasının düzenlenmesiyle ilgilidir. Kalori kısıtlaması ve kilo verimini takiben düzeylerinde hızlı düşme görülür. Bu düşüş iştah artışı ve enerji sarfında azalmayı da içeren, açlığa fizyolojik uyum cevabıyla ilişkilidir. İnsanlarda yapılan bir çalışmada akut pankreatitte, leptin seviyeleri artmış olarak tespit edilmiştir (18,19). İnsülin, glikokortikoidler, inflamatuar sitokinler (tümör nekrozis faktör, interlökinler, lipopolisakkaritler) leptin gen ekspresyonunu arttırır. Leptin proinflamatuar özelliktedir ve sistemik inflamatuar reaksiyonları arttırabilir (20,21,22).

Adiponektin farklılaşmış adipositlerde yüksek bir oranda eksprese edilir ve kanda yüksek oranlarda bulunan bir adipositokindir. Obezitede dolaşımdaki düzeyleri azalırken, kilo verildiğinde düzeyleri artar. Açlıkta yüksek konsantrasyonda iken yemekten sonra düzeyleri düşer. Tip 1 diyabetiklerde ve anorektik hastalarda düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Adiponektin ve sistemik inflamasyon arasında çok güçlü bir ters ilişki olduğu gösterilmiştir (23,24). Adiponektin endotelial hücreler ve adipositlerde NF-(kappa)B sinyalini zayıflatır ve lökositlerde anti-inflamatuar sitokin yapımını indükler. Ayrıca makrofajlardan TNF-α salınımını ve makrofajların epitelial makrofaj hücrelerine dönüşümünü baskılamaktadır (25,26). Sharma ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada düşük adiponektin seviyelerinin akut pankreatitteki sistemik organ yetersizliği ile birlikte bulunduğunu tespit etmişlerdir (27).

Akut pankreatitte özellikle şiddetli vakalar nutrisyon desteği açısından ciddi olarak değerlendirilmek zorundadırlar. Bu gruptaki hastaların yaklaşık %30 'unda daha ilk başvuru anında malnütrisyon söz konusudur. Halbuki ılımlı pankreatitli olan hastalar için beslenme desteği yapılmaksızın intravenöz sıvı ve analjezinin sağlanması yeterli olmaktadır. Akut pankreatitli hastalarda kısa sürede negatif azot dengesinin oluştuğu bilinmektedir. Bu olaydan pek çok faktör sorumludur. Artmış glukoneogenez nedeniyle oluşan negatif azot dengesi sepsise benzer bir hipermetabolik ve katabolik durum yaratmaktadır. Bu durumda kardiyak output ve oksijen tüketimi artarken sistemik vasküler direnç azalır ve hücresel düzeyde oksijen disosiasyonu meydana gelir. Sonuç olarak hastaların metabolik ihtiyaçları ve kalori gereksinimleri kaçınılmaz olarak artmaktadır. Negatif azot dengesi olan akut pankreatitli hastalarda mortalite riskinin pozitif azot dengesi olan hastalara göre 10 kat arttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre akut pankreatitte nutrisyon desteğindeki temel hedefin azot dengesini yeniden kurmak, akut inflamatuar yanıtı kontrol altına almak, normal vücut fonksiyonlarını korumak ve beslenme yetersizliğini engellemek olmalıdır. Akut pankreatitte oralin ne zaman açılacağı konusunda yeteri bilgi olmamakla beraber daha çok karın ağrısının düzeldiği, bulantı-kusma şikayetlerinin geçtiği, iştahın arttığı, amilaz değerinin normale geldiği dönemde oralin açılması yönünde düşünceler vardır.

Günümüzde akut pankreatitde insülin, leptin ve adiponektin düzeyleri açısından çok az araştırma mevcuttur. Biz çalışmamızda akut pankreatit hastalarında iştah ile ilişkili hormonlarından insülin, leptin ve adiponektin konsantrasyonlarını başvuru ve hastanın iştahının düzeldiğini belirttiği gün ve diğer laboratuar markerları baz alınarak oralinin açılma gününde ölçerek, akut pankreatit seyrinde akut dönem ve iyileşme sürecinde inflamatuar sitokinler ile arasındaki ilişkilerinin değerlendirilmeyi amaçladık. Aynı zamanda atağın şiddetini takip etmede yol gösterebilmesi, akut pankreatitli hastaların oralinin açılmasını öngörmede bu serum markerlerinin kullanabilirliğinin gösterilmesindeki rollerini değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Tarihte ilk kez Herophilus M.Ö.300'lerde pankreası tanımlamış ve bundan yaklaşık 400 yıl kadar sonra, organ Rufus tarafından "pankreas" olarak isimlendirilmiştir (28). Akut ve kronik pankreatit tanımı ise ilk kez 1579 yılında Pare tarafından yapılmıştır (29). 1856 yılında Ancelet, akut pankreatit, pankreatik gangren ve pankreatik absenin patolojik tanımlamasını yapmıştır. 1887'de Friedreich alkolle akut pankreatit arasındaki bağlantıya dikkat çekmiştir (30). Hastalığı hemorajik, süpüratif ve gangrenöz olarak sınıflayan Reginald Fitz 1889 yılında akut pankreatit ve komplikasyonlarının patofizyolojisini yayınlamıştır (31).

1901 yılında Opie safra taşları ile akut pankreatit arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. Ampulla, koledok ve Wirsung anatomisini ve bunların obstrüksiyonun pankreatite neden olduğunu göstermiştir (29).

İlk defa Elman 1929'da serum amilaz düzeyi ile akut pankreatit arasındaki ilişkiyi göstermiştir (29). 1940'lardan sonra biyokimyasal parametreler daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve akut pankreatitin karın ağrılarının sık rastlanan sebeplerinden birini oluşturduğu gözlenmiştir.

Langebuch 1982'de ilk defa kolesistektomiyi gerçekleştirirken, Filipi laparaskopik kolesistektomiyi 1985 yılında hayvan deneyi olarak uyguladı. İnsanda ise laparaskopik kolesistektomi Mouret tarafından 1985 tarihinde yapıldı.

1992 yılında Atlanta'da uluslararası bir konsensus konferansında, pankreasın çeşitli derecelerde etkilendiği lokal doku ve organ sistemlerinin iştirak edebildiği inflamatuar bir proçes olarak tanımlandı (32). Ayrıca bu konferansda pankreas nekrozu, enfekte ve steril nekroz, pankreas flegmonu, pankreas absesi, pankreatik

sepsis, pankreas çevresi sıvı birikimleri, pseudokist ayrı ve özgül kavramlar olarak son bir kez tanımlanmıştır.

2.2 PANKREASIN FİZYOLOJİSİ

Pankreas 60-160 gram ağırlığında sindirim enzimleri ve hormonlar üreten bir iç (endokrin) ve dış (ekzokrin) salgı organıdır. Organın endokrin sekresyonu (insülin, glikagon, somatostatin) yaşamın devam etmesi için gerekli olup Langerhans adacıklarından salgılanır. Adacıklar morfoloji ve boyanma özellikleriyle birbirinden ayrılan üç tip hücreden oluşur.

BETA hücreleri : Adacıkların %60-80'ini oluşturur ve insülin salgılarlar.

ALFA hücreleri : Adacıkların %10-20'sini oluşturur ve glukagon salgılarlar.

DELTA hücreleri : Adacıkların yaklaşık %10'unu oluşturur ve somatostatin salgılarlar (33).

Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi asinüstür ve günde ortalama 1500-2000 ml berrak, izotonik ve alkali (pH: 8,0-8,3) ekzokrin salgısı vardır. Bu salgı 20'den çok sindirim enzimini içinde bulundurur. Ekzokrin salgıdaki başlıca katyonlar sodyum ve potasyum olup plazma konsatrasyonlarıyla aynıdır. Başlıca anyonlar ise klor ve magnezyumdur. Ekzokrin salgı akım hızı arttıkça HCO3 konsantrasyonu artarken, klor azalır. Pankreastan salgılanan bu ekzokrin salgıdaki bikarbonat iyonları, mideden duedenuma ulaşan asitli kimusun nötralize edilmesinde de önemli rol oynar.

Ekzokrin pankreas salgısı bazal koşullarda 0,3 mg/ml protein içerir. Bu proteinlerin %90'ını enzimler ve proenzimler oluşturur. Pankreasın ekzokrin salgısı temel üç besin maddesinin sindirimini sağlayan enzimleri içerir: protein, karbonitrat ve yağların sindirimi. Proteolitik enzimler; tripsinojen, kimotripsinojen, prokarboksipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükleaz'dan ibarettir. Bunların içinde en fazla miktarda olan tripsinojendir. Tripsinojen ince barsak lümenine salındıktan

sonra intestinal mukozadan salgılanan enterokinaz yardımıyla tripsine dönüşür. Aktif tripsin diğer proenzimleri aktif forma dönüştürür. Tripsin ve kimotiripsin proteinleri peptidlere parçalar. Karboksipeptidaz peptitleri karboksi ucundan ayırarak aminoasitleri parçalar. Nükleazlar ise nükleik asitleri parçalar. Karbonhidratları parçalayan enzim amilazdır. Bu enzim karbonhidratları parçalayarak disakkaritleri ve az miktarda trisakkaritleri oluşturur. Pankreasın yağ sindiriminden sorumlu enzim lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipazdır.

Proteolitik enzimler pankreas hücrelerinde sentez edildiklerinde inaktif formdadır. Bunlar intestinal kanala salgılandıktan sonra aktif duruma geçerler. Pankreas salgılarındaki proteolitik enzimlerin barsağa dökülünceye kadar aktif duruma geçmemeleri önemlidir. Çünkü tripsin ve öteki enzimler pankresın kendisini sindirebilir. Pankreas asinuslarına proteolitik enzimleri sekrete eden hücreler aynı zamanda tripsin inhibitörü adı verilen maddeyi de salgılarlar. Öteki proteolitik enzimlerinde aktivasyonu tripsinle olduğu için, tripsin inhibitörü tümünün aktivasyonunu engeller. Bununla beraber pankreas ağır şekilde hasara uğrar veya kanalı tıkanırsa, pankreasın haraplanan kısmında çok miktarda enzim birikir. Bu durumda tripsin inibitörü yetersiz kalır ve pankreas salgısı aktive olup, birkaç saat içinde tüm pankreası sindirebilir, sonuçta akut pankreatit gelişir.

Akut pankreatitte daha etkin mekanizmanın aktive olmuş pankreatit enzimlerden çok aktif hale geçmiş polimorfonüveli lökositlerden salınan oksidan moleküler olduğu düşünülmektedir. Lökositlerden ortaya çıkan mediyatörler ve sitokinler tahrip edicidir. Sitokinler düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Normal dokularda bulunmaz. Dış kaynaklı bir uyarı hücreyi sitokin üretmek için uyarır. Ortaya çıkan sitokin kendisinin ve diğer bazı sitokinlerin üretimini arttırır. Akut pankreatitte rol aynadığı düşünülen sitokinler, interlökin-1 (IL-1) ve TNF-α'dır. Ayrıca IL-2, IL-6, IL-10, NO (nitrik oksid) ve serbest radikaller, akut pankreatittin ilerlemesinde rol alırlar. IL-1 ve TNF- α infeksiyon ve inflamasyona ilk cevap olarak ortaya çıkar. Akut pankreatitte görülen ateş, hipotansiyon, yaygın damar içi pıhtılaşma, şok gibi lokal ve sistemik bir çok bulgudan sorumludurlar.

2.3 AKUT PANKREATİT

Alkolizm ve safra yolu hastalıkları tüm akut pankreatit vakalarının %90'ından sorumludur. Tüm bu nedenler arasında kolelithiazis en sık nedendir.

2.3.1 Akut Pankreatit - etyoloji (34,35)

1) Safra Taşları
2) Alkolizm
3) Travma

   Eksternal; abdominal künt ve delici travma,

   Cerrahi girişim (postoperatif pankreatit),

   ERCP sonrası
4) Hiperparatiroidi/Hiperkalsemi
5) Hiperlipidemi
6) Herediter Pankreatit
7) Enfeksiyonlar

   Viral :Kabakulak,Koksaki B virüsü, Mikoplasma pnömonia

   Parazitik :Askaris, Klonorsis

   Fungal

   Bakteriyel
8) Mekanik obstrüksiyon

   Tümör

   Pankreas divisum

   Duodenal obstrüksiyon
9) İlaçlar

Antibiyotikler : Sulfonamidler, Tetrasiklin

Kardiovaskuler : Klonidin, Kinidin, Warfarin

Diüretikler : Furosemid, Tiazid grubu, Etakrinik asit, Diazoxid

Steroidler :Östrojen, Glukokortikoidler

Diğerleri :Azathioprin, Simetidin, Metildopa, Valproik asit

10) Gebelik

11) Akrep(Tityus trinitatis) zehiri

12) Vasküler Nedenler (Vaskülitler, arterioembolizm vs.)

13) İdiopatik

2.3.1.1 Bilier sistem taş hastalığı, mikrolithiazis ve safra çamuru

Safra taşları obstrüktif sebepler arasında en sık görülenidir ve akut pankreatit vakalarının %40-45'inden sorumludur. Batı ülkelerinde bu sıklık %35'e kadar düşebilir (36). Safra kesesinde taş olan hastaların ancak %3-7'sinde pankreatit gelişmekle birlikte kolesistektomi ve koledoğun taşlardan temizlenmesinin pankreatit rekürrensini önlediği bilinmektedir.

Safra taşına bağlı pankreatitin kadınlarda daha fazla görülmesi safra taşının kadınlarda daha sık görülmesine bağlı olabilir ancak safra taşına bağlı pankreatit gelişme riski erkeklerde kadınlara göre relatif olarak daha yüksektir. (relatif risk 12'ye karşılık 25) (37). Küçük taşların (mikrolithiasis) sistik kanalı geçerek ampullada tıkanıklığa yol açma olasılığı fazla olduğundan 5 mm'den daha küçük taşların varlığında akut pankreatit daha sık görülür.

Safra çamuru kolesterol monohidrat kristalleri ve kalsyum biluribinat granüllerinden meydana gelir ve safra kesesi içinde visköz bir süspansiyon halinde bulunur. Safra çamuru çoğunlukla asemptomatiktir. Ultrasonografide yer değiştiren, düşük amplitüdlü ve akustik gölge vermeyen yansıma gösterir ve bazen de tabakalar halinde görülür (38). Safra çamuru hemen daima fonksiyonel veya mekanik bir safra

stazı varlığında oluşur. Bazı ilaçlar (sefalosporin antibiyotikler-seftriakson) safrada aşırı konsantre olduğunda safra ile reaksiyona girerek çamur oluşumuna yol açabilir (39). Safra çamurunun pankreatite yol açabildiğini ve kolesistektomi, papillotomi ve ursodeoksikolik asit tedavisinin tekrarlayan akut pankreatit ataklarını engellediğini gösteren kontrolsüz çalışmalar mevcuttur (40). Akut pankreatit geçiren hastalarda safra kesesinde safra çamuru bulunduğunda tekrarlayan pankreatit ataklarının önlenmesi bakımından kolesistektomi önerilmelidir.

2.3.1.2 Alkol

Alkol akut pankreatit vakalarının yaklaşık 1/3'ünden (30-35) sorumludur. Kronik alkol kullanan hastaların %10 kadarında diğer formlardan ayırt edilemeyen akut pankreatit atağı oluşur fakat kronik alkol kullanımı devam ettiğinde 10 ila 20 yıl içinde kronik pankreatit gelişir.

Alkole bağlı pankreatitin mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Oddi sfinkterinin relaksasyonu ile birlikte duedenum içeriğinin pankreatik kanala reflüsü, oddi spazmı ve safranın pankreatik kanala reflüsü, pankreatik kanalda geçirgenliğin artması ve aşırı miktarda enzim sekresyonu, enzim aktivasyonu ve asiner hücrelerde lizozomal sekresyonların artması ileri sürülen hipotezlerdir. Alkol parasempatik tonusu arttırarak kolesistokinin salınımını ve pankreatik sekresyonu uyarmak suretiyle de pankreatit oluşumunu kolaylaştırabilir. Alkol alımı sonrasında oluşan gastroduedenitin Oddi sfinkterinde spazm yaratarak pankreatit oluşturabileceği veya en azından bu mekanizmanın pankreatit gelişimine katkıda bulunabileceği de ileri sürülmüştür (41).

Diğer bir hipotez de kronik alkol kullanımının pankreatik sekresyondaki protein konsantrasyonunu arttırarak küçük kanallarda tıkanıklık oluşturması ve etanol veya metabolitlerinin asiner hücrelerde hasarlanmaya yol açmasıdır (toksik – metabolik hipotez) (42,43).

Pankreatit gelişmesi için alınması gerekli olan alkol miktarı halen tartışmalı olmakla birlikte 8-10 yıl boyunca günde 80 gr ve üzerinde (80-120 gr/gün) alkol tüketen insanların akut pankreatit gelişme riskine sahip oldukları kabul edilmektedir. Gastrik ve hepatik alkol dehidrogenaz aktivitesi düşük şahıslarda bu miktarlar daha da aşağı çekilebilir. Kronik alkol tüketimi olmayan bir insanda bir seferde yüksek doz alkol alımından sonra da pankreatit oluşabilir.

2.3.1.3 Hipertrigliseridemi

Hipertrigliseridemi akut pankreatit vakalarının %1-4' ünden sorumludur. Hipertrigliseridemi sonucunda oluşan akut pankreatit vakalarında ortalama trigliserit seviyeleri genelikle 450 mg/dl civarındadır. Hiperşilomikronemi ve VLDL seviyesindeki artış nedeniyle hastaların açlık serumları süt gibi bulanıktır. Özellikle lipid metabolizması bozukluğu ve ileri derecede hipertrigliseridemisi olan ve erken yaşta pankreatit geçiren çocuklarda bu ilişki belirgindir. Bu çocuklarda homozigot lipoprotein lipaz veya APO-C2 eksikliği söz konusudur. Serum trigliserit düzeyinin 400 mg/dl altına çekilmesi pankreatit ataklarını engeller.

Hiperşilomikronemisi olan erişkinlerin çoğunda hafif formda tip-1 veya tip-5 hiperlipoproteinemi ve serum lipid düzeyini yükselten ilave patolojiler bulunur (kronik alkol kullanımı, obezite, diabetes mellitus, hipotiroidi, gebelik, nefrotik sendrom, östrojen, tamoksifen, kortikosteroid tedavisi gibi.).

Hipertrigliseridemiye bağlı pankreatit tipik olarak üç tip hasta grubunda görülür (44,45);

1. Hipertrigliseridemisi bulunan ve glisemi kontrolü iyi olmayan diabetik hastalar,
2. Hipertrigliseridemisi bulunan alkolik hastalar,
3. Diabetik, alkolik veya obez olmayıp diyet veya ilaç kullanımına bağlı hipertrigliseridemisi olanlar.

Hiperlipemik plazmada (hipertriglisemi) serum amilaz seviyesi ölçümü düşük sonuç verebileceğinden bu vakalarda pankreatit atağı sırasında serum amilaz seviyeleri yüksek bulunamayabilir (46).

2.3.1.4 Hiperkalsemi

Hiperkalsemiye yol açabilecek herhangi bir hastalıkla birlikte pankreatit görülebilir. Hiperkalsemide görülen pankreatitin patogenezinden kalsyumun pankreatik kanallarda birikmesi ve pankreas parenkiminde tripsinojeni aktive etmesi gibi mekanizmalar sorumlu tutulmuştur (47,48).

2.3.1.5 İlaçlar ve toksinler

Akut pankreatit vakalarının yaklaşık %0.3 ile %1.4'ünden herhangi bir amaçla kullanılan ilaçlar sorumludur ve bu sıklık giderek artmaktadır. Bugüne kadar akut pankreatite yol açtığı düşünülen 50'nin üzerinde ilaç bildirilmiştir.

Tablo 1. Akut Pankreatit oluşumuna yol açabilecek ilaçlar

Azotiyopürin	Tetrasiklinler
6-merkaptopürin	Metronidazol
Didanozin	Eritromisin
Sülfonamidler	Nitrofurantoin
Pentomidine	İzoniazid
Salisiltatlar	Simetidin
ACE inhibitörleri	Ranitidin
Valproik asit	Sulindak
Furosemid	Asetominofen
Metildopa	Tiazidler
Kortikosteroidler	Östrojenler

Herhangi bir ilacın akut pankreatite yol açtığını söyleyebilmek için pankreatite yol açabilecek diğer sebeplerin bulunmaması, suçlanan ilacın kesilmesinden sonra pankreatitin gerilemesi ve ilacın tekrar kullanılmasıyla pankreatit atağının tekrarlaması gibi bulguların varlığı aranır. İlaca bağlı pankreatiti klinik olarak diğer sebeplere bağlı pankreatitlerden ayırmak mümkün değildir ancak prognozu oldukça iyidir (49). İlaç kullanım anamnezinin dikkatle sorgulanması tanıda yardımcı olabilir.

2.3.1.6 ERCP (endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi) sonrası pankreatit

ERCP klinik pratikte giderek artan sıklıkla kullanılmakta olan bir teşhis ve tedavi yöntemidir. Pankreatit ERCP'nin ciddi komplikasyonlarından biridir. Diagnostik ERCP yapılan vakaların %3'ünde, terapötik ERCP yapılan vakaların da %5'inde pankreatit gelişir ve yüksek riskli hasta grubunda bu oran %25'e kadar yükselebilir.

ERCP'ye bağlı pankreatitte risk faktörleri hastaya ve uygulanan tekniğe bağlı faktörler olmak üzere iki grupta incelenebilir (50). Hastaya bağlı faktörler; daha önceki ERCP'de pankreatit oluşmuş olması, oddi sfinkter disfonksiyonu, kadın hasta, kronik pankreatitin bulunmaması, genç yaş grubunda olmak. Tekniğe bağlı faktörler ise geç kanülasyon, pankreas kanalına tekrarlayan kontrast enjeksiyonu, sfinktere balon dilatasyonu yapılması, pankreatik sfinkterotomi, pre-cut sfinkterotomi, pür koagülatif akımla kesi yapılmasıdır.

ERCP yapılan vakaların %35-70'inde işlem sonrasında asemptomatik hiperamilazemi görülür. Serum amilaz seviyelerinin yükselmesine rağmen bu hastaların %7-10 'unda hafif-orta şiddette, %1-3'ünde ağır derecede pankreatit gelişir. Mortalite %0.01 civarındadır (51).

2.3.1.7 Pankreas divisium, duedenal ampulla ve koledoktaki yapısal bozukluklar

Pankreas divisium embriyolojik gelişim sırasında dorsal ve ventral pankreasın birleşmemesi sonucunda oluşur. Otopsi ve ERCP sonuçlarına göre görülme sıklığı yaklaşık %7 civarındadır. Pankreas divisium'lu vakalarda minör papilladaki relatif darlığın pankreas sekresyonunun akışını engelleyerek kanal içi basıncı arttırdığı ve pankreatite sebep olduğu şeklinde bir patogenetik mekanizmanın varlığı yaygın olarak kabul görmektedir. Minör papilla sfinkterotomisi veya minör papillaya stent yerleştirilmesinden sonra pankreatit ataklarının kesilmesi bu düşünceyi desteklemektedir (52,53). Pankreas divisium'lu hastaların %60'ında cerrahi sfinkteroplastiden sonra karın ağrısı geçmekte, %80'inde de pankreatit atakları tekrarlamamaktadır.

Anüler pankreas, duedenal duplikasyon, duedenal kistler ve intraluminal duedenal divertiküller gibi duedenum anomalileri akut pankreatite yol açabilirler. Bu hastalarda pankreatit oluşumundan duedenum içi basıncın artması sonucunda pankreatik enzimlerin pankreatik kanala reflüsü sorumlu tutulmuştur.

Pankreatik kanalın benign ve primer veya metastatik malign tümörleri, parazit enfestasyonları (ascaris lumbrikoides, klonorşis sinensis) kanalda tıkanıklığa yol açmak suretiyle pankreatit oluşturabilirler.

2.3.1.8 Travma

Penetran ve künt travmalar sonrasında pankreas hasarlanabilir ve pankreatit oluşabilir. Bir çok olguda diğer batın içi organlar da etkilenebilir. Otomobil kazalarında olduğu gibi karına gelen künt travmalarda pankreas vertebraların önüne gelerek sıkışarak zarar görebilir. Karın travmalarından sonra pankreasta hasarlanma olmadan da serum amilaz seviyesinin yükselebileceği unutulmamalıdır.

Bilgisayarlı tomografi tanıda yardımcıdır. Pankreasda genişleme, ödem, subkapsüler hematom ve pankreatik kanalda hasarlanma olduğunda pararenal

bölgede sıvı birikimi BT'de görülebilecek bulgulardır. Klinik ve radyolojik bulgular pankreatik hasarlanmanın varlığını düşündürdüğünde kesin tanı için ERCP yapılması gerekir. Pankreas kanalı sağlam olduğunda ve karın içindeki diğer oranlarda belirgin hasarlanma bulunmadığında cerrahi girişime gerek yoktur. Pankreatik kanalda yırtılma saptandığında, diğer karın içi organlarda bir hasarlanma yoksa pankreas kanalına stent yerleştirilmesi yeterli olabilir. Pankreas kanalındaki hasarlanmalar striktür ve obstrüktif pankreatit oluşumuna sebep olabilir (54,55).

2.3.1.9 Postoperatif pankreatit

Postoperatif pankreatit diğer sebeplere bağlı olarak gelişen pankreatitlere oranla daha yüksek bir mortaliteye sahiptir. Safra yollarına, mideye ve pankreas çevresindeki dokulara yönelik cerrahi girişimler sonrasında pankreatit oluşabilir. Karaciğer transplantasyonlarından sonra hastaların %6'sında akut pankreatit gelişir ve vakaların 1/3'ü kaybedilir. Hipotansiyon, infeksiyonlar ve kullanılan ilaçlar da postoperatif pankreatit gelişimine katkıda bulunabilecek diğer faktörlerdir.

2.3.1.10 Gebelik

Gebelikte akut pankreatit çok nadir görülen bir durumdur ve yaklaşık olarak 10000 gebelikte bir görülür. Gebelik sırasında görülen pankreatitin %70-90'ında sebep safra taşıdır ve semptomatik taş hastalığının da görülme sıklığı fazladır. Alkol, hipertrigliseridemi, hiperkalsemi ve travma gebelik sırasında oluşan akut pankreatite sebep olabilecek daha nadir diğer sebeplerdir. Hastalığın kliniği gebe olmayanlardan farklı değildir. Pankreatit gelişen gebelerde erken doğum riski artmıştır. Fetal kayıp %10-37, maternal kayıp ise %3-20 arasında değişebilen oranlarda bildirilmiştir.

Tanıda anamnez, serum amilaz seviyesinin ölçümü ve ultrasonografi yardımcıdır. Koledokta taş varlığının gösterilmesinde kullanılabilecek diğer bir güvenli yöntem de endoskopik ultrasonografidir. MR kolanjiografi 1. trimesterdeki vakalarda önerilmez. Bilier obstrüksiyonu, kolanjiti veya pankreatiti olan gebelerde

ERCP ve papillotomi taş ekstraksiyonu önerilmektedir. ERCP'nin gebelikte ne zaman yapılacağı tartışmalıdır. Radyasyon hasarı ve düşük olasılığının daha az olması nedeniyle 2. trimester en uygun zaman gibi görünmektedir.

Pseudokist, apse ve nekrotizan pankreatit gelişen vakalarda gerekirse cerrahi veya endoskopik girişim uygulanmalıdır (56). Cerrahi girişim 2. trimesterde daha güvenilirdir.

2.3.1.11 Enfeksiyonlar

Bir çok enfeksiyon ajanı akut pankreatit oluşturabilir. Bir enfeksiyon ajanının pankreatit oluşturduğunu söyleyebilmek için organizmanın pankreas dokusunda veya pankreatik kanalda kültür veya boyama teknikleri ile gösterilmesi gerekir. Pankreatik sekresyonda ve kanda sorumlu olduğu düşünülen organizmanın üretilmesi veya karakteristik pankreatit bulguları ile birlikte serolojik testlerin pozitifliği tanıda yardımcı olabilir. Herhangi bir enfeksiyon ajanına bağlı karakteristik bir klinik tablo varlığında akut pankreatit geliştiğinde pankreatitten bu organizmanın sorumlu olabileceği düşünülmelidir.

Virüsler (kabakulak, koksaki virüs, hepatit B, sitomegalovirus, varisella zoster, herpes simpleks, epstein barr, hepatit A), bakteriler (mycoplazma, legionella, leptospira, salmonella, tüberküloz ve bruselloz), mantarlar (aspergillus, kandida albikans) ve parazitler (toksoplazma, kriptosporidium, askaris, klonorsis sinensis) pankreatit oluşturabilir. Askaris papilla yoluyla pankreatik kanalı tıkamak suretiyle pankreatite sebep olabilir.

2.3.1.12 Vasküler hastalıklar

İskemi seyrek olarak pankreatite yol açabilir. Genellikle hafif şiddette pankreatit gelişmekle birlikte bazı vakalarda fatal nekrotizan pankreatit görülebilir. Vaskülitler (SLE, PAN), ateromatöz emboliler, intraoperatif hipotansiyon, hemorajik

şok, aşırı dozda ergotamin kullanımı, hepatosellüler kanserin transarteriyel kemoembolizasyonu ve kardiyopulmoner by-pass iskemik pankreatitin görülebileceği durumlar arasında sayıabilir. Preoperativ renal yetersizlik, postoperatif hipotansiyon ve yüksek dozda kalsyum infüzyonu kardiyopulmoner by-pass sonrasında pankreatit gelişme riskini arttıran faktörlerdir (57).

2.3.1.13 Otoimmun (sklerozan) pankreatit

Otoimmun pankreatit ilk kez Sarles ve arkadaşları tarafından 1965'de hipergamaglobulinemisi olan bir hastada tanımlanmıştır. Daha sonra primer otoimmun pankreatitin diğer otoimmun hastalıklara eşlik eden pankreatitten farklı bir hastalık olduğu anlaşılmış ve primer otoimmun pankreatit deyimi kullanılmaya başlanmıştır.

Radyolojik olarak pankreatik kanalda düzensiz daralmalar, pankreasta ödematöz genişleme, obstrüktif sarılık ve hipergamaglobulinemi başlıca klinik bulgulardır. Pankreasta kist formasyonu ve kalsifikasyon görülmemesi tipiktir. IgG4 alt sınıflarını içeren immun komplekslerin oluşumunun hastalığın ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir.

Primer otoimmun pankreatitte klinik bulgular genelde siliktir ve akut ağrılı ataklar daha nadirdir. Obstrüktif sarılık sık görülür. Steroid tedavisine semptomatik ve radyolojik yanıt alınması karakteristiktir. Bu hastalarda diğer pankreatitlerden farklı olarak pankreastan insülin sekresyonu genellikle normal düzeylerde devam eder (58).

2.3.1.14 Herediter pankreatit

Herediter pankreatit tekrarlayan akut pankreatit atakları ile seyreden ve otozomal dominant geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Hastaların hemen tümünde tekrarlayan ataklar sonunda ekzokrin ve endokrin yetersizlikle seyreden kronik

pankreatit gelişir. En az iki aile bireyinde pankreatit görülmesi ve karın ağrılarının çocukluk döneminde başlaması halinde herediter pankreatitten şüphelenmek gerekir (59).

2.3.1.15 İdiyopatik pankreatit

Akut pankreatit vakalarının %25'inde etyolojik faktör saptanamaz. Bu vakaların çoğunda (>%95) ilk ataktan sonra hastalık tekrarlamaz ve genellikle sebebin araştırılmasına yönelik ayrıntılı tetkiklerin yapılmasına gerek yoktur. İdiyopatik pankreatit düşünülen hastalarda pankreatit atağı ikiden fazla tekrarladığında biliyer etyolojinin uzaklaştırılması bakımından laparaskopik kolesistektomi ve endoskopik sfinkterotomi önerilebilir. Safra taşı olmadığından emin olunan idiyopatik pankreatitli vakalarda mutlaka yapılması gereken ikinci şey pankreas kanseri olasılığının uzaklaştırılmasıdır. Prospektif çalışmalarda idiyopatik pankreatit vakalarının 2/3 ila 3/4 'ünde sebebin aslında mikrolithiasis olduğu saptanmış ve bu hastaların kolesistektomi ve sfinkterotomiden fayda görecekleri ileri sürülmüştür (60,61). İdiyopatik pankreatitli vakalarda tavsiye edilen diğer bir yaklaşım pankreatit atağı sonrasında biliyer etiyoloji olasılığının uzaklaştırılması amacıyla 3 yıl boyunca 3-6 aylık aralarla biliyer sistem ultrasonografisinin yapılmasıdır.

2.3.2 Akut Pankreatit Patogenezi

Akut pankreatit, pankreas enzimlerinin pankreas içinde aktifleşmesi ve pankreas dokusunun kendisini sindirmesidir. Normalde, pankreasın yaptığı ve depolayıp sekrete ettiği sindirim enzimleri, duedenuma inaktif olarak ulaşır. Duedenumda tripsinojen, brush border'da bulunan enterokinazlar aracılığıyla, aktif tripsine çevrilir. Tripsin de, diğer inaktif proteazları aktif hale çevirir. Bu proteolitik enzimler membrana bağlı organellerde saklanarak sitoplazmadan ayrı tutulur.

Tablo 2. Pankreas enzimlerinin özellikleri ve pankreas üzerine etkileri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

ENZİM	AKTİVASYON YOLU	BİOKİMYASAL ETKİLER	PANKREASTAKİ PATOLOJİLER
Tripsin	Enterokinaz Otojen Katepsin B	Proteolizis Proenzimlerin aktivasyonu	Ödem Likefaksiyon Nekroz Kanama
Kimotripsin	Tripsin	Proteolizis	Ödem Kanama
Elastaz	Tripsin	Elastolizis	Kanama
Kallikrein	Tripsin	Kinin açığa çıkışı	Ödem
Fosfolipaz	Tripsin	Lipofosfolipid oluşumu	Nekroz
Lipaz	Safra asitleri	Trigliseritlerin ayrışması	Nekroz

Klasik olarak akut pankreatit patogenezinde bazı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlar pankreatik kanalın obstrüksiyonu, entero-pankreatik reflü ve intrasellüler proteazların aktivasyonudur. Akut pankreatit patogenezinde ilk basamak, asiner hücreler içinde tripsinojenin tripsine çevrilmesidir (62,63). Bu olayda pankreatik katepsin B rol oynar. İn vitro ortamda pankreatik katepsin B 'nin tam inhibisyonu, tripsinojen aktivasyonunu engeller. Tripsin, proenzimlerin (tripsinojen, elastaz, fosfolipaz A2, kallikrein ve karboksipeptidazların inaktif prekürsörleri) dönüşümünü katalize eder, ayrıca kinin ve kompleman sistemlerini de aktive eder. Aktif enzimler, pankreasda interstisyel aralığa, peritona ve bazen damarların içine geçer, pankreasda otodigesyon başlar ve daha fazla enzimlerin salınımına neden olur. Pankreastaki inflamasyon alanına inflamatuar hücreler yerleşir, çeşitli inflamatuar mediatörler salınır (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, PAF) ve bir hücre yıkım süreci potansiyelize edilir. IL-6 ve IL-8 seviyeleri, pankreatitin şiddeti ile korelasyon gösterir. Ayrıca oksidatif stres (serbest oksijen radikalleri) pankreas mikrosirkülasyonunun bozulması hasar ve nekrozu arttırır. Açığa çıkan lipaz ve kolipaz, interstisyel aralığa geçerek yağ nekrozuna neden olur. TNF salınımı, konakçıda sistemik komplikasyonlara neden olur. TNF, kapiller sızıntıya, daha sonra

ateş ve serbest oksijen radikallerinin salınımına neden olur. Serbest oksijen radikalleri dolaşıma geçerek, akciğer hasarı ve ARDS'e neden olur.

Akut pankreatit patofizyolojisi, mikrosirkülatuvar hasar, lökosit kemoatraksiyonu, sitokin salınımı, oksidatif stres ve bakteriyel translokasyondan oluşur. Pankreatik enzimlerin salınımı, vasküler endotel, interstisyum ve asiner hücrelerde hasar yapar. Vazokontriksiyon, kapiller staz, oksijen satürasyonunda azalma, progressif iskemi gibi mikrosirkülatuar değişiklikler experimental pankreatitte erken dönemde oluşur. Bu anormallikler vasküler permeabilite artışına ve pankreas bezinde ödeme neden olur (pankreasda ödematöz veya interstisyel pankreatit). Vasküler hasar, lokal mikrosirkülatuar değişikliklere ve pankreatik hasarın artmasına neden olur (64). Hasarlı pankreatik dokunun reperfüzyonu, serbest oksijen radikallerinin ve inflamatuar sitokinlerin dolaşıma salınımına, bu da daha fazla hasara neden olmaktadır.

Genel olarak bu sitokinler pankreatite tek başlarına neden olmazlar ancak hücre ölümüne yol açarak pankreatit gidişatını hızlandırabilirler bununla birlikte son deneylerde belirli durumlarda sitokinlerin pankreas nekrozunu tetikledikleri gözlenmiştir. Obez leptin-yetersiz farelere IL-12 ve IL-18 infüzyonu verilmesiyle masif akut pankreatit görülmesi sonucunda obezite ve akut pankreatit arasında bir ilişki olduğu düşünülmüştür (65).

2.3.3 Akut Pankreatitin Klinik Bulguları

Ağrı: Hastaların %100' e yakınında şiddetli karın ağrısı vardır. Ağrı sıklıkla ağır bir yemekten veya fazla miktarda alkol kullandıktan sonra ortaya çıkar. Genellikle yaygın olan veya üst kadranlarda hissedilen, çok zaman da sırta doğru yayılan bu ağrı giderek şiddetlenir, birkaç dakika veya saat içerisinde doruk noktasına ulaşır ve enflamasyon yatışana kadar bu şiddette kalarak, günler veya haftalar boyunca yavaş yavaş azalır. Gıda almak ya da su içmekle, hastanın hareket etmesiyle, bazen de solunum hareketleriyle ağrı artar. Ağrının şiddeti genellikle hastalığın şiddeti ve yaygınlık derecesi ile doğru orantılıdır. Kuşak tarzındaki ağrı

akut pankreatit için karakteristiktir. Hasta oturduğu zaman kendisini daha rahat hisseder. Bildiğimiz dozda analjeziklerle ağrı giderilemez. Ağrısız akut pankreatit ileri derecede yaşlı hastalarda ve operasyon sonrası dönemde akut pankreatit gelişen ve bu dönemde analjezik kullanmakta olan yaşlı hastalarda görülmektedir (66).

Bulantı-Kusma: Erkenden ortaya çıkan ikinci belirti, devamlı ve yineleyen kusmalardır. Olguların %60-90'nda görülür. Bu olay hastalığın ağır şekillerinde görülen dehidratasyona sebep olur. Kusmayı takiben, safra koliği geçiren hastalarda görülen rahatlama, akut pankreatitte görülmez. Bulantı ve kusma nedeniyle iştahsızlık artabilir. Ağır durumlarda hematemez de oluşabilir (67).

Vital Bulgular: İlk birkaç gün içerisinde hastanın ateşi 37.8-38.9 °C' ye kadar yükselebilir. Vücut ısısı 39 °C'yi aşan olgularda pseudokist, safra kesesi ampiyemi, pnömoni, komşu organların yangısal hastalıkları gibi komplikasyonlar düşünmek gerekir. Şiddetli krizler sırasında hasta şoka girebilir, kan basıncı düşer, nabız sayısı artar ve cilt nemlidir. Bu şokun derecesi retroperitoneal bölgeye ve periton boşluuna geçen sıvı ve kan miktarına bağlıdır. Tamamen ateşsiz seyreden olguların varlığı da bildirilmiştir.

Karın Muayenesi: Fizik muayenede karnın üst bölgesinde hassasiyet bulunur. Hastalık ilerledikçe bu hassasiyet bütün karında yaygın olarak bulunacaktır. Şiddetli ağrıya ve hassasiyete rağmen, karında sertleşme (defans) hastaların yalnız %30'unda görülen bir durumdur. Dolaylı hassasiyete (rebound) ise ancak %15 olguda rastlanmaktadır. Yine hastaların %15 kadarında barsak sesleri azalır veya işitilmez.

Gaz ve gaita çıkaramama sonucu meydana gelen distansiyon, hastalık başladıktan bir süre sonra ortaya çıkabilir ve hastalığın ağır seyredeceğine işaret eder.

Sarılık: Koledok kanal taşları veya koledoğun şişmiş, enflame pankreas tarafından bastırılması, enflamasyonun azalmasıyla ortadan kalkan bir sarılığa yol açabilir. Sarılık ayrıca damar dışına çıkmış kanın parçalanmasından oluşan fazla miktarda bilirubine ve bunun sonucu oluşan hepatik disfonksiyon ve hepatik anoksiye bağlı olabilir. Sarılık, hastaların %20-30 kadarında görülür.

Diğer Bulgular: Rektal muayene normaldir. Bir veya iki gün sonra hastanın lomber bölgesinde veya göbek çevresinde soluk ekimozlar belirebilir (Gray-Turner ve Cullen belirtisi). Epigastriumda ele bir kitlenin gelmesi, iltihabın çok geniş kapsamlı olarak yayıldığını (flegmon) veya pseudokist oluştuğunu akla getirir. Ağrının beş günden uzun sürmesi, bu arada titremelerin, ateş yükselmelerinin ve lökositozun devam etmesi, ya bakteriyemiyle birlikte bir pankreas absesinin, ya da yukarıya doğru tırmanan bir kolanjitin meydana geldiğini gösterebilir.

Akut pankreatitte ileus ve böbrek yetmezliği görülebilir. Karında ve retroperitoneal bölgede meydana gelen yağ nekrozu, kanda fazla miktarda kalsiyum kaybına yol açtığı için karpopedal spazma neden olabilir (68).

2.3.4 Akut Pankreatitin Laboratuar Bulguları

Akut pankreatit tanısında kullanılan çok sayıda biyokimyasal parametre mevcuttur.

Amilaz: Pankreatitli hastaların 3/4'ünde başlangıçta yükselerek 7-10 gün süreyle yüksek kalır. Zirve değerine 12-72 saat arasında ulaşır. Hassasiyet %75-92 ve özgünlüğü %20-60'dir. Akut ataktan 10 gün sonra devam eden yüksek amilaz düzeyi psödokist veya abse oluşumunu düşündürmelidir. Amilaz erken dönemde normale dönmesi, hastalığın düzelmekte olduğunu gösterebileceği gibi ağır pankreas hasarının belirtisi de olabilir (69).

Serum amilazının tüm akut pankreatit ataklarında yükselmemesi onun tanıdaki değerini kısıtlayıcı yönüdür. Bu durum vakaların %19-32'sinde söz konusudur. Bu hastalar genellikle akut alkolik pankreatitli ve hipertrigliseridemisi olan hastalardır. Bununla birlikte serumdaki amilaz konsantrasyonu, içi boş organların delinmesi, jinekolojik hastalıklar, mezenter damarlarının tıkanması, barsak tıkanması gibi batında iltihaba yol açan diğer durumlarda, ayrıca kabakulak, böbrek yetmezliği, afferent ans sendromu, diyabetik ketoasidoz, alkolizm, safra

yollar hastalıkları, prostat kanseri ve nadiren de morfin analoglarını kullanılması gibi durumlarda da yükselebilmektedir.

Lipaz: Trigliseritleri digliseritlere ve yağ asitlerine parçalayan sadece pankreastan değil karaciğer ve mideden de salgılanan bir enzimdir. Glomerüler filtrasyondan sonra tamamen emilir ve idrarda görülmez. Pankreatik lipaz ekzokrin asiner hücreler tarafından salgılanır, salgılandığı anda aktiflenir. Akut pankreatitli olgularda serum lipaz düzeyi %87 oranında yüksek bulunur. Amilazdan daha spesifiktir. Ancak akut kolesistit, peptik ülser perforasyonu ve mezenter emboli gibi hastalıklarda da yükselebilir. Serum lipazı semptomların başlamasından 4-8 saat içinde yükselmeye başlar ve 8-14 gün sonrasında normale döner. Serum lipaz yüksekliği amilaz yüksekliğinden daha uzun süre yüksek kaldığı için klinik tanısı geç konan hastalarda daha yararlı bir parametredir (70).

Elastaz 1: Elastaz 1, özgün elastolitik aktivitesi olan ve aynı zamanda hemoglobin, kazein, fibrin ve albümini de yıkabilen bir enzimdir. Bu enzimin dikkate değer olmasının nedeni amilaz, lipaz ve tripsine kıyasla daha uzun süre serumda yüksek oranlarda bulunmasıdır (71). Elastaz 1, böbrek yetmezliği durumunda diğer proteazlara göre daha az etkilenmektedir. Plazma elastazının uzun süreli varlığı geç dönemdeki pankreatit hasarını göstermede özel olarak faydalıdır. Öte yandan, tripsin gibi elastazın da klinik önemi kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Diğer parametreler: Kan şekeri, AST, ALT, alkali fosfataz, bilüribin düzeyi yükselmiş olabilir. Akut pankreatitte hiperglisemi nispeten hipoinsülinemiye bağlı olabileceği gibi α-adacık harabiyetiyle ilişki hiperglukagonemi ile birliktedir (72).

Hipovolemi nedeniyle hematokrit anlamlı olarak yüksektir. %50'den fazla hemotokrit önemli miktarda sıvı kaybını gösterir ve acil sıvı resüsitasyonunu gerektirir. Sıvı açığı sonucu prerenal azotemiye ya da akut böbrek yetersizliğine bağlı olarak, BUN ve kreatinin yükselebilir.

Serum kalsiyum düşüklüğü erken dönemlerde saptanabilir. Kalsiyum düşüklüğünün önemli nedeni albümin kaybıdır. Albümin yerine konulduğu taktirde

serum kalsiyum düzeyi yükselir. İyonize kalsiyum kaybı daha geri plandadır. İyonize kalsiyum yağ nekrozu sahalarına kaybedilir.

Oksijen satürasyonu %90'dan azsa önemli bir hipoksemi var demektir ve arteriyel kan gazlarına bakılmalıdır.

Özellikle alkolikler olmak üzere bazı olgularda pankreatitin akut atakları esnasında aşikar hiperlipidemiye bağlı olarak serum süt görünümünde olabilir. Olayın mekanizması, pankreas kapiller dolaşımdaki fazla miktardaki toksik yağ asitlerinin lipazla serbestleşmesiyle olabilir. Trigliserid düzeyi 1700-2000 mg/dl bulunabilir. Serum kolesterolü normal yada hafif yüksek olabilir.

Akut atağın ilk gününden itibaren akut faz proteinlerinde artış saptanır. Bunlardan CRP düzeyi prognoz tayininde önemli bir testtir (73). Hasarın oluşmasından 24-48 saat içerisinde yükselir. Yüksek seviyede olması pankreas nekrozuna işaret edebilir (74).

2.3.5 Akut Pankreatitin Radyolojik Bulguları

Akut pankreatitte radyolojik incelemeler özellikle tanı, hastalığın yaygınlığı, komplikasyonların ciddiyeti ve prognoz tayininde belirleyici olarak kullanılmaktadır.

Direk grafiler: Görece yeni tanı yöntemleri olan ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografiye rağmen konvansiyonel radyolojik yöntemlerin de akut pankreatit takibinde önemli rolü vardır.

Direkt karın grafisinde elde edilen bulgular; retroperitoneal yağ dokusu nekrozu ve inflamasyona bağlı organ konturlarında (psoas kası ve böbrek) belirsizleşme, aside bağlı silik görünüm, pankreasa komşu ince barsak ansındaki lokal ileusa bağlı "sentinel loop" belirtisi, transvers kolon veya splenik fleksurada oluşmuş spazma bağlı tranvers kolonda distansiyon ve distal gaz gölgelerinin azalması ya da görülmemesi (cut-off belirtisi), paralitik ileusa bağlı seviyeli görünüm, mezenter infarktüsü gelişmişse barsak duvarında parmakla basılmış gibi

görünüm (thumb-printing), perforasyona yol açmış ise sağ subdiyafragmatik bölgede serbest hava varlığı, kronik pankreatit sonucu pankreasta oluşan kalsifikasyonlardır.

Akciğer grafisi; plevral effüzyon, her iki diafragmada yükselme, bazolateral diskoid atelektaziler, pulmoner ödem bulguları.

Ultrasonografi: Ultrasonografi (USG), ucuz ve noninvazif olması, yatak başında her an yapılabilmesi ve gerekli görüldüğü sıklıkla tekrarlanabilmesi nedeniyle özellikle takip açısından çok yararlıdır. Bu avantajlara karşın olguların %25-40'ında gaz nedeniyle pankreas değerlendirilememektedir. USG'nin akut pankreatitteki tanı değeri %75-85 arasındadır. Bezde ödem ve büyüme, ekojenitede azalma, wirsung kanalında genişleme, psödokist, abse, asit ve kronik pankreatite ait kalsifikasyonlar USG bulguları olarak sayılabilir. USG özellikle pankreatite eşlik eden safra yolları hastalıklarının tanısında çok yardımcı olmaktadır (75).

Bilgisayarlı tomografi: Bilgisayarlı tomografi (BT), akut pankreatit tanısında ve özellikle nekrozun görüntülenmesinde en yararlı yöntemdir. İntravenöz kontrast madde verilerek yapılan BT incelemesi ile nekroz, hemoraji ve vasküler yapılar gösterilebilmektedir. BT'nin safra yolları patolojisini göstermede USG'ye üstünlüğü yoktur. Akut pankreatitin BT'deki spesifik bulguları, hastalığın derecesine bağlıdır. Hafif olgularda, BT'de sadece pankreatik genişleme görülebilir, ödem ve inflamasyon çevre yağ dokusuna yayılırsa, pankreasın sınırları düzensizleşir ve belirsizleşir. Hafif olgularda, BT'de %14-28 oranında pankreasın tamamen normal olduğu görülebilir. Bu nedenle BT tanıda amilaz düzeyinden daha başarısızdır. BT'yi değerlendirme ve sınıflamada Balthazar tarafından yapılmış olan sınıflandırma mevcuttur.

Magnetik Rezonans: Magnetik rezonans görüntülemenin (MRI) akut pankreatitteki değeri konusundaki çalışmalar yeni ve yetersizdir. Nekrozu daha iyi gösterdiğine dair sporadik çalışmalar varsa da BT'ye üstün olmadığı kabul görmektedir.

MR kolanjiopankreatografi (MRCP), spiral BT kolanjiografi ve endoskopik USG gibi noninvazif ya da daha az invazif diagnostik yöntemler değerlendirilmekte ve selektif ERCP kullanımı konusunda yardımcı olmaktadır (76).

ERCP (Endoskopik retrograd kolanjiyopankreotografi): ERCP, akut pankreatitli olgularda erken ve geç dönemde uygulanan önemli bir tetkik yöntemidir. Ağır biliyer pankreatitli olgularda acil ERCP uygulanmalı, koledokta taş saptanırsa taş ekstraksiyonu ve ES (endoskopik sfinkterotomi) uygulanmalı ve daha sonra kolesistektomi uygulanmalıdır. ERCP ile patoloji gösterilikten sonra sfinkterotomi, pankreatik kanal dilatasyonu, endoprotez veya stent konulması, taş ekstraksiyonu gibi terapötik girişimlerle cerrahiye gerek kalmaksızın da tedavi gerçekleştirilebilir.

2.3.6 Akut Pankreatitte Prognoz

Akut pankreatitli hastaların çoğu (%70-80) hafif seyirli, kendi kendini sınırlayan bir klinik tablo gösterirken %20-30'luk bölümünde ağır ve fatal seyirli bir klinik hakimdir. Prognozu değerlendirme açısından en çok bilinen ve en yaygın şekilde kullanılan klinik kriterler Ranson kriterleridir (tablo 3). Ranson kriterine göre skor arttıkça prognozun kötüleştiği düşünülmelidir. Ranson kriterlerinden bir veya iki kritere sahip olan olgular hafif gruba girer ve %0.9 mortalite gösterir. Üç veya dört kritere sahip olgularda mortalite %16, beş veya altı kritere sahip olanlarda ise mortalite %40, altıdan fazla kritere sahip olgularda ise %100 olarak kabul edilmektedir. Sistem hastalığın şiddetini değerlendirmede bir ölçüde başarılı olsa da, kriterlerin sayısının çokluğu, değerlendirme için 48 saatlik süre gerekmesi, akut ödematöz interstisyel pankreatit ve nekrotizan pankreatit arasında kesin ayırım yapılamaması ve sensitivitesinin düşük olması bu sistemin yetersizliği ve dezavantajıdır.

Daha kullanışlı ancak kompleks bir skorlama sistemi APACHE (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation) II skorudur. APACHE II skorlaması yoğun bakım klinikleri dışında pratik olarak kullanımı mümkün olmayan bir sistemdir. Bu sistemde ; fizyolojik değerler (ör: vücut ısısı, ortalama arteriyel basınç,

kalp tepe atımı, solunum sayısı, oksijenizasyon ve arteriyel pH), biyokimyasal değerler (ör: Na, K, kreatinin), lökosit sayımı, Glaskow koma durumu gibi 14 değişik parametre, normal sınırlardan sapma ölçüsünde değerlendirilir (77). Sekiz veya daha yüksek puanlı olgular şiddetli pankreatit olarak değerlendirilir.

Blamey ve arkadaşları sadece 8 parametreye dayanan ve ilk 48 saat içinde herhangi bir zamanda hesaplanan kriterler geliştirmişlerdir (78). Glaskow kriterleri (tablo 4) olarak adlandırılan bu indekste, her parametre 1 puan olarak değerlendirilmekte, 3 ve daha yukarı puan alan olgular, ciddi pankreatit olarak kabul edilmektedir.

Orijinal Ranson kriterleri daha çok alkolik pankreatitler için geliştirilmişken, Glaskow kriterleri ise daha çok biliyer pankreatitleri duyarlı değerlendirmektedir (79).

Akut pankreatitin ciddiyetini tek başına ortaya koyabilen CRP, methemalbumin, alfa-2 makroglobulin, fosfolipaz A2, interlökin 6 ve tripsinojen gibi aktivasyon peptidlerinin ölçümleridir. CRP ortalama 5mg/dl olup ciddi akut pankreatitte 150mg/dl'dir. CRP birçok merkezde pankreatit takibi yani ödematöz-nekrotizan pankreatit ayırımı için değerli bir kriter olarak kabul edilmekte ve rutin tetkikler arasında yaygın olarak kullanılmaktadır (80).

Tablo 3. Ranson'un prognostik kriterleri (81)

İlk gelişte		48 saat içinde	
Yaş	>55	**Htc'de düşme**	>%10
Lökosit	16000/mm3	**Bun'da artış**	> 5 mg/dl
Glikoz	>200 mg/dl	**Ca**	<8 mg/dl
LDH	>350 U/L	**PaO2**	<60 mmHg
SGOT	>250 U/L	**Baz defisiti**	> 4 mEq/L
		Sıvı açığı	> 6 L

Tablo 4. Modifiye Glaskow (İmrie) kriterleri

Yaş	>55
Lökosit	>15000/mm3
BUN	>45 mg/dl
Glikoz	>180 mg/dl
Albumin	< 3.2 g/dl
Kalsyum	< 8 mg/dl
PaO2	< 60 mmHg
LDH	> 500 IU/L

2.3.7 Akut Pankreatitin Sistemik Komplikasyonları

Akut pankreatit, genelde kendi kendini sınırlayan, hafif bir seyir izlerken, %25 olguda şiddetli bir tablo oluşturur. Ölümlerin çoğunluğu, hastaneye yatışın ilk haftasında, lokal veya sistemik komplikasyonlar nedeniyle oluşur. Erişkinlerde en sık ölüm nedeni %70-80 oranında pankreatik enfeksiyondur. Özellikle akut renal yetmezliğe yol açan hipovolemik şok ve akut respiratuar distress sendromu (ARDS), yüksek mortalite oranlarıyla birliktedir. Ödematöz pankreatitte görülen sistemik komplikasyonlar ve organ yetmezliği, nekrotizan pankreatittekine göre daha nadir ve hafif seyreder. Erken uygulanan ciddi sıvı ve oksijen desteği, bu komplikasyonlardan oluşan morbidite ve mortaliteyi azaltmada kritik bir öneme sahiptir (82).

Akut pankreatitin sistemik komplikasyonları oldukça çeşitli olup, inflamatuar sürecin şiddeti ile yakından ilişkidir (Tablo 5). Adeta sistemik inflamatuar bir cevap olarak değerlendirilebilecek bu tablo, muhtemelen inflame pankreastan dolaşıma salınan aktive pankreatik enzimler (fosfolipaz, elastaz, tripsin vb.) ve sitokinlerce (tümör nekrozis faktör, platelet aktive edici faktör vb.) yönlendirilirler (83).

Tablo 5. Akut pankreatitin sistemik komplikasyonları

Sistem	Komplikasyonlar
Respiratuar	Hipoksemi, atelektazi, plevral efüzyon, pnömoni
	Akut respiratuar distress sendromu (ARDS)
	Mediastinal apse
Renal	Renal arter veya ven trombozu
	Oligüri, azotemi
	Renal yetmezlik
Kardiyovasküler	Aritmiler
	Hipovolemi, hipotansiyon ve şok
	Perikardiyal efüzyon
	Vasküler tromboz
	Ani ölüm
Gastrointestinal	İleus
	Gastrointestinal obstrüksiyon
	Peptik ülser hastalığı
	Erozif gastrit
	Kanama
	Portal ven trombozu
Nörolojik	Psikoz veya ensefalopati
	Serebral emboli (yağ)
	Ani körlük (Purtscher retinopatisi)
Hematolojik	Anemi
	Dissemine intravasküler koagülasyon
	Lökositoz
Metabolik	Hipokalsemi, hiperglisemi, asidoz
Enfeksiyoz	Sepsis
Diğer	Yağ nekrozu

2.3.8 Akut Pankreatitin Lokal Komplikasyonları

Akut pankreatitin lokal komplikasyonları: Pankreatik, peripankreatik sıvı birikimi, pankreas nekrozu, psödokist, pankreas absesidir.

Pankreatik, peripankreatik sıvı birikimi (PSB): Pankreatik sıvı birikimi 4 haftadan kısa süreli, belirgin duvarı olmayan sıvı birikimidir (84). Akut pankreatitlerin yaklaşık %40-50'sinde ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ile PSB saptanır (85). Bunların %50-60'ı 4-6 hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Tüm pankreatik sıvı birikimleri hiperamilazemi ile birlikte olmasa da hiperamilazeminin 4-5 günden fazla devam etmesi ve tekrar yükselmesi PSB'ni gösterebilir. Ağrı, infeksiyon, duedenum ve safra kanalının obstriksiyonu gibi komplikasyonları vardır..

Pankreas nekrozu: Pankreas parankiminin bir kısmı veya tamamının canlılığını kaybetmesidir. Pankreas nekrozu ekstraluminal aktifleşmiş proteazların otodigestif etkisi ile pankreas dokusu canlılığını kaybedince gelişir. İlaveten iskeminin de katkısı vardır. Pankreas nekrozu akut ciddi pankreatitin ilk 96 saati içinde gelişir (86). Nekrotik alan iyi sınırlı veya yaygın olabilir. Pankreas nekrozu teşhisinde altın standart dinamik kontrastlı bilgisayarlı tomografi'dir. Akut pankreatit başlangıcından ilk 72 saat içinde yapılmasıyla perfüze olmayan pankreas alanlarını büyük bir doğrulukla saptar (87).

Nekroz geliştiğinde hastalığın seyrini belirleyenler; nekroz miktarı, ekstrapankreatik yaygınlığı, bakteriyel kontaminasyon, pankreatitin devam ediyor olmasıdır. Pankreatik nekroz steril veya infekte olabilir. Pankreatik nekrozun sekonder infeksiyonu çok ciddi bir komplikasyon olup, steril nekrozda mortalite %10 iken infekte nekrozda %30'a çıkar. Pankreatik nekrozun %40-70'i infekte olur (88). Cerrahi debridman yapılmayan infekte nekrozlarda mortalite %100'dür.

Bakteriyel enfeksiyon: Nekrotizan pankreatitte mortalite genel olarak %15-20 olup, ölümlerin çoğu geç dönemde ve sepsise bağlı komplikasyonlardan olur. Bunun da en önemli nedeni nekroz alanının bakteriyel kontaminasyonudur. Sonuç olarak pankreatik inflamasyon nekrotizan pankreatitte morbidite ve mortaliteyi belirleyen en önemli faktördür (84,89). Bakteriyel spektrum intestinal floraya benzer. Gram negatif, pozitif ve anaerobik bakteriler bulunabilir. En sık E.coli (%26), takiben pseudomonas spp. (%16), s. aureus (%15), klebsiella (%10), proteus (%10) ve anaerobik bakteriler (%16), nadiren mantarlar bulunabilir. İnfeksiyonların çoğu monomikrobiyaldir. Tekrarlanan ince iğne aspirasyonları ve mikrobiyolojik inceleme

ile ortalama 6. günden itibaren bakteri saptanmış olmakla birlikte kontaminasyon sıklığı zamanla artar ve sıklıkla akut pankreatitin başlangıcından 2-3 hafta sonra olur (90).

Psödokist: Fibröz veya granülasyon dokusundan oluşan kapsülle sınırlandırılmış pankreatik sıvı birikimidir. Tüm pankreatik kistlerin %85'ini oluşturur. İçerdiği sıvı pankreas enzimlerinden zengin olup genelde sterildir. Postakut pseudokistler travma, inflamasyon ve nekroz sonucu geç komplikasyon olup akut ataktan 4-6 hafta sonra gelişir. Klinik muayenede palpabl kitle, ileus, sarılık, kilo kaybı, bulantı, kusma, ağrı bulunabilir (91). İnfeksiyon, obstrüksiyon, kanama, rüptür ve internal fistül olmak üzere 5 ana komplikasyonu vardır. Tanıda görüntüleme yöntemlerinden USG ve BT çok değerli bilgiler verir. Duvarla çevrili sıvı birikimi şeklinde görülür.

Postakut pseudokistlerin %50'i kendiliğinden kaybolur (92). Bunda kist büyüklüğü önemli rol oynar. Çapı 6 cm' den küçükler daha sıklıkla kaybolur ve daha az semptom oluşturur.

Pankreas absesi: Pankreas içi veya peripankreatik bölgede fibröz kapsül ile çevrili pürülan materyal birikimidir. Ciddi pankreatitlerin sekelidir. Ateş, lökositoz, karın ağrısı sık semptomlarıdır. Ondülan ateş, aralıklı ve geçici bakteriyemiye bağlı olup karakteristiktir. USG veya BT eşliğinde lezyondan aspirasyon içerik hakkında değerli bilgiler verirken bakteriyolojik incelemelere olanak sağlar. Birlikte teşhis oranı %90-95'lere çıkar (93). İnfekte pankreas nekrozu ile kıyaslandığında pankreatik abse'de mortalite daha düşüktür (%20-50'ye %5-10).

2.3.9 Tedavide Amaçlar, Genel Tedbirler ve Medikal Tedavi

Akut pankreatit; doku ödemi, asiner nekroz, hemoraji ve yağ nekrozu ile karakterize pankreasın inflamatuar bir hastalığıdır. Risk faktörlerinin çeşitliliğine rağmen, patofizyolojisinde tripsinojenin aktivasyonu ve tripsin ile başlayan bir otodigesyon ilk adımdır. Süreç mikrosirkülasyon hastalığı (vazokontriksiyon,

intravasküler koagülasyon, kapiller staz, hemokonsantrasyon, progressif iskemi, vasküler geçirgenlikte artış ve iskemi-reperfüzyon hasarı) ve salınan çeşitli proinflamatuar sitokinler (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8), araşidonik asit türevleri (prostoglandinler, trombosit aktive eden faktör, lökotrienler), proteolitik enzimler ve lipolitik enzimler ile reaktif oksijen radikallerinin eşlik ettiği inflamasyon ile devam eder. Birçok vakada (%80-85) interstisyel pankreatit aşamasında olay sınırlanırken, diğerlerinde nekrotizan pankreatit gelişmekte, sebep olduğu lokal ve sistemik komplikasyonlar ile yüksek oranda mortalite (%15-20) ve morbitide görülmektedir. Bundan dolayı, akut pankreatitte tedaviden önce hastalığın şiddetinin belirlenmesi, hastaya uygulanacak tedbirler ve tedavi biçimi önemlidir. Kuşkusuz, akut pankreatitli hastalarda tedavide amaç, hastalığın mortalite ve morbiditesinin azaltılmasıdır. Bunun için risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasının yanı sıra, pankreatik inflamasyonun azaltılmasına, pankreatik nekroz veya infeksiyonun gelişmesinin engellenmesine, sistemik ve lokal komplikasyonların gelişmemesine veya etkisinin azaltılmasına çalışılır (94,95).

Akut pankreatitli hastanın tanısı konduktan sonra, pankreatit atağının hafif veya ağır pankreatit olup olmadığı değerlendirilir. Bu hastanın nerede izlenmesi gerektiğini belirlemede önemlidir. Hafif pankreatitli hastaların yoğun bakım ünitesinde izlenmesine gerek yoktur; ancak ağır pankreatitlerin mümkünse mutlaka yoğun bakım ünitesinde izlenmesi gerekir. Hastaya yaklaşımda tedavinin esasını, klinikte olaya damgasını vuran pankreatik ağrının giderilmesi, sıvı ve elektrolit dengesinin korunması ve kardiyopulmoner destek girişimleri oluşturur. Gelişen komplikasyonların tedavisinin yanı sıra, komplikasyonların gelişimini azaltıcı tedbirler denenebilir.

2.3.9.1 Hafif pankreatitli hastaya yaklaşım

Bu hastalarda prognoz mükemmeldir. Genelde hastalarda interstisyel pankreatit mevcuttur. Ağrı kontrolü, enteral beslenmenin kesilmesi ve intravenöz uygulanan sıvı tedavisi ile çoğu kez 5-7 günde hastada iyilik hali elde edilir. Bu

hastalarda dikkat edilecek husus; kusma, terleme veya üçüncü boşluklara kaçan sıvı nedeniyle hipovoleminin önlenmesidir.

Nazogastrik dekompresyon hafif pankreatitli hastalarda intestinal ileus gelişmesi ve inatçı bulantı-kusmaların varlığı haricinde yararsızdır. Mide asit salgısının azaltılması amacıyla proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör blokerlerinin kullanılması ya da proflaktik antibiyotik kullanımı da yararsızdır.

Karın ağrısının tedavisi ağır pankreatitlerden farklı değildir. Genellikle 3-4 saat aralarla yapılan iv 50-100 mg meperidin yeterlidir. Morfin ve türevlerinin, oddi sfinkterinde tonus artışına neden olduğu ve serum amilaz düzeylerinde artışa neden olduğu kabul edildiğinden kullanılmaması önerilir (90).

2.3.9.2 Ağır pankreatitli hastaya yaklaşım

Ağır pankreatitli hastalarda genellikle nekrotizan pankreatit bulunur, interstisyel pankreatit daha az görülür. Bu hastalarda gerek lokal gerekse sistemik komplikasyonların gelişimi daha sıktır ve mortalite hafif pankreatitlere göre anlamlı derecede yüksektir.

Beslenme tedavisi: Akut pankreatitli hastada oral beslenme kesilir, amaç pankreasın uyarılmasının engellenmesidir.

Sıvı tedavisi: İnflamasyonun yoğunluğu, nekrozun varlığı, vasküler geçirgenlikte artış bu hastalarda üçüncü boşluğa sıvı kaçışını önemli derecede arttırır. İlk günlerde intravasküler volümün sürdürülmesi için 5-10 L, izotonik elektrolit solüsyonları gerekir. Ancak şiddetli pankreatitte görülen kalp yetersizliği konusunda dikkatli olmak gerekir. Bunun için hastayı Swan-Ganz katateri ile izlemek; hemodinamik bozukluk geliştiğinde hipovoleminin veya gelişen kalp yetmezliğinin etkisini değerlendirmekte yardımcı olacaktır. Verilecek sıvının damar yatağında kalması, mikrosirkülasyonun düzenlenmesi ve doku oksijenizasyonunun optimal koşullarda sürdürülebilmesi için çeşitli önlemler alınmalıdır. Serum albumin düzeyi 2 gr/dl altında ise albumin infüzyonu yapılmalı, hematokritin %25 'in altına

düşmesine izin verilmemeli, eritrosit süspansiyonları veya taze kan transfüzyonları ile %30 civarında tutulmalıdır.

Kardiyovasküler-respiratuar destek: Şiddetli akut pankreatitin seyrinde konjestif kalp yetersizliği, miyokard infarktüsü, kardiyak aritmiler ve kardiyojenik şok gelişebilir. Özellikle hipotansiyonun varlığında hipovoleminin olup olmadığı sorgulanmalı, bunun için de hasta Swan-Ganz katateri ile izlenmelidir. Yeterli sıvı desteğine rağmen hipotansiyon sürüyorsa, pozitif inotropik ajanlar kullanılmalıdır. Dopamin diğer vazokonstriktörlerin aksine pankreasta mikrosirkülasyonda bozulmaya neden olmamaktadır.

Hipoksemi, akut pankreatit seyrinde mikrosirkülasyon bozukluğunu arttırıp nekroz gelişimini kolaylaştıracağı veya genişlemesine neden olacağından istenmeyen bir durumdur. Arteriyel oksijen satürasyonunun %90'ın altına indiğinde, nazal katater veya yüz maskesi ile oksijen verilmelidir. Hipokseminin nedeninin kardiyak veya pulmoner soruna ait olduğunu Swan-Ganz katateri ile yapılan pulmoner arter tıkayıcı (wedge) basıncı tayini karar verdirir.

Metabolik komplikasyonların tedavisi: Akut pankreatitin şiddeti ile artan sıklıkta metabolik komplikasyonlar gelişmektedir. Bunlar hiperglisemi, hipokalsemi, hipomagnazemi ve hipokalemidir. İlk günlerde endokrin fonksiyonlarda bozulma nedeniyle gelişen hiperglisemi inflamasyonun gerilemesi ile kaybolur. İnsülin tedavisi uygulanırken, hipoglukagonemi de eşlik edebildiğinden hipoglisemiye karşı dikkatli olmak gerekir. Serum kalsyum düzeyi, gelişebilecek hipoalbuminemi nedeniyle, gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra değerlendirilmelidir. Semptomatik hastalarda iv kalsyum glukonat uygulanır.

Proflaktik antibiyotik tedavisi: Ağır nekrotizan pankreatitte nekroz alanının infeksiyonu mortaliteyi 3 kat yükseltmektedir. Bundan dolayı nekrotizan pankreatitte proflaktik antibiyotik kullanımı önerilmektedir.

Gerek total paranteral beslenmenin sonucu, gerek ise hipomotilite nedeniyle intestinal bakteriyel aşırı gelişim, mikrosirkülasyon bozuklukları ile birlikte artan bakteriyel translokasyona neden olur. Bunun sonucunda infekte nekroz, sistemik

infeksiyon, septik şok ve multiorgan disfonksiyon sendromu (MODS) gelişebilir. Bu da mortaliteyi arttırır. İnfeksiyon etkenleri barsak kaynaklı olup en sık escherichia coli, pseudomonas spp., klebsiella ve enterococcus spp. dir. Kullanılan antibiyotikler pankreatik ve peripankreatik nekroz alanına ve pankreas sıvısına geçebilmelidir (91). Bir meta-analize proflaktik antibiyotik kullanımını mortaliteyi azaltmada yararlı bulunmuştur (96). İmipenem, üçüncü kuşak sefalosporinler, piperasilin, mezlosilin, florokinolonlar ve metronidazol bu amaç için kullanılabilir. Proflaktik antibiyotik tedavisinin post-ERCP pankreatit gelişiminde de yararlı etkisi olduğu bildirilmektedir (97).

2.3.9.3 Nutrisyonel destek

Pankreatit geçiren hastaların günlük protein dışı enerji ihtiyaçları yaklaşık 2500 kaloridir (98). Kalori nitrojen oranı yaklaşık 100:1 olmalıdır ve günlük protein miktarı da kiloya 2-2.5 gram olarak hesaplanmalıdır. Günlük lipit miktarı 1.5 gr/kg'ı geçmemelidir.

Geleneksel olarak akut pankreatit atağı ile gelen hastalarda oral alım durdurulur ve paranteral yol ile beslenmeye başlanır. Bu yaklaşımın dayanağı ise pankreasın ekzokrin sekresyonunun gıda ile stimüle edilmemesi ve pankreastan proteolitik enzimlerin salınmasının önlenmesidir. Hafif ve orta şiddetteki pankreatitler tüm pankreatitlerin %80'ini oluşturmakta ve genellikle hastalar 1 hafta içerisinde hastaneden çıkabilmektedirler (99). Buna karşın pankreatik nekroz içeren birlikte multipl organ yetersizliği de olabileceği ağır akut pankreatitlerde ise durum çok farklıdır. Bu hastalarda malnütrisyona yol açan artmış istirhat enerji ihtiyacı ve protein katabolizması vardır. Bu nedenle akut pankreatitte nutrisyonel destek mevcut hastalığın şiddetine göre farklılık gösterir. Hafif ve orta şiddetli akut pankreatitlerde birkaç gün paranteral sıvı ve elektrolit desteği ile birlikte oral gıdanın bir iki gün kesilmesi ve oral gıda başlanırken düşük yağ oranlı beslenme ile başlanması genellikle yeterli olmaktadır. Ağır akut pankreatitte ise uzun yıllardır total paranteral beslenme (TPN) standart yöntem olarak kullanılmaktadır (100,101). Santral katater ile besleme güvenli ve anabolik cevabı arttırıp kas yıkımını önleyen metod olarak

bilinmektedir (102). Fakat TPN maliyetinin yüksek olması ve katater sepsisi gibi komplikasyonlarının yanında, elektrolit ve metabolik değişikliklere, barsak bariyerinde bozulmaya ve barsak permeabilitesinde artmaya yol açabilmektedir (103,104).

Barsakların akut pankreatitte bakteriyel translokasyonda ve sitokin kaynağı olduğu göz önüne alınırsa ağır pankreatitte nutrisyonel destek için en doğal yolun seçilmesi uygun olur düşüncesi ağırlık kazanmaktadır. Oral yolla beslenme yapmanın pankreas enzimlerini stimüle edebileceği düşüncesine karşın, jejenuma gıdaların verilmesi ile pankreatik sekresyonu arttırmamış, iyi tolere edilmiş ve komplikasyonlarda artma olmamıştır (105,106). Son zamanlarda enteral (nazogastrik ve nazojejunal) beslenmenin ağır akut pankreatitlerde güvenli olduğunu ortaya koyulmuştur (107,108).

Enteral destek yapılırken dikkatli olunmalıdır çünkü nutrisyon solüsyonları hiperglisemiye yol açabilir. Hiperglisemi de bozulmuş nötrofil fonksiyonları, artmış enfeksiyon oranları ve mortalite oranları ile birliktedir (109).

McClave ve arkadaşlarının yaptığı randomize 30 akut pankreatitli hastada paranteral ve enteral beslenmeyi karşılaştırdığı çalışmada enteral beslenen hastalarda komplikasyonların daha az olduğu fakat tek istatistiksel farkın maliyette ortaya çıktığını göstermişlerdir (110). Kalfarentz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise enteral beslenenlerde septik ve toplam komplikasyonların istatisliksel olarak anlamlı düzeyde daha az olduğu bulunmuştur (108). Windsor ve arkadaşları ise enteral beslenenlerde parenteral beslenenlere göre akut faz cevabının (CRP) ve APACHE II skorunun istatiksel olarak düzeldiğini göstermişlerdir. Pupelis ve arkadaşları ise ağır akut pankreatit nedeniyle opere olmuş hastalarda enteral beslenmenin güvenli olduğunu göstermişlerdir (111). Yapılan diğer bir çalışmada ise diğer çalışmaların aksine ağır akut pankreatitte enteral beslenmenin, nürisyonel destek vermemeye göre inflamatuar cevabı etkilemediği bulunmuştur (112). Bu çalışmada kriter olarak interlökin-6, tümör nekrozis faktör reseptörü ve CRP kullanılmıştır. Ayrıca nazojejunal ve nazogastrik beslenmenin karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada da nazogastrik yol da güvenli bulunmuştur (104).

Ağır hastalığı olanlarda immun ve inflamatuar cevabı düzenleyici nutrisyonel destek tedavileri günümüzde ilgi konusu olmaya başlamıştır. Bu yaklaşım "immunonutrisyon" olarak adlandırılmaktadır. Bu tür nutrisyonel destekte glutamin, arjinin, omega-3 yağ asitleri ve nükleotidler kombine preparatlar olarak kullanılmaktadır. Bu konuda yapılmış 11 çalışmanın meta-analizinde immünomodülasyon rejimlerini kullanan hastalarda infeksiyon ve hastanede kalım süresi azalmışken, yaşam süresinde bir değişiklik olmamıştır (113). İmmun sistemi modüle eden nutrisyon ağır akut pankreatitlerde faydalı olabilir; fakat kesin karar için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak enteral beslenmenin komplikasyonları azalttığına dair eğilim olmasına rağmen henüz enteral beslenmenin daha etkin ve daha güvenli olduğu yönünde kesin bir sonuca varılamamıştır.

2.4 İNSÜLİN

İnsan insülin geni 11. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. Öncü molekül olan pre-proinsülin önce proinsüline daha sonra C-peptidin ayrılması ile insüline dönüşmektedir.

İnsülin 51 aminoasitten oluşan A (21 aminoasit) ve B (30 aminoasit) olmak üzere iki adet aminoasit zincirinden meydana gelmektedir. Endojen insülinin dolaşımdaki yarı ömrü 3-5 dakikadır. Karaciğer, böbrek ve plasenta da yer alan insülinaz enzimleri tarafından katabolize edilmektedir. Pankreastan salgılanan insülinin karaciğerden ilk geçişte %50'si kandan temizlenmektedir. 31 aminoasitten oluşan C-peptidin biyolojik aktivitesi bilinmemektedir. C-peptid beta hücrelerinden insülin ile eşmolar miktarda salgılanır ve kandan karaciğer aracılığı ile temizlenerek böbreklerden atılır.

İnsülin salgısı günde 40-50 ünite civarındadır. Kandaki açlık insülin düzeyi ortalama 10 mU/ml dir. İnsan vücudunda bazal ve uyarılmış (prandial) olmak üzere iki farklı şekilde insülin salgılanmaktadır. Bazal salgılanma egzojen uyarı olmaksızın

(açlıkta) olan salgılanmadır. Uyarılmış salgılanma ise ağızdan besin alımına beta hücresinin insülin sekresyon yanıtıdır. İnsülin salınımını uyaran en önemli faktör glukozdur. Kandaki glikozun besin alımı ile ani artışı önce kısa süreli bir insülin salgılanmasına neden olmakta (birinci faz) eğer kandaki glikoz konsantrasyonu hala yüksek seyrediyorsa hafifçe düşmeye başlayan insülin konsantrasyonu tekrar ikinci ve daha düşük amplitüdlü bir pikle (ikinci faz) birlikte tekrar artmaktadır. İnsülin salgılanmasının diğer uyaranları mannoz, lösin, vagal uyaranlar ve sülfonilüre gibi ilaçlardır. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), gastrik inhibitör peptid (GIP), kolesistokinin, sekretin ve gastrin gibi enterik hormonlar, beta adrenerjik uyaranlar ve arjinin glukozun uyardığı insülin salgılanmasını arttırıcı özelliğe sahiptirler. Katekolamin ve somatostatin gibi hormonlar ve diazoksit, fenitoin, vinblastin ve kolşisin gibi ilaçlar insülin salgılanmasını inhibe ederler. Katekolaminler insülinin glikoz translokasyonuna etkisini azaltırken adenozin ve prostoglandinler arttırmaktadır.

Akut pankreatitte hiperglisemi nispeten hipoinsülinemiye bağlı olabileceği gibi α-adacık harabiyetiyle ilişki hiperglukagonemi ile birliktedir. Üstelik pankreastaki inflamasyona bağlı sık olarak insülin salınımı bozulmuştur ve bu %40-90 vakada hiperglisemiye eğilim yaratır. Bu geçici hiperglisemi kompleman fiksasyonunda bozulmaya yol açabilir ve bu da immunsupresif bir durum yaratabilir. Paranteral nutrisyon hiperglisemiye zemin yaratabildiğinden bu hastalarda kan glikoz düzeylerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir (114).

Akut pankreatit hastalarında hasarlı pankreasın tamirinde insülinin rolü birkaç çalışmada gösterilmiştir. Akut pankreatiti takiben pankreatik endokrin fonksiyon bozukluğu bazal ve glikoz ile uyarılmış insülin salınımında azalma ile birliktedir ve bu ağır pankreatitlerde hafif vakalara göre daha fazladır (115). Genel olarak akut pankreatit sonrasında diyabet insidansı %15.8 olarak bulunmuştur. Alkolik pankreatit diğer nedenlere göre daha sık bozulmuş glikoz toleransı ve diyabet ile birliktedir. Ayrıca akut pankreatitte ekzokrin yetmezlik şiddeti ile endokrin yetmezliğin şiddeti birbirleri ile korele bulunmuştur (116).

Sıçan akut pankreatit modelinde pankreas adacık histolojisi normal görülmesine ragmen bazal ve glikoz ile uyarılmı insülin salınımı azalmış olarak bulunmuştur (117). Ayrıca beta hücreleri tarafından indüklenebilir nitrik oksit (iNOS) yapımı belirgin olarak artmıştır. Artan iNOS aktivitesi artmış nitrik oksit (NO) üretimine yol açar ve artan nitrik oksit'de pankreas beta hücre disfonksiyonu ve apoptozisine yol açar. Bu nedenle iNOS aracılıgıyla nitrik oksit yapımı ve onun beta hücrelerine toksik etkisi sonucunda glikoza karşı insülin salınımında azalma olduğunu düşündürmektedir. Son zamanlarda akut pankreatit hastalarında otoimmun hastalıkların patofizyolojisinde anahtar bir rol oynayan gelatinase B (MMP-9) yoluyla da insülinde azalmaya yol açtığı keşfedilmiştir. Akut pankreatitte gelatinase B üreten hücreler insülin üreten beta hücreleri yakınında yer alan inflamatuar hücreler tarafında üretilir ve insülin salgılanmasında azalmaya yol açması sonucunda diyabet gelişiminde rol oynayabilir. Bu nedenle MMP inhibitörlerinin diyabet tedavisinde insülin üzerine olumlu etkileri olabilir (118).

2.4.1 İnsülin direnci

İnsülin direnci, abdominal obesite ile birlikte metabolik sendromun altta yatan baskın risk faktörüdür (119). İnsülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokulara taşıyarak, glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direnci, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolması olayıdır. Bu olay sonunda kanda artan glikoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Bu özellik insülin direncinin en göze çarpan tablosudur. İnsülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşarak, karaciğer kaynakli glukoz yapimi artar. Kas ve yağ dokusuna insülin aracılığıyla olan glukoz alımı azalır.

İnsulin direnci olan bireylerde ancak fazla miktarda insülin ile normal karbonhidrat metabolizması idame ettirebilmektedir. Pankreasta bir bozukluk olmadığı sürece kompensatuar hiperinsülinemi ile normal karbonhidrat

metabolizması idame ettirilir. Beta hücresinde programlanmış bir defekt var ise, bir süre sonra beta hücresi kompensatuar hiperinsülinemiyi sağlayamaz. Bozulmuş glukoz toleransı veya Tip 2 diabetes mellitus gelişir. Hiperinsülineminin aterosklerozu uyardığı endotel ve intima kalınlaşmasını arttırdığı söylenirse de, aterosklerozа yolaçan neden hiperinsülinemi değil, hiperinsülinemi tablosu gösteren insülin direncidir.

İnsülin direnci visseral obesite ile yakından iliskili bulunmuş olup, düzeyleri artan serbest yag asitlerinin, PI-3 aktivitesini inhibe ederek, glukoz oksidasyonu ve GLUT-4 mobilizasyonunu azaltarak, insülin aracılıgı ile olan periferik glukoz alımını inhibe ettigi görülmüştür. Adipoz dokudan salınan TNF-α ve resistin gibi maddelerin insülin direncine neden oldukları bildirilmistir. İnsülin aracılıgı ile olan glukoz alınımını arttıran adiponektinin ekspresyonu ve sekresyonunun yag doku kitlesi ile ters orantılı oldugu saptanmıstır. Saglıklı bireylerde düşük şiddette enflamasyonun göstergesi olan CRP'nin koroner arter hastalıgını öngördürdügü ve endotel disfonksiyonu ve insülin direnci ile korele oldugu gösterilmiştir. İnsanlarda TNF-α infüzyonunun insülin direncini indükledigi gösterilmiştir. Bu inflamatuar olaylarda insülin direncinin oluştuğunu düşündürmektedir.

İnsülin direncini ölçmede altın standart öglisemik hiperinsülinemik klemp teknigidir. Ancak uygulaması zordur. Klinik çalısmalarda en sık Homeostasis Model Assesment (HOMA) kullanılır.

2.5 LEPTİN

Leptin ilk kez 1994 yılında Friedman ve arkadaşları tarafından obez farelerden klonlanarak elde edilmiştir (120). Leptin 16 kDa ağırlığında olup, başlıca beyaz yağ hücrelerinde, adipoz spesifik ob geni tarafından sentezlenerek sekrete edilen bir polipeptid hormondur. Kadınlarda, erkeklerden daha yüksek bulunur. Bu durum bayanlardaki vücut yağ kitlesinin daha fazla olması ve testeronun leptin sekresyonunu inhibe etmesiyle açıklanabilir. Ayrıca gebelikte artış gösterir (121). Dolaşımdaki leptin düzeyleri, beden kitle indeksi ve vücut yağı yüzdesi gibi obezite

ölçümleri ile pozitif korelasyon göstermekte ve obezitede artmaktadır (122). Çeşitli yeme bozukluğu olan (anoreksia nevroza, blumiya nevroza) kadınlarda serum leptini azalmıştır ve leptin düzeyi patolojiye özgü değildir; ancak bireysel VKİ ile ilişkidir (123). Düşük kalorili diyet sırasındaki ilerleyici ağırlık kaybına, dolaşımdaki leptin düzeylerinde ve adipoz doku haberci RNA'sında azalma eşlik eder; azalan vücut ağırlığını idame ettirmek için izokalorik diyetlere başlandığında, plazma leptin düzeyleri artar. Ayrıca adipoz dokudaki leptin mRNA ekspresyonu, obez kişilerde zayıf bireylere göre daha fazladır (124,125).

Bu hormonun enerji dengesi regülasyonu açısından önemi erken durma kodonuna yol açan bir mutasyon nedeni ile leptin üretemeyen ve masif obez hale gelen Ob/Ob farelerde açıktır. Ancak bu Ob/Ob farelere leptin enjeksiyonu, sinyalin geri dönmesini ve farelerin hızla ağırlık kaybetmesini sağlar (126,127).

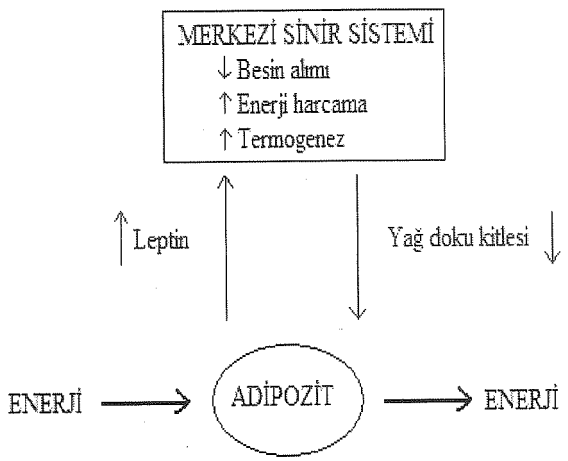
Leptin hipotalamusta bulunan spesifik reseptörler üzerinden vücut enerji dengesini etkilemektedir. Leptinin ekspresyonu ve dolaşımdaki miktarı yağ dokusu miktarına paralel olarak artmaktadır (128). Bu hormon başlıca yağ dokusunda, daha az bir oranda ise plesantada, gastrik mukoza epitelinde, meme epitelyum hücrelerinde, miyositlerde, farelerde karaciğerin yıldız hücrelerinde de sentezlenmektedir (129).

Leptin dolaşımda total ve serbest form olarak bulunur. Yarı ömrü yirmibeş dakika olup obezlerde yarı ömrü değişmez. Diürnal bir ritmde salgılanır. Sabah en düşüktür, öğleden sonra artmaya başlar ve gece saat 01-04 arasında pik yapar. Bu durum muhtemelen gün içerisindeki kümülatif hiperinsülinemi ile açıklanmaktadır (130).

Dolaşımdaki leptin düzeyini belirleyen en önemli faktör adipoz doku miktarıdır. Serebrospinal sıvıdaki leptin konsantrasyonu plazma seviyesi ile yakın ilişkilidir. Leptin aktif transport sistemi ile kan beyin bariyerini geçerek leptomeninks, koroid pleksus ve hipotalamustaki spesifik reseptörleri ile etkisini göstermektedir. Koroid pleksus leptinin santral sinir sistemine (SSS) taşınmasında anahtar rol oynar. Koroid pleksus yüksek konsantrasyonlarda tamamen satüre olur böylece hız sınırlayıcı basamak olarak SSS'de leptin konsantrasyonunun

yükselmesini engeller. Böylece leptine dirençli obesitede SSS'de leptin artışını durdurur. Leptin reseptörleri (Ob-R) 'Class I' sitokin reseptör ailesindendir. Ob-R geni 1p32 loküsünde haritalanmıştır. Ob-R'lerinden Ob-Rb başlıca hipotalamusda bulunur ve leptin asıl etkisini bu reseptör aracılığıyla gösterir. Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd ve Ob-Re daha küçük moleküler yapıya sahip olup leptinin transportunda görev almaktadırlar (131,132).

Adipoz dokuda sentezlenen leptin hipotalamusu negatif feedback ile etkileyerek iştah azaltıcı ve enerji kullanımını artırıcı etki gösterir. İntraserebroventriküler leptin injeksiyonunun periferal leptin verilmesinden daha güçlü bir etki ile iştahı ve yağlanmayı azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Reseptörlerinin yaygın dağılımı nedeniyle diğer dokuları da etkileyebilir (133).



Lipostatik faktör rolünde yağ dokusunun leptin üretmesinde artış, besin alımında azalma, enerji tüketiminde artış ve termogenezde sonuçlanır ki bu da yağ doku kitlesini ve leptin üretimini azaltır.

Şekil 1. Vücut enerji dengesinde leptinin rolü

Leptinin hipotalamusda gıda alınımını azaltan ve termogenezi artıran etkisini, nöropeptid Y nöronlarının inhibisyonu ile sağlamaktadır. Nöropeptid iştah açıcı etki gösterir. Aynı zamanda iştah azaltıcı etkisi olan glukagon benzeri peptid-1(GLP-1) sentezini artırır. Ancak nöropeptid Y geninden yoksun farelerin leptinin anoreksijenik etkisine duyarlı olmaları ise leptinin nöropeptid Y'den bağımsız

mekanizmalarla da etkili olduğu sonucunu doğurmuştur. Hipotalamusdaki leptin reseptörlerinin aktivasyonuyla yağ dokusunu innerve eden sinir uçlarında norepinefrin (NE) salınımı artar. NE'de yağ hücrelerinde β-adrenerjik reseptörlere bağlanarak yağ asidi metabolizmasını artırır ve ısı şeklinde enerji açığa çıkmasını sağlar (134). Leptin tirotropin salıverici hormon nöronlarını direk yada indirekt yolla etkilerken, gonodotropin salıverici hormon nöronlarını muhtemelen indirekt yolla uyarmaktadır. Bunun sebebi de aşırı yağlanmayı önlemek ve bazal metabolizmayı artırarak yağ yıkımını hızlandırmaktır. İnsülin ve glukokortikoidler leptin sentez ve sekresyonunu artırırken, leptin pankreastan insülin salınımını inhibe etmektedir (135).

Tablo 6. Leptin sekresyonu üzerine etkili fizyolojik faktörler:

Artıranlar	Azaltanlar
Obezite	Açlık
Bayan cinsiyet	Egzersiz
İnsülin	Menopoz
Sitokinler(IL-1α, TNF-α)	Androjenler
Kortikosteroidler	Tip-1 Diabetus Mellitus
Püberte	Soğuğa maruz kalma
Gıda alımı	
Endotoksinler	

Leptin sekresyonunun etkilendiği fizyolojik durumlar arasında yer alan obesitede, son yıllarda leptin rezistansından söz edilmektedir. Bu yüzden obez kişilerin %90-95'inde hiperleptinemi olduğu bilinmektedir. Obesite ile leptin arasındaki bu ilişki leptin rezistansının önemini daha da artırmış ve bu konunun araştırılmasına neden olmuştur.

Leptin rezistansı nedenleri ise;

1- Bağlayıcı protein anormalliği, inhibitörler, SSS'de transport defekti

2-Hedef hücre sinyal inhibisyonu, postreseptör defektler olabilir.

Leptin rezistansının hipotalamus ve pankreasın β hücrelerindeki reseptör duyarsızlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (136). Leptin, reseptör duyarsızlığında yağlanmayı engelleyememektedir ve trigliserit artışı sonrasında insülin rezistansına yol açmaktadır (kas ve yağ dokusunun insüline cevabı azalır).

Leptinin biyolojik aktiviteleri iştah ve besin alımı üzerine sınırlı değildir. Sempatik sistem aktivasyonu (137), cinsel gelişim üzerine etkisi, böbreklerde natriürez ve diürezi artırması, karaciğerde insülinin fonksiyonunu engellemesi, pankreasdan insülin sekresyonunu inhibe etmesi, kemik gelişimi ve damarlarda anjiogenezi uyarması, kemik iliğinde hematopoez üzerine olumlu etkisi ve eritropoetin ile sinerjistik etki göstermesi ve immün sistemin düzenlenmesinde rol aldığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (138,139).

Hiperinsülinemi ve hiperleptinemi arasındaki yakın ilişki insanlarda ob gen ekspresyonunun, farelerde olduğu gibi insülin aracılığı ile gerçekleştiğini düşündürmektedir (140). Açlık sırasında hem insülin hem de leptin baskılanır ve beslenmeye yeniden başlanması ile her ikisinin de düzeyi artar. Leptin düzeyi insülin uyarısı ile aniden artmaz. Ancak hiperinsülinemi 48 saati geçerse leptin düzeyi yükselir (141). Diyabet ne erkeklerde ne de kadınlarda leptin ile vücut ağırlığı arasındaki ilişkiyi değiştirmez; ancak leptin düzeyleri maksimum düzeyde uyarılan glikoz alımı ile negatif korelasyon gösterir (142).

2.6 ADİPONEKTİN

1995 ve 1996 yıllarında farklı gruplar tarafından bulunan ve bu nedenle de farklı adlandırılan adiponektinin diğer sinonimleri şunlardır: "adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)", "adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30)", adipoQ ve "gelatin binding protein of 28 kDa (GBP28)". Leptin gibi esas olarak farklılaşmış adipozitlerde üretilip dolaşıma verilir (143). İnsan adiponektin geni kromozom 3q27'de olup bu alan metabolik sendrom ve Tip 2 diyabetle de ilişkili bulunmuştur (144). Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 244 aminoasitlik bir polipeptid olan adiponektin sinyal alanı, kollajen yapının hakim olduğu bir N-

terminal kısım, bir değişken kısım ve globular yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan oluşur. Tip 8 ve Tip 10 kollajen ve kompleman C1q ile belirgin benzerlikler gösterir. Globular kısmın 3 boyutlu yapısı TNF-α ile benzerlik göstermektedir. İnsan plazmasında adiponektin trimer, hekzamer ve yüksek molekül ağırlıklı form olmak üzere başlıca 3 formda bulunur. Tüm adiponektin proteolize uğrar ve daha küçük formlar oluşur. Çok düşük miktarda globular kısım şeklinde dolaşımda bulunabilirse de bu formun biyolojik aktivitesi çok daha fazladır. Dolaşımdaki total plazma proteinlerinin %0.01'ini oluşturur ve plazma düzeyleri 3 - 30 μg/mL arasında değişir (145).

Şu ana kadar 2 adiponektin reseptörü tanımlanmıştır: AdipoR1 ve AdipoR2. Her ikisi de 7 transmembran alanlı reseptörlerdendir ve PPAR-α, AMPK ve MAPK sinyal moleküllerini aktive etmek suretiyle işlev gösterirler (146). AdipoR1 başlıca çizgili kasda eksprese olur ve globular forma yüksek afinite tüm adiponektine düşük afinite gösterir. AdipoR2 ise başlıca karaciğerde eksprese olur ve her iki adiponektin formuna da benzer afiniteye sahiptir.

Adiponektin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazladır. Plazma adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan belirgin olarak daha düşüktür (147). Obezitede dolaşımdaki düzeyi azalırken kilo verildiğinde düzeyleri artar (148). Kilo vermeksizin yapılan egzersizin insülin direncinde iyileşmeye yol açmasına karşın adiponektin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (149). Adiponektin açlıkta daha yüksek konsantrasyonda iken yemekten sonra düzeyleri düşer (150). Tip 1 diyabetiklerde ve anorektik hastalarda düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (151,152). Kronik böbrek yetersizliğine bağlı hemodiyaliz hastalarında da sağlıklı bireylere göre adiponektin düzeylerinin 2.5 misli daha yüksek olduğu bulunmuştur (153). Adiponektinin diyete bağlı obezitenin erken safhasında henüz küçük adipozitler aktifken arttıgı, adipozitlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve Tip 2 diyabette ise azaldığı bildirilmiştir (154).

Adiponektin düzeyleri hem obezite hem de lipodistrofilerde görülen insülin direnci durumlarında düşük bulunur ve bu durumlarda adiponektin uygulanması metabolik parametrelerde iyileşme sağlar. İnsülin dirençli lipoatrofik sıçanlarda tek

basına adiponektin veya leptinin fizyolojik dozlarda verilmesi insülin direncini kısmen düzeltirken, her iki hormonun kombine verilmesiyle insülin direnci tamamen normale döner (155).

Adiponektin düzeyleri vücut yağı oranı, bel-kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterir (156,157). Yine adiponektin düzeyleri açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, glukoz tolerans testinin 2. saatindeki glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diastolik kan basıncı, total ve LDL-kolesterol konsantrasyonları, trigliserid ve ürik asit düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL-kolesterol düzeyiyle pozitif korelasyon gösterir (158,159). C-reaktif protein düzeyleri ile de adiponektin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (160).

Diyabetiklerde ve koroner kalp hastalığı olanlarda adiponektin düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Üstelik, diyabetik olup da koroner arter hastalığı bulunan olguların adiponektin düzeyleri diyabetik olup da koroner arter hastalığı olmayan olgulardan daha düşük bulunmuştur (143). Hipoadiponektinemiyle Tip 2 diyabet gelişimi arasında da bir ilişki saptanmıştır (161). Azalmış adiponektin düzeyleri obezite, Tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığını predikte eder (162). Diyabet gelişiminden önce adiponektin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (163). Kilo kaybı ve insülin duyarlılığını arttırıcı glitazon türü (roziglitazon, pioglitazon) ilaçların kullanımının sonucu olarak insülin duyarlılığının arttıgı durumlarda adiponektin düzeylerinde yükselme gözlenir (164,165).

İn vitro olarak, leptinin etkilerine ters olarak, adiponektin miyelomonositer seri hücrelerinin öncülerinin gelişimini inhibe eder, B lenfositlerin gelişimini bloke eder ve olgun makrofajların fonksiyonlarını baskılar (166,167). Bu şekilde hematopoez ve immünite üzerinde de etkiler göstermektedir.

Karaciğerde adiponektin insülin duyarlılığını arttırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkısını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu arttırır ve karaciğerde glukoneogenezi de inhibe ederek glukoz üretimini azaltır (168,169). Çizgili kasda ise glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini arttırarak plazma

glukoz düzeylerinde düşmeye yol açar. Dolayısıyla insülin duyarlılığını arttırıcı etkiye sahiptir.

Damar duvarında, TNF-α üretimini baskılayarak VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinde azalmaya yol açar ve monosit adezyonunu inhibe eder, çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu azaltarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü önler ve büyüme faktörlerinin uyardığı düz kas hücrelerinin bu bölgeye göçü ve proliferasyonlarını azaltır. Nitekim adiponektin düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir (170). Adiponektin vasküler intimada kollojen I, III ve V 'e özgün olarak bağlanır ve özellikle hasara uğramış damar duvarında birikir ki bu açıdan zedelenmiş damarın tamiri sürecinde rol aldığı düşünülmektedir (171). Ayrıca adiponektin endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini arttırır ve anjiyogenezi uyarır (172). Bu etkilerine insülin reseptörlerinin fosforilasyonunda artış, AMP'ye bağlı artan protein kinazların aktive olusu ve nükleer faktör kappa B yolağının modülasyonu aracılık etmektedir (173). Sonuç olarak adiponektin yağ dokusunda üretilen antidiyabetik, antiinflamatuar ve antiaterojenik bir hormondur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya nisan 2010 ve temmuz 2010 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran klinik, radyolojik veya biyokimyasal testlerle akut pankreatit tanısı konulmuş 24 hasta alındı.

Akut pankreatit tanısı alan her hasta ödematöz pankreatit kabul edildi. Konservatif tedavi verildi. Amilaz, lipaz değerleri aralıklı olarak takip edildi.

Kontrol grubu olarak hasta grubuyla yaş, cinsiyet, VKI ve kilo olarak uyumlu 24 sağlıklı birey alındı.

Çalışmaya alınanların tüm hastaların yaş, vücut kitle indeksi, alkol, sigara, ilaç kullanım öyküsü kaydedildi. Vücut kitle indeksi " VKI = vücut ağırlığı (kg) / boy (m2) " formülü kullanılarak hesaplandı.

Çalışmaya malignite, kronik inflamatuar hastalığı, böbrek hastalığı, diabetes mellitus, akut veya kronik enfeksiyonu olan hastalar dahil edilmedi.

Tüm bireylerin 8-10 saatlik açlık sonrasında sabah hemogram, sedimantasyon, CRP, amilaz, lipaz, lipid parametreleri, karaciğer fonksiyon testleri, albumin, kalsyum, fibrinojen, D-dimer, insulin için kan alındı. Hasta grubunun karın ağrısının düzeldiği, bulantı-kusma şikayetlerinin geçtiği, iştahın arttığı, amilaz değerinin normale geldiği yani hastanın oralinin açılacağı gün 2. kez venöz kan örnekleri alındı.

Sabah açlıkta kan alınarak leptin ve adiponektin dışındaki tüm testler aynı gün içerisinde Merkez Biyokimya Laboratuarında değerlendirildi.

Leptin düzeylerini ölçmek için DRG® Leptin (Sandwich) ELISA kiti kullanıldı.

Adiponektin düzeylerinin ölçmek için RayBio Human Adiponectin/Acrp ELİSA research kiti kullanıldı.

Insülin direncini degerlendirmek için Homeostatic Model Assesment (HOMA-IR) testi kullanıldı. Test su formülle hesaplandı (174).

HOMA-IR = (Açlık insülini (mU/l) *Açlık plazma glukozu (mg/dl)) / 405

Elde edilen verilerin analizi SPSS 15.0 programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnow testi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubu arasında parametrik verilerin karşılaştırılmasında Student's t testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında nonparametrik verilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hasta grubunda hastaneye kabul ve orallerinin açıldığı dönem arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığını değerlendirmede parametrik veriler için Paired-samples t test, non parametrik için ise Wilcoxon test kullanıldı. Parametrik veriler için korelasyonu değerlendirmede Pearson korelasyon testi, non parametrik veriler için ise Spearman korelasyon testi kullanıldı. Korelasyon için $r>0.333$, $p<0.005$ anlamlı olarak olarak kabul edildi. Diğer testler için $p<0.005$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubuna alınan olgular hasta başvuru, oralin açılacağı günkü hastalar ve kontrol grubu olmak üzere üç ana gruba ayrılarak incelenmiştir.

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler

	Kontrol (n=24)	Hasta (n=24)	p
Yaş (yıl)	46,6 ± 16,6	53,9 ± 19,4	0,125
Cinsiyet			0,763
Erkek	%37,5 (n=9)	%33,3 (n=8)	
Bayan	%62,5 (n=15)	%66,7 (n=16)	
Boy (cm)	163 ± 8,5	162 ± 6,4	0,673
Kilo (kg)	72,6 ± 10	71,7 ± 10,2	0,755
VKİ (kg/m²)	27,3 ± 4,1	27,2 ± 4,1	0,942
Alkol kullanımı(%)	%4,1 (n=1)	%12,5 (n=3)	0,057
Sigara kullanımı(%)	%4,2 (n=1)	%20,8 (n=5)	0,07
Hipertansiyon (%)	%8,3 (n=2)	%16,7 (n=4)	0,379
Hiperlipidemi (%)	%4,1 (n=1)	%16,7 (n=4)	0,015
İlaç kullanımı	%83,3 kullanmıyor (n=20)	%70,8 kullanmıyor (n=17)	
	%12,5 ARB (n=3)	%16,7 ARB (n=4)	
	%4,1 Tiroksin (n=1)	%4,2 B-Bloker(n=1)	
		%4,2 Antidepresan (n=1)	

Kontrol grubumuzdaki hastaların yaşları 24 ile 83 arasında (46,6 ± 16,6) değişiyorken, hasta grubumuzun yaşları 23 ile 85 yaşları arasında (53,9 ± 19,4) idi. Her iki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca boy, kilo, vucut kitle indeksi (VKİ), alkol, sigara kullanımı açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 8. Pankreatit nedenleri

Pankreatit nedeni (n=24)
Biliyer neden (n=17)
Alkol (n=1)
Hiperlipidemi (n=2)
ERCP sonrası (n=2)
İdiyopatik (n=2)

Tablo 9. Hasta başvurusu ve kontrol grubuna ait hemogram değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta	**Kontrol**	**p**
Hemoglobin(gr/dl)	12,3 ± 1,8	13,8 ± 1,6	**0,005**
MCV(fl)	85,5 ± 7,2	86,6 ± 7,1	0,625
RDW(%)	14,3 ± 1,7	14,7 ± 1,7	0,725
MPV(fl)	8,6 ± 1,4	7,6 ± 0,7	**0,005**
Beyaz Küre(/mm^3)	11758 ± 5113	6750 ± 1604	**<0,001**
Trombosit(/mm^3)	225083 ± 59578	258125 ± 59548	**0,046**
Sedimantasyon(mm/h)	37,8 ± 21,5	18,0 ± 14,8	**<0,001**

Hasta grubumuzun beyaz küre, MPV ve sedimantasyon değerleri kontrol grubuna göre istatitiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken, kontrol grubumuzdaki hastaların hemoglobin ve trombosit değerleri, hasta grubumuzdaki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Tablo 10. Hasta başvurusu ve kontrol grubuna ait karaciğer fonksiyon testleri değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
AST(U/l)	*Median=91 (18 – 321)	*Median=20,5 (14 – 275)	**<0,001**
ALT(U/l)	*Median=96,5 (13 – 600)	*Median=17,5 (8 – 455)	**0,003**
ALP(U/l)	175,7 ± 115,6	71 ± 20,8	**<0,001**
GGT(U/l)	248,8 ± 219	38,5 ± 6,7	**<0,001**
T. biliribin(mg/dl)	2 ± 2,6	0,7 ± 0,2	**0,004**
D. bilirubin(mg/dl)	0,9 ± 1,2	0,1 ± 0,08	**0,005**
LDH(U/l)	327,2 ± 97,2	194,3 ± 41,7	**<0,001**

* Değerler median-minimum-maximum olarak gösterildi.

Hasta grubumuzun AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, direk bilirubin ve LDH değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Tablo 11. Hasta başvurusu ve kontrol grubuna ait koagülasyon ile ilgili parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
Fibrinojen(mg/dl)	468,9 ± 84,4	331 ± 58,6	**0,013**
D-dimer(ng/ml)	873,4 ± 629,1	153 ± 56,8	**<0,001**
INR	1,1 ± 0,19	1 ± 0,07	**<0,001**

Hasta grubumuzun fibrinojen, D-dimer ve INR değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Tablo 12. Hasta başvurusu ve kontrol grubuna ait biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
Amilaz(U/l)	852 ± 491	69,2 ± 22,1	**<0,001**
Lipaz(U/l)	666,2 ± 542,7	17,2 ± 13,9	**<0,001**
Glikoz(mg/dl)	103,7 ± 29,7	91,7 ± 8,4	0,062
Üre(mg/dl)	26,7 ± 20,8	30,6 ± 15,4	0,463
Kreatin(mg/dl)	0,97 ± 0,39	1 ± 0,2	0,552
Albumin(g/dl)	3,5 ± 0,4	4,3 ± 0,27	**<0,001**
Kalsyum(mg/dl)	8,5 ± 0,6	9,8 ± 0,5	**<0,001**
CK(U/l)	175,2 ± 58,4	104,2 ± 56,2	0,195
Trigliserit(mg/dl)	*Median=94 (36 – 1967)	*Median=94 (53 – 275)	0,329
LDL(mg/dl)	102,3 ± 45,1	112,8 ± 28,2	0,347
CA 19-9(U/ml)	*Median=24,7 (1,99 – 657)	*Median=10,7 (2,6 – 32)	0,108
CRP(mg/l)	8,6 ± 7,42	0,45 ± 0,37	**<0,001**
HOMA-IR	3,3 ± 2,7	2,6 ± 1	0,296

* Değerler median-minimum-maximum olarak gösterildi.

Hasta grubumuzun amilaz, lipaz, CRP değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken, kontrol grubumuzdaki hastaların kalsyum ve albumin değerleri hasta grubumuzdaki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Tüm olguların Homoeostasis model assesment (HOMA-IR) skoru ile insülin direnci değerlendirildi. Hasta grubu HOMA değeri (3,3 ± 2,7) ile kontrol HOMA değeri (2,6 ± 1) arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,296).

Tablo 13. Hasta başvurusu ve kontrol grubuna ait insülin, leptin ve adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		
Değişken	Median (min-max)	Mean±SD	Median min-max	Mean±SD	p
İnsülin (mU/ml)	7,76 (1,65 – 31)	11,5 ± 8,5	10,7 (0,25 – 20,8)	11,6 ± 4,3	0,557
Leptin (ng/ml)	6 (1,54 – 85)	17,4 ± 24,4	3,94 (1,58 – 50,9)	12,5 ± 13,9	0,339
Adiponektin (ng/ml)	9990 (210 – 39900)	13550 ± 12213	17280 (210 – 37020)	15144 ± 9865	0,604

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında insülin, leptin ve adiponektin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık yoktu.

Kontrol grubuna ait verilerin birbirleri ile olan korelasyonları

Serum insülini ile BMI (p=0,022, r=0,466), beyaz küre (p=0,022, r=0,466), trombosit (p=0,039, r=0,424), trigliserit (p=0,031, r=0,442) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı.

Leptin ile yaş (p=0,01, r=0,617), BMI (p<0,001, r= 0,686), hemoglobin (p=0,02, r=-0,598), RDW (p=0,02, r=0,597), CRP (p=0,021, r=0,468), sedim (p<0,001, r=0,702), HOMA (p=0,039, r= 0,425), fibrinojen (p=0,02, r=0,470) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı.

Adiponektin ile BMI (p=0,014, r= -0,495), HOMA (p=0,032, r= -0,439), ALP (p=0,019, r=0,504) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı.

Amilaz ile hiçbir parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

Lipaz ile CA19-9 (p=0,012, r=0,504) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı.

Hasta grubuna ait verileri birbirleri ile olan korelasyonları

İnsülin ile adiponektin (p=0,034, r=0,434), BMI (p=0,018, r=0,477) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı.

Leptin ile BMI (p=0,007, r=0,533), MPV (p=0,038, r= 0,425), AST (p= 0,031, r=0,441), ALT (p= 0,039, r= 0,423), trigliserit (p=0,426, r= -0,453), D-dimer (p=0,019, r= 0,579) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı.

Adiponektin ile insülin (p=0,034, r=0,433), AST (p=0,016, r=0,488), ALT (p=0,425, r=0,457), total bilirubin (p=0,04, r=0,422), direk bilirubin (p=0,034, r=0,434), kreatin (p= 0,005, r=0,555) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı.

Amilaz ile total bilirubin (p=0,049, r=0,407), direk bilirubin (p= 0,011, r=0,507) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı.

Lipaz ile fibrinojen (p=0,005, r=0,660) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı.

Tablo 14. Hasta başvurusu ve kontrol grubuna ait hemogram değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Hasta			**Kontrol**		
	Kadın (n=16)	**Erkek (n=8)**	**p**	**Kadın (n=15)**	**Erkek (n=9)**	**p**
Hemoglobin (gr/dl)	11,7 ± 1,68	13,7 ± 1,2	0,06	12,9 ± 1,3	15,3 ± 1	**<0,001**
MCV(fl)	83 ± 7,1	90,6 ± 4,1	**0,012**	84,6 ± 8,2	89,8 ± 3,1	0,088
RDW(%)	14,5 ± 2,1	13,9 ± 0,7	0,457	15,7 ± 5	12,9 ± 0,3	0,104
MPV(fl)	9 ± 1,45	7,7 ± 0,8	**0,024**	7,6 ± 0,7	7,58 ± 0,81	0,804
Beyaz küre (/mm^3)	11931 ± 5838	14412 ± 3559	0,821	6433 ± 1800	7277 ± 1106	0,219
Trombosit (/mm^3)	209375 ± 50183	256500 ± 67665	0,066	270000 ± 52000	283222 ± 47583	0,149
Sedimantasyon(mm/h)	41,3 ± 22,6	31 ± 18,7	0,279	23,6 ± 14	14 ± 7,5	**0,022**

Hasta grubumuzda MCV değeri erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken, MPV değeri kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Kontrol grubumuzda ise hemoglobin değeri erkeklerde istatistiksel olarak

anlamlı düzeyde olarak daha yüksek iken, sedimantasyon değeri kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Tablo 15. Hasta başvurusu ve kontrol grubuna ait karaciğer fonksiyon testleri değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Hasta			Kontrol		
	Kadın (n=16)	**Erkek (n=8)**	**p**	**Kadın (n=15)**	**Erkek (n=9)**	**p**
AST (U/l)	*Median=125 (14 – 600)	*Median=33 (18 – 227)	0,06	19,3 ± 3,2	23 ± 4	0,153
ALT (U/l)	*Median=124 (24 – 321)	*Median=33 (13 – 321)	0,139	15,1 ± 4,9	22,5 ± 9	0,146
ALP (U/l)	186,2 ± 101	154,6 ± 147	0,540	69,6 ± 20,9	73,3 ± 21,6	0,681
GGT (U/l)	*Median=220 (18 – 516)	*Median=130 (21 – 1011)	0,987	*Median=17 (12 – 61)	*Median=19 (13 – 91)	0,075
T. biliribin (mg/dl)	*Median=0,9 (0,39–7,74)	*Median=1,2 (0,3 – 3,6)	0,364	0,6 ± 0,2	0,81 ± 0,33	0,227
D.bilirubin (mg/dl)	*Median=0,29 (0,07–5,01)	*Median=0,39 (0,08–1,79)	0,304	0,1 ± 0,04	0,17 ± 0,11	0,154
LDH (U/l)	363,4 ± 97,2	254,8 ± 46,2	**0,007**	191,3 ± 34,8	199,4 ± 53	0,655

* Değerler median-minimum-maximum olarak gösterildi.

Tablo 16. Hasta başvurusu ve kontrol grubuna ait koagülasyon ile ilgili parametrelerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Hasta			Kontrol		
	Kadın (n=16)	**Erkek (n=8)**	**p**	**Kadın (n=15)**	**Erkek (n=9)**	**p**
Fibrinojen (mg/dl)	506,6 ± 50,8	406 ± 95,7	**0,015**	340,9 ± 44	315,4 ± 76	0,313
D-dimer (ng/ml)	*Median=845 (418 – 2391)	*Median=522 (175 – 2137)	0,504	142,9 ± 39	171,1 ± 76	0,255
INR	1,12 ± 0,23	1,1 ± 0,07	0,890	1 ± 0,04	1,2 ± 0,11	0,514

* Değerler median-minimum-maximum olarak gösterildi.

Hasta grubunda fibrinojen düzeyi kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Kontrol grubunda bu koagülasyon parametreleri arasında cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 17. Hasta başvurusu ve kontrol grubuna ait biyokimyasal parametrelerin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Hasta			Kontrol		
	Kadın (n=16)	**Erkek (n=8)**	**p**	**Kadın (n=15)**	**Erkek (n=9)**	**p**
Amilaz (U/l)	911,3 ± 415	734 ± 630,7	0,418	158,8 ± 19,4	75,8 ± 26	0,293
Lipaz (U/l)	770,9 ± 623	556,7 ± 245	0,187	72,4 ± 16,8	16,3 ± 7,5	0,809
Glikoz (mg/dl)	103,8 ± 29,2	103,7 ± 32,7	0,996	91,5 ± 7,3	92,1 ± 10,3	0,875
Üre (mg/dl)	25,8 ± 24	28,5 ± 12,4	0,778	31 ± 19,4	30 ± 4,1	0,874
Kreatin (mg/dl)	0,95 ± 0,45	1 ± 0,2	0,714	0,9 ± 0,3	1,1 ± 0,17	0,075
Albumin (g/dl)	3,3 ± 0,5	3,7 ± 0,3	0,071	4,2 ± 0,27	4,3 ± 0,2	0,416
Kalsyum (mg/dl)	8,2 ± 0,57	8,9 ± 0,4	**0,008**	9,6 ± 0,4	10 ± 0,5	0,165
CK (U/l)	*Median=58,5 (16 – 779)	*Median=93,5 (17 – 1073)	0,383	82 ± 31,6	141 ± 25	**0,009**
Trigliserit (mg/dl)	*Median=94 (36 – 824)	*Median=90,5 (38 – 1967)	0,350	125,4 ± 65,2	110,3 ± 60	0,579
LDL (mg/dl)	109 ± 50	88,1 ± 26,9	0,324	111,8 ± 30,8	114,4 ± 25,1	0,884
CA 19-9 (U/ml)	*Median=22,3 (1,9 – 657)	*Median=25,2 (12,8 – 43,1)	0,419	15,8 ± 8,5	8,7 ± 4,9	**0,035**
CRP (mg/l)	*Median=8,35 (0,9 – 21,8)	*Median=7,2 (1 – 23)	0,453	*Median=0,49 (0,1 – 1,30)	*Median=0,19 (0,13 – 1,7)	0,617

* Değerler median-minimum-maximum olarak gösterildi.

Hasta grubumuzda kadınlarda kalsyum seviyesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Amilaz, lipaz, glikoz, üre, kreatin, albumin, kalsyum, CK, trigliserit, LDL, CA 19-9 ve CRP düzeyleri arasında cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Tablo 18. Hasta başvurusu ve kontrol grubuna ait insülin, leptin ve adiponektin değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Hasta			Kontrol		
	Kadın (n=16)	**Erkek (n=8)**	**p**	**Kadın (n=15)**	**Erkek (n=9)**	**p**
İnsülin (mU/ml)	11,8 ± 8,1	10,9 ± 9,8	0,802	12,6 ± 4,2	10 ± 4	0,160
Leptin (ng/ml)	*Median=10,2 (3,24 – 85)	*Median=3 (1,7 – 14,4)	0,068	18,8 ± 14,3	1,9 ± 0,35	**0,002**
Adiponektin (ng/ml)	13656 ± 12006	13338 ± 10206	0,949	13241 ± 9063	18316 ± 10859	0,239
HOMA-IR	3,5 ± 2,9	2,7 ± 2,3	0,525	2,8 ± 0,99	2,4 ± 1,2	0,274

* Değerler median-minimum-maximum olarak gösterildi.

Hasta grubumuzda insülin, leptin, adiponektin ve HOMA değerlerinde cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok iken, kontrol grubumuzda kadınlarda leptin değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Tablo 19. Hasta başvurusu ve hastanın orali açılıncaya ait hemogram değerlerinin karşılaştırılması

	Başvuru	Oral açılınca	p
Hemoglobin(gr/dl)	12,3 ± 1,8	12,7 ± 1,5	0,599
MCV(fl)	85,5 ± 7,2	83,8 ± 12,8	0,307
RDW(%)	14,3 ± 1,7	14,7 ± 3	0,318
MPV(fl)	8,6 ± 1,4	8,5 ± 1,2	0,649
Beyaz Küre(/mm^3)	11758 ± 5113	8433 ± 4291	**<0,001**
Trombosit(/mm^3)	225083 ± 59578	235591 ± 58356	0,307
Sedimantasyon(mm/h)	37.8 ± 21.5	47,4 ± 39,9	0,120

Hasta grubumuzda beyaz küre değeri oralin açılacağı günkü değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Tablo 20. Hasta başvurusu ve hastanın orali açılıncaya ait karaciğer fonksiyon testleri değerlerinin karşılaştırılması

	Başvuru	Orali açılınca	p
AST (U/I)	*Median=91 (18 – 321)	*Median=36 (18 – 113)	**<0,001**
ALT (U/I)	*Median=96,5 (13 – 600)	*Median=38 (12 – 210)	**0,003**
ALP (U/I)	175,7 ± 115,6	143,5 ± 79,1	0,121
GGT (U/I)	*Median=188 (18 – 1011)	*Median=137,5 (9 – 788)	**0,039**
T. biliribin (mg/dl)	2 ± 2,6	0,9 ± 0,5	**0,01**
D. bilirubin (mg/dl)	*Median=0,32 (0,07 – 5,01)	*Median=0,19 (0,08 – 1,68)	**0,017**
LDH(U/I)	327,2 ± 97,2	284,7 ± 112,6	0,126

* Değerler median-minimum-maximum olarak gösterildi.

Hasta grubumuzda AST, ALT, GGT, total bilirubin ve direk bilirubin değerleri oralin açılacağı günkü değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Tablo 21. Hasta başvurusu ve hastanın orali açılıncaya ait koagülasyon ile ilgili parametrelerinin karşılaştırılması

	Başvuru	Orali açılınca	p
Fibrinojen(mg/dl)	468,9 ± 84,4	529,8 ± 103,7	0,296
D-dimer(ng/ml)	873,4 ± 629,1	1045 ± 863	0,639
INR	1,1 ± 0,19	1,07 ± 0,13	0,334

Hasta grubumuzda fibrinojen, D-dimer, INR değerlerinde oralin açılacağı günkü değerlerine göre istatisliksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Tablo 22. Hasta başvurusu ve hastanın orali açılıncaya ait biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Başvuru	Orali açılınca	p
Amilaz (U/l)	852 ± 491	94,6 ± 29,7	**<0,001**
Lipaz (U/l)	*Median=625 (69 – 2276)	*Median=69,5 (9 – 639)	**<0,001**
Glikoz (mg/dl)	103,7 ± 29,7	109 ± 46,2	0,470
Üre (mg/dl)	26,7 ± 20,8	20,5 ± 15,6	**0,003**
Kreatin (mg/dl)	0,97 ± 0,39	0,9 ± 0,3	0,220
Albumin (g/dl)	3,5 ± 0,4	3,4 ± 0,4	0,891
Kalsyum (mg/dl)	8,5 ± 0,6	8,8 ± 0,6	**0,002**
CK (U/l)	175,2 ± 58,4	97 ± 82,8	0,161
Trigliserit (mg/dl)	*Median=94 (36 – 1967)	*Median=104 (32 – 1622)	0,562
LDL (mg/dl)	102,3 ± 45,1	133,4 ± 106,4	**0,029**
CA 19-9 (U/ml)	*Median=24,7 (1,99 – 657)	*Median=20,2 (1,8 – 66,7)	0,193
CRP (mg/l)	*Median=10,7 (0,9 – 23)	*Median=2,55 (0,30 – 25,5)	0,088
HOMA-IR	3,3 ± 2,7	3,3 ± 3,2	0,995

* Değerler median-minimum-maximum olarak gösterildi.

Hasta grubumuzda amilaz, lipaz ve üre değerleri oralin açılacağı günkü değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, kalsyum ve LDL değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü.

Hasta grubundaki HOMA değeri (3,3 ± 2,7) ile hastanın orali açılıncaki HOMA değeri (3,3 ± 3,2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p=0,995).

Tablo 23. Hasta başvurusu ve hastanın orali açılıncaya ait insülin, leptin ve adiponektin değerlerinin karşılaştırılması

	Başvuru		Orali açılınca		
Değişken	Median min-max	Mean±SD	Median min-max	Mean±SD	p
İnsülin (mU/ml)	8,1 (1,65 – 31)	11,5 ± 8,5	7,11 (1,7 – 32)	9,4 ± 1,9	0,995
Leptin (ng/ml)	6 (1,54 ± 85)	17,4 ± 24,4	6,96 (1,54 – 47)	11,4 ± 2,3	0,094
Adiponektin (ng/ml)	12360 (210 – 39900)	13550 ± 12213	19395 (4290-56190)	21611 ± 2808	**0,015**

Hasta grubumuzda adiponektin düzeyi oralin açılacağı günkü düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken, insülin ve leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Tablo 24. Hasta başvurusu ve kontrol grubu HOMA 2,5 altı ve 2,5 üstü olarak sınıflandırıldığında hemogram değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta başvurusu			**Kontrol**		
	HOMA 2,5 altı (n=13)	**HOMA 2,5 üstü (n=11)**	**p**	**HOMA 2,5 altı (n=12)**	**HOMA 2,5 üstü (n=12)**	**p**
Hemoglobin(gr/dl)	12,5 ± 2,2	12,2 ± 1,28	0,751	14,2 ± 1,4	13,5 ± 1,9	0,514
MCV(fl)	85,2 ± 5,9	86 ± 8,81	0,795	87,2 ± 5,3	86 ± 8,8	0,237
RDW(%)	14,5 ± 2	14,1 ± 1,5	0,643	13,5 ± 0,7	15,8 ± 5,77	0,220
MPV(fl)	8 ± 1,26	9,25 ± 1,38	**0,04**	7,55 ± 0,93	7,73 ± 0,61	0,511
Beyaz küre (/mm^3)	11207 ± 5273	12409 ± 5091	0,578	6041 ± 1358	7458 ± 1561	**0,027**
Trombosit (/mm^3)	229461 ± 58770	219909 ± 62962	0,705	233083 ± 34352	283166 ± 55472	**0,014**
Sedim (mm/h)	41,2 ± 23,4	33,9 ± 19,4	0,719	16,3 ± 14	19,8 ± 15,6	0,692

Hasta grubumuzda HOMA 2,5 üstü olan grupta MPV değeri, HOMA 2,5 altı olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Tablo 25. Hasta başvurusu ve kontrol grubu HOMA 2,5 altı ve 2,5 üstü olarak sınıflandırıldığında karaciğer fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

	Hasta başvurusu			Kontrol		
	HOMA 2,5 altı (n=13)	HOMA 2,5 üstü (n=11)	p	HOMA 2,5 altı (n=12)	HOMA 2,5 üstü (n=12)	p
AST (U/l)	120,6 ± 104,7	124,2 ± 93,1	0,852	20,3 ± 3	20,8 ± 4,6	0,779
ALT (U/l)	*Median=162 (13 – 600)	*Median=108 (14 – 360)	0,929	16,7 ± 4,5	18,5 ± 9,6	0,560
ALP (U/l)	170,6 ± 112,4	181,7 ± 124,6	0,821	71,2 ± 25,8	70,7 ± 15,4	0,692
GGT (U/l)	179,1 ± 123,8	313,7 ± 284,9	0,137	22,4 ± 13,6	30,5 ± 24	0,336
T. biliribin (mg/dl)	*Median=1,3 (0,3 – 6,8)	*Median=1,92 (0,09 – 7,74)	0,796	0,7 ± 0,24	0,73 ± 0,32	0,460
D.bilirubin (mg/dl)	*Median=0,8 (0,38 – 3,02)	*Median=0,965 (0,07 – 5,01)	0,866	0,15 ± 0,1	0,13 ± 0,05	0,743
LDH (U/l)	322,6 ± 95,9	332,7 ± 104,2	0,807	199,9 ± 49	188,8 ± 33,6	0,838

* Değerler median-minimum-maximum olarak gösterildi.

Hasta grubu ve kontrol grubu HOMA 2,5 üstü ve 2,5 altı olarak ayrıldığında karaciğer fonksiyon testlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Tablo 26. Hasta başvurusu ve kontrol grubu HOMA 2,5 altı ve 2,5 üstü olarak sınıflandırıldığında koagülasyon ile ilgili parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta başvurusu			Kontrol		
	HOMA 2,5 altı (n=13)	HOMA 2,5 üstü (n=11)	p	HOMA 2,5 altı (n=12)	HOMA 2,5 üstü (n=12)	p
Fibrinojen (mg/dl)	460 ± 82,5	482,3 ± 93,7	0,640	332 ± 64,1	330 ± 55,4	0,826
D-dimer (ng/ml)	805 ± 390,6	926 ± 787	0,716	155,6 ± 74,8	152 ± 30,5	0,598
INR	1,13 ± 0,22	1,09 ± 0,15	0,647	1,03 ± 0,08	0,98 ± 0,05	0,111

Hasta grubu ve kontrol grubu HOMA 2,5 üstü ve 2,5 altı olarak ayrıldığında fibrinojen, D-dimer ve INR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Tablo 27. Hasta başvurusu ve kontrol grubu HOMA 2,5 altı ve 2,5 üstü olarak sınıflandırıldığında biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta başvurusu			Kontrol		
	HOMA 2,5 altı (n=13)	HOMA 2,5 üstü (n=11)	p	HOMA 2,5 altı (n=12)	HOMA 2,5 üstü (n=12)	p
Amilaz (U/l)	790,6 ± 567,9	925 ± 395,8	0,515	69,8 ± 28	68,7 ± 15,4	0,906
Lipaz (U/l)	586,6 ± 567,3	760,2 ± 522,6	0,447	17,2 ± 13,2	17,2 ± 14,7	0,890
Glikoz (mg/dl)	91,2 ± 23,1	118,6 ± 30,6	**0,021**	87,3 ± 5,48	96,1 ± 8,69	**0,007**
Üre (mg/dl)	*Median=26 (7 – 113)	*Median=22 (15 – 53)	0,943	32 ± 19,5	29,2 ± 10,5	0,647
Kreatin (mg/dl)	0,96 ± 0,49	0,97 ± 0,27	0,966	1,09 ± 0,31	0,97 ± 0,22	0,407
Albumin (g/dl)	3,46 ± 0,62	3,55 ± 0,31	0,658	4,3 ± 0,36	4,3 ± 0,16	0,718
Kalsyum (mg/dl)	8,54 ± 0,69	8,49 ± 0,54	0,883	9,83 ± 0,57	9,79 ± 0,51	0,901
CK (U/l)	*Median=333 (16 – 1073)	*Median=62 (17 – 370)	0,240	98 ± 54,9	110,4 ± 59,3	0,593
Trigliserit (mg/dl)	*Median=232 (38 – 1672)	*Median=143 (36 – 824)	0,524	96,5 ± 33,1	142,9 ± 76,7	0,089
LDL (mg/dl)	107,4 ± 56,3	96,3 ± 28,1	0,578	109,6 ± 28,8	116 ± 28,5	0,829
CA 19-9 (U/ml)	*Median=84 (12,8 – 657)	*Median=25 (1,9 – 82,8)	0,274	11,7 ± 8,66	14,6 ± 7,55	0,547
CRP (mg/l)	*Median=8,7 (1,6 – 21,3)	*Median=7,1 (0,9 – 23)	0,383	0,44 ± 0,4	0,46 ± 0,33	0,992

* Değerler median-minimum-maximum olarak gösterildi.

Hasta ve kontrol grubumuzda glikoz değeri HOMA 2,5 üstü olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Tablo 28. Hasta başvurusu ve kontrol grubu HOMA 2,5 altı ve 2,5 üstü olarak sınıflandırıldığında insülin, leptin ve adiponektin değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta başvurusu			Kontrol		
	HOMA 2,5 altı (n=13)	**HOMA 2,5 üstü (n=11)**	**p**	**HOMA 2,5 altı (n=12)**	**HOMA 2,5 üstü (n=12)**	**p**
İnsülin (mU/ml)	4,87 ± 2,18	19,4 ± 5,94	**<0,001**	8,12 ± 1,9	15,2 ± 2,75	**<0,001**
Leptin (ng/ml)	*Median=11 (1,54–81,2)	*Median=24 (1,5 – 85)	0,058	*Median=7 (1,5 – 33,2)	*Median=14 (1,7 – 50,9)	**0,041**
Adiponektin (ng/ml)	10463 ± 9918	17198 ± 12005	0,146	19122 ± 9303	11166 ± 9077	**0,046**

* Değerler median-minimum-maximum olarak gösterildi.

Hasta grubumuzda insülin düzeyi HOMA 2,5 üstü olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Kontrol grubumuzda ise insülin ve leptin düzeyi

HOMA 2,5 üstü olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken, adiponektin düzeyi HOMA 2,5 altı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi.

Tablo 29. Hasta başvurusu ve kontrol grubu VKİ 27 altı ve 27 üstü olarak sınıflandırıldığında hemogram değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta başvurusu			Kontrol		
	VKİ 27 altı (n=13)	**VKİ 27 üstü (n=11)**	**p**	**VKİ 27 altı (n=13)**	**VKİ 27 üstü (n=11)**	**p**
Hemoglobin (gr/dl)	12,5 ± 2,29	12,2 ± 1,14	0,751	14,6 ± 1,13	12,9 ± 1,84	**0,013**
MCV(fl)	84,3 ± 7,26	87 ± 7,26	0,390	87,8 ± 4,77	85,1 ± 9,34	0,391
RDW(%)	14,8 ± 2,15	13,7 ± 0,97	0,133	14,8 ± 5,5	14,6 ± 1,97	0,860
MPV(fl)	7,94 ± 1,22	9,40 ± 1,26	**0,009**	7,53 ± 0,8	7,77 ± 0,77	0,409
Beyaz küre (/mm^3)	10853 ± 5330	12827 ± 4871	0,358	6776 ± 1363	6718 ± 1919	0,889
Trombosit (/mm^3)	239692 ± 65737	207818 ± 48713	0,198	245692 ± 39655	272818 ± 62149	0,244
Sedim (mm/h)	34,3 ± 23,5	42 ± 19,2	0,401	14 ± 13,5	22,8 ± 15,5	0,203

Hasta grubumuzda VKİ 27 üstü olan grupta MPV değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Tablo 30. Hasta başvurusu ve kontrol grubu VKİ 27 altı ve 27 üstü olarak sınıflandırıldığında karaciğer fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

	Hasta başvurusu			Kontrol		
	VKİ 27 altı (n=13)	**VKİ 27 üstü (n=11)**	**p**	**VKİ 27 altı (n=13)**	**VKİ 27 üstü (n=11)**	**p**
AST (U/I)	109,6 ± 87	137,1 ± 110,9	0,503	21,8 ± 2,33	20 ± 5,12	0,553
ALT (U/I)	*Median=147 (13 – 600)	*Median=106 (14 – 541)	0,512	18 ± 6	17,3 ± 8,76	0,842
ALP (U/I)	188,3 ± 140,9	160,8 ± 80,6	0,573	72,2 ± 21,6	69,5 ± 20,7	0,932
GGT (U/I)	*Median=234 (21- 1011)	*Median=207 (18 – 516)	0,887	27,5 ± 22,8	25,7 ± 16,8	0,228
T. biliribin (mg/dl)	*Median=1,33 (0,3 – 5,48)	*Median=2,3 (0,6 – 7,74)	0,485	0,77 ± 0,27	0,66 ± 0,28	0,571
D.bilirubin (mg/dl)	*Median=0,67 (0,07 – 2,81)	*Median=1,1 (0,1 – 5,01)	0,329	0,16 ± 0,09	0,11 ± 0,04	0,333
LDH (U/I)	334 ± 92,6	319,1 ± 107,4	0,719	186,2 ± 49	204 ± 29,7	0,101

* Değerler median-minimum-maximum olarak gösterildi.

Hasta grubu ve kontrol grubu VKİ 27 altı ve 27 üstü olarak olarak ayrıldığında karaciğer fonksiyon testlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Tablo 31. Hasta başvurusu ve kontrol grubu VKI 27 altı ve 27 üstü olarak sınıflandırıldığında koagülasyon ile ilgili parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta başvurusu			Kontrol		
	VKİ 27 altı (n=13)	**VKİ 27 üstü (n=11)**	**p**	**VKİ 27 altı (n=13)**	**VKİ 27 üstü (n=11)**	**p**
Fibrinojen (mg/dl)	447,5 ± 91	496,4 ± 72	0,265	328,3 ± 62,9	334,9 ± 55,9	0,902
D-dimer (ng/ml)	569,7 ± 294	1109 ± 730	0,088	159,3 ± 68,1	147 ± 40,2	0,981
INR	1,08 ± 0,11	1,16 ± 0,25	0,337	1,01 ± 0,09	1 ± 0,04	0,947

Hasta grubu ve kontrol grubu VKİ 27 altı ve 27 üstü olarak olarak ayrıldığında fibrinojen, D-dimer ve INR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Tablo 32. Hasta başvurusu ve kontrol grubu VKİ 27 altı ve 27 üstü olarak sınıflandırıldığında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Hasta başvurusu			Kontrol		
	VKİ 27 altı (n=13)	**VKİ 27 üstü (n=11)**	**p**	**VKİ 27 altı (n=13)**	**VKİ 27 üstü (n=11)**	**p**
Amilaz (U/l)	748,6 ± 480,9	975 ± 496,3	0,269	77,3 ± 25,3	59,8 ± 13,2	0,052
Lipaz (U/l)	570,4 ± 457,6	779,3 ± 662,5	0,359	21,3 ± 16,3	12,4 ± 8,33	0,09
Glikoz (mg/dl)	91,3 ± 22,9	118,4 ± 31	**0,022**	88,3 ± 6,62	95,8 ± 8,76	**0,026**
Üre (mg/dl)	27,8 ± 26	25,4 ± 11,6	0,786	33,3 ± 17,9	27,4 ± 11,7	0,350
Kreatin (mg/dl)	0,98 ± 0,48	0,96 ± 0,28	0,907	1,09 ± 0,3	0,95 ± 0,23	0,334
Albumin (g/dl)	3,52 ± 0,63	3,48 ± 0,30	0,845	4,35 ± 0,35	4,27 ± 0,13	0,612
Kalsyum (mg/dl)	8,62 ± 0,69	8,4 ± 0,52	0,389	10,01 ± 0,5	9,57 ± 0,49	0,06
CK (U/l)	*Median=184 (22 – 1073)	*Median=164 (16 – 779)	0,851	100,3 ± 58,1	108,8 ± 56,3	0,715
Trigliserit (mg/dl)	*Median=252 (38 – 1967)	*Median=142 (36 – 854)	0,521	98,2 ± 33,8	145,1 ± 79,3	0,084
LDL (mg/dl)	109,4 ± 55	93,9 ± 29,8	0,435	114,5 ± 26,1	110,8 ± 31,8	0,516
CA 19-9 (U/ml)	*Median=24 (12,8 – 657)	*Median=25 (1,9 – 82,8)	0,361	11 ± 8,24	15,6 ± 7,5	0,250
CRP (mg/l)	9,05 ± 7,29	8,08 ± 7,89	0,758	0,4 ± 0,17	0,35 ± 0,29	0,311

* Değerler median-minimum-maximum olarak gösterildi.

Hasta ve kontrol grubumuzda glikoz değeri VKİ 27 üstü olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Tablo 33. Hasta başvurusu ve kontrol grubu VKİ 27 altı ve 27 üstü olarak sınıflandırıldığında insülin, leptin ve adiponektin değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta başvurusu			Kontrol		
	VKİ 27 altı (n=13)	**VKİ 27 üstü (n=11)**	**p**	**VKİ 27 altı (n=13)**	**VKİ 27 üstü (n=11)**	**p**
İnsülin (mU/ml)	6,77 ± 4,8	17,2 ± 8,66	**<0,001**	10 ± 4	13,6 ± 3,87	**0,04**
Leptin (ng/ml)	*Median=4,7 (1,54 – 17)	*Median=31 (3,24 – 85)	**0,008**	*Median=6 (1,58 – 30)	*Median=19 (3,24 – 85)	**0,007**
Adiponektin (ng/ml)	11610 ± 10996	15842 ± 11550	0,369	19303 ± 8880	10229 ± 8951	**0,021**
HOMA	1,49 ± 0,97	5,45 ± 2,57	**<0,001**	2,19 ± 0,9	3,24 ± 1,03	**0,014**

* Değerler median-minimum-maximum olarak gösterildi.

Hasta grubumuzda leptin, insülin ve HOMA değerleri VKİ 27 üstü olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Kontrol grubumuzda ise leptin, insülin ve HOMA değerleri VKİ 27 üstü olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken, adiponektin değeri VKİ 27 altı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekdi.

Hasta grubunda VKİ 27 altı ve 27 üstü olarak gruplandığında amilaz, lipaz, insülin, leptin, adiponektin değerleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyon incelendiğinde;

VKİ 27 altı olan grupta:

İnsülin ile ALP (p=0,021, r=0,631), GGT (p=0,002, r=0,773) arasında,

Leptin ile lipaz (p=<0,001, r=0,795), MCV (p=0,024, r=-0,618) arasında,

Adiponektin ile AST (p=<0,001, r=0,804) arasında,

Amilaz ile MPV (p=0,023, r=0,623), total bilirubin (p=0,019, r=0,630), direk bilirubin (p=0,009, r=0,692) arasında,

Lipaz ile leptin (p<0,001, r=0,795), CRP (p=0,048, r=-0,558), fibrinojen (p=0,024, r=0,735) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı

VKİ 27 üstü olan grupta:

İnsülin, leptin ve adiponektin ile hiçbir parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu.

Amilaz ile progress (p=0,06, r=0,769) arasında,

Lipaz ile total bilirubin (p=0,02, r=0,827), direk bilirubin (p=0,011, r=0,726), INR (p=0,04, r=0,786) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı.

Tablo 34. Hastanın orali açıldığı gün VKİ 27 altı ve 27 üstü olarak sınıflandırıldığında hemogram değerlerinin karşılaştırılması

	Hastanın oralinin açıldığı gün		
	VKİ 27 altı (n=13)	**VKİ 27 üstü (n=11)**	**p**
Hemoglobin(gr/dl)	12,7 ± 1,64	11,7 ± 1,19	0,125
MCV(fl)	80,8 ± 15,8	87,3 ± 7,23	0,226
RDW(%)	15,4 ± 3,87	13,7 ± 1,04	0,178
MPV(fl)	8 ± 1,15	9,2 ± 0,98	**0,013**
Beyaz Küre(/mm^3)	7646 ± 4286	9363 ± 4307	0,340
Trombosit(/mm^3)	257153 ± 52576	209454 ± 56210	0,043
Sedimantasyon(mm/h)	30,3 ± 17,7	67,6 ± 29,1	**<0,001**

Oralin açılacağı hasta grubumuzda MPV ve sedimantasyon değerleri VKİ 27 üstü olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti.

Tablo 35. Hastanın orali açıldığı gün VKİ 27 altı ve 27 üstü olarak sınıflandırıldığında karaciğer fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

	Hastanın oralinin açıldığı gün		
	VKİ 27 altı (n=13)	**VKİ 27 üstü (n=11)**	**p**
AST (U/l)	37 ± 26	46,7 ± 27,6	0,389
ALT (U/l)	*Median=65 (12- 210)	*Median=39 (13 – 201)	0,988
ALP (U/l)	137,6 ± 98,1	150,4 ± 52,4	0,703
GGT (U/l)	*Median=177 (9 – 788)	*Median=139 (13 – 494)	0,990
T. biliribin (mg/dl)	0,98 ± 0,73	0,79 ± 0,34	0,429
D. bilirubin (mg/dl)	*Median=0,31 (0,1 – 1,68)	*Median=0,19 (0,08 – 0,8)	0,612
LDH (U/l)	245,6 ± 76	331 ± 133,8	0,062

* Değerler median-minimum-maximum olarak gösterildi.

Oralin açılacağı hasta grubumuzda VKİ 27 altı ve 27 üstü olarak ayrıldığında karaciğer fonksiyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 36. Hastanın orali açıldığı gün VKİ 27 altı ve 27 üstü olarak sınıflandırıldığında koagülasyon ile ilgili parametrelerinin karşılaştırılması

	Hastanın oralinin açıldığı gün		
	VKİ 27 altı (n=13)	**VKİ 27 üstü (n=11)**	**p**
Fibrinojen(mg/dl)	529,8 ± 64,3	529,8 ± 141,6	1
D-dimer(ng/ml)	627,6 ± 506	1425 ± 963,2	**0,03**
INR	1,07 ± 0,13	1,06 ± 0,14	0,923

Oralin açılacağı hasta grubumuzda D-dimer değeri VKİ 27 üstü olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Tablo 37. Hastanın orali açıldığı gün VKİ 27 altı ve 27 üstü olarak sınıflandırıldığında biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Hastanın oralinin açıldığı gün		
	VKİ 27 altı (n=13)	**VKİ 27 üstü (n=11)**	**p**
Amilaz(U/l)	91,3 ± 29,2	98,5 ± 31,3	0,565
Lipaz(U/l)	*Median=122,6 (9 – 639)	*Median=95 (30 – 344)	0,589
Glikoz(mg/dl)	97,7 ± 44,3	122,4 ± 46,7	0,139
Üre(mg/dl)	23,1 ± 19,8	17,4 ± 8,5	0,387
Kreatin(mg/dl)	0,96 ± 0,39	0,89 ± 0,38	0,698
Albumin(g/dl)	3,63 ± 0,42	3,32 ± 0,32	0,062
Kalsyum(mg/dl)	9,06 ± 0,7	8,6 ± 0,48	0,08
CK(U/l)	*Median=84 (36 – 229)	*Median=84,9 (23 – 264)	0,520
Trigliserit(mg/dl)	*Median=229,6 (32 – 1622)	*Median=104 (62 – 346)	0,473
LDL(mg/dl)	157,6 ± 139,7	104,7 ± 30,5	0,232
CA 19-9(U/ml)	21,7 ± 16,4	22,1 ± 16,3	0,946
CRP(mg/l)	*Median=3,8 (0,4 – 18)	*Median=8,1 (0,3 – 25,5)	0,146

* Değerler median-minimum-maximum olarak gösterildi.

Oralin açılacağı hasta grubumuzda VKİ 27 altı ve 27 üstü olarak ayrıldığında biyokimyasal testlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 38. Hastanın orali açıldığı gün VKİ 27 altı ve 27 üstü olarak sınıflandırıldığında insülin, leptin ve adiponektin değerlerinin karşılaştırılması

	Hastanın oralinin açıldığı gün		
	VKİ 27 altı (n=13)	**VKİ 27 üstü (n=11)**	**p**
İnsülin (mU/ml)	7,07 ± 6,94	16,8 ± 9,47	**0,008**
Leptin (ng/ml)	*Median=7,1 (1,54 – 22,6)	*Median=16,7 (3,18 – 47)	**0,04**
Adiponektin (ng/ml)	19167 ± 15033	24499 ± 12130	0,356
HOMA	*Median=1,8 (0,4 – 8,4)	*Median=4,5 (1,4 – 13)	**0,01**

* Değerler median-minimum-maximum olarak gösterildi.

Oralin açılacağı hasta grubumuzda leptin, insülin ve HOMA değerleri VKİ 27 üstü olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti. Adiponektin değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Tablo 39. Hasta başvurusu ve orali açılmasından sonra VKİ 27 altı ve 27 üstü olarak sınıflandırıldığında amilaz, lipaz, insülin, leptin ve adiponektin değerlerinin karşılaştırılması

	VKİ 27 altı (n=13)			**VKİ 27 üstü (n=11)**		
	Başvuru	**Oralin açıldığı gün**	**p**	**Başvuru**	**Oralin açıldığı gün**	**p**
Amilaz (U/l)	748 ± 480	91,3 ± 29	**<0,001**	975 ± 496,3	98,5 ± 31,3	**<0,001**
Lipaz (U/l)	570 ± 457	122 ± 56,7	**0,006**	779,3 ± 632,5	133,8 ± 102,9	**0,005**
İnsülin (mU/ml)	6,7 ± 4,8	7,07 ± 6,94	0,811	17,2 ± 8,66	16,8 ± 9,47	0,314
Leptin (ng/ml)	*Median=4,7 (1,54 – 17)	*Median=7,1 (1,54 – 22,6)	0,389	*Median=31 (3,24 – 85)	*Median=16 (3,18 – 47)	**0,042**
Adiponektin (ng/ml)	11610 ± 10996	19167 ± 15033	0,071	15842 ± 11550	24499 ± 12130	0,127

* Değerler median-minimum-maximum olarak gösterildi.

VKİ 27 altı ve VKİ 27 üstü olan grupta başvuru sırasında ve orali açıldıktan sonraki değerler karşılaştırıldı.

VKİ 27 altı olan grupta; amilaz (p=<0,001), lipaz (p=0,06) değerlerinde,

VKİ 27 üstü olan grupta; amilaz (p=<0,001), lipaz (p=0,005) ve leptin (p=0,042) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda akut pankreatitli hasta grubunda hastaların orallerinin açıldığı gün adiponektin seviyelerini kabul değerlerine göre anlamlı olarak artmış olarak saptanmasına rağmen leptin, insülin, HOMA düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların adiponektin seviyelerini VKİ ve HOMA'ya göre gruplandırarak değerlendirdiğimizde ise bir farklılık saptanmamakla birlikte leptin ve insülin değerlerinde ise VKİ ve HOMA'ya göre değişkenlik gösterdiğini saptadık. Çalışamaya aldığımız hastalarda ve kontrol grubumuzda serum leptin ve insülin düzeylerinin obez ve insülin direnci olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu gördük. Adiponektin düzeyleri ise kontrol grubumuzda obez ve insülin direnci olan grupta anlamlı olarak düşük iken hasta grubumuzda adiponektinin obezite ve insülin direncinden bağımsız olarak akut pankreatit seyriyle yükseldiğini saptadık. Bunlara ek olarak çalışmamızda adiponektin seviyelerini AST, ALT, total bilirubin, direk bilirubin ile pozitif korele saptadık.

Akut pankreatitli hasta grubunda iştah hormonları olarak bilinen insülin, leptin ve adiponektinin hastalık şiddeti ile ilişkilerini değerlendiren çok az çalışma vardır. Daha önce yapılmış çalışmalarda akut pankreatitli hastalarda çeşitli sitokinler ile hastalık şiddeti arasında ilişki olduğu araştırılmış. Bu çalışmarın çoğu deney hayvanlarında yapılmış olmakla birlikte birkaç çalışmada insanlarda yapılmıştır. Duarte-Rojo ve arkadaşlarının 52 akut pankreatitli hastada yaptıkları çalışmada TNF-α, IL-6, IL-8, IL-10 ve leptin düzeyleri çalışılmış. Hastalık şiddeti ile VKİ, TNF-α, IL-8 arasında arasında ilişki bulunmasına ragmen leptin ile hastalık şiddeti arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca bu çalışmada hafif ve şiddetli pankreatit grupları arasında leptin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (175). Konturek ve arkadaşlarının ödematöz pankreatitli 15 hasta ile yaptıkları bir çalışmada akut pankreatitte serum leptin seviyeleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada serum leptin artışının nedeni olarak akut

pankreatitte pankreastaki leptin reseptörlerinin artışı ve inflame pankreasda artan leptin üretiminine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (176).

Ratlarda yapılan çalışmalarda akut pankreatit oluşturulan grupta leptin düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır. Yavuz ve arkadaşlarının deney hayvanlarında yaptıkları çalışmada leptin seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür (177). Konturek ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise cerulein ile akut pankreatit oluşturulmuş ratlarda serum leptin seviyelerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalarda akut pankreatitli ratlarda serum leptin artışının nedeni olarak, inflame dokulardan ve inflame pankreasdan leptin üretiminin artması savunulmuştur(176).

Leptinin akut pankreatit şiddeti ile olan ilişkisi konusunda literatürde çok az yayın vardır. Kerem ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 90 wistar albino sıçanı i.p (intraperitoneal) cerulein verilerek ödematöz pankreatit, i.p L-arjinine verilerek nekrotizan pankreatit oluşturulmuş. Akut pankreatitli grupta leptin seviyelerinde artış saptanmakla birlikte ödematöz pankreatit grubunda leptin seviyelerinin 48 saatlik izlemde yükseldiği, nekrotizan pankreatit grubunda ise 12. saatten sonra sabit olarak kaldığı saptanmış. Bu çalışmada yazarlar serum leptin konsatrasyonunundaki artışın nedeni olarak pankreatit seyri sırasındaki proinflamatuar sitokin salınımının azalması olabileceğini belirtmişlerdir (178). Schaffler ve arkadaşlarını 23 akut pankreatitli hastalarda adipositokin düzeylerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda leptin düzeyinin şiddetli pankreatitli hastalarda daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada ortalama serum leptin düzeyleri CRP ve Schröder radyolojik skorlama sistemi ile pozitif korele tespit edilmiştir. Diğer bir çalışmada ise 50 akut pankreatit hastasında başvuru ve 10 gün günlük leptin seviyelerindeki değişikler araştırılmış. Leptinin başvuru ve 10 gün değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamış. Buna ek olarak leptin ile hastalık şiddeti arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada leptin seviyelernin BMI ile pozitif korele olduğu bulunmuştur (179). Tukiainen ve arkadaşlarının akut pankreatitli 24 hastada yaptığı çalışmada ise ödematöz pankreatitlerde hastalığın gidişatı ile leptin düzeylerinin başlangıca göre anlamlı olarak düştüğü saptanmış. Ancak ödematöz pankreatit grup

sayısı 12 gibi düşük bir sayı idi ve nekrozitan pankreatit hastaların da anlamlı sonuç bulunmamıştır (180).

Akut pankreatitte leptinin bazı anti-inflamatuar özellikleri düşünülerek deneysel bazı çalışmalarda leptin verilmiştir. Konturek ve arkadaşları ratlara ekzojen leptin verilerek pankreastaki inflamatuar yanıtın azalttığı tespit etmişlerdir (176). Jaworek ve arkadaşları ise cerulein ile akut pankreatit oluşturulmuş sıçanlara periferal ve santral yol ile (sağ lateral cerebral ventriküle) leptin uygulamışlar. iv veya i.c.v leptin uygulaması ile pankreatik hasarın azaldığını tespit etmişlerdir (181). Warzecha ve arkadaşların yaptıkları bir çalışmada ise inferior splenik artere klemp koyarak akut pankreatit oluşturulmuş erkek wistar sıçanları kullanılmış ve ekzojen leptin 10 μg/kg ve 50 μg/kg dozlarında verilerek iyileşme süreleri araştırılmış. Leptin daha yüksek dozda verildiğinde akut pankreatitten iyileşme süreleri ve ciddi pankreatite ilerlemeleri daha düşük oranda bulunmuş. Bu çalışma sonucunda leptinin akut iskemik pankreatit seyrinde pankreatik zedelenmeyi azalttığı ve doku tamirini hızlandırdığı sonucuna varmışlardır. Bu sonucu ekzojen verilen leptinin pankreatik nötrofil infiltrasyonunu azaltması, inflamatuar sitokin olan TNF-α üretimini azaltırken anti-inflamatuar sitokin olan IL-4 üretimini arttırması, pankreastan sindirim enzimlerini özellikle amilaz salınımını doğrudan inhibe etmesi, pankreatik kan akımını ve DNA sentezini arttırması, pankreatik hücre gelişimini arttırması ve proinflamatuar sitokin olan IL-1β üretimini azaltmasına bağlı olarak pankreatik inflamasyonu azaltmasına bağlamışlardır (19).

Ekzojen verilen leptinin pankreatik inflamasyonu azaltmasının yanı sıra pankreatite bağlı gelişen bazı komplikasyonlarda da düzelmeye neden olabilmektedir. Gültekin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada cerulein ile akut pankreatit oluşturulan 32 sıçanı, kontrol grubu ile karşılaştırmışlar. Ayrıca akut pankreatit oluşturulan grubu iv leptin verilen ve iv salin verilen grup olarak ikiye ayırmışlar. Leptin verilen grupta pankreasın histopatolojik incelemesinde, salin verilen gruba göre belirgin düzelme tespit etmişlerdir. Ayrıca akut pankreatitte görülebilen akut akciğer hasarının da eksojen leptin uygulaması ile azaltabildiklerini tespit etmişlerdir. Leptin verilmesiyle akciğer hasarındaki azalmanın nedeni olarak akciğerlerdeki lökosit infiltrasyonunun, proinflamatuar sitokinlerin azalması ve

akciğerlerdeki doku MPO aktivitesindeki ve NO düzeylerindeki azalmaya bağlamışlardır (182).

Bizim çalışmamızda hasta grubumuzda leptin seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Aynı zamanda leptin seviyelerinin akut pankreatitli hastaların başvuru ve orallerinin açıldığı gün ki değerleri arasında da anlamlı farklılık yoktu. Ancak çalışmamızda serum leptin seviyelerinin insülin rezistansı olan ve obez olan grupta daha fazla olduğunu saptadık. Daha önce yapılan birçok çalışmada serum leptin seviyelerinin obezite, insülin direnci ile arttığı ve VKI ile pozitif korelasyonun olduğu bildirilmiştir (183,184). Leptin artışının nedeni olarak leptinin obeziteye karşı bir savunma mekanizması oluşturarak iştahı azaltıcı etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür (185). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına rağmen hastanın iştahını iyi hissettiği gün serum leptin değerlerinin azaldığını saptadık. Leptin, negatif feedback mekanizmayla hipotalamusa etki ederek besin alımını, iştahı baskılar ve enerji tüketimini artırır. Leptin, vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur ve santral sinir sistemine plazma seviyeleri ile orantılı olarak geçer. Leptinin ana etki mekanizması, iştah arttırıcı olarak çalışan nöropeptid Y'nin arkuat nükleustan salıverilmesini ve ekspresyonunu inhibe etmektir. Nöropeptit Y azalınca da iştah davranışı azalır. Leptin ayrıca kolesistokinine olan duyarlığı arttırırarak öğün hacmini azaltır (186). Akut pankreatitli hastaların başvuru dönemlerinde iştahsızlıklarının nedeni olarak serum leptin değerlerinde artış sorumlu tutulabilir. Daha önceki çalışmalarda hastaların orallerinin açılma kriterleri göz önüne alındığında diğerlerinden farklı olarak biz çalışmamamızda özellikle hastanın iştahını iyi hissettiği günü seçerek orallerini açtık. Ancak bu konuda daha bu metod ile yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır ve fazla vaka sayıları ile yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

Adipositlerden salınan diğer bir sitokin ise adiponektindir. Adiponektin adipositler tarafından yüksek miktarlarda salgılanan anti-inflamatuar özellikte bir proteindir. Akut pankreatit hastalarında ise adiponektin üzerine yapılmış çok fazla çalışma yoktur.

Nicholas ve arkadaşlarının 60 adet fare üzerinde yaptıkları çalışmada fareleri üç gruba ayırmışlar. Ob/ob fareler (leptin yetersiz), db/db fareler (hiperleptinemik) ve normal fareler olarak ayrılıp serum adiponektin düzeylerine bakmışlar. Adiponektin düzeylerinin hastalık şiddetini pankreas histolojisi ve proinflamatuar sitokin düzeylerini ölçerek değerlendirdiklerinde hastalığın şiddeti ile ters korele olduğunu tespit etmişlerdir. Adiponektin konsantrasyonunun hastalığın şiddetini ters orantılı olarak göstermesinden dolayı düşük adiponektin düzeylerinin, yüksek leptin düzeylerine göre hastalığın şiddetini gösterme açısından daha önemli olabileceğini ileri sürmüşlerdir (187).

Araki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada adiponektin-knockout (APN-KO) ve wild-type (WT) fareler kullanılmış. Bu fareler 2 hafta süreyle normal ve yüksek yağ içeren diyet olmak üzere iki şekilde beslenilmiş. Daha sonra intraperitoneal olarak düşük doz cerulein verilerek akut pankreatit oluşturulmuş. Sonuç olarak normal beslenen grupta APN-KO ve WT farelerde akut pankreatit gelişmezken, yüksek yağ içeren diyetle beslenenlerde APN-KO grupta akut pankreatit gelişimi gözlenmiş. APN-KO farelerde akut pankreatit gelişimine pankreasda makrofaj/nötrofil infiltrasyonunun artması ve TNF-α gibi proinflamatuar sitokin salınımının eşlik ettiğini tespit etmişlerdir. Sonuç olarak bu çalışmada adiponektinin akut pankreatitte koruyucu role sahip olduğunu tespit etmişlerdir (188).

Schaffler ve arkadaşlarının akut pankreatitli 23 hastada adipositokin düzeylerini değerlendirmişler. Adiponektin düzeyleri ile Ranson kriterleri, APACHE-II skoru, CRP düzeyi, Schöder ve Balthazar radyolojik değerlendirme sistemleri arasında bir ilişki tespit edememişlerdir (189). Ancak şiddetli pankreatit hastalarında adiponektin düzeylerinin daha düşük olma eğiliminde olduğunu belirtmişlerdir. Şiddetli pankreatitte adiponektin düzeylerinin daha düşük olma eğiliminin nedenini ise adiponektinin akut pankreatitteki inflamatuar proçes sonucu tüketilmesinden olduğunu ileri sürmektedirler.

Sharma ve arkadaşları 27 hafif ve 33 şiddetli akut pankreatitli hastada yaptıkları bir çalışmada şiddetli akut pankreatit grubunda adiponektin düzeylerinin

anlamlı olarak düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada serum adiponektin düzeyleri BMI ve organ disfonksiyonu gelişmesi arasında ters korelasyon bulunmuştur. Bunun sonucunda adiponektinin akut pankreatit şiddetini değerlendirmede kullanılabilecek bir marker olabileceğini ileri sürmüşlerdir (27). Diğer bir çalışmada ise 50 akut pankreatit hastasında başvuru ve 10 gün günlük adiponektin seviyelerindeki değişikler araştırılmış. Adiponektinin başvuru ve 10 gün değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamış. Buna ek olarak adiponektin ile hastalık şiddeti arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır (179).

Tukiainen ve arkadaşlarının akut pankreatitli 24 hastada yaptığı çalışmada ise akut pankreatitlerde hastalığın gidişatı ile adiponektin düzeylerinde başlangıca göre anlamlı bir farklılık saptanmamış. Ayrıca hastalık şiddeti ile adiponektin düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilememiş. Bunun nedeni olarak adiponektin düzeylerinin değişik faktörleden; inflamasyon durumundaki değişiklikler, akut pankreatitte görülen serbest yağ asiti artışından dolayı olduğunu ileri sürmüşlerdir (180).

Bizim çalışmamızda hasta başvuru ve kontrol grubu arasında anlamlı adiponektin düzeylerinde farklılık saptanmadı. Ayrıca kontrol grubumunda adiponektin literatür ile uyumlu olarak BMI ve HOMA ile ters korele olarak bulunurken, hasta grubumuzda adiponektin düzeylerinin BMI ve HOMA gibi faktörlerden etkilenmediğini tespit ettik. Bununla beraber hasta grubumuzda adiponektini AST, ALT, total bilirubin ve direk bilirubin ile korele olarak tespit ettik. Ayrıca hasta başvuru ve hastanın oralinin açıldığı gün değerleri incelendiğinde adiponektin seviyelerinin hastanın iştahını iyi hissederek oralini açtığı gün fazla olduğunu saptadık. Bunun nedeni olarak inflamasyonda artan TNF-α ve IL-1 gibi sitokinlerin adiponektin salınımı inhibe etmesi olarak yorumlanmıştır. Ayrıca insülin, HOMA ve VKİ ile negatif korele olan adiponektin akut inflamatuar durumlarda TNF-α ve IL-1 tarafından baskılanmaktadır. Obezite, tip-2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar gibi düşük derecede inflamasyonun eşlik ettiği bazı hastalıklarda serum adiponektin seviyeleri düşük bulunmuştur. Adiponektin seviyelerindeki düşüklüğü nedeni olarak TNF-α ve IL-1 gibi sitokinlerin adipositlerden adiponektin sentezini baskılamalarına bağlanmaktadır. Bununla birlikte romatoid artrit, inflamatuar barsak hastalıkları, SLE, alerjik astım gibi kronik inflamatuar hastalıklarda düzeyi artmış

olarak saptanmış. Ancak bu artışın nedeni tam olarak izah edilememiştir (190). Biz çalışmamızda hastanın iştahını iyi hissettiği günü seçerek hastaların orallerini açtık. Adiponektin hipotalamusun arkuat çekirdeğinde AMP-aktive protein kinaz aracılığıyla gıda alımını uyarır ve iştahı arttırır (191). Akut pankreatitli hastaların iştahlarının artma nedeni olarak serum adiponektin seviyelerindeki bu yükselme söz konusu olabilir. Ancak bu konuda henüz bu metod ile yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır ve fazla vaka sayıları ile yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

İnsülin, pankreas tarafından salgılanan bir hormon olup glikozun organlarımız, kas ve yağ dokularımız tarafından kullanılması sağlayarak sonuçta kanda glikozu düşürücü yönde etki gösterir. İnsülin düzeylerinin azalmasının iştahı artırıcı etkisi bulunmaktadır. İnsülin direnci, hedef dokuların (kas, karaciğer ve yağ dokusu) insüline olan cevabının azalmasıdır.

Saleem ve arkadaşları akut pankreatitli sıçanlarda insülin düzeylerinin araştırmışlar. Çalışmada akut pankreatitli sıçanlarda bazal ve glikoz ile uyarılmış insülin salınımının azaldığını tespit etmişlerdir. İnsülin salınımındaki azalmanın nedeni olarak beta hücre foksiyonundaki bozulmanın yanısıra pankreasda iNOS (indüklenebilir nitrik oksit) aracılıklı nitrik oksit yapımını olduğunu ileri sürmüşlerdir (192).

Abe ve arkadaşlarının pankreatik kanala sodyum taurokolat vererek akut ödematöz pankreatit oluşturulan ratlarda insülin düzeylerine ve adacık hücre morfolojisini araştırmışlar. Akut pankreatitli ratlarda bazal ve glikoz ile uyarılmış insülin düzeylerinin ve pankreastaki insülin sekrete eden hücrelerin anlamlı olarak azaldığını tespit etmişlerdir. Bu azalmanın nedeni olarak akut pankreatitte beta hücre fonksiyonunda azalmanın yanısıra GLUT-2 aracılı glikoz transportunun azalması olduğunu ileri sürmüşlerdir (193).

Drew ve arkaaşlarının yaptıkları çalışmada akut pankreatitli 20 hastanın ilk 24 saat içinde serumları çalışılmış. Hastalarda seyreden hipergliseminin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük insülin düzeyleri ve yüksek glikagon düzeyleri ile birlikte olduğu tespit edilmiştir (194). Solomon ve arkadaşları akut pankreatitli hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada başvurudan 48-72 saat, 7-

10 gün ve 18-21 gün sonra arjinin ile uyarılmış hormonal yanıtları incelemişler. Akut pankreatitin başlangıçta hiperglisemi, hiperglikagonemi ve nispi bir hipoinsulinemi ile birlikte olduğunu göstermişler. Hastalığın başlangıcında arjinin ile uyarılmış insülin salgısının bifazik fazı bozuk iken 18-21 gün arasında insülin sekresyonunun ikinci fazındaki bozulmanın devam ettiğini tespit etmişlerdir (195). Kasperska ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 16 akut pankreatitli hastada 1,2,3,5 ve 10. günlerde serum insülin düzeyleri ölçülmüş. Hastalarda serum insülini ilk 5 gün boyunca azalmakla birlikte insülin düzeylerinde 10 gün sonunda başlangıca göre anlamlı bir farklılık yoktu. İnsülin düzeylerindeki bu değişimin nedeni olarak akut pankreatitin erken döneminde aktive olan proteazlardan dolayı insülin sentezinde kullanılacak olan peptitlerin geçici azalmalarından olduğunu ileri sürmüşlerdir (196).

Ibars ve arkadaşlarının akut bilier pankreatitli pankreatitli hastalarda yaptığı bir çalışmada hafif ve şiddetli pankreatit vakalarında insülin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamış ve ayrıca hastaların 1 yıla kadar takipleri sırasında diyabet ve insülin rezistansı gelişmesi bakımından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (197). Buscher ve arkadaşlarının nekrotizan pankreatitli 20 hastada yaptıkları çalışmada hastaların 5'inde diyabet gelişmiş, 6 hastada IGT görülürken, 9 hastada da insülin rezistansı ile uyumlu kontrol grubuna göre yüksek insülin seviyeleri tespit edilmiştir (198).

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında insülin ve HOMA düzeyleri arasında anlamlı olarak bir farklılık yoktu. Yine hasta grubumuz ile oralin açılacağı günkü insülin ve HOMA değerleri arasında da bir farklılık yoktu. Bunun nedeni vakalarımızın hafif pankreatitli vakalardan seçilmesi, pankreatitte olan adiponektin, leptin düzeyi ve inflamatuar sitokinlerin değişikliklerinden olabildiğini düşünmekteyiz.

Akut pankreatit seyrinde serum leptin ve insülin düzeyleri değişiklik göstermemektedir. Akut pankreatitte adiponektin düzeyi VKİ ve HOMA skorundan bağımsız iken leptin ve insülin düzeyleri VKİ ve HOMA skorundan etkilenmektedir. Akut pankreatitin iyileşme döneminde serum adiponektin düzeyi de artış

göstermektedir. Çalışmamızda aldığımız hastaların tamamı hafif ödematöz pankreatitli hastalar idi bu nedenle adiponektinin akut pankreatit prognoz, şiddeti ile olan ilişkisini tam olarak degerlendirebilmek için değişik klinik formları ile yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Ammann D, Warshaw AL. Acute Pancreatitis: Clinical aspects and medical and surgical management. Bockus Gastroenterology. 4th ed. Philadelphia:W.B Saunders;1985.p.3993-3997.

2. Poch B. Gansauge F, Rau B. Wittel U, Gansauge S, Nüssler AK, Schoenberg M, Beger G. The role of polymorphonuclear leukocytes and oxygen-derived free radicals in experimental acute pancreatitis: Mediators of local destruction and activators of inflammation. FEBS Lett 1999;461:268-272

3. William E. Fisher, Dana K. Andersen, Richard H. Bell, Ashok K. Saluja. Pancreas. In: F. Charles Brunicardi, ed. Schwartz's Principles of Surgery. 8th ed. 2005:p.1221-1296.

4. Leach SD, Gorelick FS, Modlin JM. Acute pancreatitis at its centenary; The contribution of Reginald. Fitz Ann Surg 1990; 19: 779-786

5. Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas. İn : Sabiston DC, editor. Sabiston Textbook of Surgery 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 116-125

6. Karne S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. A lethal disaese of increasing incidence Gut 1985; 26: 724-726

7. Mora A, Perez Mateo M, Viedma JA. Activation of celluler immune response in acute pancreatitis. Gut 1997; 40: 794-797

8. Schoenberg MH, Buchler M, Gaspar M, Stinner A, Younes M. Oxygen free radicals in acute pancreatitis. Gut 1990; 31: 1138-1148

9. Nagar AB, Gorelic FS. Acute pancreatitis. Curr Opin Gastroenrerol. 2004;20: 439-443

10. Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, et al. Acute pancreatitis: substantial human and financial costs. Gut 1998;42:886-891

11. McHenry CR, Strain JW. Anatomy and Embryology of the pancreas. In: Clark O. H, editor. Textbook of Endocrine Surgery. Philedelphia: Saunders; 1997; p. 549-555

12. Funnell IC, Bornman PC, Weakley SP, et al. Obesity: an important prognostic factor in acute pancreatitis. Br J Surg. 1993;80: 484-486

13. Suazo-Barahona J, Carmona-Sanchez R, Robles-Diaz G, et al. Obesity : a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. Am J Gastroenterol. 1998; 93: 1324-1328

14. Halonen KI, Leppaniemi AK, Puolakkainen PA, et al. Severe acute pancreatitis in the rat. Scand J Gastroenterol. 2001; 36: 658-663

15. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and pleiotropic role of white adipose tissue. Br J Nutr. 2004 ;92 :347-355

16. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Endocrinol Metab. 2004; 89: 2548-2556

17. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. Eur J Endocrinol. 2003; 149: 331-335

18. Konturek PC, Jaowek J, Maniatoglou A, et al. Leptin modulates the inflammatory response in acute pancreatitis. Digestion. 2002; 65: 149-160

19. Warzecha Z, Dembinski A, Ceranowicz P, et al. Influence of leptin administration on the course of acute ischemic pancreatitis. J Physiol Pharmacol. 2002; 53: 775-790

20. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates proinflammatory responses. FASEB J. 1998; 12:57-65

21. Sweeney G. Leptin signalling. Cell Signal. 2002; 14:665-663

22. Sanchlet-Margaret V, Martin-Romero C, Santos-Alvarez J, et al. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells; mechanism of action. Clin Exp Immunol. 2003; 133:11-19

23. Winzer C, Wagner O, Festa A, et al. Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2004; 27:1721-1727

24. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. Circ J. 2004; 68:975-981

25. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. Hepatology. 2004; 40:177-84

26. Chinetti G, Zawadski C, Fruchart JC, Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPARalpha, PPARgamma, and LXR. Biochem Biophys Res Commun. 2004; 314: 151-58.

27. Sharma A, Muddana V, Lamb J, Greer J, Papachristou GI, Whitcomb DC. Low serum adiponectin levels are associated with systemic organ failure in acute pancreatitis. Pancreas. 2009 Nov;38(8):907-12.

28. Yeo CJ, Cameron JL. Acute pancreatitis. Sabiston DC, editor. Textbook of Surgery. 15th ed. W.B. Saunders Company; 1997. p. 1156-1165

29. Ranson HJL. Acute Pancreatitis. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, editors. Maingot's Abdominal Operations. 10th ed. Appleton& Lange; 1997: p. 1899-1905

30. Ünal Hilal. Akut Pankreatit. Minkari T, Ünal G, Kafadar Y, editor. Pankreas Cerrahisi. İstanbul: Logos; 1991. p. 119-137

31. Rhoads JE, Folin LS; The history of surgery of the pancreas.Surgical diseases of the pankreas, JM Howard, 1987, Lea&Febiger s.1-10

32. Yeo CJ, Cameron JL. The Pankreas. İn : Sabiston DC, editor. Sabiston Textbook of surgery. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001.p. 116-125

33. Guyton AC. Pancreas. Textbook of medical physiology. 6th ed. London: W.B. Saunders Company; 1981

34. İskender Sayek. Pankreatit. In:İskender Sayek, ed. Temel Cerrahi. 3rd ed.chapter 145,p. 1409-1419

35. Jennifer K.Carroll, Brian Herrick, Teresa Gıpson. Journal of American Family Physician, Acute Pancreatitis: Diagnosis, Prognosis, and Treatment, May 15, 2007, vol 75 / No.10.

36. DiMagno EP, Chari S. Acute pancreatitis. Acute pancreatitis. In: gastrointestinal and liver disease. Eds: Sleisenger M, Friedman LS Saunders, New York, 2002, s:551-671

37. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, et al: Gallstone pancreatitisand the effect of cholecystectomy. Mayo ClinProc 63: 466, 1988.

38. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary sludge. Ann Intern Med 130:301, 1999

39. Lopez AJ, O'Keefe, Morrissey M, et al. Ceftriaxone-induced cholithiasis. Ann Intern Med 115:712, 1991

40. Ros E, Navarro S, Bru C, et al: Occult microlithiasis in "idiopathic" acute pancreatitis: Prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. Gastroenterology 101:1701, 1991

41. Morgenroth K, Kozuschek W. Etiology of pancreatitis.In: Pancreatitits Eds: Morgenroth K, Kozuschek W. Solvey Pharm. New York 1991, s:30-33

42. Korsten MA, Haber PS, Wilson JS, et al: The effect of chronic alcohol administration on cerulein-induced pancreatitis. Int J Pancreatol 18:25, 1995.

43. Foitzik T, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, et al: Alcohol selectively impairs oxygenation of the pancreas. Arch Surg 130:357, 1995.

44. Glueck CJ, Lang J, Hamer T, et al: Severe hypertrigliceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given hypertriglyceridemic women. J Lab Clin Med 123: 18, 1994

45. Bank S. Acute pancreatitis. In: Clinical practice of Gastroenterology. Ed: Brandt LJ. Current Medicine Inc. Philadelphia, Vol:2, 1999, pp: 1159-1169

46. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3 rd: Clinical assesment of hyperlipidemic pancreatitis. AM J Gastroenterol 90:2134, 1995

47. Mithofer K, Fernandez-del Castillo C, Frick TW: Acute hypercalcemia sauses acute pancreatitis and ectopic tyripsinogen activation in the rat. Gastroenterology 109:23, 1995

48. Ward JB, Petersen OH, Jenkins SA. Et al: Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? Lancet 346: 1016, 1995

49. Lankisch PG, Droege M, Gottebleben F: Drug-induced acute pancreatitis: Incidence and severity, Gut 37: 565, 1995.

50. Elta GH. Post-ERCP complications: Prevention and management. AGA Postgraduate course syllabus. May 17-18, Orlando 2003, pp:133 – 137.

51. Aliperti G: Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gastrointest Endosc Clin North Am 6: 379, 1996.

52. Warshaw AL, Simeone JF, Schapiro RH, et al: sphincter zone in patients with chronic pancreatitis. Dig Dis Sci 30: 225, 1985.

53. Geenen JE, Hogan WJ, Doods WJ. Sfincter of Oddi. In: gastroenterologic endoscopy. Ed: Sivak M. WB Saunders Company. Philadelphia 1987, pp: 735-751

54. Madiba TE: Mokoena TR: Favurable prognosis after surgical drainage of gunshot, stab or blunt trauma of the pancreas. Br J Surg 82: 1236, 1995.

55. Degiannis E, Levy RD, Potokar T, et al: distal pancreatectomy for gunshot injuries of the distal pancreas. BR J Surg 181:249, 1995.

56. Dobrucalı A. Gebelikte gastrointestinal sistem hastalıkları. Gastroenterolojide klinik yaklaşım. Ed: Yurdakul İ, Şentürk H, Tuncer M, Göksoy E. Deomed yayıncılık, İstanbul 2004, pp:215-228

57. Reilly PM, Toung TJ, Miyachi M, et al: Hemodynamics of pancreatic ischemia in cardiogenic shock in pigs. Gastroenterolgy 113:938, 1997.

58. Khalid A, Whitcomb DC. The importance of autoimmune pancreatitis. Gastroenterology 2001; 121: 1518-1519

59. Comfort MW, Steinberg AG: Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. Gastroenterology 21: 54, 1952.

60. Grendell JH. Acute pancreatitis. Clin Persp Gastroenterol 2000; 3: 327-333.

61. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. N Eng J Med 1994; 330: 1198-1210

62. Eugene P, DİMagno and Suresh Chari. Acute pancreatitis. In: Sleisenger & Fordtrans Gastrointestinal and Liver Disease. 6th. 816-818, 1998.

63. Grady T, Saluja A, Kaiser A, et al: Pancreatic edema and intrapancreatic activation of trypsinogen during secretagogue-induced pancreatitis predeces glutathione depletion. Am J Physiol 271: 620, 1996.

64. Opie EL: The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull Johns Hopkins Hosp 12: 182, 1901.

65. Sennello JA, Fayad R, Pini M, Gove ME, Ponemone V, Cabay RJ, Siegmund B, Dinarello CA, Fantuzzi G. Interleukin-18, together with interleukin-12, induces severe acute pancreatitis in obese but not in nonobese leptin-deficient mice. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 8085-8090

66. O'Sullivan JN: Acute and chronic pancreatitis in Rochester, Minnesota, between 1940 -1969, Gastroenterology, 1972; 62: 373.

67. Bradley EL, Zeppa RB: The Pancreas in textbook of surgery D.C. Sabiston (Ed) WB Saunders Co, Igaku-Shoin 13 th Edition, 1986; 1: 1170 -1187.

68. Yılmaz U, Gören A. Yoğun bakım sorunları ve tedavileri 2th ed. 1991

69. Çalangu S, Güler K. Acil dahiliye. 1995: 335-357

70. Banerjee A, Kaul A, Bache E, Parberry A, Doran J, Nicholson M. An audit of fatal acute pankreatitis. Postgrad Med J 1995; 71:472-475.

71. Clavien PA, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. Br J Surg 1988; 76: 1234-43

72. Guercioni G, Siquini W, Senati E. Epidemiology, Classification, Etiopathogenesis, and Diagnosis of Acute Pancreatitis. Walter Siquini. Surgical Treatment of pancreatic diseases. Springer; 2009: 31 - 63

73. Reber HA. Pancreas. İn: Schwartz SI, editor. Principles of Surgery. 7th ed. New York: Graw-Hill cop; 1996. p. 1467-1501

74. Jennifer K.Carroll, Brian Herrick, Teresa Gıpson. Journal of American Family Physician, Acute Pancreatitis: Diagnosis, Prognosis, and Treatment, May 15, 2007, vol 75/ No.10.

75. Sayek I. Pankreatit. In: Sayek I, editor. Temel Cerrahi.3 th ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. p. 1414-1417

76. Taylor EW, Dunham RH, Block JH. Laparoscopic management of gallstone pancreatitis. J Laparoendosc Surg 1994; 4: 121-125

77. Kanaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE, APACHE II : A severity of disease classification system. Cri Care Med. 1985; 13: 818 – 829

78. Imre CW. Acute pancreatitis stratifying severity – How, and does it make difference? In : Controversies and Clinical Challenges in Pancreatic Disease. Grendel JH, Forsmark CE (Eds). AGA Postgraduate Course. New Orlans. 1998; 55 – 59

79. Topazian M, Gorelick FS. Acute pancreatitis. In : Textbook of Gastroenterology. Yamada T, Alpers D, Kaplowitz N (Eds). 4 th ed. Phladelphia. Lippincott Williams & Wilkins 2003: 2027 – 2053

80. McHenry CR, Strain JW. Anatomy and Embryology of the pancreas. In:Clark O. H, editor. Textbook of endocrine Surgery. Philedelphia: Saunders; 1997. p. 549-555

81. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF. Objective early identification of severe acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 1974; 61: 443-451

82. Beger HG, RAu B, MAyer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. World J Surg 1997; 21: 130-135

83. Wu XN. Current concept pathogenesis of severe acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2000; 6(1): 32-36

84. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Arch Surg 1993; 128: 586-590

85. Siegelman SS, Copeland BE, Saba GP, et al. CT of fluid collections associated with pancreatitis. Am J Roentgenol 1980; 134: 1121-1132

86. Isenmann R, Buchler M, Uhl W, et al. Pancreatic necrosis: an early finding in severe acute pancreatitis. Pancreas 1993; 8: 358-361

87. Larvin M, Chalmers AG, McMahon MJ. Dynamic contrast enhanced computed tomography: a precise technique for identifying and localizing pancreatic necrosis. Br Med J 1990; 300: 1425-1428

88. Beger HG, Bittner R, Block S, et al. Bacterial contamination of pancreatic necrosis: a prospective clinical study. Gastroenterology 1986; 91: 433-438

89. Widdison AL, Karanjia ND. Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. Br J Surg 1993; 80: 148-154

90. Isenmann R, Büchler M, Uhl W, et al. Infection of pancreatic necrosis – when does it happen ?

91. Becker WF, Pratt HS, Ganji H. Pseudocyst of the pancreas. Surg Gynecol Obstet 1968; 127: 74-77

92. Yeo CT, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A, et al. The natural history of panreatic pseudocysts documanted by computed tomography. Surg Gynecol Obstet 1990; 170: 411-417

93. Schönberg MH, Rau B, Beger HG. Diagnosis and therapy of primary pancreatic abscess. Chirurg 1995; 66: 588-596

94. DiMagno EP, Chari S Acute pancreatitis. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Ed. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. 7th Edition, 1998; volume 1; 913-941.

95. Mitchell RMS, Byrne MF, Ballie. Pancreatitis Lancet 2003; 361: 1447-1455.

96. Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: a meta – analysis. J Gastrointest Surg 1998;2: 496-503.

97. Raty S, Sand J, Pulkkien M et al. Post-ERCP pancreatitis: reduction by routine antibiotics. J Gastrointest Surg 2001;5: 339-345.

98. Helton WS. Intravenous nutrition in patients with acute pancreatitis. In: Rombeau JL, Caldwell MD, eds. Clinical nutrition: paranteral nutrition, 2nd ed Philadelphia: WB Saunders, 1993: 442-461.

99. De Beaux AC, Palmer KR, Carter DC. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis an analysis of 279 cases. Gut 1995; 37: 121-126.

100. Kalfarentzos FE, Karavias DD, Karatzas TM. Total paranteral nutrition in severe acute pancreatitis. J Am Coll Nutr 1992; 10: 156-162.

101. Grant JP, James S, Grabowski V. Total paranteral nutrition in pancreatic disease. Ann Surg 1984; 200: 627-631.

102. Russello D, Puleo S, Li Destri. Role of somatostatin and paranteral nutrition in the treatment of acute pancreatitis. Personal experience. Minerva Chir 1989; 44: 843-847.

103. Goodgame JT, Fischer JE. Paranteral nutrition in the treatment of acute pancreatitis: effect on complications and mortality. Am Surg 1977; 186: 651-658.

104. Buchman Al, Moukarzel AA, Bhuta S. Paranteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. JPEN J Paranter Enteral Nutr 1995; 19; 453-460.

105. Vu MK, Frolich M. Does jejenal feding active exocrine pancreatic secretion ?. Eur J Clin Invest 1999; 29: 1053-1059.

106. Duerksen DR, Bector S, Parry D. A comparison of the effect of elemental and immune enhanching polymeric jejunal feeding on exocrine pancreatic function. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2002; 26: 205-208.

107. Eatock FC, Brombacher GD, Steven A. Nasogastric feeding in severe acute pancreatitis may be practical and safe. Int J Pancreatol 2000; 28: 23-29

108. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. Br J Surg 1997; 84: 1665-1669.

109. Bengmark S. Bioecological Control of Disease, Especially Pancreatic Disease. Juan Iovanna • Uktam Ismailov. Pancreatology 2009; 63-75.

110. McClave SA, Grene LM, Snider HL. Comparison of the safety early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1997; 21: 14-20.

111. Pupelis G, Austrums E, Jansone A. Randomised trial of safety and efficacy of postoperative enteral feeding in patients with severe pancreatitis: preliminary erport. Eur J Surg 2000; 166: 383-387.

112. Powell JJ, Murchison JT, Fearon KC. Randomized controlled trial of the effect of early enteral nutrition on markers of inflammatory response in predicted severe acute pancreatitis. Br J Surg 2000; 87: 1357-1381.

113. Heys SD, Walker LG, Smith I. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Ann Surg 1999; 229: 467-477.

114. Konstantina Paraskeva, Costas Avgerinos and Christos Dervenis. Nutrition in the acute phase of pancreatitis: why, when, how, and how long?. J. Enrique Domínguez-Muñoz. Clinical Pancreatology; 2005: 95-102.

115. Malecka-Panas E., Gasiorowska A., Kropiwnicka A., Zlobinska A. and Drzewoski J. 2002. Endocrine pancreatic function in patients after acute pancreatitis. Hepatogastroenterology 49(48):1707-1712.

116. Boreham B. and Ammori B.J. A prospective evaluation of pancreatic exocrine function in patients with acute pancreatitis: correlation with extent of necrosis and pancreatic endocrine insufficiency. Pancreatology 2003;3(4):303–308.

117. Qader S.S., Ekelund M., Andersson R., Obermuller S., and Salehi A. 2003. Acute pancreatitis, expression of inducible nitric oxide synthase and defective insulin secretion. Cell. Tissue Res. 313(3):271–279.

118. Ahmed Guweidhi, Jörg Kleeff, Parviz M. Pour, Markus W. Büchler and Helmut Friess. Growth Factors in Pancreatic Diseases. Parviz M. Pour. Toxicology of the Pancreas 2006; 243-283.

119. Scott M. Grundy, James I. Cleeman, Stephen R.Daniels, Karen A. Donato, Robert H. Eckel, Barry A.Franklin, David J. Gordon, Ronald M. Krauss, Peter J.Savage, Sidney C. Smith, John A. Spertus, Fernando Costa.Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. Circulation. 2005;112:2735-2752.

120. Zhang Y, Proenca R, Maffei M,et al: Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994;372:425-432.

121. Özata M. Yeme Davranışı Bozuklukları. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler) İç Hastalıkları Güneş Kitapevi Ltd. Şti. Ankara 2003;(2)2442-3.

122. Considence RV. Sinha MK, Heiman ML. Serum immunoreactive leptin concentration in normal weight and obese humans. N Eng J Med 1996; 34: 292-295.

123. Ferron et al. Serum leptin concentrations in patients with anoreksia nevrosa and non-specific eating disorders correlaate with BMI bu are independent of the respective disease. Clinical Endocrinology 1997; 81: 321-329.

124. Maffei et al. Leptin levels in human and rodent; measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. Nature Medicine 1995; 1: 1155-1161.

125. Lonnqvist F et al. Over expression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects Nature Medicine 1995; 1: 950-953.

126. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. Science 1995; 269: 540-543.

127. Campfield LA et al. Recombinant mouse og protein; evience for a peripheral signal thinking adiposity and central neural nerworks. Science 1995; 269: 546-549.

128. Alikaşifoğlu A. Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde hormonların ve nörotransmitterlerin rolü. Katkı Pediatri Dergisi 2000;21(4):492-9.

129. Polou A, Serra F, Bonet ML, Pico C. Obesity: molecular basis of a multifactorial problem. Eur J Nutr 2000;39(4):127-44.

130. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB ve ark: Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. Nature Med 1998;3:575-579.

131. Ziylan Y.Z. Merkezi Sinir Sisteminde Leptin Transportu. Genel Tıp Dergisi 2003;13(2,EK).

132. Tartaglia L, Dembski M, Weng X ve ark: Identification and expression cloning of a leptin receptor. Cell 1995;83:7:1263-1271.

133. Campfield LA: Central mechanisms responsible fort the actions of OB protein (leptin) on food intake, metabolism and body energy storage. Front Horm Res 2000;26:12-20.

134. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Temel Patoloji. In: Çevresel Hastalıklar Çeviri: Prof. Dr. Çevikbaş U. 2000: 221-262.

135. Dattani MT. Tests in pediatric endocrinology and normal values. In:Brook GDC, Hindmarsh PC (Eds). Clinical pediatric endocrinology. 4th ed. London: Blackwell Science Ltd; 2001.p.467-95.

136. Dattani MT. Tests in pediatric endocrinology and normal values. Clinical pediatric endocrinology. 4th ed. London: Blackwell Science Ltd; 2001.p.467-495.

137. Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrunyk BA and Surwit RS. Role of leptin in fat regulation. Nature.1996;380:677.

138. Peter Stenvinkel. Leptin. In: Shaul G. Massry, Richard J. Glassock (ed), Textbook of Nephrology, Fourth Edition, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. 2001; 1367 - 1371.

139. Loard GM, Materese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR and Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immınusuppration. Nature; 1998; 384:897.

140. Cusin et al. Effect of sustained physiological hyperinsulinemia on hypothalamic neuropeptide-Y and NPY mRNA levels in the rat. J of Neuroendocrinology 1995; 7: 193-197.

141. Koloczynski J et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans. Diabetes 1996; 45: 699-701.

142. Haffner et al. Leptin concentrations in diabetic and nondiabetic mexican-americans. Diabetes 1996; 45: 822-824.

143. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. Trends Endocrinol Metab 2002;13:84-89.

144. Saito K, Tobe T, Minoshima S, et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). Gene 1999;229:67-73.

145. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun 1999;257:79-83.

146. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature 2003;423:762-9.

147. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. Diabetes 2002;51:2734-41.

148. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun 1999;257:79-83.

149. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, et al. Adiponectin is notaltered with exercise training despite enhanced insulin action. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002;283:E861-5.

150. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. Trends Endocrinol Metab 2002;13:84-89.

151. Brichard SM, Delporte ML, Lambert M. Adipocytokines in anorexia nervosa: A review focusing on leptin and adiponectin. Horm Metab Res 2003;35:337-42.

152. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, et al. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2002;25:1665-6.

153. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2002;13:134-41.

154. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose- specific gene dysregulated in obesity. J Biol Chem 1996;271:10697-703.

155. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med 2001;7:941-6.

156. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: Evidence for independent roles of age and sex. Diabetologia 2003;46:459-69.

157. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1930-5.

158. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1595-9.

159. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. Clin Sci (Lond) 2002;103:137-42.

160. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. Circulation 2003;107:671-4.

161. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. Lancet 2002;360:57-8.

162. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. Circulation 2001;103:1057-63.

163. Lihn AS, Ostergard T, Nyholm B, Pedersen SB, Richelsen B, Schmitz O. Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003;284:443-8.

164. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2002;25:376-80.

165. Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. Metabolism 2002;51:314-7.

166. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. Blood 2000;96:1723-32.

167. Yokota T, Meka CS, Medina KL, et al. Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins. J Clin Invest 2002;109:1303-1310.

168. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. J Clin Invest 2003;112:91-100.

169. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. J Biol Chem 2002;277:19521-9.

170. Jansson PA, Pellme F, Hammarstedt A, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. FASEB J 2003;17:1434-40.

171. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocytederived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. Horm Metab Res 2000;32:47-50.

172. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. J Biol Chem 2003;278:45021-6.

173. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte- derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. Circulation 2000;102:1296-301.

174. Matthews DR,Hosker SP,rudenski AS:Homeostazis model assesment:Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insülin concentration in man.diabetologia 1985;28:412-419.

175. Duarte-Rojo A, Lezama-Barreda A, Ramirez-Iglesias MT, et al. Is leptin related to systemic inflammatory response in acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2006;12: 4392-4396.

176. Konturek PC, Jaworek J, Maniatoglou A *et al.* Leptin modulates the inflammatory response in acute pancreatitis. Digestion 2002 ; 65 : 149 – 60.

177. Yavuz N, Unal E, Memisoglu K et al. Plasma leptin levels in rats with pancreatitis.Tohoku J Exp Med 2004 ; 204 : 243-8.

178. Mustafa Kerem, Abdulkadir Bedirli, Hatice Pasaoglu, Cigdem Unsal, Tonguc Utku Yilmaz, Ebru Ofluoglu and Tevfik Tolga Sahin. Role of Ghrelin and Leptin in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis. Digestive Diseases and Sciences. Volume 52, Number 4, 950-955.

179. Andreas Schaffler, MD, Okka Hamer, MD, Judith Dickopf. Admission Resistin Levels Predict Peripancreatic Necrosis and Clinical Severity in Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol advance online publication, 20 July 2010; doi: 10.1038 / ajg.2010.278.

180. Tukiainen E, et al. Leptin and adiponectin levels in acute pancreatitis. Pancreas. 2006;32:211-214.

181. Jaworek J, Bonio J, Leja-Szpa A, Nawrot K, Tomaszewska MR, Stachura J, Pawlik WW, Konturek SJ. Sensory nerves in central and peripheral control of pancreatic integrity by leptin and melatonin. J Physiol Pharmacol. 2002 Mar;53(1):51-74.

182. Gultekin FA, Kerem M, Tatlicioglu E, Aricioglu A, Unsal C, Bukan N. Leptin treatment ameliorates acute lung injury in rats with cerulein-induced acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2007 Jun 7;13(21):2932-8.

183. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1594-602.

184. Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:670-6.

185. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. Science. 1995 Jul 28;269(5223): 540-543.

186. Ahima RS and Osei SY. Leptin signaling. Physiology & Behavior 81: 223-241, 2004.

187. Nicholas J. Zyromski, Abhishek Mathur, Henry A. Pitt, Debao Lu, John T. Gripe, Julia J. Walker, Kyle Yancey, Terence E. Wade, and Deborah A. Swartz-Basile. A murine model of obesity implicates the adipokine milieu in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. Am *J* Physiol Gastrointest Liver Physiol 295: G552–G558, 2008.

188. Araki H, Nishihara T, Matsuda M. Adiponectin plays a protective role in caerulein-induced acute pancreatitis in mice fed a high-fat diet. Gut 57(10):1431-40 (2008).

189. Andreas Schaffler, Karin Landfried, et al. Potential of adipocytokines in predicting peripancreatic necrosis and severity in acute pancreatitis: Pilot study. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2007 Mar;22(3):326-34.

190. Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, Garvey WT. Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. Curr Opin Lipidol 2007;18:263-70.

191. Kubota N, Yano W. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. Cell Metab. 2007 Jul;6(1):55-68.

192. Qader S.S., Ekelund M., Andersson R., Obermuller S., and Salehi A. 2003. Acute pancreatitis, expression of inducible nitric oxide synthase and defective insulin secretion. Cell. Tissue Res. 313(3):271-279.

193. Abe N., Watanabe T., Ozawa S., Masaki T., Mori T., Sugiyama M. et al. 2002. Pancreatic endocrine function and glucose transporter (GLUT)-2 expression in rat acute pancreatitis. Pancreas 25(2):149-153.

194. S.I. Drew, B. Joffe, A. Vinik. The first 24 hours of acute pancreatitis. The American Journal of Medicine. Volume 64, issue 5, page 795-803.

195. Solomon SS, Duckworth WC, Jallepalli P, Bobal MA, Iyer R. The glucose intolerance of acute pancreatitis: hormonal response to arginine. Diabetes. 1980 Jan;29(1):22-6.

196. Teresa Kasperska-Czyzyk, Lise G. Heding and Bente Tronier. The serum concentration of insulin, C-peptid and proinsulin in patients with acute pancreatitis. Int J Pancreatol. 1995 Apr;17(2):167-71.

197. Ibars EP, Sánchez de Rojas EA, Quereda LA, Ramis RF, Sanjuan VM, Peris RT. Pancreatic function after acute biliary pancreatitis: Does it change?. World J Surg. 2002 Apr;26(4):479-86. Epub 2002 Feb 6.

198. H.C.J.L. Buscher, M.L. Jacobs, G.L. Ong, H. van Goor, R.F.A. Weber, H.A. Bruining. Beta-Cell Function of the Pancreas after Necrotizing Pancreatitis. Dig Surg 1999;16:496-500

7. EKLER

EK-1: T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN AYDINLATILMIŞ HASTA ONAM FORMU

.../.../...

Doktorum, çalışma kapsamında benden 1 tüp kan alınacağını ifade etti.

Çalışmada bulunmayı kabul etmem ya da etmememin tedavimde ve takibimde bir değişiklik oluşturmayacağını açıkladı. Çalışma sonucumu tarafıma bildireceğini belirtti. Çalışmada bulunmayı kendi rızamla kabul ediyorum.

AD SOYAD:

ADRES: