

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABET HASTALARINDA PANKREATİK
STEATOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER İLE PANKREASIN
ENDOKRİN VE EKZOKRİN FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tahsin Taner KARAEVREN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ethem Turgay CERİT

ANKARA
ARALIK 2024

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABET HASTALARINDA PANKREATİK
STEATOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER İLE PANKREASIN
ENDOKRİN VE EKZOKRİN FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tahsin Taner KARAEVREN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ethem Turgay CERİT

ANKARA
ARALIK 2024

KABUL ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Tahsin Taner KARAEVREN
Baba Adı	Halil
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2020/20-311-129
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tez Sınavının Tarihi	19.12.2024

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Tip 2 Diyabet Hastalarında Pankreatik Steatozu Etkileyen Faktörler ile Pankreasın Endokrin ve Ekzokrin Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI:

Tip 2 Diyabet Hastalarında Pankreatik Steatozu Etkileyen Faktörler ile Pankreasın Endokrin ve Ekzokrin Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi isimli tezini bitirmiş ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Doç. Dr. Ethem Turgay CERİT

ÜYE

Prof. Dr. M. Ayhan KARAKOÇ

ÜYE

Doç. Dr. Mehmet Muhittin YALÇIN

TEŞEKKÜR

Eğitimime olan katkılarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Yasemin Erten olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen, tecrübe ve akademik bilgisi ile bana her daim yol gösteren, çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Ethem Turgay Cerit'e

Tezimin her aşamasında değerli katkıları olan; yol göstericiliği ve ağabeyliği ile her zaman yanımda hissettiğim Uzm. Dr. Taha Enes Çetin'e

Meslektaşlarım, beraber gülüp beraber ağladığımız eş kıdemlerim; Dr. Ömer Faruk Özkan, Dr. Zeynep Yıldırım, Dr. Beyza Hilal Kından, Dr. Tuba Kapçı, Dr. Gonca Gül Gündem ve Dr. İrem Pamuk'a

Uzmanlık eğitimim süresince yanımda olan, meslektaşlarım, dostlarım Uzm. Dr. Selman Çağlayan, Uzm. Dr. Mehmet Kiracı ve Uzm. Dr. Mustafa Koç'a

Çalışmanın istatistiğini yapan ve her aşamada desteğini esirgemeyen Dr. Türker Türker'e

Tıp fakültesi tercihim yapmama vesile olan ve bu konuda her zaman desteklerini hissettiğim canım babaannem ve dedeme,

Beni yetiştiren ve bu günlere gelene kadar beni her zaman destekleyen, yanımda olan canım annem, canım babam ve canım kardeşlerime,

Tüm zorlukları birlikte aştığım, sevgisi, desteği ve anlayışıyla her zaman yanımda olan hayat arkadaşım Elif Sevde Karaevren'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Dr. Tahsin Taner KARAEVREN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLER DİZİNİ	x
ÖZET	xi
SUMMARY	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	5
2.1.1. Tanım	5
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Tanı Kriterleri ve Sınıflama	6
2.1.4. Tedavi.....	9
2.1.5. Komplikasyonlar	11
2.2. Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD)	14
2.2.1. Tanım	14
2.2.2. Epidemiyoloji	14
2.2.4. Etyoloji ve Risk Faktörleri	17
2.2.5. Tanı	17
2.2.6. Tedavi.....	22

2.2.7. Tip 2 DM ve MASLD	23
2.3. Pankeatik Steatoz	25
2.3.1. Tanım	25
2.3.2. Epidemiyoloji	25
2.3.3. Patogenez	26
2.3.4. Etyoloji ve Risk Faktörleri	29
2.3.5. Tanı	29
2.3.6. Klinik ve Komplikasyonlar	32
2.3.7. Tedavi	33
2.3.8. Steatoz Varlığının Pankreasın Endokrin ve Ekzokrin Fonksiyonlarına Etkisi	34
2.3.9 Pankreatik Steatoz ve Tip 2 Diyabetes Mellitus	37
2.3.10. Pankreatik Steatoz ve Hepatik Steatoz	38
3.GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi Hasta Dizaynı	42
3.1.1. Hasta Grubu	42
3.1.2. Kontrol Grubu	44
3.1.3. Çalışma Dizaynı	45
3.1.4. Metabolik Ve Hormonal Değerlendirme	46
3.1.5. Biyokimyasal Değerlendirme	47
3.1.6. Vücut Kompozisyonunun Değerlendirilmesi	48
3.2. İstatistiksel Analiz	48

4.BULGULAR	51
5.TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇLAR	79
7. KAYNAKÇA	82
8. EKLER	98
8.1. EK- 1 Olgu Rapor Formu	98
8.2 EK- 2 Etik Kurul Onayı.....	99
9. ÖZGEÇMİŞ.....	101

KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUC	: Eğri Altında Kalan Alan
BT	: Bilgisarlı Tomografi
DM	: Diyabetes Mellitus
ER	: Endoplazmik Retikulum
FFA	: Serbest Yağ Asitleri
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GLP 1	: Glukagon Benzeri Peptid 1
HbA1c	: Glikozile hemoglobin
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HHD	: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
HOMA IR	: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
HRI	: Hepatorenal İndeks
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MAFPD	: Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Pankreas Hastalığı
MASH	: Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatohepatit
MASLD	: Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease, Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı
MRI	: Manyetik Rezonans İnceleme
NAFPD	: Alkolsüz Yağlı Pankreas Hastalığı
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PDFF	: Proton Yoğunluk Yağ Fraksiyonu
PS	: Pankreatik Steatoz
QUS	: Kantitatif Ultrason
SVO	: Serebrovasküler Olay
TAI	: Tissue Attenuation Imaging
TG	: Trigliserid
Tip 1 DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
Tip 2 DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TSI	: Tissue Scatter Distribution Imaging
TURDEP	: Türk Diyabet Epidemiyoloji Araştırması
UDFF	: Ultrason Kaynaklı Yağ Fraksiyonu
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diyabetin Kronik Komplikasyonları	13
Tablo 2. MASLD etyolojisi ve risk faktörleri	17
Tablo 3. Hepatik Steatoz Dereceleri ve Bulguları	19
Tablo 4. Pankreatik Steatoz Etiyolojisi ve Risk Faktörler	29
Tablo 5. Pankreas Steatozunun Derecelendirilmesi ve USG bulguları	31
Tablo 6. Tip 2 DM ve Kontrol Grubunun Demografik Veriler, Vücut Analiz Ölçümleri ve Klinik Bulgular Yönünden Karşılaştırılması.....	51
Tablo 7. Tip 2 DM ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Sonuçları Yönünden Karşılaştırılması.....	52
Tablo 8. Tip 2 DM ve Kontrol Grubunun Pankreatik Steatoz, Hepatik Steatoz, Fekal Elastaz ve Ekzokrin Pankreatik Yetmezlik Derecelerinin Karşılaştırılması.	53
Tablo 9. HbA1c $\geq$ % 10 Tip 2 DM, HbA1c $<$ % 10 Tip 2 DM ve Kontrol Gruplarının Pankreatik Steatoz, Hepatik Steatoz Fekal Elastaz, Hepatik Yağ Fraksiyonu ve Pankreatik Ekzokrin Yetmezlik Derecelerinin Karşılaştırılması.	54
Tablo 10. Bütün Katılımcılarda Hepatik Steatoz, Pankreatik Steatoz, Fekal Elastaz, Hepatik Yağ Fraksiyonu ile Metabolik Parametreler Arasındaki İlişki.	56
Tablo 11. Tip 2 DM Hastalarında Hepatik Steatoz, Pankreatik Steatoz, Fekal Elastaz, Hepatik Yağ Fraksiyonu ile Metabolik Parametreler Arasındaki İlişki.	57

Tablo 12. HbA1c < % 10 Tip 2 DM Hastalarında, Hepatik Steatoz, Pankreatik Steatoz, Fekal Elastaz, Hepatik Yağ Fraksiyonu ile Metabolik Parametreler Arasındaki İlişki.	59
Tablo 13. HbA1c ≥ % 10 Tip 2 DM Hastalarında, Hepatik steatoz, Pankreatik Steatoz, Fekal Elastaz, Hepatik Yağ Fraksiyonu ile Metabolik Parametreler Arasındaki İlişki.	59
Tablo 14. Pankreatik Steatoz ve Fekal Elastaz Düşüklüğünü Öngördürecek Değişkenlerin Etkileri ve Kesim Noktası (n=126).	63
Tablo 15. Pankreatik Steatoza Etki Eden Faktörlerin Lojistik Regresyon Analiz İle Değerlendirilmesi.	64

ŞEKİLER DİZİNİ

Şekil 1. MASLD Patogenezi	16
Şekil 2. TAI Ve TSI İçeren Örnek Kantitatif Ultrason Görüntüleri	20
Şekil 3. Hepatik Yağ Fraksiyonu Ölçümlerini İçeren MRI Ve Ultrason Görüntüleri	21
Şekil 4. Normal Ve Yağlı Pankreas Histolojisi.....	27
Şekil 5. Pankreas Steatozuna Yol Açan Mekanizmalar	28
Şekil 6. Pankreatik Steatoza Ait USG Görüntüleri	31
Şekil 7. MASLD, Yağlı Pankreas Ve Obezite İlişkisi	40
Şekil 8. Yeni Tanı Tip 2 DM Hastalarında HbA1c ile Pankreatik Steatoz İlişkisi	60
Şekil 9. Hb1c ile Fekal Elastaz İlişkisi.....	61
Şekil 10. HbA1c Değerleri ile Fekal Elastaz Olguların Öngörülmesinde ROC Grafiği.	62

ÖZET

Tip 2 Diyabet Hastalarında Pankreatik Steatozu Etkileyen Faktörler ile Pankreasın Endokrin ve Ekzokrin Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Pankreatik steatoz (PS), pankreas dokusunda anormal derecede yağ birikimiyle karakterize bir durumdur. Literatürde PS'nin patofizyolojisi ve etiyojisine ilişkin birçok çalışma bulunmakla birlikte, tip 2 Diyabetes Mellitus'lu (Tip 2 DM) hastalarda hangi faktörlerin PS üzerinde daha belirgin etkiler yarattığı tam olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca, pankreatik steatozun pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonlarına etkisini inceleyen çalışmalar olsa da, tip 2 DM'li bireylerde hangi faktörlerin pankreasın spesifik işlevlerini ne ölçüde etkilediği konusunda literatürde net bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Çalışmamız, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniklerinde Ağustos 2023 - Ağustos 2024 tarihleri arasında yürütülen, tek merkezli ve prospektif bir araştırmadır. Çalışmaya, yeni tanı almış tip 2 DM'li hastalar ile yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından benzer özellikler gösteren kontrol grubu dâhil edilerek toplam 126 olgu değerlendirilmiştir. Tüm katılımcılarda açlık plazma glukozu, HbA1c, C peptid, açlık insülin, HOMA IR, trigliserid, HDL kolesterol, karaciğer fonksiyon testleri, fekal elastaz düzeyleri ölçülmüş; pankreatik ve hepatik steatoz derecelendirmeleri ile

hepatik yağ fraksiyonu düzeyleri ise kantitatif ultrasonografi teknikleri kullanılarak belirlenmiştir. Ayrıca, katılımcıların sosyodemografik ve klinik verileri kaydedilmiştir.

Tip 2 DM grubu ile kontrol grubu arasında, hepatik steatoz, fekal elastaz ve pankreatik ekzokrin yetmezlik yönünden tip 2 DM grubu aleyhine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Pankreatik steatoz derecesi ile hepatik steatoz, hepatik yağ fraksiyonu, açlık plazma glukozu, açlık insülin, C peptit, HOMA IR, AST, ALT ve GGT arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Pankreatik steatoz derecesi ile fekal elastaz arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.

Hepatik steatoz derecesi ile hepatik yağ fraksiyon düzeyi, açlık plazma glukozu, açlık insülin, HbA1c, C peptit, HOMA IR, AST, ALT, GGT ve trigliserid arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Hepatik steatoz derecesi ile fekal elastaz arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.

Fekal elastaz ile hepatik yağ fraksiyon düzeyi, açlık plazma glukozu, açlık insülin, HbA1c, C peptit, HOMA IR, AST, ALT, GGT ve trigliserid arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.

Hepatik yağ fraksiyonu ile fekal elastaz değeri arasında negatif yönde ilişki bulunmuştur. Hepatik yağ fraksiyonu % 17'nin üzerinde olduğunda fekal elastaz <200 µg/g ihtimali artmaktadır.

Hepatik yağ fraksiyonu ile fekal elastaz değeri arasında negatif yönde ilişki bulunmuştur. Hepatik yağ fraksiyonu % 17'nin üzerinde olduğunda fekal elastaz <200 µg/g ihtimali artmaktadır.

Tüm tip 2 DM hastalarında, HbA1c ile pankreatik steatoz ve hepatik steatoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ancak; HbA1c < % 10 tip 2 DM hastaları incelendiğinde; pankreatik steatoz derecesi ve hepatik steatoz derecesi ile HbA1c arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur.

Pankreatik steatoz olasılığını etkileyen bağımsız değişkenler incelendiğinde, bel çevresindeki her bir birimlik artış pankreatik steatoz riskini 1,1 kat ve vücut yağ yüzdesindeki her bir birimlik artış 1,3 kat artırmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda yetersiz glisemik kontrolün, bozulmuş lipit profilinin ve olumsuz vücut yağ analizlerinin düşük fekal elastaz seviyeleri ile ilişki olduğu gösterilmiştir. Tip 2 DM hastalarında ekzokrin pankreatik yetmezliğin bir göstergesi olarak fekal elastaz düzeyinin klinikte diyabetik hastalarda ölçülmesinin çok önemli olduğunu düşünmekteyiz. Metabolik sendromun, pankreastaki yansıması olarak gördüğümüz pankreatik steatozun ve bunun neticesinde meydana gelen

ekzokrin pankreatik yetmezliğin Tip 2 DM hastalarında rutin tarama programlarına dahil edilmesinin uygun olacağını değerlendirmekteyiz.

Anahtar kelimeler: pankreatik steatoz, ekzokrin pankreatik ekzokrin yetmezlik, hepatik steatoz, hepatik yağ fraksiyon, fekal elastaz, HbA1c



SUMMARY

Evaluation of Factors Affecting Pancreatic Steatosis and Pancreatic Endocrine and Exocrine Functions in Type 2 Diabetes Patients

Pancreatic steatosis (PS) is a condition characterized by the abnormal accumulation of fat within pancreatic tissue. While numerous studies in the literature have explored the pathophysiology and etiology of PS, the specific factors exerting more pronounced effects on PS in patients with type 2 diabetes mellitus (Type 2 DM) remain inadequately understood. Furthermore, although there are studies examining the impact of pancreatic steatosis on both endocrine and exocrine functions of the pancreas, there is no clear consensus in the literature regarding the extent to which specific factors influence pancreatic functions in individuals with type 2 DM.

Our study is a single-center, prospective research project conducted at the Gazi University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism outpatient clinics between August 2023 and August 2024. A total of 126 cases were evaluated, including newly diagnosed patients with type 2 diabetes mellitus (Type 2 DM) and a control group matched for age, sex, and body mass index (BMI). For all participants, fasting plasma glucose, HbA1c, C peptide, fasting insulin, HOMA IR, triglycerides, HDL cholesterol, liver function tests, and fecal elastase levels were

measured. Additionally, pancreatic and hepatic steatosis grades and hepatic fat fraction levels were determined using quantitative ultrasonography techniques. Sociodemographic and clinical data of the participants were also recorded.

A statistically significant difference was observed between the type 2 DM group and the control group in terms of hepatic steatosis, fecal elastase levels, and pancreatic exocrine insufficiency, with the results favoring the control group.

A positive and statistically significant correlation was identified between the degree of pancreatic steatosis and hepatic steatosis, hepatic fat fraction, fasting plasma glucose, fasting insulin, C peptide, HOMA IR, AST, ALT, and GGT levels. Conversely, a negative and statistically significant correlation was observed between the degree of pancreatic steatosis and fecal elastase levels.

A positive and statistically significant correlation was identified between the degree of hepatic steatosis and hepatic fat fraction levels, fasting plasma glucose, fasting insulin, HbA1c, C peptide, HOMA IR, AST, ALT, GGT, and triglycerides. Conversely, a negative and statistically significant correlation was observed between the degree of hepatic steatosis and fecal elastase levels.

A negative and statistically significant correlation was observed between fecal elastase levels and hepatic fat fraction, fasting plasma glucose, fasting insulin, HbA1c, C peptide, HOMA IR, AST, ALT, GGT, and triglycerides.

A negative relationship was observed between hepatic fat fraction and fecal elastase levels. When the hepatic fat fraction exceeds 17%, the likelihood of fecal elastase levels falling below 200 $\mu\text{g/g}$ increases.

A negative correlation was identified between hepatic fat fraction and fecal elastase levels. When the hepatic fat fraction exceeds 17%, the probability of fecal elastase levels being $<200 \mu\text{g/g}$ increases.

In all type 2 DM patients, no statistically significant relationship was found between HbA1c levels and pancreatic or hepatic steatosis. However, in type 2 DM patients with HbA1c $< 10\%$, a positive and statistically significant correlation was observed between the degree of pancreatic steatosis, the degree of hepatic steatosis, and HbA1c levels.

When examining the independent variables influencing the likelihood of pancreatic steatosis, each unit increase in waist circumference was found to increase the risk of pancreatic steatosis by 1.1 times, and each unit increase in body fat percentage increased the risk by 1.3 times.

In conclusion, our study demonstrated that poor glycemic control, an impaired lipid profile, and unfavorable body fat analyses are associated with low fecal elastase levels. We believe that measuring fecal elastase levels in diabetic patients as a marker of exocrine pancreatic insufficiency is of critical importance in clinical practice. Furthermore, we propose that pancreatic steatosis, which we consider a manifestation

of metabolic syndrome in the pancreas, and the resulting exocrine pancreatic insufficiency should be included in routine screening programs for patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: pancreatic steatosis, exocrine pancreatic insufficiency, hepatic steatosis, hepatic fat fraction, fecal elastase, HbA1c

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM); insülin direnci veya insülin salınımının yetersizliğinden kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize, kompleks metabolik bir hastalıktır [1]. Diyabet her yaştan, cinsiyetten ve coğrafyadan bireyleri etkileyerek küresel çapta en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Günümüzde, 20-79 yaş arasında 537 milyon kişinin diyabet tanısı aldığı tahmin edilmektedir. Endişe verici bir şekilde diyabet prevalansının 2030 yılına kadar 643 milyona, 2045 yılına kadar 783 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir [2]. Diabetes Mellitus tanısı genellikle açlık plazma glukozu, HbA1c ölçümü veya oral glukoz tolerans testi ile konulmaktadır [3].

Diyabet klasik olarak; tip 1 Diabetes Mellitus (Tip 1 DM), tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM), gestasyonel DM ve spesifik diyabet tipleri (genetik nedenler, ekzokrin pankreas bozuklukları ve ilaç gibi nedenlerden kaynaklanan) olarak birkaç kategoride sınıflandırılabilir [4]. Diyabet tedavisi; farmakolojik olmayan (örneğin kilo verme, yaşam tarzı değişiklikleri gibi), farmakolojik (örneğin oral antidiyabetikler, insülin gibi) ve bariyatrik cerrahiden oluşmaktadır [3].

Diyabetin komplikasyonları genel olarak mikrovasküler ve makrovasküler olarak ikiye ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonlar arasında nöropati, nefropati ve retinopati bulunurken; makrovasküler komplikasyonlar kardiyovasküler hastalıklar,

inme ve periferik arter hastalığından oluşur [5]. Diyabetin, metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığının (MASLD (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease)) gelişmesinde ve ilerlemesinde kritik bir rol oynadığı iyi bilinmektedir; benzer şekilde, MASLD 'nin kendisinin de diyabet için bir risk faktörü olduğu yakın zamanda kabul edilmiştir [6].

Steatoz, yağlı karaciğer hastalığının başlangıcıdır ve hepatositlerde yağ birikimi ile başlar. Non-alkolik steatoz sebepleri arasında; obezite, dislipidemi, insülin direnci, tip 2 DM, ilaçlar, metabolik hastalıklar, toksinler ve enfeksiyonlar yer alır. Tip 2 DM ile ilişkili olan non alkolik steatoz yani MASLD, ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), elastografi veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile tanı alır [7]. Tissue attenuation imaging (TAI), tissue scatter distribution imaging (TSI) ve hepatorenal indeks (HRI) gibi yeni kantitatif ultrason teknikleri hepatik steatozu ölçmek için kullanılabilir [8]. Ayrıca, hepatik steatoz tespitinde karaciğer yağ içeriğinin kantifikasyonu için, USG ile elde edilen karaciğer yağ fraksiyonu ölçümü (hepatik fat fraction), yağ içeriğini güvenilir bir şekilde ölçer ve karaciğer yağlanmasının tespitinde USG'nin tanı değerini artırır [9]. Hepatik steatozun progresyonu portal hipertansiyona, siroza ve karaciğer kanserine sebep olmaktadır [10].

Hepatik steatoza benzer şekilde, yapılan çalışmalarda diyabet olan ve olmayan hastalarda pankreas yağ içeriği karşılaştırılmış ve pankreas yağ içeriği diyabetli hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur [11].

Pankreasta yağ infiltrasyonu, pankreatik steatoz olarak adlandırılır. Pankreatik steatoz, pankreasta yağ infiltrasyonundan pankreatik inflamasyona ve pankreatik fibrozis gelişimine kadar uzanan bir hastalığı tanımlar. MASLD'e benzer biçimde; ileri yaş, obezite, tip 2 DM, metabolik sendrom ve insülin direnci pankreatik steatozun yaygın risk faktörleridir [12]. Metabolik sendromun bir veya daha fazla bileşeninin, örneğin diyabet, vücut kitle indeksinin (VKİ) ≥ 30 kg/m² olması, hipertansiyon veya hiperlipideminin varlığı, pankreatik steatoz prevalansında %37 artış ile ilişkilidir [13]. Pankreatik steatoz, USG, BT veya MRI gibi radyolojik incelemelerle teşhis edilir [12].

Pankreas, endokrin ve ekzokrin olmak üzere iki farklı bez içerir ve bu bezler tek bir organ olarak birlikte çalışır. Pankreasta yağ birikimi ile endokrin bozukluklar arasındaki ilişki kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Pankreastaki yağlanmanın insülin direnci ile pozitif, beta hücre fonksiyonu ile ise negatif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Son on yılda pankreasın ekzokrin yetmezliği üzerine çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalar diyabet ve yağlı pankreas hastalarına odaklanmış olup, tip 2 DM hastalarının %30-50'sinde yağlı pankreas ile birlikte pankreasın ekzokrin yetmezliği tespit edilmiştir. Fekal pankreatik elastaz testi, pankreasın ekzokrin fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan değerli bir testtir. Pankreatik elastaz testi, pankreasın morfolojik değişiklikleriyle iyi uyum sağladığı için standart bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır [14].

Çalışmanın Amacı: Bu çalışmanın birincil amacı, 18-80 yaş arası yeni tanı almış tip 2 DM hastalarında, yaş, vücut ağırlığı, VKİ ve vücut kompozisyonu benzer kontrol grubu ile karşılaştırılarak, pankreatik steatoz varlığını, pankreatik steatozu etkileyen faktörleri ve pankreatik steatozun pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonları üzerindeki etkisini değerlendirmektir. İkincil amaç, hasta grubunda hepatik steatoz varlığı ve derecesi ile pankreatik steatoz varlığı ve derecesi arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diabetes mellitus (DM), glukozun enerji kaynağı olarak yeterince kullanılmadığı ve uygunsuz glukoneogenez ile glikojenoliz nedeniyle aşırı glukoz üretiminin gerçekleştiği bir grup metabolik bozukluktur [4, 15]. Diyabette insülinin hedef dokularda yeterince etkili olmaması, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozuklukların ana sebebini oluşturmaktadır. Diyabette görülen kronik hiperglisemi; başta retina, böbrekler, sinir sistemi, kardiyovasküler yapı ve damarlar olmak üzere çeşitli organlarda hasar, disfonksiyon ve yetmezliğe yol açabilir [16]. Diyabetin kontrolünde akut ve kronik komplikasyonları önlemek, uzun vadede organ hasarı ve tedavi maliyetlerini azaltmak için sağlık çalışanları ve hastaların sürekli eğitimi gereklidir [17].

2.1.2. Epidemiyoloji

Diyabet insidansı son yıllarda artış göstermektedir. Dünya genelinde DM vakalarının sayısı, 1990 yılında 11.303.084 iken 2017 yılında 22.935.630'a çıkarak %102,9 artış göstermiştir. Aynı dönemde yaşa standartize edilmiş insidans hızı 100.000 kişide 234'ten 285'e yükselmiştir [18]. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre; 2019 yılında diyabet 1,6 milyon ölüme neden olarak dünyada dokuzuncu en yaygın ölüm

nedeni olmuştur. 2035'te bu sayının 592 milyona ulaşması beklenmektedir [19]. Diyabet ve ilgili sağlık sorunları, bireyler ve toplum için büyük bir ekonomik yük oluşturmaktadır. 2022'de ABD'de diyabetin yıllık maliyeti 413 milyar dolar olup, bunun 307 milyarı sağlık harcamaları, 106 milyarı ise azalan iş gücü verimliliğinden kaynaklanmaktadır. Enflasyona göre ayarlandığında, diyabetin ekonomik maliyeti 2017-2022 arasında %7, 2012-2022 arasında ise %35 artmıştır [20].

Türkiye'de ise diyabet, ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. Ulusal verilere göre 20-79 yaş aralığındaki yetişkinlerde 7 milyondan fazla diyabet hastası bulunmaktadır [17]. 1998 yılında 20 yaş üzeri 24.788 kişide yapılan Türk Diyabet Epidemiyoloji Araştırması (TURDEP-I), diyabet prevalansını %7,2 olarak rapor etmiştir [21, 22]. On iki yıl sonra yapılan TURDEP-II çalışmasında, diyabet prevalansı %13,7'e yükselmiştir. Son 12 yılda yetişkin nüfusta diyabet prevalansındaki yaklaşık %90'lık artış, diyabetin ülkemizde en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olduğunu ortaya koymaktadır [22, 23]. Ülkemizde, diyabet prevalansının 2030'da %17,5'e, 2045'te ise %19,2'ye yükselmesi öngörülmektedir [22].

2.1.3. Tanı Kriterleri ve Sınıflama

Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği klavuzuna göre DM tanısı için aşağıdaki tanı kriterleri kullanılmaktadır.

-En az 8 saatlik gece açlığından sonra açlık plazma glukozunun 126 mg/dL ve/veya üzerinde olması,

-En az 8 saatlik gece açlığından sonra 75 gram oral glukoz alımının 2.saatinde plazma glukozunun 200 mg/dL ve/veya üzerinde olması,

-Poliüri, polidipsi, polifaji gibi hiperglisemi belirtileri ile birlikte rastgele plazma glukozunun 200 mg/dL ve/veya üzerinde olması,

-HbA1c değerinin %6,5 ve/veya üzerinde olması

Diyabet tanısı, iki anormal test sonucuyla doğrulanır, ancak semptomlarla birlikte 200 mg/dL ve üzerindeki glukoz seviyesi doğrudan tanı koydurur [24].

Diyabetes Mellitus; Tip 1 Diyabetes Mellitus (tip 1 DM), Tip 2 Diyabetes Mellitus (tip 2 DM), Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), monogenik diyabet ve spesifik diyabet tipleri olarak sınıflandırılır [24].

1. Tip 1 Diyabetes Mellitus: Tüm diyabet vakalarının %5 ila %10'unu oluşturur ve genellikle çocuklar ve genç yetişkinlerde görülse de her yaşta ortaya çıkabilir. Pankreasın beta hücrelerinin otoimmünite tarafından tahrip edilmesi sonucu oluşan mutlak insülin eksikliğinden kaynaklanır [24].

2. Tip 2 Diyabetes Mellitus: Tip 2 DM poligenik kalıtıma sahiptir. Patofizyolojisinde insülin direnci, buna bağlı göreceli insülin eksikliği ve glukagon

düzensizliği yatar. Tüm diyabet vakalarının %90'ından fazlasını oluşturur. Hastalarının çoğu kilolu veya obez olup, diyabet için birden fazla risk faktörüne sahiptir. Tanı yaşı genelde 30 yaşında üzerindedir. Tip 2 DM, genellikle belirti vermediğinden yıllarca teşhis edilemez; bu nedenle, risk faktörleri olan bireylerin taranması önemlidir. Hastalarının %25'i tanı aldıklarında en az bir tane mikrovasküler komplikasyon geliştirmiştir [17, 24].

3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus: Gebelikte saptanan glukoz intoleransı GDM olarak adlandırılır ve insülin direnci ile ilişkilidir. Genetik yatkınlık rol oynar ve doğum sonrası genellikle düzelir. Tip 2 DM için önemli bir risk faktörüdür [17].

4. Monogenik Diyabetes Mellitus: Monogenik diyabet, 30 yaş altı vakaların %1-3'ünü oluşturur ve genellikle 35 yaş altındaki kişilerde görülür. Çoğu hastada üç kuşak boyunca aile öyküsü vardır [24]

5. Spesifik Diyabetes Mellitus Tipleri: Spesifik diyabetes mellitus tipleri pankreatit, kistik fibrozis, maligniteler, hemokromatoz gibi sebepleri içerir. Ayrıca, Cushing sendromu, akromegali, glukagonoma ve feokromositoma gibi endokrin bozukluklar diyabete sebep olmaktadır [24].

2.1.4. Tedavi

1. Tip 1 DM tedavisi: Tip 1 DM'li bireyler için insülin tedavisi gereklidir çünkü tip 1 DM özelliği, β hücre fonksiyonunun yok denecek kadar az veya hiç olmamasıdır. Son 40 yılda, tip 1 DM'li kişiler için günlük çoklu enjeksiyonlar veya insülin pompası ile sürekli insülin kullanımının en etkili ve güvenli tedavi olduğu kanıtlanmıştır. Diabetes Control and Complications Trial çalışması, günlük çoklu enjeksiyonlar veya sürekli deri altı insülin infüzyonu ile yapılan yoğun tedavinin HbA1c'yi düşürdüğünü ve uzun vadeli sonuçları iyileştirdiğini göstermiştir [25-27]. Farklı bir tedavi seçeneği olarak ise; başarılı pankreas naklinin, glikoz seviyelerini normale döndürebildiği ve tip 1 DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarını hafifletebildiği gösterilmiştir. Ancak, bu tedavileri alan kişiler, greft reddini ve/veya otoimmün adacık yıkımının yeniden oluşmasını önlemek için ömür boyu immünosüpresif tedaviye ihtiyaç duymaktadır [28].

2. Tip 2 DM Tedavisi: Tip 2 DM tedavisinde sağlıklı yaşam tarzı, diyabet eğitimi ve sosyal belirleyiciler önemlidir. Farmakolojik tedavi, eşlik eden hastalıklar ve tedavi hedeflerine göre belirlenmelidir. Tip 2 DM ile birlikte kardiyorenal riski yüksek olan hastalarda, tedaviye kardiyorenal riski azaltan ilaçlar eklenmelidir. Tedavi hedefleri için metformin veya kombine tedavi gibi etkili ilaçlar tercih edilmelidir. Metformin, insülin tedavisi başlandığında bile kontrendikasyon yoksa devam ettirilmelidir. Kardiyovasküler hastalığı, yüksek kardiyovasküler hastalık riski, böbrek hastalığı veya kalp yetmezliği olan tip 2 DM hastalarında; HbA1c'den

bağımsız olarak kardiyovasküler faydası kanıtlanmış SGLT 2 inhibitörü veya GLP 1 reseptör agonisti tedaviye eklenmelidir. Tip 2 DM’li yetişkinlerde, mümkünse insülin yerine GLP 1 reseptör agonisti tercih edilmelidir. Hastalarda kilo kaybı, hiperglisemi belirtileri, HbA1c ($>10\%$) veya kan şekeri (≥ 300 mg/dL) yüksekse insülin tedavisine erken başlanmalıdır. Tedavi hedeflerine ulaşamayan bireylerde, tedavi yoğunlaştırılması geciktirilmemelidir. İlaç tedavisi ve kullanımı her 3-6 ayda bir gözden geçirilmeli ve gerektiğinde ayarlanmalıdır [29].

3. Gestasyonel DM Tedavisi: Gestasyonel diyabeti önlemek için diyet, egzersiz, takviyeler gibi yaşam tarzı değişikliklerine dair çok sayıda çalışma yapılmış, ancak kesin sonuçlar alınamamıştır. Gebelik planlayan fazla kilolu ve obez kadınlara kilo vermeleri önerilmeli ve bu durum gebelik süresince de sürdürülmelidir. İlk tedavi adımı, hamile kadınlar için dengeli ve sağlıklı beslenme prensiplerini aktaracak şekilde bireysel diyetin değerlendirmesi ve danışmanlığıdır. Eğer diyet ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleriyle metabolik hedeflere ulaşılamazsa, insülin tedavisine başlanır. Bu genellikle 2 hafta içinde netleşir, ancak kan şekeri düzeylerine bağlı olarak gebeliğin ilerleyen aşamalarında da gerekli olabilir. Gestasyonel DM’li ve ciddi insülin direnci şüphesi olan hamile kadınlarda metformin kullanılabilir. Sülfonilüreler gebelikte kullanılmamalıdır. Benzer biçimde yeterli çalışma ve ilaç onayı olmadığı için GDM’li gebelerde alfa glukozidaz inhibitörleri, glitazonlar, glinidler, DPP 4 inhibitörleri ve GLP 1 analogları reçete edilmemelidir [30].

4. Monogenik Diyabet Tedavisi: MODY (Maturity Onset Diabetes of Young), monogenik diyabet, tedavisi, belirlenen genetik varyanta göre şekillendirilir. MODY için birinci basamak tedavi, insülin salgısını artıran düşük doz sülfonilüre tedavisidir. Beta hücre yetmezliğinde sülfonilüreye alternatif tedavi GLP 1 reseptör agonistidir. Sülfonilüre tedavisi ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda, tedaviye insülin veya GLP 1 reseptör agonist tedavisi eklenebilir [31].

2.1.5. Komplikasyonlar

Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarında komplikasyonlar yaygın olup, bu durum önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır [5].

2.1.5.1. Akut Komplikasyonlar

1. Diyabetik Ketoasidoz: Diyabetik ketoasidoz, sıklıkla tip 1 DM hastalarında görülen DM'nin en ciddi akut komplikasyonlarından biridir. Hastalığın tanısına yol açan ilk belirti olabilir, ancak genellikle tanı almış hastalarda gelişir. Acil müdahale gerektiren bu durum, gelişmekte olan ülkelerde %2-5 arasında mortalite oranına sahiptir [32]. Diyabetik ketoasidoz'a yol açabilen başlıca faktörler arasında enfeksiyonlar, insülin tedavi hataları, diyet hataları, alkol ve uyuşturucu kullanımı, miyokard infarktüsü, pankreatit, travma, karbonhidrat metabolizmasını bozan ilaçlar ve hastalıklar ile yeme bozuklukları yer alır [17].

2. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD): Hiperglisemi, DM'nin karakteristik bir durumudur. Akut bir olay olarak koma ve ölüm riskine yol açabilir. Özellikle yaşlı hastalarda HHD, yüksek mortalite riski (%4-6) taşır. Hiperosmolar hiperglisemik durumun temel mekanizmaları: dehidratasyon, insülin eksikliği/yetersizliği ve insülin karşıtı hormonların düzensizliğidir [33].

3.Hipoglisemi: Hipoglisemi, hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM hastalarında, yaşamın her döneminde sıkça korkulan bir akut komplikasyondur. İnsülin kullanan hastalar, yılda birkaç kez ciddi hipoglisemi yaşayabileceğinden, bu hastalar ve aileleri hipoglisemi belirtileri, korunma ve tedavi yöntemleri konusunda mutlaka eğitilmelidir. Amerikan Endokrin Cemiyeti diyabetli hastalar için hipoglisemi sınırını <70 mg/dL olarak önermektedir. Çünkü glisemi kontrolü iyi olmayan diyabetliler, 50 mg/dL'nin üzerindeki plazma glukoz düzeylerinde de semptom hissedip tedaviye ihtiyaç duyabilirler [17, 33].

2.1.5.2. Kronik Komplikasyonlar

Tablo 1. Diyabetin Kronik Komplikasyonları [34].

Makrovasküler Komplikasyonlar	
Koroner Arter Hastalığı (KAH)	Diyabet, ölüm riski açısından KAH ile eşdeğer kabul edilir. Diyabet hastalarının yaklaşık %75'inde, BT anjiyografi ile koroner arter hastalığı saptanır. Semptomsuz hastaların taranması önerilmez; ancak risk faktörleri olanlar (obezite, hipertansiyon, dislipidemi, tütün kullanımı, kronik böbrek hastalığı, aile öyküsü) yıllık taranmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.
Serebrovasküler Olay (SVO)	Diyabet, SVO riskini 2,0-5,8 kat artırır ve bu risk kadınlarda daha yüksektir. İnme riski için karotis aterosklerozu taraması hakkında kılavuz bulunmamakla birlikte, risk faktörü olan hastalarda faydalı olabilir. Önlemesinde; hipertansiyon, lipid ve glikoz kontrolü önemlidir.
Periferik Arter Hastalığı (PAH)	Diyabet hastalarının yaklaşık %29'unda görülür ve nöropati nedeniyle ağrı hissinin azalması gibi faktörlerden dolayı tanısı gözden kaçabilir. Diyabet hastalarında klodikasyo ve ülser riski daha yüksektir, bu da uzuv amputasyonu olasılığını artırır. Diyabet hastalarına bacak ağrısı ve ayak ülserasyonu sorulmalı, alt ekstremitte damar yapıları her muayenede değerlendirilmelidir. ADA, 50 yaş üstü diyabet hastalarının Ankle Brachial Index ölçümleri ile taranmasını önerir.
Mikrovasküler Komplikasyonlar	
Diyabetik Retinopati	Diyabetik retinopati, dünya genelinde görme kaybının ana nedenidir ve diyabet hastalarının %25'inden fazlasında retinopati gelişir. Çoğu hasta, ileri evrelere kadar semptom göstermez, bu nedenle tarama kritik öneme sahiptir. Diyabetik retinopatinin gelişiminde glisemik kontrol süresi ve yoğunluğu, ayrıca kontrolsüz hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi riskler rol alır, bu nedenle risk faktörlerinin kontrolü önemlidir.
Diyabetik Nefropati	Kronik böbrek hastalığı (KBH), hem Tip 1 hem de Tip 2 DM hastalarının %20-40'ında görülür. Diyabetik böbrek hastalığı, en az 3 ay boyunca azalmış glomerüler filtrasyon hızı ve/veya artmış idrar albumin atılımı ile tanımlanır. Diyabetik böbrek hastalığı, küresel ölçekte KBH'nin önemli bir nedeni ve son evre böbrek hastalığının en yaygın nedenidir. Yaşam tarzı değişiklikleri, hipergliseminin engellenmesi, kan basıncı kontrolü ve hiperlipidemi tedavisi nefropatinin önlenmesinde kritik öneme sahiptir.
Diyabetik Nöropati	Diyabet hastaları, vasküler hastalıkların yanı sıra nöropatilerden de etkilenmektedir. Görülen en yaygın iki nöropati çeşidi; distal simetrik polinöropati ve otonomik nöropatidir. Nöropatilerin önlenmesi için, kan glikoz seviyelerinin mümkün olan en erken aşamada optimize edilmesi önerilmektedir.

2.2. Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD)

2.2.1. Tanım

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD), özellikle obezite ve tip 2 DM gibi metabolik risk faktörleri ile birlikte, aşırı alkol tüketiminin (erkekler için günde ≥ 30 gram ve kadınlar için günde ≥ 20 gram) veya diğer kronik karaciğer hastalıklarının olmadığı durumlarla hepatositlerin %5'inden fazlasında steatoz bulunması olarak tanımlanır [35].

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı, dünya genelinde en yaygın kronik karaciğer hastalığıdır ve hastalık spektrumu metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (MASH), karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi durumları kapsamaktadır [36].

2.2.2. Epidemiyoloji

Son yıllarda MASLD'nin klinik ve ekonomik yükü giderek daha belirgin hale gelmiş olup, obezite ve tip 2 DM artışıyla birlikte bu yükün önümüzdeki yıllarda hızla artması beklenmektedir. Genel nüfusta MASLD'nin küresel yaygınlığının yaklaşık %25 olduğu tahmin edilmektedir. Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (MASH), genel nüfustaki yaygınlığı ise %1,5 ile %6,45 arasında değişmektedir ve MASH grubunun %41'inde karaciğer fibrozisi görülmektedir. 2013

yılından bu yana, MASH sirozu ABD'de karaciğer nakli için ikinci en yaygın neden haline gelmiştir ve önümüzdeki on yıl içinde Avrupa'da en yaygın neden olması beklenmektedir [37].

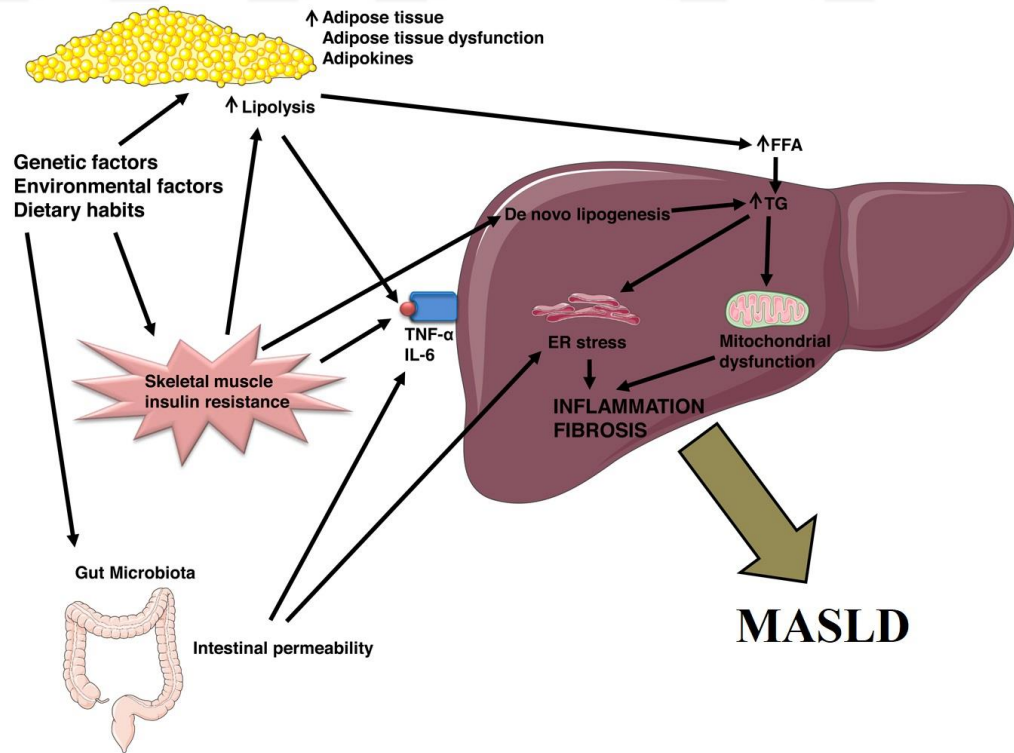
Türkiye'de MASLD'nin yaygınlığının %30'unun üzerinde olduğu tahmin edilmektedir ve son araştırmalar bu tahmini doğrulamaktadır. Bu çalışmalara göre, Türkiye'de MASLD'nin yaygınlığı %48,3 ile %60,1 arasında değişmektedir [38].

2.2.3. Patogenez

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı'nın patofizyolojisi karmaşık ve çok faktörlüdür ve birçok sistemik değişikliği içermektedir. Geleneksel "iki vuruş" teorisi; karaciğer içi yağ asidi birikimi ile başlayan ilk "vuruş"un ardından, oksidatif stres veya mitokondriyal disfonksiyon gibi diğer faktörlerin yer aldığı ikinci bir "vuruş" ile devam ettiğini öne sürmektedir. Ancak, bu teori MASLD'nin patogenezini yeterince açıklamak için çok basit bulunmuştur. Bu nedenle, genetik yatkınlığı olan bireylerde farklı faktörlerin etkileşim içinde rol oynadığı MASLD gelişimi ve ilerlemesini daha iyi açıklayan "çoklu paralel vuruşlar" modeli benimsenmiştir. Bu model; genetik ve çevresel faktörlerin, diyet alışkanlıklarıyla birleşerek obezite, insülin direnci gelişimi ve bağırsak mikrobiyomunda değişikliklere yol açtığı fikrine dayanmaktadır. İnsülin direnci, karaciğerde de novo lipogenez ve yağ dokusunda lipoliz sürecini arttırarak, yağ asitlerinin karaciğerde birikmesine neden olmaktadır. İnsülin direnci, yağ dokusu

disfonksiyonuna yol açarak inflamatuvar sitokinlerin salınımını da tetiklemektedir [39].

Karaciğer içindeki yağ asidi birikimi, mitokondriyal disfonksiyon, endoplazmik retikulum stresi, oksidatif stres ve reaktif oksijen türleri üretimi gibi zararlı olayların gelişimini tetikler. Ayrıca, bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler, bağırsak yağ asitlerinin artan üretimini ve geçirgenliğin artmasını sağlar, bu da TNF α ve IL 6 gibi sitokinlerin üretimini aktive eder [40].



Şekil 1. MASLD Patogenezi

İnsülin direnci, lipolize ve TNF α ile IL 6 gibi adipokinlerin salınımına neden olurken, karaciğerde de novo lipogenezi uyarır. Artan serbest yağ asitleri trigliserid birikimine, bu da mitokondriyal disfonksiyon ve endoplazmik retikulum (ER) stresine yol açar. Bağırsak geçirgenliği, karaciğer iltihaplanmasını ve ER stresini aktive eder. Bu çoklu paralel vuruşlar, MASLD'nin gelişimini ve fibrozis ile siroza ilerlemesini tetikler [39].

2.2.4. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Tablo 2. MASLD etyolojisi ve risk faktörleri [41].

Majör Risk Faktörleri	Minör Risk Faktörleri
Kilolu olmak/Obezite	Hiperürisemi
Tip 2 DM	Hipotiroidizm
İnsülin direnci	Barsak mikrobiyotası
Hipertansiyon	Uyku apne sendromu
Metabolik sendrom	Polikistik over sendromu
Dislipidemi	Genetik faktörler: PNPLA3, TM6SF2

2.2.5. Tanı

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı ve MASH, ileri evreler dışında asemptomatik olduğu için hastalar genellikle hastalığın ilerlemiş aşamalarında tanı almaktadır. Bu durum, risk faktörlerinin değerlendirilmesini ve tedavilerin etkisini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, erken belirteçlerin araştırılması önemlidir [42, 43]. Karaciğer biyopsisi, tanı ve prognostik değerlendirmede altın

standarttır, ancak pahalı ve invaziv bir yöntemdir. Yüksek örnekleme hatası, ağrı ve kanama gibi komplikasyonlar, nadir durumlarda ölüm gibi riskler taşımaktadır. Bu invaziv yöntemin hasta kabulü düşük olduğu için; güvenilir, doğru ve invaziv olmayan veya en az invaziv biyomarkerlere ihtiyaç vardır [43].

2.2.5.1. İnvaziv Olmayan Tanı Yöntemleri

1. Serum Biyobelirteçleri ve İlişkili Skorlamalar

Karaciğer enzimleri, tek başına güvenilir ve doğru belirteçler değildir. Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı olan hastalarda genellikle anormal karaciğer enzimleri rapor edilse de, bu hastaların %80'ine kadarında karaciğer enzimleri normal seviyelerde olabilir. Ayrıca, ileri karaciğer hastalığı olan hastalarda alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri azalır. Bununla birlikte, normal ALT seviyelerine sahip MASLD'li hastaların karaciğer histolojisi, anormal karaciğer enzimlerine sahip hastalardan farklılık göstermez [43].

Son birkaç yılda, karaciğer steatozunu tanımlamak için çeşitli indeksler ve puanlar geliştirilmiştir. Bunlardan bir tanesi; yağlı karaciğer endeksidir. VKİ, bel çevresi, serum trigliseridleri ve GGT (gama-glutamil transferaz) değerlerini içermektedir. Yağlı karaciğer endeksi, karaciğerde lipid varlığını ayırt etmede ve ekografik analizde orta düzeyde tanısal performansa sahiptir[44]. Karaciğer steatoz endeksi, ALT/AST, VKİ, cinsiyet ve tip 2 DM varlığını içeren bir biyomarker panelidir ve karaciğer steatozunun tanımlanmasında orta düzeyde bir tanısal güce

sahiptir [43, 45-47]. SteatoTest, steatoz tanısı için daha spesifik parametreler içeren bir paneldir. Vücut kitle indeksi, kolesterol, trigliseridler ve glisemi ile birlikte; altı FibroTest bileşenini ($\alpha 2$ makroglobulin, haptogloblin, apolipoprotein A1, GGT, toplam bilirubin ve ALT) birleştirir. Cinsiyet ve yaşa göre ayarlanmış olan SteatoTest, karaciğer biyopsisi ile doğrulanan karaciğer steatozunu tahmin etmede orta düzeyde bir doğruluğa sahiptir [43, 48].

2.Görüntüleme Yöntemleri

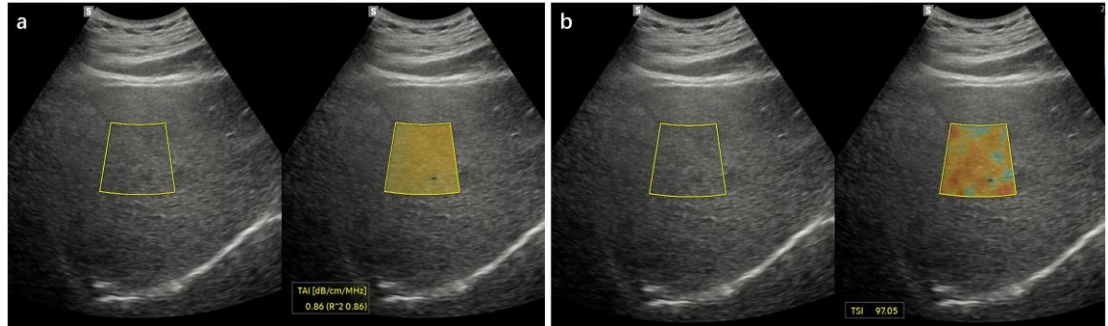
Abdomen USG, CT veya MRI gibi görüntüleme yöntemleri, MASLD ile MASH'i ayırt edebilme yeteneğine sahiptir [43]. Son kılavuzlar, MASLD'li hastalarda ultrasonografiyi başlangıç tanı yöntemi olarak önermektedir. Ultrason, güvenli, invaziv olmayan ve maliyet açısından etkili bir yöntemdir [49].

Hepatik steatoz için ana bulgu, karaciğer parankiminin, sağ böbreğin korteksi ile karşılaştırıldığında artan ekojenitesidir. Hepatik steatoz sınıflaması genellikle şu şekilde derecelendirilir [50].

Tablo 3. Hepatik Steatoz Dereceleri ve Bulguları [50]

Hepatik Steatoz Derecesi	USG Bulguları
Derece 0	Sağ karaciğer lobunun, sağ böbreğin korteksi ile karşılaştırıldığında normal ekojenite göstermesidir.
Derece 1	Hafif diffüz ekojenite artışı derece göstermesidir
Derece 2	Orta derecede ekojenite artışıyla birlikte portal ven duvarı ve diyaframın görülebilirliğinde azalma göstermesidir.
Derece 3	İleri derecede ekojenite artışıyla birlikte portal ven duvarı, diyafram ve karaciğerin posterior kısmının gözlemlenmemesidir

Son zamanlarda, radyo frekansı veri analizi temelinde geliştirilen kantitatif ultrason (QUS) teknikleri, karaciğer steatozunun tespiti ve derecelendirilmesi için invaziv olmayan ve objektif bir yöntem olarak önerilmiştir. Yeni QUS tanı araçlarının, karaciğer steatozunun değerlendirilmesinde önemli avantajları gösterilmiştir. Kantitatif ultrason, tissue scattering imaging (TSI) ve tissue attenuation imaging (TAI) yöntemlerini kullanır. TAI, dokulardaki eko zayıflamasını ölçerek zayıflama katsayısını dB/cm/MHz cinsinden hesaplar. TSI ise, speckle istatistiklerini kullanarak eko geri saçılmasını ölçer ve saçılma katsayısını hesaplar [8].

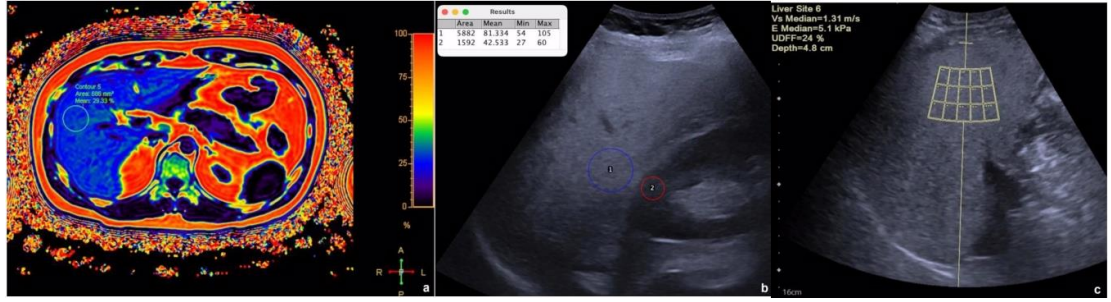


Şekil 2. TAI Ve TSI İçeren Örnek Kantitatif Ultrason Görüntüleri

TAI (a) ve TSI (b) içeren kantitatif ultrason görüntülemesine bir örnek sunmaktadır. İlgili alanının üst kenarı, karaciğer kapsülünden 4 cm aşağıda yer almaktadır [8].

Karaciğer steatozunun tespiti ve nicelendirilmesi için mevcut olan yeni tekniklerden birisi de, ultrason kaynaklı yağ fraksiyonudur (Hepatik fat fraction) [51].

Ultrason ile ölçülen hepatik yağ fraksiyonu, kantitatif yöntemdir ve karaciğer yağ içeriğini zayıflama katsayısı ve geri saçılma katsayısı kullanarak tahmin edebilir. Ultrason ile ölçülen yağ fraksiyonu kullanılarak yapılan karaciğer yağ içeriğinin kantitatif ölçümü, karaciğer yağlanması noninvaziv ölçümünde güvenilirliği kanıtlanmış MRI proton yoğunluk yağ fraksiyonu ile korelasyon gösterip, ultrasonun karaciğer steatozunu tespit etmedeki tanısal değerini artırmada klinik fayda sağlamaktadır. [9].



Şekil 3. Hepatik Yağ Fraksiyonu Ölçümlerini İçeren MRI Ve Ultrason Görüntüleri

Hepatik yağ fraksiyonu haritasında, karaciğerin 5. segmentinde dairesel bir alan görünmektedir; genel medyan MRI proton yoğunluk hepatik yağ fraksiyonu (PDFF) değeri %25'tir.c) UDFF ölçümü: karaciğerin 5. segmenti; genel medyan UDFF değeri %24'tür [9].

2.2.6. Tedavi

Yaşam tarzı değişikliklerinin, MASLD ve daha ileri evrelerinin tedavisinde en etkili yöntemdir. Kilo kaybı, karaciğer hastalığını geriletmenin yanı sıra, kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 DM riskini azaltmada da etkilidir. Bu nedenle, Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği kılavuzları, kilolu veya obez MASLD hastalarında yaşam tarzı müdahalelerinde ana hedefin %5-10 oranında kilo kaybı olduğunu belirtmektedir. Hastalar tip 2 DM olup olmadığına bakılmaksızın, alkol tüketiminden ve hepatotoksik ilaçlardan kaçınmalıdır. Ayrıca Akdeniz diyeti, MASLD hastalarında karaciğer yağını azaltır ve metabolik durumu iyileştirir. Farklı egzersiz türleri (aerobik, direnç, yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz) karaciğer yağı üzerinde benzer etkilere sahiptir ve karaciğer yağını azaltır [52].

Bariyatrik cerrahi, fibrozis dahil MASLD'nin tüm histolojik özelliklerini belirgin şekilde iyileştirebilir. Ancak, bariyatrik cerrahi etkili olsa da; komplikasyonlar (kanama, enfeksiyon, anestezi yan etkisi, gastrointestinal sistemde kaçak, bağırsak obstruksiyonu, dumping sendromu, bulantı, kusma, ishal, safra taşları, fıtıklar, malnütrisyon, reflü ve hatta ölüm), hasta onamı, hizmet erişimi ve maliyet gibi önemli sınırlamaları vardır [52].

Tip 2 DM hastalarında, SGLT 2 inhibitörleri, GLP 1 reseptör antagonistleri ve insülin gibi tedaviler MASLD görülme sıklığını azaltmaktadır. Pioglitazon ve saroglitazar gibi diyabet ilaçlarının MASLD tedavisinde kullanımı

değerlendirilmektedir. Kanagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin gibi SGLT 2 inhibitörleri, MASLD ve Tip 2 DM tedavisinde çok yönlü etkilere sahiptir. Bu ilaçlar, yeni yağ üretimini ve karaciğer inflamasyonunu engeller, hücre ölümünü azaltır ve yağ asidi oksidasyonunu artırır. GLP 1 reseptör agonistleri, metformin ve insülin tedavisine benzer şekilde karaciğerde yağ birikimini engelleyebilir. Ayrıca meta analizler sonucu E vitamini tedavisinin, MASLD'li yetişkin hastalarda olumlu sonuçlar verdiğini gösterilmiştir. Ancak yüksek dozda E vitamini; kanama riskini artırabilir, karaciğer fonksiyonlarını bozabilir, gastrointestinal sorunlara yol açabilir ve immün sistemi zayıflatabilir; bu etkiler nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır. [53-56].

2.2.7. Tip 2 DM ve MASLD

Tip 2 DM ile MASLD arasındaki ilişki, insülin direnci ve bozuk lipid metabolizmasını içeren bir dizi metabolik değişikliklerle açıklanabilir. Normalde, lipid üretimi ile lipid yıkımı arasında dengeli bir durum vardır. Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığında artan trigliserid üretimi ve intrahepatik sentez hızı ile VLDL yıkımı aynı hızda gerçekleşemez. İnsülin, karaciğerin glukoz üretimini baskımlarken, periferik dokularda glukoz alımını artırır. Buna karşın, glukagon benzeri peptid 1 (GLP 1) gibi hormonlar glukoneogenez, glikojenoliz ve karaciğer glukoz üretimini destekler. Tip 2 DM hastalarında beta hücreleri insülin direncini aşmak için daha fazla insülin salgılayarak hiperinsülinemiye yol açar ve bu durum, yağ hücrelerinden serbest yağ asitleri salınımının ve nitrik oksit salınımının yetersiz baskılanmasına neden olur. Böylece insülin direnci ve inflamasyon, birbirini

tetikleyerek bir kısır döngü oluşturur ve lipotoksisite varlığında MASLD ve diğer metabolik bozuklukların gelişimini hızlandırır [57].

Bazı araştırmacılar, özellikle diyabet hastalarında, kronik hipergliseminin (glukoz toksisitesi veya glukotoksisite) MASH gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini öne sürerek, MASLD ve diyabet arasındaki etkileşimi daha da vurgulamaktadır. Diyabet ve MASLD arasındaki patofizyolojik ilişkiyi anlamaya yönelik araştırmalar devam ederken, karaciğer ve pankreasın α -hücreleri arasında var olan yeni bir "karaciğer-pankreas eksenini"nin rolü ortaya çıkmıştır. Pankreas α -hücreleri glukagon salgılar. Bir çalışma, normal glukoz toleransına sahip obez hastalarda hepatik steatoz ile ilişkili açlık hiperglukagonemisi olduğunu göstermiştir. Glukagon direncinin, hepatik insülin direnci ile birlikte MASLD hastalarında diyabet gelişimine katkıda bulunabileceği de belirtilmiştir [58-62].

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) ve tip 2 DM güçlü bir şekilde ilişkilidir [63]. Tip 2 DM, MASLD'nin MASH, ileri evre fibrozis veya siroza daha hızlı ilerlemesinde en güçlü risk faktörlerinden biridir. Ancak, MASLD ile Tip 2 DM arasındaki bağlantı, sanıldığından çok daha karmaşıktır. Güçlü kanıtlar, MASLD'nin obezite ve diğer yaygın metabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak, tip 2 DM gelişme riskini yaklaşık iki kat artırdığını göstermektedir. Bu risk, MASLD'nin şiddetiyle paralellik gösterir; karaciğer fibrozisinin daha ileri evrelerinde olan hastalar, tip 2 DM gelişme riski açısından daha

yüksek risk altındadır. Ayrıca, MASLD'nin (ultrasonografi ile) iyileşmesi veya düzelmesi, Tip 2 DM riskinde azalma ile ilişkilidir [63].

2.3. Pankeatik Steatoz

2.3.1. Tanım

Pankreatik steatoz (pankreas yağlanması), pankreasta artmış triaçilgliserol birikimi ve pankreas dokusuna yayılmış yağ hücreleri ile tanımlanır [64]. Pankreasta lipid birikimi olarak tanımlanan pankreatik steatoz (PS), ilk olarak 20. yüzyılın başlarında Ogilvie tarafından bir kadavra çalışmasında tanımlanmıştır [65]. Obezitenin yaygınlaşması ile birlikte ortaya çıkan bu durum “pankreatik steatoz”, “pankreatik lipomatoz” veya “alkolsüz yağlı pankreas hastalığı (NAFPD)” gibi farklı isimlerle tanımlanmaktadır [66]. Zheng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada alkolsüz yağlı pankreas hastalığı (NAFPD) tanımlaması yerine MAFPD (Metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı pankreas hastalığı) tanımı önerilmektedir [67].

2.3.2. Epidemiyoloji

Pankreatik steatozun görülme sıklığı henüz kesin olarak belirlenmemiştir, ancak çeşitli çalışmalar yaş ve etnik kökene bağlı olarak %16 ile %35 arasında değişen oranlar bildirmektedir. Asya ve Batı toplumları arasında farklı görülme sıklıkları rapor edilmiştir. Çinli bireylerde %16, Batı toplumlarında %27 ve Güneydoğu Asya'da yapılan bir kesitsel çalışmada %35 sıklıkla görülmektedir [66].

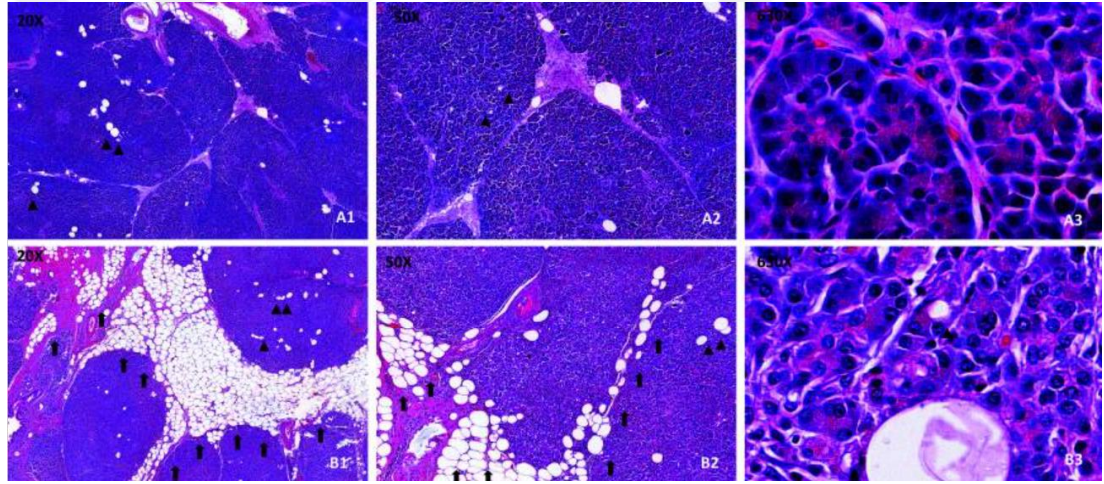
Türkiye’de 14 merkezden 1700 gönüllü ile yapılan bir çalışmada, katılımcıların %17,2’sinin (292 kişi) diyabet tanısı varmış. Araştırmada, tüm katılımcılarda pankreatik steatoz prevelansı %68,9 olarak bulunmuş ancak bu çalışmada diyabetik alt gruptaki pankreatik steatoz prevelansı belirtilmemiştir [68].

2.3.3. Patogenez

Obezitenin, karaciğer ve pankreas gibi belirli iç organlarda yağ birikimine ve çeşitli metabolik bozukluklara neden olduğu iyi bilinmektedir [69]. Pankreatik steatozun ana mekanizması yağ infiltrasyonudur. Genellikle geri döndürülemez olarak kabul edilen yağ infiltrasyonu, pankreatik asiner hücrelerin ölümü sonucunda meydana gelir [70]. Birçok gözlemsel çalışma asiner hücre nekrozuna neden olan pankreas hasarlarının yağ infiltrasyonu sonucu ile geliştiğini göstermiştir [71]. Dolaşımdaki serbest yağ asitleri, diyetle alınan yağ ve de novo lipogenez, yağlı infiltrasyonun potansiyel kaynaklarıdır [72]. Bir hayvan çalışmasında, yüksek yağlı diyetle beslenen diyabetik yağlı sıçanlarda pankreatik asiner hücreleri yağ birikimi gelişmiştir [73]. Oksidatif stres varlığında, serbest yağ asitlerinin çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ile pankreasa taşınmasının artması ve adiponektin, lipokalin 2 ve hepatokin fetuin A gibi çeşitli adipokinlerde serin/treonin-protein kinaz 25 yolu üzerinden meydana gelen değişiklikler, bu tür pankreas yağ birikimine katkıda bulunabilir [70, 74].

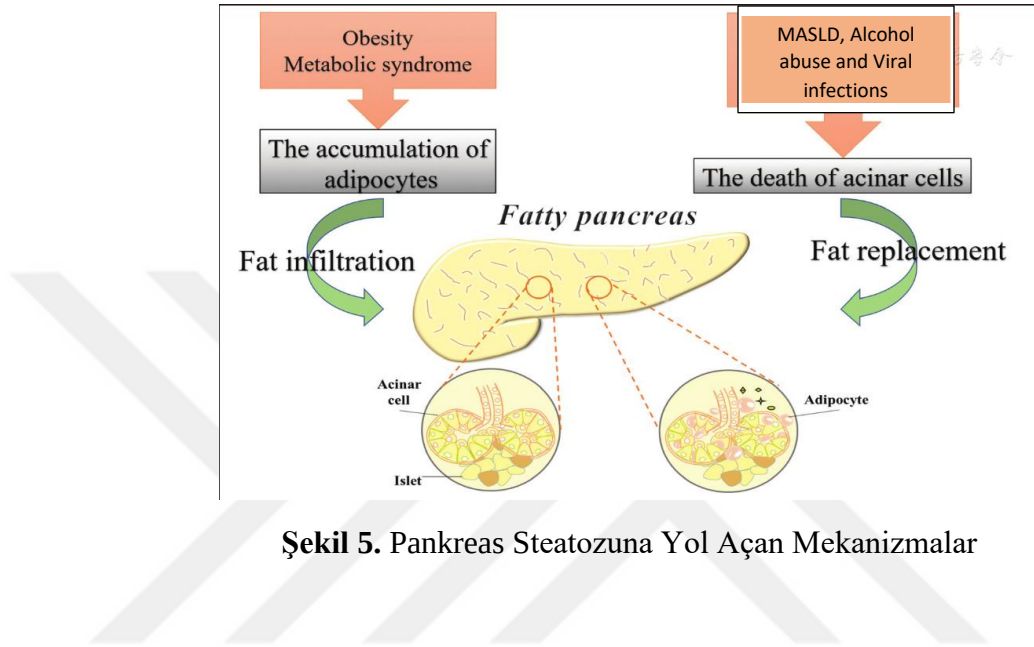
Pankreasta yağ birikimi ise intralobüler veya interlobüler olabilir. İntralobüler yağ, endokrin hücrelerde ve asiner hücrelerde lipid damlacıklarının birikmesi ile başlar.

Buna karşılık, interlobüler yağ, interlobüler adipositler ve stellat hücrelerdeki küçük lipid damlacıklarından oluşur. İntrapanreatik yağ, genellikle interstisyel septa içinde yer alır ve asinusları ve Langerhans adacıklarını korur ancak pankreastaki yağ dağılımı eşit dağılmamıştır [70].



Şekil 4. Normal Ve Yağlı Pankreas Histolojisi

Normal ve yağlı pankreas histolojisi: Hematoksilen ve eozin boyası ile yapılan histolojik incelemede, interlobüler adipositler (ok başı, A1) ve birkaç intralobüler lipid damlacığı (ok başı, A2) görülmektedir; bu yapılar toplamın %3'ünü oluşturarak normal pankreası işaret eder (A3). Histolojik incelemede, birçok peripankreatik (ok başı, B1) ve interlobüler adiposit (ok, B2) ile birlikte intralobüler hücre içi lipid damlacıklarında artış (%23) görülmektedir (B3); bu durum yağlı pankreası gösterir [70].



Şekil 5. Pankreas Steatozuna Yol Açan Mekanizmalar

Pankreas steatozuna yol açan iki ana mekanizma vardır. Birincisi, obezite ve metabolik sendrom nedeniyle pankreasta aşırı adiposit birikimi, yani yağ infiltrasyonu olarak bilinir. Diğeri ise MASLD, aşırı alkol tüketimi, viral enfeksiyon gibi nedenlerle asiner hücrelerin ölümü ve ardından adipositlerle yer değiştirmesi, yani yağ replasmanı olarak bilinir [75].

2.3.4. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Tablo 4. Pankreatik Steatoz Etyolojisi ve Risk Faktörler [13, 75-85].

Pankreatik Steatoz Etyolojisi ve Risk Faktörleri	
Obezite	Obezite, pankreatik steatoz için önemli bir risk faktörüdür ve pankreas yağ içeriği ile VKİ arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Uzun süreli yüksek yağlı diyet, pankreasta yağ birikimine ve inflamatuvar yanıtla pankreas hasarına yol açar.
Yaş	Pankreas yağ içeriği yaşla değişir ve 4419 katılımcıyı içeren bir çalışmada pankreatik steatoz insidansının yaşla pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Li ve arkadaşları, yaşlanmanın pankreas steatozu için bağımsız bir risk faktörü olduğunu, pankreas yağ içeriğinin 50 yaşından sonra artmaya başladığını bulmuşlardır.
Cinsiyet	Cinsiyet farklılıkları yağlı pankreas için bağımsız risk faktörleridir. Bazı çalışmalar, obez erkeklerde pankreas yağ içeriğinin daha yüksek olduğunu ve yağlı pankreas gelişme olasılığının arttığını göstermiştir; bu durumun cinsiyet hormonlarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.
Metabolik Sendrom	Metabolik sendrom, abdominal obezite, glukoz metabolizması bozuklukları, hipertansiyon ve dislipidemi gibi çeşitli klinik hastalıkların bir araya gelmesidir ve bu belirtilerden herhangi 3 veya daha fazlası ile teşhis edilebilir. 2016'da yayınlanan 1190 hastayı kapsayan Çin çalışmasında, pankreas steatozunun metabolik sendrom ile güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir.
MASLD	Hem MASLD hem de pankreatik steatoz, β hücrelerinin sayı ve işlevini etkileyebilen insülin direnci ile ilişkilidir. Bu durum diyabet ve ateroskleroz riskini artırır. 2009'da Lee ve arkadaşları [35], ultrason ile 184 katılımcıyı incelemiş ve %67,9'unda hem yağlı pankreas hem de yağlı karaciğer olduğunu bulmuştur. Bununla birlikte, MASLD ve pankreatik steatoz arasında bir korelasyon olup olmadığı ve patolojik mekanizmaların aynı olup olmadığı hâlâ daha fazla araştırılması gereken konulardır.
Diğer nedenler	Alkol kullanımı, hepatit b ve reovirüs gibi viral enfeksiyonlar, hematokramatozis gibi konjenital metabolik hastalıklar, rosiglitazon kullanımı

2.3.5. Tanı

Pankreas steatoz çeşitli görüntüleme teknikleri ile teşhis edilir [12].

1. Bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme: Pankreas steatoz, kontrastsız BT taramasında hipoattenüe bir kitle lezyonu olarak görülebilir. Ancak, BT taramasının dezavantajları arasında radyasyona maruz kalma, yüksek maliyet ve pankreasın fokal yağ replasmanını gözden kaçırma riski bulunur. Yağlı pankreas, BT taraması ile

pankreasın etkilenen bölgesine göre beş dereceye ayrılabilir. Derece 0: Yağ infiltrasyonu olmayan normal görünüm, derece 1: Pankreas bölgesinin %25'inden azını içeren yağ infiltrasyonu, derece 2: Pankreas bölgesinin %25-50'sini içeren yağ infiltrasyonu, derece 3: Pankreas bölgesinin %50-75'ini içeren yağ infiltrasyonu, derece 4: Pankreas bölgesinin %75'inden fazlasını içeren yağ infiltrasyonu olarak tanımlanır [12].

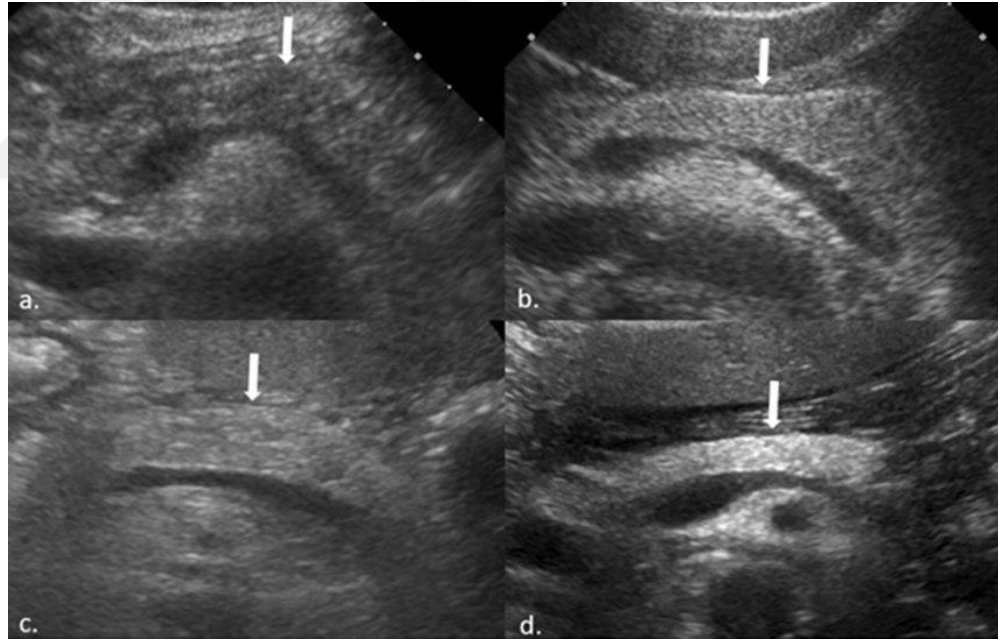
2. Manyetik rezonans ile görüntüleme: Manyetik rezonans görüntüleme pankreastaki yağ yoğunluğunu yüksek doğrulukla tahmin edebilir. MRI, pankreas içi yağ tespiti için tercih edilen yöntem olabilir [12].

3. Endoskopik ultrason ile görüntüleme: Endoskopik ultrasonun pankreas steatozu teşhisindeki doğruluğu, BT ve MRI'dan üstündür. Dezavantajları ise invaziv bir işlem olması, komplikasyon riski ve sedasyon gerekliliğidir [12].

4. Abdomen ultrason ile görüntüleme: Ultrasonografi, pankreas steatozunu tespit etmek için yaygın olarak kullanılır. Pankreas steatozu teşhisinde, pankreas ekojenitesi karaciğer yağlanması yoksa öncelikle karaciğerin sol lobu eğer karaciğerde yağlanma varsa böbrek ekojenitesi ile karşılaştırılır. Hiperekojenik pankreas, hem pankreas fibrozisinde hem de yağlı pankreasta görülebilir [12].

Tablo 5. Pankreas Steatozunun Derecelendirilmesi ve USG bulguları [12, 86].

Derece	USG Bulguları
Derece 0	Pankreas ve böbrek ekojeniteleri benzerdir.
Derece 1 (Hafif)	Pankreas ekojenitesi böbrekten biraz daha yüksektir. Pankreas sınırları net bir şekilde değerlendirilir. Splenik ven net bir şekilde izlenir.
Derece 2 (Orta)	Pankreas ekojenitesi, böbrek ekojenitesinden belirgin şekilde fazladır. Retroperitoneal yağ ekojenitesinden düşüktür. Pankreas sınırları bulanık görülür.
Derece 3 (Yüksek)	Pankreas ekojenitesi, retroperitoneal yağ ile aynıdır veya aşırı fazladır. Pankreas sınırları değerlendirilemez. Splenik veb izlenmez. Pankreas bulut kümesi gibi görülür.



Şekil 6. Pankreatik Steatoza Ait USG Görüntüleri

Normal pankreas parankimi, b: derece 1 pankreatik steatoz, c: derece 2 pankreatik steatoz, d: derece 3 pankreatik steatoz [87].

Tanı için altın standart patolojik incelemedir. Patolojik olarak pankreas steatozu, homojen pankreatik lipomatoz ve heterojen pankreatik lipomatoz olarak sınıflandırılır. Heterojen lipomatoz ise dört tipe ayrılır: Tip 1a: Genellikle baş kısmı yağ ile yer değiştirir. Tip 1b: Baş, boyun ve gövde yağ ile yer değiştirir. Tip 2a: Baş ve uncinat çıkıntı yağ ile yer değiştirir. Tip 2b: Peribilier bölge hariç pankreasın büyük kısmı yağ ile yer değiştirir. Histolojik inceleme invazif olduğu için pankreas steatozu tanısında önerilmemektedir. [12].

2.3.6. Klinik ve Komplikasyonlar

Pankreas parankiminde yağ bulunması kronik inflamasyona yol açar, bu durum asiner hücrelerin fibrotik ve neoplastik dejenerasyonuna neden olabilir, ancak bu konu hâlâ belirsizdir [66].

Asiner hücrelerdeki yağ birikiminin, pankreatik enzimlerin ekzositozunu bozarak kontrolsüz bir şekilde salınımına ve sonunda akut pankreatite yol açabileceği düşünülmektedir. Pankreas steatozunun, özellikle asiner hücrelerde, hücre içi süreçler ve pankreas homeostazındaki değişiklikler nedeniyle akut pankreatit ataklarının gelişiminde ve kötüleşmesinde önemli bir rol oynayabileceğini düşünülmektedir [66].

Retrospektif bir çalışmada, Tyrkes ve arkadaşları, kronik pankreatit ve Tip 2 DM hastalarında daha yüksek visseral yağ oranı bulunduğunu ve artmış visseral yağ dokusunun pankreas yağ fraksiyonu ile orta derecede bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur [88]. Benzer şekilde, pankreas içinde yağ dokusunun birikimi,

mevcut alkol dışı yağlı pankreas hastalığından pankreas onkogeneğine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [89]. Cerrahi olarak çıkarılan pankreas örnekleri üzerinde yapılan yakın tarihli bir araştırma, pankreas parankimindeki yağ dokusu infiltrasyonu ile pankreas duktal karsinomu arasında güçlü bir ilişki olduğunu ve bu ilişkinin çok değişkenli analizle doğrulandığını açıkça göstermiştir [90].

2.3.7. Tedavi

Yağlı pankreas için spesifik bir tedavi yoktur. Şu ana kadar pankreatik steatoz tedavisi için onaylanmış bir ilaç bulunmamaktadır. Pankreas steatozunun tedavisi, altta yatan nedene bağlıdır ve düzeltilebilirse pankreasta yağ birikimini azaltabilir. Eğer hastada metabolik sendrom varsa, sıkı diyabet kontrolü, diyet kısıtlaması, fiziksel egzersiz ve kilo kaybı durumu iyileştirebilir. Pankreas steatoz; sağlıklı beslenme, egzersiz ve Akdeniz diyeti ile tedavi edilebilir [12].

Şu ana kadar yapılan çalışmalarda, pankreas yağını azaltmak amacıyla yalnızca GLP 1 reseptör agonistleri araştırılmıştır. Tip 2 DM'li 44 obez hasta üzerinde gerçekleştirilen randomize kontrollü bir çalışmada, exenatide ile standart tedavi karşılaştırılmıştır. Ancak, pankreas trigliserid içeriği açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir [91].

PPAR γ , gen transkripsiyonunu düzenleyen ve antidiyabetik etkileri olan bir hedefdir. Pioglitazon, açlık trigliserid ve serbest yağ asit seviyelerini düşürüp, insülin

duyarlılığını artırarak pankreas yağını azaltabilir. Pankreas yağ birikimini azaltacak etkili bir tedavi geliştirmek için daha fazla araştırma gerekmektedir [66, 92].

2.3.8. Steatoz Varlığının Pankreasın Endokrin ve Ekzokrin

Fonksiyonlarına Etkisi

1. Endokrin fonksiyonlarına etkisi: Endokrin pankreas (Langerhans adacıkları), boyanma özellikleri ve morfolojileri ile birbirinden ayrılan üç ana hücre tipi olan alfa, beta ve delta hücrelerinin yanı sıra, gama ve enterokromafin adı verilen hücreleri de barındırır. Langerhans adacıkları pankreasın tümüne yayılmış olmasına rağmen, bezin kuyruk bölgesinde yoğunlaşmış olup, pankreasın ağırlığının %1-2'sini oluştururlar. Sayıları yaklaşık 1-2 milyon kadardır. Her bir adacığın çapı 0,1-0,2 mm arasındadır. Langerhans adacıklarındaki hücreler, insülin (beta hücreleri), glukagon (alfa hücreleri), somatostatin (delta hücreleri) ve pankreatik polipeptid (PP hücreleri) salgılar [93].

Yetişkinlerde, yağlı pankreasın β -hücre fonksiyon bozukluğu ve azalmış insülin salgısı ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur [83]. İlginç bir şekilde, çalışmalar, glukoz metabolizması bozukluğu olan kişilerde pankreas hacminin azaldığını ve pankreas yağının arttığını göstermiştir [94, 95]. Yakın tarihli bir çalışmada, diyabet için yüksek genetik risk taşıyan bireylerde 75 g oral glukoz tolerans testi ile hesaplanan insülin salgısı ve pankreas yağı negatif bir ilişki bildirilmiştir [96]. Ayrıca, Yamazaki ve arkadaşları yakın zamanda aşırı kilolu veya

obez bireyleri hariç tutan bir popölasyonda, BT ile değerlendirilen pankreas yağının daha yüksek miktarda olmasının artan Tip 2 DM prevelansı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [97]. Morbid obez ve laparoskopik sleeve gastrektomi geçiren 54 hasta ile yapılan bir çalışmada; cerrahi sonrasında pankreas steatozunun kısmen dözelmesi ile birlikte glukoz homeostazında önemli iyileşme olduğu gözterilmiş [98]. Hastaların açlık kan şekeri, insülin ve C peptid seviyeleri ameliyat sonrasında anlamlı şekilde azaldığı ayrıca HOMA IR ve HbA1c değerlerinde de dözüş gözlendiği gözterilmiş. Tushuizen ve arkadaşları ile Van der Zijl ve arkadaşları, pankreasın yağ infiltrasyonunun β hücre fonksiyon bozukluğuna ve bu durumun duyarlı bireylerde muhtemelen tip 2 DM gelişimine katkıda bulunduğunu göztermiştir [99, 100]. Pankreas yağı ve glukoz metabolizması arasındaki ilişkiyi tam olarak aydınlatmak için farklı yöntemler ve yaklaşımlar kullanan ek çalışmalara ihtiyaç vardır [101].

2. Ekzokrin fonksiyonlara etkisi: Pankreatik ekzokrin yetmezlik, pankreasın yeterli sindirim enzimi üretememesi veya bu enzimleri ince bağırsağa salgılayamaması sonucu besinlerin normal şekilde sindirilememesi durumudur. Bu durum, pankreas enzim eksikliği, ölyak hastalığı gibi düşük kolesistokinin seviyelerine neden olan hastalıklar veya üst gastrointestinal cerrahi ile sindirim sisteminin anatomisinin değişmesi gibi çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir. Pankreatik ekzokrin yetmezlik hastalarında besin emilim bozuklukları gözölür ve bu da hastalık ve ölüm oranlarını artırabilir [102].

Pankreas ekzokrin yetmezliğin altın standart tanı yöntemi, doğrudan hormon uyarımı ile yapılan testlerdir. Sekretin ve/veya sekretin kolesistokinin uyarı testleri bu testler içerisinde ancak bu testler invaziv, maliyetli ve zaman alıcı olup yaygın olarak bulunmamaktadır [103]. Bu sebeple ekzokrin pankreas yetersizliğinin tanısı koymak için non invaziv ve daha ucuz bir test olan dışkıda fekal elastaz tayini günümüzde sık kullanılan tanı yöntemidir [104]. Elastaz enzimi pankreasın asiner hücrelerinde üretilir ve zimojen granüllerinde depolanır [105]. Pankreas salgısıyla duodenuma iletilen elastaz, burada tripsin tarafından aktif hale getirilir. Pankreatik elastaz, sindirim sistemi boyunca parçalanmaya dirençli bir enzimdir ve gaytada rahatlıkla tespit edilebilir [106]. 100 µg/g dışkı fekal elastaz seviyesi şiddetli pankreatik ekzokrin yetmezliği gösterir; 100-200 µg/g ise hafif-orta pankreatik ekzokrin yetmezlik olarak kabul edilir. Fekal elastazın doğruluğu, steatorenin şiddeti ve pankreas hastalığının evresine göre değişiklik gösterebilir. Ancak, bu test hastalığın hafif evrelerinde normal sonuçlar verebilir [107].

Son on yılda, pankreas ekzokrin yetmezliği üzerine önemli sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, diyabetik ve/veya yağlı pankreasa sahip popülasyonlarına odaklanmış ve tip 2 DM hastalarında %30–50 oranında pankreas ekzokrin yetmezliği gösterilmiştir [14]. Yapılan bir çalışmada, 106 yeni tanı tip 2 DM hastasında, 17 hastada pankreatik steatoz saptanmış olup 6 hastada (%25) fekal elastaz düzeyi < 200 µg/g bulunmuştur. Ancak bu hastalarda şişkinlik, kilo kaybı, yumuşak dışkılama ya da steatore gibi pankreas ekzokrin yetmezliği klinik semptomlar yok olduğu

belirtilmiş. Bu hastalarda fekal elastazın düşük olmasının, henüz semptomatik hale gelmemiş subklinik ekzokrin pankreas yetmezliğini gösterebileceği belirtilmiş. Bu sebeple pankreatik steatoz ve pankreatik ekzokrin yetmezlik arasındaki net ilişki için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [108].

2.3.9 Pankreatik Steatoz ve Tip 2 Diyabetes Mellitus

Pankreas steatozunun Tip 2 DM patogenezindeki rolü hala tartışılmaktadır, çünkü bu konuda farklı görüşler ortaya çıkmıştır. Pankreastaki yağ birikiminin β hücre fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunup bulunmadığı belirsizdir; zira bugüne kadar pankreas yağlanmasını kolay ve doğru bir şekilde değerlendirebilecek etkili bir enzimoloji veya görüntüleme yöntemi bulunamamıştır. Tip 2 DM patogenezinde aşırı pankreas yağ birikiminin rolüne olan ilgi göz önüne alındığında, pankreas yağı ile pankreas endokrin fonksiyonu arasındaki ilişki üzerine yapılan önceki çalışmalar azdır [109].

Tip 2 DM'li hastalarda pankreatik steatoz yaygınlığı artmış olup, pankreatik steatozlu hastalarda da Tip 2 DM görülme sıklığı daha fazladır [110]. Yapılan bir çalışmada, pankreas yağının prediyabetli bireylerde insülin salgısındaki bozulmanın en güçlü belirleyicilerinden biri olduğu gösterilmiştir [111]. Lu ve arkadaşları, Çinli Tip 2 DM hastalarında pankreas yağ içeriğinin bozulmuş β hücre fonksiyonu ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır [112]. Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada, pankreatik steatozun, obez olmayan tip 2 DM hastalarında diyabetik retinopati ile

anlamalı bir şekilde ilişkili olduğu tespit edilmiştir [113]. Nadarajah ve arkadaşları, MRI ile ölçülen pankreas içindeki bölgesel yağ dağılımının Tip 2 DM ile ilişkili olduğu bulmuştur ve en kuvvetli ilişkinin pankreas kuyruğundaki yağ birikimi olduğunu göstermiştir [114].

Buna karşın, bazı çalışmalar pankreatik steatoz ile β hücre fonksiyonu arasında bir ilişki bulamamıştır [115]. Benzer bulgular, glukoz metabolizması bozulmuş bireylerde pankreas yağ içeriği ile β hücre fonksiyonu arasında bir ilişki kurulamayan başka bir çalışmada da elde edilmiştir [100]. Wicklow ve arkadaşları, manyetik rezonans spektroskopisi ile ölçülen pankreas trigliserid içeriğinin, yeni başlangıçlı Tip 2 DM'li gençlerde β hücre disfonksiyonu ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır [109]. Yukarıdaki bulgular göz önüne alındığında pankreasta biriken ektopik yağın, β -hücre fonksiyonunun zamanla azalmasına katkısını daha iyi anlayabilmek için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır [109].

2.3.10. Pankreatik Steatoz ve Hepatik Steatoz

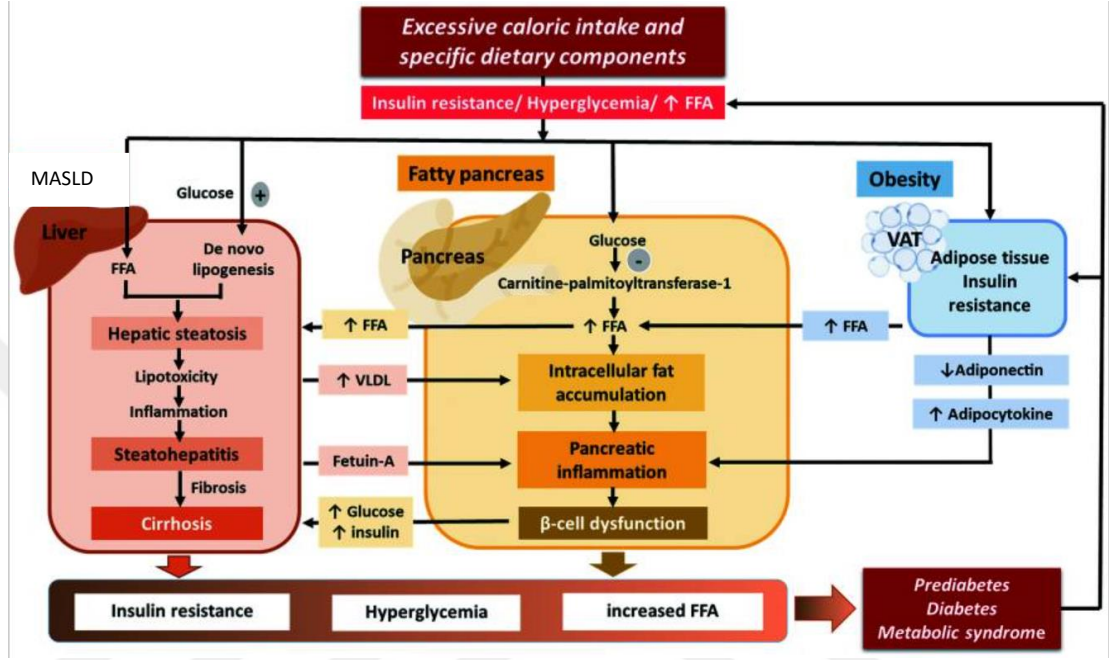
Pankreatik steatoz, pankreasta yağ birikimi ve buna bağlı olarak pankreatik ve metabolik komplikasyonların gelişmesiyle karakterize edilen bir durumdur. Pankreatik steatoz; metabolik sendrom, anormal glikoz metabolizması ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir [116].

Yapılan bir çalışmada; pankreatik steatozlu hastaların %67,9'unda yağlı karaciğer tespit edilmişken, MASLD'li hastaların %96,8'inde pankreatik steatoz

teşhis edilmiştir [117]. Başka bir meta analizde ise, MASLD'li hastaların neredeyse yarısında pankreatik steatoz bulunabileceğini gösterilmiştir [116]. Genel olarak, pankreatik steatoz özellikle MASH olan hastalarda karbonhidrat metabolizmasının ilerleyici bir şekilde bozulmasıyla ilişkilidir. Bu durumun olası mekanizması, pankreas dokusunda anormal yağ birikiminin insülin salgılanmasını olumsuz etkilemesidir [118]. Pankreatik steatozun, MASLD'e benzer şekilde metabolik sendromun pankreatik bir yansıması olduğu düşünülmektedir [119].

Pankreatik steatoz için MASLD, hipertrigliseridemi ve düşük serum ApoA 1 seviyeleri, bağımsız risk faktörleridir [119]. Figür 2.7'de MASLD, yağlı pankreas, obezite ve metabolik bozukluklar arasındaki ilişkileri ve bu süreçlerin nasıl birbirini etkilediğini gösterilmiştir [70].

Sonuç olarak, karaciğer ve pankreas, ektopik yağ birikiminin gerçekleştiği organlardır. Bu durum pozitif enerji dengesinden kaynaklanan disfonksiyonel yağ dokusu ve adipositlerde artan trigliserid depolanması sonucunda oluşan hipertrigliseridemi ile ilişkilidir [119].



Şekil 7. MASLD, Yağlı Pankreas Ve Obezite İlişkisi

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD), yağlı pankreas, obezite ve metabolik bozukluklar arasındaki ilişkileri ve bu süreçlerin nasıl birbirini etkilediğini göstermektedir [70].

MASLD ile İlgili Süreçler: Hepatik Steatoz: Aşırı serbest yağ asitlerinin (FFA) ve glukozun karaciğere girişi, de novo lipogenez ile yeni yağ asidi üretimini artırır. Lipotoksosite ve İnflamasyon: Karaciğer hücrelerinde fazla yağ birikimi toksik etki yaratır ve inflamasyonu tetikler. Steatohepatit ve Fibrozis: Bu süreçler, hepatik steatoza ve karaciğer fibrozisine yol açar. Siroz: Fibrozis devam ederse, karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilir [70].

Yağlı Pankreas ile İlgili Süreçler: Serbest yağ asitlerinin ve Glukozun Pankreasa Girişi: Pankreasta yağ birikimi (FFA ve VLDL artışı), hücre içi yağ birikimine ve pankreas inflamasyonuna yol açar. B Hücre Disfonksiyonu: Pankreasın insülin üreten hücreleri (β hücreleri) fonksiyonlarını kaybeder, bu da diyabetin gelişmesine katkıda bulunur [70].

Obezite ile İlgili Süreçler: Vücut Yağ Dokusu ve İnsülin Direnci: Visceral yağ dokusu, insülin direncini artırır ve adipositokinlerin salınımını tetikler. Adiponektin Azalması: Adiponektin, insülin duyarlılığını artıran bir hormondur ve seviyesinin azalması insülin direncini daha da kötüleştirir [70].

Kısır Döngü: İnsülin Direnci ve Hiperglisemi: İnsülin direnci ve hiperglisemi birbirini besleyerek kısır bir döngü oluşturur. Artmış FFA: Serbest yağ asitleri artışı da hem pankreasta hem karaciğerde olumsuz etkiler yaratır [70].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Ağustos 2023 - Ağustos 2024 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniklerinde tetkik, tedavi ve takipleri yapılan, öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile tip 2 DM tanısı almış 63 hasta ile yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve vücut kompozisyonları benzer 63 gönüllü kontrol grubunu kapsamaktadır. Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 31.07.2023 tarihli toplantısında alınan 638 numaralı karar ile çalışma onaylanmıştır. Tüm hastalara ve kontrol grubuna çalışma hakkında bilgi verilmiş ve yazılı onam formları alınmıştır.

3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi Hasta Dizaynı

3.1.1. Hasta Grubu

Çalışmaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine yeni başvuran tip 2 DM tanısı alan ve bilgilendirilmiş onam formunun okuyup kabul eden hastalar dahil edildi. Çalışmaya 18 yaşından küçük, 80 yaşından büyük hastalar, tanı konmuş malignitesi olanlar, daha önce pankreatit atağı geçirenler, alkol kullananlar, gebeler, pankreasa yönelik operasyon öyküsü olan ve bilgilendirilmiş onam formunu okuyup kabul etmeyen hastalar alınmadı.

Hastaların hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık varlığı ve tanı tarihleri, kullandıkları ilaçlar ve şikayetleri sorgulanarak kaydedildi. Yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, VKİ ve muayene bulguları kayıt altına alındı. Hastaların vücut kompozisyonları, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde kullanılan TANİTA marka BC-418MA model vücut analiz ölçüm cihazı ile değerlendirildi. Ek olarak bel çevresi ölçümü, bel-kalça oranı, karın bölgesi yağ oranı ve visseral yağlanma düzeyleri ölçülerek kaydedildi. En az 8 saatlik açlık sonrası hastalardan 25 ml kan örneği ve 20 gram gaita numunesi alındı.

Poliklinik istemlerinde yer alan ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarlarında çalışılan açlık kan şekeri, HbA1c, açlık insülin miktarı, C peptid düzeyi, ALT, AST, GGT, trigliserid seviyesi, HDL kolesterol ile fekal elastaz düzeyleri kaydedildi. HOMA IR skoru $[(\text{Açlık insülin, uIU/mL}) \times (\text{Açlık glikozu, mg/dL}) / 405]$ formülü kullanılarak hesaplandı.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı'nda yapılan abdomen ultrasonografi (RS85 Prestige, Samsung Medison Co Ltd marka) ile hastaların hepatik steatoz derecesi, pankreatik steatoz derecesi ve hepatik yağ fraksiyon değerleri kaydedildi.

3.1.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubu, tip 2 DM hastalarının yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi ve vücut yağ dağılımları açısından eşlenecek şekilde oluşturuldu. Kontrol grubundaki bireylerin hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık varlığı ve tanı tarihleri, kullandıkları ilaçlar ve şikayetleri sorgulanarak kaydedildi. Yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, VKİ ve muayene bulguları kayıt altına alındı.

Vücut kompozisyonu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde kullanılan TANİTA marka BC-418MA model vücut analiz ölçüm cihazı ile değerlendirildi. Vücut analiz ölçümü sonrasında bel çevresi, bel-kalça oranı, karın bölgesi yağ oranı ve visseral yağlanma düzeyleri ölçülerek kaydedildi.

En az 8 saatlik açlık sonrası kontrol grubundan 25 ml kan örneği ve 20 gram gaita numunesi alındı. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarlarında açlık kan şekeri, HbA1c, açlık insülin miktarı, C peptid düzeyi, ALT, AST, GGT, trigliserid seviyesi ve HDL kolesterol ile fekal elastaz düzeyleri çalışılarak kaydedildi. Sağlıklı gönüllülerin sonuçlarına göre HOMA IR skoru $[(\text{Açlık insülin, uIU/mL}) \times (\text{Açlık glikozu, mg/dL}) / 405]$ formülü ile hesaplandı.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı'nda yapılan abdomen ultrasonografi (RS85 Prestige, Samsung Medison Co Ltd marka) ile

gönüllülerin hepatik steatoz derecesi, pankreatik steatoz derecesi ve hepatik yağ fraksiyon değerleri kaydedildi.

3.1.3. Çalışma Dizaynı

Bu çalışma, tek merkezli, kesitsel ve girişimsel olmayan bir ilaç dışı klinik çalışmadır. Poliklinik kontrolleri sırasında seçilen hasta ve kontrol grubunun ayrıntılı anamnezleri alındı, kullanılan ilaçlar kontrol edilerek kaydedildi ve fizik muayeneleri yapıldı. Tüm katılımcılardan 25 ml kan örneği ve 20 gram gaita numunesi alındı. Tüm testler Gazi Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde tüm katılımcıların metabolik parametreleri, TANİTA marka BC-418MA model vücut analiz ölçüm cihazı ile değerlendirildi.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında tüm katılımcılara abdomen ultrasonografi (RS85 Prestige, Samsung Medison Co Ltd marka) yapılarak, katılımcıların hepatik steatoz ve pankreatik steatoz dereceleri ile hepatik yağ fraksiyon değerleri yüzde olarak kaydedildi. Literatüre uygun şekilde; hepatik yağ fraksiyon değeri, % 0-5 arası derece 0, % 5-16,3 derece 1, % 16,3-21,7 derece 2, % 21,7 üzeri değerler ise derece 3 hepatik steatoz ile ilişkilendirildi[120].

Tüm katılımcıların HOMA IR skorları, $[(\text{Açlık insülin, uIU/mL}) \times (\text{Açlık glikozu, mg/dL}) / 405]$ formülü kullanılarak hesaplandı.

3.1.4. Metabolik Ve Hormonal Değerlendirme

Açlık plazma glukoz, HbA1c düzeyleri, açlık insülin miktarı, C peptid seviyeleri, HDL kolesterol, trigliserid, ALT, AST, GGT ile birlikte fekal elastaz tetkikleri çalışma formuna kaydedildi. Ayrıca hesaplanan HOMA IR skoru, vücut yağ analiz ölçümleri, hepatik steatoz derecesi, pankreatik steatoz derecesi ve hepatik yağ fraksiyon değerleri çalışma formuna kayıt edildi.

Çalışmadaki tanımlamalar;

Tip 2 DM Tanısı: Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl ve HbA1c $\geq \%6,5$ veya 75 gr, OGTT'de 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl olması olarak tanımlandı [24].

Hipertansiyon Tanısı: Sistolik kan basıncı ≥ 140 ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg tespit edilmesi Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporuna göre hipertansiyon olarak tanımlandı [121]. Hipertansiyon tanısı olan hastaların antihipertansif ilaç kullanımları kaydedildi.

Hiperlipidemi tanısı: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Hiperlipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre total kolesterol >200 mg/dl, LDL >160 mg/dl, trigliserid >200 mg/dl olarak tanımlandı. Tip 2 DM'si olan hastalar için LDL >100 mg/dl ve trigliserid >150 mg/dl değeri, dislipidemi için sınır değer olarak kabul edilmiştir [122]. Hiperlipidemi tanısı olan hastaların statin veya fibrat kullanımları kaydedildi.

Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık (ASKVH) Tanısı: Geçirilmiş akut koroner sendrom, miyokard infarktüsü, kararsız anjina, stabil anjina, koroner revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak ve periferik arter hastalığı ASKVH olarak tanımlandı. İlgili ilaç kullanımları kaydedildi [123].

Hepatik Steatoz Tanısı: Ultrasonografide karaciğer ekogenitesinin sağ böbrek korteksine göre artmış olması temel alındı. Steatoz dereceleri: Derece 0 (Yok), Derece 1 (Hafif), Derece 2 (Orta), Derece 3 (Şiddetli) olarak sınıflandırıldı [124].

Pankreatik Steatoz Tanısı: Pankreas ekojenitesi böbrek ekojenitesi ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Steatoz dereceleri: Derece 0 (Yok), Derece 1 (Hafif), Derece 2 (Orta), Derece 3 (Yüksek) olarak sınıflandırıldı [12].

Ekzokrin Pankreatik Yetmezlik Tanısı: Fekal elastaz değerine göre; ≤ 200 $\mu\text{g/g}$ hafif-orta, ≤ 100 $\mu\text{g/g}$ şiddetli pankreatik yetmezlik olarak kabul edildi [125].

HOMA IR Tanımı: $[(\text{Açlık insülin, uIU/mL}) \times (\text{Açlık glikozu, mg/dL}) / 405]$ formülü kullanılarak hesaplandı. 2 ve üzeri skorlar insülin direnci lehine kabul edildi [126].

3.1.5. Biyokimyasal Değerlendirme

Katılımcıların trigliserid ve HDL düzeyleri enzimatik kalorimetre yöntemi (Beckman Coulter AU2700, USA) ile çalışıldı. Serum glukoz düzeyi heksokinaz ile

enzimatik referans yöntem ile HbA1c düzeyi ise yüksek performanslı likid kromatografisi ve kitle spektroskopisi yöntemiyle merkezimizde bakıldı. Açlık insülin miktarı, C peptid ALT, AST ve GGT Elektro-İmmün Assay yöntemi (ROCHE ve ADVIA, Chemistry XPT, SIEMENS) ile çalışıldı. Fekal elastaz, ELİSA yöntemi (COMBIWASH HUMAN, IDK Oancreatıc Elastase ELISA) ile çalışıldı.

3.1.6. Vücut Kompozisyonunun Değerlendirilmesi

Biyoelektrik impedans analizi, alternatif akım yardımı ile vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Ölçüm, akımın farklı vücut dokularının yapısına bağlı olarak farklı şekilde iletilmesi esasına dayanmaktadır. İşlemin kolay, hızlı, maliyetinin düşük olması ve uzmanlık gerektirmeyen basit kullanımı nedeni ile tercih edilmektedir. Çalışmamızda Tanita BC-418 MA Body Composition Analyzer (TANITA corp, Tokyo, Japonya) cihaz kullanıldı. Toplam yağ yüzdesi ve kütlesi, trunkal yağ yüzdesi ve kütlesi, yağsız vücut kütlesi ve bazal metabolizma enerji verileri elde edildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS 26.0 paket programıyla yapılmıştır. Verilerin tanımlanmasında kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için medyan ve çeyreklikler arası genişlik değerleri kullanılmıştır.

Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında bağımsız gruplarda t-testi veya Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Çoklu grup karşılaştırmalarında ANOVA testi veya Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Post-hoc testlerde Tukey testi veya Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Pankreatik steatoz, hepatik steatoz, fekal elastaz, hepatik yağ fraksiyonu ile metabolik parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson veya Spearman korelasyon testleri kullanılmıştır.

Katılımcıların fekal elastaz düzeylerine göre ekzokrin pankreatik yetmezlik dereceleri kategorize edildi. Fekal elastaz değerine göre; ≤ 200 $\mu\text{g/g}$ hafif-orta, ≤ 100 $\mu\text{g/g}$ şiddetli ekzokrin pankreatik yetmezlik olarak kabul edildi. Ekzokrin pankreatik yetmezlik yok ise (> 200 $\mu\text{g/g}$) 0, hafif-orta ekzokrin pankreatik yetmezlik (≤ 200 $\mu\text{g/g}$) ise 1, şiddetli ekzokrin pankreatik yetmezlik (≤ 100 $\mu\text{g/g}$) ise 2 olarak kategorize edildi. HbA1c ve GGT değişkenleri ile pankreatik steatoz varlığı, hepatik steatoz varlığı, ekzokrin pankreatik yetmezlik varlığı ve hepatik yağ fraksiyonu değerleri arasında ROC analizi yapılmıştır. ROC analizi ile eğri altında kalan alan (AUC) ve %95 güven aralığı değerleri hesaplanmıştır. Youden indeksinin en yüksek değerine göre sensitivite, spesifite ve kesim noktası (cut-off) belirlenmiştir.

Pankreatik steatoza etki eden faktörlerin belirlenmesi için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Lojistik regresyon analizinde Backward LR yöntemi tercih edilmiştir.

$p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

Çalışmamıza yaş, cinsiyet, VKİ, vücut yağ dağılımı ve bazal metabolizma enerji miktarı yönünden fark olmayacak şekilde eşleştirilmiş, yeni tanı tip 2 DM'li 63 hasta ve 63 kontrol olmak üzere 126 birey alınmıştır.

Tip 2 DM grubu ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, VKİ, bel kalça oranı, vücut yağ dağılımı ve bazal metabolizma enerji miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Tip 2 DM grubu ile kontrol grubu arasında, hipertansiyon ($p<0.001$) ve kardiyovasküler hastalık (KVH) ($p=0.005$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Gruplar arası demografik veriler, vücut analiz ölçümleri ve ek hastalıkları karşılaştırılması Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Tip 2 DM ve Kontrol Grubunun Demografik Veriler, Vücut Analiz Ölçümleri ve Klinik Bulgular Yönünden Karşılaştırılması.

	Tip 2 DM (n=63)	Kontrol (n=63)	p
Yaş, yıl	51,6±10,7	51,5±8,0	0,948
Cinsiyet (%)	32 (50,8)	32 (50,8)	1,0
VKİ	32,4±6,6	31,4±4,5	0,324
Bel kalça oranı	0,97±0,07	0,97±0,07	0,633
Vücut Yağ yüzdesi	32,6±9,3	32,1±7,8	0,743
Trunk Yağ yüzdesi	30,7±7,6	30,9±6,6	0,872
Trunk Yağ Ağırlığı	14,5±5,0	14,3±4,4	0,841
Bazal Metabolizma Enerjisi	1713±327	1641±297	0,196
Hipertansiyon	26 (41,3)	7 (11,1)	<0,001
KVH	10 (15,9)	1 (1,6)	0,005

Bağımsız gruplarda t testi, ortalama ve standart sapma veya ki kare testi, sayı (%) kullanılmıştır.

DM: Diabetes Mellitus, VKİ: Vücut Kitle İndeksi KKH: Kardiyovasküler Hastalık

Tip 2 DM grubu ile kontrol grubu arasında, açlık plazma glukozu ($p<0,001$), açlık insülini ($p<0,001$), HbA1c ($p<0,001$), C peptit ($p=0,006$), HOMA IR ($p<0,001$), ALT ($p<0,001$), GGT ($p<0,001$), trigliserid (TG) ($p=0,004$), HDL ($p<0,001$), yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Gruplar arası laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Tip 2 DM ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Sonuçları Yönünden Karşılaştırılması.

	Tip 2 DM (n=63)	Kontrol (n=63)	p
Açlık Plazma Glukozu	138 (108-220)	92 (86-97)	<0,001
Açlık İnsülin	17,2±9,1	11,3±5,2	<0,001
HbA1c	7,5 (6,8-10,5)	5,5 (5,3-5,6)	<0,001
C Peptit	3,3 (2,4-4,5)	2,9 (2,3-3,1)	0,006
HOMA IR	5,7 (3,7-9,1)	2,5 (1,6-2,9)	<0,001
AST	24 (19-33)	22 (18-28)	0,052
ALT	31 (22-50)	22 (15-32)	<0,001
GGT	58,9±29,8	29,0±23,0	<0,001
Trigliserid	161 (116-222)	131 (97-185)	0,004
HDL	36,8 (32,9-42,1)	41,6 (37,9-48,2)	<0,001

t testi, ortalama ve standart sapma veya mann Whitney U testi, ortanca (çeyreklikler arası genişlik) kullanılmıştır. DM: Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM grubu ile kontrol grubu arasında, hepatik steatoz ($p=0,018$), fekal elastaz ($p<0,001$), pankreatik ekzokrin yetmezlik ($p<0,001$) yönünden istatistiksel

olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 8’de sunulmuştur.

Erkek ve kadınlar arasında hepatik steatoz ($p=0,187$) ve pankreatik ekzokrin yetmezlik ($p=0,343$) varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Pankreatik steatoz sıklığı ise kadınlarda % 71,9 erkeklerde % 56,5 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı görülmüştür ($p=0,071$) .

Hasta yaşı ile pankreatik steatoz, hepatik steatoz ve ekzokrin pankreatik yetmezlik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$). Pankreatik steatoz olan ve olmayan gruplar arasında yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,629$).

Tablo 8. Tip 2 DM ve Kontrol Grubunun Pankreatik Steatoz, Hepatik Steatoz, Fekal Elastaz ve Ekzokrin Pankreatik Yetmezlik Derecelerinin Karşılaştırılması.

	Tip 2 DM (n=63)	Kontrol (n=63)	p
Pankreatik Steatoz Derecesi	1 (0-3)	1 (0-2)	0,123
Hepatik Steatoz Derecesi	2 (0-3)	1 (0-3)	0,018
Fekal Elastaz Düzeyi	158,5±90,9	290,4±67,8	<0,001
Pankreatik Ekzokrin Yetmezlik, n (%)			
Yok	18 (28,6)	58 (92,1)	<0,001
Orta-Hafif	24 (38,1)	5 (7,9)	
Şiddetli	21 (33,3)	0 (0,0)	

t testi, ortalama ve standart sapma, mann Whitney U testi, ortanca (çeyreklikler arası genişlik) veya ki kare, sayı (%) kullanılmıştır. DM: Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM hastaları HbA1c % 10 sınır alınarak iki alt gruba ayrıldı. Bu değerlendirme sonunda, HbA1c $\geq$ % 10 Tip 2 DM, HbA1c $<$ % 10 Tip 2 DM ve kontrol grubu arasında, pankreatik steatoz ($p<0,001$), hepatik steatoz ($p<0,001$), fekal elastaz ($p<0,001$), hepatik yağ fraksiyonu ($p<0,001$) ve pankreatik yetmezlik ($p<0,001$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9. HbA1c $\geq$ % 10 Tip 2 DM, HbA1c $<$ % 10 Tip 2 DM ve Kontrol Gruplarının Pankreatik Steatoz, Hepatik Steatoz Fekal Elastaz, Hepatik Yağ Fraksiyonu ve Pankreatik Ekzokrin Yetmezlik Derecelerinin Karşılaştırılması.

	HbA1c $\geq$ % 10 Tip 2 DM (n=17)	HbA1c $<$ % 10 Tip 2 DM (n=46)	Kontrol (n=63)	p
Pankreatik Steatoz Derecesi	0 (0-0)	2 (1-2)	1 (0-1)	$<0,001^a$
Hepatik Steatoz Derecesi	1 (0-1)	2 (1-2)	1 (1-2)	$<0,001^b$
Fekal Elastaz Düzeyi	72,5 $\pm$ 51,4	190,3 $\pm$ 81,4	290,4 $\pm$ 67,8	$<0,001^a$
Hepatik Yağ Fraksiyonu Düzeyi	7,3 $\pm$ 3,4	17,8 $\pm$ 7,0	12,9 $\pm$ 6,2	$<0,001^a$
Pankreatik Ekzokrin Yetmezlik Derecesi	2 (2-2)	1 (0-1)	0 (0-0)	$<0,001^a$

ANOVA testi, ortalama ve standart sapma, Kruskal Wallis testi, ortanca (çeyreklikler arası genişlik), ^a Bütün gruplar bir birinden farklı. ^b Fark HbA1c<10 grubundan kaynaklanmaktadır. DM: Diyabetes Mellitus

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların tamamı incelendiğinde;

Pankreatik steatoz derecesi ile hepatik steatoz ($r=0,835$), hepatik yağ fraksiyonu ($r=0,779$), açlık insülin ($r=0,621$), C peptit ($r=0,356$), HOMA IR ($r=0,473$), AST ($r=0,320$), GGT ($r=0,427$) arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak

anlamalı ($p<0,05$) bir korelasyon bulunmuştur. Pankreatik steatoz derecesi ile fekal elastaz ($r=-0,264$) arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamalı ($p<0,05$) bir korelasyon bulunmuştur.

Hepatik steatoz derecesi ile hepatik yağ fraksiyonu ($r=0,893$), açlık insülin ($r=0,599$), C peptit ($r=0,473$), HOMA IR ($r=0,527$), AST ($r=0,361$), ALT ($r=0,371$), GGT ($r=0,500$) arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamalı ($p<0,05$) bir korelasyon bulunmuştur.

Fekal elastaz ile HbA1c ($r=-0,713$), HOMA IR ($r=-0,574$), GGT ($r=-0,325$) ve TG ($r=-0,357$) arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamalı ($p<0,05$) bir korelasyon bulunmuştur.

Hepatik yağ fraksiyonu ile açlık insülin ($r=0,618$), C peptit ($r=0,458$), HOMA IR ($r=0,513$), AST ($r=0,364$), ALT ($r=0,376$) ve GGT ($r=0,486$) arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamalı ($p<0,05$) bir korelasyon bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların tamamından elde edilen değişkenler arası korelasyonlar Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. Bütün Katılımcılarda Hepatik Steatoz, Pankreatik Steatoz, Fekal Elastaz, Hepatik Yağ Fraksiyonu ile Metabolik Parametreler Arasındaki İlişki.

	Pankreatik Steatoz	Hepatik Steatoz	Fekal Elastaz	Hepatik Yağ Fraksiyonu
	r	r	r	r
Pankreatik Steatoz Derecesi	1	0,835**	-0,264**	0,779**
Hepatik Steatoz Derecesi	0,835**	1	0-,296**	0,893**
Fekal Elastaz	-0,264**	-0,296**	1	-0,205*
Hepatik Yağ Fraksiyon	0,779**	0,893**	-0,205*	1
Açlık Plazma Glukozu	0,197*	0,291**	-0,695**	0,216*
Açlık İnsülin	0,621**	0,599**	-0,224*	0,618**
HbA1c	0,074	0,180*	-0,713**	0,089
C Peptit	0,356**	0,473**	-0,205*	0,458**
HOMA IR	0,473**	0,527**	-0,574**	0,513**
AST	0,320**	0,361**	-0,224*	0,364**
ALT	0,264**	0,371**	-0,293**	0,376**
GGT	0,427**	0,500**	-0,325**	0,486**
Trigliserid	0,132	0,235**	-0,357**	0,194*
HDL	0,051	-0,010	0,209*	-0,028

Pearson veya spearman korelasyon testi kullanılmıştır. * p<0,05, ** p<0,01

Tip 2 DM hastaları incelendiğinde;

Pankreatik steatoz derecesi ile hepatik steatoz (r=0,887), hepatik yağ fraksiyonu (r=0,876), açlık insülin (r=0,696), HOMA IR (r=0,631), GGT (r=0,609) arasında pozitif yönde güçlü, istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bir korelasyon bulunmuştur.

Hepatik steatoz derecesi ile hepatik yağ fraksiyonu (r=0,931), açlık insülin (r=0,652), C peptit (r=0,401), HOMA IR (r=0,574) ve GGT (r=0,639) arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bir korelasyon bulunmuştur.

Fekal elastaz ile açlık plazma glukozu ($r=-0,595$) ve HbA1c ($r=-0,663$) arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir korelasyon bulunmuştur.

Hepatik yağ fraksiyonu ile açlık insülin ($r=0,666$), C peptit ($r=0,389$), HOMA IR ($r=0,607$), AST ($r=0,312$) ve GGT ($r=0,624$) arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir korelasyon bulunmuştur. Tip 2 DM hastalarındaki değişkenler arası korelasyonlar Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11. Tip 2 DM Hastalarında Hepatik Steatoz, Pankreatik Steatoz, Fekal Elastaz, Hepatik Yağ Fraksiyonu ile Metabolik Parametreler Arasındaki İlişki.

	Pankreatik Steatoz	Hepatik Steatoz	Fekal Elastaz	Hepatik Yağ Fraksiyonu
	r	r	r	r
Pankreatik Steatoz Derecesi	1	0,887**	0,093	0,876**
Hepatik Steatoz Derecesi	0,887**	1	0,073	0,931**
Fekal Elastaz	0,093	0,073	1	0,023
Hepatik Yağ Fraksiyon	0,876**	0,931**	0,023	1
Açlık Plazma Glukozu	-0,079	-0,080	-0,595**	-0,077
Açlık İnsülin	0,696**	0,652**	0,166	0,666**
HbA1c	-0,231	-0,225	-0,663**	-0,244
C Peptit Düzeyi	0,297*	0,401**	0,143	0,389**
HOMA IR	0,631**	0,574**	-0,032	0,607**
AST	0,263*	0,263*	-0,102	0,312*
ALT	0,159	0,199	-0,038	0,283*
GGT	0,609**	0,639**	-0,007	0,624**
Trigliserid	-0,173	-0,086	-0,161	-0,033
HDL	0,169	0,230	-0,004	0,123

Pearson veya spearman korelasyon testi kullanılmıştır. * $p<0,05$, ** $p<0,01$

HbA1c < % 10 Tip 2 DM hastaları incelendiğinde;

Pankreatik steatoz derecesi ile açlık plazma glukozu ($r=0,725$), HbA1c ($r=0,688$) ve AST ($r=0,393$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir korelasyon bulunmuştur. Pankreatik steatoz derecesi ile fekal elastaz ($r=-0,701$) arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir korelasyon bulunmuştur.

Hepatik steatoz derecesi ile hepatik yağ fraksiyonu ($r= 0,884$) açlık plazma glukozu ($r=0,554$), HbA1c ($r=0,536$), HOMA IR ($r=0,544$) ve GGT ($r=0,561$) arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir korelasyon bulunmuştur. Hepatik steatoz derecesi ile fekal elastaz ($r=-0,560$) arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir korelasyon bulunmuştur.

Fekal elastaz ile hepatik yağ fraksiyonu ($r=-0,547$) ve HOMA IR ($r=-0,376$) arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir korelasyon bulunmuştur.

Hepatik yağ fraksiyonu ile açlık plazma glukozu ($r=0,554$), HbA1c ($r=0,463$) ve GGT ($r=0,566$) arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir korelasyon bulunmuştur.

HbA1c < % 10 Tip 2 DM hastalarındaki değişkenler arası korelasyonlar Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12. HbA1c < % 10 Tip 2 DM Hastalarında, Hepatik Steatoz, Pankreatik Steatoz, Fekal Elastaz, Hepatik Yağ Fraksiyonu ile Metabolik Parametreler Arasındaki İlişki.

	Pankreatik Steatoz	Hepatik Steatoz	Fekal Elastaz	Hepatik Yağ Fraksiyon
	r	r	r	r
Pankreatik Steatoz Derecesi	1	0,826**	-0,701**	0,819**
Hepatik Steatoz Derecesi	0,826**	1	-0,560**	0,884**
Fekal Elastaz	-0,701**	-0,560**	1	-0,547**
Hepatik Yağ Fraksiyon	0,819**	0,884**	-0,547**	1
Açlık Plazma Glukozu	0,725**	0,554**	-0,335*	0,554**
HbA1c	0,688*	0,536*	-0,329*	0,463*
HOMA IR	0,658**	0,544**	-0,376*	0,579**
AST	0,393**	0,297*	-0,237	0,354*
GGT	0,618**	0,561**	-0,265	0,566**

Pearson veya spearman korelasyon testi kullanılmıştır. * p<0,05, ** p<0,01

HbA1c $\geq$ % 10 Tip 2 DM Hastaları incelendiğinde; fekal elastaz ile HbA1c (r=-0,975) ve açlık plazma glukozu (r=-0,525) arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bir korelasyon bulunmuştur.

HbA1c $\geq$ % 10 Tip 2 DM hastalarındaki değişkenler arası korelasyonlar Tablo 13’de sunulmuştur.

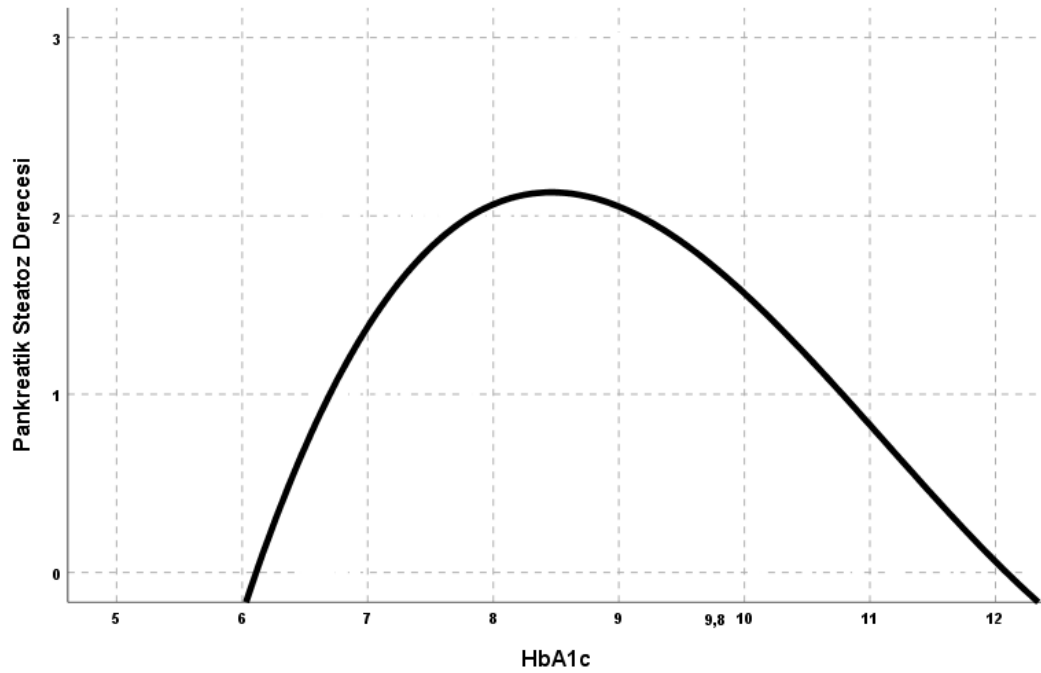
Tablo 13. HbA1c $\geq$ % 10 Tip 2 DM Hastalarında, Hepatik steatoz, Pankreatik Steatoz, Fekal Elastaz, Hepatik Yağ Fraksiyonu ile Metabolik Parametreler Arasındaki İlişki.

	Pankreatik Steatoz	Hepatik Steatoz	Fekal Elastaz	Hepatik Yağ Fraksiyonu
HbA1c	AD	-0,079	-0,975**	-0,306
Açlık Plazma Glukozu	AD	0,105	-0,525**	-0,034

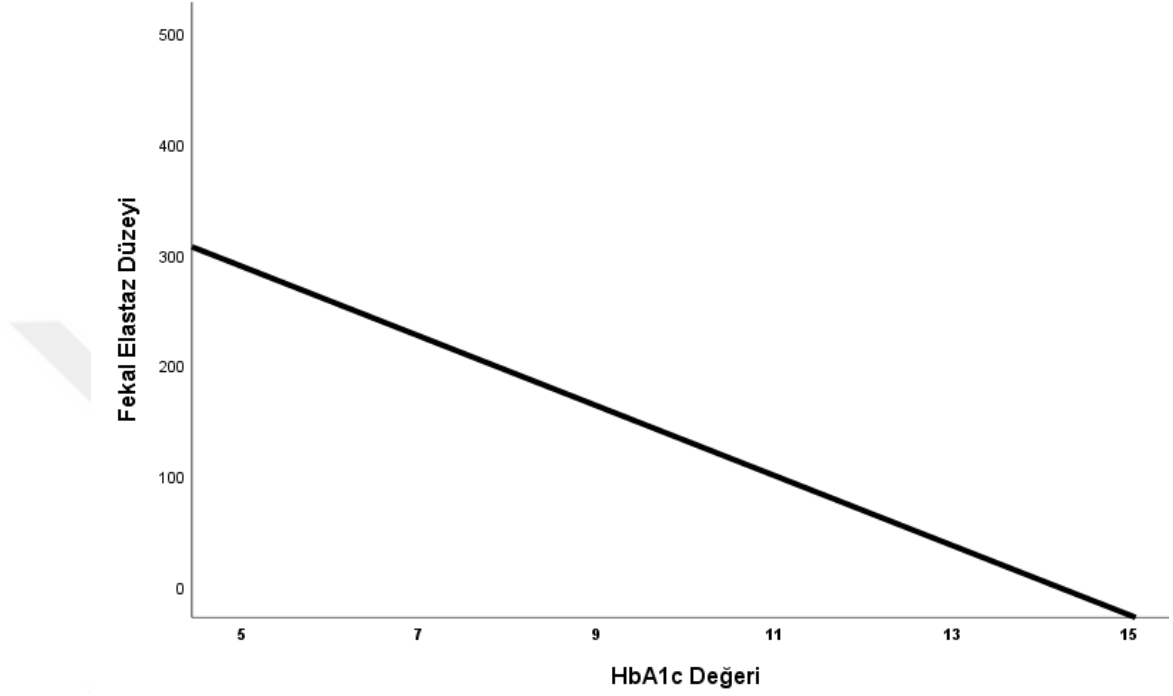
Pearson veya spearman korelasyon testi kullanılmıştır. * p<0,05, ** p<0,01. AD: Anlamlı Değil

HbA1c < % 10 Tip 2 DM hastalarında, HbA1c değerleri ile pankreatik steatoz varlığının öngörülmesinde, AUC = 0,678 (%95 G.A: 0,572-0,784) olarak hesaplanmıştır. HbA1c için en uygun kesim noktası (cut – off) 7,0 olarak bulunmuştur. HbA1c değerleri ile pankreatik steatoz yokluğunun öngörülmesinde, AUC = 0,578 (%95 G.A: 0,462-0,695) olarak hesaplanmıştır. HbA1c için en uygun kesim noktası (cut – off) 9,85 olarak bulunmuştur (Figür 4.1) .

Tüm katılımcılarda fekal elastaz ile açlık plazma glukozu ($r=-0,695$) arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir korelasyon bulunmuştur (Figür 4.2) .



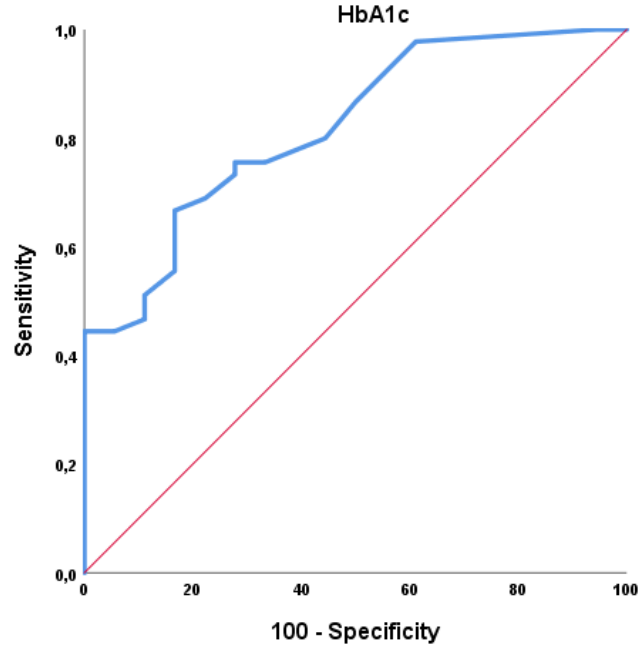
Şekil 8. Yeni Tanı Tip 2 DM Hastalarında HbA1c ile Pankreatik Steatoz İlişkisi



Şekil 9. Hb1c ile Fekal Elastaz İlişkisi

GGT değerleri ile pankreatik steatoz olguların öngörülmesinde, $AUC = 0,667$ (%95 G.A: 0,572-0,761) olarak hesaplanmıştır. GGT için en uygun kesim noktası (cut – off) 55,5 U/L olarak bulunmuştur

Tip 2 DM grubunda, HbA1c değerleri ile fekal elastaz düşüklüğünün öngörülmesinde, $AUC = 0.819$ (%95 G.A: 0.711-0.927) olarak hesaplanmıştır. HbA1c için en uygun kesim noktası (cut – off) 7.45 olarak bulunmuştur (Figür 4.3).



Şekil 10. HbA1c Değerleri ile Fekal Elastaz Olguların Öngörülmesinde ROC Grafiği.

HbA1c < % 10 Tip 2 DM Hastalarda, HbA1c ile hepatik steatoz varlığının öngörülmesinde, AUC = 0.650 (%95 G.A: 0.518-0.783) olarak hesaplanmıştır. HbA1c için en uygun kesim noktası (cut – off) 6.55 olarak bulunmuştur

GGT değerleri ile hepatik steatoz olguların öngörülmesinde, AUC = 0,796 (%95 G.A: 0,707-0,885) olarak hesaplanmıştır. GGT için en uygun kesim noktası (cut – off) 31,5 U/L olarak bulunmuştur.

Katılımcıların tamamında, hepatik yağ fraksiyon değerleri ile < 200 $\mu\text{g/g}$ fekal elastaz değerlerinin öngörülmesinde, AUC = 0.664 (%95 G.A: 0.560-0.768) olarak

hesaplanmıştır. Hepatik yağ fraksiyonu için en uygun kesim noktası (cut – off) % 17.1 olarak bulunmuştur.

Tablo 14. Pankreatik Steatoz ve Fekal Elastaz Düşüklüğünü Öngördürecek Değişkenlerin Etkileri ve Kesim Noktası (n=126).

Değişken	Öngörü	Pozitif, n	AUC	%95 G.A	Kriter	Sensitivite	Spesifite
HbA1c	Pankreatik Steatoz	81	0,578	0,462-0,695	9,85	100	37,8
HbA1c**	Pankreatik Steatoz	81	0,678	0,572-0,784	7,0	28,4	1,0
HbA1c	Hepatik Steatoz	107	0,521	0,366-0,677	6,55	51,4	63,2
HbA1c*	Fekal Elastaz	45	0.819	0.711-0.927	7.45	66.7	83.3
Hepatik Yağ Fraksiyonu	Fekal Elastaz	50	0.664	0.560-0.768	17.1	56.0	81.6

*Tip 2 DM Hastalarında (n=63) değerlendirilmiştir **HbA1c > % 10 hastalar dışlanmıştır (n=109).

Pankreatik steatoza etki eden faktörlerin belirlenmesi için yapılan Lojistik regresyon analizine, Pankreatik steatoz olan 81 kişi ve pankreatik steatoz olmayan 45 kişi üzerinde analiz yapıldı.

Pankreatik steatoz olasılığını etkileyen bağımsız değişkenler incelendiğinde, pankreatik steatoz riskini,

- Bel çevresindeki bir birimlik artış 1,1 kat (%95 G.A: 1,045-1,376)
- Vücut yağ yüzdesindeki bir birimlik artış 1,3 kat (%95 G.A: 1,099-1,592) artırmaktadır.

Pankreatik steatoza etki eden faktörlerin lojistik regresyon analiz ile değerlendirilmesi. Tablo 15’de sunulmuştur.

Tablo 15. Pankreatik Steatoza Etki Eden Faktörlerin Lojistik Regresyon Analiz İle Değerlendirilmesi.

Değişken	B	OR	%95 G.A)		p
Bel Çevresi	0,182	1,199	1,045	1,376	0,010
Yağ Yüzdesi	0,280	1,323	1,099	1,592	0,003

Lojistik Regresyon analizinde “Backward LR” yöntemi kullanılmıştır. Lineer Regresyon analizinde “Backward LR” yöntemi kullanılmıştır. Diğer Bağımsız Değişkenler: Hasta yaşı, cinsiyet, bel çevresi, vücut yağ oranı, trunk yağ oranı, trunk yağ ağırlığı, açlık plazma glukozu, açlık insülin düzeyi, HDL, TG, total kolesterol, non HDL, VLDL, AST, ALT, GGT, fekal elastaz düzeyi, c-peptid düzeyi, hipertansiyon, KVH.

5.TARTIŞMA

Pankreatik steatoz (PS), aşırı alkol kullanımından bağımsız olarak pankreasta yağ birikimidir. Bu klinik durumun patofizyolojisi henüz ayrıntılı olarak tanımlanmamıştır. Pankreatik steatoz ile ilgili başlıca risk faktörleri, obezite ve metabolik sendromdur. Benzer biçimde PS; MASLD, diyabet, insülin direnci ve ateroskleroz varlığı ile de ilişkilidir [127]. Pankreas asiner hücrelerinde yağ birikimi ve buna bağlı lipotoksisite asiner hücrelerin tahribatına neden olup pankreasta ekzokrin yetersizliğe yol açmaktadır. Pankreatik steatozun, pankreasın ekzokrin fonksiyonlar üzerine etkisi kapsamlı olarak araştırılmamıştır [12]. Pankreatik yağ hücreleri, insülin direncine sebep olarak adacık fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır. Pankreatik steatozun diyabet, insülin salınımı ve diğer potansiyel etkileyici faktörlerle ilişkisini açıklamak için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır [128].

Çalışmamızda başta tip 2 DM varlığı olmak üzere; VKİ, vücut yağı analiz ölçümleri, lipit profili, karaciğer fonksiyon testleri, açlık plazma glukozu, HbA1c düzeyi ve hepatik steatoz derecesinin pankreatik steatoz ile pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonlarına etkisini araştırmayı amaçladık. Araştırmamız yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile yaş, cinsiyet, VKİ ve vücut kompozisyonları benzer olan kontrol grubunda yapılmıştır.

Yeni tanı tip 2 DM grubunda hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık insidansı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Yapılan sistematik derlemelerde de diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların genellikle birbirlerini etkilediği gösterilmiştir [129]. Bu durum üç hastalığında ortak risk faktörlerine (obezite, insülin direnci, inflamasyon) sahip olması sebebiyle, birbirlerinin insidansını arttığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda beklendiği üzere yeni tanı tip 2 DM grubunda kontrol grubuna göre açlık insülini, C peptit, HOMA IR, ALT, GGT ve trigliserid değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Bulgularımıza benzer olarak; Saeed uz Zaman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 2 DM hastalarında ALT seviyelerinin diyabeti olmayan bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bulunmuştur [130]. Anupam ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise; GGT ve trigliserid düzeylerinin tip 2 DM ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir [131]. Bu bulgular; insülin direnci ile birlikte artmış yağ oksidasyonuna bağlı olarak; karaciğerde artan yağ dokusunun steatoza ve parankimal hasara neden olduğu ile açıklanabilir.

Araştırmamızda, tip 2 DM grubunda kontrol grubuna göre; hepatik steatoz, pankreatik ekzokrin yetmezlik dereceleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insülin direnci ve diyabet varlığının hepatik steatoz için risk faktörü olduğu gösterilmiştir [132]. Elde edilen bulgular, glukoz ve yağ metabolizmasındaki bozulmalar, serbest yağ asitlerinin artışı, artmış trigliserid seviyeleri ve karaciğerde artan de novo lipogenez ile açıklanabilir.

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derleme ve meta analizde, tip 2 DM'li bireylerde ekzokrin pankreas yetmezliği prevalansı sağlıklı insanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Yüksek doz insülin ihtiyacı olan hastalarda ise prevalans daha yüksektir [133]. Bu durum, diyabette meydana gelen hiperglisemi ve hipoinsülineminin, pankreatik stellat hücrelerin aktivasyonunu ve fibrozisi tetkiklemesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda, fekal elastaz değeri yeni tanı tip 2 DM grubunda kontrol grubuna göre; istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Johnston ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kötü glisemik kontrol ve HbA1c seviyesinin artması ile fekal elastazın azaldığı gösterilmiştir [134]. Bu durumun nedeni; pankreatik atrofi, fibrozis ve diyabete bağlı inflamasyon ile açıklanabilir.

Yapılan bir çalışmada bulunan bulgulara göre, HbA1c seviyelerinin, pankreatik steatoz şiddeti ile paralel olarak arttığı gözlemlenmiştir. Hafif steatozda ortalama HbA1c %6,2, orta şiddetli steatozda ortalama %6,9, şiddetli steatozda ortalama %7,4 olarak görülmüştür [135]. Yapılan başka bir çalışmada ise 186 tip 2 DM hastasında, HbA1c ile pankreatik steatoz arasında doğrudan bir ilişki gösterilememiştir. Bu çalışmaya katılan hastaların ortalama HbA1c değerleri %9,5 olarak ölçülmüştür [113]. Klinik gözlemlerimizde, yeni tanı alan tip 2 DM ve HbA1c > %10 olan hastaların ciddi kilo kaybettiğini ve bu hastaların ciddi insülin eksikliğine bağlı katabolizmadan etkilendiğini gözlemledik. Bu hastalarda yapılan USG incelemelerinde pankreatik steatoz derecelerinin önemli düzeyde azaldığını fark ettik.

Bu sebeple pankreatik steatoz, varlığı ile HbA1c'ye ait ROC analizini HbA1c > % 10 hastaları dışlayarak yaptık. Çalışmamızda yeni tanı tip 2 DM hastalarını HbA1c > % 10 ve < % 10 diye ayırdığımızda, pankreatik steatoz dereceleri ile HbA1c düzeyleri arasındaki ilişki, HbA1c < % 10 tip 2 DM hastalarında anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda HbA1c ile pankreatik steatoz arasında ters U şeklinde bir ilişki saptanmıştır (Şekil 8) . HbA1c değeri % 7'den itibaren artan pankreatik steatoz derecesi HbA1c % 9,8'e kadar artmaya devam etmekte ancak HbA1c % 9,8'den sonraki düzeylerde pankreatik steatoz derecesi azalmaktadır. Yüksek HbA1c değerlerinde (> %9,8) pankreatik steatoz ihtimalinin azalması bu hastalarda gelişmiş olan insülinopeni ve katabolik süreçler ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda HbA1c değeri ile pankreatik steatoz derecesi arasında doğrudan ilişki kurulamamasının sebebinin, ciddi insülin eksikliğine bağlı katabolizmanın neden olduğunu düşünmekteyiz. Bulduğumuz HbA1c seviyeleri ve ters U ilişkisi literatürde bildiğimiz kadarıyla olmayan bir neticedir. Bulduğumuz mevcut sonuçlarla, literatüre katkı sağladığımız inancındayız.

Çalışmamızda, pankreatik steatoz ile hepatik steatoz, hepatik yağ fraksiyonu arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. Wongtrakul ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derleme ve meta-analizde; 67.803 katılımcı incelenmiştir. İncelemenin sonunda hepatik steatoz varlığının pankreatik steatoz için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Benzer biçimde, pankreatik steatozun hepatik steatoz riskini 1,7 kat arttırdığı gösterilmiştir. Hepatik steatoz ile pankreatik steatoz arasında çift yönlü bir

ilişki olduğu vurgulanmıştır [136]. Yapılan başka bir çalışmada ise, hepatik yağ fraksiyonu ölçümü ile hepatik steatozun derecesinin mükemmel bir ilişki gösterdiği benzer biçimde hepatik yağ fraksiyonu değerinin, pankreatik steatoz derecesi ile anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur [137]. Çalışmamız da bu verileri doğrular niteliktedir. Pankreatik steatozun hepatik steatoz ve hepatik yağ fraksiyonu ile korelasyon göstermesi; ektopik yağlanma artışı, oksidatif stres, insülin direnci ve inflamasyon gibi ortak etyolojilere sahip olmasıyla açıklanabilir.

Araştırmamızda, pankreatik steatoz ile açlık plazma glukozu, açlık insülin düzeyi, C peptid değeri ve HOMA IR arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur. De Oliveira Andrade ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; pankreatik steatozu olan 157 hasta incelenmiş. Açlık plazma glukozu, açlık insülin miktarı ve HOMA IR değeri ile pankreatik steatoz derecesinin anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuş [138]. Yapılan başka bir çalışmada ise; 158 hasta incelenmiş. Pankreas yağ oranının C peptid düzeyi, HOMA IR değeri ve açlık insülin miktarı ile ilişkili olduğu belirtilmiş [139]. Gösterilen bulguların temelinde, yağ dokusunda insülin duyarlılığının bozulması ile birlikte beta hücre disfonksiyonu yatabilir. Bu nedenle aşikar diyabetle birlikte pre diyabet hastalarının da pankreatik steatoz açısından risk altında olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak çalışmamızda HbA1c % 7 üzerine çıktığında pankreatik steatozun derecesinin yaklaşık HbA1c %10'a kadar arttığını gözlemledik.

Çalışmamızda pankreatik steatoz ile AST, ALT ve GGT değeri arasında pozitif yönde ilişki bulunmuştur. Stepanov ve arkadaşları yaptığı çalışmada, AST ve GGT değerlerinin pankreatik steatozlu hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, pankreatik steatoz derecesi yükseldikçe ALT değerinin de yükseldiği gösterilmiştir [140]. Bu enzimlerin yükselmesi, pankreatik steatozun karaciğer steatozuyla birlikte görülebileceğini gösterir. Enzim seviyelerindeki artış, steatozun ilerlemesiyle pankreas ve karaciğerde oksidatif stres ve inflamasyonun artışına işaret edebilir. Pankreatik steatoz aynı zamanda insülin direnci ve kronik inflamasyon ile de ilişkili olabilir, bu da karaciğer enzimlerindeki artışın bir yansıması olduğunu gösterebilir.

Yapılan bir çalışmada, pankreatik steatozlu hastalarda daha yaygın şekilde pankreatik ekzokrin yetmezlik görüldüğü gösterilmiştir. Çalışmada pankreatik ekzokrin yetmezlik fekal elastaz ölçümü ile yapılmıştır. Pankreatik steatozlu hastalarda kontrol grubuna göre ortalama fekal elastaz seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir [141]. Araştırmamızda pankreatik steatoz ile fekal elastaz değeri arasında negatif yönde ilişki bulunmuştur. Mevcut sonuçlar, pankreatik steatozun pankreasın ekzokrin fonksiyonlarını etkilediğini gösterebilir. Pankreastaki yağ birikimi arttıkça pankreasın sindirim salgıları azalabilir. Bu durum pankreasın ekzokrin fonksiyonlarının bozulmasına ve hastalarda çeşitli gastroenterolojik yakınmalara (dispepsi, hazımsızlık, bulantı vb.) yol açabilir.

Araştırmamızda hepatik steatoz ile hepatik yağ fraksiyonu arasında pozitif yönde ilişki bulunmuştur. Dillman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ultrason yöntemiyle hepatik yağ fraksiyonu kullanılarak yapılan tekniğin, hepatik steatozun tespitinde önemli bir role sahip olduğu söylenmiştir [51]. Karaciğerdeki yağ miktarının sayısal olarak ölçümünü yapan hepatik yağ fraksiyonu, hepatik steatoz derecesi ile doğru orantılı olarak artış gösterebilir. Hepatik yağ fraksiyon değerinin avantajının ise hepatik steatozdan farklı olarak karaciğer yağ miktarı hakkında net sayısal değerler vermesi olduğunu düşünmekteyiz. Bu bulgular ışığında, hepatik yağ fraksiyonu ölçümü karaciğer yağlanması hakkında objektif bilgiler veren ancak daha pahalı ve zaman alan MRI gibi ileri tetkiklere alternatif olabilir.

Araştırmamızda hepatik steatoz ve hepatik yağ fraksiyonu değeri ile açlık plazma glukozu, açlık insülin düzeyi, C peptid düzeyi ve HOMA IR değeri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Cetin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, açlık plazma glukozu, açlık insülin düzeyi ve HOMA IR değeri hepatik steatozlu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur [142]. Yapılan başka bir çalışmada ise, açlık C peptid düzeyinin hepatik steatoz riskini arttırdığı gösterilmiştir [143]. Pacifico ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hepatik yağ fraksiyonu ile insülin direncini gösteren HOMA IR değerindeki artışla paralel gösterdiği söylenmiştir. Aynı şekilde artan glukoz seviyeleri, yükselmiş insülin ve C peptid düzeyleri hepatik yağ fraksiyon değerindeki artış ile ilişkilendirilmiştir [139]. Bu bulgular ışığında, insülin direnci serbest yağ asitlerinin karaciğere taşınmasına neden olarak lipid

birikimine sebep olabilir. Ayrıca yüksek insülin direnci ve HOMA IR skoru karaciğerde inflamatuvar süreçleri ve fibrozisi tetikleyebilir.

Araştırmamızda hepatik steatoz ve hepatik yağ fraksiyon değeri ile ALT, AST ve GGT değerleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Mukherjee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ALT, AST ve GGT seviyeleri, hepatik steatoz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu üç enzim arasında istatistiksel olarak en güçlü ilişki ise GGT seviyesi olarak gösterilmiştir. Özellikle HOMA IR skoru ve insülin direnci yüksek olan hastalarda, GGT düzeyleri ile hepatik steatoz arasında daha güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur [144]. Permutt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, GGT seviyelerinin hepatik yağ fraksiyonu ile pozitif bir ilişki gösterdiği belirtilmiştir. Hepatik steatozun derecesi arttıkça GGT seviyelerinde de artış gözlemlenmiştir. AST'nin hepatik steatozun erken evrelerinde biyokimyasal bir gösterge olabileceğinden bahsedilmiştir. ALT seviyeleri ile farklı hepatik steatoz dereceleri arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir. Ancak ALT seviyeleri hepatik steatozun artışıyla hafif bir artış eğiliminde olduğu gösterilmiştir [145]. Bu bulgular sonucunda; karaciğerde yağ miktarındaki artışın karaciğer hücre hasarına neden olduğu söylenebilir. Özellikle bizim çalışmamızda da olduğu gibi GGT değeri, insülin direnci zeminde gelişen hepatik steatoz için öngörü sağlayabilir.

Araştırmamızda hepatik steatoz ve hepatik yağ fraksiyon değeri ile trigliserid değeri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Fabbrini ve arkadaşlarının yaptığı ve 1180 hastanın incelendiği çalışmada, hepatik steatozlu bireylerde trigliserid seviyeleri

kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [146]. Mevcut trigliserid yüksekliği ve hepatik steatoz arasındaki ilişki; artmış hepatik de novo lipogenez ve serbest yağ asitleri ile açıklanabilir. Trigliserid yüksekliği hepatik steatozu değerlendirmede biyokimyasal belirteç olarak kullanılabilir.

Araştırmamızda hepatik steatoz, hepatik yağ fraksiyonu ile fekal elastaz değeri arasında negatif yönde ilişki bulunmuştur. Hepatik yağ fraksiyonu % 17'nin üzerinde olduğunda fekal elastaz $<200 \mu\text{g/g}$ ihtimali artmaktadır. Mak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hepatik steatozu olan bireylerde pankreasın ekzokrin yetersizlik oranı daha düşük fekal elastaz düzeyleriyle ilişkilendirilmiş ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [147]. Yapılan başka bir çalışmada ise, hepatik steatozlu hastaların %85'inde pankreatik ekzokrin yetmezlik ve düşük fekal elastaz seviyesi saptanmıştır [108]. Bildiğimiz kadarıyla literatüre bakıldığında direkt hepatik yağ fraksiyonu ile fekal elastaz değeri arasında korelasyon yapılmamıştır. Hepatik steatoz ve düşük fekal elastaz düzeyleri ektopik yağ depolanmasındaki artış ile açıklanabilir. Hepatik steatoz ve pankreatik steatoz birlikteliği sonucunda pankreastaki yağ birikimi pankreasın ekzokrin fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebilir. Hepatik steatoz ve pankreatik steatozun etyolojileri birbirine benzer olması sebebi ile hepatik steatozda artan hepatik yağ fraksiyonu pankreatik steatozda da artabilir. Artan pankreatik steatoz ise düşük fekal elastaz seviyelerine neden olabilir. Dolayısıyla hepatik yağ fraksiyonu ile fekal elastaz arasındaki negatif korelasyon bu ilişki ile açıklanabilir. Çalışmamızda doğrudan

hepatik yağ fraksiyon ile fekal elastaz düzeyinin korelasyonu literatüre katkı sağlayabilir.

HbA1c'nin pankreatik ekzokrin yetersizliğinin erken tanısında ve yönetiminde potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceği literatürde belirtilmiştir [134]. Çalışmamızda HbA1c ile fekal elastaz düzeyi arasında sürekli ve negatif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir. Özellikle HbA1c'nin %9,8'in üzerindeki değerlerinde pankreatik steatoz şiddetinde azalma gözlemlenmiş olmasına rağmen, fekal elastaz düzeyindeki azalmanın devam etmesi, bu yüksek HbA1c düzeylerinde gelişen pankreatik atrofi ile ilişkilendirilebilir. Bu durum, kötü glisemik kontrolün pankreas ekzokrin bezlerini olumsuz etkilediğini gösterir (Şekil 9) .

Araştırmamızda fekal elastaz ile ALT, AST ve GGT değerleri arasında ters yönlü bir ilişki bulunmuştur. ALT, AST ve GGT seviyelerindeki yükselme karaciğer hasarının ve insülin direncinin göstergesi olduğundan dolayı bu durum, pankreasın ekzokrin fonksiyonlarını etkileyebilir ve fekal elastaz seviyelerinde düşüşe neden olabilir. Benzer şekilde insülin direnci, ALT, AST, GGT değerlerinde yükselmeye ve pankreasın hem endokrin hem de ekzokrin fonksiyonlarının bozulmasına katkıda bulunmaktadır. Bunun neticesinde, fekal elastaz seviyelerinin azalmasına neden olabilir.

Çalışmamızda fekal elastaz ile trigliserid düzeyleri arasında negatif yönde ilişki bulunmuştur. Rathmann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 1088 kişilik hasta ve kontrol grubunda şiddetli pankreatik ekzokrin yetmezlik (fekal elastaz <100

$\mu\text{g/g}$) yüksek plazma trigliserid düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir [148]. Çalışmamız da mevcut literatür verilerini destekler nitelikte olup, bu sonuç, artan trigliserid seviyelerinin visseral yağlanmayı arttırabilmektedir. Artan visseral yağlanma başta karaciğer olmak üzere çeşitli organlarda birikebilir. Pankreas parankiminde biriken yağ dokusu sonucu pankreasın ekzokrin salgıları azalmış olabilir.

Çalışmamızda, GGT değerleri ile pankreatik steatoz varlığının öngörülmesinde; GGT için en uygun değer 55,5 U/L olarak bulunmuştur. Chiyanika ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise GGT'nin 40 U/L ve üzeri olması, pankreatik steatoz varlığı için güçlü bir gösterge olarak değerlendirilmiştir [149]. Bu farklılık çalışmaların etnik köken, vücut kitle indeksi, yaş aralığı, örneklem büyüklüğü ve cinsiyet dağılımı gibi faktörlerin farklı olmasından kaynaklanabilir. Bu bulgular, erken teşhis ve müdahaleler için GGT'nin kullanılabilir bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

Cavalot ve arkadaşlarının Tip 1 DM'li hastalarda yaptığı çalışmada, düşük fekal elastaz değerinin ($<200 \mu\text{g/g}$) ve pankreatik ekzokrin yetmezliğin öngörülmesinde en uygun HbA1c değeri %8,4 olarak belirlenmiştir[150]. Araştırmamızda ise, yeni tanı almış tip 2 DM hastalarında, HbA1c değeri ile düşük fekal elastaz düzeyinin ($<200 \mu\text{g/g}$) saptanmasında en uygun eşik değer %7,4 olarak bulunmuştur. Bu eşik değerin yeni tanı tip 2 DM'li hastalarda, pankreatik yetmezliğin erken öngörüsünde literatüre katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, GGT değeri ile düşük fekal elastaz değerinin (<200 µg/g) ve pankreatik yetmezliğin öngörülmesinde; GGT değeri için en uygun değer 30.5 U/L olarak bulunmuştur. Sezgin ve arkadaşlarının yaptığı ve 1700 hastanın incelendiğini bir çalışmada, GGT seviyesi, 32 U/L seviyesini geçtiğinde, fekal elastazda belirgin bir düşüş olduğu gösterilmiştir [68]. Ancak fekal elastaz değerindeki bu düşüş hastalarda pankreatik ekzokrin yetmezlik yapacak derecede değildir. Bu sebeple çalışmamız, GGT değerinin düşük fekal elastaz değerini ve pankreatik yetmezliği öngörmesindeki gücü sayesinde literatüre katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Araştırmamızda GGT değeri ile hepatik steatoz başlangıcının ön görülmesinde; GGT değeri için en uygun değer 31,5 U/L olarak belirlenmiştir. Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 2713 katılımcı hepatik steatoz yönünden incelenmiş. Yapılan çalışmada, GGT seviyesi 26 U/L' nin üzerinde olduğunda hepatik steatoz riskinin artmaya başladığı söylenmiş [151]. Yapılan başka bir çalışmada ise 1434 tip 2 DM hastası incelenmiş. Araştırmada kesin bir GGT için eşik değer verilmemiş ancak hepatik steatozu olan grubun ortalama GGT değeri 28 U/L olarak bulunmuş [152]. Mevcut literatür bilgisine bakıldığında zaman, çalışmamızda bulunan GGT değerinin literatür bilgisine yakın olduğu görülmüş olup mevcut farklılıkların çalışan popülasyonun etnik kökeni, cinsiyet dağılımı, ek hastalıkları ve yaş aralığı gibi değişkenlerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda bel çevresi ve toplam yağ yüzdesindeki bir birim artışa karşılık pankreatik steatoz riskini sırasıyla 1,1 ve 1,3 kat arttırdığı bulunmuştur. Smits ve

arkadaşlarının yaptığı aynı çalışmada, abdominal obezite ve bel çevresinin pankreatik steatoz riskini yaklaşık 5,7 kat artırdığı gösterilmiştir [153]. Bi ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde ise abdominal obezitenin, pankreatik steatoz riskini yaklaşık 1,9 kat artırdığı gösterilmiştir [154]. Literatürdeki bulgulara bakıldığında çalışmamızda da benzer bulgular mevcuttur. Bel çevresinin ve yağ yüzdesinin artması özellikle visseral yağlanma riskini arttırdığına işaret etmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından ilki, hasta sayısının görece az olmasıdır. Çalışmanın kohortu genişletildiğinde bazı parametrelerin istatistiksel anlamlılık derecesinin artabileceğini düşünmekteyiz. İkinci olarak, hasta grubumuzun bir kısmının mevcut kardiyovasküler hastalıkları nedeni ile statin kullanıyor olmalarıdır.

Çalışmamızın güçlü yanlarından en önemlisi, hasta grubumuzu yeni tanı tedavi almamış tip 2 DM hastalarında oluşmasıdır. Bir diğer güçlü yanı; pankreatik steatozu etkileyebileceği düşünülen yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksinin ve vücut kompozisyonunun hasta ve kontrol grubunda benzer olmasıdır. Ayrıca çalışmamızın diğer bir güçlü yanı ise, hepatik steatoz ve hepatik yağ fraksiyonu ile pankreatik steatoz arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkiyi etkileyen parametreleri ayrı ayrı incelemiş olmasıdır. Araştırmamızda pankreatik steatozu etkileyen faktörlerin, pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonlarına etkisini kapsamlı bir şekilde irdelenmiştir.

Tip 2 DM hastalarında dispeptik birtakım semptomlar pankreatik steatozun varlığı ile açıklanabilir. Pankreatik steatoz, kötü glisemik kontrol ve hiperlipidemi ile ilişkili olabilir. Dispeptik yakınmaları olan tip 2 DM hastalarında pankreatik ekzokrin

yetmezlik akla gelmelidir. Bu dispeptik yakınmalar, dışardan pankreas enzim takviyeleri ile giderilebilir. Çalışmamızda yeni tanı tip 2 DM olgularında; kötü glisemik kontrolün, kötü lipit profilinin ve kötü vücut yağ analizlerinin pankreatik steatozu pozitif yönde indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca HbA1c değerinin belirli bir değere kadar pankreatik steatoz ile pozitif korelasyon gösterdiği, ancak belli bir değerden sonra negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Obezite, insülin direnci ve tip 2 DM ile ilişkili visseral yağlanmanın pankreastaki yansıması olarak değerlendirilebilecek pankreatik steatozun tanımlanmasında, yağlı pankreas hastalığı (NAFPD) yerine ‘Metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı pankreas hastalığı (MAFPD)’ teriminin kullanımını öneriyoruz. Yeni tanı almış tip 2 DM hastalarında; HbA1c > %7 ve GGT > 55 U/L olduğunda pankreatik steatoz ve pankreatik ekzokrin yetmezlik açısından değerlendirme yapılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz. Pankreatik yetmezliğin bir göstergesi olarak fekal elastaz düzeyi önemli bir biyobelirteçtir.

Sonuç olarak, tip 2 DM’nin komplikasyonları yaygın olarak bilinmesine rağmen, aynı hepatik steatoz gibi pankreatik steatozun da diyabetin potansiyel bir komplikasyonu olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamız, tip 2 DM’li hastaların rutin muayeneleri sırasında pankreatik steatoz varlığının değerlendirilmesi konusunda klinisyenlere yol gösterici olabilir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda yeni tanı tip 2 DM grubunda pankreatik ve hepatik steatoz derecelerinin ve hepatik yağ fraksiyonunun kontrol grubuna göre yüksek olduğu görüldü.
- Tip 2 DM grubunda, pankreatik ekzokrin yetmezlik oranının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü.
- Tip 2 DM grubunda, fekal elastaz seviyelerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü.
- Pankreatik steatoz derecesi ile hepatik steatoz derecesi ve hepatik yağ fraksiyonu arasında pozitif yönlü bir ilişki bulundu.
- Pankreatik steatoz derecesi ile açlık plazma glukozu, HOMA IR skoru ve açlık insülin miktarı arasında pozitif yönlü bir ilişki bulundu.
- Tip 2 DM grubunda, pankreatik steatoz derecesi ile ALT, AST ve GGT değeri arasında pozitif pozitif yönlü bir ilişki bulundu.
- Çalışmamızda HbA1c ile pankreatik steatoz arasında ters U şeklinde bir ilişki saptanmıştır. HbA1c değeri % 7'den itibaren artan pankreatik steatoz derecesi HbA1c % 9,8'e kadar artmaya devam etmekte ancak HbA1c % 9,8'den sonraki düzeylerde pankreatik steatoz derecesi azalmaktadır.

- Pankreatik steatoz derecesi ile fekal elastaz değeri arasında negatif korelasyon olduğu gösterildi.

- Hepatik steatoz derecesi ile hepatik yağ fraksiyonu arasında pozitif korelasyon olduğu bulundu. Bu bulgular ışığında, hepatik yağ fraksiyonu ölçümü karaciğer yağlanması hakkında objektif bilgiler veren ancak daha pahalı ve zaman alan MRI gibi ileri tetkiklere alternatif olabilir.

- Hepatik steatoz derecesi ve hepatik yağ fraksiyonu ile açlık plazma glukozu, HOMA IR skoru ve açlık insülin miktarı arasında pozitif ilişki olduğu gösterildi.

- Hepatik yağ fraksiyonu % 17'nin üzerinde olduğunda fekal elastaz <200 µg/g olma yani pankreatik ekzokrin yetmezlik ihtimali artmaktadır.

- Hepatik steatoz derecesi ve hepatik yağ fraksiyonu ile açlık plazma glukozu, HbA1c değeri, HOMA IR skoru ve açlık insülin miktarı arasında pozitif ilişki olduğu gösterildi.

- Hepatik steatoz derecesi ve hepatik yağ fraksiyonu ile ALT, AST ve GGT değerleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterildi.

- Hepatik steatoz derecesi ve hepatik yağ fraksiyonu ile serum trigliserid düzeyi arasında pozitif ilişki olduğu gösterildi.

- Hepatik steatoz derecesi ile fekal elastaz arasında negatif korelasyon olduğu gösterildi.

-Fekal elastaz ile hepatik yağ fraksiyonu, açlık plazma glukozu, açlık insülin miktarı, HbA1c, HOMA IR, ALT, AST, GGT, trigliserid değerleri ve arasında negatif yönde korelasyon olduğu gösterilmiştir.

- GGT değerleri ile pankreatik steatoz olguların öngörülmesinde, GGT için kesim değeri 55 U/L olarak bulunmuştur.

- Yeni tanı tip 2 DM hasta grubunda HbA1c değeri ile düşük fekal elastaz değerinin (<200 µg/g) ve pankreatik ekzokrin yetmezliği olasılığının öngörülmesinde; HbA1c için kesim değeri % 7,4 olarak gösterilmiştir.

- GGT değeri ile düşük fekal elastaz değerinin (<200 µg/g) ve pankreatik ekzokrin yetmezliği olasılığının öngörülmesinde; GGT değeri için kesim değeri 30 U/L olarak bulunmuştur.

- GGT değeri ile hepatik steatoz başlangıcının ön görülmesinde; GGT değeri için kesim değeri 31 U/L olarak saptanmıştır.

- Bel çevresi ve toplam yağ yüzdesindeki bir birim artışa karşılık pankreatik steatoz riskini sırasıyla 1,1 ve 1,3 kat arttırdığı gösterilmiştir.

7. KAYNAKÇA

1. Solis-Herrera, C., et al., *Classification of diabetes mellitus*. 2015.
2. Hossain, M.J., M. Al-Mamun, and M.R. Islam, *Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused*. Health Science Reports, 2024. **7**(3): p. e2004.
3. Antar, S.A., et al., *Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023. **168**: p. 115734.
4. Committee, A.D.A.P.P., 2. *Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024*. Diabetes Care, 2023. **47**(Supplement_1): p. S20-S42.
5. Papatheodorou, K., et al., *Complications of diabetes 2017*. Journal of diabetes research, 2018. **2018**.
6. Aggarwal, M. and C.C. Lindenmeyer, *From cause to consequence: Insights into incident diabetes mellitus after hepatic steatosis*. Clinical Liver Disease, 2023. **21**(2): p. 41-46.
7. Kaneva, A.M. and E.R. Bojko, *Fatty liver index (FLI): more than a marker of hepatic steatosis*. Journal of physiology and biochemistry, 2024. **80**(1): p. 11-26.
8. Li, X., et al., *Methodology exploration and reproducibility evaluation of TAI and TSI for quantitative ultrasound assessment of hepatic steatosis*. Heliyon, 2024.
9. De Robertis, R., et al., *Ultrasound-derived fat fraction for detection of hepatic steatosis and quantification of liver fat content*. La radiologia medica, 2023. **128**(10): p. 1174-1180.
10. Virarkar, M., et al. *What's new in hepatic steatosis*. in *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2021. Elsevier.

11. Dite, P., et al., *Nonalcoholic fatty pancreas disease: clinical consequences*. Digestive Diseases, 2020. **38**(2): p. 143-149.
12. Paul, J. and A.V.H. Shihaz, *Pancreatic steatosis: a new diagnosis and therapeutic challenge in gastroenterology*. Arquivos de gastroenterologia, 2020. **57**: p. 216-220.
13. Sepe, P.S., et al., *A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS*. Gastrointestinal endoscopy, 2011. **73**(5): p. 987-993.
14. Boga, S., et al., *Liver and pancreas: 'Castor and Pollux' regarding the relationship between hepatic steatosis and pancreas exocrine insufficiency*. Pancreatology, 2020. **20**(5): p. 880-886.
15. Sacks, D.B., et al., *Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus*. Clinical Chemistry, 2023. **69**(8): p. 808-868.
16. Association, A.D., *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care, 2013. **37**(Supplement_1): p. S81-S90.
17. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu - 2024, <https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus2024.pdf>. 2024.
18. Liu, J., et al., *Trends in the incidence of diabetes mellitus: results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implications for diabetes mellitus prevention*. BMC public health, 2020. **20**: p. 1-12.
19. Pradeepa, R. and V. Mohan, *Epidemiology of type 2 diabetes in India*. Indian journal of ophthalmology, 2021. **69**(11): p. 2932-2938.
20. Parker, E.D., et al., *Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2022*. Diabetes Care, 2023. **47**(1): p. 26-43.

21. Satman, I., et al., *Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP)*. Diabetes care, 2002. **25**(9): p. 1551-1556.
22. Satman, I., et al., *Estimates and forecasts on the burden of prediabetes and diabetes in adult and elderly population in Turkiye*. European Journal of Epidemiology, 2023. **38**(3): p. 313-323.
23. Satman, I., et al., *Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults*. European journal of epidemiology, 2013. **28**: p. 169-180.
24. Blonde, L., et al., *American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline: developing a diabetes mellitus comprehensive care plan—2022 update*. Endocrine Practice, 2022. **28**(10): p. 923-1049.
25. Control, D., C.T.E.o.D. Interventions, and C.S.R. Group, *Mortality in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC versus the general population*. Diabetes Care, 2016. **39**(8): p. 1378-1383.
26. Lachin, J.M. and D.M. Nathan, *Understanding metabolic memory: the prolonged influence of glycemia during the diabetes control and complications trial (DCCT) on future risks of complications during the study of the epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC)*. Diabetes Care, 2021. **44**(10): p. 2216-2224.
27. Committee, A.D.A.P.P., 9. *Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024*. Diabetes Care, 2023. **47**(Supplement_1): p. S158-S178.
28. Dean, P.G., et al., *Pancreas transplantation*. Bmj, 2017. **357**.
29. ElSayed, N.A., et al., 9. *Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023*. Diabetes Care, 2022. **46**(Supplement_1): p. S140-S157.

30. Schäfer-Graf, U.M., et al., *Gestational diabetes mellitus (GDM)–diagnosis, treatment and follow-up. Guideline of the DDG and DGGG (S3 level, AWMF registry number 057/008, February 2018)*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2018. **78**(12): p. 1219-1231.
31. Broome, D.T., et al., *Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020. **106**(1): p. 237-250.
32. Negera, G.Z., B. Weldegebriel, and G. Fekadu, *Acute complications of diabetes and its predictors among adult diabetic patients at Jimma medical center, Southwest Ethiopia*. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity, 2020: p. 1237-1242.
33. Piro, S. and F. Purrello, *Acute diabetes complications*. JOURNAL OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS, 2021. **69**: p. 269-275.
34. Martinez, L.C., T. Zahra, and E. Diabet, *Chronic Complications of Diabetes*. EASD 2022, 2022: p. 95.
35. European Association for the Study of the Liver , E.A.f.t.S.o.D., European Association for the Study of Obesity, *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. Obesity facts, 2016. **9**(2): p. 65-90.
36. Wei, S., et al., *NAFLD and NASH: etiology, targets and emerging therapies*. Drug Discovery Today, 2024: p. 103910.
37. de Vries, M., et al., *Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020. **105**(12): p. 3842-3853.
38. Kaya, E. and Y. Yilmaz, *Non-alcoholic fatty liver disease: A growing public health problem in Turkey*. The Turkish Journal of Gastroenterology, 2019. **30**(10): p. 865.
39. Gariani, K. and F.R. Jornayvaz, *Pathophysiology of NASH in endocrine diseases*. Endocrine connections, 2021. **10**(2): p. R52-R65.

40. Kirpich, I.A., L.S. Marsano, and C.J. McClain, *Gut–liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease*. Clinical biochemistry, 2015. **48**(13-14): p. 923-930.
41. Derneği, T.K.A., *Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı Klinik Rehberi, nafld-klinik-rehberi-2021 PDF* (www.tkad.org.tr). 2021.
42. Baranova, A. and Z.M. Younossi, *The future is around the corner: Noninvasive diagnosis of progressive nonalcoholic steatohepatitis*. 2008, LWW. p. 373-375.
43. Piazzolla, V.A. and A. Mangia, *Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH*. Cells, 2020. **9**(4): p. 1005.
44. Di Mauro, S., et al., *Clinical and molecular biomarkers for diagnosis and staging of NAFLD*. International journal of molecular sciences, 2021. **22**(21): p. 11905.
45. Fedchuk, L., et al., *Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2014. **40**(10): p. 1209-1222.
46. Koot, B.G., et al., *Accuracy of prediction scores and novel biomarkers for predicting nonalcoholic fatty liver disease in obese children*. Obesity, 2013. **21**(3): p. 583-590.
47. Lee, J.-H., et al., *Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease*. Digestive and liver disease, 2010. **42**(7): p. 503-508.
48. Poynard, T., et al., *The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis*. Comparative hepatology, 2005. **4**: p. 1-14.
49. Rónaszéki, A.D., et al., *Tissue attenuation imaging and tissue scatter imaging for quantitative ultrasound evaluation of hepatic steatosis*. Medicine, 2022. **101**(33): p. e29708.
50. Petzold, G., *Role of Ultrasound Methods for the Assessment of NAFLD*. Journal of Clinical Medicine, 2022. **11**(15): p. 4581.

51. Dillman, J.R., et al., *Quantification of hepatic steatosis by ultrasound: prospective comparison with MRI proton density fat fraction as reference standard*. American Journal of Roentgenology, 2022. **219**(5): p. 784-791.
52. Mantovani, A. and A. Dalbeni, *Treatments for NAFLD: state of art*. International journal of molecular sciences, 2021. **22**(5): p. 2350.
53. Zhang, C. and M. Yang, *Current options and future directions for NAFLD and NASH treatment*. International Journal of Molecular Sciences, 2021. **22**(14): p. 7571.
54. Salehi-Sahlabadi, A., et al., *Dietary polyphenols and the odds of non-alcoholic fatty liver disease: A case-control study*. Clinical nutrition ESPEN, 2021. **41**: p. 429-435.
55. Wong, C., et al., *Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: a meta-analysis*. Frontiers in endocrinology, 2021. **12**: p. 609110.
56. Zhang, E., Y. Zhao, and H. Hu, *Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus*. Hepatology Communications, 2021. **5**(5): p. 736-748.
57. Tanase, D.M., et al., *The intricate relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), insulin resistance (IR), and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. Journal of diabetes research, 2020. **2020**(1): p. 3920196.
58. Khandelwal, R., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease in diabetes: When to refer to the hepatologist?* World Journal of Diabetes, 2021. **12**(9): p. 1479.
59. Wewer Albrechtsen, N.J., et al., *The liver– α -cell axis and type 2 diabetes*. Endocrine Reviews, 2019. **40**(5): p. 1353-1366.
60. Suppli, M.P., et al., *Glucagon resistance at the level of amino acid turnover in obese subjects with hepatic steatosis*. Diabetes, 2020. **69**(6): p. 1090-1099.

61. Knop, F.K., *EJE PRIZE 2018: A gut feeling about glucagon*. European journal of endocrinology, 2018. **178**(6): p. R267-R280.
62. Cusi, K., *A diabetologist's perspective of non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Knowledge gaps and future directions*. Liver International, 2020. **40**: p. 82-88.
63. Caussy, C., A. Aubin, and R. Loomba, *The relationship between type 2 diabetes, NAFLD, and cardiovascular risk*. Current diabetes reports, 2021. **21**: p. 1-13.
64. Oquendo, M.B., et al., *Pancreatic fat cells of humans with type 2 diabetes display reduced adipogenic and lipolytic activity*. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2021.
65. Ogilvie, R.F., *The islands of Langerhans in 19 cases of obesity*. The Journal of Pathology and Bacteriology, 1933. **37**(3): p. 473-481.
66. Caldart, F., et al., *Pancreatic steatosis and metabolic pancreatic disease: a new entity?* Internal and Emergency Medicine, 2023. **18**(8): p. 2199-2208.
67. Zheng, W., et al., *From NAFLD to MAFLD: a literature review of implications of a nomenclature change*. Hepatobiliary Surgery and Nutrition, 2024.
68. Sezgin, O., et al., *Prevalence of Pancreatic Steatosis and Its Associated Factors in Turkey: A Nation-Wide Multicenter Study*. The Turkish Journal of Gastroenterology, 2024. **35**(3): p. 239.
69. Neeland, I.J., et al., *Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement*. The lancet Diabetes & endocrinology, 2019. **7**(9): p. 715-725.
70. Rugivarodom, M., et al., *Fatty pancreas: linking pancreas pathophysiology to nonalcoholic fatty liver disease*. Journal of Clinical and Translational Hepatology, 2022. **10**(6): p. 1229.

71. Klöppel, G. and B. Maillet, *The morphological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis*. Virchows Archiv A, 1992. **420**: p. 1-4.
72. Yu, T.Y. and C.Y. Wang, *Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism*. Journal of diabetes investigation, 2017. **8**(6): p. 735-747.
73. Matsuda, A., et al., *Pancreatic fat accumulation, fibrosis, and acinar cell injury in the Zucker diabetic fatty rat fed a chronic high-fat diet*. Pancreas, 2014. **43**(5): p. 735-743.
74. Filippatos, T.D., *Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease: A Diagnosis of Increasing Importance*. 2022, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA. p. 495-496.
75. Pang, C., et al., *Non-alcoholic fatty pancreas disease: an updated review*. Journal of Pancreatology, 2024. **7**(03): p. 212-221.
76. Wu, W.-C. and C.-Y. Wang, *Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (nafpd) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study*. Cardiovascular diabetology, 2013. **12**: p. 1-6.
77. Fraulob, J.C., et al., *A mouse model of metabolic syndrome: insulin resistance, fatty liver and non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) in C57BL/6 mice fed a high fat diet*. Journal of clinical biochemistry and nutrition, 2010. **46**(3): p. 212-223.
78. Mathur, A., et al., *Nonalcoholic fatty pancreas disease*. Hpb, 2007. **9**(4): p. 312-318.
79. Weng, S., et al., *Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China*. Medicine, 2018. **97**(26): p. e11293.
80. Saisho, Y., et al., *Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes*. Clinical anatomy, 2007. **20**(8): p. 933-942.
81. Zhou, J., et al., *The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population*. Pancreatology, 2016. **16**(4): p. 578-583.

82. Samson, S.L. and A.J. Garber, *Metabolic syndrome*. Endocrinology and Metabolism Clinics, 2014. **43**(1): p. 1-23.
83. Lee, J.S., et al., *Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome*. World journal of gastroenterology: WJG, 2009. **15**(15): p. 1869.
84. Della Corte, C., et al., *Nonalcoholic fatty pancreas disease and Nonalcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat*. Clinical endocrinology, 2015. **83**(5): p. 656-662.
85. Rossi, A.P., et al., *Predictors of ectopic fat accumulation in liver and pancreas in obese men and women*. Obesity, 2011. **19**(9): p. 1747-1754.
86. Sezgin, O., S. Yaraş, and O. Özdoğan, *Pancreatic steatosis is associated with both metabolic syndrome and pancreatic stiffness detected by ultrasound elastography*. Digestive Diseases and Sciences, 2022: p. 1-12.
87. Rosenblatt, R., et al., *Ultrasonographic nonalcoholic fatty pancreas is associated with advanced fibrosis in NAFLD: a retrospective analysis*. Digestive diseases and sciences, 2019. **64**: p. 262-268.
88. Tirkes, T., et al., *Association of pancreatic steatosis with chronic pancreatitis, obesity, and type 2 diabetes mellitus*. Pancreas, 2019. **48**(3): p. 420-426.
89. Mathur, A., et al., *Nonalcoholic fatty pancreas disease*. HPB (Oxford), 2007. **9**(4): p. 312-8.
90. Takahashi, M., et al., *Fatty pancreas: A possible risk factor for pancreatic cancer in animals and humans*. Cancer Sci, 2018. **109**(10): p. 3013-3023.
91. Dutour, A., et al., *Exenatide decreases liver fat content and epicardial adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective randomized clinical trial using magnetic resonance imaging and spectroscopy*. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2016. **18**(9): p. 882-891.

92. Gastaldelli, A., et al., *Decreased whole body lipolysis as a mechanism of the lipid-lowering effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients*. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2009. **297**(1): p. E225-E230.
93. Çağlar, V., Y. Gönül, and A. Songur, *Pankreas Anatomisi ve Varyasyonları*. Uluslararası Klinik Araştırmalar Dergisi, 2014. **2**(2): p. 77-82.
94. Dong, Z., et al., *Noninvasive fat quantification of the liver and pancreas may provide potential biomarkers of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes*. Medicine, 2016. **95**(23): p. e3858.
95. Macauley, M., et al., *Altered volume, morphology and composition of the pancreas in type 2 diabetes*. PloS one, 2015. **10**(5): p. e0126825.
96. Wagner, R., et al., *Pancreatic steatosis associates with impaired insulin secretion in genetically predisposed individuals*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020. **105**(11): p. 3518-3525.
97. Yamazaki, H., et al., *Longitudinal association of fatty pancreas with the incidence of type-2 diabetes in lean individuals: a 6-year computed tomography-based cohort study*. Journal of gastroenterology, 2020. **55**: p. 712-721.
98. Salman, A.A., et al., *Improvement of pancreatic steatosis and indices of insulin resistance after metabolic surgery*. Frontiers in Medicine, 2022. **9**: p. 894465.
99. Tushuizen, M.E., et al., *Pancreatic fat content and β -cell function in men with and without type 2 diabetes*. Diabetes care, 2007. **30**(11): p. 2916-2921.
100. van der Zijl, N.J., et al., *Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on β -cell function in individuals with impaired glucose metabolism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(2): p. 459-467.
101. Inaishi, J. and Y. Saisho, *Beta-cell mass in obesity and type 2 diabetes, and its relation to pancreas fat: a mini-review*. Nutrients, 2020. **12**(12): p. 3846.

102. Oğuz, D., *Pankreasın Ekzokrin Yetmezliği: Eski Konu Yeni Bakış*. Güncel Gastroenteroloji, 2019. **Cilt 23 Sayı 3**: p. 114-117.
103. Yasokawa, K., et al., *Changes in pancreatic exocrine function, fat and fibrosis in diabetes mellitus: analysis using MR imaging*. The British Journal of Radiology, 2023. **96**(1145): p. 20210515.
104. Radlinger, B., G. Ramoser, and S. Kaser, *Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes*. Current diabetes reports, 2020. **20**: p. 1-7.
105. Sziegoleit, A. and D. Linder, *Studies on the sterol-binding capacity of human pancreatic elastase 1*. Gastroenterology, 1991. **100**(3): p. 768-774.
106. Katschinski, M., et al., *Duodenal secretion and fecal excretion of pancreatic elastase-1 in healthy humans and patients with chronic pancreatitis*. Pancreas, 1997. **15**(2): p. 191-200.
107. Leeds, J.S., K. Oppong, and D.S. Sanders, *The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease*. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2011. **8**(7): p. 405-415.
108. Maetzel, H., et al., *Non-alcoholic fatty pancreas disease and pancreatic exocrine insufficiency: pilot study and systematic review*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2023. **58**(9): p. 1030-1037.
109. Li, Y., et al., *Pancreatic fat is not significantly correlated with β -cell dysfunction in patients with new-onset type 2 diabetes mellitus using quantitative computed tomography*. International journal of medical sciences, 2020. **17**(12): p. 1673.
110. Filippatos, T., et al., *Nonalcoholic fatty pancreas disease: role in metabolic syndrome, "prediabetes," diabetes and atherosclerosis*. Digestive Diseases and Sciences, 2022: p. 1-16.
111. Heni, M., et al., *Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a*

- nuclear magnetic resonance study*. Diabetes/metabolism research and reviews, 2010. **26**(3): p. 200-205.
112. Lu, T., et al., *Pancreatic fat content is associated with β -cell function and insulin resistance in Chinese type 2 diabetes subjects*. Endocrine journal, 2019. **66**(3): p. 265-270.
 113. Jeong, J.S., et al., *The association between pancreatic steatosis and diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients*. Diabetes & Metabolism Journal, 2018. **42**(5): p. 425-432.
 114. Nadarajah, C., et al., *Association of pancreatic fat content with type II diabetes mellitus*. Clinical Radiology, 2020. **75**(1): p. 51-56.
 115. Wong, V.W.-S., et al., *Fatty pancreas, insulin resistance, and β -cell function: a population study using fat-water magnetic resonance imaging*. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG, 2014. **109**(4): p. 589-597.
 116. Randich, K.H., et al., *S57 The Prevalence and Association Between Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG, 2023. **118**(10S): p. S49-S50.
 117. Efimova, O., et al., *Lipids, liver and pancreas at the crossroads of metabolic syndrome and obesity epidemics*. Atherosclerosis, 2021. **16**(4): p. 77-84.
 118. Uygun, A., et al., *The effect of fatty pancreas on serum glucose parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. European journal of internal medicine, 2015. **26**(1): p. 37-41.
 119. Chen, Y., et al., *Ectopic fat deposition and its related abnormalities of lipid metabolism followed by nonalcoholic fatty pancreas*. Endoscopic Ultrasound, 2022. **11**(5): p. 407-413.

120. Şendur, H.N., et al., *Hepatic fat quantification with novel ultrasound based techniques: a diagnostic performance study using magnetic resonance imaging proton density fat fraction as reference standard*. Canadian Association of Radiologists Journal, 2023. **74**(2): p. 362-369.
121. Aydoğdu, S., et al., *2019 Turkish Hypertension Consensus Report*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2019. **47**(6): p. 535-546.
122. TEMD., *Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Dislipidemi Tanı ve Tedavi Klavuzu*. 2022.
123. Kayıkçıoğlu, M., *2019 Avrupa Kardiyoloji Derneği Dislipidemi Kılavuzu'nda ikincil korunma hastasına yaklaşım*. 2020.
124. Mustapic, S., et al., *Ultrasound grade of liver steatosis is independently associated with the risk of metabolic syndrome*. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2018. **2018**(1): p. 8490242.
125. Maconi, G., et al., *Prevalence of pancreatic insufficiency in inflammatory bowel diseases. Assessment by fecal elastase-1*. Digestive diseases and sciences, 2008. **53**: p. 262-270.
126. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. diabetologia, 1985. **28**: p. 412-419.
127. Pagkali, A., et al., *Pathophysiological mechanisms and clinical associations of non-alcoholic fatty pancreas disease*. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity, 2024: p. 283-294.
128. Wagner, R., et al., *Metabolic implications of pancreatic fat accumulation*. Nature Reviews Endocrinology, 2022. **18**(1): p. 43-54.

129. Cleven, L., et al., *The association between physical activity with incident obesity, coronary heart disease, diabetes and hypertension in adults: a systematic review of longitudinal studies published after 2012*. BMC public health, 2020. **20**: p. 1-15.
130. Saeed-uz-Zaman, M., et al., *Frequency Of Type 2 Diabetes Mellitus And Comparison Of The Mean Alt And Ast Levels Between The Type 2 Diabetic And Non-diabetic Patients*. 2023.
131. Anupam, S., et al., *Serum gamma glutamyl transferase: understanding its contribution as a potential predictor of the occurrence of type 2 diabetes*. Current Diabetes Reviews, 2025. **21**(1): p. E240124226080.
132. Wang, C., et al., *Association of hepatic steatosis index and fatty liver index with carotid atherosclerosis in type 2 diabetes*. International Journal of Medical Sciences, 2021. **18**(14): p. 3280.
133. Zhang, J., et al., *The Prevalence and Characteristics of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis*. International Journal of Endocrinology, 2022. **2022**(1): p. 7764963.
134. Johnston, P.C., et al., *Faecal elastase testing and factors linked with development of pancreatic exocrine insufficiency in diabetes: the Belfast Trust experience*. Practical Diabetes, 2022. **39**(4): p. 38-41.
135. Masroor, M. and Z. Haque, *HbA1C as a biomarker of non-alcoholic fatty liver disease: comparison with anthropometric parameters*. Journal of Clinical and Translational Hepatology, 2021. **9**(1): p. 15.
136. Wongtrakul, W., et al., *Bidirectional association between non-alcoholic fatty liver disease and fatty pancreas: a systematic review and meta-analysis*. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2023. **35**(10): p. 1107-1116.

137. Vieira, J., et al., *Quantifying steatosis in the liver and pancreas with MRI in patient with chronic liver disease: Quantifying steatosis in the liver and pancreas with MRI*. Radiología (English Edition), 2020. **62**(3): p. 222-228.
138. de Oliveira Andrade, L.J., et al., *Association of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Pancreas Disease (MASPD) with Insulin Resistance*. medRxiv, 2024: p. 2024.01. 13.24301274.
139. Pacifico, L., et al., *Pancreatic fat and β -cell function in overweight/obese children with nonalcoholic fatty liver disease*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2015. **21**(15): p. 4688.
140. Stepanov, Y.M., et al., *Influence of pancreatic steatosis severity on the course of pediatric nonalcoholic fatty pancreas disease*. Здоров'я дитини, 2017(12, № 6): p. 670-676.
141. Tahtacı, M., et al., *Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas?* The Turkish journal of gastroenterology, 2018. **29**(5): p. 588.
142. Cetin, E.G., N. Demir, and I. Sen, *The relationship between insulin resistance and liver damage in non-alcoholic fatty liver patients*. The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital, 2020. **54**(4): p. 411.
143. Han, X., et al., *Fasting C-peptide is a significant indicator of nonalcoholic fatty liver disease in obese children*. Diabetes Research and Clinical Practice, 2020. **160**: p. 108027.
144. Mukherjee, S., et al., *A correlational study of hepatic steatosis (fatty liver disease) and liver enzymes (ALT, AST, GGT) in the scenario of insulin resistance among young medicos*. Biosciences Biotechnology Research Asia, 2021. **17**(4): p. 717-725.
145. Permutt, Z., et al., *Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease—MRI accurately*

- quantifies hepatic steatosis in NAFLD*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2012. **36**(1): p. 22-29.
146. Fabbrini, E. and F. Magkos, *Hepatic steatosis as a marker of metabolic dysfunction*. Nutrients, 2015. **7**(6): p. 4995-5019.
 147. Mak, A.L., et al., *Intrapancreatic fat deposition is unrelated to liver steatosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*. JHEP Reports, 2024. **6**(3): p. 100998.
 148. Rathmann, W., et al., *Association of faecal elastase 1 with non-fasting triglycerides in type 2 diabetes*. Pancreatology, 2016. **16**(4): p. 563-569.
 149. Chiyanika, C., et al., *Gamma-glutamyl transferase: A potential biomarker for pancreas steatosis in patients with concurrent obesity, insulin resistance and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*. Clinical obesity, 2024: p. e12712.
 150. Cavalot, F., et al., *Does pancreatic elastase-1 in stools predict steatorrhea in type 1 diabetes?* Diabetes Care, 2006. **29**(3): p. 719-721.
 151. Chen, L.W., et al., *Gamma-glutamyl transpeptidase elevation is associated with metabolic syndrome, hepatic steatosis, and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A community-based cross-sectional study*. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 2021. **37**(9): p. 819-827.
 152. Xing, Y., et al., *Associations between GGT/HDL and MAFLD: a cross-sectional study*. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 2022: p. 383-394.
 153. Smits, M.M. and E.J. Van Geenen, *The clinical significance of pancreatic steatosis*. Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 2011. **8**(3): p. 169-177.
 154. Bi, Y., et al., *The association between pancreas steatosis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis*. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2019. **35**(5): p. e3142.

8. EKLER

8.1. EK- 1 Olgu Rapor Formu

Hasta demografik bilgileri		Tarih:	
Hasta kodu:			
Hasta adı-soyadı:			
Hasta no:			
Hasta TC kimlik no:			
Yaş:			
Cinsiyet:			
Komorbidite, kullanılan ilaçlar ve şikâyetler			
Ek hastalıklar ve tanı tarihleri:			
Hipertansiyon, Hiperlipidemi, Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık varlığı veya yokluğu			
Kullanılan ilaçlar			
Mevcut şikâyet ve semptomlar			
Antropometrik ölçünler			
Boy			
Kilo			
Vücut kitle indeksi (BMI)			
Endokrin ve ekzokrin fonksiyonlar			
Açlık plazma glikoz düzeyi			
HbA1c düzeyi			
Oral Glikoz Tolerans Testi yapılmış ise 0. saat, 1. saat ve 2. saat plazma glikoz düzeyi	0. saat:	1. saat:	2. saat:
İnsülin (açlık)			
C peptid düzeyi			
HOMA IR skoru			
Fekal elastaz düzeyi			
Karaciğer fonksiyon testleri			
AST			
ALT			
Bilirubin (total)/ Bilirubin (direkt)			
ALP			
GGT			
LDH			
Albumin			
Lipit paneli			
Trigliserid düzeyi			
Total kolesterol düzeyi			
LDL düzeyi			
HDL düzeyi			
VLDL düzeyi			
Non HDL kolesterol düzeyi			
Vücut analiz ölçüm cihaz verileri			
Yağ yüzdesi			
Bazal metabolizma enerji miktarı			
Visseral yağlanma derecesi			
Karın bölgesi yağlanma derecesi			
Bel çevresi ölçümü			
Bel ve kalça oranı			
Radyolojik tetkik bilgileri			
Hepatik steatoz derecesi			
Pankreatik steatoz derecesi			

8.2 EK- 2 Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU					
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara			
	TELEFON	0312 202 69 58			
	FAKS	0312 202 46 73			
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tip 2 Diyabet Hastalarında Pankreatik Steatozu Etkileyen Faktörler ile Pankreasın Endokrin ve Ekzokrin Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç Dr. Ethem Turgay CERİT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar-Antropometrik ölçümlere dayalı olarak yapılan araştırmalar-Diğer: Girişimsel olmayan şekilde poliklinik demirbaş listesine kayıtlı vücut analiz ölçüm cihazı ile yağ yüzdesi, visseral ve karın bölgesi yağlanma derecesi gibi değerlerin ölçülmesi- Uzmanlık tezi			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	26.07.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	26.07.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	Belge Adı	Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒			
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 638	Toplantı tarihi: 31.07.2023			
	Tip 2 Diyabet Hastalarında Pankreatik Steatozu Etkileyen Faktörler ile Pankreasın Endokrin ve Ekzokrin Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğu GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.				
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr Ebru ARHAN			
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi	Katılım
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ.ve Hast. AD. Nöroloji BD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒

Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mikro Kliniği AD.	Sag. Bil Univ Ankara Egt Araşt. Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÜYE	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐
Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Av. İlkur YILDIZ ÜYE	Hukukçu	Ankara 1. Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sag. Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş. Gn. Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Tahsin Taner

Soyadı: KARAEVREN

Doğum Tarihi ve Yeri:

Doğum Yeri:

Yabancı Dil bilgisi: İngilizce

Görev Yeri: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Varsa, Akademik Ünvanları Lütfen Belirtiniz: Araştırma Görevlisi Doktor

Eğitim Bilgileri:

2010-2014 TOBB Osmaniye Fen Lisesi

2014-2020 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezuniyet

2021- Gazi üniversitesi İç hastalıkları İhtisası- halen devam