



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN

ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**USG İLE TESPİT EDİLEN PANKREAS YAĞLANMASININ
DİYABETİK HASTALARDA EKZOKRİN PANKREAS
YETERSİZLİĞİ TANISINA KATKISI NEDİR?**

Dr. Ayşegül SAĞLAM
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Eylül, 2022

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

USG İLE TESPİT EDİLEN PANKREAS
YAĞLANMASININ DİYABETİK HASTALARDA
EKZOKRİN PANKREAS YETERSİZLİĞİ TANISINA
KATKISI NEDİR?

Dr. Ayşegül SAĞLAM
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Banu MESÇİ

İSTANBUL
Eylül, 2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Ayşegül SAĞLAM'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "USG İLE TESPİT EDİLEN PANKREAS YAĞLANMASININ DİYABETİK HASTALARDA EKZOKRİN PANKREAS YETERSİZLİĞİ TANISINA KATKISI NEDİR?" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Banu MESÇİ

.....

Üyeler:

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/09/2022

Yazar Bildirimi

“USG İLE TESPİT EDİLEN PANKREAS YAĞLANMASININ DİYABETİK HASTALARDA EKZOKRİN PANKREAS YETERSİZLİĞİ TANISINA KATKISI NEDİR?” isimli uzmanlık tezinde Dr. Ayşegül SAĞLAM;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Eylül, 2022

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Ayşegül SAĞLAM



İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince destek ve ilgilerini gördüğüm, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Aytekin Oğuz başta olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma;

Tez çalışmalarımnda katkılarından ve desteğinden dolayı tez hocam Prof. Dr. Banu Mesçi'ye, çalışmamın radyoloji aşamasındaki desteği nedeni ile Uzm. Dr. Zeynep Nilüfer Tekin'e;

Asistanlık sürecine birlikte başladığım dostlarım Ceren Kaplan Diri ve Elif Selin Yenidoğan'a;

Bana bugüne kadar her konuda karşılıksız destek veren ve sevgilerini esirgemeyen aileme, sevgili eşim Abdulhalim Sağlam'a ve canım kızım Sare Sağlam'a en içten dileklerle teşekkür ediyorum.

Dr. Ayşegül SAĞLAM

Özet

USG İLE TESPİT EDİLEN PANKREAS YAĞLANMASININ DİYABETİK HASTALARDA EKZOKRİN PANKREAS YETERSİZLİĞİ TANISINA KATKISI VAR MIDIR?

AMAÇ: Günümüzde diyabetin sık rastlanan makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları dışında daha nadir komplikasyonları üzerinde de durulmaktadır. Bunlardan birisi de diyabet sürecinde etkilenen pankreas ekzokrin fonksiyonlarıdır. Pankreas ekzokrin yetersizliği gelişen hastalarda dispeptik yakınmalar, steatore, vitamin eksiklikleri gibi problemler ortaya çıkar. Çalışmanın amacı dispeptik yakınması olan diyabet hastalarında pankreas ekzokrin yetersizliği prevalansını belirlemek, USG ile tespit edilen pankreas yağlanması derecesi ile pankreas ekzokrin yetersizliği arasında bir ilişki olup olmadığının saptamak ve pankreas ekzokrin yetersizliğinin diyabet regülasyonu ile olan ilişkisini belirlemektir.

HASTALAR VE YÖNTEM: Tek merkezli ve prospektif olarak yapılan çalışmada 01/03/2022-01/05/2022 tarihleri arasında Süleyman Yalçın Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi diyabet polikliniğine başvuran hastaların tamamı PEY-TEST (pankreas ekzokrin yetersizlik-test) ile dispeptik yakınmaları sorgulandı. Rutin diyabet kontrollerinin yanında pankreas ekzokrin yetersizliği açısından fekal elastaz testi ile tarandı. Karaciğer ve pankreas yağlanması tespiti açısından USG yapıldı. Hastaların son 6 ay içerisinde mevcut olan HbA1C, c peptit, vitamin B12, D vitamini, kalsiyum, albümin, folat, spot idrarda protein/kreatin düzeyleri incelendi.

BULGULAR: Tip 2 diyabetik hastalarda (n=61 (39 K, 22 E), yaş ort=59) pankreatik ekzokrin yetersizlik prevalansı % 32 bulundu. HbA1C ortalaması pankreas ekzokrin yetmezliği olan hastalarda anlamlı yüksek ve c peptit düzeyi ise anlamlı düşüktü. Karaciğer yağlanması derecesi, pankreas yağlanması derecesi ve sigara kullanım yılı açısından vaka ve kontrol grubunu karşılaştırdığımızda ise anlamlı bir fark tespit edilmedi.

SONUÇ: Pankreas ekzokrin yetmezliğin diyabetik hastalardaki prevalansı azımsanamayacak düzeyde olup kötü kontrollü hastalarda bu düzey daha da yüksektir. Hormon replasman tedavisi ile birçok hastada etkili sonuçlar alınabilir. Bu sebeple diyabetik hastaların dispeptik yakınmaları konusunda hekimlerin daha duyarlı olması gerekir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 Diyabet, Pankreas Ekzokrin Yetersizliği, Fekal Elastaz, Pankreas Yağlanması



Abstract

WHAT IS THE CONTRIBUTION OF PANCREATIC STEATOSIS DETECTED BY USG TO THE DIAGNOSIS OF PANCREATIC EXOCRINE INSUFFICIENCY IN DIABETIC PATIENTS?

AIM: Nowadays, apart from the common macrovascular and microvascular complications of diabetes, rarer complications are also discussed. One of these is the pancreatic exocrine functions, which are affected in the diabetes process. In patients with pancreatic exocrine insufficiency, problems such as dyspeptic complaints, steatorrhea and vitamin deficiencies occur. The aim of the study is to determine the prevalence of pancreatic exocrine insufficiency in diabetic patients with dyspeptic complaints, to determine whether there is a relationship between pancreatic exocrine insufficiency detected by USG and pancreatic exocrine insufficiency and to determine the relationship between pancreatic exocrine insufficiency and diabetes regulation.

METHODS: In a single-center and prospective study, all patients who applied to the diabetes outpatient clinic of Süleyman Yalçın Göztepe Training and Research Hospital between 01/03/2022 and 01/05/2022 were questioned about their dyspeptic complaints with PEY-TEST (pancreas exocrine insufficiency-test). In addition to routine diabetes controls, the pancreas was screened for exocrine insufficiency with the fecal elastase test. USG was performed to detect liver and pancreatic fat. HbA1C, c peptide, vitamin B12, vitamin D, calcium, albumin, folate, and spot urine protein/creatinine levels of the patients in the last 6 months were examined.

RESULTS: The prevalence of pancreatic exocrine insufficiency was 32% in type 2 diabetic patients (n=61 (39 F, 22 M), age mean=59). The mean HbA1C was significantly higher in patients with pancreatic exocrine insufficiency and the c peptide level was significantly lower. When we compared the case and control groups in terms of hepatic steatosis, pancreatic steatosis, and years of smoking, no significant difference was found.

CONCLUSION: The prevalence of pancreatic exocrine insufficiency in diabetic patients is substantial and is even higher in poorly controlled patients. Effective results can be obtained in many patients with hormone replacement therapy. For this reason, physicians should be more sensitive about dyspeptic complaints of diabetic patients.

Keywords: Type 2 Diabetes, Pancreatic Exocrine Insufficiency, Fecal Elastase, Pancreatic Lubrication.



İçindekiler

Şekil Listesi	x
Tablo Listesi	xi
Kısaltmalar	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 DİABETES MELLİTUS.....	5
2.1.1 Diyabetin Tarihçesi.....	5
2.1.2 Diyabet Tanımı	7
2.1.3 Diyabetin Epidemiyolojisi	7
2.1.4 Diyabet Tanısı	8
2.1.5 Diyabet Tedavisi	10
2.1.6 Diyabetin Komplikasyonları.....	18
2.2 PANKREAS.....	19
2.2.1 Pankreas Anatomisi.....	19
2.2.2 Pankreas Fizyolojisi	20
2.3 EKZOKRİN PANKREATİK YETMEZLİK VE DİYABET İLİŞKİSİ	22
2.3.1 Patofizyoloji	24
2.3.2 Pankreas Ekzokrin Yetmezlik Semptomları.....	30
2.3.3 Pankreas Ekzokrin Yetmezlik Tanısı	33
2.3.4 Pankreas Ekzokrin Yetmezlik Tedavisi	37
2.3.4 PEY Tedavisinde Diyetle Nelere Dikkat Edilmelidir?	40
2.4 PANKREAS YAĞLANMASININ GÖRÜNTÜLENMESİ	41
3. GEREÇ ve YÖNTEM	45
3.1 ÇALIŞMA TASARIMI	45
3.2 VERİ TOPLAMA.....	47
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	48
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	53
Kaynaklar	58
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	74

Şekil Listesi

2.1:	Pankreasın Anatomisi.....	20
2.2:	Pankreasın Fizyolojisi	21
2.3:	Bristol Dışkı Skalası	33
2.4:	Pankreas Yağlanması Grade 0	42
2.5:	Pankreas Yağlanması Grade 1	42
2.6:	Pankreas Yağlanması Grade 2	42
2.7:	Pankreas Yağlanması Grade	42
2.8:	Karaciğer Grade 0.....	43
2.9:	Karaciğer Grade 1.....	43
2.10:	Karaciğer Grade 2.....	43
2.11:	Karaciğer Grade 3.....	43
4.1:	PEY Olmayan Diyabetiklerde Pankreas Yağlanması	52
4.2:	PEY Olan Diyabetiklerde Pankreas Yağlanması.....	52

Tablo Listesi

2.1:	ADA'ya Göre Glisemik Kontrol Hedefleri.....	11
2.2:	Endokrin Pankreas Hücreleri.....	21
2.3:	PEY Etiyoloji.....	22
2.4:	PEY-TEST.....	32
2.5:	İndirek Fonksiyon Testleri	34
2.6:	Direkt Fonksiyon Testleri.....	34
4.1:	PEY Olan ve Olmayan Hastalar Arasında Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması	50
4.2:	PEY Olan ve Olmayan Hastalarda US Sonuçlarının Karşılaştırılması	51

ADA	Amerikan Diyabet Birlięi
AIA.....	Asiner hücre-adacık hücre aksı
BMI.....	Body mass index, Vücut kitle indeksi
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
CGM	Continue Glukose Monitoring, sürekli glukoz monitörizasyonu
DDP-4.....	Dipeptidil peptidaz-4
DM	Diyabetes Mellitus
ERCP	Endoskopik Retrograd Pankreatografi
FE.....	Fekal Elastaz
GIP	Gastrik İntestinal Polipeptit
GLP-1	Glukagon benzeri peptit-1
HbA1C	Hemoglobin A1C
ml	mililitre
MR.....	Manyetik Rezonans
NAPS	Non-Alkolik Pankreatik Steatozis
NASH.....	Non-Alkolik Steatohepatit
NAYK	Non-Alkolik Yağlı Karaciğer
OAD.....	Oral antidiyabetik
PERT	Pankreas Enzim Replasman Tedavisi
PEY.....	Pankreas Ekzokrin Yetersizliği
US	Ultrason

GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. Toplumda önemli sayıda kişi bu hastalıktan etkilenmiştir ve her geçen gün prevalansı artmaktadır. Bu yüzden önemli bir halk sağlığı sorunudur. Makrovasküler ve mikrovasküler olmak üzere birçok komplikasyonu mevcuttur. Bu komplikasyonlardan biri, özellikle Tip 1 diyabetes mellitus (DM) hastalarında daha yaygın olmakla birlikte pankreas ekzokrin yetersizliği olarak bilinmektedir.

Pankreas, başta yağlar olmak üzere besinlerin sindiriminde major olarak görev alan bir organdır. Sindirimin sefalik, gastrik ve intestinal fazlarında pankreastan enzim sekresyonunun başlaması için uyarılar oluşur. Pankreatik ekzokrin yetersizlik (PEY) malabsorbsiyon ile giden; pankreas asiner hücresinden yetersiz enzim üretimi, salınımı ve azalmış enzim aktivasyonu olarak tanımlanır. Ayrıca ekzokrin pankreatik hastalık hafif ve orta dereceyi tanımlarken pankreatik ekzokrin yetersizlik daha ağır vakaları tanımlamaktadır. Fakat eş anlamlı kullanılabilen terminolojilerdir. PEY pankreas enzimlerin %10 un altına indiğinde konulabilir bir tanıdır. Genel popülasyonda PEY sıklığı net olmamakla beraber yapılan çalışmalarda bildirilen prevalans %3,8-%18,1 olarak gösterilmiştir (1).

Pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonlarını sağlayan yapılar yakın anatomik ilişki içindedir. Aynı zamanda asiner hücreler ve adacık hücreleri arasında yakın anatomik ilişkinin yanı sıra fonksiyonel olarak da bir ilişki mevcuttur (2).

Mevcut literatür, diyabette pankreas ekzokrin yetersizliği (PEY) prevalansı konusunda oldukça farklı oranlar ve çelişkili veriler içermektedir. Buna rağmen mevcut çalışmaları genel olarak incelediğimizde Tip 1 DM de daha belirgin olmak üzere diyabetik hastalarda normal popülasyona kıyasla artmış bir PEY prevalansı dikkati çekmektedir. Mohapatra ve arkadaşları tarafından yürütülen ve 3662 diyabetli hastayı içeren 17 çalışmanın meta-analizinde, tip 1 diyabetli hastalarda %38,62 ve tip 2 diyabetli hastalarda %28,12 PEY tespit edilmiştir (3).

Diyabetik hastalarda pankreasın yapısal ve fonksiyonel olarak değiştiği uzun zamandır bilinmektedir (1). Bunu çeşitli şekillerde göstermeye çalışan çalışmalar mevcuttur. Örneğin literatürde ERCP ile diyabetik hastaların pankreasında duktal değişiklikleri gösteren çalışmalar vardır. Ayrıca histolojik değişiklikler üzerine çalışılan çalışmalar da mevcuttur. Aynı zamanda pankreastaki değişiklikleri US, BT, MR ile gösteren çalışmalar da yapılmıştır.

Diyabetik hastaların neden PEY gelişimine daha yatkın olduğu netlikle aydınlatılmış olmamakla birlikte bu durumu açıklayan çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır. Bunlar; adacık asiner hücre aksıyla ilgili olarak insülinin trofik etkisinin yokluğu, diyabete bağlı anjiyopati dolayısıyla pankreas fibrozisi, otonom nöropati dolayısıyla enteropatik reflekslerin kaybı, viral enfeksiyonlar ve otoimmün mekanizmalar ile ekzokrin dokularda eş zamanlı hasarlanma, hipergliseminin neden olduğu satellit hücre aktivasyonu ve dolayısıyla fibrozis, akut hipergliseminin neden olduğu bir mekanizmayla bazal ve sekretin ile uyarılan kolesistokinin salgısında azalma ile açıklanabilir (1).

PEY in ana klinik semptomları (steatore, karın ağrısı, gaz, şişkinlik ve kilo kaybı) temel olarak yağın sindirim ve emilim bozukluğuna bağlıdır (4).

Diyabetik hastalarda PEY geliştiğinde, başka bir sebeple PEY gelişen hastalara göre semptomların daha silik olduğu bilinmektedir. Bu durum da akla semptomların belirgin olmayışı açısından tanının atlanmasını veya gecikmesinin kolaylaşabileceğini getirmektedir. Bu nedenle bu durumu tahmin ettirebilecek maliyet etkin ve uygulanabilir bir yöntem araştırma ekimizde merak uyandırmıştır.

PEY tanısı direkt ve indirekt olmak üzere çeşitli testler ile konulabilir. Geçmişte sekretin-kolesistokinin ve sekretin-serulein testi gibi invaziv, pahalı ve zaman alıcı testler altın standart olarak kabul edilmiştir (5). Günümüzde steatore ölçümünde 72 saatlik fekal yağ testi altın standart olarak kabul edilmiştir. Fakat orta ve hafif dereceli PEY i tespit etmekte önemli kısıtlamaları vardır (6). Yağ absorpsiyon katsayısı (CFA), PEY için başka bir altın standart testtir. Test 5 günlük 100 g yağı içeren diyet ve 72 saatlik dışkı toplamayı gerektirir. Bu yüzden dışkı toplama ve diyet zorluğu nedeniyle rutin pratikte nadiren kullanılır. C-mikst trigliserid nefes testi de zaman alıcıdır ve günlük klinik rutinde sık kullanılmamaktadır (7,8).

Bu nedenle pankreas fonksiyonlarını ölçmek için daha az invaziv, maliyet etkin ve kolay uygulanabilen bir teste ihtiyaç duyulmuştur. Burada pankreas asiner hücreleri tarafından sentezlenen bir proteolitik enzim olan elastaz 1 in dışkıdaki seviyeleri ölçülmektedir. Elastaz 1 bağırsaktan sindirilmeden geçer, sekresyonu ve sindirimi yoktur, dışkıda oldukça stabildir ve ölçülmesi kolaydır (7). FEC düzeyi pankreatik elastaz 1 sekresyonuyla, aynı zamanda amilaz lipaz ve tripsin ile yüksek korelasyon göstermektedir (9).

Diyabetik hastalarda gastrointestinal semptom sorgulanmasının yanı sıra bazı ek durumlar da PEY düşündürmeye yardımcı olabilir. DM'li hastalarda yapılan geniş hasta popülasyonuna sahip tarama çalışmalarında PEY ile uzun hastalık süresi, hastalığın erken başlangıcı ve insülin kullanımı ile korelasyonlar gösterilmiştir (10). FE seviyelerinin de kötü glisemik kontrol ve azalmış rezidüel β -hücre fonksiyonu ile korele olduğu bildirilmektedir (11).

Diyabetik olup PEY tespit edilen hastalarda pankreasın çeşitli yöntemler ile görüntülenmesi ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. İncelemeler makroskopik ve histolojik değişiklikler üzerine otopsi çalışmalarını, US, BT ve MR görüntüleme bulgularını, ayrıca ERCP ile duktal görüntüleme bulgularını içermektedir. Tip 2 diyabet hastalarının yaklaşık %35 inde ve Tip 1 DM hastalarının %50 kadarında pankreas atrofik ve fibrotiktir, yağlı infiltrasyon ve asiner hücre kaybı mevcuttur (12).

Pankreasın USG ile görüntülenmesini içeren literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Alzzaid ve arkadaşlarının 1993 de yaptıkları çalışmada tip 1 diyabetik 14 hasta ve tip 2 diyabetik 43 hasta US de pankreas boyutları

açısından incelenmiştir. Sonuç olarak pankreas boyutları büyükten küçüğe sırayla kontrol grubu, tip 2 diyabetikler ve tip 1 diyabetikler olarak görülmüştür (13). Altobelli ve arkadaşlarının 1998 de yaptığı çalışmada 60 tip 1 diyabetik hasta USG ile incelenmiş olup pankreas boyutlarının kontrol grubuna göre küçük olduğu tespit edilmiştir (14). Literatürde diyabet, PEY ve USG de pankreas yağlanması derecelendirilmesini içeren çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmalarda çeşitli prevalans sonuçları olsa da PEY in diyabetin komplikasyonlarından biri olduğu yadsınamaz bir gerçektir. Bu durum için tıpkı diyabetik hastalarda karaciğer yağlanmasını araştırdığımız gibi pankreas yağlanmasına USG de bakarak PEY açısından bir yorumda bulunup bulunamayacağımızı tespit etmek için bu çalışmayı planlandı. Ayrıca daha önceki çalışmalarda benzer araştırmalar olmakla birlikte çeşitli incelemeler yaptık. Çalışmamızın temel amacı; PEY prevalansını diyabetik hastalar içerisinde FEC 1 düzeyini ölçerek belirlenmesi, diyabetik hastalarda PEY ile diyabet yılı, kan şekeri regülasyonu, BMI, vitamin D, folat, kalsiyum ve spot idrarda protein/kreatin düzeyleri arasındaki korelasyonu belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

2.1 DIABETES MELLİTUS

2.1.1 Diyabetin Tarihçesi

Diyabetes mellitus teriminin diabetes kısmı Yunanca olup sifon veya geçip giden anlamında (sıkça idrara çıkmakla ilgili olarak), mellitus ise Latince bal manasındadır (15). 1889 da J. von Mering ve O. Minkowski köpeklerin pankreasını çıkararak diyabetin semptomlarını gözlemlemişlerdir. Bu durum ilk defa pankreasın şekeri regüle eden bir madde salgıladığını düşündürmüştür. İnsülin terimi latince insula teriminden türetilmiştir ve ada anlamındadır (15).

Hastalık ile ilgili en eski kayıtlara M.O. 1550'li yıllarda rastlanmaktadır. O dönemin Mısır tarihine ait bir papirüste DM hastalığına benzer şekilde sık idrara çıkma ile karakterize bir hastalıktan bahsedilmiştir. Hintli hekimler ise ilk defa M.S. 5-6. yüzyılda tanımladıkları hastalıkta insanların idrarlarının toplandığı yerlerde karınca ve böceklerin biriktiğini söylemişler ve bunun idrarın tadından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca hastalığı tanımlarken iki farklı çeşidinden bahsederek çağımızda bizim tanımladığımız T1D ve T2D'li hastaların fenotipini açıklamışlardır. Onlara göre zayıf hastaların olduğu grup daha az sağ kalıma sahip olmaktadır, uzun yaşayan hastaların ise şişman oldukları vurgulanmıştır (16).

Bundan yüzyıllar sonrasında aslında DM tedavisinin de temelini oluşturan ve pankreas bezinin hayati etkilerini ortaya çıkarmayı amaçlayan Oskar Minkowski ve Josef von Mering pankreasını eksize ettikleri köpeğin DM

hastalığına benzer bulgular verdiğini tanımlamışlardır. Bu sayede pankreas bezindeki bir anormalliğin DM hastalığına neden olduğu düşünülmüştür (16). İnsülinin keşfi, J.J.R. Macleod yönlendirmesiyle (Toronto Üniversitesinde bir profesör) F.G. Banting (genç bir cerrah,) ve C. Best (bir öğrenci) tarafından olmuştur. Pankreas dokusundan hiperglisemiye regüle eden bir kimyasal elde etmişlerdir. Ayrıca pankreatomi yapılan köpeğin idrarında glikozüriyi tespit etmişlerdir. J.B. Collip bir biyokimyacı olup bu ekstraktan insülini saflaştırmıştır. 1922 de Leonard Thompson adında 14 yaşında diyabet hastası bir çocuğa elde edilen insülin uygulanmaya başlanmıştır. Bu çocuk insülinle tedavi edilen ilk tip 1 diyabet hastasıdır. F.G. Banting ve J.J.R. MacLeod 1923 de insülinin keşfinden dolayı hem tıp hem de fizyoloji alanında Nobel Ödülü kazanmışlardır. İnsülinin keşfinin üzerinden 100 yıl geçmiş olmakla beraber o gün bugündür diyabet hastalarının morbidite ve mortalitelerinde belirgin iyileşmeler söz konusudur (15).

2021 yılı insülinin keşfinin 100. yılı olup, diyabetin tanısı, fizyolojisi ve tedavisi konusunda anlayışımızı oldukça değiştirdi. Özellikle tip 1 diyabet hastaları için diyabet insülinden önce yüksek morbidite ve erken mortalite nedeniydi. Hastalara oldukça düşük kalorili ve düşük karbonhidratlı diyet öneriliyordu. Bu da hastalar için, özellikle diyabet tanısı sonrası yaşam standartlarında belirgin düşme anlamına geliyordu (15).

İnsülinin keşfinden sonra yakın yıllarda daha yoğun olmak üzere oral anti-diyabetiklerin keşfi gerçekleşmiştir. Janbon M.J. sülfonilürelerin hayvan deneylerinde kan şekerini düşürdüğünü keşfetmesi üzerine bunu DM'li hastalar üzerinde de denedi ve özellikle T2D'de oral tedavinin de temeli atılmış oldu. 1955 ve 1969 yıllarında ise iki ayrı bilim adamı Sanger ve Hodgkin insülinin aminoasit yapısı üzerinde yaptıkları çalışmalarla Nobel ödülüne layık görüldüler (17).

Fakat insülinin keşfi ve ortaya çıkan birçok antidiyabetik ilaca rağmen diyabetten 21. yüzyılın epidemisi olarak bahsedilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre orta ve düşük gelirli ülkelerde global olarak 1980 de %4,7 den 2014 de %8,5 a yükselmiştir ve giderek artmaktadır. Diyabet körlük, böbrek yetmezliği, MI, inme ve alt ekstremitte amputasyonuna neden olabilecek önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (15).

Diyabet ülkemiz için ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Sağlık Bakanlığı önderliğinde yapılmış olan TURDEP 2 çalışması geniş ölçekli olarak diyabet prevalansının ülkemizde en yakın göstergesidir. Çalışmanın sonuçlarında diyabet prevalansı %16,5 olarak görüldü. Bunların %45,5 yeni tanı kalan kısmı daha önceden tanı konulmuş diyabet vakalarıydı (18,19).

2.1.2 Diyabet Tanımı

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. Diyabetin giderek artan bir halk sağlığı problemi olması ayrıca komplikasyonları dolayısıyla yüksek morbidite ve mortaliteye neden olması dolayısıyla tanınması ve tedavi edilmesi, öncesinde koruyucu önlemler alınması geniş insan kitleleri açısından büyük önem arz etmektedir (20).

2.1.3 Diyabetin Epidemiyolojisi

2019 da 463 milyon insan diyabetten etkilenmiştir ve bu insanların %80 i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Tüm dünyadaki ölümlerin %70 inden fazlası kardiyovasküler hastalık, diyabet, kanser ve solunum yolu hastalıkları gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar nedeniyle olmaktadır. Diyabet tanısını 40 yaşın altında alan kişilerde 6 yıl, 60 yaşın altında alanlarda ise 4 yıl kadar ömürde kısalma beklenmektedir. Bu durum tip 1 diyabetiklerde yeterli tedavi yokluğunda çok daha belirgin olmaktadır. Bunu da kardiyovasküler hastalıklar, renal hastalıklar ve kanser ile ölüm riskini 1,3-3 kat arttırarak yapmaktadır. Son 25 yılda diyabet prevalansı erkeklerde 2 kat kadınlarda ise %60 kadar artış gösterdi. COVID-19 pandemi sürecinde ise diyabetik hastaların ciddi hastalık açısından 2 kat artmış risk görüldü (21).

Ülkemizde de diğer dünya ülkeleriyle benzer oranlarda görülmekte ve sıklığı giderek artmaktadır. 1998 yılında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji çalışması (TURDEP-I) sonuçlarına göre DM ülkemizde %7,2 oranında görülmektedir (20-80 yaş arası). Bununla birlikte olası DM'li hasta potansiyelini gösteren bozulmuş glukoz toleransı oranı ise %6,7 olarak tespit

edilmiştir. 2010 yılında yapılan TURDEP II verilerine göre çalışmaya katılım oranı %89 olarak tespit edilmiştir. Çalışmada yaşı ≥ 20 olan 26.499 kişi taranmıştır. Bunlardan 9327'si erkek, 16696'sı kadındı. Ortalama yaş erkeklerde 46,8 ($\pm 15,8$), kadınlarda 45,2 $\pm 15,1$ olarak bulunmuştur. Bu çalışmada DM'li oranı %13,7, bozulmuş glukoz toleransı %28,7 saptanmıştır. DM prevalansı %16,5, yeni hasta %7,5 olarak görülmektedir. Bu da Türkiye'de 6,5 milyon hasta demektir (18,19).

2.1.4 Diyabet Tanısı

Diyabet tanısını koymakta kullandığımız parametreler 8 saat açlık sonrası açlık plazma glukozu, HbA1C değeri, 75 mg OGTT sonrası 2. saatte bakılan plazma glukozu ve tokluk kan şekeri değerleridir. Şüpheli ya da diyabete ilişkin semptom varlığında APG, rastgele PG ve/veya A1C tetkiki yapılarak tanı konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine aynı şekilde diagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır. Rastgele PG ölçümü günün herhangi bir zamanında öğünü dikkate almadan yapılan kan şekeri ölçümüdür. Rastgele yapılan ölçümde 200 mg/dl ve üzerindeki değerler, diyabet semptomlarının eşlik ediyorsa diabetes mellitus teşhisine götürür.

Diğer yöntemler kullanıldığı halde aşikar diyabet tanısı konulmamış, ancak glukoz metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden hastalarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, en az 8 saat süreyle açlık sonrası sabah ölçülen açlık plazma glukoz (APG) düzeyine dayalı tanı yöntemine göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Bununla beraber, OGTT'nin hem diyabet tanısında hem de diyabet ve prediyabet taramasında önemli bir rolü vardır. OGTT açlık plazma glukoz düzeylerinden daha az tekrarlanabilir olsa da prediyabet veya diyabetin tespiti için daha duyarlıdır.

Tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır. Klinikte veya hastaların evde glisemi takibinde kullandıkları tam kan, kapiller kan ve serum glisemi değerleri biraz daha düşüktür. Son yıllarda kapiller tam kanda glukoz düzeyini ölçen cihazların plazma glukoz (PG) düzeylerine göre kalibre edilerek kullanılması benimsenmektedir.

Diyabet tanısı 8 saat açlık sonrası 75 g glukoz içeren OGTT sonrası 2. Saatte bakılan kan şekerinin 200 mg/dl nin üstünde olması, 8 saat açlık sonrası bakılan plazma glukozunun 126 mg/dl nin üstünde olması, rastgele bakılan plazma glukozunun 200 mg/dl nin üstünde olması ya da HbA1C değerinin 6,5 mg/dl nin üstünde olması ile konulabilir. 75 mg OGTT ile yapılan şeker yükleme testinde plazma glukozunun 140-200 mg/dl olması halinde bozulmuş glukoz toleransı adını alır. Açlık kan glukozunun ise 110-125 mg/dl nin üstünde olması halinde bozulmuş açlık şekeri olarak isimlendirilir. Bu iki durum diyabet açısından yüksek riskli durumlar olarak kabul edilmektedir.

Tanı testi olarak hemoglobin A1c (HbA1c: A1C)

Son yıllarda tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması sonucunda, A1C'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılması kabul edilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm laboratuvarların kullandıkları A1C ölçüm yöntemlerinin 'Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı' (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır.

Diyabet tanısı için A1C kesim noktasını %6,5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. Fakat HbA1C seviyesinin yanıltıcı olabileceği bazı durumlar mevcuttur. Hemolitik ya da diğer anemiler, glukoz-6 fosfat dehidrojenaz eksikliği, yakın zamanda yapılmış kan transfüzyonu, eritropoezi stimüle eden ajanların kullanımı, son dönem böbrek yetmezliği ve gebelik bunların başında gelir. Bu hastalarda kullanılabilecek benzer ölçüm yöntemi;

fruktazamin ve 1,5-dihidroglusitol ölçümüdür. Fakat bunların prognostik değeri CGM ve HbA1C kadar açık değildir.

Ulusal (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması: TURDEP-II) ve uluslararası toplumsal temelli çalışmalar, A1C'ye göre diyabet tanısı alan kişilerin, APG veya OGTT ile tanı alan kişilere göre, metabolik açıdan [kilo, bel çevresi, lipid ve kan basıncı (KB) yönünden] daha olumsuz durumda olduklarını göstermektedir. TURDEP-II çalışmasında, A1C'ye göre 'Yüksek Risk Grubu' (YRG: %5,7-6,4; 39-47 mmol/ mol) kategorisinde tanımlanmış grubun metabolik risk profili, 'Kombine Glukoz İntoleransı (KGİ = BAG + BGT)' saptanmış grubun risk profiline yakın ölçüde bozulmuş bulunmuştur. Bu durum göz önüne alındığında, testin tanı amaçlı kullanılmasının, komplikasyonlara daha yatkın kişilerin tanınmasında ve tedavi edilmesinde, ayrıca komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi açısından da yarar sağlayacağı açıktır.

2.1.5 Diyabet Tedavisi

Diyabet tedavisinde en önemli basamak sürdürülebilir ve sürekli olan bir yaşam tarzı değişikliğidir. Bunun en önemli ayakları hastanın eğitimi, diyetin düzenlenmesi, fiziksel egzersizin arttırılması ve potansiyel risk faktörlerinden kaçınılmasıdır. İkincil kazanımlar olarak kan şekerinin düşürmek, insülin direncini kırmak veya insülin eksikliği halinde yerine koyma tedavisi yapmaktır.

Yaşam tarzı değişikliği ve hastaların eğitimi diyabetin tedavisi ilk basamaktır. Her iki diyabet tipi için de diyet eğitimi önemlidir. Tip 1 diyabetikler için karbonhidrat sayımı, hipogliseminin farkında olma, gerektiğinde glukagon yapma, kan glukozunu ölçme ve doğru bir şekilde insülin uygulayabilme öne çıkar. Tip 2 DM tanılı hastaların eğitiminde ise oral anti-diyabetiklere uyum ve dikkatli kullanım açısından eğitilmelidir. Ayrıca bu hastalar genelde yüksek BMI ya sahip olduklarından dolayı kilo verdirici egzersiz ve diyet programı da öne çıkar. Ayrıca tıpkı tip 1 diyabetikler gibi özellikle insülin tedavisi alan tip 2 diyabetik hastalar da kan şekeri ölçümü, insülin uygulanması ve hipogliseminin farkındalığı konusunda bilgilendirilmelidir. Obez hastalar kilo verme konusunda yargılayıcı olmayan bir ifade ile kilo

vermeye teşvik edilmelidir. Her kontrollerinde kilo, boy, BMI hesaplaması yapılmalıdır. Hastaların komorbid durumları, açıklanamayan kilo alma ve verme durumları değerlendirilmelidir. Kilo verme açısından tüm hastalara vücut ağırlığının %5 inden fazla kilo verme önerilmelidir. Günlük 500-750 kcal kadar enerji açığı oluşturulmalıdır. Haftada 200-300 dk kadar egzersiz yapılması önerilmelidir (22).

İyi glisemik kontrol hedefleri tabloda özetlenmiştir. İyi glisemik kontrol HbA1C ölçümü, TIR (time in range) ı içeren sürekli glikoz monitörizasyonu, glikoz yönetimi göstergesi (glukose management indicator= GMI) ve kan glukoz monitörizasyonu ile yapılabilir (22).

Tablo 2.1: ADA'ya Göre Glisemik Kontrol Hedefleri

Değişkenler	İdeal	Hedef
HbA1C	<%6	<%7
Açlık ve öğün öncesi glukoz	80-100 mg/dl	80-130mg/dl
Öğün sonrası 2. saat gkukoz	<120 mg/dl	<180 mg/dl

İnsülin tedavisi tip 1 diyabetikler için esansiyeldir. Hiperglisemi ve insülinopeni; hipertrigliseridemi, ketoasidoz gibi hayatı tehdit edici doku katabolizmasına yol açar. İnsülin tedavisi çoklu enjeksiyonlarla ya da insülin pompaları ile sağlayabileceğimiz devamlı cilt altı insülin infüzyonu ile olabilir. The Diabetes Control and Complications Trial çalışmasının sonuçlarına göre devamlı cilt altı insülin infüzyonunun HbA1C seviyelerinde iyileşme ve uzun dönem sonuçlarda düzelmeyi sağladığı gösterilmiş bu insülin pompalarında kullanılan insülinler regüler ve NPH insülinidir. Yoğunlaştırılmış tedavi ile HbA1C seviyelerini %7 nin altında tutmak 6 yılın üzerindeki tedavilerde mikrovasküler komplikasyonları %50 nin azalttığı gösterilmiş. Fakat bu tedavi biçiminde de hipoglisemiler görülmüştür. Bu çalışma 10 yıldan fazla devam etti. Makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarda çalışma sonunda azalmalar görüldü (23).

Tip 1 diyabetiklerde diğer bir seçenek pankreas ve adacık hücre transplantasyonudur. Başarılı bir pankreas ve adacık hücre nakli ile kan şekeri normalize edelebilir ve mikrovasküler komplikasyonlarda azalma görülebilir. Fakat hastalığın patogenezinin kaynaklı olarak otoimmünitenin tekrar aktifleşmesi sonucu adacık hücrelerinde hasar meydana gelebilir. Bu

durum immunsupresyonla kontrol altına alınmaya çalışılmıştır. Bu yüzden bu cerrahi renal transplastasyon da gereken hastalarda, renal transplantasyonla beraber ya da sık tekrarlayan ve yoğun bakım ihtiyacı gerektiren ketosidoz, ciddi hipoglisemi durumlarında düşünülmelidir (22).

Birçok çalışmanın da ortak sonucuna göre ilk basamak tedavi metformin ve yaşam tarzı değişikliğidir. Tolerasyon zorluğu ya da kontrendikasyon durumları hariç metforminin devamlılığı önerilir. Tip 2 diyabet hastalarında da artmış katabolizma, HbA1C düzeyinin 10'dan yüksek olduğu durumlar ve kan şekerinin 300'den fazla olduğu durumlarda insülin tedavisi ilk basamak tedavi içerisinde bulunmalıdır. Bu hastalarda glukoz toksisitesi çözüldükten sonra oral anti-diyabetikleri içeren diğer rejimlere geçiş daha kolay olmaktadır (22).

Tedavinin basamaklarından biri komorbiditelerin belirlenmesidir. Komorbiditelere göre tedavi düzenlemesi yapılmalıdır. Bunun için özellikle aterosklerotik kalp rahatsızlığı, kalp yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği sorgulanmalıdır. Sırasıyla göz önünde bulundurulması gereken noktalar şunlardır; tedavinin hipoglisemi yapıcı etkisi, kilo üzerine olan etkileri, yan etkiler, maliyeti ve hasta tercihleridir. Fakat yaşam tarzı değişikliğinin herhangi bir farmakolojik tedaviye üstün olduğunu vurgulamak gerekir (22).

Metformin

Metformin, hücresel düzeyde 5'-adenozin monofosfat-aktif protein kinaz (AMPK) enzimini dolaylı yoldan aktive etmek ve kısmen de mitokondriyal gliserofosfat dehidrogenaz (mGDP) enzimini inhibe etmek suretiyle etki gösterir. Tip 2 diyabette, karaciğerde artmış olan glukoneogenezi inhibe eder, mitokondriyal solunum zinciri kompleksi I (mitochondrial respiratory chain complex I)'in geçici inhibisyonu yoluyla lipid ve kolesterol biyosentezi üzerine de baskılayıcı etkisi vardır. Buna karşılık kas glukoz uptake'ini ve yağ asidi oksidasyonunu bir miktar artırdığı, dolayısı ile insülin direncini azalttığı yönündeki klasik bilgiler tartışmalıdır. Metformin, ayrıca barsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltır ve iştahı (muhtemelen sindirim üzerine olan yan etkileri ve belki de GLP-1'i artırıcı etkileri nedeniyle) kısmen baskılar. Son yıllarda mikrobiyota üzerine de olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Uzun süredir kullanımda bulunması ve düşük maliyetli olması nedeniyle,

metformin ile geniş bir klinik deneyim mevcuttur. Hipoglisemi riskinin düşük olması ve kilo açısından nötr olması ya da hafif kilo kaybı etkisinin olması ile avantaj sağlar. Kardiyovasküler (KV) olay riskini azalttığı da gösterilmiştir (UKPDS) (24).

Metforminin orta salınımlı dozlarını günde iki kez yavaş salınımlı dozlarını günde bir kez şeklinde alınabilir. Metforminin ana yan etkisi şişkinlik, karında rahatsızlık hissi ve ishaldir. Fakat bu yan etkinin üzerinden titrasyonla gelinebilir. Korkulan yan etkisi ise laktik asidozdur. Fakat bu yan etkinin nadir bir yan etki olduğu bilinmektedir. Metformin böbreklerden atılan bir ilaç olup GFR nin 30 ve altı olduğu durumlarda kullanımı kontendikedir. Ayrıca vitamin B12 eksikliğinin olduğu durumlarda metformin kullanımının nöropati komplikasyonunu kötüleştirebileceği gösterilmiştir (24).

Hastalarda çoğu durumda birkaç yıl içerisinde yeterli regülasyonu sağlamak açısından metformin tedavisinin, kombinasyon tedavisine çevrilmesi gerekmektedir. Fakat bu durumda da basamak tedavisi esastır. Metforminin yanına diğer oral antidiyabetikler tek tek yeterli regülasyon sağlanıncaya kadar eklenmelidir. Bu durum ilaçların pozitif ve negatif etkilerin daha kolay fark edilebilmesine olanak tanır (22). Fakat VERİFY (Vildagliptin Efficacy in Combination with Metformin) çalışmasında erken kombinasyon tedavisinin uzun dönem glisemik kontrol üzerinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (25).

İnsülin Sekretogogları

Bu grupta, pankreas b-hücrelerinden insülin salınımını artıran SU ve etki mekanizması benzer ancak etki süresi daha kısa olan glinid (GLN; meglitinid) alt grupları yer alır. Her ikisi de beta hücresi plazma membranı üzerindeki K_{ATP} kanallarını, glukozdan bağımsız şekilde, sırası ile uzun ve kısa süreli kapatarak insülin sekresyonunu artırmaktadır.

Uzun süredir kullanımda bulunmaları ve ucuz olmaları nedeniyle, SU ile geniş bir klinik deneyim bulunmaktadır. SU grubu ilaçların mikrovasküler komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir (UKPDS ve ADVANCE çalışmaları) (26,27). Öte yandan miyokard hücrelerinin iskemiye hazırlanma (myocardial ischemic preconditioning) mekanizmasını bozdukları ileri sürülmekte ise de özellikle glizlazid ile yapılan çalışmalarda bu kaygıların

kliniğe yansması gösterilememiştir. Güncel kullanımdaki SU grubu ilaçların etkileri, ilk üretilenlere kıyasla daha kısa süreli ve daha stabildir. Bununla beraber etkinlikleri çok uzun süreli değildir. Bu grup ilaçların başlıca yan etkileri; hipoglisemi, kilo artışı, deri döküntüleri, hepatotoksisite ve hematolojik toksisite olarak sayılabilir. Kontrendike olduğu durumlar ise; tip 1 DM, sekonder diyabet, dekompanse karaciğer, ileri böbrek yetersizliği, hiperglisemik acil durumlar, gebelik, ağır enfeksiyon durumlarıdır (24).

Tiozolidindionlar

Bu grup ilaçlar, insülin etkisini artırmak suretiyle periferik dokularda glukoz outputunu artırır, hepatik glukoz üretimini ise bir miktar düşürürler. Bu etkilerini, hücresel düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü PPAR-g (peroxisome proliferator-activated receptor-g)'yı aktive etmek suretiyle gösterirler (PPAR-g agonisti). Böylece periferik dokularda (kas, karaciğer ve yağ dokusunda) insülin direncini azaltır, kısmen insüline duyarlılığı artırır. Yağ dokusunda adiposit diferansiyasyonunu artırmak suretiyle etki ederler. A1C'yi düşürücü etkileri yüksektir (24). Ayrıca bazı çalışmalarda birkaç mmHg'lık KB azalması sağladıkları gösterilmiştir. Uzun süreli etkinlikleri kanıtlanmıştır (ADOPT çalışması).

Bu gruptan, ülkemizde ulaşılabilen yalnızca pioglitazon mevcuttur. Hipoglisemi yapmaması, HDL-kolesterolü yükseltmesi ve trigliserid düzeylerini düşürmesi ile avantaj sağlar; ancak, ödem, kilo artışı, kalp yetmezliğinde sıvı retansiyonunda artış, LDL-K seviyelerinde artış gibi belirtilen yan etki risklerine karşı dikkatli olunmalıdır. Pioglitazonun sekonder KV olay ve inme riskini azalttığı gösterilmiştir.

Kardiyovasküler olaylar açısından ise bu ilaçlar halen tartışmalıdır. Rosiglitazonun bazı meta-analizlerde MI riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bu yüzden rosiglitazon ülkemizden ve birçok ülkenin kullanımından kaldırılmıştır.

Alfa Glukozidaz İnhibitörü Grubu İlaçlar

Bağırsaktaki alfa glukozidaz yarışmalı olarak inhibe ederek bağırsaktan glukoz emilimini engellerler. Başlıca avantajları; tokluk kan glukozunu düşürmesi, hipoglisemi riskinin düşük olması, kilo açısından nötr olması ve sistemik etkilerinin bulunmamasıdır. Akarboz'un KV olay riskini azalttığı

gösterilmiştir (STOP-NIDDM Çalışması) (28). Akarboz'un sistemik etkilerinin olmaması bir avantajdır; ancak günde üç kez ana öğünlerden önce almayı gerektirmesi, glisemiye düşürmede orta etkinlikte olması ve gastrointestinal yan etkileri dolayısıyla hasta uyumunun düşük olması gibi nedenlerle uzun süreli kullanımı zordur. Şişkinlik, hazımsızlık, karaciğer enzimlerinde reversibl artış gibi yan etkileri mevcuttur (28).

İnkretin Bazlı İlaçlar

GLP-1 Reseptör Agonistleri

Bu grup ilaçlar, GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas beta hücrelerinin glukozaya duyarlılığını artırır, alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırır. İnsülin sekresyonunu glukozaya bağımlı olarak artırdıkları için hipoglisemi riski düşüktür. Ek olarak bu ilaçlar, sistolik KB'yi birkaç mm Hg düşürmesi ve aynı zamanda bir miktar kilo kaybı (ortalama 2-4 kg) da sağlamaları nedeniyle enjekteabl olmalarına rağmen, kullanım alanı bulmaktadır; s.c. enjekte edilirler. Eksenatid kısa etkili olup PPG üzerine daha etkilidir, günde iki kez, öğün öncesi kullanılır. Lixisenatid de kısa etkili GLP-1A olmakla birlikte günde bir kez, herhangi bir öğünden önce kullanılır. Günde bir kez (liraglutid) veya haftada bir kez uygulanan ilaçlar (eksenatid XR, dulaglutid, semaglutid) etkinlik bakımından daha güçlüdürler, enjeksiyon zamanı öğünle ilişkili değildir. Özellikle obez ($BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) olan tip 2 diyabetli hastalarda 2. ve 3. basamak tedavide tercih edilirler (24).

GLP reseptör agonisti tedavinin subkutan olması dolayısıyla hastalar tarafından uygulanma zorluğu olabilir. Fakat yakın zamanda oral formu olan semaglutid geliştirilmiştir. İnsülin tedavisinin kullanımında beraberinde GLP1 reseptör agonisti tedavi kullanımı glisemik kontrolün devamlılığı ve insülin dozlarının azaltılması açısından önemlidir. Fakat bu tedavilerin kısıtlılıkları yan etkileri ve maliyetidir (22).

En sık karşılaşılan yan etkiler bulantı, kusma (genellikle zamanla hafifler), diyare, daha nadiriyetle konstipasyon, pankreatit riskinde artıştır. Kontrendike olduğu durumlar ise; pankreatit öyküsü, aşikâr gastrointestinal hastalık, ailede medüller tiroid CA öyküsü, ailede pankreas CA öyküsü,

gebelik ve laktasyondur. Semaglutid ile diyabetik nöropatide kötüleşme bildirilmiştir (24).

Dipeptidil Peptidaz-4(DPP-4) İnhibitörleri

İnkretin artırıcı ilaçlar, endojen inkretinlerin yemek sonrası yıkımını, DPP-4'ü inhibe etmek suretiyle geciktirerek endojen GLP-1 ve GİP düzeylerini yükseltir, insülin sekresyonunu glukoz bağımlı olarak artırır, alındıktan sonraki postprandiyal glukoz düzeyini ılımlı miktarda düşürür ve glukagon sekresyonunu baskırlar. Bu grupta yer alan DPP4-İ (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin) oral olarak verilmek üzere geliştirilmiştir. Genellikle günde bir kez (vildagliptin iki kez) kullanılırlar; kilo açısından nötr etkili olmaları ve hipoglisemi yapmamaları en önemli avantajlarıdır. Klasik OAD'lere (SU, metformin) göre daha maliyetli ilaçlardır.

Yan etkiler olarak; üst solunum benzeri yakınmalar, eklem ağrıları, bağ ağrıları nadiren pankreatit yapabilirler. Kontrendike olduğu durumlar; karaciğer yetersizliği, ileri böbrek yetersizliği ve pankreatit öyküsü bulunmasıdır.

SGLT-2 İnhibitörleri

'Glukoretikler' veya 'gliflozinler' diye de adlandırılan sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ), renal proksimal tubulusda SGLT2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz atılımını artırır. İnsülin bağımsız olarak etki gösterdiklerinden metforminden sonra diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler.

Başlıca avantajları; bir miktar kilo kaybı (ortalama 2 kg kadar) sağlaması, hipoglisemi riskinin düşük olması ve kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürmesidir. Klasik OAD'lere göre daha pahalıdır.

Bu grup ilaçlardan canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozinin A1C'yi düşürmekteki etkinlikleri birbirlerine yakındır. Kontrendikasyon yoksa, SGLT2-İ'nin kanıtlanmış aterosklerotik KVH olan ya da yüksek riskli (Yaş ≥55 olan, >50 koroner, karotis veya alt ekstremitte arter stenozu, sol ventrikül

hipertrofisi, kalp yetersizliği veya kronik böbrek yetersizliği olan) hastalarda kullanımı tercih edilir.

Başlıca yan etkileri poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, öglisemik ketoasidoz, genitoüriner enfeksiyon riskinde artış, geçici olarak kreatin ve LDL-K düzeylerinde artıştır. Kontrendikasyonları ise ileri düzey böbrek yetersizliği, tip 1 diyabet, gebelik ve laktasyondur.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan ya da ciddi risk faktörü (>55 yaş, karotid, koroner veya alt ekstremitte arterlerinde %50 den fazla stenoza olan ya da sol ventrikül hipertrofisi) olan diyabetik hastalar için özellikle GLP 1 agonisti ya da SGLT-2 inhibitörü tedavi başlanması önerilir. Bu ilaçların kardiyovasküler olarak koruyucu etkileri HbA1C seviyelerini düşürmelerinden bağımsız olarak gerçekleşmektedir.

İnsülin Tedavisi

İnsülin tedavisinde en uygun başlangıç bazal insülin tedavisi ile başlamaktır. Bazal insülin tedavisi 0,1-0,2 U/kg/gün şeklinde başlayarak ihtiyaca göre titre edilmelidir. Bazal insülin tedavisinin görevi karaciğerin glikoz depolarından bazal olarak salınan, öğün arasını ve gece boyunca olan kan şekerini düzenlemektir. Bazal insülin dozlarındaki düzenlemeler bu yüzden açlık kan şekerleri ile birlikte yapılır. Uzun etkili insülinler glargin U-300, detemir, glargine U-100, insülin degludec olup son ikisi sonradan geliştirilmiş ultra uzun etkili insülin preparatlarıdır. Ayrıca bunların hipoglisemi riskinin daha da az olduğu bilinmektedir.

Prandiyal insülin tedavisi ise öğünlerden önce uygulanan insülin tedavisidir. Tip 2 diyabetiklerde insülin rezistansı olduğundan tip 1 diyabetiklere göre daha fazla insülin ihtiyaçları olmaktadır. Ayrıca tip 1 diyabetiklerde daha fazla hipoglisemi görülmektedir. Titrasyonlar evde glukoz takibi veya HbA1C seviyesiyle kontrol edilmelidir.

Konsantre insülinlerde kısa etkililer içerisinde U-500 regüler insülin, U-100 regüler insüline göre 5 kat daha fazla yoğunlaştırılmıştır. Nu sayede gecikmiş başlangıç, uzun etki süresi elde edilmiştir ve tıpkı NPH gibi bir farmakokinetik sergilemektedir. Bir diğer konsantre insülin hızlı etkili lispro U-200 (200 ünite/mL) ve insulin lispro-aabc (U-200)dir. Konsantre insülinler

insülin rezistansı ve büyük insülin dozlarından kaçınmak açısından daha uygundur.

İnhale insülinler ise kısa etkili insülinler gibi hızlı etkili bir farmakokinetiğe sahiptir. İnjektabl kısa etkili bir insülinle yapılan pilot çalışmada postprandiyal düzeltme dozlarında uygulanması sonrasında hipoglisemi ve kilo alımı olmadan etkili kan şekeri regülasyonu sağlanmıştır. Fakat daha büyük çalışmalarla bu durumun doğrulanması gerekmektedir. Ayrıca akciğer kapasitelerinde bir miktar düşme olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (FEV 1 de azalma). Ayrıca bu tedavinin kronik akciğer rahatsızlığı olan hastalarda uygulanmaması gerekir. Hatta sigara içenlerde ve daha önce içip bırakmış olanlarda bu tedaviden kaçınılmalıdır. Tedavi öncesi hastalara spirometri istenmelidir.

Eğer hastalarda bazal insülin tedavisi 0,5 U/kg/gün ü aşmışsa ya da hedeflenen HbA1C seviyeleri yakalanamıyorsa ek tedavi eklenmesi düşünülebilir. Bu tedavi uzun ve kısa etkili insülinleri içeren kombine tedaviler olabilir. Hatta insülinlerin GLP 1 agonisti ile olan kombinasyonları üzerinde çalışılmaktadır. Bu kombinasyonlar lixisenatid+insülin glarjin ve liraglutid+insülin degludec tedavisidir. Bunun dışında standart bazal-bolus insülin tedavisinin de esneklik avantajı mevcuttur.

2.1.6 Diyabetin Komplikasyonları

Diyabet multipl komplikasyona sahiptir ve bu komplikasyonlar uzun dönemde ciddi morbidite ve mortalite sebepleri olabilir. Akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere iki grupta değerlendirmek mümkündür. Akut komplikasyonları içerisinde hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar nonketotik koma mevcuttur.

Kronik komplikasyonları ise mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere iki başlıkta incelenebilir. Makrovasküler komplikasyonlar; kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik arter hastalıkları olarak sayılabilir. Mikrovasküler komplikasyonlar ise retinopati, nefropati ve nöropatidir.

Tüm bu bahsedilen komplikasyonların dışında diyabet tüm vücudu etkileyen bir hastalık olması dolayısıyla birçok doku ve organda direkt veya dolaylı olarak etki ederek komplikasyonlara neden olmaktadır. Pankreatik ekzokrin

yetersizliğin çok sayıda çalışmada diyabetle olan ilişkisi gösterilmiş, birçok kaynakta artık diyabetin bir komplikasyonu olarak gösterilmektedir. Bunun dışında yağlı karaciğer hastalığı, sindirim sistemi motilite bozukluğu, ishal ve/veya kabızlık, kuru göz, glokom, katarakt, diyabetik cilt hastalıkları, enfeksiyonlar, diyabetik ayak hastalıkları birer komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır.

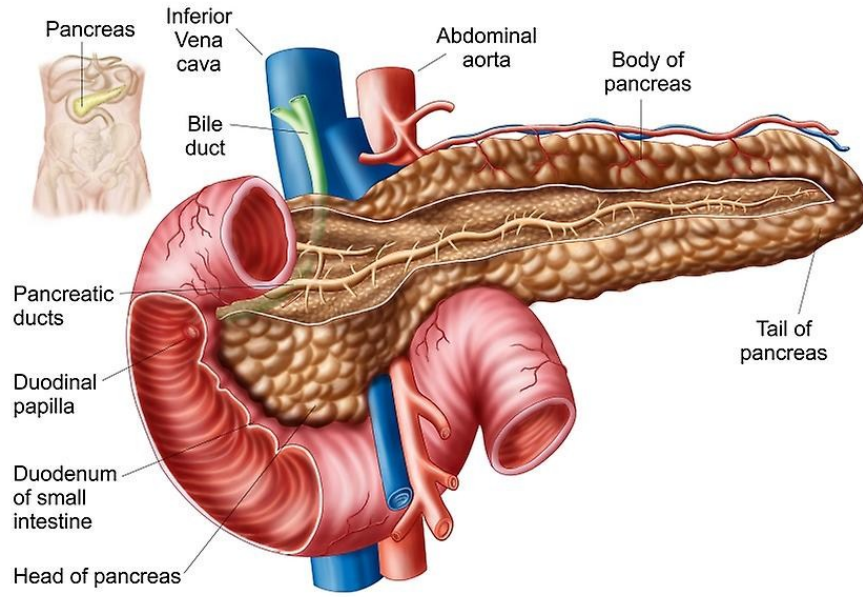
Ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülen hipertansiyon ve dislipidemi yine diyabetin yol açtığı yaygın hastalıklar olarak bilinmektedir.

2.2 PANKREAS

2.2.1 Pankreas Anatomisi

Pankreas hem endokrin hem de ekzokrin salgı yapan bir bezdir. Salgıları metabolik düzenin devamlılığının sağlanması açısından oldukça önemlidir (29). Pankreas bursa omentalis, mide ve kolon transversumun arkasında bulunur ve duodenumun oluşturduğu kavsin içinden solda dalağa kadar uzanır. Sekonder retroperitoneal yerleşimli olup, karın arka duvarı boyunca, kolumna vertebralisin önünde L2 vertebra hizasında yer alır. Caput, collum, corpus ve cauda olmak üzere 4 kısımdan oluşur. Ayrıca processus uncinatus adlı bir de aksesuar lobu bulunmaktadır (30). Pankreasın %98-99'luk bir kısmı salgı yapan hücreler (%80) ile boşaltım kanallarından (%18) oluşur. Pankreasın yalnızca %1-2 gibi çok küçük bir kısmı endokrin salgı yapan Langerhans hücrelerinden oluşur (29).

Pankreasın ekzokrin salgı yapan kısmından üretilen sekresyon pankreas boyunca toplanarak Wirsung kanalına iletilir. Wirsung, karaciğerden gelen ve safra sıvısı ihtiva eden koledokla birleşir. Daha sonra bu ortak kanal vasıtasıyla üretilen sekresyon duodenumda ampulla vateri olarak adlandırılan lokasyonda duodenuma dökülür ve sindirim için gerekli fonksiyonlara katkıda bulunur. Santorini kanalı ise pankreasın aksesuar kanalı olup %4-14 oranında görülür. Papilla duodeni majör un 2 cm yukarısında papilla duodeni minora açılır (29).

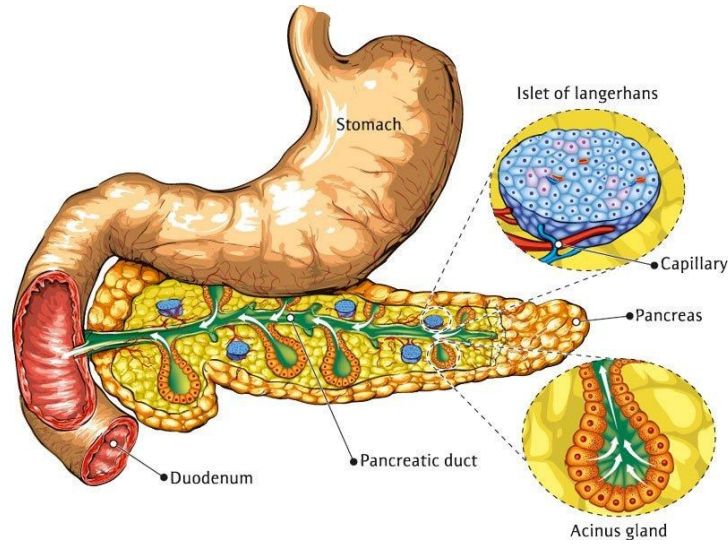


Şekil 2.1: Pankreasın Anatomisi

2.2.2 Pankreas Fizyolojisi

Pankreasın ekzokrin yapısı tubulo-alveolar özelliktedir. Pankreas sekresyonu bikarbonattan zengin olan kısım ve sindirim enzimleri ihtiva eden kısımdan oluşur. Pankreas berrak, izotonik ve alkali özelliklerde ortalama 1500-2000 ml kadar sıvı salgılar. Bu sıvının içerisinde amilaz, lipaz, proteaz gibi hidrolitik enzimler mevcuttur. Yaklaşık olarak 20 enzim salgıladığı bilinmektedir. Salgının yapısındaki başlıca elektrolitler sodyum, potasyum, klor ve magnezyumdur. Pankreas salgısındaki önemli iyonlardan biri de bikarbonattır ve en önemli etkisi mideden duodenuma boşalan kimusun asidik yapısının nötralize edilmesidir (31).

Sekresyonu uyarıcı iki ana kol olup bunlardan ilki n. vagus ikincisi ise duodenumdan salgılanan sekretin ve kolesistokinin hormonlarıdır. Bikarbonattan zengin sekresyon üretimi pankreas kanalları boyunca uzanan epitel hücrelerince yapılırken, enzim üretimi pankreasın asinus hücreleri tarafından gerçekleştirilir (31).



Şekil 2.2: Pankreasın Fizyolojisi

Endokrin pankreas alfa, beta, delta adı verilen ve boyanma paternleri ve morfolojileri ile ayırt edilebilen 3 hücre tipine ek olarak gama ve enterokromaffin hücreleri de içerir. Langerhans adacıkları tüm organa dağılmış olup cauda kısmında daha yoğun oldukları tespit edilmiştir. Sayıları 1-2 milyon kadardır ve her bir adacığın çapı 0,1-0,2 mm kadardır. Pankreastaki adacıklarda bulunan beta hücrelerinden insülin, alfa hücrelerinden glukagon, delta hücrelerinden somatostatin ve PP hücrelerinden pankreatik polipeptit salgılanmaktadır.

Tablo 2.2: Endokrin Pankreas Hücreleri

Hücre tipi	Salgıladığı hormon	Adacıktaki oranı
Beta hücreleri	Insülin	%60-80
Alfa hücreleri	glukagon	%10
Delta hücreleri	somatostatin	%10
PP hücreleri	Pankreatik polipeptit	%3-5

Pankreasın herhangi bir nedenle destrüksiyonu da o hastalığın bir komplikasyonu olarak diyabete neden olabilir. Az sayıda pankreatik hastalık diyabete neden olur ve bu oldukça düşük bir insidansa sahiptir (0.5-1.15). Diyabetik hastalarda artmış PEY prevalansı bilinmektedir. Bu durum bize diyabet tanısında pankreatik diyabet (tip 3c) ayırıcı tanısı atlanıyor mu? sorusunu akla getirmektedir (32).

2.3 EKZOKRİN PANKREATİK YETMEZLİK VE DİYABET İLİŞKİSİ

Diyabetin bilinen komplikasyonları dışında pankreas ekzokrin yetersizliği birçok otorite tarafından pankreas komplikasyonu olarak kabul edilmektedir. Diyabet bir komplikasyon olarak pankreatik ekzokrin yetersizliğe sahip olmasının dışında pankreasın kronik hastalıkları ileriki dönemde total olarak pankreas harabiyeti sonucu dokunun hormon üretme kabiliyetinin de yok olmasına neden olabilir. Bu durum terminolojik olarak tip 3c diyabet ismiyle literatüre yerleşmiştir. Literatürde ayrıca tip 1 DM de daha belirgin olmak üzere tip 2 DMde de pankreas ekzokrin yetersizliği sıklığının arttığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Hardt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1992 ve daha öncesinde tip 1 ve tip 2 diyabet olarak tanı konulmuş hastalardan 157 hasta araştırmalar sonucunda tip 3c diyabet olarak tekrar sınıflandırılmıştır. Bu da hastaların %8 i manasına gelmektedir. Bu tip 3c DM olarak sınıflanan hastalarda diyabete sebep olan pankreatik hastalıklar sırasıyla şöyleydi; %76 kronik pankreatit, %8 hemakromatozis, %9 pankreatik kanser, %3 ünün daha önceki pankreas cerrahisi kaynaklı olduğu görülmüştür. Tüm hastalar içerisinde 307 PEY bulunmuştur ve bunların içerisinde de 157 tip 3c diyabet gösterilmiştir (32). Bu durum tip 3c diyabet tanısının atlandığını düşündürmektedir.

Tablo 2.3: PEY Etiyoloji

Hastalık/Patoloji	PEY prevalansı
Kronik pankreatit	Hafif hastalıkta %30 Şiddetli hastalıkta %85
Kistik Fibrozis	Yeni doğanların %85 inde
Diyabet	
Tip 1 DM	%24-46
Tip 2 DM	%12-20
HIV/AİDS	%26-45
İntestinal Hastalıklar	
İrritabl Bağırsak Sendromu	%4-10
Çölyak Hastalığı	%12-30
İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	%19-30
İnoperabl Pankreas Kanseri	%50-100
Cerrahi	
Distal Pankreatomi	%19-80
Whipple	%56-98
Shwachman-Diamond Sendromu	%82
Johanson-Blizzard Sendromu	Yüksek

Kronik pankreatitin yıllık insidansı klinik çalışmalarda sadece 1000 de 0.2-8 aralığında gösterilmiştir (33). Fakat buna karşıt olarak birkaç otopsi çalışmasının raporlarına göre kronik pankreatit insidansı %5,3-%13 şeklindedir. Bu durum pankreatik ekzokrin yetersizlikte diyabetten bağımsız olarak tanıda yetersiz kaldığımızı destekler niteliktedir.

Birçok diyabetik hastada sadece endokrin değil, aynı zamanda ekzokrin pankreas salgılarında da azalma olduğu ilk kez Pollark ve ark. tarafından 1943 yılında gösterilmiştir (34). Yine altmışlı yıllarda birçok öncül çalışma, küçük diyabetik hasta serilerinde, sekretin-serulein testi yoluyla ekzokrin pankreas fonksiyonunu araştırmış ve hem salgılarda hem de bikarbonat konsantrasyonlarında değişiklik bildirmiştir (35-37). Yakın zamanlarda pankreas ekzokrin fonksiyonunu değerlendirmek için fekal elastaz konsantrasyon ölçümü gibi noninvaziv bir testin mevcudiyeti sayesinde, geniş diyabetik hasta kohortlarında pankreatik ekzokrin yetmezlik prevalansını araştırmak mümkün olmuştur. Çalışmalarda PEY diyabetle ilişkilendirilmiş ve hem tip 1 hem tip 2 DM tanılı hastalarda oldukça değişken ama anlamlı bir prevalansı olduğu bulunmuştur (38).

Hardt ve arkadaşlarının araştırmasında, PEY tanısı için FEC kullanılan yayınlar incelenmiş ve diyabetli hastaların yaklaşık %58 inde normal ekzokrin fonksiyon izlenirken Tip 2 DM lerin %12-20, Tip 1 DMlerin %24-44'ünde PEY saptanmıştır (32).

Mohapatra ve ark tarafından yürütülen ve 3662 diyabetli hastayı içeren 17 çalışmanın meta-analizinde, Tip 1 DM li hastaların %36,62 sinde ve Tip 2 DM li hastaların %28,12 sinde PEY varlığı bildirilmiştir (39).

Pederiy ve ark 35 tip 1 ve 92 Tip 2 DM hastasını incelemiş vakaların %57,1 ve %53,3 ünde yani incelenen tüm diyabetli hastaların %54,3 ünde PEY tespit etmişlerdir.

Langer ve ark tarafından 667 hasta (195 tip 1 DM ve 472 tip DM) üzerinden yapılan başka bir çalışmada hastaların %23 ünde FEC konsantrasyonunun 200'den düşük olduğunu bulmuştur (40).

Keller ve arkadaşları da tip 1 ve tip 2 diyabetli 14 hastada 13C mikst trigliserid nefes testi yapmış ve 8 hastada PEY e işaret eden solunum ile radyoaktif işaretli karbondioksit ekshalasyonunun azaldığını bulmuştur (41).

Softeland ve ark çalışmasında %12,7 sinde, PEY tanısı konulmuştur ve PEY prevalansı tip 1 DM de tip 2 DM ye kıyasla daha fazla bulunmuştur (42). Bu çalışmada nispeten daha düşük bir PEY prevalansının bulunmasının nedeni, pankreatit, alkol bağımlılığı ve diğer pankreatojenik diyabet türleri dahil olmak üzere farklı PEY etyolojileri olan hastaların dikkatle dışlanması olabilir (38).

Rathmann ve ark, tip 2 DM li 544 hastayı içeren çalışmalarında hastaların %11,9 unda FEC konsantrasyonunun düşük olduğunu bildirmişlerdir (43).

İstanbul Tıp Fakültesinde yapılan iki kesitsel çalışmada 5 yılda uzun süreli izlenen tip 1 diyabette %15,7-21,2; tip 2 diyabette %13,7-%17,4, totalde ise %4,8-18 oranında saptanmıştır (44).

Görüldüğü gibi aynı konu üzerinde birçok çalışma mevcuttur ve hepsi PEY in aslında bir diyabet komplikasyonu olduğunu destekler niteliktedir.

2.3.1 Patofizyoloji

Pankreas %80 ekzokrin (asinus ve duktuslar), %2 si endokrin (insülin salgılayan beta, glukagon salgılayan alfa, somatostatin salgılayan delta ve pankreatik polipeptid salgılayan PP hücreleri) ve bu ikisini bağlayan intertisyel dokudan oluşur. Nasıl ki kan şekeri beta hücresinden insülin salgılatıyor ise; duodonal asidite sekretin yoluyla pankreas kanal hücrelerinde bikarbonat, yağlar ve besin öğeleri de kolesistokin ile sinüs hücrelerinden lipaz ve proteaz gibi enzimleri salgılatır. Sonuçta nötralize edilen duodonal asidite ve aktive olan pankreas enzimleri ile besin öğelerinin sindirilmesi ve sonrasında emilmesi sağlanır (45). Pankreas hücreleri sadece enteroendokrin sistemden gelen sekretin, kolesistokin, inkretin gibi bağırsak polipeptitlerinden değil, langerhans adacıkları ile asinuslar arasında bulunan insülino-asiner portal sistem ile gelen insülin ve karşı insülin hormonlarından (glukagon, somatostatin vb.) da etkilenir (46). Ekzokrin fonksiyonlar, beta hücresinin regülasyonu ve fizyolojik olarak salgılanan inkretin hormonların varlığına bağlıdır (32).

Diyabette PEY gelişimine yol açan patofizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır, ancak temel sorunun organın endokrin ve ekzokrin yapıları arasındaki etkileşimin bozulmasından kaynaklandığı

düşünülmektedir. Pankreasın ekzokrin ve endokrin parenkimin uyumlu çalışmasını sağlayacak önemli bir özellik, insülino-asiner vasküler sistem adı verilen, benzersiz kan tedarik sistemidir. Mevcut veriler, pankreastaki kan akışının adacıklardan asinere yönlendirildiğini düşündürmektedir. Önce afferent damarlar pankreas adacıklarına gider ve orada adacık glomerüllerini oluşturur, daha sonra adacıkların efferent damarlar terk eder ve ekzokrin dokuyu besler. Kan akışının bu özelliği, genel dolaşıma kıyasla pankreasın ekzokrin kısmında yüksek konsantrasyonda hormon bulunmasına yol açar ve pankreas hormonlarının ekzokrin sekresyonu etkileme durumu gündeme gelir. Çalışmalar başta insülin olmak üzere, pankreas adacıkları tarafından sentezlenen hormonların (glukagon, somatostatin, grelin, pankreatik polipeptid vb) asiner hücrelerin fonksiyonu üzerinde, özellikle amilaz senteziyle ilgili olarak önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum halo fenomeni olarak adlandırılmaktadır. Endokrin adacıkların ekzokrin parenkim üzerindeki etkisinin mekanizmaları net olarak bilinmese de bu etkinin komşu hücreler arasında membran teması üzerinden, temas etmeyen hücrelerde ise parakrin etkileşimler yoluyla ve mikrovasküler ilişkiler aracılığıyla gerçekleşiyor olması muhtemeldir (47–49). Ayrıca pankreasın endokrin ve ekzokrin hücreler arasında özel sinyalizasyon yollarının varlığı ve hem ekzokrin hem de endokrin pankreasın metabolizma son ürünleri arasındaki lokal etkileşimlerin önemi de vurgulanmaktadır (1).

Ekzokrin pankreasın disfonksiyonunu açıklayan mekanizmalar aşağıda sıralanmıştır:

- İnsülinin trofik etkisinin yokluğu
- Diğer adacık hormonların eksikliğine bağlı disregülasyon
- Diyabetik anjiyopatiye bağlı pankreasta gelişen iskemi ve bunun neden olduğu fibrozis, atrofi
- Diyabetik otonom nöropatiye bağlı olarak enteropatik reflekslerde bozulma buna bağlı olarak kolesistokininle ve besinlerle uyarılan pankreas sekresyonunda azalma

- Viral enfeksiyonlar veya otoimmün değişiklikler nedeniyle ekzokrin endokrin dokuda eş zamanlı olan hasarlanma
- Hipergliseminin neden olduğu satellit hücrelerin aktivasyonu ve buna bağlı fibrozis gelişimi
- Akut hipergliseminin neden olduğu, insülinde bağımsız bir mekanizma ile bazal ve kolesistokinin ile uyarılan pankreatik enzim sekresyonunun inhibisyonu

Sonuç olarak diyabette PEY gelişim mekanizması multifaktöriyeldir (38).

Tip 1 dm de daha yüksek PEY prevalansı, daha ciddi insülin eksikliği, daha uzun hastalık süresi ve daha yüksek mikrovasküler komplikasyon oranı ile açıklanabilir (38).

PEY sadece fonksiyonel parenkim kaybı ve uyarı eksikliği ile değil değişen anatomi nedeniyle enzimlerin postprandiyal dönemde duodenumda besinler ile karşılaşamamasına neden olan malabsorbtif tip obezite ameliyatları sonrası, Zollinger Ellison sendromu gibi enzimlerin inaktivasyonuna neden olan gastrik hiperasidite durumlarında da görülür. Diyabette bazı hastalarda uygulanan bariyatrik cerrahi de PEY gelişmesine neden olabilir. Nadiren otoimmün ve genetik mutasyonlar ile de hem endokrin hem ekzokrin pankreas yetersizliği görülebilir.

Çalışmalarda PEY in diyabet hastalarındaki sıklığını tespit etmenin dışında PEY in bir diyabet komplikasyonu olarak kabul edilmesi dolayısıyla diyabet süresi ve glisemik kontrolle ilişkisi de araştırma konusu olmuştur. Öte yandan diyabet süresi ve PEY prevalansı açısından korelasyon çelişkilidir. Bazı çalışmalar düşük FEC seviyesi ile diyabet başlangıç yaşı ve uzun diyabet süresi arasında ilişki tanımlamıştır (42,50,51). Bazı çalışmalar FEC ile diyabet süresi arasında ilişki olmadığını belirtmiştir (52–55).

Çalışmalarda çelişkili sonuçlar olsa da genellikle diyabette PEY için risk faktörleri şöyle sıralanabilir; diyabetin erken yaşta başlaması, diyabet süresinin uzun olması, insülin eksikliğinin ve insülin ihtiyacının yüksek olması, nöral ve vasküler komplikasyonların şiddetli olması, glisemik kontrolün zayıf olması olarak sıralanabilir (38).

Diyabetli hastalarda ekzokrin pankreas morfolojisinde belli değişiklikler gözlenmiştir. İncelemeler makroskopik ve histolojik değişiklikler üzerine otopsi çalışmalarını, US, BT ve MR görüntüleme bulgularını, ayrıca ERCP ile duktal görüntüleme bulgularını içermektedir. Blumenthal ve arkadaşlarının 1963 de 3821 vakayı içeren otopsi çalışmasında pankreatit prevalansı morfolojik olarak diyabetiklerde %11,2 non-diyabetiklerde ise %5,3 olarak görülmüştür (56). Tip 1 diyabetiklerde yapılan otopsi çalışmalarında yapılan histopatolojik incelemede pankreasın fibrotik, atrofik ve yağlı infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir (57,58).

Azalmış pankreas boyutu radyolojik yöntemlerle gösterilmiştir. Gilbeau ve arkadaşlarının 1992 de BT ile yaptığı çalışmada belirgin lobülasyon ve kontrol grubuna göre küçük boyut tespit edilmiştir. Alzaid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise görüntülemeye yönelik US kullanılmış olup pankreas boyutları büyükten küçüğe şöyle sıralanmıştır; kontrol grubu, tip DM, tip 1 DM şeklindedir. Altobelli ve arkadaşları ise sadece Tip 1 DM de US ile çalışmış olup benzer şekilde diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre küçük pankreas boyutunun tespitinin yanında pankreas boyutunun diyabet süresiyle korele olarak küçüldüğünü fark etmişlerdir (59–61). MR ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar mevcuttur. Bilgin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 81 tip 1 ve tip 2 diyabetik hasta dahil edilmiş olup, MR ve MRCP de kronik pankreatit ile uyumlu değişiklikler tespit edilmiştir (62). Williams ve arkadaşlarının yine MR ile yaptıkları başka bir çalışmada ise aynı yaştaki normal bireylere kıyasla tip 1 diyabetin olanların pankreas hacminde %48 azalma tespit edilmiştir (63). Fakat tip 2 diyabette pankreas boyutunun değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ayrıca pankreatik volüm yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksinden de etkilenmektedir. Yaş cinsiyet ve BMI açısından eşleştirilmiş tip 2 diyabetik ve non-diyabetikler arasında yapılan bir çalışmada küçük fakat önemli bir volüm azalması (%7) tespit edilmiştir. Yakınlarda yapılan bir çalışmada diyabetik hastalarda pankreas volümünün; düşük fekal elastaz konsantrasyonu, düşük kimotripsin aktivitesi, pankreas atrofisi ve ekzokrin yetersizlikle ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada tip 1 ve tip 2 diyabetikler arasında bir fark görülmemiştir.

Diyabet hastalarının %76 sında ERCP ile kronik pankreatit için karakteristik olan duktal değişiklikler gözlenmiştir. İlginç bir şekilde bu duktal değişiklikler

diyabetin tipi süresi veya yaş ile ilişkili bulunamamıştır. Nakanishi ve arkadaşlarının 1994'te diyabetik hastalarda ERCP ile yaptığı çalışmaya 36 Tip 1 diyabetik hasta ve 43 tip 2 diyabetik hasta dahil edilmiş olup tip 1 diyabetiklerin %40 ında, tip 2 diyabetiklerin %9 unda kronik pankreatit ile uyumlu değişiklikler görülmüştür (64).

Hardt ve arkadaşlarının 2002'te yaptığı çalışmaya ise tip 1 diyabetik 38 hasta, tip 2 diyabetik 118 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve sonucunda ERCP de tip 1 diyabetiklerde daha çok olmak üzere %75 lere varan kronik pankreatitle uyumlu lezyonlara rastlanmıştır (65).

Pankreas yağlanması ile benzer bir durum olan karaciğer yağlanması benzer metabolik bozuklukları olan bireylerde gözlemlenmektedir. Non-alkolik hepatosteatoz hepatositlerin intraselüler alanlarında trigliserid birikimi, non-alkolik pankreatik steatozis (NAPS) ise pankreas dokusunun yağ ile infiltrasyonudur. Her iki durumda metabolik, kardiyovasküler ve onkolojik risklerle ayrıca obstrüktif uyku apnesi ile ilgili bulunmuştur (66). Yağ infiltrasyonunun artışı ile asinus hücre sayısının azaldığını ve total yağ birikimine bağlı olarak vücudun diğer bölgelerindeki adipositlerde yağ birikiminin arttığı gösterilmiştir. NAPS ın akut pankreatitin ciddiyeti ve pankreas kanseri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. NAFLD ve NAPS arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da mevcuttur. 345 hastanın alındığı bir çalışmada hastaların US ile pankreas ve karaciğerlerindeki yağlanma dereceleri incelenmiştir. Normal karaciğer ve pankreas ekojenitesine sahip 74 (21.4%) hasta, NAPS olup normal karaciğer ekojenitesine sahip 52 (15.1%) hasta, NAFLD olup normal pankreas ekojenitesine sahip 4 (12.8%) hasta ve hem NAFLD hem NAPS olan 175 (50.7%) hasta tespit edilmiştir. Bu gruplarda insülin direnci sırasıyla 8.7, 26.7, 19 ve 61.3% olarak görülmüştür (67).

NAPS ın akut ve kronik pankreatit, pankreatik kanser ve PEY ile ilişkisi henüz netleşmemiştir. Kromrey ve arkadaşlarının 2019 da yaptıkları 1448 hasta ile yaptıkları çalışmada fekal elastaz konsantrasyonu ile PEY tespiti ve MR da bakılan pankreas yağlanmasının arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu hastaların 139 unda fekal elastaz konsantrasyonu 200 altında bulunmuştur, yani PEY e sahiptir. PEY i olan hastalarda ise MR da pankreas yağlanması, visseral yağ dokusu ve hepatik yağlanma ile anlamlı ilişki bulunamamıştır,

sadece subkutan yağ dokusu ile bir ilişki tespit edilmiştir (67). İleri yaş, insülin direnci, yüksek BMI ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (68). Fakat bazı çalışmalar NAPS ın beta hücre fonksiyonu ile ilişkisi olmadığını raporlamıştır (69).

NAFLD da yağ birikimi hepatositler içerisinde gerçekleşir. Pankreasta ise yağ birikimi için tahmin edilen durum asinus hücrelerinde birikimi ve interlobüler alanlarda biriktiridir (66).

Diyabet fibrozisin yanı sıra, pankreasta ektopik yağ birikimi ile ilişkilidir. Literatürde pankreas steatozunun beta hücre yetmezliği, hiperglisemi ve artan yağ asidi seviyelerinin bir neden mi yoksa sonucu mu olduğu açık değildir (70,71). Steatozun ekzokrin pankreas yetmezliğindeki rolü daha belirsizdir, pankreas yağ içeriği ile ilgili FEC seviyeleri arasındaki ilişkiye dair çalışmalar değişken sonuçlar ortaya koymuştur (72,73).

Tip 1 diyabette adacıklardaki immun hücre infiltrasyonu ve inflamasyon iyi bilinmektedir. Rodriguez-Calvo ve ark., Tip 1 diyabetik hastaların pankreasında da yüksek CD8+T hücre infiltrasyonu bulmuşlardır (74). Uzun süredir devam eden diyabette ekzokrin pankreasta sadece CD8+T hücreleri değil, aynı zamanda CD4+T hücreleri ve CD11 c+ hücreleri de bulunmuştur. Tip 2 diyabette de ekzokrin pankreasta artmış immun hücre infiltrasyonu ile ilişkili olması dikkate değer bir konudur (74,75). Ek olarak ekzokrin antijenlere karşı gelişen otoantikorlar tip 1 diyabetli hastaların %39 unda ve tip 2 diyabetli hastaların %0,9 unda gözlenmiştir (75). Yine tip 1 diyabetli hastaların %73,5 inde safra tuzu bağımlı lipazı hedefleyen otoantikorlar bulunmuştur (76).

Diyabetli hastaların kanında adacık hücre oto-antikorlarının varlığı ile pankreasın duktal sistemindeki değişikliklerin gelişimi arasında da bağlantı vardır. Nakajima ve arkadaşlarının çalışmasında Tip 1 diyabetli hastaların %40 ında ve kanında ICA olan Tip 2 diyabet hastalarının %59 unda ERCP de değişiklikler izlenirken kanında ICA olmayan tip 2 diyabetli hastalarda oran %9 olarak bulunmuştur (77).

Yine tip 1 diyabetli hastaların %75 inde kanda pankreatik lipaza karşı oto-antikorlar tespit edilmiştir. Aynı antikorlar tip 1 diyabetli hastalarının birinci

derece akrabalarının %30 unda, akraba olmayan sağlıklı bireylerin ise %10 unda saptanmıştır (64).

Pankreas yetmezliğinin gelişiminde antisitokeratin antikollarının patogenetik önemi de öne sürülmektedir (75).

Semakula ve arkadaşları tip 1 diyabetik hastaların %10 unun kanında artmış amilaz ve lipaz seviyeleri ve adacık hücrelerine karşı artmış titrede otoantikör tespit etmişlerdir. Yazarlar, kandaki enzim seviyelerinin artışının asiner hücrelerdeki hasara işaret edebileceğini öne sürmüşlerdir (78).

2.3.2 Pankreas Ekzokrin Yetmezlik Semptomları

PEY in ana klinik semptomları (steatore, karın ağrısı, gaz, şişkinlik ve kilo kaybı) yağın sindirim ve emilim bozukluğuna bağlıdır (4).

Enzim eksikliğinin ilk ve en sadık bulgusu yağlı dışkılamadır. Lipaz eksikliğinin derecesi dışkıda yağın miktarını etkiler. Steatore 3 gün süreyle, 100 g ve üstü oral yağ alan kişide, dışkıda günlük 7 g ve üstü yağ bulunmasıdır. Bunun için PEY in ağır olması gerekir. Oysa hafif düzeyde PEYde de steatore düzeyinde olmayan yağlı dışkılama görülecektir.

Cummings ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 288 diyabetik hastanın %24 ünde en az bir gastrointestinal semptomun (Bristol dışkı ölçeği tip 5-7, steatore ve kilo kaybı) olduğunu ve bunların yarısında da fekal elastaz düzeyinin düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada steatore ve kilo kaybının ileri düzey PEY tanısı açısından yetersiz olduğu farkedilmiştir. Aynı zamanda yazarlar ishal, gaz, karın ağrısı gibi şikayetlerin daha iyi incelenmesi gerektiği vurgulanmıştır (4).

Yol açtığı malnütrisyon nedeni ile PEY; mikrobelerin, yağda çözünen vitaminlerin, eser elementlerin, albümin, prealbüminin ve lipoproteinlerin serum seviyelerindeki düşme ile ilişkilidir (79). Serum D vitamini seviyesindeki düşüklük osteoporoza ve artmış kırık riskine sebep olabilir. Protein-enerji malnütrisyonu, d vitaminin ve diğer besinlerin malnütrisyonu, doğumsal ve edinsel immun yanıtlar üzerindeki etkileri nedeni ile enfeksiyon riskinin artmasına neden olabilir. Yeterli miktarda oral alınan D vitaminine rağmen yeterli yanıt alınamayan hastalarda mutlaka akla gelmelidir (80). Sindirim kusuru negatif enerji bilançosuna ve hastanın kilo kaybına neden

olur. Anlamsız kilo kaybı olan ve oral yeter dozda replasmana rağmen dirençli D vitamini eksikliğinde mutlaka düşünölmeli ve araştırılmalıdır. Bu durum tıpkı oral demir replasman tedavisine dirençli demir eksikliği anemisinde çölyak hastalığını düşünme zorunluluğu gibidir.

Steatore ciddi yağ sindirimi veya emilimi bozukluğuunda görölür. Genellikle ishal ile birlikte olmasına rağmen steatorede ishal kural değildir. Yağlı dışkılamada en sadık bulgu yağda erir vitamin eksikliği (özellikle D vitamini) ve kilo kaybıdır. Yağlı dışkılamayı düşöndüren pis kokulu yellenme ve dışkılama (yediğimiz ağır bir yemekten sonra olabilir, süreklilik önemlidir), karında gaz ve guruldama, dışkının klozete yapışması, yanı sıra sifon temizliğinin yetersiz kalması ile fırça yardımına sıkça başvuran yapışkan gayta, yağlı dışkılamayı düşöndürmelidir.

Diyabetik hastalarda mide bulantısı, kabızlık, ishal, steatore, spastik ağrı ve kilo kaybı gibi gastrointestinal semptomlar yaygındır (%27-%87) (81). Cummings ve arkadaşlarının çalışmasında, diyabetik hastaların %24 ünde PEY tanısıyla uyumlu bir veya daha fazla gastrointestinal semptom (Bristol dışkı ölçeği tip 5-7, steatore ve kilo kaybı) bildirilmiştir. Bu hastaların %42 sinde yine PEY işaret eden FEC düşöklüğu tespit edilmiştir (82). Tüm bu bilgilerden hareketle PEY li diyabetik hastalarda kilo kaybı, düşök vöcut ağırlığı ve düşök beden kitle indeksi olması beklenir. Bununla birlikte, düşök FEC düzeyi ile saptanan PEY, obez diyabetik hastalarda daha sıktır ve fazla kilolu diyabetik bireyler de PEY için artmış risk altında olabilir. Bazı çalışmalarda kilo kaybının ve vöcut kitle indeksinin PEY ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (83,84). Diyare ve nöropatili tip 2 diyabetik hastaların tümünde ekzokrin pankreas fonksiyonunun bozulduğu ve çeşitli stimölanlara yanıt olarak amilaz ve bikarbonat üretiminin normalin sadece %40 ına ulaşabileceği bulunmuştur (85). Yine FEC düzeyi düşök olan hastalarda D vitamini ve lipaz konsantrasyonları anlamlı ölçöde azalmıştır.

Anlamsız kilo kaybı olan, kötü glisemik kontrollö, uzun tanı süreli (>5 yıl) ve özellikle kardiyavasköler komplikasyon olmak üzere diyabetin diğer komplikasyonlarının geliştieği hastalarda, karında ağrı, gerginlik, gaz, şişkinlik, bulantı, ishal ve değişen dışkılama özellikleri ile düşöndürmelidir. Bu konuda Türkiye’de de valide edilen PEY-TEST in kullanılması çok katkı sağlayabilir. Bu ankette hastalara karın bölgesine ve bağırsak hareketlerine

yönelik 13 soru soru sorulmakta ve yanıtlar belirtilerin var olup olmamasına, eğer var ise sıklığına göre 0-4 arasında puanlandırılıp, ortalamaları alınarak, PEY varlığını ön görmek mümkün olabilir (86).

Tablo 2.4: PEY-TEST

A-KARIN BÖLGESİNE AİT BELİTRİLER; son 7 gün içerisinde
Mide ağrısı oldu mu?
Şişkinlik hissi oldu mu?
Karında gurultu oldu mu?
Gaz çıkardınız mı? (Yellendiniz mi?)
Gaz çıkardığınızda çok kötü kokuyor mu?
Mide bulantısı oldu mu?
İştah azalması oldu mu?
B- BAĞIRSAK HARETLERİ İLE İLGİLİ BELİRTİLER; son 7 gün içerisinde
İshal oldunuz mu?
Dışkılama (büyük abdest) için acil tuvalete gitme ihtiyacı duyduunuz mu?
Açık renkli veya turuncu dışkılama oldu mu?
Dışkıınızda yağ gördünüz mü?
Çok kötü kokulu dışkılamanız oldu mu?
Mevcut yakınmalarınız nedeniyle tuvalete yakın olma ihtiyacı hissettiniz mi?

Diyabet hastasında özellikle kötü glisemik kontrolü olanlarda, hiperglisemiye bağlı akut veya gelişen otonom nöropatiye bağlı kronik olarak mide ve ince bağırsak hareketlerinin yavaşlaması beklenen bir durumudur. İnce bağırsakta hipomotilite bakteriyel aşırı gelişim ve akut ishal ataklarına neden olur. Bu durum paralitik subileus gibidir. Kabızlık, ishal, şişkinlik ve rahatlama döngüsü vardır. Bu hastada eğer antibiyotikler ile intestinal dekontaminasyon yapılırsa (rifaksimmin gibi) dışkı forme şekil alıp normale döner. Eğer diyabetik hastada dışkı hiç şekil almaz ve pis kokulu, klozete yapışkan ise PEY düşünülmelidir. Steatore beklenmemeli, yumuşak ve şekilsiz dışkılama, karın ağrısı, bağırsak guruldaması, kilo kaybı, gaz, şişkinlik varlığı şüpheyi artırır.

Gastroenteroloji pratiğinde sık kullanılan Bristol dışkı skalasına göre hastaya dışkı şekli mutlaka sorulmalı, hastanın Bristol tip 5-6-7 dışkıyı tariflemesi önemsenmelidir.

	Tip 1	Fındık şeklinde sert parçalar halinde (çıkarmakta zorlanılan)
	Tip 2	Şekli ancak katı yumru
	Tip 3	Şekli ancak katı kıvamlı
	Tip 4	Şekli
	Tip 5	Yumuşak kıvamlı ve sınırları belirli parçacıklar halinde
	Tip 6	Cıvık, pelte gibi şekilsiz
	Tip 7	Sulu

Şekil 2.3: Bristol Dışkı Skalası

Diyabetik hastada izlenen gastrointestinal semptomlar genelde gastro-, entero- ve kolopati ile açılır ya da metformin ve glukagon benzeri polipeptid-1 agonisti tedavinin yan etkileri olduğu düşünülür. Yani diyabete bağlı PEY çoğu zaman göz ardı edilmektedir ve bu durumu teşhis etmek için daha fazla bilgi ve farkındalık gereklidir.

2.3.3 Pankreas Ekzokrin Yetmezlik Tanısı

PEY, ekzokrin pankreas enzimlerinin eksikliği ile karakterizedir ve başta yağlar olmak üzere tüm makrobislerin sindiriminde bozulmayla sonuçlanır. PEY in en önde gelen nedeni ise kronik pankreatittir. Bununla beraber kistik fibrozis pankreatik kanalın taşla veya tümöre bağlı obstrüksiyonu, çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, Shwachman-Diamond sendromu, gastrektomi, gastrik bypass veya geniş ince bağırsak cerrahisi gibi ameliyatlara, Zollinger -Ellison sendromunda olduğu gibi pankreas enzimlerinin asite bağlı inaktivasyonu ve diyabetes mellitus dahil olmak üzere birçok pankreatik ve non-pankreatik neden söz konusu olabilir (87,88).

Pankreatik ekzokrin yetersizlik tanısı koymakta iki ana grup testten söz edilmektedir. Bunlar invaziv ve noninvaziv testlerdir. İnvaziv testler sekretin ve/veya sekretin-kolesistokininin/ seruleinin ile uyarılmış pankreas aspiratının değerlendirilmesini içeren testlerdir (89). Geçmişte sekretin-kolesistokininin veya sekretin seruleinin stimülasyon testleri gibi invaziv, pahalı ve zaman alıcı pankreas testleri PEY tanısı için altın standart kabul edilmiştir (90).

Günümüzde steatore ölçümünde 72 saatlik fekal yağ testi altın standart olarak kullanılmaktadır, ancak hafif ve orta dereceli PEY i tespit etmekte önemli sınırlamaları vardır (91). C-mikst trigliserid nefes testi de zaman alıcıdır ve günlük klinik pratikte sık olarak kullanılmamaktadır (92). Bu nedenle pankreas ekzokrin fonksiyonunu değerlendirmek için daha az invaziv, maliyet etkin ve kolay bulunabilen bir teste ihtiyaç duyulmuştur. Günümüzde klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda, PEY tanısı için en sık fekal elastaz 1 konsantrasyonunun ölçümü kullanılmaktadır. Burada pankreas asiner hücreleri tarafından sentezlenen proteolitik bir enzim olan elastaz 1 in dışkıdaki seviyeleri ölçülmektedir. Elastaz 1 bağırsaktan sindirilmeden geçer, sekresyonu ve sindirimi yoktur, dışkıda oldukça stabildir ve ölçülmesi kolaydır (91). FEC düzeyi, pankreatik elastaz 1 konsantrasyonu ile ve aynı zamanda amilaz, lipaz ve tripsin konsantrasyonu ile korelasyon gösterir (93). Son yıllarda fekal elastaz ölçümü altın standart test olarak kabul edilmektedir. ELİSA yöntemi kullanılarak spot dışkıda ölçülür (94,95).

Ölçülen fekal elastaz değeri 200 ün üstünde olanlar için normal pankreas ekzokrin fonksiyonu, 100-200 arası orta derece yetersizlik, 100 ün altında ise ciddi yetersizlik olarak değerlendirilir.

Tablo 2.5: İndirek Fonksiyon Testleri

Serum Testleri
lipaz
Amilaz
Katyonik tripsinojen
Nefes Testleri
Hidrojen ve C13 mikst trigliserid nefes testi
Gaita Testleri
Dışkıda 72 saatlik kantitatif yağ tayini
Feçeste Kalitatif Yağ Ölçümü
Fekal Elastaz-1
Fekal Kimotripsin

Tablo 2.6: Direkt Fonksiyon Testleri

Simülasyon Testleri
Sekretin-Serulein Stimülasyon Testleri
Sekretin-Kolesistokinin Stimülasyon Testi

Kangraa ve arkadaşları FEC düzeyini kullanarak diyabetli hastalarda PEY taraması yapmışlar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabetli hastalarda PEY düzeyinde ($p=0,001$), c-peptit düzeyinde ve amilazda keskin bir düşüş olduğunu belirtmişlerdir. Diyabetli hastalarda fekal elastaz düzeyi ile lipaz arasında pozitif bir korelasyon kaydedilmiştir. Çalışmada D vitaminin standart değerin çok altında olduğu da dikkat çekicidir (96). Başka bir çalışmada FEC düzeyi ile diyabet süresi ve HbA1C değeri arasında negatif bir korelasyon kaydedilmiştir (97). Tip 2 diyabetli hastaların ve sağlıklı gönüllülerin katıldığı prospektif bir karşılaştırmalı çalışmada, PEY prevalansı ve FEC ile hiperglisemi arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Yazarlar, FEC ile HbA1C arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu kabul etmişlerdir ($p=0,003$) (98). FEC ve lipid absorbisyonu arasındaki ilişki, Lindkvist ve arkadaşları tarafından açık etiketli, randomize bir çalışmada analiz edilmiştir. Çalışmada, oral hipoglisemik ilaç kullanan 18-70 yaş arası Tip 2 diyabet hastaları ($n:315$) yer almıştır ve FEC deki azalma ile düşük serum vitamin D seviyeleri arasında bir korelasyon bulunmuştur (99).

FEC duyarlılığı ve özgüllüğü büyük ölçüde semptomların şiddetine bağlıdır. FEC düzeyinin 200 ün altında olması hafif orta dereceli PEY düşündürürken 100 ün altında olması şiddetli PEY in göstergesidir (100). Pankreatik hastalığı olanlarda sekretin-kolesistokinin ve sekretin-serulein testi ile karşılaştırıldığında FEC <200 eşik değerinin özgüllüğü %93, ortalama duyarlılığı ise hafif yetmezlikte %63, orta ila şiddetli yetmezlikte %100 olarak bulunmuştur (101). Sekiz çalışmanın meta-analizinde, FEC testinin duyarlılığı hafif PEY için %54, orta dereceli PEY için %75 ve şiddetli PEY için %95 olarak hesaplanmış, çalışmada genel özgüllük ise %79 olarak bulunmuştur (102). Azalmış FEC-1 konsantrasyonunun orta ve şiddetli PEY de duyarlı bir yöntem olduğu ve direkt pankreas fonksiyon testi ve yağ sindirimi ile anlamlı ölçüde korele olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (101). Diyabetli hastaların yüksek PEY prevalansı göz önüne alındığında, semptomatik hastaların, özellikle de beslenme yetersizliği olanların, FEC testi kullanarak taranması yararlı olacaktır (103). Öte yandan FEC, aslında PEY in değil, pankreas enzim sekresyonunun bir belirtecidir ve primer ve sekonder ayrımı yaptırmaz, yani pankreas asiner hücre disfonksiyonu ile diğer koşullara (çölyak hastalığı, inek sütü protein enteropatisi, enterik

patojenlerden veya ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalmasından kaynaklanan ince bağırsak hasarı) sekonder ekzokrin pankreas disfonksiyonunu ayırt etmeye yaramaz (104). Yine ishallerde hastalarda yanlış pozitif sonuçlar yaygındır ve dışkının liyofilizasyonu ve standart bir su içeriğine göre ayarlama yapılmasıyla önlenir (105).

Pankreas ekzokrin fonksiyonunu değerlendirmek için başka bir yöntem c-mikst trigliserid nefes testi kullanarak intraduedonal lipaz aktivitesini ölçmektir. Burada ekzokrin pankreas sekresyonu C işaretli trigliserid eklenmiş bir test yemeği yoluyla uyarılır. Ekshal edilen ¹³C. Karbonundan işaretli CO₂ miktarı, ince bağırsakta pankreatik lipazın aktivitesinin indirekt göstergesidir. Testin özgüllük açısından sınırlamaları (pankreas dışı yağ emiliminde yanlış sonuçlar gibi) olmakla beraber güvenilir ve geçerli kabul edilir (106). Çeşitli pankreas hastalıklarında altın standart olarak kullanılan sekretin-kolesistokinin testinin duyarlılığı %63 özgüllüğü %85 olarak bildirilmiştir (92). Yağ absorpsiyon (CFA) katsayısı PEY için başka altın standart testtir (107). 72 saatlik dışkı toplama süresi boyunca günde 100 g yağ tüketilir. Yağ malabsorpsiyonu >7g yağ/100 g dışkı /gün, şiddetli steatore > 15 g yağ/100 g dışkı/gün ile teşhis edilir. Bununla beraber, diyet zahmetlidir ve üç günlük dışkı toplama hem hastalar hem laboratuvar personeli için zordur. Bu nedenle CFA günlük klinik pratikte kullanılmaz (108).

FEC testine ulaşamadığı durumlarda ishal, kilo kaybı, karın ağrısı, bağırsaklarda guruldama, şekilsiz dışkılama, yağlı dışkılama, oral replasmana dirençli D vitamini eksikliği, mineral eksiklikleri (hipomagnezemi..) gibi PEY düşündürülen klinik belirti ve bulguları veya anormal laboratuvar testlerinin varlığında, PERT uygulanması önerilir. Hastanın 2-3 hafta sonra yapılan kontrolünde belirti ve bulguların gerilmesi ile klinik tanı konulabilir. Bu uygulama Türk Gastroenteroloji Derneği Kronik Pankreatit Uzlaş Raporu dahil bazı klavuzlarda uzman görüşü olarak yüksek katılı ile önerilmektedir. Kesin tanı yukarıda anlatıldığı gibi direk ve indirek testlerle konulur (86).

2.3.4 Pankreas Ekzokrin Yetmezlik Tedavisi

PEY tedavisi hem uygun diyetle hem ekzokrin pankreas enzimlerinin replasmanına dayanır. Diyabetik PEY hastalarında, pankreas enzim replasman tedavisi (PERT) nin gastrointestinal semptomlar ve steatoreye olan etkisinin yanında, glisemik kontrol üzerine olan etkileri de araştırılmıştır.

Pankreasın ekzokrin ve endokrin yakın ilişkisini inceleyen bazı araştırmacılar, insüline bağımlı (kas, yağ dokusunda) ve amilaza bağımlı (bağırsakta) mekanizmalar yoluyla glukoz kullanımını sağlayan asiner-adacık aksından (AIA) söz edilmektedir. Bu AIA aksı teorisi pankreas enzimlerinin bağırsak seviyesinde ve sistemik dolaşımda glukoz homeostazını etkileme kabiliyetini ve ayrıca pankreas enzimlerinin sindirim dışı ek özelliklerini açıklar (47). Lozinska ve arkadaşları asiner enzimlerin enteral uygulanmasının, glisemideki değişikliklere yanıt olarak insülin üretimini ve/veya salgılanmasını kontrol etmeye yardımcı olduğunu ortaya koymuşlardır (109). Pierzynowski ve ark., oral glukoz testinde 1 saat önce pankreas enzimlerinin oral yoldan alınmasının kan şekeri seviyelerinde bir düşüşle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar bu durumu amilazın enterosit düzeyindeki reseptörlerle ve glukoz-konjugatlarla etkileşime girmesiyle ve glukozun bağırsaktan emilimini engellemesiyle açıklamıştır (110). Ek olarak amilaz glukozun GLUT 1 veya GLUT 2 yoluyla insüline bağımlı dokulara (örneğin enterositler) akışını değiştirebilir ve bu özellik hiperglisemi gelişimini engelleyen koruyucu bir mekanizma olarak kabul edilir. Araştırmacılar, amilazın glukozu sistemik dolaşımdan bağırsağa yönlendirdiğini ve insülin sekresyonunu sınırladığını, bağırsak amilazının da glukoz emilimini düşürdüğünü ve insülin salınımını azalttığını öne sürmektedir. Mandel ve Breslin kandaki yüksek amilaz aktivitesinin glukoz homeostazında iyileşme ile ilişkili olduğunu, düşük serum amilaz konsantrasyonunun ise artmış metabolik sendrom prevalansı artmış beden kitle indeksi ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (77,111).

Öte yandan bazı yazarlar enzim preparatı seçiminin de tedavinin başarısını etkileyebileceğini vurgulamaktadır. Talukdar ve arkadaşlarına göre optimal preparat; midenin asidik içeriğinin etkilerinden korunmalı (enterik bir kaplamaya sahip), duodenuma kimusla aynı anda girmeli (minumu boyutu <2mm olan ve mini-mikrosfer şeklinde üretilen) ve yeterli miktarda lipaz

(20000 ü den az olmayan) içermelidir. Mideden antral kontraksiyonlar ile homojen ve yeterli duodenuma atılabilmesi için 2 mm'den daha küçük partiküller halinde alınmalıdır. İnce bağırsakta pH 6 da 2 saatte taşıdığı enzimleri salgılayabilmesi için de mikrosfer veya mini-mikrosfer şeklinde olmalıdır (112). Son klavuzlar başlangıç dozunun 50 000 ü lipaz ve atıştırmalık başına 25 000 ü lipaz olmasını önermektedir ve bu dozun semptomlara göre üst değerlere titre edilebileceği söylenmektedir (113–115). Lipaz dozu 150 000 doza kadar çıkarılabilir. Enzim preparatlarının, sadece diyabetteki pankreas yetmezliğini kompanse etmekle kalmayıp aynı zamanda ağrıyı ortadan kaldırması da önemlidir. Bu durum şöyle açıklanmaktadır; pankreas sekresyonundaki hafif bir azalmada bile (steatore olmadan), sindirim işlemi yoğunluğu distal ince bağırsağa kayar. İleuma daha fazla besin girişine yanıt olarak, distal bağırsak mediyatörlerinin (esas olarak inhibitör) üretimi de artar. Sonuç diyabetli hastalarda dispepsi gelişimine yol açan ince bağırsak motilite ve sekresyonun azalmasıdır. PERT, bu bozuklukların azaltılması ve buna bağlı olarak ağrının giderilmesine katkıda bulunur (116). Yani PERT diyabette pankreas yetmezliğinin bir yansımalarının ortadan kaldırılması açısından bir ikame tedavisi olarak ve karın ağrısı, dispepsinin ortadan kaldırılması açısından patogenetik bazlı bir tedavi olarak gösterilir. İntestinal ağrı ve dispepsinin hafifletilmesinde PERT kullanımının uygunluğu büyük miktarda yağ tüketen sağlıklı bireylerde postprandial semptomları azaltmadaki yüksek etkinliği ile doğrulanmıştır (116).

Diyabetteki PERT in etkililiğini ve güvenliliğini kanıtlayan ilk çalışmalardan biri Ewald ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çok merkezli, randomize, çift kör, placebo kontrollü çalışmanın yazarları, insülin tedavisine ihtiyaç duyan diyabetli hastalarda (n=546) FEC düzeyini belirleyerek PEY taraması yapmışlardır. PEY teşhisi konulan hastalardan (n=115; FEC<100) 80'i 16 hafta boyunca PERT (n=39) veya plasebo (n=41) alacak şekilde iki gruba randomize edilmiştir. PERT grubundaki katılımcılara ilacı temel öğünlerle birlikte 40 000 U dozunda ve ek atıştırmalıklarla (2-3 kez) 20 000 U dozunda almaları önerilmiştir. Araştırmacılar tedavi süresince HbA1C seviyelerini, açlık glukoz seviyelerini, postprandiyal glisemiye ve ayrıca A, D ve E vitamini seviyelerini analiz

etmişlerdir. Çalışmada PERT kullanımının insülin dozu, HbA1C seviyesi ve postprandial kan şekeri üzerinde önemli bir etkisi olmadığı bulunmuştur. D ve E vitamini seviyelerinde ise PERT ile anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir. İlginç bir bulgu tedavinin 16. haftası itibarıyla PERT grubunda orta ve hafif dereceli hipoglisemi periyotlarının düşüşünde anlamlı artış bulunmuştur. Bu çalışmada, PERT in diyabetli hastalarda güvenli olduğunu ve diyabetin kompensasyonunu olumsuz etkilemediğini göstermiştir. Hatta hafif/orta dereceli hipoglisemi epizotu sayısındaki azalma, PERT alırken insülin seviyesi üzerinde daha stabil bir kontrol olduğuna işaret etmektedir (117).

Diyabetle ilişkili PEY de PERT uygulamasının etkililik ve güvenliği başka çalışmalarda da araştırılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada glisemi kontrolünde iyileşme ve HbA1c de düşme bildirilirken, iki çalışmada hiçbir etki izlenmemiştir. Bu çalışmalardan Mohan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HbA1C seviyesi ile anlamlı ilişki gösterilmiştir (118–120). Yine önceki iki çalışmada replasman tedavisi, pankreatik hastalığı ve glukoz intoleransı olan hastalarda glisemik kontrolde iyileşme veya insülin ve inkretin yanıtında artış ile ilişkili bulunmuştur (121,122). Ancak buna rağmen Tip 1 diyabetli hastalarda yapılan başka bir prospektif çalışmada enzim replasmanı glisemik kontrolü iyileştirememiştir (117). Üç küçük çalışma, kronik pankreatitte sekonder diabetes mellituslu hastalarda PERT in etkinliğini incelemiş ve PERT ile tedavinin 6. ayında, postprandiyal plazma glukozu ve glikolize hemoglobinde başlangıç değerlerine göre anlamlı bir azalma göstermişlerdir. Öte yandan başka bir çalışmada, PERT ortalama plazma glukoz değerini iyileştirmemiş, kronik pankreatite bağlı insüline bağımlı diyabetik hastalarda glukoz kontrolünde yaşamı tehdit eden sorunlar oluşturmuştur. Whitcomb ve arkadaşlarının randomize bir klinik çalışmanın bitmesinden sonraki analizlerle yaptıkları çalışmada diyabet grubunda başlangıca göre yağ emilim katsayısında artış, PERT ile placeboya göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (%35 vs %7,5; $p<0,0001$). Diyabet grubunda başlangıca göre nitrojen absorpsiyon katsayısında artış PERT ile placeboya göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Diyabetli hastaların çoğunda yan etki gelişmemiştir. Bununla birlikte, PERT grubundaki bir diyabet hastasında glisemik kontrol yetersizliği

izlendi. Yine PERT grubundaki bir diyabet hastasında hipoglisemi bir diğesinde de hiperglisemi izlenmiştir (119,120,123,124).

Bununla birlikte, kronik pankreatite bağı PEY li hastalarda yakın zamanda yapılan çift kör randomize, placebo kontrollü bir PERT çalışması, PERT için etkililik sonuçlarının ve advers olay profilinin diyabeti olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir. Diyabeti olanlar ve olmayanlar için tedavi başlangıç dozları ve idamesi düzenlenmelidir (114). PEY li hastalarda besin indüklü glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) yanıtı azalmıştır. PERT in bozulmuş GIP yanıtını tersine çevirdiği ve böylelikle yağın inkretin etkisini restore ettiği gösterilmiştir. PERT in bu etkisi, PEY li diyabetik hastaların glisemik kontrolünde yararlı olabilir (121). Yine PEY ve kronik pankreatiti olan yarısı Tip 3 diyabeti olan 8 hastadan oluşan küçük bir seride Knop ve ark., PERT in yemek sonrası glukoz, insülin, GIP ve GLP 1 profilleri üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. İlginç bir şekilde PERT, yemek sonrası GIP, GLP-1 ve insülin yanıtını iyileştirmiş ancak glukoz profilini iyileştirememiştir. Çalışmada yan etki bulgusuna rastlanmamıştır (122).

2.3.4 PEY Tedavisinde Diyetle Nelere Dikkat Edilmelidir?

PEY tedavisi hem uygun diyetle hem de ekzokrin pankreas enzimlerinin replasmanına dayanmaktadır. Yağ tüketiminin kısıtlanması steatore miktarını ve yakınmaları azaltsa da beraberinde yağda eriyen vitamin ve kalori yetersizliğine neden olabilmektedir. Hastada kesinlikle yeter miktarda alınması gereken yağ miktarı verilmelidir. Etkin PERT tedavisi ile yağ kısıtlaması olmaksızın yakınmalar kontrol edilebilmektedir. Fizyolojik olarak sağlıklı bireylerde yemek sonrası pankreas enzim düzeyleri hızla artar ve 20.-60. dakikalarda öğün öncesi değerlerin 6 katına kadar yükselir yemek sonrası 3-4 saate kadar yüksek kalmaya devam eder. Bu da normal bir öğün sonrası sindirim için maksimum 3000-6000 IU/dk ve ortalama 2000-4000 IU/dk lipaz sekresyonu anlamına gelir. PERT tedavisi bu eksikliği giderebilecek şekilde olmalıdır. Hiçbir pankreas enzim replasman preparatı 360 000 IU lipazı duodonal lümene göndermese de gastrik lipaz ve rezidüel pankreas dokusundan gelen lipaz sekresyonu eldeki preparatlar ile etkin bir enzim replasmanı sağlayabilir. Minimikrosferler içerisinde yer alan modern

enterik kaplı enzim preparatları 40 000-50 000 IU içeren enzim preparatlarının öğünlerle birlikte alınması gereklidir. Başlangıç dozları için ise önerilen miktar 15 000-40 000 IU şeklindedir (123).

PERT yanıtı yeterli enzim dozuna rağmen yok ise, tedaviye mide asidini azaltıcı tedavi için proton pompa inhibitörleri eklenir. Amaç eşlik eden duodenal asidifikasyonu (pankreas enzim yetersizliğinde bikarbonat sekresyonu da bozulmuştur) azaltmak ve enzimlerin yeterli aktivasyonunu sağlamaktır (86).

Klinik şüphenin olması ve fekal elastaz testine ulaşamaması halinde pankreas enzim replasmanına nasıl başlanabileceği konusunda kesin bir veri yoktur. Ancak maksimum etkiye ulaşmak için öğünlerde 40 000-50 000 Ü, ara öğünlerde yarı dozda lipaz içeren, mikro-minisfer enterik kaplı enzim preparatları hastaya verilmelidir. Mide asinin azaltıcı tedavinin eklenmesi kararı etkileyebileceği için bu aşamada eklenebilir. Düşük dozlarda yapılan replasman tedavisi yanlışlıkla enzim yararını maskeleyecektir, bu husus dikkate alınmalıdır (86).

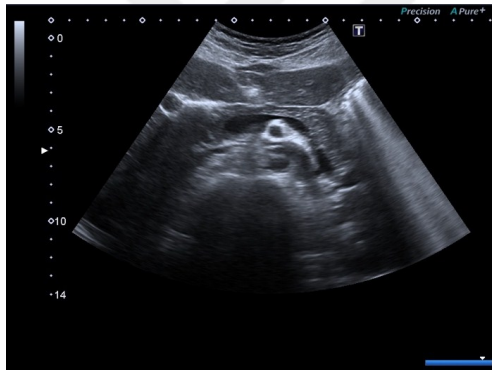
2.4 PANKREAS YAĞLANMASININ GÖRÜNTÜLENMESİ

Pankreas yağlanması görüntülenmesinde US, MR veya BT gibi tekniklerden yararlanılabilir. Pankreas yağlanması obezlerde sık görülmekle beraber obezlere özgü bir bulgu değildir (125). Kistik fibroz, fazla demir replasmanı, viral enfeksiyonlar, kemoterapi ve kronik alkol kullanımı gibi durumlarda da karşımıza çıkar. Ayrıca Cushing sendromu ve steroid tedavisi de pankreasta yağlanma ile gidebilir (126). Fakat bu konu 1966 da Walter dan beri istatistiksel olarak raporlanmadı (127). Makay ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka takdim çalışmasında neo-adjuvan gemsitabin kemoterapisi sonrasında pankreasta yağlanma görülmüştür (128). Ek olarak 2009 da yapılan bir yayında rosiglitazon sonrası pankreas yağlanması gösterilmiştir (129). Tüm bu süreçlerin pankreas hücrelerinin apoptozu sonucu adipositlerin yerine geçmesiyle meydana geldiği düşünülmektedir (125).

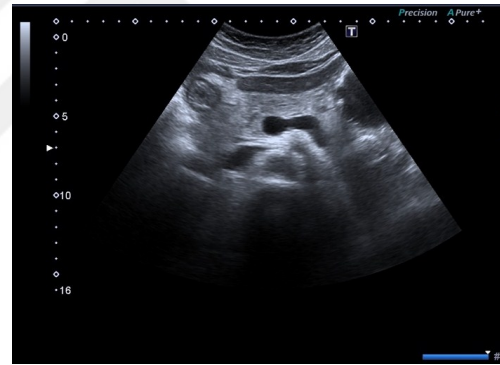
İnsülin rezistansı ve metabolik sendromun tip 2 diyabette önemli köşe taşlarından olduğu bilinmektedir. Beta hücre disfonksiyonuna neden olan mekanizmalar ise hala açık olamamakla beraber, glikotoksisite ve

lipotoksisitenin rolü olduğu düşünülmektedir. Bu roldeki mekanizmalar iki şekilde açıklanmaktadır; trigiliseridlerin beta hücrelerinde birikmesi ve pankreas içerisindeki adipositlerin salgıladığı parakrin salgıların neden olduğu harabiyet sorumlu tutulmaktadır (130).

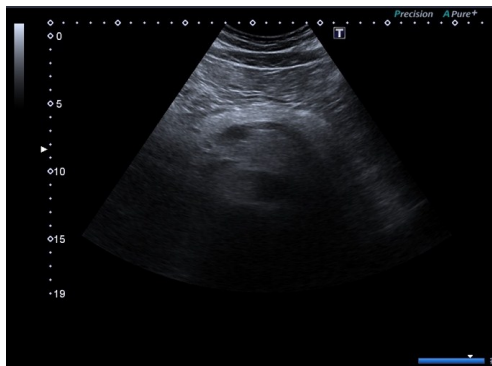
Pankreas histolojisi yağlanma konusunda önemli bilgiler verir, fakat çoğu zaman yağlanmayı tespit için biyopsi alınması gerekmeyen görüntüleme yöntemleri kullanılır. US de pankreasta yağlanma hiperekojenite artışı olarak görülür (131). Obez kişilerde abdominal US ile pankreas tam olarak görüntülenemeyebilir. Ayrıca pankreastaki fibrozis de US de ekojenite artışı olarak görüntülenebilir. Karaciğer ve böbrek referans alınarak pankreastaki yağlanma konusunda karar verilir. Retroperitoneal yağ dokusu ile benzer bir ekojeniteye sahipse pankreasın yüksek miktarda yağlandığı sonucuna varılır (132,133).



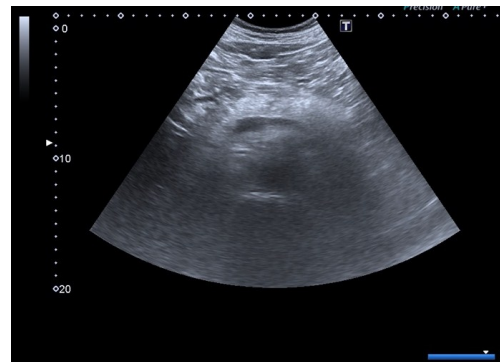
Şekil 2.4: Pankreas Yağlanması
Grade 0



Şekil 2.5: Pankreas Yağlanması
Grade 1

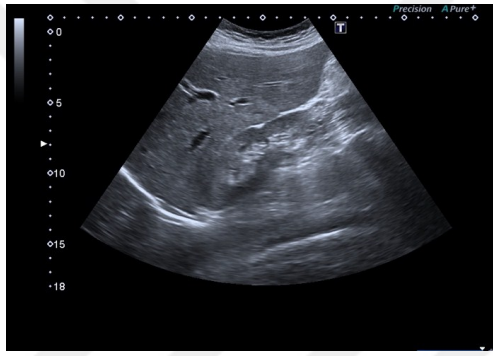


Şekil 2.6: Pankreas Yağlanması
Grade 2

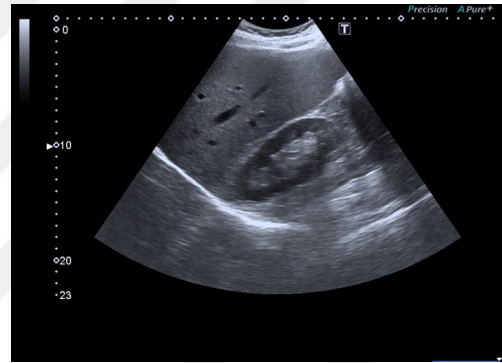


Şekil 2.7: Pankreas Yağlanması
Grade

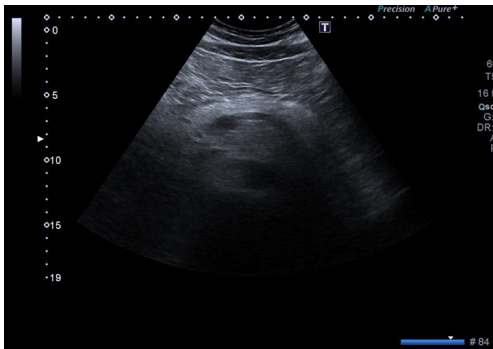
Konvasiyonel US karaciğer yağlanması görüntülenmesinde son dönemde en sık kullanılan yöntemdir. Orta dereceli karaciğer yağlanmasını göstermede iyi bir sensitivite ve spesifiteye sahiptir(sırasıyla %84,8 ve %93,6). Tüm vakalardaki sensitivite ve spesifitesinden bahsederek orta dereceli olduğu söylenebilir (sırasıyla %65 ve %81). Karaciğer yağlanmasına sıklıkla B mod görüntülemelerde normal, hafif, orta ve ağır karaciğer yağlanması olarak sınıflandırılabilir. Bu değerlendirme karaciğerin ekojenitesinin renal kortekse göre karşılaştırılması, hepatik damarların görünürlüğü'nün azalması, fokal yağ boşluklarının oluşması, karaciğerin alt yüzeyinin diyaframdan ayrımının güçleşmesiyle karar verilir (134).



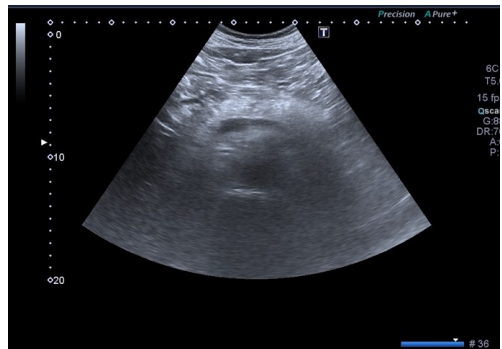
Şekil 2.8: Karaciğer Grade 0



Şekil 2.9: Karaciğer Grade 1



Şekil 2.10: Karaciğer Grade 2



Şekil 2.11: Karaciğer Grade 3

BT de pankreas yağlanması ile ilgili görüntülemelerde ise; US ye benzer şekilde abdominal yağ dokusuyla karşılaştırmada benzer densiteye sahip olması yüksek miktarda pankreas yağlanmasını gösterir. BT de baz alınan organ dalak olup karşılaştırmalı pankreas yağlanması hakkında Hounsfield Unit olarak bir değer oluşturulabilir. Yağlı pankreas BT de hipodens olarak

görülür. BT taraması kontrast uygulanmasını gerektirmez, fakat radyasyon içeriyor olması BT nin araştırmalarda kullanımını kısıtlamaktadır (135).

MR ile pankreas yağlanması tespiti konusunda faz-ıçi, zıt faz ve spektral-uzaysal uyarma teknikleri gibi çeşitli fazlar kullanılmaktadır. T1 ve T3 ağırlıklı sekanslarda pankreas karaciğere göre karaciğer daha hiperintens tespit edilir. Zıt fazlı sekanslarda yağlı pankreaslarda sinyal yoğunluğunda azalma tespit edilir. MR spektroskopide ise pankreastaki trigliserid miktarı niceliksel olarak ölçülebilir. 2010 da Lee ve arkadaşları MRS ile ekzokrin ve endokrin pankreastaki trigliserid miktarını göstermişlerdir. Fakat Hu ve arkadaşları da 3 boyutlu iterative Decomposition with echo asymmetry and least squares estimation (iDeal) MR metodunun MRS den pankreastaki trigliserid miktarını göstermede daha iyi bir metot olduğunu savunmuşlardır.

ERCP ise şiddetli pankreatik yağlanmalarda pankreatik kansere benzeyen duktal obstrüksiyonlar tespit edilebilir.

Ektopik yağ birikimi adipoz dışı birçok organda olabilir. Bu organlar karaciğer, kalp, çizgili kas dokusu, böbrek ve pankreas olarak bilinmektedir (136). Pankreatik yağ birikimi için genelde kullanılan terminoloji pankreatik steatozis, pankreatik lipomatozis ve yağlı pankreas (125). Pankreatik steatozisin belirginleştiği durumlar; diyabet, ileri yaş, hemakromatozis, viral hepatit B, Schwahman-Diamond ve kistik fibrozis gibi kalıtsal sendromlardır. Pankreatik yağ birikimi ve pankreatit arasında negatif bir korelasyon, pankreas kanseri ile pankreas yağlanması arasında pozitif bir korelasyon olduğuna dair varsayımlar mevcuttur. Bu varsayımların çıkış noktası pankreas ve karaciğerin aynı embriyolojik orjinden gelişmesi, aynı zamanda NAFLD ın malignite gelişimine benzer bir karsinogenezisin pankreas yağlanmasında da olmasıdır (137).

Tahtacı M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MR ile tespit edilen pankreas yağlanması olan 43 hasta ile pankreas yağlanması olmayan 48 hasta karşılaştırılmış. Her iki gruba da fekal elastaz testi ile PEY taraması yapılmış. Hastalara arasında MR ile tespit edilen pankreas yağlanmasının pankreatik ekzokrin yetersizlikle korele olduğu görülmüş (137).

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMA TASARIMI

Çalışma 01/03/2022-01/05/2022 tarihleri arasında Süleyman Yalçın Göztepe Şehir Hastanesinde diyabet polikliniğine başvuran ve pankreas ekzokrin yetmezliğini işaret eden semptomları olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu süreç içinde polikliniğe diyabet regülasyonu nedeniyle başvuran tüm hastalar PEY semptomları açısından sorgulanmıştır. Çalışma süresi boyunca toplam başvuru sayısı 956'dır. PEY semptomları olan hastaların tamamı çalışmaya dahil edilmiştir ve hastalardan PEY araştırmasına yönelik fekal elastaz testi istenmiştir. Semptom taraması ise PEY-TEST ile yapılmıştır. PEY-test içerisinde bulunan 13 soruya hastaların verdiği cevaplar üzerinden her biri için 0 ile 4 arasında değişen bir puan verilmiştir. Tüm sorular cevaplandıktan sonra bu puanların ortalaması alınmıştır. 13 sorudan en az 6 soru için hasta son 7 gün içerisinde hiç olmadığını ifade ediyorsa PEY ön tarama olarak kullanılan PEY-TEST sonucu ekarte edilmiştir. Fekal elastaz testi için hastalardan ceviz büyüklüğünde (yaklaşık 40 g) olacak şekilde dışkı örneklerinin aynı gün getirmesi istenmiştir. Su gibi kıvamlı dışkı örnekleri hatalı sonuç verebileceğinden hastalar bu konu ile ilgili uyarılmıştır. Numuneler oda sıcaklığında (20-25 derece) 3 gün, buzdolabı 3 gün (2-8 derece) ve derin dondurucuda (-20 derece) süresiz saklanabilmektedir. Fekal elastaz düzeyi ELİSA yöntemi ile çalışılmıştır.

Hastaların diyabet pratiğimizde istenilen testler olan HbA1C, vitamin B12, vitamin D, c peptit, folat düzeyleri, spot idrarda protein/kreatin son 6 ayda mevcut olan veya istenecek olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca hastalar pankreatik ekzokrin yetersizlik semptomları açısından ayrıntılı

anamnez alınmıştır. Çalışmada veri doğruluğu açısından tüm veriler tek araştırmacı tarafından sağlanmıştır. Hastaların boy, kilo, göbek çevresi gibi antropometrik özellikleri tek çalışmacı tarafından hassasiyetle ölçülmüştür. Çalışmaya mevcut koşulları sağlayan hastaların tamamı çalışma süreci boyunca dahil edilmiştir. Mevcut koşulları sağlayan toplamda 63 hasta tespit edilmiştir. Fakat hastalardan ikisi pankreas US yaptırmadığı için 61 hasta ile çalışmaya devam edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların tamamı tip 2 DM tanılı olup, tanısı daha önce mevcut olan hastalardır. Hastalara yapılan karaciğer ve pankreas US board sertifikalı tek radyoloji hekimi tarafından yapılmış olup us de bakılan yağlanma derecesine ilişkin operatör bağımlı faktörlerin etkisinden arındırılmaya çalışılmıştır. US de pankreas yağlanması, pankreas ekojenitesine göre 4 dereceye ayrılmıştır. Bu ayrım Lee ve arkadaşlarının kriterlerine göre yapılmıştır. Grade 1 hafif yağlanma retroperitoneal yağ dokusuna göre düşük ekojeniteli, grade 2 orta yağlanma retroperitoneal yağ dokusuna göre hafifçe artmış ekojenite ve grade 3 şiddetli yağlanma retroperitoneal yağ dokusu ile eşit yağlanma şeklinde sınıflandırmıştır (138).

Mevcut çalışma Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no:2022/110, 23/02/2022 tarihinde). Çalışmaya katılan tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve tüm katılımcılardan aydınlatılmış,yazılı onam alınmıştır.

Dahil edilme kriterleri;

- Tip 2 DM tanılı olmak
- 18 yaşından büyük olmak
- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak
- Gastrointestinal semptomlara sahip olmak
- Son 6 ayda HbA1C, vitamin B12, vitamin D, c peptit, folat düzeyleri mevcut olan hastalar

Dışlanma kriterleri;

- 18 yaşından küçük olmak
- Gebe olmak

- Akarboz kullanıyor olmak
- Daha önce gastrointestinal cerrahi geçirmiş olmak
- Günlük 40 g ve üzeri alkol kullanıyor olmak
- Pankreas enzim ekstresi kullanıyor olmak
- GLP 1 agonisti antidiyabetik ilaç kullanıyor olmak
- Kronik diyaresi olmak
- Daha önce geçirildiği bilinen akut pankreatit öyküsü veya kronik pankreatit
- Kanser tanısı olan hastalar

3.2 VERİ TOPLAMA

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, komorbidite, sigara, alkol gibi demografik ve klinik verileri kaydedildi. Çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerini sağlayan toplamda 63 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya poliklinik başvuruları içinde dahil edilme kriterlerinin tamamını sağlayan tüm hastalar dahil edilmiştir. Fakat 2 hastanın pankreas US randevusuna gelmemesi dolayısıyla 61 hasta ile çalışmaya devam edilmiştir. Bu hastaların tümünden fekal elastaz testi istenmiştir. Fekal elastazın 200 ün altında olması yetersizlik 100 ün altında olması ise ciddi yetersizlik olarak kabul edilmektedir. Hastaların 41'inde fekal elastaz testi ile ölçülen pankreatik ekzokrin yetersizliği olmayıp, 20'sinde PEY tespit edilmiştir. Çalışmanın temel gayesi bu hastalarda US de tespit edilen pankreas yağlanması pankreas ekzokrin yetersizliği ile arasında bir ilişki olup olmadığını göstermektir. Bu yüzden çalışma PEY tespit edilenler ve edilmeyenler olarak bu iki grup arasında karşılaştırma olarak yapılmıştır. Ayrıca literatürde daha önce örneklerinin olduğu gibi kontrol amaçlı poliklinik başvurusu sırasında gastrointestinal semptomları mevcut olan hastalarda PEY prevalansının belirlenmesi, PEY in kan şekeri regülasyon, mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisi, diyabet süresi, BMI, göbek çevresi ile olan ilişkisini incelemek açısından yapılmıştır.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tümü bilgisayar ortamına kaydedildikten sonra, istatistiksel değerlendirme SPSS ‘Statistical Package for Social Sciences’ (SPSS Inc. Chicago IL) v21 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Numerik verilerin normal dağılıma uyup uymadığı kontrol edildikten sonra gruplar arası ikili karşılaştırma için Mann Whitney-U testi ve pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Güven aralığı %95 düzeyine göre p değeri 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.



BULGULAR

PEY tespit edilen hastaların yaş aralığı 44-74 arasında değişmekte olup ortalaması 60.8 dir. Diğer grubun ise yaşları 41-72 arasında olup ortalaması 59 olarak görülmüştür. Olgu grubunda BMI ortalaması 28,7, kontrol grubunda 29,7dir. Olgu grubunda 20 hastadan 6sı, kontrol grubunda ise 41 hastadan 9'u sigara kullanıyordu. Hastalar ile ilgili diğer demografik verilere tablodan ulaşılabilir.

Diyabet yılı olgu grubunda 2-42 yıllar arasında değişmekte olup ortalaması 11,85 dir. Kontrol grubunda ise 2-30 yıl arasında değişmektedir ve ortalaması 12,1 dir.

Kullanılan ilaçlar açısından baktığımızda ise metformin, DPP-4 inhibitörleri ve SGLT 2 inhibitörleri yoğunlukta idi. Daha az miktarda pioglitazon mevcuttu. GLP 1 analogu ve akarboz kullanan hiç hasta yoktu.

Tüm bu veriler eşliğinde çalışmanın temel amacı olan PEY ve pankreas yağlanması karşılaştırıldı. Ayrıca pankreas yetersizliğinin HbA1C, c-peptit, vitamin B12, vitamin D, spot idrarda protein /kreatin, folat değerleri, diyabet süresi, yaş, BMI ve göbek çevresi ile ilişkisi aydınlatılmaya çalışıldı. Çalışma boyunca dahil edilme kriterlerini sağlayan 63 hasta çalışmaya dahil olmuştur. Fakat bunların 2 si pankreas US için verilen randevuya gelmediğinden çalışma dışı bırakılmıştır. PEY tanısı fekal elastaz testi ile konulmuş olup 200 ün altındaki değerler PEY olarak kabul edildi. PEY-TEST le tüm hastalar taranıp 61 hastaya fekal elastaz testi yapılması uygun görüldü. Bunun için çalışmaya katılan 61 kişilik toplam hasta popülasyonunda 20 PEY tespit edilen ve 41 PEY tespit edilmeyen hastalar

istatistiksel olarak karşılaştırıldı. PEY-TEST le ön tarama olarak 61 hastada PEY olasılığını öngördü. Fakat gerçekte 20 hastada PEY tespit edildi. Bu da bize bu tarama testinin %32 sensiviteye sahip olduğunu ifade ediyor. Pankreas ekzokrin yetmezliği olan ve olmayan hastaların sayısal tipteki özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları Tablo 4.1’ de verildi.

Tablo 4.1: PEY Olan ve Olmayan Hastalar Arasında Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Pankreas ekzokrin yetmezliği		N	Mean	SD	Percentiles			P
					25	Median	75	
Düzeltilmiş Ca	yok	41	9,07	,40	8,75	9,10	9,30	0.432
	var	20	8,94	,42	8,73	8,90	9,34	
Vitamin D	yok	41	20,60	12,31	11,10	18,90	27,30	0.365
	var	20	25,85	18,48	9,02	25,00	33,00	
Spot idrarda prot/cre	yok	41	294,94	721,71	77,00	100,00	173,00	0.499
	var	20	183,70	242,30	80,00	90,00	166,75	
HBA1C	yok	41	7,12	1,64	6,15	6,50	7,90	0.019
	var	20	8,33	2,43	6,45	7,45	9,43	
Vitamin B12	yok	41	415,71	350,26	233,50	299,00	419,50	0.429
	var	20	325,00	169,68	203,75	263,00	484,75	
FOLAT	yok	41	8,26	4,37	5,00	6,80	10,60	0.071
	var	20	9,54	3,25	8,05	9,40	11,15	
C PEPTİT	yok	41	3,20	1,63	1,89	2,98	4,00	0.029
	var	20	2,46	1,87	1,36	1,99	3,06	
Diyabet Süresi	yok	41	12,15	6,90	6,00	13,00	18,50	0.672
	var	20	11,85	8,00	6,50	10,00	15,00	
BMI	yok	41	29,78	5,10	27,55	29,40	32,00	0.282
	var	20	28,78	4,18	25,63	27,50	31,80	
Göbek çevresi	yok	41	103,24	12,14	94,50	102,00	110,00	0.860
	var	20	101,80	8,33	95,00	102,00	105,75	
Yaş	yok	41	59,07	8,81	54,00	60,00	64,00	0.554
	var	20	60,80	7,92	55,25	59,50	67,75	

*: Mann-Whitney U testi

Tablo incelendiğinde, sadece HbA1c ortalamasının Pankreas ekzokrin yetmezliği olan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek ve C peptit ortalamasının ise Pankreas ekzokrin yetmezliği olan hastalarda anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görüldü. Bunun dışında Tablo 1’ de yer alan özellikler bakımından Pankreas ekzokrin yetmezliği olan ve olmayan hastalar

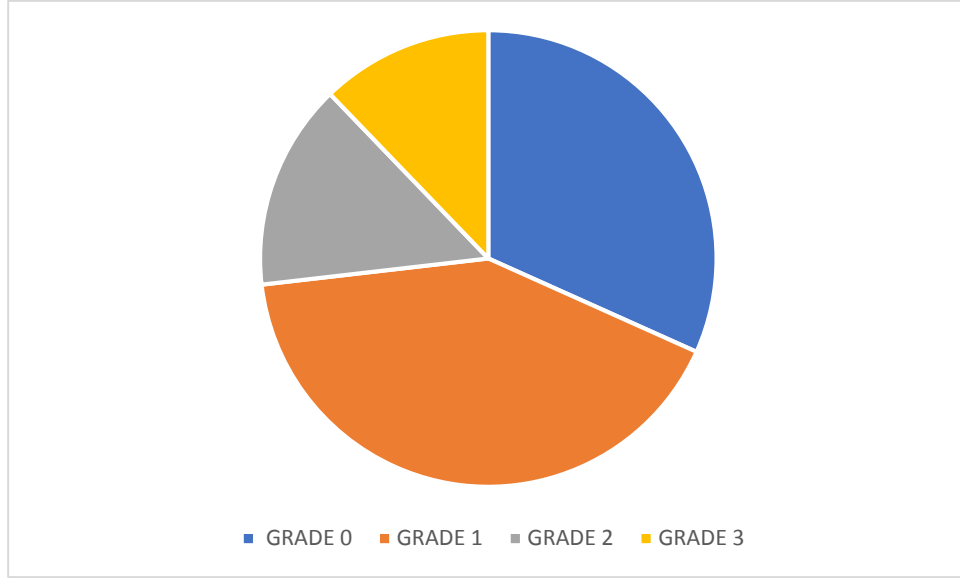
arasında anlamlı farka rastlanmadı. Malnütrisyonu yönelik olarak bakılan tetkikler olan D vitamini, kalsiyum, vitamin b12 ve folat düzeylerinde ise PEY ile anlamlı bir ilişki görülmedi. Ayrıca diyabetlilerde PEY gelişiminin patofizyolojisinden yola çıkarak mikrovasküler komplikasyonlara yönelik spot idrarda protein/kreatin oranı PEY olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırılmıştır. Fakat anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Diyabet komplikasyonu olarak değerlendirilen PEY in diyabet yılı ve yaş faktörleri ile artması beklenir. Fakat yapılan istatistiksel analizde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Benzer şekilde de obezite, artmış göbek çevresi ile de yapılan karşılaştırma sonucunda anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Tablo(da yer alan kategorik özelliklerle pankreas ekzokrin yetmezliği arasındaki ilişkiler incelendiğinde, sigara içme sıklığı, pankreas yağlanma derecesi ve karaciğer yağlanma derecesi ile ekzokrin yetmezliği arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Sigara içme sıklığı hayatında bir dönem sigara kullanmış, bırakmış hastalar ve halen devam etmekte olan hastalarla hiç kullanmamış hastalar arasında karşılaştırıldı. Hastaların tümünde aktif olarak alkol kullanım öyküsü yoktu. Ayrıca geçmişe yönelik sorgulandığında hastaların tamamının daha önce kronik alkol kullanım öyküsü yoktu.

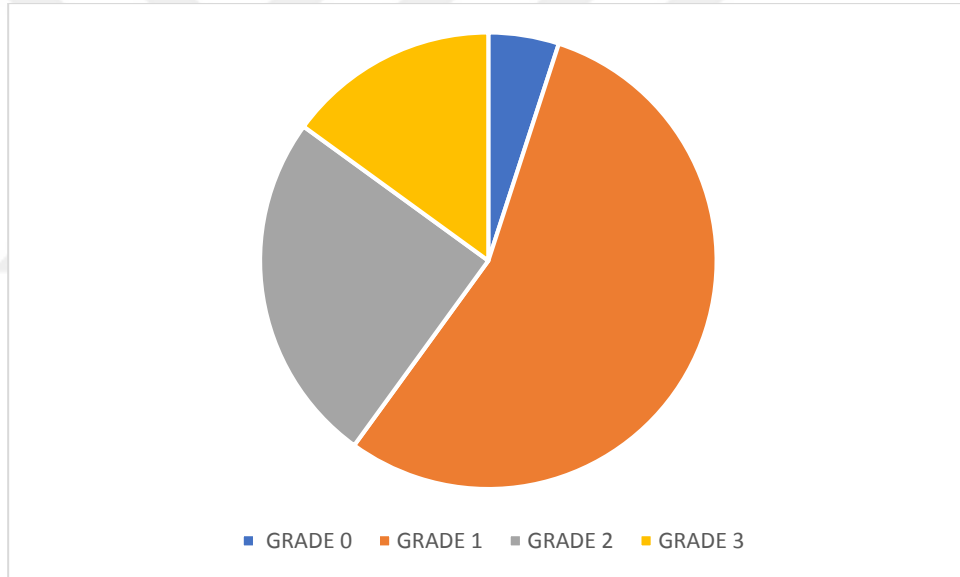
Tablo 4.2: PEY Olan ve Olmayan Hastalarda US Sonuçlarının Karşılaştırılması

		Pankreas ekzokrin yetmezliği				P
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Sigara	Hayır	32	78,0	14	70,0	0.493
	Evet	9	22,0	6	30,0	
pankraes yağlanma derecesi	0	13	31,7	1	5,0	0.133
	1	17	41,5	11	55,0	
	2	6	14,6	5	25,0	
	3	5	12,2	3	15,0	
	0	5	12,2	4	20,0	0.387
Karaciğer yağlanma derecesi	1	31	75,6	16	80,0	
	2	4	9,8	0	0,0	
	3	1	2,4	0	0,0	

*: Pearson chi-square testi



Şekil 4.1: PEY Olmayan Diyabetiklerde Pankreas Yağlanması



Şekil 4.2: PEY Olan Diyabetiklerde Pankreas Yağlanması

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmada sonuç olarak gastrointestinal sistem semptomu olan hastalarda PEY prevalansı %32 olarak bulunmuştur. Üstelik tüm hastaların Tip 2 DM olduğunu düşünürsek literatürdeki verilere göre daha yüksek bir prevalans tespit edilmiştir. Mohapatra ve ark tarafından yürütülen ve 3662 diyabetli hastayı içeren 17 çalışmanın meta-analizinde, Tip 1 DM li hastaların %36,62 sinde ve Tip 2 DM li hastaların %28,12 sinde PEY varlığı bildirilmiştir (39). Bu durum da bize gastrointestinal semptoma sahip hastalarda PEY açısından artmış bir dikkate sahip olmamız gerektiğini vurgular. Üstelik bu hastalardaki gastrointestinal semptomlar çoğu zaman kullanılan metformin, akarboz, GLP 1 analogları ile ilişkilendirilip tetkike gerek görülmemektedir.

Çalışmanın başka bir önemli sonucu ise literatürle paralel olarak HbA1C seviyesinin artışı ve c-peptit seviyesinin düşüklüğü ile PEY arasında anlamlı bir ilişki olduğudur (10,43,97). Endokrin ve ekzokrin pankreas fonksiyonu arasındaki karşılıklı ilişki son dönemde daha sık araştırılan ama halen soru işaretlerinin olduğu bir alandır. PEY in c-peptit ile olan ilişkisi pankreasın adacık hücre harabiyetine asiner hücre harabiyetinin de eşlik ettiği sonucuna ulaştırabilir. Tip 1 diyabetteki PEY in primer nedeni, adacık hücrelerinin otoimmün hasarına bağlı olarak insülin seviyelerinin düşmesi sonucu ekzokrin hücrelerin üzerindeki trofik etkinin ortadan kalkmasıdır. Tıpkı bunun gibi tip 2 diyabetiklerde de diyabetin ilerlemesi ve pankreasta adacık hücre harabiyetinin artması benzer mekanizma ile asinus hücre kaybına neden olabilir. Dolayısıyla PEY gelişmesi ile sonuçlanabilir. Kötü kan şekeri regülasyonu olan hastalar artmış risk altındadır. Literatürdeki benzer

çalışmalarda uzun diyabet süresi, yüksek insülin gereksinimi ve zayıf glisemik kontrol PEY oluşumu ve şiddeti ile ilişkili görünmektedir (10,43,97). Daha önceki çalışmalardan farklı olarak diyabet süresi ile istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Fakat diyabet süresi ile PEY ilişkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (52,54,55).

Günümüzde diyabet hastaları karaciğer yağlanması açısından sıklıkla tetkik edilmektedir ve son dönemde karaciğer yağlanması ve ilişkin komplikasyonlar açısından hekimlerde farkındalık oluşmuştur. Tıpkı bu durum gibi pankreas yağlanmasının metabolik sendromun komponentleri arasında değerlendirilmesi, pankreas yağlanmasının teşhis ve takibinin yapılması konusu henüz netlik kazanmamıştır. Ayrıca pankreas yağlanmasının ne gibi komplikasyonlara yol açabileceği henüz bilinmemektedir. Diyabetik hastalarda pankreas yağlanmasının, PEY ile ilişkisini değerlendiren herhangi bir çalışmaya literatürde rastlamadık. USG de pankreas yağlanmasının derecesine bakarak pankreas ekzokrin yetersizliği ön görebilir miyiz? Pankreas ekzokrin yetersizliğini tespit etmede uzun ve zaman alıcı testler yerine diyabetiklerde taranması önerilen karaciğer yağlanmasına USG de bakarken prob bir de pankreasa yerleştirilip PEY tahmin edilebilir mi? Üstelik pankreas ekzokrin yetmezliği de sıklıkla göz ardı edilen komplikasyonlar arasındadır. Çalışmada sonuç olarak USG de pankreas yağlanması ile pankreas ekzokrin yetersizliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Kısıtlılıklarımızdan biri, fekal elastaz sensitivitesinin hastalar içerisinde PEY i tespit etmekte yetersiz kalması olabilir. Diyabetteki PEY prevalansını daha iyi değerlendirmek için diyabetli kişilerde diyabetten bağımsız olarak görülen bakteriyel aşırı çoğalma, vasküler veya nöropatik komplikasyonlar ve diyare durumlarında fekal elastaz seviyesinin seyrelmesi gibi durumlar da hesaba katılmalıdır. Testin orta ve ileri PEY i tespit etmekte daha güçlü olduğunu, hafif PEY i tespit etmekte daha zayıf olduğunu biliyoruz. Fakat mevcut testler içerisinde en az invaziv, en ulaşılabilir olan ve en kolay uygulanabilen olduğu için bu testi kullandık. Bu durumla ilgili olarak dikkat edilmesi gereken başka bir önemli nokta ise 6 hastanın fekal elastaz testinin 250 ve altında olmasıdır. Bu hastalardan biri grade 3, biri grade 2 ve dördü grade 1 pankreas yağlanmasına sahiptir. Bu durum istatistiksel sonucu tamamen değiştirebilir. Çalışmaya 2 ay boyunca dahil

edilme kriterlerini sağlayan tüm hastalar alınmıştır ve toplamda 61 hasta verisi üzerinde çalışılmıştır. Daha doğru sonuçlara ulaşmak için ileriki çalışmalarda örneklem daha da genişletilebilir.

Çalışmada 21 hastada PEY tespit edilmiş olup bunların 5 inin fekal elastaz seviyesi 100 ün altında olup pankreas ekzokrin yetersizliği ileri düzeydedir. Bu durum hastalarda vitamin eksiklikleri hatta malnütrisyona sebep olabilmektedir. Ayrıca ciddi gastrointestinal semptomlara neden olarak hastaların yaşam konforunu etkileyebilmektedir. Hatta PEY in özellikle yağ absorpsiyonunu bozması ve makronütrientlerin emilimlerinin kusurlu olması günlük alınması gereken makronütrientlerinin oransal dağılımının bozulmasına ve bu durumun yüksek karbonhidrat oranlı beslenmeye neden olarak paradoksal bir şekilde kilo alımına neden olup olmayacağı araştırma ekibimizin hipotezleri arasındadır.

Çalışmanın malnütrisyona ait sonuçlarıyla ilgili en önemli kısıtlılığın yapılan vitamin ve mineral replasmanları olduğunu düşünüyoruz. Ülkemizde sağlık hizmetlerine erişimin nispeten kolay olması dolayısıyla hastalardan çok sık kan tetkiki istenmekte ve buna bağlı olarak vitamin, mineraller açısından oral ve iv replasmanlar çok sık yapılmaktadır. Bu durum malnütrisyonu incelemeyi daha karmaşık hale getirmektedir.

Tip 2 diyabette PEY, pankreas fibrozisine atrofisine ve adacık-asiner duktal aksında ve gastroenteropankreatik sistemde iletişim kaybına yol açan otonom nöropati ve mikrovasküler komplikasyonlarla daha sık ilişkilidir. Bu sebeple spot idrarda protein/kreatin testinin hastalarımızda mikrovasküler komplikasyonlar açısından ön gördürücü olacağını kabul ederek iki grup arasında karşılaştırıldı. Fakat PEY olan ve PEY olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.

PEY de tarama ve tanı stratejileri, ekzokrin hastalıkları erken aşamada tespit etmeyi ve bariz ekzokrin ve endokrin pankreas progresyonunu durdurmaya amaçlamaktadır. Semptomları tedavi etmek, malnutrisyonu ve steatoreyi engellemek için pankreas enzim replasman tedavisi gereklidir. PERT in gastrointestinal semptomlar ve steatore üzerindeki etkileri yanında, glisemik kontrolü olumlu etkileyebilmesi ve inkretin sekresyonunu artırabilmesi diyabetik hastalar için önemli bir katkıdır. Pankreas enzim replasman

tedavisi yemeklerden önce veya sonra değil yemekle beraber alındığında en faydalıdır. PEY yönteminde, pankreas enzim replasman tedavisine ek olarak yağda çözünen vitaminlerin alınımı ve yaşam tarzı değişiklikleri de önemlidir.

Diğer dikkati çeken konulardan bir tanesi hastaların 41'inde hem karaciğer hem pankreas yağlanması, 15'sinde sadece karaciğer yağlanması, 6'sinde ise sadece pankreas yağlanması tespit edilmiştir. Son dönemlerde diyabet hastalarında NAFLD, NASH, karaciğer sirozu ve tüm bunların alt zemininde gelişen hepatoma açısından sağlık çalışanlarının dikkati artmıştır. Pankreas yağlanması ile benzer bir durum olan karaciğer yağlanması benzer metabolik bozuklukları olan bireylerde gözlemlenmektedir. Her iki durumun da metabolik, kardiyovasküler ve onkolojik risklerle ayrıca obstrüktif uyku apnesi ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (139–141). Hatta NAFLD a benzer şekilde non-alkolik yağlı pankreas (NAPS) terminolojisi yaygınlaşmaya başlamıştır. Fakat non-alkolik pankreatik steatozun akut ve kronik pankreatit, pankreatik kanser ve PEY ile ilişkisi henüz netleşmemiştir. İleriki çalışmalarda hedef; çalışmamızda tip 2 diyabetik hastalarda %77 olarak tespit edilen pankreas yağlanmasının morbidite ve mortaliteyi arttıracak komplikasyonlarının değerlendirilmesi olabilir.

Çalışmamızda PEY tespit edilen 20 hastanın sadece 1 tanesinde pankreas yağlanmasına rastlanmamış olup bu hastaların 11 tanesi grade 1, 5 tanesi grade 2, 3 tanesi ise grade 3 pankreas yağlanmasıdır. Grade 2 ve 3 hastalar toplum içerisinde nispeten az karşılaşılabileceği için çalışma içerisinde de grade 1'e nazaran daha az miktarda kalmıştır. Daha yüksek sayıda grade 2 ve 3 pankreas yağlanmasının çalışmaya dahil edilmesi halinde farklı sonuçlara ulaşılabileceği kanaatindeyiz. Öte yandan yapılan bir çalışmada PEY i olan hastalarda ise MR da pankreas yağlanması, visseral yağ dokusu ve hepatik yağlanma ile anlamlı ilişki bulunamamıştır, sadece subkutan yağ dokusu ile bir ilişki tespit edilmiştir (67). Non-alkolik yağlı pankreasın ileri yaş, insülin direnci, yüksek BMI ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (68). Fakat bazı çalışmalar NAPS ın beta hücre fonksiyonu ile ilişkisi olmadığını raporlamıştır (70).

Sonuç olarak baktığımızda bu çalışma bize diyabetik hastaların gastrointestinal semptomlarına yönelik daha duyarlı olmamızı, PEY in diyabet komplikasyonu olduğunun farkında olmamızı vurgulamaktadır. Özellikle kötü kontrollü diyabetlilerde artmış risk bilinmelidir.



Kaynaklar

1. Altay M. Which factors determine exocrine pancreatic dysfunction in diabetes mellitus? *World J Gastroenterol.* 2019;25(22):2699-2705. doi:10.3748/wjg.v25.i22.2699
2. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Diez PMQ. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2017;23(39):7059-7076. doi:10.3748/wjg.v23.i39.7059
3. Mohapatra S, Majumder S, Smyrk TC, et al. Diabetes Mellitus is Associated with an Exocrine Pancreatopathy: Conclusions from a Review of Literature. *Pancreas.* 2016;45(8):1104-1110. doi:10.1097/MPA.0000000000000609
4. Practical Diabetes - 2015 - Cummings - Gastrointestinal symptoms and pancreatic exocrine insufficiency in type 1 and type 2.
5. Abu-El-Haija M, Conwell DL. Pancreatic Insufficiency: What Is the Gold Standard? *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2018;28(4):521-528. doi:10.1016/j.giec.2018.05.004
6. Domínguez-Muñoz JE, D. Hardt P, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci.* 2017;62(5):1119-1130. doi:10.1007/s10620-017-4524-z
7. Domínguez-Muñoz JE, D. Hardt P, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci.* 2017;62(5):1119-1130. doi:10.1007/s10620-017-4524-z
8. Weaver LT, Amarri S, Swart GR. 13C mixed triglyceride breath test. *Gut.* 1998;43(SUPPL. 3). doi:10.1136/gut.43.2008.S13

9. Lévy P. *Estimation of the Prevalence and Incidence of Chronic Pancreatitis and Its Complications A Prospective Survey in Adults Attending Gastroenterologists in France François DYARD (6).*
10. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatology*. 2003;3(5):395-402. doi:10.1159/000073655
11. Cavalot F, Bonomo K, Perna P, et al. *Pancreatic Elastase-1 in Stools, a Marker of Exocrine Pancreas Function, Correlates With Both Residual-Cell Secretion and Metabolic Control in Type 1 Diabetic Subjects.*; 2004. <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/27/8/2052/651720/zdc00804002052.pdf>
12. Foulis AK, McGill M, Farquharson MA, Hilton DA. *A Search for Evidence of Viral Infection in Pancreases of Newly Diagnosed Patients with IDDM.* Vol 40.; 1997.
13. Alzaid A, Aideyan O, Nawaz S. The Size of the Pancreas in Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine*. 1993;10(8):759-763. doi:10.1111/j.1464-5491.1993.tb00160.x
14. Altobelli E, Blasetti A, Verrotti A, Giandomenico V di, Bonomo L, Chiarelli F. *Size of Pancreas in Children and Adolescents with Type I (Insulin-Dependent) Diabetes.* Vol 26.; 1998.
15. Polyzos SA, Mantzoros CS. Diabetes mellitus: 100 years since the discovery of insulin. *Metabolism*. 2021;118. doi:10.1016/j.metabol.2021.154737
16. Orbay E. Diyabetin Tarihçesi ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics*. Published online 2017.
17. Özek Ünsal, Yetkin İlhan. Diyabetik Hasta Popülasyonunda Pankreatik Ekzokrin Yetersizlik. Published online 2018.
18. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, 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):1551-1556. doi:10.2337/diacare.25.9.1551

19. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169-180. doi:10.1007/s10654-013-9771-5
20. TEMD. *Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu.* TEMD.; 2020. www.bayt.com.tr
21. Chan JCN, Lim LL, Wareham NJ, et al. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *The Lancet.* 2020;396(10267):2019-2082. doi:10.1016/S0140-6736(20)32374-6
22. Standards of Medical Care in Diabetes-2022 The Journal of clinical and applied research and education. published online 2021. www.copyright.com
23. Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Versus the General Population. *Diabetes Care.* 2016;39(8):1378-1383. doi:10.2337/dc15-2399
24. *Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu.* www.bayt.com.tr
25. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, del Prato S. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *The Lancet.* 2019;394(10208):1519-1529. doi:10.1016/S0140-6736(19)32131-2
26. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2008;358(24):2560-2572. doi:10.1056/NEJMoa0802987
27. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48(5):643-648. doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x
28. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M. The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an

- alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1998;21(10):1720-1725. doi:10.2337/diacare.21.10.1720
29. Tarihi G, Çağlar V, Gönül Y, Songur A. *Pankreas Anatomisi ve Varyasyonları Pancreas Anatomy and Variations*. Vol 2.; 2014.
30. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Surgical anatomy and technique. Published online 2000.
31. Ganong WF. *Ganong Tıbbi Fizyoloji*. 20th ed. (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, ed.); 2001.
32. Hardt PD, Brendel MD, Kloer HU, Bretzel RG. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2. doi:10.2337/dc08-s244
33. Nyboe Andersen B, Thorsgaard Pedersen N, Scheel J, Worning H. *Incidence of Alcoholic Chronic Pancreatitis in Copenhagen*.
34. M Pollard BH, Miller L, Brewer WA. *Effect of Ephedrine on Pancreatic Secretion: A Method for the Management of Patients Having a Pancreatic Fistula*. Vol 61.; 1938.
35. Chey WY, Shay H, Shuman CR. External pancreatic secretion in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1963;59:812-821. doi:10.7326/0003-4819-59-6-812
36. Vacca JB, Henke WJ, Knight WA. The exocrine pancreas in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1964;61:242-247. doi:10.7326/0003-4819-61-2-242
37. Aktan HS, Klotz AP. Fat absorption and pancreatic function in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1958;49(4):820-828. doi:10.7326/0003-4819-49-4-820
38. Deyneli O. *Diyabet ve Pankreatik Ekzokrin Yetmezlik*.; 2021.
39. Mohapatra S, Majumder S, Smyrk TC, et al. Diabetes Mellitus Is Associated With an Exocrine Pancreatopathy: Conclusions From a

- Review of Literature. *Pancreas*. 2016;45(8):1104-1110. doi:10.1097/MPA.0000000000000609
40. Larger E, Philippe MF, Barbot-Trystram L, et al. Pancreatic exocrine function in patients with diabetes. *Diabet Med*. 2012;29(8):1047-1054. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03597.x
41. Keller J, Layer P, Brückel S, Jahr C, Rosien U. 13C-mixed triglyceride breath test for evaluation of pancreatic exocrine function in diabetes mellitus. *Pancreas*. 2014;43(6):842-848. doi:10.1097/MPA.0000000000000121
42. Søfteland E, Poulsen JL, Starup-Linde J, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus - prevalence and characteristics. *Eur J Intern Med*. 2019;68:18-22. doi:10.1016/j.ejim.2019.07.021
43. Rathmann W, Haastert B, Icks A, et al. Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(10):1056-1061. doi:10.1080/003655201750422657
44. Balamir M. *Tip 1 ve Tip 2 Diyabetik Hastalarda Pankreas Enzim Yetersizliği Sıklığı*. 2019.
45. Leung PS. Overview of the pancreas. *Adv Exp Med Biol*. 2010;690:3-12. doi:10.1007/978-90-481-9060-7_1
46. Soytürk M, Bengi G, Oğuz D, et al. Turkish gastroenterology association, pancreas study group, chronic pancreatitis committee consensus report. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2021;31:S1-S41. doi:10.5152/tjg.2020.220920
47. Pierzynowski SG, Gregory PC, Filip R, Woliński J, Pierzynowska KG. Glucose homeostasis dependency on acini-islet-acinar (AIA) axis communication: a new possible pathophysiological hypothesis regarding diabetes mellitus. *Nutr Diabetes*. 2018;8(1):55. doi:10.1038/s41387-018-0062-9
48. Barreto SG, Carati CJ, Toouli J, Saccone GTP. The islet-acinar axis of the pancreas: more than just insulin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299(1):G10-22. doi:10.1152/ajpgi.00077.2010

49. Philippe MF, Benabadji S, Barbot-Trystram L, Vadrot D, Boitard C, Larger E. Pancreatic volume and endocrine and exocrine functions in patients with diabetes. *Pancreas*. 2011;40(3):359-363. doi:10.1097/MPA.0b013e3182072032
50. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatology*. 2003;3(5):395-402. doi:10.1159/000073655
51. Ewald N, Raspe A, Kaufmann C, Bretzel RG, Kloer HU, Hardt PD. Determinants of Exocrine Pancreatic Function as Measured by Fecal Elastase-1 Concentrations (FEC) in Patients with Diabetes mellitus. *Eur J Med Res*. 2009;14(3):118-122. doi:10.1186/2047-783x-14-3-118
52. Vujasinovic M, Zaletel J, Tepes B, et al. Low prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Pancreatology*. 13(4):343-346. doi:10.1016/j.pan.2013.05.010
53. Cavalot F, Bonomo K, Fiora E, et al. Does pancreatic elastase-1 in stools predict steatorrhea in type 1 diabetes? *Diabetes Care*. 2006;29(3):719-721. doi:10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1389
54. Rathmann W, Haastert B, Oscarsson J, Berglind N, Wareham NJ. Inverse association of HbA1c with faecal elastase 1 in people without diabetes. *Pancreatology*. 15(6):620-625. doi:10.1016/j.pan.2015.09.014
55. Icks A, Haastert B, Giani G, Rathmann W. Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus. *Z Gastroenterol*. 2001;39(10):823-830. doi:10.1055/s-2001-17867
56. BLUMENTHAL HT, PROBSTEIN JG, BERNIS AW. INTERRELATIONSHIP OF DIABETES MELLITUS AND PANCREATITIS. *Arch Surg*. 1963;87:844-850. doi:10.1001/archsurg.1963.01310170130022
57. Foulis AK, McGill M, Farquharson MA, Hilton DA. A search for evidence of viral infection in pancreases of newly diagnosed patients with IDDM. *Diabetologia*. 1997;40(1):53-61. doi:10.1007/s001250050642

58. Klöppel G, Clemens A. [Insulin-dependent diabetes mellitus. Current aspects of morphology, etiology and pathogenesis]. *Pathologe*. 1996;17(4):269-275. doi:10.1007/s002920050165
59. Gilbeau JP, Poncelet V, Libon E, Derue G, Heller FR. The density, contour, and thickness of the pancreas in diabetics: CT findings in 57 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;159(3):527-531. doi:10.2214/ajr.159.3.1503017
60. Altobelli E, Blasetti A, Verrotti A, di Giandomenico V, Bonomo L, Chiarelli F. Size of pancreas in children and adolescents with type I (insulin-dependent) diabetes. *J Clin Ultrasound*. 1998;26(8):391-395. doi:10.1002/(sici)1097-0096(199810)26:8<391::aid-jcu3>3.0.co;2-d
61. Alzaid A, Aideyan O, Nawaz S. The size of the pancreas in diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1993;10(8):759-763. doi:10.1111/j.1464-5491.1993.tb00160.x
62. Bilgin M, Balci NC, Momtahan AJ, Bilgin Y, Klör HU, Rau WS. MRI and MRCP findings of the pancreas in patients with diabetes mellitus: compared analysis with pancreatic exocrine function determined by fecal elastase 1. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(2):165-170. doi:10.1097/MCG.0b013e3181587912
63. Williams AJK, Thrower SL, Sequeiros IM, et al. Pancreatic volume is reduced in adult patients with recently diagnosed type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):E2109-13. doi:10.1210/jc.2012-1815
64. Nakanishi K, Kobayashi T, Miyashita H, et al. Exocrine pancreatic ductograms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(5):762-766.
65. Hardt PD, Killinger A, Nalop J, Schnell-Kretschmer H, Zekorn T, Klör HU. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. A retrospective analysis of 156 ERCP investigations in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Pancreatology*. 2002;2(1):30-33. doi:10.1159/000049445

66. Ulasoglu C, Tekin ZN, Akan K, Yavuz A. Does nonalcoholic pancreatic steatosis always correlate with nonalcoholic fatty liver disease? *Clin Exp Gastroenterol*. 2021;14:269-275. doi:10.2147/CEG.S317340
67. Kromrey ML, Friedrich N, Hoffmann RT, et al. Pancreatic Steatosis Is Associated with Impaired Exocrine Pancreatic Function. *Invest Radiol*. 2019;54(7):403-408. doi:10.1097/RLI.0000000000000554
68. Fujii M, Ohno Y, Yamada M, Kamada Y, Miyoshi E. Impact of fatty pancreas and lifestyle on the development of subclinical chronic pancreatitis in healthy people undergoing a medical checkup. *Environ Health Prev Med*. 2019;24(1). doi:10.1186/s12199-019-0763-2
69. Begovatz P, Koliaki C, Weber K, et al. Pancreatic adipose tissue infiltration, parenchymal steatosis and beta cell function in humans. *Diabetologia*. 2015;58(7):1646-1655. doi:10.1007/s00125-015-3544-5
70. Begovatz P, Koliaki C, Weber K, et al. Pancreatic adipose tissue infiltration, parenchymal steatosis and beta cell function in humans. *Diabetologia*. 2015;58(7):1646-1655. doi:10.1007/s00125-015-3544-5
71. Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD, Unger RH. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(23):10878-10882. doi:10.1073/pnas.91.23.10878
72. Miyake H, Sakagami J, Yasuda H, et al. Association of fatty pancreas with pancreatic endocrine and exocrine function. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209448. doi:10.1371/journal.pone.0209448
73. Tahtacı M, Algin O, Karakan T, et al. Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas? *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(5):588-594. doi:10.5152/tjg.2018.17696
74. Rodriguez-Calvo T, Ekwall O, Amirian N, Zapardiel-Gonzalo J, von Herrath MG. Increased immune cell infiltration of the exocrine pancreas: a possible contribution to the pathogenesis of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(11):3880-3890. doi:10.2337/db14-0549

75. Kobayashi T, Nakanishi K, Kajio H, et al. Pancreatic cytokeratin: an antigen of pancreatic exocrine cell autoantibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1990;33(6):363-370. doi:10.1007/BF00404641
76. Panicot L, Mas E, Thivolet C, Lombardo D. Circulating antibodies against an exocrine pancreatic enzyme in type 1 diabetes. *Diabetes*. 1999;48(12):2316-2323. doi:10.2337/diabetes.48.12.2316
77. Nakajima K, Nemoto T, Muneyuki T, Kakei M, Fuchigami H, Munakata H. Low serum amylase in association with metabolic syndrome and diabetes: A community-based study. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:34. doi:10.1186/1475-2840-10-34
78. Semakula C, Vandewalle CL, van Schravendijk CF, et al. Abnormal circulating pancreatic enzyme activities in more than twenty-five percent of recent-onset insulin-dependent diabetic patients: association of hyperlipasemia with high-titer islet cell antibodies. Belgian Diabetes Registry. *Pancreas*. 1996;12(4):321-333. doi:10.1097/00006676-199605000-00001
79. Terzin V, Várkonyi T, Szabolcs A, et al. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control. *Pancreatology*. 14(5):356-360. doi:10.1016/j.pan.2014.07.004
80. Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, et al. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2680-2686. doi:10.1038/ajg.2010.325
81. Lankisch PG, Manthey G, Otto J, et al. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Digestion*. 1982;25(3):211-216. doi:10.1159/000198833
82. Practical Diabetes - 2015 - Cummings - Gastrointestinal symptoms and pancreatic exocrine insufficiency in type 1 and type 2 (1).
83. Nunes ACR, Pontes JM, Rosa A, Gomes L, Carvalheiro M, Freitas D. Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2672-2675. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.08730.x

84. Yilmaztepe A, Ulukaya E, Ersoy C, Yilmaz M, Tokullugil HA. Investigation of fecal pancreatic elastase-1 levels in type 2 diabetic patients. *Turk J Gastroenterol.* 2005;16(2):75-80.
85. el Newihi H, Dooley CP, Saad C, Staples J, Zeidler A, Valenzuela JE. Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhea and peripheral neuropathy. *Dig Dis Sci.* 1988;33(6):705-710. doi:10.1007/BF01540434
86. Soytürk M, Bengi G, Oğuz D, et al. Turkish gastroenterology association, pancreas study group, chronic pancreatitis committee consensus report. *Turkish Journal of Gastroenterology.* 2021;31:S1-S41. doi:10.5152/tjg.2020.220920
87. Baker SS, Borowitz D, Baker RD. Pancreatic exocrine function in patients with cystic fibrosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2005;7(3):227-233. doi:10.1007/s11894-005-0039-4
88. Fieker A, Philpott J, Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future. *Clin Exp Gastroenterol.* 2011;4:55-73. doi:10.2147/CEG.S17634
89. Gullo L, Costa PL, Fontana G, Labò G. Investigation of Exocrine Pancreatic Function by Continuous Infusion of Caerulein and Secretin in Normal Subjects and in Chronic Pancreatitis. *Digestion.* 1976;14(2):97-107. doi:10.1159/000197914
90. Abu-El-Hajja M, Conwell DL. Pancreatic Insufficiency: What Is the Gold Standard? *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2018;28(4):521-528. doi:10.1016/j.giec.2018.05.004
91. Domínguez-Muñoz JE, D Hardt P, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci.* 2017;62(5):1119-1130. doi:10.1007/s10620-017-4524-z
92. Weaver LT, Amarri S, Swart GR. 13C mixed triglyceride breath test. *Gut.* 1998;43 Suppl 3:S13-9. doi:10.1136/gut.43.2008.s13
93. Lévy P, Barthet M, Mollard BR, Amouretti M, Marion-Audibert AM, Dyard F. Estimation of the prevalence and incidence of chronic

- pancreatitis and its complications. *Gastroenterol Clin Biol.* 30(6-7):838-844. doi:10.1016/s0399-8320(06)73330-9
94. Elphick DA, Kapur K. Comparing the urinary pancreolauryl ratio and faecal elastase-1 as indicators of pancreatic insufficiency in clinical practice. *Pancreatology.* 2005;5(2-3):196-200. doi:10.1159/000085271
95. Molinari I, Souare K, Lamireau T, et al. Fecal chymotrypsin and elastase-1 determination on one single stool collected at random: diagnostic value for exocrine pancreatic status. *Clin Biochem.* 2004;37(9):758-763. doi:10.1016/j.clinbiochem.2004.03.010
96. Kangrga RN, Ignjatović SD, Dragašević MM, Jovičić SŽ, Majkić-Singh NT. Pancreatic Elastase Levels in Feces As A Marker of Exocrine Pancreatic Function in Patients With Diabetes Mellitus. *Lab Med.* 2016;47(2):140-148. doi:10.1093/labmed/lmw015
97. Ewald N, Raspe A, Kaufmann C, Bretzel RG, Kloer HU, Hardt PD. Determinants of Exocrine Pancreatic Function as Measured by Fecal Elastase-1 Concentrations (FEC) in Patients with Diabetes mellitus. *Eur J Med Res.* 2009;14(3):118-122. doi:10.1186/2047-783x-14-3-118
98. Prasanna Kumar HR, Gowdappa HB, Hosmani T, Urs T. Exocrine Dysfunction Correlates with Endocrinal Impairment of Pancreas in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 22(1):121-125. doi:10.4103/ijem.IJEM_139_17
99. Lindkvist B, Nilsson C, Kvarnström M, Oscarsson J. Importance of pancreatic exocrine dysfunction in patients with type 2 diabetes: A randomized crossover study. *Pancreatology.* 2018;18(5):550-558. doi:10.1016/j.pan.2018.05.483
100. Domínguez-Muñoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(10):1834-1837.
101. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut.* 1996;39(4):580-586. doi:10.1136/gut.39.4.580

102. Siegmund E, Löhr JM, Schuff-Werner P. [The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests--a meta-analysis]. *Z Gastroenterol*. 2004;42(10):1117-1128. doi:10.1055/s-2004-813604
103. Domínguez-Muñoz JE, Phillips M. Nutritional Therapy in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(1):95-106. doi:10.1016/j.gtc.2017.09.004
104. Schäppi MG, Smith V v, Cubitt D, Milla PJ, Lindley KJ. Faecal elastase 1 concentration is a marker of duodenal enteropathy. *Arch Dis Child*. 2002;86(1):50-53. doi:10.1136/adc.86.1.50
105. Lieb JG, Draganov P v. Pancreatic function testing: here to stay for the 21st century. *World J Gastroenterol*. 2008;14(20):3149-3158. doi:10.3748/wjg.14.3149
106. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 Suppl 2:12-16. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x
107. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7258-7266. doi:10.3748/wjg.v19.i42.7258
108. Berry AJ. Pancreatic enzyme replacement therapy during pancreatic insufficiency. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(3):312-321. doi:10.1177/0884533614527773
109. Lozinska L, Weström B, Prykhodko O, et al. Decreased insulin secretion and glucose clearance in exocrine pancreas-insufficient pigs. *Exp Physiol*. 2016;101(1):100-112. doi:10.1113/EP085431
110. Pierzynowski SG, Goncharova K, Gregory PC, et al. Experiments suggesting extra-digestive effects of enteral pancreatic amylase and its peptides on glucose homeostasis in a pig model. *Sci Rep*. 2017;7(1):8628. doi:10.1038/s41598-017-07387-2
111. Mandel AL, Breslin PAS. High endogenous salivary amylase activity is associated with improved glycemic homeostasis following starch ingestion in adults. *J Nutr*. 2012;142(5):853-858. doi:10.3945/jn.111.156984

112. Talukdar R, Reddy DN. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Type 1 and 2 Diabetes: Therapeutic Implications. *J Assoc Physicians India*. 2017;65(9):64-70.
113. Thorat V, Reddy N, Bhatia S, et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(5):426-436. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05202.x
114. Löhr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol J*. 2013;1(2):79-83. doi:10.1177/2050640613476500
115. Working Party of the Australasian Pancreatic Club, Smith RC, Smith SF, et al. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatology*. 16(2):164-180. doi:10.1016/j.pan.2015.12.006
116. Suarez F, Levitt MD, Adshead J, Barkin JS. Pancreatic supplements reduce symptomatic response of healthy subjects to a high fat meal. *Dig Dis Sci*. 1999;44(7):1317-1321. doi:10.1023/a:1026675012864
117. Ewald N, Bretzel RG, Fantus IG, et al. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(5):386-391. doi:10.1002/dmrr.708
118. Glasbrenner B, Malfertheiner P, Kerner W, Scherbaum WA, Ditschuneit H. [Effect of pancreatin on diabetes mellitus in chronic pancreatitis]. *Z Gastroenterol*. 1990;28(6):275-279.
119. O'Keefe SJ, Cariem AK, Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32(4):319-323. doi:10.1097/00004836-200104000-00008

120. Mohan V, Poongothai S, Pitchumoni CS. Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1998;24(1):19-22. doi:10.1007/BF02787526
121. Ebert R, Creutzfeldt W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution. *Diabetologia.* 1980;19(3):198-204. doi:10.1007/BF00275269
122. Knop FK, Vilsbøll T, Larsen S, et al. Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(1):E324-30. doi:10.1152/ajpendo.00059.2006
123. Working Party of the Australasian Pancreatic Club, Smith RC, Smith SF, et al. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatology.* 16(2):164-180. doi:10.1016/j.pan.2015.12.006
124. Whitcomb DC, Bodhani A, Beckmann K, et al. Efficacy and Safety of Pancrelipase/Pancreatin in Patients With Exocrine Pancreatic Insufficiency and a Medical History of Diabetes Mellitus. *Pancreas.* 45(5):679-686. doi:10.1097/MPA.0000000000000514
125. Smits MM, van Geenen EJM. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(3):169-177. doi:10.1038/nrgastro.2011.4
126. Patel S, Bellon EM, Haaga J, Park CH. Fat replacement of the exocrine pancreas. *AJR Am J Roentgenol.* 1980;135(4):843-845. doi:10.2214/ajr.135.4.843
127. Walters MN. Adipose atrophy of the exocrine pancreas. *J Pathol Bacteriol.* 1966;92(2):547-557. doi:10.1002/path.1700920232
128. Makay O, Kazimi M, Aydin U, et al. Fat replacement of the malignant pancreatic tissue after neoadjuvant therapy. *Int J Clin Oncol.* 2010;15(1):88-92. doi:10.1007/s10147-009-0001-9

129. Fernandes-Santos C, Evangelista Carneiro R, de Souza Mendonca L, Barbosa Aguila M, Mandarim-de-Lacerda CA. Rosiglitazone aggravates nonalcoholic Fatty pancreatic disease in C57BL/6 mice fed high-fat and high-sucrose diet. *Pancreas*. 2009;38(3):e80-6. doi:10.1097/MPA.0b013e3181987d9d
130. van Raalte DH, van der Zijl NJ, Diamant M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(4):478-485. doi:10.1097/MCO.0b013e32833aa1ef
131. Schneider K, Harms K, Fendel H. The increased echogenicity of the pancreas in infants and children: the white pancreas. *Eur J Pediatr*. 1987;146(5):508-511. doi:10.1007/BF00441605
132. Worthen NJ, Beabeau D. Normal pancreatic echogenicity: relation to age and body fat. *AJR Am J Roentgenol*. 1982;139(6):1095-1098. doi:10.2214/ajr.139.6.1095
133. Lee JS, Kim SH, Jun DW, et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol*. 2009;15(15):1869-1875. doi:10.3748/wjg.15.1869
134. Pirmoazen AM, Khurana A, el Kaffas A, Kamaya A. Quantitative ultrasound approaches for diagnosis and monitoring hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Theranostics*. 2020;10(9):4277-4289. doi:10.7150/thno.40249
135. Katz DS, Hines J, Math KR, Nardi PM, Mindelzun RE, Lane MJ. Using CT to reveal fat-containing abnormalities of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;172(2):393-396. doi:10.2214/ajr.172.2.9930790
136. van Herpen NA, Schrauwen-Hinderling VB. Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity. *Physiol Behav*. 2008;94(2):231-241. doi:10.1016/j.physbeh.2007.11.049
137. Tahtacı M, Algin O, Karakan T, et al. Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas? *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2018;29(5):588-594. doi:10.5152/tjg.2018.17696

138. Lee JS, Kim SH, Jun DW, et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol*. 2009;15(15):1869-1875. doi:10.3748/wjg.15.1869
139. Majumder S, Philip NA, Takahashi N, Levy MJ, Singh VP, Chari ST. Fatty Pancreas. *Pancreas*. 2017;46(10):1251-1258. doi:10.1097/MPA.0000000000000941
140. Dite P, Blaho M, Bojkova M, Jabandziev P, Kunovsky L. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease: Clinical Consequences. *Digestive Diseases*. 2020;38(2):143-149. doi:10.1159/000505366
141. Alempijevic T, Dragasevic S, Zec S, Popovic D, Milosavljevic T. Non-alcoholic fatty pancreas disease. *Postgrad Med J*. 2017;93(1098):226-230. doi:10.1136/postgradmedj-2016-134546

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 23.02.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tip 2 Diyabet Tanılı Hastalarda Pankreatik Ektokrin Yetersizlik Sıklığı, Pankreas Ektokrin Yetersizliğinin Pankreas Yağlanması Ve Kan Şekeri Regülasyonu İle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma İle İlişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Öröloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Dağcıoğlu	Biyoetik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:									

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 23.02.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tip 2 Dm Tanılı Hastalarda Pankreatik Ekzokrin Yetersizlik Sıklığı, Pankreas Ekzokrin Yetersizliğinin Pankreas Yağlanması Ve Kan Şekeri Regülasyonu İle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
TELEFON	216 570 91 90
FAKS	216 565 55 26
E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Banu Mesçi- Dr. Ayşegül Sağlam- Uzm Dr. Zeynep Nilüfer Tekin			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alınmış ise)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐			
	Gözetimsel ilaç çalışması	☐			
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐			
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐			
	İlaç dışı klinik araştırma	☒			
	Retrospektif	☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0110	Tarih: 23.02.2022			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izni alınması gerekmektedir.				