



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**AMİLAZ-LİPAZ YÜKSEKLİĞİ OLAN HASTALARDA PANKREAS
YAĞLANMASI SIKLIĞI VE PREDİYABET-DİYABET İLİŞKİSİ**

Dr. AHMET ÜNSAL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2018



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**AMİLAZ-LİPAZ YÜKSEKLİĞİ OLAN HASTALARDA PANKREAS
YAĞLANMASI SIKLIĞI VE PREDİYABET-DİYABET İLİŞKİSİ**

Dr. AHMET ÜNSAL

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. HAYRİYE ESRA ATAÖĞLU**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2018

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim ve tezim süresince her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, meslek hayatıma çok önemli katkıları olan tez danışmanı hocam Doç. Dr. H. Esra ATAÖĞLU'na,

Bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösterici olan başta kıymetli hocalarım Prof. Dr. Mustafa YENİGÜN ve Uzm. Dr. Fuat ŞAR olmak üzere 1. Dahiliye Eğitim Sorumluları Uzm. Dr. Taner ALİÖĞLU'na, Doç. Dr. Zeynep KARAALİ'ye, 2. Dahiliye Eğitim Sorumluları Uzm. Dr. Hikmet FEYİZOĞLU'na, Uzm. Dr. Namık YİĞİT'e, Gastroenteroloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Şule POTUROĞLU'na, Hematoloji Uzmanı Mesut AYER'e, tüm Nefroloji kliniği uzmanlarımıza ve emeği geçen tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Asistanlık eğitimim ve tez yazım süresince bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Süleyman AHBAP'a,

Tez konumla ilgili verilerin radyolojik değerlendirilmesi aşamasında yardımlarını esirgemeyen Radyoloji Kliniğinden Uz. Dr. Tuba SELÇUK CAN'a,

Birlikte çalışmaktan çok büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve tüm hastane personeline,

Hayatı birlikte paylaşmaktan mutluluk duyduğum canım eşim Dr. Özge ATİK ÜNSAL'a ve hayatımın her anında yanımda olup, beni her konuda sabır ve anlayışla destekleyen sevgili aileme,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Ahmet ÜNSAL

İSTANBUL/2018

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. METABOLİK SENDROM	3
2.2. NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI	7
2.3. PANKREAS YAĞLANMASI	12
3. MATERYAL - METOD	17
3.1. HASTA POPULASYONU	17
3.2. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ	17
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	18
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ.....	29
7. KAYNAKLAR	30
8. ÖZGEÇMİŞ.....	36

KISALTMALAR

AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANA	: Anti-Nükleer Antikor
ASMA	: Anti Düz Kas Antikoru
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
CRP	: C-Reaktif Protein
GGT	: Gama-Glutamil Transferaz
HCV	: Hepatit-C Virüs
HDL-C	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment-İnsülin Rezistance
HU	: Hounsfield Unit
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
NAFPD	: Non-Alkolik Yağlı Pankreas Hastalığı
NASH	: Non-Alkolik Steatohepatit
NAYKH	: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
P-D HU farkı	: Pankreas Ve Dalak Arasındaki HU Farkı
PT	: Protrombin Zamanı
ROI	: Region Of Interest - görüntü üzerinde bir alana yerleştirildiğinde alanına giren piksellerin maksimum, minimum ve ortalama hu değerlerini veren yuvarlak ya da kare şekilli bir kutucuktur.
T2DM	: Tip-2 Diabetes Mellitus
TG	: Trigliserid
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLER LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	5
Tablo 2: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında laboratuvar incelemeleri	10
Tablo 3: Pankreas yağlanması Nedenleri	14
Tablo 4: Hastaların Genel Özellikleri ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması	21
Tablo 5: Karaciğerdeki BT Atenuasyon Ölçümlerinin, Pankreas ve Dalak Bölümlerinin Hasta Grupları Arasında Karşılaştırılması	22
Tablo 6: Abdominal Organların BT Atenuasyon Ölçüm Sonuçları ile Pankreas yağlanması ile İlişkili Faktörler Arasındaki Korelasyon	23
Tablo 7a: Yaştan Arındırılmış Hasta Gruplarının Pankreasın Ortalama HU Değerindeki Azalma ANCOVA Kovaryans Analizi ile Değerlendirmesi.....	24
Tablo 7b: Çalışma Grupları Arasında Kontrast Sonuçları (Pre-diyabetik İle Kontrol Grubu Ve Tip 2 Diyabetik Ve Kontrol Grubu Arasında).	25

ÖZET

Giriş-Amaç: Non-Alkolik Yağlı Pankreas Hastalığı (NAFPD), alkol tüketiminin yokluğunda pankreasın aşırı lipid birikimi olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmayla; amilaz-lipaz yüksekliğinin, pankreas ekzokrin ve endokrin fonksiyonlarını etkileyen adipoz doku birikimi üzerine olan etkisi ve Pankreas yağlanması ile pre-diyabet ve diyabet arasındaki olası ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Bu çalışma retrospektif, kesitsel bir çalışmadır ve toplam 110 hastadan oluşmuştur. Hastalar kontrol grubu, pre-diyabetik ve Tip 2 Diyabetik olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Pankreasın Abdominal Bilgisayarlı Tomografisinde (BT) atenüasyon ölçüm sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. BT ölçümleri ve biyokimyasal parametreler çalışma grupları arasında karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için tek yönlü ANOVA testi ve düzeltme için ANCOVA testi kullanılmıştır. Amilaz yüksekliği ile NAFPD arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyonu yapılmıştır. P değeri <0.05 ve % 95 güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Serum amilazı, Pankreas ortalama HU değeri ile pozitif korele idi ($p: 0.043$). Bu durumun; pankreasın ekzokrin fonksiyonlarındaki bozulmayla ilişkili olabileceği düşünüldü. Yaşın bağımsız bir risk faktörü olduğu ve NAFPD ile korele olduğu bulundu ($p: <0.001$). NAFPD, Pre-diyabetik hastalarda %71 ve diyabetik hastaların ise % 67'sinde saptanmakla birlikte kontrol grubu (%46) ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlendi ($p: 0.041$). Yaşın etkisinden arındırılmış Pre-diyabet–Tip 2 DM, NAFPD (pankreas ortalama HU değerlendirildiğinde) için bağımsız bir risk faktörüdür ($p:0,002$). Bu durum ayrı ayrı sırasıyla Pre-diyabet ($p: 0,015$) ve Tip 2 DM ($p:0,001$) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında da geçerlidir.

Sonuç: Amilaz düzeyindeki azalma pankreas yağlanması ile ilişkilidir. Yaş, NAFPD gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca, NAFPD için hem Pre-diyabet hem de Tip 2 Diyabet yaştan bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur.



ABSTRACT

Background: Non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) is described as an excessive lipid deposition of the pancreas in the absence of alcohol consumption. The aim of this study was to determine the effect of amylase-lipase elevation on adipose tissue accumulation affecting pancreatic exocrine and endocrine functions and the possible relationship between pancreaticosteatosis and prediabetes and diabetes.

Methods: This is a retrospective, cross sectional study and consisted of 110 patients at total. Patients were divided into three groups as controls, prediabetics and type 2 diabetics. The attenuation measurement results of abdominal computed tomography (CT) of the pancreas were evaluated retrospectively. CT measurements and biochemical parameters were compared between study groups. One-way ANOVA test was used to evaluate the relationship between continuous variables and ANCOVA test was used for correction. Pearson correlation was made to evaluate the relationship between amylase elevation and NAFPD. A p value <0.05 and 95% confidential interval was considered statistically significant.

Results: Serum amylase was positively correlated with the mean HU value of the pancreas ($p: 0.043$). This situation; it was thought that the pancreas might be related to the impairment of exocrine functions. Age was an independent risk factor and correlated with NAFPD ($p: <0.001$). The presence of prediabetes and type 2 diabetes was correlated with a decrease of mean Hounsfield Unit (HU) value of pancreas ($p:0.002$). Age was found to be an independent risk factor and correlated with NAFPD ($p:<0.001$). Increased NAFPD percentage was observed in 71% of prediabetic and 67% of diabetic patients compared to the controls(%46) ($p:0.041$).

Conclusion: Reduction in amylase level is associated with Pancreatic Steatozsis. Age is an independent risk factor and correlated with NAFPD, ($p < 0.001$). Moreover, NAFPD independently correlated with both prediabetes and type 2 diabetes adjusted for age.



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzün en önemli sorunlarından birisi obezitenin dünya çapında yaygınlaşmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)'nün 2016 yılı verileri baz alınarak yaptığı değerlendirmede dünyada 1,9 milyar fazla kilolu ve 650 milyon obez yetişkin olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde de obezite sıklığı yetişkin, çocuk ve adolesanlarda giderek artan bir sorun olmaktadır[1]. Her yıl 3,4 milyonun üzerinde yetişkin aşırı kilo yüzünden, obezite ve komplikasyonları sebebiyle kaybedilmektedir. Obezitenin, özellikle yüksek bel çevresi ile ilişkili olduğu zaman, karaciğer (Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı –NAYKH), kalp, kaslar, böbrek ve pankreas gibi organlarda yağ birikimine sebep olmasına steatozis denilmektedir[2, 3]. Birçok kanıt NAYKH'in Metabolik Sendrom(MetS) 'un hem nedeni hem de sonucu olduğu hipotezini desteklemektedir. Son yıllarda da, birçok araştırma Obezite, MetS ve ilişkili hastalıkları anlamaya odaklanmıştır.

Uluslararası Diyabet Federasyonu, Metabolik Sendromun(MetS) bileşenlerini; abdominal obezite, hipertansiyon, insülin direnci ile ilişkili glukoz intoleransı veya Tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi ve koroner arter hastalığı olarak tanımlamıştır. Bu sendromu tanımlamak amacıyla Sendrom X, Polimetabolik Sendrom veya İnsülin Direnci Sendromu gibi isimlendirmeler de kullanılmaktadır. Metabolik sendromun etiyolojisini açıklayacak genetik, infeksiyöz veya çevresel bir faktör tanımlanmamıştır. Genetik yatkınlık olduğu düşünülse de sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme MetS ve ilişkili hastalıkların seyrinde önemli faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Metabolik sendrom; pro-inflamatuar sitokinler, pro-trombotik hadiselerin etkisiyle kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diabetes mellitus gelişiminde önemli bir faktördür[4, 5].

NAYKH ve obezitenin etkilerine yönelik önemli araştırmalar mevcutken, pankreatik yağ infiltrasyonun etkileri net olarak açıklanamamıştır[6, 7]. Pankreas yağlanması terimi pankreatik hücrelerde yağ depolanmasını tanımlamak için oluşturulmuştur.

Pankreas yağlanması ilk kez 1933 yılında tanımlanmış olmakla birlikte araştırmacılar bu konuya çok önem vermemişlerdir. Tip 2 Diyabetes mellitus, metabolik sendrom, pankreas kanseri, ciddi akut pankreatit etiyolojisinde Pankreas yağlanmasının rolünü destekleyen artmış kanıtlar bulunmaktadır.

Bu çalışmayla; amilaz-lipaz yüksekliğinin, pankreas ekzokrin ve endokrin fonksiyonlarını etkileyen adipoz doku birikimi üzerine olan etkisi ve Pankreas yağlanması ile pre-diyabet ve diyabet arasındaki olası ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. METABOLİK SENDROM

Tanım:

Metabolik sendrom; abdominal obezite, hipertansiyon, insülin direnci ile ilişkili glukoz intoleransı veya Tip 2 Diabetes Mellitus, dislipidemi ve koroner arter hastalığı bileşenlerinin oluşturduğu klinik bir antite olarak tanımlanmıştır. Bu sendromu tanımlamak amacıyla Sendrom X, Polimetabolik Sendrom veya İnsülin Direnci Sendromu gibi isimlendirmeler de kullanılmaktadır. Metabolik sendrom sedanter yaşam, yüksek kalorili diyet gibi faktörler nedeniyle giderek önem kazanan ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan bir klinik durumdur. Metabolik Sendrom; Kardiyovasküler Hastalık gelişme riskinin 2 ila 4 kat, Tip2 DM gelişme riskinin 5 kat, koroner arter hastalığı gelişme riskinin 3 ile 4 kat artmasına neden olmakla birlikte buna bağlı mortaliteyi 2 kat arttırmaktadır[5].

İlk kez 1988’de Gerald M. Reaven, çeşitli risk faktörlerinin bir arada bulunduğu dikkat çekmiş ve kalp-damar hastalıklarının oluşma riskini artıran bu birlikteliği sendrom X olarak tanımlamıştır[8].

Prevalans:

Metabolik sendrom sıklığı erişkinlerde ortalama %22 oranında bildirilmiştir. Prevalans yaş ile artmaktadır. 20-29 yaş grubunda %6.7, 60-69 yaş grubunda ise %43.5 oranında bildirilmiştir. TEKHARF çalışmasına göre, Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide Metabolik Sendrom vardır ve KAH geliştiren bireylerin % 53’ü aynı zamanda Metabolik Sendrom hastasıdır. Ülkemizde Metabolik Sendrom görülme sıklığı, erkeklerde %28, kadınlarda ise %40 oranındadır[9].

Patogenezi:

Metabolik Sendromun etiyopatogenezi açıklayabilecek genetik, infeksiyöz veya çevresel faktörler henüz tanımlanamamıştır. Ancak özellikle üç esas başlık altında patogenezi incelenebilmektedir; obezite, insülin direnci ve bağımsız risk faktörleri (immünolojik mekanizmalar, proinflatuar hadiseler ve vasküler, hepatik kökenli moleküller)[10].

Tanı Kriterleri:

Metabolik sendrom için birçok farklı tanı kriteri mevcuttur. Ancak en sık kullanılan tanı kriteri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) [5] Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) [6] Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III(NCEP ATP III) [7] Amerikan Klinik Endokrinolojistleri Derneği (AACE)[8] ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)[9] tarafından açıklanmıştır.

Metabolik Sendrom tanı kriterleri Tablo-1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

KLİNİK ÖLÇÜTLER	WHO (1998) [5]	EGIR (1999) [6]	ATPIII (2001) [7]	AACE (2003)[8]	IDF (2005)[9]
İnsulin Direnci	BGT, BAG, T2DM, veya İnsülin duyarlılığında azalmaya ek olarak aşağıdakilerden herhangi ikisi	Plazma insülin düzeyi >75 İlave olarak aşağıdakilerden herhangi ikisi	Yok, fakat aşağıdaki 5 parametrenin herhangi üçü	BGT veya BAG ilave olarak aşağıdaki klinik kararlardan herhangi birisi	Yok
Vücut Ağırlığı	Erkek : Bel-Kalça Oranı >0.90 ; Kadın : Bel-Kalça Oranı >0.85 veya VKI >30 kg/m ²	Erkek: Bel Çevresi ≥ 94 cm Kadın: Bel Çevresi ≥ 80 cm	Erkek: Bel Çevresi ≥ 102 cm Kadın: Bel Çevresi ≥ 88 cm	VKI ≥ 25 kg/m ²	Artmış Bel Çevresi (popülasyon spesifik) ilave olarak aşağılardan herhangi ikisi
Lipid Profili	Erkek: TG ≥ 150 mg/dL Ve/veya HDL-C <35 mg/dL Veya kadınlarda <39 mg/dL	TG ≥ 150 mg/dL Ve/veya HDL-C <39 mg/dL erkek veya kadında	Erkeklerde TG ≥ 150 mg/dL HDL-C <40 mg/dL veya kadınlarda <50 mg/dL	Erkeklerde TG ≥ 150 mg/dL ve HDL-C <40 mg/dL veya kadınlarda <50 mg/dL	Erkek: TG ≥ 150 mg/dL veya antihiperlipidem ik tedavi altında HDL-C <40 mg/dL veya kadınlarda <50 mg/dL
Kan Basıncı	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 140/90$ mmHg veya hipertansiyon tedavisi alanlar	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	Sistolik ≥ 130 mmHg veya diastolik ≥ 85 mm Hg veya hipertansiyon tedavisi alanlar
Glukoz	BGT, BAG veya T2DM	BGT veya BAG (fakat diyabetik olmayacak))	>110 mg/dL (diyabetlilerde)	BGT veya BAG (fakat diyabetik olmayacak)	≥ 100 mg/dL (diyabetiklerde)
Diğer	Mikroalbuminüri: Üriner atılım oranı > 20 mg/dk Veya Albümin kreatinin oranı >30 mg/gün			İnsülin direncinin diğer özellikleri	
VKI : Vucut kitle indeksi ; HDL-C: high density lipoprotein kolesterol (Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol); BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu; BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı; TG: Trigliserid ; T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus					

Metabolik Sendrom Bileşenleri:

1. İnsülin direnci, Hiperglisemi, Diyabet

İnsülin direnci ekzojen veya endojen insüline karşı biyolojik yanıtın bozulması olarak açıklanmaktadır. Diğer bir deyişle biyolojik yanıtın oluşması için insülin ihtiyacının arttığı ve dolayısıyla daha fazla insüline gereksinim duyulduğu bir durum olarak tanımlanabilir. İnsülin direnci Tip2 DM hastalarında olduğu gibi pre-diyabetik Metabolik Sendromlu hastalarda da gösterilmiştir[11]. Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel aktivite azlığı, obezite ve ileri yaş insülin direncinin gelişimine katkıda bulunan nedenlerindendir. İnsülin direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır.

İnsülin direncini belirlemek amacıyla en sık kullanılan yöntem HOMA formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşük olarak belirtilmektedir, 2.7'nin üzeri insülin direncini yansıtmaktadır.

2. Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyon zemininde genellikle insülin direnci bulunmaktadır. İnsülin direnci varlığında, periferik vazodilatasyon etkiye de direnç gelişmesiyle hipertansiyon oluştuğu varsayılmaktadır[12].

3. Kardiyovasküler hastalık

Yapılan çalışmalarda Metabolik Sendrom'un kardiyovasküler hastalık riski ve bu nedenlere bağlı mortalite riskini 1,5 katın üstünde artırdığı saptanmıştır[13]. Metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler risk oranının kadınlarda erkeklerden daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır[14].

4. Hiperlipidemi

Metabolik Sendrom; abdominal obezite ve insülin direnci etkisi ile oluşan dislipidemi, HDL kolesterol düşüklüğü ve TG yüksekliği ile karakterizedir. Hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına neden olmaktadır[15].

5. Obezite

Abdominal obezite, Metabolik Sendrom hastalarının bir bölümünde olmasa da insülin direncinin önemli bir göstergesi olarak tanımlanmıştır. Abdominal obezite; dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon ve buna bağlı olarak ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturmaktadır. Obez hastalar, Metabolik Sendrom açısından araştırılmalı ve bu hastalarda vücut kitle indeksi yerine bel çevresi arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçülmelidir[13, 16-18].

6. Diğer Klinik Tablolar

Metabolik Sendrom Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı(NAYKH), Polikistik Over Sendromu, endotel disfonksiyonu gibi klinik durumlara da sebep olmaktadır. Hiperürisemi, Gut ve hiperkoagülabilite artan sıklıkta bulunan durumlardır. Aynı zamanda demans ve bilişsel fonksiyon bozukluğu sıklığı bu hastalarda artmıştır[13].

2.2. NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Non-Alkolik Steatohepatit; Metabolik Sendromun karaciğer bulgusu olarak değerlendirilmektedir. İlk olarak yaklaşık 40 yıl önce Ludwig ve ark. histopatolojik olarak alkolik karaciğer hastalığı bulgularına benzer özellikler göstermesine karşın benzer bulguların alkol kullanmayan hastalarda da oluştuğunu saptamışlardır. Bununla ilişkili olarak Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) tanımı kullanılmaya başlanmıştır. İnsülin direnci ve serbest yağ asidi seviyesi yaygın ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile beraber NAYKH'nın patogenezinde de rol almaktadır[5, 19].

Tanım:

Alkol kullanmayan hastalarda oluşan karaciğer yağlanması Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım, kendi içerisinde bazı alt grupları içermektedir:

1. Steatoz (Non-alkolik karaciğer yağlanması): İltihabi infiltrasyon, hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu, Mallory cisimcikleri ve değişen derecelerde fibrozis gibi bulgular olmaksızın karaciğerde yağlanma olmasıdır. Buradaki esas patogenezin temelini insülin direnci ve hiperinsülineminin oluşturduğu kabul edilmektedir.
2. Nonalkolik steatohepatit (NASH): NASH'ın en belirgin histopatolojik bulgusu alkolik karaciğer hastalarında olduğu gibi hepatosellüler steatoz, balonlaşma dejenerasyonu, mikst akut veya kronik lobüler inflamasyon ve zon 3 perisinüzoidal fibrozisdir.

Yağ damlacıklarının morfoloji ve boyut gibi özellikleri, yağ birikiminin kronikleşme süreci hakkında bilgi verebilir. Mikrovezikuler yağlanma genellikle serbest yağ asitlerinin hepatosit mitokondriyal disfonksiyon sonucu (beta-oksidasyon defekti) oluşan kalıtsal veya kazanılmış hastalıklarda izlenebilmektedir aynı zamanda şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluklarıyla da birliktelik gösterir. Makrovezikuler yağlanma karaciğerde artmış yağ asitlerinin depolanması, yetersiz oksidasyon ve karaciğerden değişik formdaki yağların azalmış sekresyonu gibi patolojik durumlar sonucu oluşmaktadır.

Sıklık

NAYKH genellikle 40'lı ve 60'lı yaşlarda görülmesine rağmen obezitesi olan çocuklarda, adölesan çağlarda da görülme sıklığı artan sedanter yaşam ve düşük egzersiz düzeyinin etkisiyle giderek artmaktadır[20]. NAYKH hakkında yurtdışında yapılan birçok çalışmada NAYKH sıklığı yaklaşık %31 olarak saptanmıştır[21]. Alkol almayan, obezitesi olan insanlarda ise bu oran %76 düzeyine kadar yükselmektedir. Ülkemizde 2005 yılında METSAR araştırmasında da Metabolik Sendromluların %70-80'inde NAYKH tespit edilmiştir[22].

Patogenezi

NAYKH'nın başlangıcı trigliserid sentezi ile yıkımı (veya karaciğerden uzaklaştırılması) arasındaki dengesizlik neticesinde hepatositlerde lipid depolanması şeklindedir. NAYKH gelişim sürecinde aynı zamanda insülin

direnci, sitokin regülasyonundaki anormallikler, oksidatif stres, mitokondrial disfonksiyon gibi bir dizi faktörün olması karaciğer yağlanmasında tek ve basit bir patogenetik sürecin olmadığını göstermektedir[23].

Klinik ve Laboratuvar Bulguları

NASH çoğu zaman asemptomatiktir. Fizik muayene bulgusu sıklıkla hepatomegalidir. Siroza ilerlemiş hastalarda ek klinik bulgular saptanabilmektedir. Hastalığın tanısı ise daha çok laboratuvar bulgularına dayanmaktadır. Karaciğer yağlanması bulunan hastaların rutin karaciğer fonksiyon testleri tamamen normal olabildiği gibi bir bölümünde ise değişik düzeyde karaciğer fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir. Hastalığın en sık rastlanılan laboratuvar bulgusu, normalin 3 katı kadar yükselebilen ALT, AST düzeyidir. Sirotik olmayan hastalarda alkolik karaciğer hastalığından farklı olarak ALT düzeyi AST düzeyinden daha fazladır. Semptomu olmayan hastalarda rastlantısal saptanan transaminaz yüksekliklerinde karaciğer yağlanması akla gelmelidir. Diğer laboratuvar testlerinden GGT, ALP karaciğer yağlanması olan hastalarda normal üst sınırın üzerindedir. Karaciğerin sentez fonksiyonunu gösteren albümin, protrombin zamanı gibi parametreler ise ileri evre karaciğer hastalığına kadar geçen sürede normal bir düzeyde seyreder. Biyokimyasal bulgular metabolik, infeksiyöz nedenlere bağlı gelişen karaciğer hastalıklarından farklı değildir. Karaciğer yağlanması saptanan hastalar karaciğer hastalığının laboratuvar bulguları yönünden araştırılırken aynı zamanda beraberinde olabilecek metabolik bozukluklar açısından da irdelenmelidir. Hastalarda insülin direnci açısından açlık kan şekeri ve açlık insülin düzeyi tespit edilerek HOMA indeksinin belirlenmesi faydalı bir yöntemdir. Bu yöntemde İnsülin Direnci= $\text{Açlık kan glukozu (mg/dL)} \times \text{Açlık insülini (}\mu\text{U/mL)} / 405(\text{Sabit Değer})$ formülü ile hesaplanır. Bu değer $>2,7$ saptanması insülin direnci ve karaciğer yağlanmasını destekler[24]. Bu hastalarda ANA ve ASMA pozitifliği görülebilir ve otoimmün zeminde gelişen karaciğer hastalıklarına yönlendirmesi nedeniyle yanıltıcı olabilmektedir[25]. NAYKH, obezite ve HCV enfeksiyonu birlikteliği, karaciğer hastalığının daha agresif seyretmesine neden olmaktadır[26]. Demir ve Ferritin düzeylerinin NAYKH olgularında yüksek olduğuna dair yayınlar

bulunmakla birlikte ülkemizde yapılan bir çalışmada parankimal demir birikimin sınırlı düzeyde olduğu görülmüştür[27, 28].

NAYKH’da yapılması gereken biyokimyasal incelemeler Tablo-2’de özetlenmiştir.

Tablo 2: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında laboratuvar incelemeleri

Karaciğer hastalığının araştırılması için gereken incelemeler	Metabolik bozuklukların araştırılması ve ayırıcı tanı için gereken incelemeler
• ALT / AST • Alkalen fosfataz • GGT • Bilirubin • Albumin / Globulin • PT	• Glikoz • Kolesterol (HDL,LDL) • Trigliserid • OGTT • Açlık insülin düzeyi • Tiroid testleri (T3,T4,TSH) • Demir, Demir bağlama, Ferritin • Seruloplazmin • Hepatit serolojisi (HBsAg, Anti HBc, Anti HCV) • Otoantikörler • Diğer

Ayırıcı tanıda yararlanılacak testlerden hepatit serolojisi tüm hastalarda bakılmalı; Otoimmün Hepatit, Hemokromatozis gibi hastalıklar ise klinik ve biyokimyasal bulguların bu hastalıkları düşündürdüğü durumlarda istenmelidir. Spesifik semptom ve laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle hastalığın tanısında radyolojik incelemelerin önemi artmaktadır. Karaciğer yağlanmalarının son yıllarda yaygın olarak araştırılmasında görüntüleme yöntemlerinin sağladığı tanı kolaylıklarının katkısının çok fazla olduğu düşünülmektedir. Buna rağmen USG, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonansın (MR) yağlı karaciğer hastalığındaki tanı değeri daha çok yağlanmanın saptanması ile sınırlıdır. Bu

incelemelerle yağlı karaciğer hastalığının değişik formları için ayırıcı tanı yapılamamaktadır. Radyolojik değerlendirmelerden ultrasonografik incelemede hepatosteatoz ve karaciğer ekojenitesinin arttığı görülür. Ultrasonografi sadece yağlanmanın saptanmasına değil aynı zamanda derecelendirilmesine de katkı sağlar. Ayrıca posterior akustik gölgelenmede zayıflama, damarsal yapıların duvar ekolarındaki silinme gibi ek bulgular da bu tanıya yardımcı olması açısından önemlidir[29]. Her ne kadar USG karaciğer yağlanması için sıklıkla tercih edilen bir radyolojik görüntüleme yöntemi olsa da karaciğer yağlanmasını göstermede BT ve MR, USG'ye göre daha üstün yöntemlerdir.

Tanı

NAYKH kesin tanısı klinik, histopatolojik veriler ve görüntüleme yöntemleri ile konulmaktadır. Hastanın öyküsü, fizik muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri ve radyolojik bulguları karaciğer hastalığının diğer nedenlerini ekarte etmek amacıyla değerlendirilmelidir. Hastanın öyküsünde kullanmış olduğu ilaçlar, alkol alımı, geçirilmiş hastalıklar gibi hepatosteatozise yol açabilecek etiyolojik nedenler sorgulanmalıdır. Laboratuvar testleri olarak Tablo-1'de gösterilen tetkikler istenmeli aynı zamanda görüntüleme yöntemleri ile tanı desteklenmelidir. Ancak karakteristik bulguların yokluğunda NAYKH tanısı dışlanamaz. Mevcut karaciğer yağlanmasının NAYKH'na bağlı olduğunun gösterilebilmesi için alkolik karaciğer hastalığının dışlanması gerekmektedir. Klinik ve histolojik verilerde her iki durumda da benzer bulgular görüldüğü için hastalarda günlük en az 20-40 gr alkol tüketiminin olup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır[30].

Tedavi

NAYKH'nın etkin tedavisi henüz bulunmamıştır. Bu hastaların tedavisinde fiziksel egzersiz düzeyinin artırılması, yüksek kalorili yiyeceklerden kaçınılması ve kilo kaybı gibi yaşam tarzı değişiklikleri, insülin direncini azaltıp etkisini artıran oral antidiyabetik ajanlar ve yağ metabolizmasını düzenleyen antihiperlipidemik ajanlar gibi metabolik bozuklukların kontrolünü sağlayan medikal tedavi yöntemleri, yağlanmanın nedenini oluşturan ilaç ve toksinlerin

uzaklaştırılması, bariyatrik cerrahi ve son olarak da karaciğer transplantasyonu gibi birçok tedavi yöntemi kullanılmaktadır. Birkaç çalışmada diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliklerinin karaciğer yağlanması olan hastalarda biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik bozuklukları düzettiği saptanmıştır[31-34]. Ayrıca yine yapılan çalışmalarda, mide ve pankreatik lipazın reversibl bir inhibitörü olan orlistat ile kilo kaybı sağlanan hastalarda laboratuvar test sonuçları, yağlanma ve fibroziste iyileşmenin olduğu gösterilmiştir[35]. Bariyatrik Cerrahi yöntemleri gibi kilo verdirici cerrahi yöntemler; NAYKH'na ek olarak diğer metabolik parametrelerinde düzelmesine katkı sağlamaktadır. Ayrıca karaciğer inflamasyon ve fibrozisine bağlı olarak oluşan karaciğer histolojik anormalliklerinin düzelmesini sağlamaktadır. Morbid Obezitesi (VKI >40) olan ya da OSAS (Obstruktif Uyku Apne Sendromu) gibi komorbid hastalıkların varlığında VKI >35 olan hastalarda Bariyatrik Cerrahi tercih edilen bir tedavi seçeneğidir[36-40]. Ancak dikkat edilmesi gereken bir nokta; cerrahi tedavi uygulanan morbid obez hastalarda operasyon sonrası hızlı kilo kaybı nedeniyle[41], steatohepatit ve fibrozis şiddetlenebilir, bu yüzden hastalarda kilo kaybı ve karaciğer biyokimyasal testleri kilo verme sürecinde dikkatle takip edilmelidir.

2.3. PANKREAS YAĞLANMASI

Pankreas yağlanması, karaciğer yağlanmasına benzer şekilde lipid depozitlerinin pankreas dokusunda birikerek inflamasyon oluşturduğu histopatolojik bir durum olarak tanımlanır. Özellikle obezite ile ilişkili olarak visseral dokularda yağ birikimi, pankreas parankimine ek olarak karaciğer, kalp, böbrek, çizgili kaslar gibi birçok organda olabilmektedir[42, 43]. Bu konuda ilk çalışmalar 1920 yılında Schaefer tarafından pankreas ağırlığı ile vücut ağırlığı arasında doğru orantı olduğunu saptamasıyla başlamıştır[44]. 1933 yılında ise Ogilvie ve ark. tarafından yapılan araştırmada kadavralarda Pankreas yağlanması sıklığı araştırılmış ve normal kilolu olanlarda %9, obez olanlarda ise %17 olarak saptanmıştır[45]. Bu tarihten sonra 1960 ve 70'li yıllarda Pankreas yağlanmasının Tip 2 DM ve obezite gibi insülin direnci ile giden durumlar ile ilişkisinin olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır[46, 47]. 1920 den günümüze kadar Pankreas

yağlanması için Non-Alkolik Yağlı Pankreas, Pankreas Lipomatozis, Pankreatosteatozis, Yağlı Pankreas gibi tanımlamalar yapılmıştır[46, 48-52]. Pankreas yağlanması klinik önemi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans (MR) görüntülemelerinin sıklıkla kullanılmaya başlanmasının ardından obezite ile Pankreas yağlanması arasındaki ilişki daha net bir şekilde anlaşılmıştır[50].

Prevalans

Pankreas yağlanması insidansı hakkında yeterli düzeyde veri bulunmamakla birlikte Asya popülasyonundaki prevalansı belirlemek amacıyla yapılan birkaç çalışma mevcuttur. Bu veriler ışığında tahmini olarak Pankreas yağlanması insidansı yüzde 16-35 arasında değişmektedir[53, 54].

Etiyoloji, Patogenez ve Klinik

Obezite ve Tip2 DM gibi durumlarda serbest yağ asitlerinin pankreas dokusuna birikmesi ile pankreas parankimi ve adacık hücrelerinde trigliserid miktarı artar[55]. Bu yağ infiltrasyonu oksidatif strese bağlı inflamasyon nedeniyle organ disfonksiyonuna yol açar. Yağlanmanın en önemli etiyolojik faktörlerinden birisi obezitedir. İnsülin direnci etkisiyle bir çok organda yağ depolanmasına sebep olmaktadır [55-60]. Pankreas yağlanmasının klinik olarak tespit edilmiş belirgin bir bulgu veya semptomu yoktur. Ayrıca yaşlanmayla birlikte pankreas yağlanma sıklığının arttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [50, 61].

Pankreas yağlanması nedenleri Tablo-3’de verilmiştir (Tablo-3) [62].

Tablo 3: Pankreas yağlanması Nedenleri

• Obezite
• İleri yaş
• Malnutrisyon
• Konjenital Anomaliler ▪ Kistik fibrozis ▪ Schwachman-Diamond Sendromu ▪ Johanson-Blizzard Sendromu ▪ Heterozigot Karboksil Ester Lipaz Mutasyonu
• Aşırı demir yükü ▪ Hemokromatozis ▪ Beta Talasemi Majör (aşırı kan transfüzyonu)
• İlaçlar ▪ Steroid ▪ Gempitabin ▪ Rosiglitazon
• Virüsler ▪ Reovirüsler ▪ Hepatit B ▪ HIV

Pankreas yağlanması obezite, tip 2 DM, Metabolik Sendrom, NAYKH, NASH gibi hastalıklar ile bağlantılı olduğu birçok çalışma ile ortaya konulmuş fakat obezite dışındaki hastalıklarla neden-sonuç ilişkisi kurulamamıştır. Aynı zamanda klinik belirti ve bulgularına dair net veriler yoktur [42, 54, 63]. Pankreas yağlanması pankreas dokusunda lipid birikimi nedeniyle beta hücre fonksiyonlarını olumsuz etkilediği için tip 2 DM gelişmesinde risk oluşturmaktadır [63]. Diğer bir hipotez de pankreas parankiminde biriken adipositlerin beta hücreleri üzerinde negatif parakrin etkisi oluşturmıştır [62]. Yine Ou ve ark. 7464 kişi ile yaptıkları bir çalışmada prediyabet ve diyabet ile Pankreas yağlanması ilişkili olduğunu saptamışlardır [64]. Yine aynı şekilde

2014 yılında Wang ve ark.'da 8097 kişi ile yaptıkları çalışmada Pankreas yağlanması Tip 2 DM ile ilişkisini saptamışlardır [65]. Buna karşın 2007 yılında Saisho ve ark., 2011 yılında ise Van der Zijle ve ark., 2015 yılında Kühn ve ark. Pankreas yağlanması ile diyabet gelişimi arasında bir ilişki olmadığını yaptıkları çalışmalarla ortaya koymuşlardır [61, 66-68]. Yamazaki ve ark.'nın yaptığı çalışmada Pankreas yağlanması Tip 2 DM etiyolojisinde yer almadığı ancak her iki durumun da obezitenin birer sonucu olduğu saptanmıştır. Metabolik Sendrom ve NAYKH, Pankreas yağlanmasına sık olarak eşlik eden durumlardandır[42, 54, 69, 70]. Patel ve ark.'nın yaptığı çalışmada, karaciğer biyopsisi ile tanı alan NAYKH'larının hepatosteatoz derecesinin Pankreas yağlanması şiddeti ile bağlantılı olduğu saptanmıştır[71]. Bir diğer önemli konu olan metabolik sendrom ile Pankreas yağlanması arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada Lee ve ark. metabolik sendromlu hastaların %76.9'unda Pankreas yağlanması olduğunu saptamışlardır[69].

Pankreas yağlanmasının; Akut Pankreatit, Kronik Pankreatit ve Pankreas Kanseri için risk faktörü oluşturduğu ayrıca pankreas cerrahisi sonrası pankreatik fistül gelişim riskini arttırdığı şeklinde birkaç çalışma olsa da bu konudaki bilgiler yeterli düzeyde değildir[62, 69].

Tanı

Pankreas yağlanması kesin tanısı için histopatolojik veriler ve görüntüleme yöntemleri gerekmektedir. Spesifik bir tanı belirteci bulunmamaktadır. Pankreas yağlanmasını göstermede en sık olarak Ultrasonografi(USG) kullanılmaktadır. USG ile pankreastaki yağlanma değerlendirilirken böbrek parankimi referans olarak alınır. Böbrekten daha yüksek pankreas ekojenitesi(hiperekojenite) yağlanma olarak değerlendirilir[72-74]. USG ile intraabdominal gaz gölgesi, pankreasın retroperitoneal bir organ olmasından dolayı lokalizasyonundan kaynaklı güçlükler ve obez hastalar nedeniyle Pankreas yağlanmasının saptanmasında güçlükler ortaya çıkabilmektedir[74]. Yine Pankreas yağlanmasında NAYKH'nda olduğu gibi BT'de yağlanmayı belirlemede USG'ye göre daha doğru bilgiler alınabilmektedir.

Pankreas yağlanması yağ doku ile eşit yoğunlukta ve hipodens olarak görülür[75]. Yağlanma düzeyi Hounsfield Unit (HU) kullanılarak saptanır. Ancak Pankreas yağlanması için belirlenmiş bir HU cut-off değeri olmadığı için dalak ile birlikte karşılaştırma yapılarak değerlendirilir. Dalak parankimine göre negatif bir HU değeri Pankreas yağlanması olarak değerlendirilir[76-79].

Pankreas yağlanmasını belirlemede görüntüleme yöntemleri arasında MR de bulunmaktadır[73, 80]. Kim ve ark. ERCP yöntemi ile Pankreas yağlanmasının pankreas kanserini anımsatacak düzeyde kanal tıkanıklığı ile seyredebileceğini saptamışlardır[81].

Pankreas yağlanmasının tanısında altın standart tanı yöntemi histopatolojik incelemedir ancak invaziv ve pankreasın lokalizasyonundan kaynaklı sebeplerden dolayı uygulanması kolay bir yöntem olmadığı için radyolojik non-invaziv görüntüleme yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntemler içerisinde de BT, görüntülemeye ulaşılması ve uygulaması daha kolay olduğu için en sık tercih edilen yöntem olmaktadır[82, 83].

Tedavi

Pankreas yağlanmasının tedavisinin klinik yararı ve henüz kanıtlanmış tedavisi bulunmamaktadır. Ancak NAYKH gibi etiyolojisinde obezite ve insülin direnci gibi faktörler yer aldığı düşünüldüğü için tedavi sebebe yönelik altta yatan metabolik durumun düzeltilmesini gerektirmektedir. Bunlar arasında egzersiz düzeyinin artırılması, yüksek kalorili diyetten kaçınılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri vardır.

3. MATERYAL - METOD

3.1. HASTA POPULASYONU

Çalışmaya Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları Kliniğine 01/01/2016-01/01/2017 tarihleri arasında başvuran ve herhangi bir nedenle Batın Tomografisi çekilmiş hastalar retrospektif incelenerek alındı. Hastaların biyokimyasal parametreleri ile beraber Abdominal Bilgisayarlı Tomografilerinin radyolojik değerlendirilmesinde; hastalarda, Non-Alkolik Karaciğer Yağlanması ve Pankreas yağlanması olup olmadığı incelendi. Bu çalışma retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Akut Batın tablosu, Son Dönem Böbrek Yetersizliği, Karaciğer Sirozu, Sepsis, Malignite ve Nöropsikiyatrik hastalığı olan hastalar çalışma haricinde bırakıldı. Çalışmaya toplamda 110 hasta alındı. Biyokimyasal parametre olarak Açlık Kan Şekeri (AKŞ), Üre, Kreatinin, Alanin Aminotransferaz(ALT), Aspartat Aminotransferaz(AST), Laktat Dehidrogenaz (LDH), Alkalen Fosfataz (ALP), Gama-Glutamil Transferaz (GGT), Amilaz, Lipaz, HbA1c, Total Protein, Albumin, C-reaktif Protein(CRP), Total Kolesterol, Trigliserid, HDL-Kolesterol(HDL-Kol), LDL-Kolesterol(LDL-Kol), Sodyum(Na), Potasyum(K), Kalsiyum(Ca), Sedimentasyon, CA 19-9 parametrelerine Abbott Architect Analyzer System (IL, USA) cihazı kullanılarak bakıldı. Pre-diyabetik hasta grubu; plazma glukoz düzeyinin normalden yüksek olduğu, fakat diyabet tanı sınırlarına ulaşmadığı durumlar olarak, Diyabetik grup; diyabet tanı kriterlerini karşılayan hastalar olarak ve kontrol grubu ise Prediyabetik-Diyabetik tanı kriterlerini karşılamayan hastalar olarak belirlenmiştir.

2.2. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ

BT (Bilgisayarlı Tomografi) çekimlerinin tamamı 64-dedektörlü Philips marka BT cihazı ile yapıldı (Brilliance; Philips Medikal Sistemleri, Cleveland, Ohio). Tüm çekimler rutin intravenöz kontrastlı Batın BT protokolüne göre yapıldı. (Aksiyel kontrastsız üst batın ve 60. saniye portal venöz fazda alınan tüm batın kontrastlı BT).

Çekim parametreleri; tüp voltajı, 120 kVp; tüp akımı 20 mAs; pitch, 0.671; rotasyon süresi, 0.5 s; kolimasyon, 64x0.625 mm; kesit kalınlığı, 5mm; rekonstrüksiyon aralığı, 4mm şeklindeydi.

Görüntüler >5 yıllık deneyimi olan uzman radyolog tarafından INFINITT PACS versiyon 3.0.11.4 (INFINITT Healthcare Co., Ltd., Korea) kullanılarak prekontrast aksiyel kesitler üzerinde yapıldı.

Karaciğer, dalak ve pankreasın yağlı infiltrasyonu (steatosis) HU (Hounsfield Unit) ile ölçülen atenüasyon değeri ile belirlendi. Atenüasyon ölçümleri 0.5 cm² eliptik ROI kullanılarak yapıldı. Karaciğer atenüasyonu sırasıyla sağ, sol ve kaudat loblardan yapılan ölçümlerin ortalaması, dalak atenüasyonu ise dalağın üst, orta ve alt bölümlerinden yapılan üç ölçümün ortalaması alınarak belirlendi. Ölçümler yapılırken kitle, kist, kalsifikasyon gibi ölçümü etkileyebilecek oluşumların ROI içine alınmamasına özen gösterildi. Pankreasa ait atenüasyon ölçümlerinde ise baş, gövde ve kuyruk bölgelerinin atenüasyonları önce ayrı ayrı yapılarak kaydedildi, ardından bu üç ölçümün ortalaması alınarak pankreasın atenüasyon değeri ayrı olarak kaydedildi. Pankreas atenüasyon ölçümleri yapılırken pankreatik vasküler yapıların dahil edilmemesine dikkat edildi. Ayrıca parsiyel volüm etkisine neden olmaması için periferik sınır alanlardan ölçüm yapılmamasına özen gösterildi. Karaciğer-Dalak atenüasyon farkının 10 HU ve daha fazla olması durumunda karaciğerde steatoz var olarak kabul edildi. Pankreatik Yağlanma varlığı ise dalak referans alınarak Pankreas-Dalak atenüasyon farkının negatif HU değerlerinde olmasına göre belirlendi. NAFLD tanısı koymak için bir cut-off değeri, çalışmamızda kontrol grubunun Pankreas-Dalak atenüasyon farkı HU medyan değerine göre hesaplandı (Medyan: -4.00 HU).

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for Social Scienses) for Windows 16.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler de yüzde olarak ifade

edildi. Dağılımları Kolmogorow-Smirnow testi ile değerlendirildi. 2 grup karşılaştırmak için normal dağılım olan sayısal verileri student t test değerlendirildi. Eğer dağılım normal değilse sayısal veriler için ikili karşılaştırmalarda Mann Withney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin ikiden çok grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında One Way Anova, sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile yapıldı. Alt grup analizleri parametrik testte Bonferroni düzeltmesine göre yorumlandı. Kategorik değişkenler Ki Kare testi ile değerlendirildi. İki sayısal veriyi karşılaştırmak için Pearson-Spearman Korelasyon testi kullanıldı. HU değeri değişiminde görülen değişimler incelenirken yaş ve çalışma grubu etkileri için iki yönlü ANCOVA testi ile düzeltme uygulandı. $p < 0,05$ veya %95 güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız; Kontrol grubu 39 hasta, Pre-diyabetik grup 43 hasta ve Tip 2 Diyabetik grup ise 28 hasta olmak üzere toplam 110 hastadan oluşmaktadır. Çalışma gruplarının genel özellikleri ve biyokimyasal parametreleri Tablo-4'de gösterilmiştir. Kontrol grubunun yaş ortalaması 55.28 ± 14.19 , pre-diyabetik grubun 63.88 ± 14.97 , Tip 2 Diyabetik grubun ise 65.18 ± 11.02 olarak saptanmış olup istatistiksel p değeri (0,005) anlamlı bulunmuştur. Ortalama AKŞ ve HbA1c sırasıyla; kontrol grubunda 91.08 ± 6.57 ve 5.44 ± 0.23 , pre-diyabetik hasta grubunda 106.44 ± 14.36 ve 5.88 ± 0.19 , Tip 2 Diyabetik grupta ise 140.46 ± 66.14 ve 7.19 ± 1.34 olarak saptanmıştır (p: <0.001 ve <0.001). Ortalama HDL kolesterol 50.33 ± 11.54 , kontrol grubunda 45.95 ± 11.33 , diyabetiklerde ise 42.50 ± 13.87 olarak saptanmıştır (p: 0.035). Diğer biyokimyasal parametreler istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir.

Tablo 4: Hastaların Genel Özellikleri ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Kontrol (n:39)	Pre-diyabetik (n:43)	Type 2 Diabetik (n:28)	p
<i>Yaş</i>	55.28 ± 14.19	63.88 ± 14.97	65.18 ± 11.02	0.005
<i>AKŞ (mg/dL)</i>	91.08 ± 6.57	106.44 ± 14.36	140.46 ± 66.14	<0.001
<i>HbA1c (%)</i>	5.44 ± 0.23	5.88 ± 0.19	7.19 ± 1.34	<0.001
<i>ALT (mg/dL)</i>	23.21 ± 13.90	36.02 ± 69.66	22.32 ± 10.42	0.32
<i>AST (mg/dL)</i>	23.59 ± 5.87	33.05 ± 50.29	21.21 ± 6.74	0.23
<i>Amilaz (U/L)</i>	86.05 ± 50.28	76.43 ± 23.94	78.99 ± 47.93	0.56
<i>Lipaz (U/L)</i>	34.39 ± 42.08	24.50 ± 17.21	44.31 ± 59.04	0.18
<i>GGT (U/L)</i>	26.81 ± 14.11	66.93 ± 180.49	33.13 ± 20.69	0.24
<i>ALP (U/L)</i>	80.11 ± 19.74	90.02 ± 46.60	96.48 ± 39.88	0.20
<i>Total kolesterol (mg/dL)</i>	210.68 ± 45.80	196.74 ± 47.57	184.93 ± 41.67	0.076
<i>HDL kolesterol (mg/dL)</i>	50.33 ± 11.54	45.95 ± 11.33	42.50 ± 13.87	0.035
<i>LDL kolesterol (mg/dL)</i>	132.68 ± 36.83	119.79 ± 40.71	112.42 ± 37.55	0.08
<i>Trigliserid (mg/dL)</i>	138.45 ± 62.67	163.90 ± 87.76	151.29 ± 70.48	0.32
<i>LDH (U/L)</i>	185.66 ± 29.47	188.12 ± 34.00	182.00 ± 48.86	0.79
<i>CA-19.9 (U/mL)</i>	21.16 ± 49.45	13.38 ± 13.20	13.08 ± 14.24	0.44
<i>Albumin (g/dL)</i>	4.33 ± 0.36	4.22 ± 0.32	4.10 ± 0.47	0.06
<i>CRP (mg/L)</i>	5.79 ± 10.45	27.84 ± 65.75	24.96 ± 35.44	0.07
<i>Hipertansif hastalar (n,%)</i>	10/39, 25%	12/43, 27%	9/28, 32%	0.56

(AKŞ: Açlık Kan Şekeri , HbA1c: glikozile hemoglobin, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, GGT: gamma glutamil transferaz, ALP: alkalın fosfat, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, LDH: laktat dehidrogenaz, CA-19.9: kanser antijeni, CRP: c reaktif protein)

Tablo-5'de çalışma hastalarının Abdominal Bilgisayarlı Tomografi incelemesi ile karaciğer, pankreas ve dalak arasındaki yağlanma dereceleri ölçüldü. Pankreas ve dalak arasında pankreatik atenuasyon ve negatif HU değerinde azalma, Pankreas yağlanması açısından önemli bulgular olarak saptandı. Pre-diyabetik ve Tip 2 Diyabetik hastalarda pankreas kaput, korpus, kauda ve ortalama HU değerlerinin anlamlı olarak azaldığı saptandı (sırasıyla p: <0.001, <0.001, 0.001, <0.001). Gruplar arasında pankreas ve dalak arasındaki ortalama HU atenuasyon farkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuçlarla birlikte hem pre-diyabetik hem de diyabetik hastalarda pankreas yağ birikiminin kontrol grubuna göre anlamlı oranda artmış olduğu görüldü (p: 0.041).

Tablo 5: Karaciğerdeki BT Atenuasyon Ölçümlerinin, Pankreas ve Dalak Bölümlerinin Hasta Grupları Arasında Karşılaştırılması.

	Kontrol (n:39)	Pre-diyabetik (n:43)	Tip 2 Diabetik (n:28)	p
<i>Karaciğer (HU)</i>	55.37 ± 8.93	53.15 ± 7.63	50.21 ± 10.75	0.072
<i>Kaput Pankreas (HU)</i>	44.03 ± 5.96	35.72 ± 12.82	31.96 ± 14.50	<0.001
<i>Korpus Pankreas (HU)</i>	43.59 ± 7.17	35.00 ± 12.29	30.61 ± 14.61	<0.001
<i>Kauda Pankreas (HU)</i>	41.69 ± 7.68	34.51 ± 12.28	31.50 ± 13.28	0.001
<i>Pankreas Ortalama HU</i>	43.09 ± 6.19	35.05 ± 11.85	31.34 ± 13.72	<0.001
<i>Dalak (HU)</i>	48.69 ± 4.50	47.05 ± 5.57	45.39 ± 6.22	0.05
<i>Kaput P-D farkı (HU)</i>	-4.66 ± 7.19	-11.32 ± 12.01	-13.42 ± 16.94	0.008
<i>Korpus P-D farkı (HU)</i>	-5.10 ± 8.21	-12.04 ± 12.47	-14.78 ± 16.78	0.005
<i>Kauda P-D farkı (HU)</i>	-7.00 ± 8.03	-12.53 ± 12.15	-13.89 ± 15.05	0.035
<i>Ortalama P-D farkı (HU)</i>	-5.60 ± 7.14	-11.98 ± 11.58	-14.04 ± 15.91	0.008
<i>Pankreas yağlanması (n,%)</i>	18/39, 46%	31/43, 72%	19/28, 67%	0.041

(HU: Hounsfield unitesi, P-D farkı: Pankreas ve dalak arasındaki HU farkı)

Pankreasın kaput, korpus, kauda ve ortalama HU değerleri Tablo-6'de gösterildiği gibi yaş in (p: <0.001, <0.001, <0.001, <0.001), AKş in (p: 0.002, 0.001, 0.004, 0.001) ve HbA1c in (p:<0.001, <0.001,<0.001, <0.001) olarak saptanmıştır. Serum amilaz değerinin pankreas korpus (p: 0.048), kauda(p: 0.036) ve ortalama HU(p = 0.043) değeri ile korele olduğu görüldü. Ortalama HDL kolesterol ve trigliserit seviyelerinin sadece karaciğerin atenuasyon HU değeri ile korele olduğu görüldü.

Tablo 6: Abdominal Organların BT Atenuasyon lm Sonuçları ile Pankreas yağlanması ile İlişkili Faktörler Arasındaki Korelasyon

		Yaş	AKş	HbA1c	Amilaz	Trigliserid	HDL	LDL
Karaciğer (HU)	<i>r</i>	0.039	-0.221	-0.28	-0.10	-0.278	0.201	0.219
	<i>p</i>	0.682	0.02	0.004	0.297	0.004	0.037	0.023
Kaput Pankreas (HU)	<i>r</i>	-0.363	-0.295	-0.464	0.167	-0.02	0.121	0.058
	<i>p</i>	<0.001	0.002	<0.001	0.082	0.839	0.212	0.55
Korpus Pankreas (HU)	<i>r</i>	-0.390	-0.304	-0.498	0.189	-0.049	0.125	0.044
	<i>p</i>	<0.001	0.001	<0.001	0.048	0.612	0.198	0.655
Kauda Pankreas (HU)	<i>r</i>	-0.420	-0.274	-0.464	0.20	-0.035	0.068	0.044
	<i>p</i>	<0.001	0.004	<0.001	0.036	0.72	0.486	0.65
Pankreas Ortalama HU	<i>r</i>	-0.408	-0.304	-0.496	0.194	-0.036	0.11	0.051
	<i>p</i>	<0.001	0.001	<0.001	0.043	0.711	0.259	0.602
Kaput P-D farkı (HU)	<i>r</i>	-0.341	-0.156	-0.347	0.125	0.052	0.041	-0.009
	<i>p</i>	<0.001	0.103	<0.001	0.195	0.593	0.672	0.927
Korpus P-D farkı (HU)	<i>r</i>	-0.361	-0.164	-0.375	0.144	0.021	0.045	-0.022
	<i>p</i>	<0.001	0.087	<0.001	0.133	0.827	0.642	0.823
Kauda P-D farkı (HU)	<i>r</i>	-0.398	-0.131	-0.345	0.156	0.04	-0.015	-0.025
	<i>p</i>	<0.001	0.174	<0.001	0.103	0.679	0.881	0.794
Ortalama P-D farkı (HU)	<i>r</i>	-0.382	-0.157	-0.37	0.148	0.039	0.026	-0.019
	<i>p</i>	<0.001	0.102	<0.001	0.124	0.686	0.793	0.842

(HU: Hounsfield unitesi, P-D farkı: Pankreas ve dalak arasındaki HU farkı, AKş: Açlık Kan şekeri , HbA1c: glikozile hemoglobin, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein)

ANCOVA kovaryans analizi yaş için ayarlandı. Pre-diyabet ve Tip 2 Diyabetin, ortalama HU pankreas değeri üzerine etkisini ortaya koymak için yapıldı. Pre-diyabet ve Tip 2 Diyabet varlığının Tablo-7a'da gösterildiği gibi ortalama HU pankreas değerinin azalması ile korele olduğu görüldü (p: 0.002). ANCOVA kontrast (K matriks) analizi ile hem pre-diyabetin (p: 0.015,% 95 CI: -1.117 ve -10.483) hem de Tip 2 Diyabetin (p: 0.001,% 95 CI: -3.987 ve -14.431) pankreas yağ içeriğinin artması (ortalama HU değişimi) üzerine birbirlerinden bağımsız bir şekilde etkili oldukları saptandı (Tablo-7b).

Tablo 7a: Yaştan Arındırılmış Hasta Gruplarının Pankreasın Ortalama HU Değerindeki Azalma ANCOVA Kovaryans Analizi ile Değerlendirmesi

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	P
<i>Corrected Model</i>	3838.799 ^a	3	1279.600	12.204	<0.001
<i>Intercept</i>	13996.312	1	13996.312	133.492	<0.001
<i>Yaş</i>	1335.012	1	1335.012	12.733	0.001
<i>Çalışma grupları</i>	1353.861	2	676.930	6.456	0.002
<i>Error</i>	11113.854	106	104.848		
<i>Total</i>	165224.621	110			
<i>Corrected Total</i>	14952.653	109			

a. R Squared = 0.257 (Adjusted R Squared = 0.236)

Tablo 7b: Çalışma Grupları Arasında Kontrast Sonuçları (Pre-diyabetik İle Kontrol Grubu Ve Tip 2 Diyabetik Ve Kontrol Grubu Arasında).

Contrast Results (K Matrix)			
Çalışma grupları Simple Contrast ^a			Bağımlı Değişken
			Ortalama pankreas HU
Level 2 vs. Level 1	Contrast Estimate		-5.830
	Hypothesized Value		0
	Difference (Estimate - Hypothesized)		-5.830
	Standard Error		2.347
	P value		0.015
	95% Confidence Interval for Difference	Lower Bound	-10.483
		Upper Bound	-1.177
Level 3 vs. Level 1	Contrast Estimate		-9.209
	Hypothesized Value		0
	Difference (Estimate - Hypothesized)		-9.209
	Standard Error		2.634
	P value		0.001
	95% Confidence Interval for Difference	Lower Bound	-14.431
		Upper Bound	-3.987
a. Reference category = 1			

5. TARTIŞMA

Pre-diyabet ve diyabet aterosklerozun yanı sıra özellikle pankreas ve karaciğerde visseral adipoz doku birikimi ile ilişkilidir. Pankreas yağlanması, basit yağ depolanması ve inflamasyonundan, pankreatik fibrozisin gelişimine kadar değişmektedir. Pankreas yağlanması, Tip 2 Diyabet ve metabolik sendromun tezahürlerinden biridir. Pankreas atenüasyon ile amilaz düzeyi arasında pozitif korelasyon ve yaş ile negatif korelasyon tespit edilmiştir. Yaşın etkisi dışlandığında Pankreas yağlanmasının, hem Pre-diyabet hem de Tip 2 Diyabet ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Pre-diyabet ve diyabet, visseral yağ birikimi ve Pankreas yağlanmasının ilerlemesi için bağımsız bir role sahiptir[84]. Ou ve arkadaşları, Pankreas yağlanması'nın obezite, insülin direnci, pre-diyabet, diyabet ve metabolik sendrom [64] ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Muhtemelen diyabetin gelişmesine yol açan β hücre kitlesi ve fonksiyon kaybı; trigliserit birikimiyle pankreasın yağlanmasına katkıda bulunmaktadır[85].

Pankreas yağlanması diabetes mellitus dışında yaşlanma ile de gelişebilir. İleri yaş, pankreas yağlanması için bağımsız bir risk faktörüdür. Weng ve arkadaşları, pankreas yağlanması oluşumunun yaş, obezite ve diyabet ile bağımsız olarak arttığını bildirmişlerdir[86]. Rossi ve arkadaşları, visseral obezitenin yağlı pankreas ve karaciğerin temel belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir[87]. Bizim çalışmamızda Pankreas atenüasyonu, AKŞ ve HbA1c ile negatif korelasyon göstermiştir.

Pankreas atenüasyon azalması, pre-diyabetiklerin % 71'inde ve diyabetik hastaların %67'sinde gözlenmiştir. Bu değerler kontrol grubuyla (%46) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p: 0.041). Wu ve arkadaşları, Pankreas yağlanmasının abdominal obezite, AKŞ ve HbA1c gibi metabolik parametrelerle kuvvetli bir şekilde ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir[88]. Pankreas asiner hücrelerde yağ birikmesi sonucu pankreas yağlanması gelişmektedir. Pankreas ve karaciğerde adipoz doku artışı insülin direncini hızlandırır. Pankreas β hücrelerinde aşırı doymuş yağ depolanması ve

azalmış lipid depolama kapasitesi, insülin direncini dolayısıyla anormal glikoz metabolizmasını ve karaciğer yağ birikimini indüklemektedir [67, 89, 90]. Pankreas yağlanması; obezite, metabolik sendrom ve diyabet gelişimi ile yakından ilişkilidir[62].

Pankreas yağlanmasının doğru tanımlanması için Bilgisayarlı Tomografi (BT) kullanılmıştır. Kontrastlı veya kontrastsız yapılan BT incelemesi, Pankreas yağlanmasının doğru olarak değerlendirilmesi için onaylanmış bir yöntemdir ve kolayca uygulanabilir. Pankreatik steatozun yoğunluğunun HU değeri BT'de adipoz dokuya benzerdir[62]. Pankreas yağlanması radyolojik olarak BT atenüasyonunda azalma ve pankreas ile dalak arasında negatif HU skalası olarak tespit edilmiştir. Hem pre-diyabetik hem de Tip 2 Diyabetik grupta Pankreas yağlanması olan hastaların oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (p: 0.041).

Bu çalışmada, pankreas yağlanmasının, pre-diyabet ve tip 2 diyabet ile bağımsız olarak korele olduğu görülmüştür. Pankreas ve karaciğer atenüasyonu, açlık kan şekeri (AKŞ) ve HbA1c seviyeleri ile negatif korele olduğu görülmüştür. Pre-diyabetik ve diyabetik gruplarda, karaciğer atenuasyonu, istatistiksel olarak farklı saptanmamıştır. Van Geenen ve arkadaşları, obezite ve insülin direncinin, adiposit infiltrasyonunun karaciğer ve pankreasın yağlanmasında önemli bir rol oynadığını bildirmişlerdir. Pankreas yağlanması ve NAYKH insülin direncinin sonuçlarıdır[42].

Pankreas yağlanması, NAYKH'nın bir göstergesidir ve toplam vücut yağından ziyade steatohepatit ile ilişkilidir. Diyabetik ve pre-diyabetik hastalarda, abdominal obezite, karaciğer ve pankreas yağlanması ile yakından ilişkilidir [91]. Lee ve arkadaşları Pankreas yağlanması ve NAYKH arasında olası bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir[72]. NAYKH, metabolik sendrom ve klinik sonuçlarıyla ilişkilidir [92]. Ayrıca, bu çalışmada karaciğer yağlanması; artmış AKŞ, trigliserit ve azalmış HDL ile korele saptanmıştır. NAYKH olan hastalarda, diyabet prevalansı ve bozulmuş glukoz toleransı sıklığı artmıştır[93, 94].

Pankreasın ortalama HU değeri, serum amilaz düzeylerindeki düşüş ile istatistiksel olarak koreledir. Amilaz, pankreasın ekzokrin fonksiyonunun bir göstergesidir. Amilaz seviyesinde önemli bir azalma, Pankreas yağlanması ekzokrin fonksiyonların bozulma bulgusu olarak düşünülebilir. Pankreatik dokunun artmış trigliserit içeriği, fibrojenik sitokinlerin (TGF- β) ve metabolik durumu bozan kollajenin pankreatik ekspresyonunu hızlandırır [95]. Pankreas yağlanması, pankreasın endokrin fonksiyonlarında azalma ile ilişkilidir. Ayrıca pankreas yağlanması, pankreatik inflamasyon ve fibrozis ile ilişkilidir [96] ve bunun bir sonucu olarak da pankreasın bozulmuş ekzokrin fonksiyonları ile ilişkisi olabilir.

Bu çalışma retrospektif kesitsel bir çalışma olduğundan hasta veri dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların fizik muayene bulguları dosyada olmaması sebebi ile Metabolik Sendrom parametrelerinden obezite değerlendirmeye alınamamıştır. İnsülin düzeyleri her hasta için çalışılmamış olduğundan serum insülin seviyeleri ve insülin direnci ölçümleri (HOMA-IR) verilememiştir

6. SONUÇ

Yaş, pre-diyabet ve tip 2 diyabet; pankreas yağlanması için birbirinden bağımsız öngörücülerdir. Pre-diyabet, Tip 2 DM pankreas yağlanması ile yakından ilişkilidir. Yaş ile pankreas atenuasyon azalması negatif korele olarak saptanmıştır. Pankreas atenuasyonu ile amilaz düzeyinin azalması arasında ilişki görülmüştür bu durum pankreasın ekzokrin fonksiyonlarındaki bozulmayla ilişkili olabilir. Bu zamana kadar anlatılan ve pankreas yağlanması ile pankreasın ekzokrin ve endokrin fonksiyonlarındaki bozukluklar arasındaki ilişkileri araştıran tüm çalışmaların kesitsel çalışmalar olması ve ortaya çıkan farklı bulgular nedeniyle oluşan farklı görüşler bu konunun daha kapsamlı ve daha geniş hasta popülasyonları ile çalışılması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca sağlıklı popülasyonda pankreas yağlanmasının görüntüleme yöntemleri kullanılarak daha kolay tespit edilebilmesi amacıyla sabit bir cut-off değerine ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Derneği, T.E.v.M., *Obezite Kılavuzu*.2018.
2. Bobulescu, I.A., et al., *Triglycerides in the human kidney cortex: relationship with body size*. PloS one, 2014. **9**(8): p. e101285.
3. Feldman, M., L.S. Friedman, and L.J. Brandt, *Sleisenger and fordtran's gastrointestinal and liver disease E-Book: pathophysiology, diagnosis, management, expert consult premium edition-enhanced online features*. Vol. 1. 2010: Elsevier Health Sciences.
4. Alberti, K.G.M., P. Zimmet, and J. Shaw, *The metabolic syndrome—a new worldwide definition*. The Lancet, 2005. **366**(9491): p. 1059-1062.
5. Kaur, J., *A comprehensive review on metabolic syndrome*. Cardiology research and practice, 2014. **2014**.
6. Alisi, A., G. Carpino, and V. Nobili, *Paediatric nonalcoholic fatty liver disease*. Current opinion in gastroenterology, 2013. **29**(3): p. 279-284.
7. Fintini, D., et al., *Early left ventricular abnormality/dysfunction in obese children affected by NAFLD*. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2014. **24**(1): p. 72-74.
8. Reaven, G.M., *Role of Insulin Resistance in Human Disease*. Diabetes, 1988. **37**(12): p. 1595-1607.
9. Ford, E.S., W.H. Giles, and W.H. Dietz, *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey*. Jama, 2002. **287**(3): p. 356-9.
10. Mehmet Ali Nahit Şendur, G.S.G., *Metabolik Sendroma Güncel Bakış*. İç Hastalıkları Dergisi, 2011; 18:125-131.
11. Ferrannini, E., et al., *Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome*. Diabetologia, 1991. **34**(6): p. 416-22.
12. Hajjar, I. and T.A. Kotchen, *Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000*. Jama, 2003. **290**(2): p. 199-206.
13. M.K, B., *Metabolik Sendrom*. Türkiye Klinikleri J Med Sci, 2008;28:102-106.
14. Mottillo, S., et al., *The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(14): p. 1113-32.
15. Oğuz A, Ed.Özata M, Yöner A, , *Metabolik Sendrom*. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet, 1. baskı., İstanbul:İstanbul Medical yayıncılık;2006:550-65.
16. (TEMED), T.E.v.M.H.D., *Metabolik Sendrom Kılavuzu* 2009.
17. Liu, K.H., et al., *Mesenteric fat thickness is an independent determinant of metabolic syndrome and identifies subjects with increased carotid intima-media thickness*. Diabetes Care, 2006. **29**(2): p. 379-84.

18. Matsuzawa, Y., *The metabolic syndrome and adipocytokines*. FEBS Lett, 2006. **580**(12): p. 2917-21.
19. Ludwig, J., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease*. Mayo Clin Proc, 1980. **55**(7): p. 434-8.
20. Perry, A.C., et al., *Racial differences in visceral adipose tissue but not anthropometric markers of health-related variables*. J Appl Physiol (1985), 2000. **89**(2): p. 636-43.
21. Szczepaniak, L.S., et al., *Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005. **288**(2): p. E462-8.
22. METSAR, *2005 Metsar Çalışması (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması)*. 2005.
23. McClain, C.J., et al., *Mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis*. Alcohol, 2004. **34**(1): p. 67-79.
24. Marchesini, G., et al., *Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome*. Hepatology, 2003. **37**(4): p. 917-23.
25. Sanyal, A.J., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities*. Gastroenterology, 2001. **120**(5): p. 1183-92.
26. Lonardo, A., et al., *Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease*. Gastroenterology, 2004. **126**(2): p. 586-97.
27. George, D.K., et al., *Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis*. Gastroenterology, 1998. **114**(2): p. 311-8.
28. Uraz, S., et al., *Serum iron levels and hepatic iron overload in nonalcoholic steatohepatitis and chronic viral hepatitis*. Dig Dis Sci, 2005. **50**(5): p. 964-9.
29. Saadeh, S., et al., *The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2002. **123**(3): p. 745-50.
30. Mustafa YALÇIN, G.B., Mesut AKARSU, *Non-Alkolik Steatohepatit*. Güncel Gastroenteroloji, Haziran 2014
31. Kugelman, M., et al., *Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E*. Hepatology, 2003. **38**(2): p. 413-9.
32. Hickman, I.J., et al., *Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life*. Gut, 2004. **53**(3): p. 413-9.
33. Knobler H, S.A., Zhornicki T., *Fatty liver-an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome*. QJM, 1999; 92:87-96.
34. Nobili V, M.M., Devito R., *Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial*. Hepatology, 2008; 48:119-28.
35. Harrison SA, R.S., Brunt EM., *Orlistat in the treatment of NASH: A case series*. Am J. Gastroenterology 2003; 98:926-30.

36. Klein, S., et al., *Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease*. *Gastroenterology*, 2006. **130**(6): p. 1564-72.
37. Liu X, L.A., Clements RH., *Resolution of nonalcoholic steatohepatitis after gastric bypass surgery*. *Obes Surg* 2007; 17:486-92.
38. Dixon, J.B., P.S. Bhathal, and P.E. O'Brien, *Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement*. *Obes Surg*, 2006. **16**(10): p. 1278-86.
39. Dixon, J.B., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss*. *Hepatology*, 2004. **39**(6): p. 1647-54.
40. Clark, J.M., *Weight loss as a treatment for nonalcoholic fatty liver disease*. *J Clin Gastroenterol*, 2006. **40 Suppl 1**: p. S39-43.
41. Luyckx, F.H., P.J. Lefebvre, and A.J. Scheen, *Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss*. *Diabetes Metab*, 2000. **26**(2): p. 98-106.
42. van Geenen, E.J., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease*. *Pancreas*, 2010. **39**(8): p. 1185-90.
43. van Herpen, N.A. and V.B. Schrauwen-Hinderling, *Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity*. *Physiol Behav*, 2008. **94**(2): p. 231-41.
44. JH, S., *The normal weight of the pancreas in the adult human being: a biometric study*. *Anat Rec*, 1926;32:119–32.
45. RF, O., R. *The island of langerhans in 19 cases of obesity*. *J. Pathol*, 37, 473–481 (1933).
46. Olsen, T.S., *Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight*. *Acta Pathol Microbiol Scand A*, 1978. **86a**(5): p. 367-73.
47. Walters, M.N.-I., *Adipose atrophy of the exocrine pancreas*. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 1966. **92**(2): p. 547-557.
48. Altinel, D., et al., *Lipomatous Pseudohypertrophy of the Pancreas: A Clinicopathologically Distinct Entity*. *Pancreas*, 2010. **39**(3): p. 392-397.
49. Larsen, M.O., et al., *Beta-cell function and islet morphology in normal, obese, and obese beta-cell mass-reduced Gottingen minipigs*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005. **288**(2): p. E412-21.
50. Mathur, A., et al., *Nonalcoholic fatty pancreas disease*. *HPB (Oxford)*, 2007. **9**(4): p. 312-8.
51. Patel, S., et al., *Fat replacement of the exocrine pancreas*. *AJR Am J Roentgenol*, 1980. **135**(4): p. 843-5.
52. Winston, C.B., et al., *Pancreatic signal intensity on T1-weighted fat saturation MR images: clinical correlation*. *J Magn Reson Imaging*, 1995. **5**(3): p. 267-71.
53. Lesmana, C.R., et al., *Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study*. *BMC Gastroenterol*, 2015. **15**: p. 174.

54. Zhou, J., et al., *The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population*. Pancreatology, 2016. **16**(4): p. 578-83.
55. Pinnick, K.E., et al., *Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition*. Obesity (Silver Spring), 2008. **16**(3): p. 522-30.
56. Fraulob, J.C., et al., *A Mouse Model of Metabolic Syndrome: Insulin Resistance, Fatty Liver and Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) in C57BL/6 Mice Fed a High Fat Diet*. J Clin Biochem Nutr, 2010. **46**(3): p. 212-23.
57. Gaujoux, S., et al., *Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy*. Surgery, 2010. **148**(1): p. 15-23.
58. Heni, M., et al., *Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study*. Diabetes Metab Res Rev, 2010. **26**(3): p. 200-5.
59. Rosso, E., et al., *The Role of "Fatty Pancreas" and of BMI in the Occurrence of Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2009. **13**(10): p. 1845.
60. Zyromski, N.J., et al., *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy-Based Metabolomics of the Fatty Pancreas: Implicating Fat in Pancreatic Pathology*. Pancreatology, 2009. **9**(4): p. 410-419.
61. Saisho, Y., et al., *Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes*. Clin Anat, 2007. **20**(8): p. 933-42.
62. Smits, M.M. and E.J. van Geenen, *The clinical significance of pancreatic steatosis*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011. **8**(3): p. 169-77.
63. Lee, Y., et al., *Pancreatic steatosis: harbinger of type 2 diabetes in obese rodents*. Int J Obes (Lond), 2010. **34**(2): p. 396-400.
64. Ou, H.Y., et al., *The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes*. PLoS One, 2013. **8**(5): p. e62561.
65. Wang, C.Y., et al., *Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population*. J Am Heart Assoc, 2014. **3**(1): p. e000297.
66. van Raalte, D.H., N.J. van der Zijl, and M. Diamant, *Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity?* Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2010. **13**(4): p. 478-85.
67. van der Zijl, N.J., et al., *Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on beta-cell function in individuals with impaired glucose metabolism*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(2): p. 459-67.
68. Kühn, J.-P., et al., *Pancreatic Steatosis Demonstrated at MR Imaging in the General Population: Clinical Relevance*. Radiology, 2015. **276**(1): p. 129-136.
69. Lee, J.S., et al., *Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome*. World journal of gastroenterology: WJG, 2009. **15**(15): p. 1869.
70. Sepe, P.S., et al., *A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS*. Gastrointestinal endoscopy, 2011. **73**(5): p. 987-993.

71. Patel, N.S., et al., *Association between novel MRI-estimated pancreatic fat and liver histology-determined steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013. **37**(6): p. 630-9.
72. Lee, J.S., et al., *Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome*. *World J Gastroenterol*, 2009. **15**(15): p. 1869-75.
73. Al-Haddad, M., et al., *Risk factors for hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case-control study*. *Pancreas*, 2009. **38**(6): p. 672-5.
74. Schneider, K., K. Harms, and H. Fendel, *The increased echogenicity of the pancreas in infants and children: the white pancreas*. *European Journal of Pediatrics*, 1987. **146**(5): p. 508-511.
75. Lozano, M., et al., *Lipomatosis of the pancreas: an unusual cause of massive steatorrhea*. *Pancreas*, 1988. **3**(5): p. 580-2.
76. Kim, S.Y., et al., *Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: pathologic correlation and clinical implications*. *Radiology*, 2014. **271**(1): p. 104-12.
77. Kodama, Y., et al., *Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver*. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. **188**(5): p. 1307-12.
78. Park, S.H., et al., *Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment*. *Radiology*, 2006. **239**(1): p. 105-12.
79. Lawrence, D.A., I.B. Oliva, and G.M. Israel, *Detection of hepatic steatosis on contrast-enhanced CT images: diagnostic accuracy of identification of areas of presumed focal fatty sparing*. *AJR Am J Roentgenol*, 2012. **199**(1): p. 44-7.
80. Pezzilli, R. and L. Calculli, *Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus?* *World Journal of Diabetes*, 2014. **5**(4): p. 415-419.
81. Kim, K.H., et al., *Endoscopic retrograde pancreatographic findings of pancreatic lipomatosis*. *Journal of Korean Medical Science*, 1999. **14**(5): p. 578-581.
82. Feigelson, J., et al., *Imaging changes in the pancreas in cystic fibrosis: a retrospective evaluation of 55 cases seen over a period of 9 years*. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2000. **30**(2): p. 145-151.
83. Lin, W.-C., et al., *Rapidly progressive pancreatic lipomatosis in a young adult patient with transfusion-dependent myelodysplastic syndrome*. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2007. **106**(8): p. 676-679.
84. Sepe, P.S., et al., *A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS*. *Gastrointest Endosc*, 2011. **73**(5): p. 987-93.
85. Wang, C.-Y., et al., *Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population*. *Journal of the American Heart Association*, 2014. **3**(1): p. e000297-e000297.
86. Weng, S., et al., *Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China*. *Medicine (Baltimore)*, 2018. **97**(26): p. e11293.
87. Rossi, A.P., et al., *Predictors of ectopic fat accumulation in liver and pancreas in obese men and women*. *Obesity (Silver Spring)*, 2011. **19**(9): p. 1747-54.

88. Wu, W.C. and C.Y. Wang, *Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study*. Cardiovasc Diabetol, 2013. **12**: p. 77.
89. Wallace, T.M., J.C. Levy, and D.R. Matthews, *An increase in insulin sensitivity and basal beta-cell function in diabetic subjects treated with pioglitazone in a placebo-controlled randomized study*. Diabet Med, 2004. **21**(6): p. 568-76.
90. Tushuizen, M.E., et al., *Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2007. **30**(11): p. 2916-21.
91. Uygun, A., et al., *The effect of fatty pancreas on serum glucose parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. European Journal of Internal Medicine, 2015. **26**(1): p. 37-41.
92. Anstee, Q.M., G. Targher, and C.P. Day, *Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013. **10**(6): p. 330-44.
93. Fracanzani, A.L., et al., *Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes*. Hepatology, 2008. **48**(3): p. 792-8.
94. Harrison, S.A., et al., *Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease*. Gut, 2008. **57**(10): p. 1441-7.
95. Oben, J.A., et al., *Maternal obesity programmes offspring development of non-alcoholic fatty pancreas disease*. Biochem Biophys Res Commun, 2010. **394**(1): p. 24-8.
96. Carter, R., et al., *Non-alcoholic fatty pancreas disease pathogenesis: a role for developmental programming and altered circadian rhythms*. PloS one, 2014. **9**(3): p. e89505-e89505.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ahmet Ünsal
Doğum yeri ve tarihi: Yozgat/Sorgun-10.03.1986
Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu: Evli
Askerlik durumu: Bedelli yapıldı.
İletişim adresi ve telefonu: ahmetnsal@gmail.com - 05068528626
Yabancı dili: İngilizce

II. Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İstanbul Fatih Vatan Anadolu Lisesi

III. Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

IV. Mesleki Deneyimi

SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI. Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:
Aldığı burslar:
Ödüller Projeleri
Verdiği konferans ya da seminerler
Katıldığı paneller (panelist olarak)

VII. Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri
Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar
Diğer üyelikleri