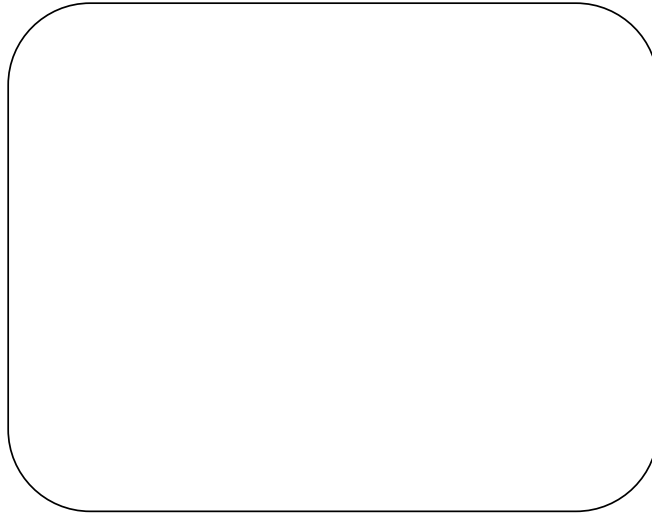




T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK
BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**PANKREATİTLİ OLGULARIN BESLENME DURUMLARI,
BESLENME ALIŞKANLIKLARI VE AKDENİZ DİYETİNE
UYUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.**

Arş. Grv. Dr. Lütflü MOLON

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ayşegül BÜKÜLMEZ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

AFYONKARAHİSAR 2019

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PANKREATİTLİ OLGULARIN BESLENME DURUMLARI, BESLENME
ALİŞKANLIKLARI VE AKDENİZ DİYETİNE UYUMLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Lütfi MOLON

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ayşegül BÜKÜLMEZ

AFYONKARAHİSAR 2019

KABUL ONAY SAYFASI

Tez Başlığı : Pankreatitli Olguların Beslenme Durumları, Beslenme Alışkanlıkları ve Akdeniz Diyetine Uyumlarının Değerlendirilmesi.

Tezi Hazırlayan :Arş. Grv. Dr. Lutfi MOLON

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ayşegöl BÜKÜLMEZ

Tez Savunma Tarihi: 27.12.2019

İşbu çalışma jürimiz tarafından ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAşKAN: Doç. Dr. Ayşegöl BÜKÜLMEZ

ÜYE: Doç. Dr. Tolga Altuğ şEN

ÜYE: Dr. Öğr. ÜyesiHalil KOCAMAZ

ONAY

DEKAN V.

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimim boyunca bana bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren başta değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Ayşegül BÜKÜLMEZ 'e ve diğer tüm hocalarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan, benim bu günlere gelmemde hiç şüphesiz en büyük desteği veren çok kıymetli babama,anneme,gerek tus sınavı çalışırken gerek asistanlık eğitimim boyunca bana hep destek olan eşim Merve MOLON,çocuklarım Mustafa Göktuğ ve Muhammed Ali 'ye ,

Asistanlık hayatımdan uzmanlığıma dek desteğini hep hissettiğim arkadaşım Dr. Pelin BALIKOĞLU'na; asistanlığım süresince her türlü mutluluk ve hüznümü paylaşan, birlikte bu mesleği yapmaktan gurur duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar ÇİZELGESİ	III
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	IV
KISALTMALAR LİSTESİ.....	V
I.GİRİŞ ve AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.TANIM.....	3
2.2. TARİHÇE	3
2.3. PREVALANS	4
2.4. PANKREAS ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ	4
2.5 AKUT PANKREATİT	7
2.5.1. Tanım.....	7
2.5.2. Etiyoloji	8
2.5.3 Patofizyoloji	12
2.5.4. Semptom ve Bulgular	16
2.5.5. Laboratuvar Bulguları.....	17
2.5.6. Görüntüleme Yöntemleri	18
2.5.7. Şiddetin Belirlenmesi ve Prognostik Faktörler	20
2.5.8. Tanı.....	26
2.5.9. Tedavi	28
2.6.AKDENİZ DİYETİ.....	31
2.6.1Akdeniz Diyet Kalite İndeksi (KIDMED İndeksi)	35
III. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Hasta Seçimi	41
3.2. Araştırmaya Dahil Edilecek Gönüllülerin Alınma Kriterleri	41
3.3. Ölçümler	42
3.4. Araştırmaya Alınacak Kontrol Grubunun Seçilme Kriterleri.....	43
3.5. İstatistiksel Analiz.....	43
IV. BULGULAR	44
V. TARTIŞMA	52
VI. ÖZET	62
VII. ABSTRACT.....	64
VIII. SONUÇ.....	66
IX. KAYNAKÇA	68

TABLÖLER ÇİZELGESİ

Tablo I: Çocuklarda Akut Pankreatit Etiyolojisi	9
Tablo II: Modifiye Ranson Kriterleri.....	21
Tablo III: Organ Yetmezliği ve Sistemik Komplikasyonları	24
Tablo IV: Lokal komplikasyonlar	25
Tablo V: Akut Pankreatitlerin Sınıflandırılması	26
Tablo VI: KIDMED İndeksi ve Puanlama.....	37
Tablo VII:Çalışma grubu ve kontrol grubundaki çocukların karşılaştırılması	47
Tablo VIII:Çalışma Grubu ve Kontrol Grubu Akdeniz Diyeti Uyum Anketi yanıtlarının dağılımı.....	49

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1: Pankreas anatomisi.....	5
Şekil 2: NASPGHAN’a göre çocuklarda AP şiddetini sınıflandırmaya yönelik algoritma	23
Şekil 3:Pankreatit Tanılı Hastalar ve Kontrol Grubu Yaş Karşılaştırılması	45
Şekil 4:Pankreatit Tanılı Hastalar ve Kontrol Grubu Kilo Karşılaştırılması	46
Şekil 5:Pankreatit Tanılı Hastalar Ve Kontrol Grubu Vücut Kitle İndeksi Z Skoru Karşılaştırılması.....	47
Şekil 6:Pankreatit Tanılı Hastalar ve Kontrol Grubu KIDMED İndeksi Puanına Göre Beslenme Kalitesi Sınıflarının Dağılımı	50
Şekil 7:KIDMED İndeksi Puanına Göre Beslenme Kalitesi Sınıflarının Pankreatit Tanılı Hastalar ve Kontrol Grubuna Dağılımı.....	51

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE: Anjiotensin Converting Enzim

AP: Akut Pankreatit

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin amino Transferaz

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

AST: Aspartat amino Transferaz

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

BISAP: Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis

BKI: Beden Kitle İndeksi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CMV: Sitomegalovirus

CRP: C- Reaktif Protein

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatikografi

EUS: Endoskopik Ultrasonografi

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom

ICAM-1: Intra Celluler Adhezyon Molekül-1

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

MIF: Migrasyon İnhibiting Faktör

MRCP: Manyetik Rezonans Kolanjio Pankreatografi

PSTI: Pankreatik Sekretuvar Tripsin İnhibitörü

SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

SPINK-1: Serine Proteaz İnhibitör, Kazal tip-1

TAP: Tripsin Aktive edici Peptid

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α

USG: Ultrasonografi

PRSS1: Katyonik tripsinojen gen

KF: Kistik Fibrozis

PAR-2: Proteaz-aktive edici reseptör-2

NASPGHAN: Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği

MD: Akdeniz diyeti

KIDMED: Akdeniz Diyet Kalite Endeksi

VKI: Vücut kitle indeksi

I.GİRİŞ ve AMAÇ

Akut pankreatit; pankreas enzimlerinin parankim içerisine sızması ve etiyolojik faktörler nedeniyle aktive olması ile glandın otodigesyonu sonucu ortaya çıkan, klinik ve histolojik olarak gerileyebilen, pankreasın nonbakteriyel akut inflamasyonudur(1, 2).Akut pankreatit (AP), klinik olarak ani başlayan karın ağrısı ile birlikte serumda ve/veya idrarda pankreas sindirim enzimlerinin yükselmesi ve pankreasta radyografik değişikliklerin varlığı olarak tanımlanır. Akut pankreatit %80 oranında kendi kendini sınırlayıcıdır(3-5).AP etiyolojisi pediatrik hastalarda farklılıklar gösterir. Etiyolojide ön sıralarda sistemik infeksiyonlar, travma, anatomik anomaliler ve ilaçlar bulunmaktadır(5).

Beslenmenin sağlık üzerindeki ilişkisi uzun yıllardır araştırılmaktadır. Optimal beslenmenin, özellikle yaşam tarzı etmenlerinin, sağlığı koruyucu çok önemli etkisi olduğu bildirilmektedir. Sağlıksız beslenmenin ise obezite, dislipidemi, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, neoplastik ve nörodejeneratif bozukluklar gibi sağlık problemlerinin oluşmasına neden olabileceği bilinmektedir. Son zamanlarda, birçok kronik dejeneratif hastalıklardan korunmak adına beslenme üzerinde sayısız çalışma yapılmıştır (6).

Akdeniz diyeti bilinen en sağlıklı beslenme alışkanlıklarına sahip beslenme modellerinden biridir. Akdeniz diyeti enerji açısından yeterli ve vitamin-mineral yönünden, sebze ve meyvelerden, tam tahıl tanelerinden, zeytinyağı ve balık açısından zengin bir beslenme modeli olduğundan besin ögesi yetersizlikleri nadir görülmektedir. B grubu vitaminlerinin (B1, B2, niasin, B6, folat ve B12) yetersizliği nadir olup, C vitamini ve E vitamini gibi antioksidan vitaminlerin alımı yüksektir. Akdeniz diyeti; sağlıklı yağ alımı, düşük karbonhidrat, düşük glisemik indeks, yüksek posa, antioksidan bileşenler ve antiinflamatuvar etkileriyle kanser ve kardiyovasküler hastalık gibi kronik hastalık risklerini azaltmaktadır (7).

Bu çalışmada pankreatit tanısı almış olguların beslenme durumlarını, beslenme alışkanlıklarını ve Akdeniz diyetine uyumlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

II. GENEL BİLGİLER

2.1.TANIM

Pankreasın kendi dokusu içinde aktif olmadan bulunan sindirim enzimlerinin etyolojik faktörle aktif hale geçerek pankreası sindirmeleri sonucu ortaya çıkan ve lokal sistemik etkileri ile komplikasyonlara yol açabilen nonbakteriyel inflamasyona AP denir(8).AP, klinik olarak ani başlayan karın ağrısı ile birlikte serumda ve/veya idrarda pankreas sindirim enzimlerinin yükselmesi ve pankreasta radyolojik bulguların eşlik etmesi olarak tanımlanır(9).

AP özellikle çocukluk çağında semptomların heterojenite göstermesi, özgül olmayışı ve yaşa göre değişmesi nedeniyle tanısı güç olan ve nadir görülen bir hastalıktır(10). Bununla birlikte son yıllarda çocukluk çağında görülen olgularda artış saptanmış ve bu durum kronik hastalıklarda sağ kalım süresinin uzamasına bağlanmıştır. Yetişkinde AP etiyolojisinde alkol ve safra kesesi taşı yer alırken çocukluk çağında sıklıkla travma, yapısal anomaliler, ilaçlar ve kronik sistemik hastalık zemininde gelişmektedir(11, 12).

2.2. TARİHÇE

Pankreas, ilk kez MÖ 300’lerde Yunan anatomist Eudemus, Herophilus ve Erasistratos tarafından tanımlanmıştır. Bundan 400 yıl sonra, MS 100’üncü yıllarda Ephesuslu Rufus tarafından, kemik ve kıkırdak dokuların bulunmaması nedeniyle, “pankreas” pan (tüm) ve creas (et) kelimelerinin birleştirilmesiyle adlandırılmıştır. 1642 yılında Johann Wirsüng tarafından ana pankreatik kanal, 1724 yılında Giovanni Domenico Santorini tarafından ise aksesuar kanal tanımlanmıştır(13, 14).

2.3. PREVALANS

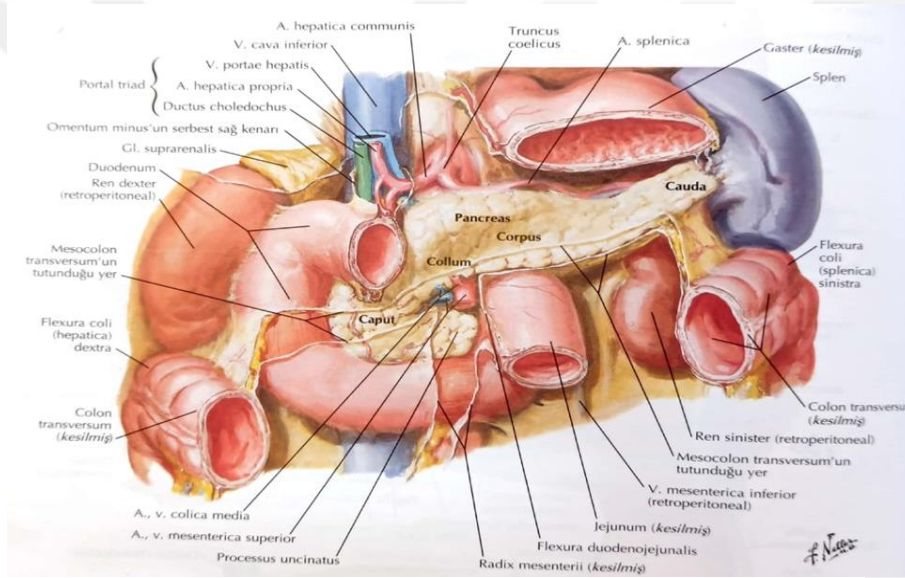
Çocukluk çağında pankreatit görülme sıklığı giderek artmaktadır, bunun alt yapısında hekimlerin farkındalığının artması, tanı yöntemlerindeki gelişmeler, beslenme şeklinin değişmesi, hazır gıda tüketiminin ve paket gıdaların kullanımının artması olduğu düşünülmektedir. Erişkin AP insidansına (9/100.000) benzer şekilde çocuklarda AP insidansının yılda 100.000 çocukta 3,6 ile 13,2 olduğu tahmin edilmektedir (15, 16)

2.4. PANKREAS ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Pankreas, epigastriumun altında, posterior abdominal duvarın üstünde transvers olarak duran ve özel hücreleri sayesinde ekzokrin ve endokrin salgılar yapabilen retroperitoneal ve grandüler yapıda bir organdır. Epigastrium ve sol hipokondrium bölgesinde, bursa omentalis'in arkasında birinci ve ikinci lumbal vertebra hizasında bulunur. Anatomik yerinden dolayı pankreatit ağrıları derin epigastrik bölgede ve sırtta hissedilir(17, 18).

Pankreasın salgıları duodenuma iki kanal aracılığı ile ulaşır. Bu kanallardan ilki ekzokrin salgıların drenajını sağlayan duktus pankreatikus majör (Wirsung) kanalıdır. Wirsung kanalı organ boyunca uzanır ve papilla vateri ile duodenuma açılır. Birçok insanda pankreatik kanal ortak safra kanalı ile yanyana bulunur ve duodenal papillada duodenuma girer. Oddi sfinkteri ise her iki kanalı sarar. İkinci kanal ise aksesuar pankreatik kanal olan Santorini kanalıdır (duktus pankreatikus minör). Bu kanal bezin baş ve gövde kısmından başlayarak duodenal papillanın yaklaşık 2 cm proksimalinden duodenuma açılır. Bu aksesuar kanal, nadir olarak majör pankreas kanalıyla birleşir. Pankreas kütlesinin %80'ini ekzokrin doku, %18'ini kanal, damar, sinir ve bağ doku, %2'sini ise endokrin doku oluşturur(17).

Pankreas hem endokrin hem de ekzokrin salgı yapan bir organdır. Ekzokrin pankreas, proteinler, karbonhidratlar, yağlar ve nükleik asitlerin sindirimi ve emilimi için gerekli olan sindirim enzimlerini, duodenum içeriğinin nötralize edilmesini sağlayan bikarbonatça zengin sıvıyı ve diğer proteinleri (sekretuar enzim inhibitörleri gibi) ile birlikte 10'dan fazla farklı sindirim enzimi salgılar. Bu enzimler barsak lümeni içerisinde salgılanır ve hidrolize olur. Sindirim sürecinin tam olarak gerçekleşebilmesi, sadece enzim miktarının yeterli olmasının yanında, enzimlerin duodenal lümende postprandial cevabının zamanlamalı, kontrollü ve koordineli olmasına da bağlıdır(19).



Şekil 1:Pankreas anatomisi(referans netter 5. baskı)(20)

Ekzokrin pankreas drenajı kanalcıklarla sağlanan asinus kümelerinden oluşmaktadır. Her bir pankreatik asinüs birkaç asiner hücre tarafından oluşturulur. Asiner hücreler enzim sentezi ve salgılanmasında görevlidirler. Pankreas enzimlerinin bir kısmı (lipaz, amilaz, deoksiribonükleaz, ribonükleaz) asiner hücreler tarafından aktif formlarıyla salgılanır, diğer kısmı da barsak lümeninde aktive edilen inaktif olan proenzimlerdir. Pankreas sıvısının içeriğinde bulunan bu enzimler besinlerin sindirimine yardımcı olurlar ve besinleri barsakta absorbiyon için hazır hale getirirler. Tüm bu proteolitik enzimlerin ve kolipazın aktivasyonu,

duodenum mukozasından salınan enterokinaz enziminin tripsinojenden tripsin oluşturmasına ve tripsinin sırası ile proenzimleri aktive etmesi ile oluşur. Pankreasın ekzokrin salgısı hormonal ve sinirsel olarak nörohumoral etkileşimlerle kontrol edilir. Hormonal yol, besinlerin ince barsağa geçişi ile oluşan intestinal duvar gerilmesi ve temel olarak duodenum ve proksimal jejunumdan salgılanan sekretin ve kolesistokinin aracılığı ile başlar. Sekretin aracılığı ile pankreastan bol miktarda bikarbonat ve su salgılanmaktadır. Kolesistokinin ile de sindirim enzimleri salgılanır. Pankreas ekzokrin sekresyonu esas olarak kolesistokinin tarafından uyarılır, ancak birkaç diğer nörokrin ajanlar da pankreas ekzokrin salgısının uyarımında rol oynar. Bunlar asetilkolin, vazoaetif intestinal polipeptid, gastrin salgılatıcı peptid, substance P'dir. Pankreasın ekzokrin salgısının inhibisyonu ise somatostatin tarafından sağlanmaktadır. Sinirsel inervasyonunu yapan vagus siniri, sekretin ve kolesistokinin salgısını arttırır, bu nedenle vagal uyarı enzimlerden bir miktar pankreas sıvısının üretilmesine neden olur. Pankreasın diğer bir önemli fonksiyonu da kan şekeri regülasyonunu sağlayan endokrin fonksiyonudur. Endokrin pankreas langerhans adacıklarından oluşur. Langerhans adacıkları glikoz homeostazında görevli çeşitli hormonlar üreten hücrelerden oluşur. Bu hücreler alfa, beta, delta ve PP veya F hücreleridir. Alfa hücreleri glukagon, beta hücreleri insülin, delta hücreleri gastrin ve somatostatin, PP veya F hücreleri ise pankreatik polipeptid salgılamaktadır(21, 22).

2.5 AKUT PANKREATİT

2.5.1. Tanım

AP; pankreas enzimlerinin parankim içerisine sızması ve etyolojik faktörler nedeniyle aktive olması ile glandın otodigesyonu sonucu ortaya çıkan, klinik ve histolojik olarak gerileyebilen, pankreasın nonbakteriyel akut inflamasyonudur(1, 23).

AP, klinik olarak ani başlayan karın ağrısı ile birlikte serumda ve/veya idrarda pankreas sindirim enzimlerinin yükselmesi ve pankreasta radyografik değişikliklerin varlığı olarak tanımlanır. AP %80 oranında kendi kendini sınırlayıcıdır(5, 24)

Çocuklarda pankreatit sınıflaması için 2012’de INSPPIRE tarafından tanı kriterleri belirlenmiştir(25). Buna göre ;

- APTanısında Aşağıda belirtilen 3 kriterden en az 2’si bulunmalıdır. (5);
 - 1- APi düşündüren klinik (akut başlangıçlı epigastrik bölgede ve kuşak tarzı karın ağrısı gibi),
 - 2- Serum amilaz ve/veya lipaz değerlerinin normalin üst sınırından (uluslararası ünite/litre) en az 3 katı daha yüksek olması,
 - 3- AP’le uyumlu radyolojik bulgunun olması [Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Endoskopik Ultrasonografi (EUS), Magnetik Rezonans Görüntüleme/Manyetik Rezonans Kolanjio Pankreatografi (MRI/MRCP) ile].
- Akut tekrarlayan pankreatit tanısı için en az 2 AP atağı geçirilmiş olması ve beraberinde;
 - AP atakları arasında ≥ 1 aydan uzun süreli ağrısız dönem olması veya,

- AP atakları arasında geçen süreden bağımsız olarak semptomların tam olarak kaybolması ile birlikte bir sonraki AP atağı öncesinde pankreatik enzim düzeylerinin normale dönmesi,

- Kronik pankreatit tanısı için ise;

1-Pankeatitle uyumlu karın ağrısı ve kronik pankreatik hasar ile uyumlu görüntüleme bulguları veya;

2-Ekzokrin pankreas yetmezliği ile birlikte görüntüleme bulguları veya;

3-Endokrin pankreas yetmezliği beraberinde görüntüleme bulguları olması kriterlerinden herhangi biri veya;

Kronik pankreatit ile uyumlu histopatolojik özellikleri gösteren cerrahi veya pankreas biyopsisi örneği olması gereklidir.

2.5.2. Etiyoloji

Erişkin yaş grubunda pankreatit etiyolojisinde taş, alkol ve alkol kullanımına ek faktörler ilk nedenler arasında yer alırken, çocukluk çağında kalıtsal nedenler (kistik fibrozis, herediter pankreatit), pankreatik kanal anormallikleri, metabolik hastalıklarla birliktelik sık görülen nedenlerdir(26)

Çocuklarda en sık nedenler sistemik hastalıklardır. Bunların arasında hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve organ transplantasyonları en önemli klinik tablolardır (Tablo I). Bu vakalarda pankreatitin oluşum mekanizmasının birçok faktöre bağlı olduğu düşünülmekte, nedeni tam olarak bilinmemektedir(27,28).

Tablo I: Çocuklarda Akut Pankreatit Etiyolojisi

Etiyoloji	Sıklık(%)
Sistemik Hastalıklar	20.8
Travma	% 20
Yapısal nedenler	10.6
İlaçlar	10.2
Enfeksiyonlar	7.7
Safra taşı	3.1
Ailesel	2.4
Diğer nedenler	2.4
ERCP sonrası	1.2
Hiperkalsemi	0.9
Diyabetik ketoasidoz	0.9
Hipertrigliseridemi	0.8
KF	0.6
İdiopatik	% 20

*ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatikografi, KF: Kistik Fibrozis

Böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda transplant öncesi sık görülen safra taşlarının varlığı; kortikosteroid, kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus) kullanımı ve sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonunun varlığı AP riskini arttırmaktadır(29,30).

Özellikle küçük çocuklarda travma AP'in önemli nedenlerindendir (%20). Genellikle, künt travmalar sonrası (bisiklet dümeni, motorlu taşıt kazaları) görülmektedir. Çocuklarda travmaya bağlı pankreas zedelenmesi, erişkinlerin aksine genelde çoklu organ zedelenmesi şeklinde değildir. Böyle vakalarda çocuk istismarı da akla gelmelidir(31,32).

Bazı ilaçlar akut ve tekrarlayan pankreatin nedenleri arasındadır. Azatioprine, 6-merkaptopürin, furosemid, L-asparaginaze, prednizon, asetaminofen, kokain, fosfenitoin, metronidazol, pentamidin ve fenitoin kullanımı AP gelişimine neden olabilir. Çocuklarda en sık AP yapan ilaç, antikonvülzan bir ilaç olan sodyum valproattır. İlacın kullanım süresi ve dozu ile AP gelişimi arasında ilişki gösterilememiştir. İlaça bağlı pankreatitin mekanizması net belli olmayıp, bu konudaki teoriler ilacın ve metabolitlerinin hücre metabolizması üzerine etkilerinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir(33,34).

Enfeksiyöz AP etiyolojisinde esas olarak viral sebepler rol oynar. Kabakulak, Enterovirus, Epstein-Barr Virus, Hepatit A, CMV, Rubella, Coxsackie Virus, Varisella, Rubeola, Kızamık, İnfluenza Virüs en sık görülen viral nedenlerdendir. HIV ile enfekte çocuklarda CMV, mycobacterium avium intracellulare, pneumocystis carini, criptosporidium parvum gibi sekonder enfeksiyonlar ve HIV'e yönelik verilen ilaçlar AP'ye neden olabilmektedir. Bakteriyel enfeksiyonlar da AP'ye neden olabilirler. Özellikle üçüncü dünya ülkelerinde ve tropikal bölgelerde ascaris lumbricoides gibi paraziter enfeksiyonlar da sık görülen nedenler arasında olabilmektedir.(35,36).

Sistemik,metabolik,kalıtsal hastalıklar etyolojisinde alfa-1-antitripsin eksikliği, Crohn hastalığı, kistik fibrozis, diyabetes mellitus, glikojen depo hastalığı tip 1a,1b, hemolitik üremik sendrom, henoch schonlein purpurası,

kawasaki pankreatitis, malnutrisyon, reye sendromu, sistemik lupus eritematozus, ülseratif kolit, iskemik kolit, wilson hastalığı örnek verilebilir.

Künt travma, çocuk istismarı, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi, cerrahi travma pankreatitin travmatik nedenlerindendir.

Pankreatik ya da safra yolları anomalileri, ampuller hastalık: divertikül, stenoz, anüler pankreas, koledokopankretikoduktal bağlantı anomalisi pankreatitin anatomik nedenlerindendir.

Pankreatitin %20 sebebi ise idiopattiktir.

Atipik kistik fibrozis vakalarında pankreatik yetmezlik ortaya çımadan AP oluşabilmektedir(37).

Pankreatit atağı geçirmiş olan, özellikle tekrarlayan karın ağrısı öyküsü olan tüm çocuklarda kalıtsal pankreatitin düşünülmesi gerekir. İlk pankreatit atağının idiopatik AP'den ayırt edilmesi zor olabilir (16). Pankreatit, metabolik bozukluklarda ve kalıtsal metabolik hastalıklarda da gözlenebilmektedir. Bunlar; kalıtsal lipoprotein lipaz eksikliği, apolipoprotein C-II eksikliği, ailevi hipertrigliseridemi ve şilomikronemi, glikojen depo hastalıkları, dallı zincirli aminoasidopati, homosistinüri, 3-hidroksi-3metilglutaril-CoA liyaz eksikliği, akut intermitant porfiri, piruvat kinaz eksikliği, sistinüri, glutarik asidemi tip II, lizinürik protein intoleransı ve diğer katyonik aminoasidürilerdir (28, 38, 39).

2.5.3 Patofizyoloji

Sindirim enzimleri normalde inaktif pro-enzimler (zimojen) şeklinde asiner hücrelerden sentez ve salınımı yapılmaktadır. Bu enzimlerin aktif hale gelmesi duodenumda enterokinaz ile başlamaktadır. Pankreas sindirim enzimlerinin duodenum dışında bir yerde aktivasyon nedeni tam olarak bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarında, AP’de dört farklı evre tanımlanmaktadır:

- 1-Hücre hasarının başlangıç evresi ,
- 2-Pankreasın enflamasyonu (lokal enflamasyon)
- 3-Akciğer, karaciğer, böbrek gibi uzak organlarda oluşan sistemik etkiler (sistemik enflamasyon) (31),
- 4-Nekrotik pankreasın enfekte olduğu evre.

Evre 1: hücre zedelenmesinin başlangıcı AP asiner hücre içinde başlamaktadır. Farklı etiyolojik faktörlerin aynı patolojik reaksiyonlar dizisini başlatması ile oluşmaktadır. Etiyolojik faktör ne olursa olsun sonuç olarak, tripsinojenin uyarılması, anormal kalsiyum seviyelerinin eşlik ettiği sitokin ve nüklear faktör kappa B (NF-κB) ekspresyonu oluşmaktadır. Ayrıca pH düşüklüğünün, hücre iskeletinde ayrılmanın da erken evrelerde etkisi vardır(9).

Günümüzde hangi mekanizmalarla duodenumdaki fizyolojik olayın, asiner hücrelere karşı uyarıldığı, bu mekanizmanın nasıl AP’ye neden olduğu tam olarak anlaşılamamaktadır. Son deneysel çalışmalarda apikal enzim aktivasyonunun, pH düşüklüğünün, hidrolazların, hücre iskeletindeki ayrılmanın, erken tripsinojen aktivasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir. Burada potansiyel anahtar elementler kalsiyum, katepsin B ve erken NF-κB uyarılmasıdır(40,41). AP vakalarında pankreasın ekzokrin salgısının engellenmesinin de enflamasyonu arttırdığı düşünülmektedir. Farklı mutasyonlar da otolize karşı direnci veya erken

tripsinojen aktivasyonunu etkileyerek pankreatite neden olmaktadır. Serin proteaz inhibitör Kazal 1 (SPINK1) ve katyonik tripsinojen gen (PRSS1) mutasyonları kronik, herediter pankreatitli vakalarda tespit edilmiştir(5, 9).

Evre 2: (yerel enflamasyon) Bu evre pankreasta yer alan nötrofil, makrofaj, lenfosit gibi enflamatuvar hücrelerden kaynaklanan farklı sitokinlerle oluşan enflamasyon ile karakterizedir. Yerel doku zedelenmesine enflamatuvar cevap olarak NF- κ B, APis-1, tümör nekrosis faktör (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, trombosit aktive edici faktör (TAF), kompleman sistemleri, monosit kemoatraktan sitokin (MCP-1), adezyon molekülleri (ICAM-1, selektinler) rol oynamaktadır. Bu evre, proenflamatuvar etkileri izleyen antiinflamatuvar cevapla daha karışık bir hale gelmektedir. Bu antiinflamatuvar cevap IL-10, IL-2, IL-1 reseptör antagonisti, C5a, proteaz-aktive edici reseptör-2 (PAR-2) aracılığı ile gerçekleşir(5).

Evre 3: (sistemik enflamasyon) Uzak organlar üzerinde ki sistemik kemokin etki bu evrede belirgin şekildedir. Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu mortalite riskini belirtir. Serum sitokin seviyeleri klinik tablonun şiddeti ile ilişkilidir. AP, akciğer hasarı ile birlikte olduğunda adult respiratuvar distres sendromu benzeri tablo gelişir ve mortalitede etkilidir(5, 41). PAR-2, MCP-1, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör, makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF), nitrik oksit ve siklooksijenaz 2 ürünleri gibi sitokinler çoklu organ yetmezliğine etkileri vardır. PAR-2, evre 2’de lokal olarak pankreası korurken, sistemik dağılımı uzak organ komplikasyonlarını ağırlaştırmaktadır. Burada koruyucu tarafta kalanlar ısı şok proteinlerdir (27, 60, 70).

Evre 4: Pankreatik nekrozun enfeksiyonu: AP’in interstisyel ödematöz durumdan nekrotizan hale ilerlemesinin nedeni hala tam olarak anlaşılamamıştır. Nekrotizan AP’li vakaların %30-70’inde, nekroz alanı enfektedir(43). Patojenlerin hematojen yol, duodenumdan reflü, enfekte safra reflüsü, direkt transperitoneal

yayılım ve intestinal lenfatikler yoluyla pankreasa ulaştığı düşünülmektedir. En sık görülen patojenler gastrointestinal sistem kaynaklı gram negatif bakteriler, *S. epidemidis* ve *Candida*'dır. Bu AP'in en önemli lokal komplikasyonudur. Pankreas nekrozu, sepsis, çoklu organ yetmezliği gibi hayatı tehdit eden sistemik komplikasyonların gelişiminin en önemli nedenidir. Enfekte nekrozda mortalite, steril nekroza göre iki kat artmaktadır.

AP patogenezindeki ilk basamağı asinus hücreleri içinde tripsinojenin tripsine çevrilmesi oluşturur(44,45). Bu olayda, pankreatik katepsin rol oynamaktadır. Tripsin proenzimler halinde salınan tripsinojen, fosfolipaz A2, kallikrein, elastaz, ve karboksipeptidazların aktif enzimlere dönüşümünü katalize eder, aynı zamanda kinin ve kompleman sistemlerini de aktive etmektedir. Aktifleşen bu enzimler pankreasda otodijesyona sebep olarak daha fazla aktif enzimin salınımına neden olmaktadır. Tripsinojen pankreas içinde normalde az miktarda spontan olarak aktif olur, ancak intrapankreatik mekanizmalar ile bu aktif tripsin ortamdan uzaklaştırılır. Pankreatik Sekretuvar Tripsin İnhibitörü (PSTI) aktif tripsinin %20'sini bağlayarak inaktif hale getirmektedir.

AP gelişiminde rol oynayan tripsinojen aktivasyonunda iki mekanizmanın rol oynadığı gösterilmektedir. Bunlar tripsinojenin otoaktivasyonu ve kolokalizasyon teorileridir. Kolokalizasyon teorisinde, sindirim enzimlerinin aktivasyonu intraselüler hücrelerde lizozomal enzimlerle özellikle katepsin-B ile başladığı düşünülmekte. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki lizozomal enzimler sindirim enzimlerini aktive etmekte, katepsin-B veya tripsinin inhibisyonu da tripsinojen aktivasyonunu engellemektedir. Diğer bir teori ise; PSTI 'nin ki yeni adı Serine Proteaz İnhibitör, Kazal tip 1(SPINK1)'in, düşük tripsin aktivitesi durumunda SPINK1 tripsini inhibe ederek tripsin ve diğer enzimlerin pankreas dokusu içinde aşırı aktivasyonunu inhibe etmektedir. Tripsinojenin aşırı miktarda otoaktivasyonu SPINK1 inhibitör kapasitesinin bozulmasına ve buda tripsin aktivitesinde artışa neden olmaktadır. SPINK1 mutasyonlarının toplumda görülme sıklığı normalde %2 civarındadır.

Sonuç olarak AP’de erken dönemde pankreas içinde tripsinojen tripsine aktive olmakta ve peritona, plazma ve idrara TAP salınımı gerçekleşmektedir. Bu sebeple AP’te plazma TAP konsantrasyonu erken dönemde bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. TAP’ın idrara hızlı geçmesinden ötürü semptomların başlamasından sonraki ilk 24-48 saatte bakılması anlamlı kabul edilmektedir(45).

Safra taşına bağlı AP, safranin pankreas kanalına reflüsü veya pankreatik kanalın taş veya ödeme sekonder olarak tıkanması ile başlamaktadır(46).

Oddi sfinkter hasarı da pankreatik kanala safra reflüsü yaparak AP tablosu oluşturabilir. Safra taşına bağlı gelişen pankreatitlerde genellikle distal koledokta impakt olmuş taş pankreas kanalını tıkayıp bu yolla pankreatik kanalda basınç artışına neden olmaktadır. Bunun sonucunda pankreatik kanal ve asinus hücrelerinde hasar meydana gelmektedir. Enzimden zengin pankreas sekresyonu pankreas içine kaçır ve asinus hücrelerinde ayrı kompartmanlarda bulunan lizozomal enzimler (hidrolazlar, katepsin-B) ile sindirim enzimleri karşılaşır(kolokalizasyon). Katepsin-B inaktif proteazları aktif hale getirip doku hasarı başlar. Sonuç olarak damar duvarında hasar, kanama, ödem, peripankreatik yağ nekrozu ve inflamasyon ortaya çıkar. Bu süreçte bazı inflamatuvar mediyatörler salınır (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa, Platelet Aktive edici Faktör) ve böylece hücre yıkım süreci oluşmaya başlar. IL-6 ve IL-8 seviyeleri AP’nin şiddeti ile uyum gösterdiği tespit edilmiştir. Oksidatif stresin bozulması sonucu pankreas mikrosirkülasyonu da bozulur bu da pankreasta hasar ve nekrozun artmasına neden olur. Açığa çıkan lipaz ve kolipaz, intersitisyel aralığa geçerek yağ nekrozuna sebep olmaktadır. Sistemik komplikasyonlara yol açan mediyatör genellikle Tömör Nekroz Faktör (TNF)’dir. Serbest oksijen radikallerinin dolaşıma geçmesi sonucu akciğer hasarı ve akut respiratuar distres sendromu (ARDS) meydana gelir.

Hereditör pankreatitisde, genetik mutasyonlar (katyonik tripsinojen geni) vardır (47) Mutant tripsin lizise karşı dirençlidir. Bu direnç sayesinde tripsin aktif olarak kalmakta ve pankreasta otodijesyona neden olarak AP atağını başlatmaktadır. AP’de diğer bir moleküler patojenik mekanizma kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) gendeki mutasyondur fakat oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir(48).

Serum trigliserid seviyesinin 1000 mg/dl’nin üzerinde olması, AP atağı gelişimini kolaylaştırmaktadır. Çocuklarda hereditör lipoprotein metabolizması bozukluğu ve şiddetli hipertrigliseridemiler AP atakları ile ilişkilidir. Kalsiyumun pankreas kanalında birikimi ve pankreas parankiminde kalsiyumun tripsinojeni aktive etmesi ile AP ortaya çıkar.

İlaçlar, alerjik reaksiyon veya direkt toksik etki ile (diüretikler, sulfonamidler) AP’ye neden olabilir. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitörlerine bağlı pankreatit, pankreasda anjiyoödem sonucu ortaya çıkmaktadır.

Otoimmün pankreatit, otoantikor varlığı, lenfoplazmositik infiltrasyonla birlikte fibrotik değişiklikler, pankreasta diffüz büyüme, ana pankreatik kanalda diffüz irregüler daralma meydana gelir. Steroid tedavisine yanıt verir.

2.5.4. Semptom ve Bulgular

Çocuklarda AP’nin en yaygın belirtisi karın ağrısı olmasına karşın, özellikle 3 yaşından küçük çocuklarda ağrı daha non-spesifiktir. Sıklıkla irritabilite olarak kendini gösterir (49, 50).Bulguların yaş gruplarına göre değişiklik gösterebilmesi, çocuklarda AP tanısını zorlaştırmaktadır. Erişkinlerde tipik olarak yemek sonrası başlayan, günlerce sürebilen, genelde bulantı ve kusmanın da eşlik ettiği karın ağrısı, AP olgularında temel semptomudur ve ağrı göbek çevresinde, sol ve sağ

üst kadranda ve bazen kuşak tarzında, ani başlangıçlı, bıçak saplanır tarzda ve sıklıkla sırta yansıyan tarzda olurken çocuklarda sırta yansıyan ağrı görülmeyebilir (25). Çocuklarda AP'nin en sık ikinci belirtisi bulantı ve kusma olup diğer belirtiler ise abdominal distansiyon, ateş, sarılık, asit ve plevral efüzyondur (49).

Pankreatitte Tanı

AP'te tanı öykü,fizik muayene,laboratuar değerlendirilmesi ve görüntüleme yöntemlerinin birleştirilmesi ile konulmaktadır.

2.5.5. Laboratuvar Bulguları

Amilaz ve lipaz pankreas inflamasyonunda kullanılan belirteçlerdendir. Hem lipaz hem amilaz yüksekliği spesifik olmamakla birlikte lipaz pankreatit için daha sensitiftir. Ayrıca karaciğer enzimleri(ALT, AST, GGT), bilirubinler, lipitler, kalsiyum önerilen laboratuvar tetkiklerindendir.(51)

Serum amilazı pankreas tarafından salgılanan bir enzimdir. Tükürük bezleri, ince bağırsak, overler, yağ dokusu ve iskelet kasları dahil olmak üzere çeşitli diğer dokular da amilaz salgılar. Pankreatik amilaz ve tükürük amilazı olmak üzere 2 çeşit amilaz vardır. Normal amilaz aralığı laboratuvarlar arasında değişmekle birlikte, genellikle 100 uluslararası birim (IU) / L ile 300 IU / L arasındadır. AP, amilaz yüksekliği nedenlerindendir. Pankreas ve peripankreatik dokuların venöz ve lenfatik drenajının tıkanması ve amilazın transperitoneal absorpsiyonundan dolayı kılcal kaçaklar ve amilazın transperitoneal absorpsiyonu sorumlu olabilir, ancak bu artışın nedeni tam belli değildir. AP'te, serum amilaz seviyeleri genellikle 6 ile 24 saat içerisinde artar, 48 saatte pik yapar ve sonraki 5 ile 7 gün

boyunca normal veya normale yakın seviyelere düşer(52). Kullanılan ortak sınır değeri normal sınırların üç katıdır (53).

Serum lipazı da pankreas tarafından salgılanan diğer enzimdir. Akut pankreatit, kronik pankreatit, akut kolesistit ve bağırsak tıkanıklığı gibi diğer bazı durumlar lipaz aktivitesini artırabilmesine rağmen, pankreatit lipazdaki artışın ana nedenidir (52). Akut pankreatitte, serum lipaz seviyeleri genellikle 4 ila 8 saat arasında artar, 24 saatte zirve yapar ve sonraki 8 ila 14 gün boyunca normal veya normale yakın seviyelere düşer. Serum lipazı pankreatit atağı sonrası serum amilaz yükselmesi dönemine kıyasla daha uzun bir süre boyunca yüksek kalır (52). Kullanılan ortak sınır değeri pankreatit için normal aralığın üç katıdır (53).Pankreatik amilaz sekresyonu infantil dönemde immatür olduğundan, lipaz yükseklikleri küçük çocuklarda, amilaz yüksekliklerine göre AP için daha sensitiftir (25).

Üriner tripsinojen seviyesi artışı sindirimde direk tripsinojen aktivitesinin artması nedeniyle, akut pankreatit ile sonuçlandığına inanılan mekanizmalardan biridir. Akut pankreatitte tripsinojen seviyeleri yükseldiğinden, pankreatitin teşhisi için bir test olarak idrar tripsinojen-2 (tripsinogen izoenzimi) ölçümü önerilmiştir (53). Akut pankreatitte, üriner tripsinojen seviyeleri genellikle birkaç saat içinde yüksek seviyelere yükselir ve üç gün içinde düşer (53). Kullanılan ortak sınır değeri 50 ng / mL'dir (54).

2.5.6. Görüntüleme Yöntemleri

Önerilen görüntüleme yöntemleri yetişkin hastalar için kullanılanlara benzer olmakla birlikte, pediatrik popülasyonda: radyasyona maruziyeti sınırlayan belirli testler (örn. transabdominal ultrasonografi) ve bazı yöntemlerin hastanın yaşı ve sedasyon ihtiyaçları (örneğin endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi(ERCP), endoskopik ultrasonografi (EUS) veya manyetik

rezonans kolanjiopankreatografisi (MRCP)) nedeniyle gerçekleştirilmesi daha zordur (25).

AP’te PA akciğer grafisinde plevral efüzyon, özellikle solda, diffüz infiltrasyon veya atelektazi görünümüleri görülebilir. Ayakta direk batın grafisinde elde edilen bulgular içinde, pankreasa komşu ince barsak anslarındaki lokal ileusa bağlı “sentinel loop” belirtisi, transvers kolon veya splenik fleksurada oluşmuş spazma bağlı transvers kolonda distansiyon ve distal gaz gölgelerinin azalması ya da gaz geçişinin olmaması görülebilir (Cut-off belirtisi).

Ultrasonografik (USG) değerlendirme, safra kesesindeki taşlar, safra yolları ve pankreasın yapısı hakkında fikir verebilir. Ucuz, non-invaziv, tekrarlanabilir ve yatak başında uygulanabilir bir yöntemdir. Sensitivitesi %70-80 civarındadır. Pankreatit lehine bulgu saptama oranı % 62 ile % 90 arasında değişebilmektedir(55). USG’de, AP ile uyumlu görüntüleme özellikleri şunlardır: pankreas ödemi, pankreatik veya peripankreatik nekroz, peripankreatik inflamasyon, akut sıvı kolleksiyonları, pankreas kanaması, pankreas apsesi, ve pankreas psödokisti. INSPPIRE kriterlerine göre, diğer 2 kriter yerine getirildiğinde AP için tanısal çalışmanın bir parçası olarak görüntüleme gerekli olmasa da, transabdominal USG obstrüktif etiyolojiyi (koledok kisti, travma, tümör, taş vb.) ekarte etmek için sıklıkla kullanılır (25). Ayrıca, ultrason pankreatitin bir nedeni olarak safra kesesi taşlarının tespitinde BT taramasından daha üstündür (56). Uygulayıcıya bağlı olması ve pankreasın üzerini kaplayan bağırsak gazı veya obezlerde yağ dokusuna bağlı net değerlendirilememesidir ultrasonun dezavantajlarıdır (49).

Bilgisayarlı tomografi (BT), erişkinlerde nekrozun görüntülenmesinde ve AP tanısında en yararlı yöntem olarak kabul edilmekteyken çocuk popülasyonda sebep olduğu radyasyon maruziyeti nedeniyle ender olarak tercih edilir. Bilgisayarlı tomografi’nin tanısal doğruluğu %90 iken USG’nin tanısal doğruluğu

%73 olarak saptanmıştır (32). Yapılan çalışmalara göre BT'nin AP tanısındaki sensitivitesi %87-90 ve spesifisitesi %90-92 olarak saptanmıştır.

Manyetik rezonans görüntüleme kontrast allerjisi olanlar, böbrek yetmezliği olanlar veya gebelerde tercih edilen bir yöntemdir. Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) biliyer pankreatitli hastalarda koledokolitiazisi %90 sensitivite, %95 spesifite ile gösterilebilmektedir(57).

Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi AP'de biliyer veya pankreatik yollarda obstrüksiyon saptandığında tercih edilmelidir. ERCP kadar sensitif olmasa da noninvazif, güvenilir ve hızlı bir tanı metodu olarak kullanılabilir.

Şiddetli biliyer pankreatit ve beraberinde kolanjit bulunan vakalarda, erken ERCP faydalı ve yararlıdır. Özellikle sfinkterotomi ile birlikte taş ekstraksiyonu yapılması, AP'in şiddetinde, komplikasyon oranında, hastanede yatış süresinde ve mortalitede azalmaya neden olur.

Endoskopik ultrasonografi (EUS) pankreatik ve biliyer kanalları değerlendirmede oldukça faydalıdır. Şiddetli pankreatitte, mikrolitiazis, biliyer çamur ve periampuller lezyonları göstermede kullanılabilir. Akut tekrarlayan idiyopatik pankreatit vakalarında da faydalı olabilir.

2.5.7. Şiddetin Belirlenmesi ve Prognostik Faktörler

AP hayatı tehdit eden bir durum olmasına rağmen çocuklarda ölüm erişkinlere göre daha az görülür. Erken ölümlerin nedenleri şok ve respiratuar yetmezlik iken, yaşamı tehdit eden geç komplikasyonlar genellikle enfekte

pankreatik nekroz ve çoklu organ yetmezliği ile ilişkilidir. Pankreatik nekroz çocuklarda daha nadir görülür (31).

AP'nin prognozunu belirlenirken erişkinlerde APACHE II, Atlanta, Ranson, Sofa, Glasgow prognostik kriterleri gibi skorlama sistemleri kullanılır. Debanto ve ark. erişkinlerdeki AP prognozunu belirlemede kullanılan Ranson ve Glasgow kriterlerini 2002 yılında geliştirerek çocuklara uyarlamışlardır(28). Bu kriterlere göre hasta tanı anında ve ilk 48 saatte değerlendirilmektedir (Tablo II).

Tablo II: Modifiye Ranson Kriterleri

Tanı anında	İlk 48 saatte	
<7 yaş(1 puan)	Ca düzeyi <8.3 mg/dl(1 puan)	
<23 kg(1 puan)	Albumin düzeyi <2.6 g/dl(1 puan)	
Lökosit >18.5 X 10 ⁶ /L(1 puan)	Sıvı sekestrasyonu >75 ml/kg/48saat(1 puan)	
LDH>2000 ıu/L(1 puan)	BUN’da yükselme 5mg/dl(1 puan)	
Puan	Ciddi akut pankreatit(%)	Mortalite(%)
0-2	8.6	1.4
3-4	38.5	5.8
5-7	80	10

Pankreatitli hastalarda gelişebilecek komplikasyonlar ve mortalite olasılığını bilmek, prognozu önceden tahmin ederek hastanın izlemini ve tedavi protokollerini yönlendirilmesi açısından çok önemlidir.

Erişkin hastalarda kullanılan Ranson, Glasgow ve De Banto skorlama sistemlerinin pediatrik hastalar için %85 sesifisitesi olsa da sensitivitesi %55'dir

ve Asyalı çocuklar için çok uygun değildir. Bu yüzden Suziki ve ark. 2008’de modifiye JPN skorlama sistemini geliştirmişlerdir (58). Buna göre 9 kriterden ≥ 3 ’ünün varlığı ciddi pankreatit göstergesidir. Bu kriterler;

- Baz eksisi < -3 mEq olması veya şok
- $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg oda havasında veya ventilatör gerekmesi
- BUN > 40 mg/dl veya kreatinin > 2 mg/dl veya idrar çıkışı $< 0,5$ ml/kg/h
- LDH normal üst sınırın 2 katının üzerinde olması
- Trombosit sayısı < 100000
- Total serum kalsiyum $< 7,5$ mg/dl
- CRP > 15 mg/dl
- Pediatrik SIRS skorunda pozitif ölçüm sayısı > 3 (Ateş $> 38,5$ veya < 36 , taşikardi, takipne, lökosit sayısının yaşa göre yüksek veya deprese olması veya $> \%10$ immatur nötrofil olması)
- Yaşın < 7 olması ve/veya vücut ağırlığı > 23 kg olması

AP tanısında anamnez ve fizik muayene bulgularının yanında laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemleri ile tanıyı koymadaki gücü çalışmalar ile kanıtlanmıştır. AP inflamatuvar bir süreçtir ve erişkinlerde inflamasyon belirteçleri gerek tanıda gerekse tedavinin takibinde kullanılmaktadır. C-reaktif protein (CRP), idrarda tripsinojen aktivasyon peptit, prokalsitonin ve D-dimer inflamasyonun şiddetini göstermede kullanılan belirteçlerdendir. CRP inflamatuvar süreçte pik düzeyine 72 saatte ulaşırken, erken dönemde tanıyı koymada etkisi sınırlıdır(59).

AP şiddetinin belirlenmesinde, erişkinlere yönelik geliştirilmiş birçok skorlama sisteminde yaygın olarak kullanılan laboratuvar parametrelerinde belirlenen değerler erişkin popülasyondaki serum değerlerine göre belirlendiğinden çocuklar için doğrudan uygulanamaktadır. Çocuklarda AP şiddetini sınıflandırmak için yapılmış olan en güncel çalışma NASPGHAN’ın

(Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği) çalışmalarıdır (60) ve AP'yi (yetişkinlerde olduğu gibi) hafif, orta derecede şiddetli veya şiddetli olarak sınıflandırır:

Hafif AP: Çocuklarda AP'nin en yaygın formudur ve herhangi bir organ yetmezliği, lokal veya sistemik komplikasyonlar ile ilişkili değildir. Genellikle hastalık oluşumundan sonraki bir hafta içinde düzelir.

Orta şiddetli AP: 48 saatten kısa süren geçici organ yetmezliği/ disfonksiyon gelişimi veya lokal veya sistemik komplikasyonların gelişimi ile birlikte. Lokal komplikasyonlar sıvı koleksiyonları veya nekroz dahil olmak üzere peripankreatik veya pankreatik komplikasyonları içerirken, sistemik komplikasyonlar daha önce teşhis edilmiş ko-morbid hastalığın (akciğer hastalığı veya böbrek hastalığı gibi) alevlenmesini içerir.

Ciddi AP: 48 saatten uzun süren organ disfonksiyonu gelişimi ile karakterizedir. Hastalığın ortaya çıkışından 48 saat sonra bile bir veya birden fazla organa ait kalıcı yetmezlik bulguları gelişebilir.



Şekil 2: NASPGHAN'a göre çocuklarda AP şiddetini sınıflandırmaya yönelik algoritma (59)

Komplikasyonları: Akut pankreatitin lokal komplikasyonları arasında akut peri-pankreatik sıvı toplanması, pankreas psödokisti, akut nekrotik koleksiyon ve duvarla kaplanmış nekroz vardır(53). Akut pankreatitin sistemik komplikasyonları, kalp veya kronik akciğer hastalığı gibi önceden var olan hastalıkların kötüleşmesini içerir(53). Akut pankreatit atağını takiben ölüm oranı% 6 ile% 20 arasındadır(61). Ölüm oranı, akut pankreatitin ciddiyetine ve enfeksiyon varlığına bağlıdır. Akut pankreatit, lokal veya sistemik komplikasyonların varlığına, 48 saate kadar süren akciğerlerden, böbreklerden ve kardiyovasküler sistemden (kalp ve kan damarlarından) oluşan geçici organ yetmezliğine bağlı olarak hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılabilir. Yukarıda belirtilen aynı organların yetmezliği, 48 saatten fazla sürer. Hafif pankreatitte, lokal komplikasyon, sistemik komplikasyon veya organ yetmezliği yoktur. Orta şiddetli akut pankreatitte lokal veya sistemik komplikasyonlar veya geçici organ yetmezliği olabilir. Ciddi akut pankreatitte kalıcı organ yetmezliği vardır(53). Akut ağır pankreatit mortalite açısından en kötü prognozu gösterirken, hafif pankreatit en iyi prognoza sahiptir (53). Enfekte nekrotizan pankreatit, steril nekrotizan pankreatitten anlamlı olarak daha kötü prognozludur(62).

Tablo III: Organ Yetmezliği ve Sistemik Komplikasyonları

Şok	Sistolik kan basıncı < 90 mmHg
Solunum yetersizliği	$PaO_2 \leq 60$ mmHg
Böbrek yetersizliği	Kreatinin ≥ 117 μ mol / l veya rehidratasyon sonrası ≤ 2 mg/dl
Gastrointestinal kanama	24 saat içinde 500 ml
Yaygın intravasküler koagülopati	Trombosit $\leq 100,000$; Fibrinojen 80 μ g/l ve fibrin yıkım ürünleri > 80 μ g/l
Ciddi metabolik bozukluklar	Kalsiyum ≤ 1.87 mmol / l veya ≤ 7.5 mg/dl

Klinik parametreler dışında CRP, BUN, hemotokrit, karaciğer enzimleri gibi laboratuvar bulgularının da prognozda rol oynadığı gösterilmiştir. Hematokrit seviyelerinin ilk 24 saat içinde normal ve düşük seviyelerde tespit edildiği durumlarda klinik tablonun daha hafif seyrettiği, CRP'nin ilk 48 saatte 150 mg/dl'nin üzerinde ve BUN değerinin 20 mg/dl üzerinde olmasının kötü prognoz göstergeleri olduğu kabul edilmiştir (63).

Tablo IV: Lokal komplikasyonlar

Akut sıvı koleksiyonları	AP'nin erken döneminde gelişir, pankreasın içinde veya yakınındadır ve hiçbir zaman fibröz doku granülasyonundan oluşan bir duvarı olmaz. Hastaların yaklaşık yarısında spontan gerileme görülür; diğer yarısında akut sıvı koleksiyonu pankreas apsesine veya psödokiste dönüşür.
Pankreas nekrozu	Diffüz veya fokal, tipik olarak da peripankreatik yağ dokusu nekrozuyla birlikte görülen nekrotik pankreas dokusu. Kontrast tutmayan pankreas parenkiminin >3 cm olması veya pankreas alanının %30'dan fazlasının tutulması ile pankreas nekrozu tanısı konur.
Akut psödokist	Fibröz veya granülasyon dokusuyla çevrili, AP, pankreas travması veya kronik pankreatit sonucunda ve belirtilerin başlangıcından en az 4 hafta sonra ortaya çıkan, yuvarlak veya oval, çoğunlukla steril pankreas sıvısı koleksiyonudur, püy içerdiğinde bu lezyona "pankreas apsesi" adı verilir.
Pankreas apsesi	Sınırlı ve genellikle pankreas komşuluğunda yerleşik, az miktarda pankreas nekrozu içeren veya hiç içermeyen, AP veya pankreas travması sonrası ortaya çıkan intraabdominal püy koleksiyonudur. Başlangıçtan itibaren genellikle 4. haftada veya daha sonrasında ortaya çıkar.

Tablo V: Akut Pankreatitlerin Sınıflandırılması

HAFİF AKUT PANKREATİT	ORTA ŞİDDETLİ PANKREATİT	CİDDİ AKUT PANKREATİT
-Lokal veya sistemik komplikasyon yok. -Organ yetmezliği yok. - İnterstisyel ödemli pankreatit.	-Lokal veya sistemik komplikasyonlar (peripankreatik sıvı toplanması, pankreas psödokisti, nekroz) mevcut olabilir. -Geçici organ yetmezliği (48 saate kadar) mevcut olabilir. -İnterstisyel ödemli pankreatit veya nekrotizan pankreatit olabilir. -Nekrotizan pankreatit enfekte veya steril olabilir.	-Lokal veya sistemik komplikasyonlar olabilir. -Kalıcı organ yetmezliği (> 48 saat) mevcut. -İnterstisyel ödemli pankreatit veya nekrotizan pankreatit olabilir. -Nekrotizan pankreatit enfekte veya steril olabilir.

2.5.8. Tanı

Genellikle hastalar ani başlangıçlı şiddetli karın ağrısı ve bulantı kusma ile başvurmaktadır.

AP tanısı için belirlenen INSPPIRE kriterlerinden (25) 3'ünden en az 2'sinin varlığı gereklidir:

- 1- AP düşündüren veya doğrudan AP ile uyumlu karın ağrısı (akut başlangıçlı, özellikle epigastrik bölgede olan karın ağrısı gibi),
- 2- Serum amilaz ve/veya lipaz değerlerinin normalin üst sınırından (uluslararası ünite/litre) en az 3 katı daha yüksek olması,

3- Görüntüleme bulgularının AP için karakteristik veya uyumlu olması [Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Endoskopik Ultrasonografi (EUS), Magnetik Rezonans Görüntüleme/Manyetik Rezonans Kolanjio Pankreatografi (MRI/MRCP) ile].

Akut tekrarlayan pankreatit tanısı koyabilmek için INSPPIRE'a göre yukarıda tanımlandığı gibi en az 2 AP atağı geçirilmiş olmalı ve beraberinde;

-AP atakları arasında ≥ 1 ay ağrısız dönem olmalı ve ağrı tamamen geçmiş olmalı veya,

-AP atakları arasında geçen süreye bakılmaksızın semptomların tam olarak geçmesiyle birlikte bir sonraki AP atağı öncesinde serum amilaz lipaz değerlerinin normale dönmesi gerekir.

Hem amilaz hem de lipaz akut pankreatitte yüksek olabilir. Her ne kadar erişkinlerde serum amilaz düzeyi tanı için sık olarak kullanılsa da, başta infantil dönemde amilaz sekresyonunun immatür oluşu (64) ve makroamilazemi, parotit ve bazı karsinomlar dahil nonpankreatik durumlarda serum düzeyleri yüksek olduğu için lipaz ölçümü daha çok tercih edilir(25, 65). Serum amilaz düzeyi ilk 6-12 saatte yükselmeye başlar, yarı ömrü yaklaşık 10 saattir. Normal aralığa geri dönene kadar 3-5 gün yüksek kalabilmektedir. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit olgularda serum amilaz ve lipaz düzeylerinde yükselme olmayabilir(66). Serum amilaz düzeyi ile akut pankreatitin şiddeti arasında anlamlı bir ilişki yoktur; hatta bazı çalışmalarda, hafif akut pankreatit formların, ağır formlara kıyasla daha yüksek amilaz değerlerinin bulunduğunu ortaya konulmuştur(67). Serum lipaz düzeyi sensitivitesi akut pankreatitte %85-100 arasındadır. Spesifitesi amilazdan daha yüksektir.

Anamnez, fizik muayane, amilaz-lipaz ölçümleri ve diğer laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden de faydalanarak tanı konur ve komplikasyonlar tespit edilerek tedavi planlanır.

2.5.9. Tedavi

AP tedavisi planlanırken birçok özellik göz önünde bulundurularak multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Klinik ve laboratuvar bulgularına göre tanı kesinleşen olgularda öncelikli yaklaşım medikal tedavidir. Çocuklarda AP tedavisinin temel prensipleri intravenöz sıvı replasmanı, analjezik tedavi, pankreasın dinlendirilmesi ve komplikasyonların izlenmesidir. Tespit edildiğinde altta yatan nedenler ortadan kaldırılmalıdır. Pankreatik nekroz gelişiminin önlenmesi ve kardiovasküler stabilizasyon için erken dönemde kaybolan volümün yerine konması önem taşımaktadır.

Pankreatit seyri sırasında en çok tedavi gerektiren problem ağrıdır. Ağrı değerlendirilirken öncelikle ağrıya yolaçan, psödokist, ortak kanal tıkanması, duodenum obstruksiyonu, gastroparezis gibi özel durumlar araştırılmalıdır. Ağrı tedavisinde ağrı kesici ilaçlar (asetaminofen, asetilsalisilik asit, narkotik analjezikler) yanısıra ek olarak trisiklik antidepressanlar kullanılabilir(68). Selenyum, betakaroten, C ve E vitaminleri antioksidan amaçla kullanılabilir(69). Pankreas sekresyonlarının baskılanarak, pankreas içi basıncın azaltılması önemlidir. Bu amaçla pankreas enzim desteği, mide asidinin baskılanması ve Octreotide kullanılabilir(70, 71). Kanal tıkanıklığı var ise, endoskopik girişimler (sfinkterotomi, taş çıkarılması, stent yerleştirilmesi) ve cerrahi olarak kanaldaki basıncı azaltmaya yönelik girişimler uygulanabilir(72, 73). Ağrının bu yöntemlerle kontrol edilemediği durumlarda çölyak plexus bloğu veya torakoskopik splanktiyektomi ile nöral iletinin değiştirilmesi denenebilir(74). Ağrı tedavisinde pankreas başı rezeksiyonu ve subtotal, total pankreatektomi

uygulanabilir(75). Ağrı için tedavi seçimi, pankreatit etyolojisi, ağrının şiddeti, pankreas kanal anatomisi ve bahsi geçen özel tedavilere ulaşılabilirliğe göre seçilmelidir. Büyük kanalları ilgilendiren olgularda endoskopik ve cerrahi drenajlar ve rezeksiyon seçilirken, küçük kanalların hastalığında yüksek doz pankreas enzim desteği, octreotide, sinir ablasyonu ve rezeksiyon gündeme gelebilir. Pankreas enzim desteği amacı ile pankreas enzim replasman tedavileri kullanılmaktadır. Kronik pankreatitli çocuk olgularda 10.000 ünite/kg/gün dozu uygun olup 25.000 ünite/kg/gün ve üstündeki dozlar fibrozan kolonopatiye yol açmaktadır. Somatostatinin sentetik analogu olan Octreotid tedavisinin çocukluk çağı kronik pankreatitinde kullanımına ilişkin olgu sunumları dışında fazla veri yoktur(76). Erişkinlerde günde üç kez 200 mikrogram deri altı enjeksiyon önerilmektedir. Maldijesyon ve steatore tedavisinde; Pankreas enzim desteği, mide asidinin baskılanması, orta zincirli yağ asitleri ve A, D, E, K vitamin desteği önemlidir.

Pankreatit katabolik bir süreç olduğu için, hastanın beslenmesi tedavide çok önemlidir. Hastanın oral beslenmesin başlamak için ağrısının tamamen geçmesi ve laboratuvar değerlerinin normale dönmesi beklenmemelidir(77). Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, hafif pankreatitli hastalarda normal diyet ile oral açılmasının güvenli olduğu ve hastanede yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir(78). Başka bir çalışmada da; lipaz seviyelerinin normale dönmesini beklemeden, oral beslenmeye başlanabileceği ortaya konmuştur(78). Ağır vakalarda bulantı ve subileus nedeniyle oral alımın az olması, tedavi amacıyla oral alımın kesilmesi ve artmış katabolizma nedeniyle intestinal mukozal geçirgenlikte artış sonucu bakteriyel translokasyon, gastrointestinal immunglobulinlerde azalma ve negatif nitrojen dengesi mevcuttur. Tüm bunların sonucu olarak AP'nin septik komplikasyonlarında artış görülebilmektedir. Bu sebeplerle ağır veya uzamış hastalığı olan hastalarda erken dönemde nütrisyonel destek başlanmalıdır. Yakın zamana kadar parenteral nutrisyon bu tür durumlarda tercih edilmekteydi. Günümüzde distal jejunal tüp aracılığı ile hipokalorik beslenmenin parenteral nutrisyona göre daha az komplikasyonla ve pankreası minimal uyarak verilebildiği, aynı zamanda daha ucuz olduğu gösterilmiştir. Hastalığın

başlangıcından 48 saat sonra başlanan hipokalik diyetin AP prognozunu iyileştirdiği, bağırsak mukoza bütünlüğünü koruduğu, özellikle septik komplikasyonları azalttığı bildirilmiştir. Bu amaçla kullanılan enteral ürünler düşük yağ içerenli elemental mamalardır(79, 80). Yapılan iki randomize kontrollü çalışmada parenteral beslenmeye kıyasla enteral beslenmede; sistemik infeksiyonların, multi organ yetmezliğinin, cerrahi girişim gerekliliğinin ve mortalitenin daha az olduğu gösterilmiştir(81, 82). Oral beslenmenin yapılamadığı ve enteral tüpün tolere edilemediği durumlarda, parenteral beslenme desteği verilmelidir(81).

Günümüzde AP patofizyolojisinde rol alan olaylar dizisinin çeşitli basamaklarında etkili olması beklenen yeni ajanlarla çalışılarak yeni tedavi hedeflenmektedir. Aktive tripsinojen inhibisyonu yapan antiproteaz ajanlar tedavide umut vaat etmektedir. Düşük moleküler ağırlıklı bir proteaz inhibitörü olan Gabexate mesilate'ın erişkinlerde AP'nin komplikasyonlarını azalttığı bildirilmiştir(23). Wortmannin, kalsiyum şelatörü (BAPTA-AM) ve katepsin B inhibitörlerinin (CA-074me ve E64d) pankreatitin şiddetini azalttığı bildirilmiştir(23, 83). Sitozolik pH'ın stabilizasyonunu sağlayan klorokin de tripsinojen aktivasyonunu azaltmaktadır(84). Magnezyum, N-asetil sistein, askorbik asit, selenyum gibi antioksidanlar, TNF- α antikorları, Migrasyon İnhibitin Faktör(MIF) inhibitörleri, curcumin, Intra Celluler Adhezyon Molekül-1(ICAM-1) antagonistleri, COX-2 inhibitörü olan rofecoxib ile ilgili çalışmalar devam etmektedir(23, 85).

Ancak bu geniş çalışmalarla elde edilen ve bir kısmı hala deneysel olan bu tedavi seçenekleri de AP tedavisinde yeterli değildir.

2.6.AKDENİZ DİYETİ

Birçok epidemiyolojik çalışmada da Akdeniz ülkelerindeki kronik hastalık oranı ve morbiditenin düşük, yaşam süresinin diğer ülkelere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Geleneksel Akdeniz diyeti miyokart infarktüsü, meme, kolorektal ve prostat tümörleri, diyabet ve oksidatif stresle ilişkili bazı hastalıklara karşı koruyucu etki göstermektedir. Akdeniz diyeti çeşitli bölgelerde farklılıklar gösterse de benzer karakteristik özelliklere sahiptir. Özellikle zeytinyağı tüm Akdeniz diyetlerindeki ortak bileşendir. Zeytinyağı sadece tek başına tüketilmeyip aynı zamanda salatalar, kurubaklagiller ile tüketilmekte ve besinlerin pişirilmesinde de kullanılmaktadır. Ülkeler arasında farklılık gösterse de günlük yağ alımı enerjinin %30-40'ını oluşturabilmektedir (86). Yüksek tahıl, kurubaklagiller, kabuklu yemişler, sebze ve meyve tüketimi, nispeten yüksek yağ özellikle zeytinyağı tüketimi, ılımlı yüksek balık tüketimi, küçük porsiyonlarda kanatlı kümes hayvanları tüketimi, düşük kırmızı et ve ürünlerinin tüketimi ve genellikle ılımlı kırmızı şarap tüketimi Akdeniz diyetinin karakteristik özelliklerini oluşturmaktadır. Geleneksel Akdeniz diyetinin sağlığı geliştirici etkilerinin artırılabilmesi için üzerinde bazı değişiklikler yapılmış ve böylece bu diyetin yeni versiyonları oluşturulmuştur.

Akdeniz diyeti (MD) en sağlıklı beslenme alışkanlıklarından biri olarak bilinmektedir(87). Son zamanlarda, diyet “kalıp” kavramı, diyet ve kronik hastalık geliştirme riski arasındaki ilişkiyi incelemeye alternatif bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır(87). Bireysel besinlere veya yiyeceklere bakmak yerine, diyet kalıbı analizi genel diyetin küme görünümü olarak etkilerini inceler. Spekülatif bir bakış açısına göre diyet kalıpları daha geniş bir gıda ve besin tüketimi kavramına tekabül eder ve bu nedenle, MD'ye bağlılık ve sağlık üzerindeki etkinin oluşturulmasındaki bireysel yiyecekler veya besinlerden daha öngörücü olabilir. Aslında, MD'nin faydalı etkisi, izole edilmiş besinlerden ziyade sinerjik ve etkileşimli besin kombinasyonlarından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, MD'nin

sağlıktaki rolünü değerlendirmek için, tekli besin maddelerinin analizi, gıdalar arasında ağ bilgisi oluşturmakta yetersiz olabilir ve bu tek başına bir besin maddesinin diyet kalıplarının içeriğinin tanımlanamayacak kadar az olması nedeniyle çeşitli besinlerin kümülatif etkilerinin değerlendirilmesini gerektirebilir(88).

Akdeniz beslenme düzenleri (MDP'ler), tahılların (tercihen tam tahıllar olarak), baklagillerin, kuruyemişlerin, sebzelerin ve meyvelerin, yüksek miktar ve sıklıkta tüketilmesi; MDP'ler ayrıca, az miktarda kümes hayvanı ve süt ürünleri, genellikle şarap şeklinde düşük etanol alımı ile orta ila küçük miktarlarda kümes hayvanları ve süt ürünleri tüketimi, beyaz et ve yumurta tüketimini de içerir. MDP'lerin diyet yağlarının ana kaynağı zeytinyağıdır ve günlük yeterli su alımı garanti edilmelidir(89).(Ek olarak, MDP'ler aynı zamanda sağlıklı fiziksel ve zihinsel durumu korumak için fiziksel aktivitenin uygulanmasını da içerir(90).(Şekil 2)). Aksine, sanayileşmiş ülkelerde dağınık olan “Batı” diyeti, hayvansal kaynaklı gıdaların (doymuş yağlar), yumurtaların, tatlıların daha az alımını ve daha düşük miktarda meyve, sebze (lif ve mikro besin) ve tam tahıl alımını sunar(91).

MD'nin karakteristik bileşenlerinin birçoğu sağlık ve iyiliğe olumlu etkileri olan fonksiyonel özelliklere sahiptir; bunlar bu diyetin avantajlarıdır (92). Sebzeler, meyveler ve kuruyemişler, flavonoidler, fitosteroller, vitaminler, terpenler ve fenoller gibi oksidatif işlemlere karşı koruma sağlayan ve kardiyovasküler hastalıkların insidansını azaltan en önemli lif ve kimyasal bileşik kaynağıdır(92, 93). Ayrıca, baskın yağ alımı olarak zeytinyağı tüketimi, kolesterol / yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) oranını ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksitlenmiş konsantrasyonunu azaltan, aterosklerotik, antioksidan ve anti-enflamatuar etkilere sahip olan yüksek oleik asit içeriği ve polifenollerini sağlar(94-96). Ayrıca, zeytinyağının yüksek düzeyde tekli doymamış yağ asitleri (MUFA'lar) ve koruyucu etkilere katkıda bulunan daha yüksek bir MUFA / doymuş FA (SFA) oranı vardır (97, 98). Balıklarda bulunan çoklu doymamış FA'lar (PUFA'lar) (yani eikosapentaenoik ve dokosaheksaenoik asitleri),

hemostatik faktörleri düzenler ve kalp ritmi, kanser ve hipertansiyona karşı koruma sağlar ve bilişsel işlevlerin korunmasında rol oynar(92, 99, 100). Tipik olarak MDP'ler, düşük glisemik indeks ve tam grenli ve diğer lif bakımından zengin ürün alımlarından elde edilen düşük glisemik yüklü gıdaları içerir, bunlar diyabet riski düşük olan esas olarak tip 2 koroner kalp hastalıkları ve kanser, rafine tahıl diyabet, obezite, KKH ve diğer kronik hastalıklar riski ile ilişkilendirilmiştir(101, 102). Yoğurt ve peynir gibi MD'nin karakteristik ürünleri laktoz intoleranslı kişiler tarafından iyi tolere edilir. Ek olarak, yoğurtta bulunan laktik asit bakterileri, gastrointestinal sağlığı ve probiyotik yararları göstererek bağışıklığı iyileştirir(92). Ayrıca yoğurt tüketimi, bağırsak mikrobiyotasına pozitif katkıda bulunarak kolon kanseri riskinin azalmasını sağlayabilir (103).

MD'de sıklıkla göz ardı edilen bir diğer önemli husus, düşük sodyum alımıdır; Aslında, yüksek sodyum alımı, yüksek tansiyon ile ilişkilendirilirken, tuzla korunmuş gıdaların tüketimi, mide kanseri, KKH ve mortalite riski ile bağlantılı bulunmuştur (104). MD'nin hastalıklardaki faydalı etkilerinden bazıları, kırmızı şarabın içerdiği polifenollere atfedilmiştir. Aslında, bu bileşiklerin antioksidan aktivitesi sitoprotektif ve kardiyoprotektif etkiden de sorumlu olabilir(105). Akdeniz diyeti uyumu, çeşitli hesaplama puanları (örneğin yetişkinler için MD skoru, çocuklar için Akdeniz Diyet Kalite Endeksi (KIDMED) ve Trichopoulou skalası ile hesaplanabilir(98, 106). Bunların tümü diyet bileşeni miktarlarına ve türlerine dayanır. Bu amaçla, gıda maddelerinin veya içeceklerin ortalama tüketimi (hiçbir zaman veya nadiren ayda bir, hafta veya günde, uygun şekilde) hakkında bilgiler içeren anketler uygulanır.

Akdeniz beslenme düzenleri (MDP'ler), tahılların (tercihen tam tahıllar olarak), baklagillerin, kuruyemişlerin, sebzelerin ve meyvelerin, yüksek miktar ve sıklıkta tüketilmesi; MDP'ler ayrıca, az miktarda kümes hayvanı ve süt ürünleri, genellikle şarap şeklinde düşük etanol alımı ile orta ila küçük miktarlarda kümes hayvanları ve süt ürünleri tüketimi, beyaz et ve yumurta tüketimini de içerir. MDP'lerin diyet yağlarının ana kaynağı zeytinyağıdır ve günlük yeterli su alımı

garanti edilmelidir(87).(Ek olarak, MDP'ler aynı zamanda sağlıklı fiziksel ve zihinsel durumu korumak için fiziksel aktivitenin uygulanmasını da içerir (88). Aksine, sanayileşmiş ülkelerde dağınık olan “Batı” diyeti, hayvansal kaynaklı gıdaların (doymuş yağlar), yumurtaların, tatlıların daha az alımını ve daha düşük miktarda meyve, sebze (lif ve mikro besin) ve tam tahıl alımını sunar (89).



Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk

MD'nin karakteristik bileşenlerinin birçoğu sağlık ve iyiliğe olumlu etkileri olan fonksiyonel özelliklere sahiptir; bunlar bu diyetin avantajlarıdır (90). Sebzeler, meyveler ve kuruyemişler, flavonoidler, fitosteroller, vitaminler, terpenler ve fenoller gibi oksidatif işlemlere karşı koruma sağlayan ve kardiyovasküler hastalıkların insidansını azaltan en önemli lif ve kimyasal bileşik kaynağıdır (90-93). Ayrıca, baskın yağ alımı olarak zeytinyağı tüketimi, kolesterol / yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) oranını ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksitlenmiş konsantrasyonunu azaltan, aterosjenik, antioksidan ve anti-enflamatuar etkilere sahip olan yüksek oleik asit içeriği ve polifenollerini sağlar (94-96). Ayrıca, zeytinyağının yüksek düzeyde tekli doymamış yağ asitleri (MUFA'lar) ve koruyucu etkilere katkıda bulunan daha yüksek bir MUFA / doymuş FA (SFA) oranı vardır (97, 98). Balıklarda bulunan çoklu doymamış FA'ler (PUFA'lar) (yani ekosaenoik ve dokosaheksaenoik asitleri), hemostatik

faktörleri düzenler ve kalp ritmi, kanser ve hipertansiyona karşı koruma sağlar ve bilişsel işlevlerin korunmasında rol oynar (90, 99, 100). Tipik olarak MDP'ler, düşük glisemik indeks ve tam grenli ve diğer lif bakımından zengin ürün alımlarından elde edilen düşük glisemik yüklü gıdaları içerir, bunlar diyabet riski düşük olan esas olarak tip 2 koroner kalp hastalıkları ve kanser , rafine tahıl diyabet, obezite, KKH ve diğer kronik hastalıklar riski ile ilişkilendirilmiştir (101, 102). Yoğurt ve peynir gibi MD'nin karakteristik ürünleri laktoz intoleranslı kişiler tarafından iyi tolere edilir. Ek olarak, yoğurtta bulunan laktik asit bakterileri, gastrointestinal sağlığı ve probiyotik yararları göstererek bağışıklığı iyileştirir (90). Ayrıca yoğurt tüketimi, bağırsak mikrobiyotasına pozitif katkıda bulunarak kolon kanseri riskinin azalmasını sağlayabilir (103).

MD'de sıklıkla göz ardı edilen bir diğer önemli husus, düşük sodyum alımıdır; Aslında, yüksek sodyum alımı, yüksek tansiyon ile ilişkilendirilirken, tuzla korunmuş gıdaların tüketimi, mide kanseri, KKH ve mortalite riski ile bağlantılı bulunmuştur (104). MD'nin hastalıklardaki faydalı etkilerinden bazıları, kırmızı şarabın içerdiği polifenollere atfedilmiştir. Aslında, bu bileşiklerin antioksidan aktivitesi sitoprotektif ve kardiyoprotektif etkiden de sorumlu olabilir (105). Akdeniz diyeti uyumu, çeşitli hesaplama puanları (örneğin yetişkinler için MD skoru, çocuklar için Akdeniz Diyet Kalite Endeksi (KIDMED) ve Trichopoulou skalası ile hesaplanabilir (98, 106). Bunların tümü diyet bileşeni miktarlarına ve türlerine dayanır. Bu amaçla, gıda maddelerinin veya içeceklerin ortalama tüketimi (hiçbir zaman veya nadiren ayda bir, hafta veya günde, uygun şekilde) hakkında bilgiler içeren anketler uygulanır.

2.6.1Akdeniz Diyet Kalite İndeksi (KIDMED İndeksi)

Akdeniz diyeti meyve, sebze, rafine edilmemiş doğal tahıllar, baklagiller, fındık, kümes hayvanları, yumurta (haftada 3 defa), balık, az yağlı süt ürünleri ve

az miktarda kırmızı et içerir. Bu diyetin sağlık üzerinde olumlu etkileri vardır. Akdeniz diyetindeki balık ve meyve antioksidan vitaminler (E, C) ve karoten sağlar ve yetersiz mikro besin alımını önler(107). Akdeniz diyetine uygun bir beslenme kalıbı benimsemek, sadece vücut yağ kitlesini ve obezite riskini azaltmakla kalmayıp aynı zamanda çeşitli sağlık sorunlarının gelişimini de azaltmaktadır(108). Serra-Majem ve arkadaşları tarafından geliştirilen, KIDMED indeksinin gelişimi, Akdeniz diyet kalıplarını esas alan ilkelere dayanmaktadır(107). Beslenme alışkanlıklarını ölçmek için uygulanan KIDMED indeksi Akdeniz diyetinin özelliklerini içeren, kendiliğinden uygulanabilen veya görüşme yoluyla (çocuk hekimi, diyetisyen vb.) yapılabilen toplam 16 ifadeden oluşan bir indekstir. KIDMED indeksinin içerdiği ifadelerden 12'si olumlu, 4'ü olumsuz ifadeler olup, olumlu ifadelere evet cevabı verenler +1, olumsuz ifadelere evet cevabı verenler ise -1 puan almakta ve bu puanların toplanması ile değerlendirme sonunda 0-12 arasında değişen puanlar elde edilmektedir (Tablo 7). Sonrasında ise bupuanlar (i) ≥ 8 puan optimal Akdeniz diyeti (iyi), (ii) 4-7 arası puan Akdeniz diyetine uygunluğunun geliştirilmesi gerektiği (orta), (iii) ≤ 3 puan ise çok düşük beslenme kalitesi (düşük) olarak 3 gruba ayrılmaktadır. KIDMED indeksi daha önce yetişkinler ve yaşlı popülasyonlar için geliştirilmiş araçlar göz önünde bulundurularak, 2-24 yaş arası nüfusun Akdeniz diyet modellerinin yeterliliğini değerlendirmek için tasarlanmıştır(107, 109).

Tablo VI:KIDMED İndeksi ve Puanlama

	EVET	HAYIR
1. Her gün meyve veya taze sıkılmış meyve suyu tüketirim. +1		
2. Her gün ikinci bir meyve daha tüketirim. +1		
3. Düzenli olarak günde bir kez taze veya pişmiş sebze tüketirim. +1		
4. Günde birden fazla taze veya pişmiş sebze tüketirim. +1		
5. Düzenli olarak balık tüketirim (haftada en az 2-3 kez). +1		
6. Fast-food tarzı restoranlara (hamburger vs.) haftada bir kereden fazla giderim. -1		
7. Baklagilleri (kuru fasulye, nohut vs.) severim ve haftada bir kereden fazla tüketirim. +1		
8. Makarna ve pilavı hemen hemen her gün tüketirim (haftada 5 veya daha fazla). +1		
9. Kahvaltıda tahıl (ekmek) veya tahıl ürünleri (tahıl gevreği) tüketirim. +1		

10. Düzenli olarak kuruyemiş tüketirim (haftada en az 2-3 kez). +1		
11. Evde zeytinyağı kullanılır. +1		
12. Kahvaltı yapmam. -1		
13. Kahvaltıda süt ve süt ürünleri (süt, yoğurt vs.) tüketirim. +1		
14. Kahvaltıda hazır fırın ürünleri veya hamur işleri (poğaç, simit vs.) tüketirim. -1		
15. Günlük olarak 2 bardak süt/yoğurt ve/veya 1 büyük dilim (40g) peynir tüketirim. +1		
16. Tatlı, şeker ve şekerlemeleri günde birkaç kez tüketirim. -1		

Kabaran ve ark. tarafından çocuk ve adölesanlarda yapılan bir çalışmada, yaş ve cinsiyete göre ortalama KIDMED indeksi puanları değerlendirildiğinde, 9-13 yaş erkeklerin $5,9 \pm 2,41$, kızların $5,8 \pm 2,17$ puan, 14-18 yaş erkeklerin $5,5 \pm 2,35$, kızların $5,6 \pm 2,40$ puan aldığı saptanmıştır (109). Cinsiyete ve yaş gruplarına göre ortalama KIDMED indeksi puanları arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$). Çalışmaya katılan çocuk ve adölesanların %18,3'ün de düşük, %59,0'un da orta, %22,7'sin de iyi KIDMED indeksi saptanmıştır. KIDMED indeksine göre puanı iyi olanların, puanı düşük ve orta olanlara göre vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi ve üst orta kol çevresi ortalamaları daha düşük olup, aralarındaki fark istatistiksel yönden anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Yaşın artışı ile ortalama KIDMED indeksinin azaldığı da gözlemlenmiştir. Kontogianni ve ark. tarafından yürütülen benzer bir çalışmada 3-12 yaş arası çocuklarda ortalama KIDMED indeksinin $5,4 \pm 1,8$ puan olduğu, 13-18 yaş arası adölesanlarda ise azalarak $4,8 \pm 2,1$ puana düştüğü saptanmıştır (110). Fakat cinsiyete ve yaş gruplarına göre ortalama KIDMED indeksi puanları arasındaki bu farkların istatistiksel yönden anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$). İspanya'da 6-24 yaş arası 3166 çocuk ve adölesanın değerlendirildiği bir çalışmada, KIDMED indeksi puanı arttıkça posa, kalsiyum, demir, magnezyum, potasyum, fosfor ve tüm vitaminlerin (E vitamini hariç) alımının arttığı

saptanmıştır. Düşük KIDMED indeksi puanı olanlarda kalsiyum, magnezyum, vitamin B6 ve C vitamini alımında yetersizlik olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle de KIDMED indeksinin beslenme kalitesinin de bir göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır(107). Lazarou ve ark.yüksek KIDMED indeksi puanı ile çocuklarda diyet kalitesinin yükseldiğini ve KIDMED indeksinin çocuklarda sağlıklı beslenme alışkanlıklarının araştırılabilmesi için kullanışlı bir ölçek olduğunu belirlemişlerdir(111). Gaziantep’de yürütülen bir çalışmada ise; VKİ ile KIDMED puanları arasında belirgin olan negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Düşük KIDMED puanına sahip bireylerin BKİ ortalamaları 20,6 kg/m², orta KIDMED puanındakilerin 19,0 kg/m², iyi KIDMED puanındakilerin ise 18,0 kg/m² BKİ değerine sahip oldukları görülmektedir(112). Samur ve ark.tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada; 1012 yaş aralığındaki öğrencilerin %76,2’sinin iyi KIDMED indeks puanı olduğu bulunmuş, istatistiksel olarak cinsiyete göre fark gösterilmemiştir(113). Şahingöz ve Şanlıer yaptıkları çalışmada adolesanların %17,9’unun kötü (≤ 3 puan), %59,2’sinin orta (4-7 puan) ve %22,9’unun iyi (≥ 8 puan) kalitede bir KIDMED puanına sahip olduğunu saptamışlardır(108). Yaptıkları çalışmanın sonuçlarına dayanarak, KIDMED indeksinin Akdeniz diyetini ve sağlıklı beslenme uygulamalarını değerlendirirken Türkiye’de başarılı bir şekilde uygulanabileceğini gösterilmiştir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde takip edilen, 2-24 yaş arası, AP ve akut tekrarlayan pankreatitli çocuk hastalar ve sağlıklı gönüllü çocuklar alınmıştır. Bu çalışmaya alınan hastalar Ocak 2014- Ocak 2019 tarihleri içinde geriye dönük olarak hastanemiz kayıtlarında AP ve akut tekrarlayan pankreatit tanısıyla takip edilen hastalar ve polikliniklerimize rutin kontrollerine gelen gönüllülerden oluşmuştur. Bu çalışmaya 50 hasta ve 50 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 100 çocuk dahil edilmiştir.

Bu araştırmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 19/09/2018-E.40551 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya katılan hastalardan yazılı onam alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya, Ocak 2014- Mart 2019 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinden takipli, AP ve akut tekrarlayan pankreatit tanısı almış hastalardan 50 hasta ve polikliniklerimize rutin kontrollerine gelmiş gönüllülerden 50 gönüllü olmak üzere toplam 100 çocuk dâhil edildi. Çalışmadaki tüm çocukların yaşları ve cinsiyetleri kaydedildi. Boy ve kiloları ölçüldü, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre persentilleri ve z skorları hesaplandı, gönüllü onam formunun onaylatılmasından sonra ebeveyn bilgi formu ve Akdeniz Diyet Uyum anketi uygulandı. Bu ölçekleri doldurmak için özel bir eğitim gerekmemektedir. Çocukların ve/veya ailelerinin soruları anlayabilecek mental düzeyde olması yeterlidir. Çalışmamıza mental geriliği olan çocuklar dahil edilmemiştir. Araştırmada dışlanma kriterleri:

- 1- Hasta ve yakınının anket yapmayı kabul etmemesi
- 2- 2 yaş altı çocuk hastalar
- 3- Ölçek uygulaması için yeterli mental düzeyinin olmaması
- 4-Çalışmaya katılan hastaların bilinen kronik hastalığının olmaması

3.2. Araştırmaya Dahil Edilecek Gönüllülerin Alınma Kriterleri

- 1-AP ve akut tekrarlayan pankreatitli 2-18 yaş arası çocuklar
- 2- Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniği ve çocuk acil servisine başvuran hastalar
- 3- Hastaya ve yakınına anketle ilgili bilgi verilip kabul edenler
- 4- Son 5 yıl içinde AP ve akut tekrarlayan pankreatit nedeni ile başvurmuş hastalar

3.3. Ölçümler

Vücut ağırlığı ölçümü yapılırken kişilerin üzerlerinde toka, kemer vb. aksesuarların olmamasına dikkat edilmiş, hırka, ceket vb. kıyafetlerin ve ayakkabılarının çıkartılarak mümkün olan en hafif giysileri ile kalmaları sağlanmıştır. Vücut ağırlığı ölçümü yemek öncesinde, 100g hassasiyette baskül (Arester EKO-LCD dijital boy-kilo ölçer) ile yapılmıştır. Vücut ağırlığı ölçümü sırasında baskül yatay, düz ve sert bir zemin üzerinde konumlandırılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen 100 çocuğun boy uzunluğu ölçümleri Arester EKO-LCD dijital boy-kilo ölçerile ölçüm aparatı kullanılarak, saç tokası ve diğer aksesuarlar ile ayakkabıları çıkarılarak yapılmıştır. Boy uzunluğu ölçümü yapılırken öğrencinin ayaklarının yan yana ve başının Frankfurt düzleminde (göz ve kulak kepçesi üstü aynı hizada, baş ile boyun arası 90 derece) olması sağlanmıştır. Beden Kitle İndeksi (BKİ) hesaplamaları öğrencilerin kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır $[\text{vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy}^2 \text{ (m)}]$ (1). Elde edilen veriler cinsiyet ve yaşa göre değerlendirilmiştir. Beslenme durumunun belirlenmesinde “Yaşa göre boy uzunluğu”, “Yaşa göre vücut ağırlığı” ve “Yaşa göre beden kitle indeksi” için Z-skoru kullanılmıştır. Elde edilen veriler DSÖ’nün 5-19 yaş arası çocuklar için belirlenen “yaşa göre boy”, “yaşa göre ağırlık” ve “yaşa göre BKİ” z-skor aralıklarına göre değerlendirilmiştir.

Öğrencilerin beslenme alışkanlıklarını ve diyet kalitelerini belirlemek amacı ile sağlıklı beslenme göstergesi olarak kolay ve geçerli bir yöntem olan KIDMED değerlendirmesi yapılmıştır. Serra-Majem ve arkadaşları (97) tarafından geliştirilen KIDMED, Akdeniz diyetinin özelliklerini içeren toplam 16 sorudan oluşan bir indekstir. Soruların 12 tanesi sağlıklı beslenme için olumlu (1. 2., 3., 4., 5., 7., 8., 9., 10., 11., 13. ve 15. sorular), 4’ü olumsuz (6., 12., 14. ve 16. sorular) yargıları içermektedir. Olumlu sorulara evet cevabı +1 puan, hayır cevabı 0 puan; olumsuz 32 sorularda ise evet cevabı -1 ve hayır cevabı da 0 puan olarak

değerlendirilmiştir. Elde edilecek en yüksek puan 12'dir. Uygulama sonunda elde edilen puanların değerlendirilmesi Tablo VI'da gösterilmiştir.

3.4. Araştırmaya Alınacak Kontrol Grubunun Seçilme Kriterleri

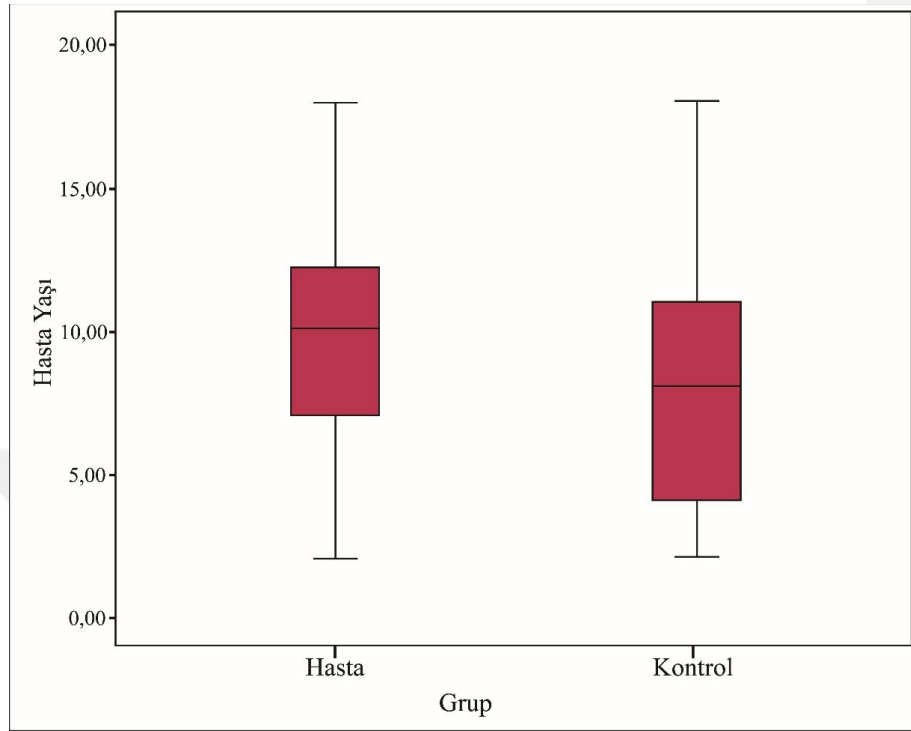
- 1- 2-18 yaş arası sağlıklı gönüllüler
- 2- Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran çocuklar
- 3-Çalışma anketlerini doldurmaya gönüllü çocuk ve aileleri

3.5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler (Aritmetik ortalama, ortanca, standart sapma, yüzde dağılımlar) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası ortalama karşılaştırırken öncelikle normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. İki bağımsız grubun ortalamasını karşılaştırırken parametrik koşulların sağlandığı durumlarda Bağımsız Grup t Testi, parametrik koşulların sağlanmadığı durumlarda Mann Whitney u testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin gruplar arası yüzde dağılımlarını karşılaştırırken Ki Kare testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde SPSS v20 programı kullanılmış, $p < 0,05$ düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.

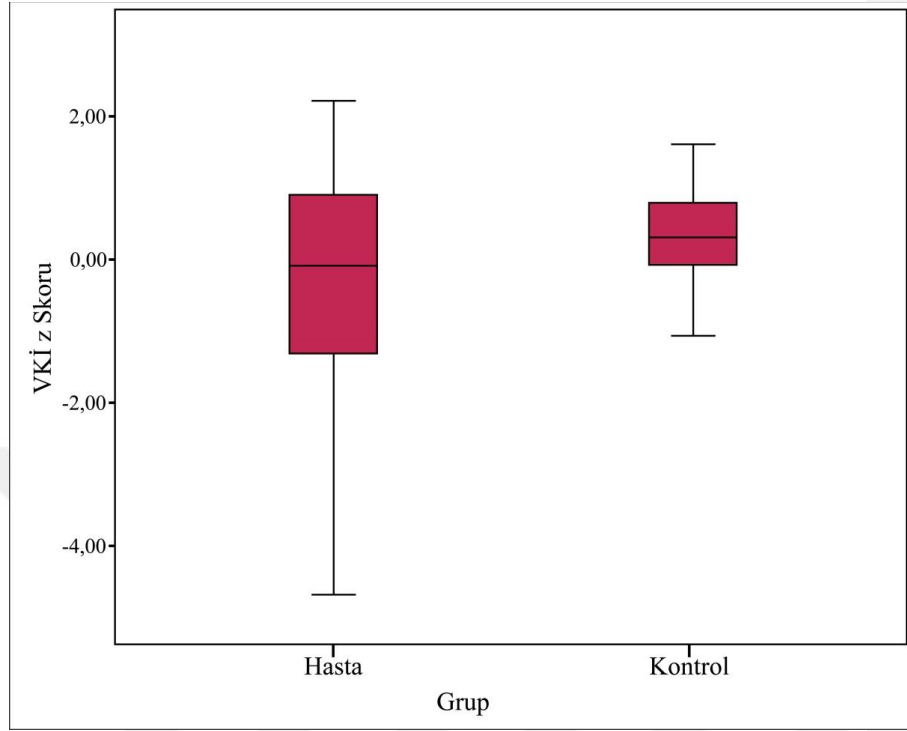
IV. BULGULAR

Bu çalışmaya 50 pankreatit tanılı ve 50 sağlıklı gönüllü çocuk dahil edilmiştir. Pankreatit tanılı çocukların yaş ortalaması $10,2\pm3,96$, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $8,080\pm4,070$ idi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.130$).



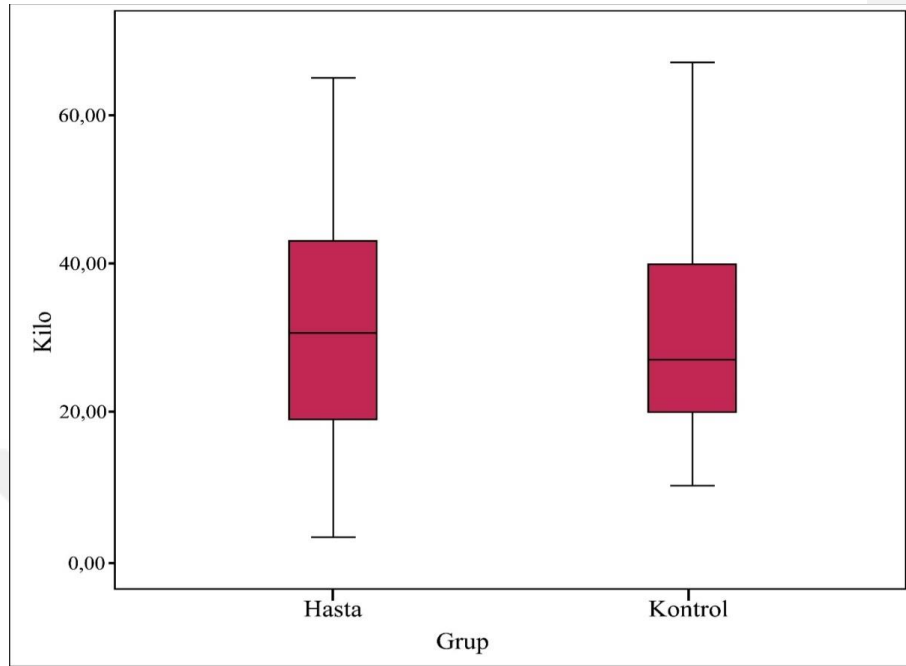
Şekil 3: Pankreatit Tanılı Hastalar ve Kontrol Grubu Yaş Karşılaştırılması

Pankreatit tanılı çocukların 29'u kız, 21'i erkek, kontrol grubunun 26'sı kız, 24'u erkekti. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamda farklılık bulunmadı ($p=0.546$). Pankreatit tanılı çocukların ağırlıkları $31,6 \pm 15,6$ kg, kontrol grubunun $30,3 \pm 14,4$ kg idi. Gruplar arasında kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,743$).



Şekil 4: Pankreatit Tanılı Hastalar ve Kontrol Grubu Kilo Karşılaştırılması

Pankreatit tanılı çocukların boyları $132,19 \pm 25,16$, kontrol grubunun $126,90 \pm 23,59$ idi. Gruplar arasında boy açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,252$). Pankreatit tanılı çocukların vücut kitle indeksi z skoru $-0,206 \pm 1,501$, kontrol grubunun vücut kitle indeksi z skoru $0,393 \pm 0,702$ idi. Gruplar arasında vücut kitle indeksi z skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,017$).



Şekil 5:Pankreatit Tanılı Hastalar Ve Kontrol Grubu Vücut Kitle İndeksi Z Skoru Karşılaştırılması

Tablo VII:Çalışma grubu ve kontrol grubundaki çocukların karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	p değeri
Yaş	10,2±3,96	8,080±4,070	0,013
Cinsiyet	29K/21E	26K/21E	0,546
Kilo z skoru	-0.365±1,2	0.314±0,7	0,001
Boy z skoru	-0.492±1.05	0.06±0.66	0.001
Vki z skoru	-0.206±1,5	0.393±0,7	0,017
Boy	132,19±25,16	126,90±23,59	0,252
Boy persentil	35,2±29,0	51,7±23,0	0,001
Kilo	31,6±15,6	30,3±14,4	0,743
Kilo persentil	39,04±31,1	60,00±23,3	0,001

Pankreatit grubu ve kontrol grubunun ebeveyn sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında ; pankreatitli hasta ebeveynlerinin yaş olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,45$), pankreatit tanılı çocukların ebeveynlerinin yaş ortalaması $33,94\pm5,14$, kontrol grubundaki çocukların ebeveynlerinin yaş ortalaması $34,54\pm7,10$ idi.

Ebeveyn eğitim durumu karşılaştırıldığında pankreatit tanılı çocukların ebeveynlerinin %8'i okuryazar değil, %40'ı okuryazar ve ilkokul mezunu, %46'sı ortaokul-lise mezunu, %6'sı yüksekokul ve üstü, kontrol grubunun ebeveynlerinde okuryazar olmayan yok, %32 okuryazar ve ilkokul mezunu, %56 ortaokul-lise mezunu, %12'si yüksekokul ve üstü idi, gruplar arası ebeveyn eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,603$).

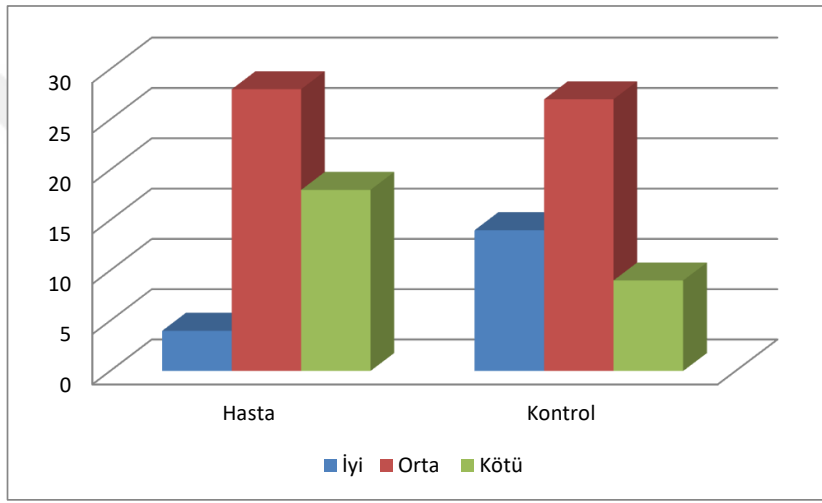
Pankreatit tanılı hastalar ve kontrol grubunun anket sorularına verdiği cevaplar karşılaştırıldığında 1,2,3,5,6 ve 13.sorularda istatistiksel olarak anlamlı p değerleri elde edilmiştir. Tablo VIII de belirtilmiştir.

Tablo VIII:Çalışma Grubu ve Kontrol Grubu Akdeniz Diyeti Uyum Anketi yanıtlarının dağılımı

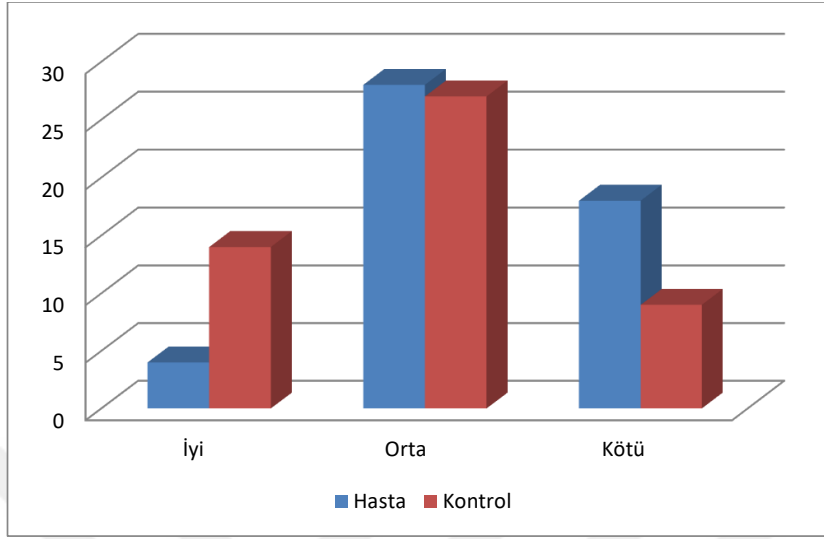
	Hasta grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	P değeri
1. Her gün meyve veya taze sıkılmış meyve suyu tüketirim	56%	100%	0.00
2. Her gün ikinci bir meyve daha tüketirim.	46%	82%	0.00
3. Düzenli olarak günde bir kez taze veya pişmiş sebze tüketirim.	46%	78%	0.00
4. Günde birden fazla taze veya pişmiş sebze tüketirim	36%	48%	0.22
5. Düzenli olarak balık tüketirim (haftada en az 2-3 kez).	18%	52%	0.00
6. Fast-food tarzı restoranlara (hamburger vs.) haftada bir kereden fazla giderim.	82%	54%	0.00
7. Baklagilleri (kuru fasulye, nohut vs.) severim ve haftada bir kereden fazla tüketirim	72%	74%	0.82
8. Makarna ve pilavı hemen hemen her gün tüketirim (haftada 5 veya daha fazla)	56%	60%	0.68
9. Kahvaltıda tahıl (ekmek) veya tahıl ürünleri (tahıl gevreği) tüketirim.	56%	64%	0.41
10. Düzenli olarak kuruyemiş tüketirim (haftada en az 2-3 kez).	38%	38%	1.00
11. Evde zeytinyağı kullanılır.	62%	88%	0.10
12. Kahvaltı yapmam.	68%	82%	0.20
13. Kahvaltıda süt ve süt ürünleri (süt, yoğurt vs.) tüketirim.	50%	80%	0.00
14. Kahvaltıda hazır fırın ürünleri veya hamur işleri (poğaç, simit vs.) tüketirim.	62%	38%	0.16
15. Günlük olarak 2 bardak süt/yoğurt ve/veya 1 büyük dilim (40g) peynir tüketirim.	56%	70%	0.24
16. Tatlı, şeker ve şekerlemeleri günde birkaç kez tüketirim.	62%	60%	0.89

Pankreatit tanılı hastalar ve kontrol grubunun anket sorularına verdiği yanıtlara göre aldığı puanlar karşılaştırıldığında pankreatit tanılı hastaların % 8'i (i) ≥ 8 puan optimal Akdeniz diyeti (iyi), %56'sı (ii) 4-7 arası puan Akdeniz

diyetine uygunluğunun geliştirilmesi gerektiği (orta), %36'sı (iii) ≤ 3 puan ise çok düşük beslenme kalitesi (düşük) olarak belirlendi. Kontrol grubunda ise %28'i (i) ≥ 8 puan optimal Akdeniz diyeti (iyi), %54'ü (ii) 4-7 arası puan Akdeniz diyetine uygunluğunun geliştirilmesi gerektiği (orta), %18'i (iii) ≤ 3 puan ise çok düşük beslenme kalitesi (düşük) olarak belirlendi. Gruplar arasında KIDMED indeksi beslenme kalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,014$).



Şekil 6: Pankreatit Tanılı Hastalar ve Kontrol Grubu KIDMED İndeksi Puanına Göre Beslenme Kalitesi Sınıflarının Dağılımı



Şekil 7:KIDMED İndeksi Puanına Göre Beslenme Kalitesi Sınıflarının Pankreatit Tanılı Hastalar ve Kontrol Grubuna Dağılımı

V. TARTIŞMA

Bu çalışmada pankreatit tanılı çocukların Akdeniz diyetine uyumunun sağlıklı çocuklara göre daha kötü olduğu gözlemlendi.

Beslenme düzenleri ve diyet tiplerinin pankreatit ile ilişkisi büyük oranda bilinmemekle beraber, nutrisyonel kalitesi düşük olan batı tarzı diyet ile pankreas kanseri arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur(114, 115). Setiawan ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada etiolojide safra kesesi taşının olduğu pankreatitlerde diyetin ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca diyetteki lifin pankreatit oluşumuna karşı koruyucu olduğunu bildirmişlerdir (116). Angel ve arkadaşları Akdeniz diyetinin daha yüksek plazma kolesterol düzeylerine ve kardiyovasküler hastalık eğilimine yol açabilme ihtimalini incelemişlerdir. Bu çalışmadan elde edilen verilerde popülasyonlar arası analizlerde 10 yıllık koroner mortalitenin diyetle alınan ortalama doymuş yağ asidi miktarıyla anlamlı olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca besinle alınan doymuş yağ asitlerinin serum kolesterol düzeyleri ile ilişkili olduğunu da göstermişlerdir. Bulunan kanıtlar besinlerle alınan lipit miktarının serum kolesterolünü, serum kolesterolünün ise kardiyovasküler hastalıkları tetiklediği vurgulanmıştır.(117, 118). Akdeniz diyetinin kronik hastalıkların önlenmesi konusunda büyük öneme sahip olduğu, kardiyovasküler hastalık ve kanser riskini azalttığı diğer çalışmalarca da desteklenmiştir(119, 120). Ayrıca yapılan çalışmalarda Akdeniz diyetine benzer beslenme tarzı, daha sağlıklı ve uzun yaşamla ilişkilendirilmiştir(121, 122).

Akdeniz diyetinde yüksek lif tüketimi, düşük glisemik indeks ve glisemik yük, besinlerin antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerin sağlık üzerinde olumlu etkiler yaptığı çalışmalarla kanıtlanmıştır(123-127). Dominguez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Akdeniz diyetine uygun beslenme düzeyi artıkça, diyabet,

kanser gibi hastalık insidansı ve mortalitesi azaldığı rapor edilmiştir(128-130). Bu nedenle sağlığın teşviki ve geliştirilmesi açısından özellikle yetersiz beslenen ve mikro besin eksikliklerine karşı savunmasız nüfus gruplarında Akdeniz diyetine öncelik verilmesi gerektiği vurgulanmıştır(131, 132). Sebze ve meyvelerden, tam tahıl tanelerinden, zeytinyağı ve balık açısından zengin bir beslenme modeli olan Akdeniz diyetinin günlük gerekli kalori, vitamin ve mineral ihtiyacını karşılama konusunda yeterli olduğu görülmüştür(7). Akdeniz diyetinin gelişmiş yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu, diyetle uyum arttıkça kronik hastalık riski ve insidansında azalmanın olduğu başka çalışmalarda da raporlanmıştır(133, 134). Yapılan başka bir çalışmada Akdeniz diyet skorunun iki birimlik artışı ile hastalıklara bağlı mortalitenin %14 oranında azaldığı rapor edilmiştir(135).Sızma zeytinyağı ile zenginleştirilmiş Akdeniz diyetinin kardiyovasküler hastalık riski yüksek kişilerde enerji azaltılmaksızın diyabet riskini azalttığı rapor edilmiştir(136). Uzun süre Akdeniz diyetine uygun beslenen metabolik sendromlu hastalarda; endotelial fonksiyonlarda meydana gelen bozukluklarda düzelmelerin görüldüğü, bel çevresinde azalmanın görüldüğü, plazma glikoz, serum insülin ve insülin direnci düzeylerinde belirgin bir düşme görüldüğü raporlanmıştır(137).

Tarihsel olarak, kronik pankreatitin tıbbi beslenme terapisinde pankreas enzimi replasman terapisi ve kronik pankreatit ile ilişkili diabetes mellitusun yönetimi öncülük etmektedir. Ek olarak, orta zincirli yağ asitleri (MCT) yağ kalori takviyesi gerekli görülen kronik pankreatitli steatore yaşayan hastalara reçete edilir. Bununla birlikte, MCT yağının yüksek maliyetli ve kötü tadı klinik uygulamada kullanımını en aza indirmektedir(138). Steatoreye sahip bireyler, yağda çözünen vitamin eksiklikleri bakımından yüksek risk altındadır ve bu nedenle, takviye ihtiyacını belirlemek için fizik muayene ve biyokimyasal değerlendirme gerekir. Pankreasın uyarılmasını en aza indirmek ve karın ağrısını azaltmak için düşük yağlı diyet müdahaleleri, pankreas stimülasyonunun önlenmesinde başarılı olmamıştır ve metabolik talebi karşılayamama nedeniyle beslenme durumunun kötüleşmesine neden olabilmektedir. Geçtiğimiz yıllarda, kronik pankreatitli hastaların hastanede yatış süresi dışında diyetisyene yönlendirilmesi rutin bir uygulama değildi. Son zamanlarda yayınlanan

kılavuzlara göre, multidisipliner takım yönetimine diyetisyenlerin dahil edilmesi gerektiği ve hastane yatış sonrası ayakta tedavi süresince de diyetisyen kontrolünün devam edilmesi gerektiği bildirilmiştir(139-141). Çalışmamızda kontrol grubu ile kıyaslandığında pankreatit grubundaki kişilerin daha sağlıklı beslenme alışkanlıklarına sahip oldukları görülmüştür.

Nütrisyonel epidemiyoloji analizlerinde, bir veya birkaç besin ögesinin hastalıklarla ilişkisi araştırılmaktadır. Bu analizler sonucu elde edilen önemli miktarda kanıta rağmen bazı kavramsal ve metodolojik kısıtlamaların olduğu da unutulmamalıdır. Çünkü insanlar izole besin ögeleri tüketmezler. Yemekler, interaktif etkileşimle sinerjistik etkileri olabilen birçok besin ögesinin kompleks birleşimiyle oluşurlar. Bundan dolayı tek besin ögesinin değerlendirilmesi bizi yanıltabilir. Ancak birden fazla besin ögesi veya gıda ile yapılan çalışmalarda hastalık arasında anlamlı ilişki bulunma ihtimali de şansa bağlı bir durumdur. Aynı zamanda çoklu besin ögelerini barındıran yemeklerde her bir besin ögesinin birbirleri ile yüksek oranda ilişkili olması etkilerinin ayrı ayrı incelenmesini çok zorlaştırmaktadır. Örneğin; bir diyet paterninde yer alan birden fazla besin ögesinin oluşturduğu kümülatif etki yeterince büyük olduğu için tespit edilebilirken, tek bir besin ögesinin etkisi çok küçük olduğu için tek başına değerlendirilemeyebilir. Bazı önemli diyet hastalık çalışmaları ile ilgili literatürleri incelediğimizde, çalışmalarda gördüğümüz gibi tek bir besin ögesi yerine diyet paternlerini değiştirmenin daha efektif olabileceğini gözlemledik. Bu nedenle çalışmamızda Akdeniz diyet paterninin göstergeleri ve pankreatitle olan ilişkilerine odaklandık.

Çalışmamızda iki grup arasında meyve-sebze, balık, fastfood, süt ve süt ürünleri tüketimlerinin değerlendirildiği sorular incelendiğinde, grup arasında anlamlı farklar bulundu. Akdeniz diyeti sebze ve meyvelerden zengin bir beslenme modelidir. Bitkisel kaynaklı besinler, sağlık üzerine potansiyel etkileri olan biyoaktif bileşenleri ve fitokimyasalleri içerir. Akdeniz diyeti bu içeriğinden dolayı yüksek antioksidan kapasitesine sahiptir. Ayrıca düşük mortalite, düşük

kronik hastalık riski ve düşük metabolik sendrom riskine olumlu etki göstermektedir(142). Martínez-Gonzálezve arkadaşlarının yatığı çalışmada sebze ve meyvenin akdeniz diyetine uygun porsiyonlarda tüketilmesi, mutfakta zeytinyağı tercih edilmesi, şekerli ve gazlı içeceklerin günde 1 porsiyondan az tüketilmesi, baklagil, balık, yağlı tohumlar ve zeytinyağı salataların uygun porsiyonlarda tüketilmesi ile obezite riskinin azaldığı bulunmuştur(143). Meyve ve sebze tüketiminin kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda ise meyve ve sebze tüketimi arttıkça KVH riskinin azaldığı bildirilmiştir(144-146). Ayrıca posa alımı ile KVH riski arasında ters ilişki olduğunu gösteren çalışmalarda vardır(147). Günlük meyve tüketimini içeren, kırmızı et ile rafine karbonhidrat tüketiminin az olduğu Akdeniz diyeti benzeri beslenme şekillerinde kanser gelişim riski azaldığı bildirilmiştir(148). Ayrıca Akdeniz diyetinin tipik ögesi olan zeytinyağının kullanımının arttırılması, doymamış yağların doymuş yağlara tercih edilmesi ve Akdeniz diyetini oluşturan besinlerin tüketilmesinin özellikle kadınlarda meme kanser riskini azaltmada etkili olduğu rapor edilmiştir(149). Akdeniz ülkelerinin tümünde kolon, meme, endometrium ve prostat kanseri görülme sıklığı Amerika, İngiltere ve İskandinav Ülkeleri'nden daha düşük bulunmuştur. Bu kanser türlerinin düşük sebze-meyve tüketimi ve yüksek kırmızı et tüketimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(150). Çalışmamızda pankreatit grubunda, akdeniz diyetinin tipik bileşenlerinden olan, çiğ-pişmiş sebze, meyve ve meyve suyu tüketiminin düşük olduğu saptanmış olup, kontrol grubunda meyve-sebze tüketiminin anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır

İçeriğindeki doymamış yağ asitleri sayesinde balık, Akdeniz diyetinin karakteristik bileşenlerden biri olmaktadır. Haftada iki defa balık tüketiminin obezite, KVH, kanser, akciğer hastalıkları, depresyon, alzheimer gibi hastalık risklerini azaltan etki gösterdiği bildirilmiştir(151, 152). Balık tüketimi ile ilgili kronik hastalıklar arasındaki ilişkiyi konu alan bir araştırmada ise balık tüketiminin trigliserit konsantrasyonunun düşmesinde etkili olduğu ve KVH riskini azalttığı belirtilmiştir(153). Lizbon Üniversitesi'nde 1990-1997 yılları arasında kırsal köyler ile balıkçılıkla uğraşan köyler arasında yapılan çalışmada

balıkçı köylerinde kalp krizinden ölenlerin oranı kırsal köylere göre daha düşük bulunmuştur.(154).

Alzheimer ile diyet paternlerinin ilişkisini inceleyen bir çalışmada hastalığın en önemli önlenabilir çevresel faktörünün diyet olduğu vurgulanmıştır(155). Diyetle alınan antioksidanlar ile alzheimer arasındaki ilişkiyi konu alan bir araştırmada ise C ve E vitamini alım düzeyi yüksek olan kişilerde alzheimer gelişimi riskinin düşük olduğu bulunmuştur(156). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde obezite, KVVH gibi kronik hastalıklardan kanser ve alzheimer kadar birçok hastalıkla balık tüketiminin ilişkisi gösterilmiştir, Bu çalışmamızda gönüllü grupta balık tüketiminin anlamlı olarak daha fazla olduğu bulundu., düzenli balık tüketimi birçok hastalıkta olduğu gibi akut pankreatit riskinde azalma ile de ilişkili olabilir.

Sağlıklı beslenme şekillerinin ideal vücut ağırlığının korunmasında önemli olduğu bilinmektedir. Fastfood tarzı beslenme ve abur-cubur gıdaların tüketimi, yanlış yeme alışkanlıkları, besinlere ulaşımın kolaylaşması gibi faktörler obezite oluşumunda etkili olmaktadır.Keys ve arkadaşlarının yaptığı diğer çalışmalarda batı tarzı beslenme paternlerinde kalori dengesinin kan kolesterolünü etkilediği, obezitenin serum kolesterolünü artırdığı, obez hastalardaki kilo kaybının serum kolesterolünü azalttığı ve diyetle suda çözünabilen lif alımının serum kolesterolünü azalttığı kanıtlanmıştır(157, 158). Günümüze kadar yapılan tüm bu bilimsel katkılar zaman içinde dünya genelindeki araştırmacıların çalışmalarında tekrarlanmış ve KVVH'dan korunmanın temelini oluşturan majör koroner risk faktörleri arasında obezitenin de yer almasında kritik öneme sahip olmuştur(159). Bu çalışmalar Akdeniz diyetinin KVVH'dan koruyan standart diyet haline gelmesinde önemli yere sahiptir. Akdeniz diyetine uyum arttıkça bireylerin VKİ'lerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını gösteren birçok çalışma vardır. Bir çalışmada Akdeniz diyetine benzer beslenen bireylerde obezite görülme oranı batı tarzı beslenen bireylere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (160). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada Akdeniz diyetine uyumlu

beslenenlerin VKİ değerlerinin anlamlı ölçüde azaldığı bildirilmiştir(161). Yine Akdeniz diyeti uyumu arttıkça erkekler ve kadınlarda VKİ değerinin azaldığını gösteren başka çalışmalarda vardır(162). Fastfood tarzı beslenme alışkanlığının artması obezite sıklığının artmasına neden olmaktadır. ABD’de ev dışında hazırlanan yiyeceklerin evde yapılanlara göre toplam enerji, doymuş yağ, kolesterol ve Na oranlarının daha yüksek olduğu, bununla birlikte besin kalitesinin evde yapılan yemeklere göre daha düşük olup, lif ve kalsiyum bakımından fakir olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, dışarda yemek yiyen kişilerin evde yemek yiyen kişilere göre daha yüksek VKİ’ye sahip olduğu bildirilmiştir(163).

Fastfood tarzı beslenme şekline sahip bireylerin tükettikleri gıdalar, inflamasyon artışı ile ilişkili glikotoksinlerden zengindir dolayısıyla hem yol açtıkları kilo artışı hem de kronik inflamasyon sebebiyle tip 2 DM, hepatosteatoz, polikistik over sendromu ve pankreas kanseri gibipek çok hastalıkla ilişkili bulunmuştur(164-169). Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ışığında, fastfood ağırlıklı beslenmenin pankreatit riskini artırabileceği düşünülmektedir.

Geçtiğimiz 20 yılda Türkiye’nin sosyal, demografik ve ekonomik yapılarıdaki değişimini inceleyen çalışmada Türk toplumunun yeme alışkanlıklarında değişimler olduğu bildirilmiştir. Bu değişimlerin yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarını olumsuz etkileyerek kronik hastalıkların artışında rolü olduğu vurgulanmıştır(170-173). Beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerin farkında olmak ve bunların sağlık ile olan ilişkilerini değerlendirmek, beslenme alışkanlıklarının sonuçlarını ve hastalıklarla ilişkisini anlama konusunda önemli ölçüde katkı sunmaktadır. Bu çalışmalar insanların daha sağlıklı beslenmeleri için gereken değişikliklerin yapılması ve geliştirilmesi için büyük önem arz etmektedir.

İspanya’da, 10-24 yaş aralığındaki, 2513 birey üzerinde yapılan toplum tabanlı bir araştırmada, KIDMED indeksinin en yüksek olduğu çeyrek değer

grubundaki bireylerin en düşük VKİ, bel çevresi ve bel/boy oranı değerlerine sahip olduğu raporlanmıştır(174). Başka bir çalışmada ise Akdeniz diyetine uygun tarzda beslenmenin insanların bel-kalça oranlarının ve VKİ'lerini azalttığı bildirilmiştir(111). Çalışmamızda Akdeniz diyetine uyumu değerlendiren KIDMED skorlarının gönüllü grupta pankreatit grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Katılımcıların antropometrik ölçümleri incelendiğinde hasta grubunda VKİ Z skorlarının, boy-kilo persentil değerlerinin sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır bunun sebebi pankreatitin tipik semptomlarından olan iştahsızlık, bulantı ve karın ağrısının hastalarda yol açtığı beslenme yetersizliğine ikincil olası kilo kaybı, büyüme-gelişme geriliği olabilir.

Diğer yandan literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde, birkaç çalışmada Akdeniz popülasyonlarında son zamanlarda görülen kilo artışının, gıdanın kalitesinden ötürü değil tüketilen miktarındaki artış nedeniyle ortaya çıktığının, bazı diyet alışkanlıklarının batı tarzı diyete yaklaştığını göstermektedir. Bu da Akdeniz diyeti avantajlarını azaltmaktadır(175-178). Ancak Akdeniz diyeti ile metabolik sendromun düşük yağlı diyete göre anlamlı olarak azaldığı ve Akdeniz diyeti ile uyumlu beslenenlerde daha az metabolik sendrom görüldüğüne dair güncel metaanalizlerde ikna edici kanıtlar mevcuttur(179, 180). Akdeniz diyetinin tipik bileşenlerinden olan meyve-sebze, balık ve zeytinyağı gibi gıda maddelerinin sağlık üzerine faydalı etkileri bilinmektedir, ancak gıdaların faydalarını değerlendirirken özellikle VKİ konusunda tüketilen miktar da önem taşımaktadır. Bu yüzden, Akdeniz diyeti ve kilo üzerine etkilerini değerlendirirken kalori hesabının yapıldığı ve diyet bileşenlerinin net olarak kaydedildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İtalya'daki en büyük ölçekli kronik hastalık etyoloji araştırmasında Akdeniz diyet paterninin kardiyovasküler hastalıklar ve kansere karşı potansiyel koruyucu rolü hakkında elde edilen sonuçlar oldukça etkileyicidir. Yeşil yapraklı sebze ve zeytinyağının yüksek oranda tüketiminin düşük tüketime göre kadınlarda koroner kalp hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir(181). Ayrıca Akdeniz diyetinden uzak,

glisemik indeksi yüksek, karbonhidrat yönünden zengin batı diyetinin koroner kalp hastalığı riskinde %50'den daha fazla anlamlı risk artışına yol açtığı tespit edilmiştir(182).

Günümüzde kanserin ana özelliklerinden biri olan enflamasyonun kanser riskinde artışa yol açtığını gösteren kanıtlar giderek artmaktadır(183, 184). Çeşitli dokuların spesifik inflamatuvar lezyonlarının invazif kanserin neoplastik prekürsörleri olduğu tespit edilmiştir. Gastrik kanser için gastrit, kolon kanseri için inflamatuvar barsak hastalığı ve pankreatik kanser için pankreatit bu prekürsörlerden bazılarıdır(185, 186).

Başka bir çalışmada İtalyan Akdeniz İndeksi skorundaki yükseklik kolorektal kanser riskinde anlamlı olarak azalma ile ilişkili bulunmuştur (187).Akdeniz diyet paterninin sık görülen meme ve kolorektal kanser gibi kanser türlerine karşı da koruyucu olduğu kapsamlı meta-analiz verileriyle desteklemektedir (188). DSÖ bu kanıtlara dayanarak, uygulanan diyetlerin kronik hastalıkların önlenmesi adına Akdeniz diyetine göre modifiye edilmesini kuvvetle desteklemektedir (189). Sonuç olarak Akdeniz diyet paternleri, kronik hastalık epidemilerine karşı koruyucu olan lezzetli seçeneklerdir.

Kronik pankreatitin beslenmeyle ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada; diyetle K vitamini alımı ve sebze tüketimi kronik pankreatit grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Kronik pankreatitli hastalarda tıbbi beslenme tedavilerinin temeli, ekzokrin pankreas yetmezliğine yönelik yağ kısıtlaması ve diyabetes mellitusa yönelik karbonhidrat sayımıdır. Kronik pankreatitte vitamin-mineral takviyeleri içeren az yağlı diyet önerileri gibi farklı diyetler de önerilmesine karşın; bireyselleştirilmiş, kalori açısından yeterli ve besin değeri yüksek bir diyet esastır(190).

Kronik pankreatit tiplerinin tamamında (alkolik, non-alkolik, herediter, tropikal) pankreas kanseri gelişme riski artmaktadır. Alkolik ve non-alkolik pankreatitte pankreas kanseri riski toplumun geri kalanına göre 10-20 kat daha fazla bulunurken bu oran daha erken yaşlarda görülen herediter ve tropikal pankreatitte daha fazladır (191, 192). 5 yıllık kronik pankreatit öyküsü olan hastaların değerlendirildiği araştırmada, etyolojiden bağımsız olarak pankreas kanseri gelişimi riskinin 14,4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır(193). Obezitenin de pankreas kanseri gelişiminde hem risk faktörü hem de prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (194). Pankreas kanseri ile beslenme ve fizik aktivitenin ilişkisini inceleyen geniş çaplı bir kohortta; aşırı kilolu ($VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$) olan grupta, normal kilolu ($VKİ 18-25 \text{ kg/m}^2$) olan gruba göre pankreas kanseri riskinin 1,45 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (195). Özellikle kadınlarda abdominal tipte olmak üzere obezite, sedanter yaşam, insülin direnci ve anormal glikoz metabolizmasının pankreas kanseri riskinde artışla ilişkili bulunmuştur(196). Pankreatit etyolojisinde diyet ile ilişkili faktörler net olarak ortaya koyulmamıştır fakat literatürde, pankreas kanseri ve beslenme ile ilişkisini ortaya koymak amacıyla yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalarda, özellikle yüksek sıcaklıkta pişirilen ve işlenmiş etlerin fazla miktarda tüketiminin pankreas kanseri riskini arttırdığı, buna karşın sağlıklı yaşam tarzının göstergesi olan diğer faktörlerle beraber Akdeniz tipi beslenmenin pankreas kanserine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (197-199). Meyve sebze ağırlıklı beslenme, kilo kontrolü sağlayan diyetler ve düzenli fiziksel aktivitenin pankreas kanseri açısından koruyucu olduğu bildirilmiştir (200). Avrupa’da yapılan, 10 ülkeden 520.000’den fazla kişinin verilerinin incelendiği geniş çaplı bir kohortta literatürdeki birçok çalışmanın aksine, meyve ve sebze tüketimindeki artışın pankreas kanseri riskini azaltmadığı gösterilmiştir (201). Benzer olarak karbonhidrattan zengin diyet de pankreas kanseri ile ilişkili bulunmamıştır (202). Kronik pankreatit ve diyabetes mellitus pankreas kanserinde risk faktörü olarak bildirilmiştir, özellikle sigara ve alkol kullanımı kronik pankreatitte tümör gelişimini etkiler (61, 203). Pankreas kanserinden korunmada tek başına Akdeniz diyeti gibi sağlıklı diyet paternlerinin uygulanması tek başına yeterli değildir aynı zamanda düzenli fiziksel aktivite ve diğer sağlıklı yaşam bileşenlerinin de uygulanması gerekmektedir.

Çalışma alanında yapılan öncü çalışmalardan biri olmasının yanında çeşitli kısıtlılıklarda içermektedir. Öncelikle çalışmamız kişilerin kendi beyanlarına dayanan ölçümlerle yapılmış bir çalışmadır. Bu tür çalışmalardan elde edilen sonuçların hafıza faktörüne dayalı olması verilerin güvenilirliğini zedelemektedir. Çalışma grubunun az sayıda olması ve verilerin tek bir merkezden elde edilmiş olması çalışmamızın diğer kısıtlılıklarındandır. Ancak hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından benzer olması ve ek hastalığı olan bireylerin çalışma dışı bırakılması beslenmeye ilişkin faktörlere yönelik çıkarımların daha doğru olmasını sağlamıştır. Son olarak hastaların sadece anlık ölçümlerin alınmış olması hasta grubunda hastalık seyrinin irdelenmemiş olması bir diğer kısıtlılıktır. Uzun dönemli takiplerin olmaması nedensel ilişkilerin ortaya konulmasını engellemektedir.

Çalışma pankreatiti olan çocuk hastalarda beslenme özelliklerinin etkisini değerlendiren literatürdeki ilk çalışmalardandır. Hasta ve kontrol grubu birçok açıdan benzer olmasına rağmen beslenme alışkanlıkları açısından farklı bulunmuştur. Ölçekten alınan skorlara göre hasta grubunun kontrol grubuna göre beslenme alışkanlıklarının daha kötü olduğu görülmüştür.

Çalışmada ortaya koyduğumuz ilişkilerin doğrulanabilmesi ve nedensel ilişkilerin ortaya konulabilmesi için daha geniş gruplarda, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Beslenme alışkanlıkları ile birçok hastalık arasındaki ilişki literatürde irdelenmiş olsa da pankreatit ile beslenme alışkanlıkları arasındaki ilişki yeterince çalışılmamıştır. Bu alanda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akdeniz tipi beslenmenin birçok hastalıktan koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Bu açıdan akdeniz tipi beslenmenin özendirilmesi ve koruyucu hekimlik pratiğinde yerini alması gerekir.

VI. ÖZET

Amaç: Beslenmenin sağlık üzerine etkileri yıllardır araştırılmaktadır. Çocukluk dönemi önemli hastalıklarından biri olan akut pankreatit gelişiminde etiyolojik birçok faktör suçlanmıştır. Bu çalışmada pankreatit tanısı almış olguların ve sağlıklı kontrol grubunun beslenme durumları, beslenme alışkanlıkları ve Akdeniz diyetine uyumlarının karşılaştırılması amaçlandı

Materyal-Metot: Bu çalışmaya, Ocak 2014-Mart 2019 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinden takipli, pankreatit tanısı almış 50 hasta ve polikliniklerimize başvuran 50 gönüllü olmak üzere toplam 100 çocuk dâhil edildi. Çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmadaki tüm çocukların yaşları ve cinsiyetleri kaydedildi. boyları kiloları ölçüldü, Gönüllü onam formunun onaylatılmasından sonra ebeveyn bilgi formu ve Akdeniz Diyet Uyum anketi uygulandı. Çalışmaya akut pankreatit ve akut tekrarlayan pankreatitli 2-18 yaş arasındaki çocuklar, çalışmaya katılmayı kabul edenler kabul edilirken, kronik hastalığı olan çocuklar çalışmanın dışında bırakıldı. Verilerin analizinde SPSS v20 programı kullanılmış, $p<0,05$ düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Pankreatit tanılı çocuklar ile kontrol grubu cinsiyet ($p=0.546$) ve yaş ortalaması ($p=0.130$) açısından benzerdi. Pankreatit tanılı çocukların ağırlıkları $31,6\pm 15,6$ kg, kontrol grubunun $30,3\pm 14,4$ kg idi. Gruplar arasında kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,743$). Pankreatit tanılı hastalar ve kontrol grubunun anket sorularına verdiği yanıtlara göre aldığı puanlar karşılaştırıldığında pankreatit tanılı hastaların %8'i KIDMED indeksinden iyi düzeyde puan alırken, %56'sı orta düzeyde ve %36'sı çok düşük beslenme

düzeyinde olarak bulundu. Kontrol grubunda ise %28'i iyi düzeyde puan alırken, %54'ü orta düzeyde, %18'i çok düşük beslenme düzeyinde olarak bulundu. Gruplar arasında KIDMED indeksi beslenme kalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,014$).

Sonuç:Çalışma akut pankreatitli hastalarda beslenme özelliklerinin etkisini değerlendiren literatürdeki ilk çalışmalardandır. Hasta ve kontrol grubu birçok açıdan benzer olmasına rağmen beslenme alışkanlıkları açısından farklı bulunmuştur. Ölçekten alınan skorlara göre hasta grubunun kontrol grubuna göre beslenme alışkanlıklarının daha kötü olduğu görülmüştür. Çalışmada ortaya koyduğumuz ilişkilerin doğrulanabilmesi ve nedensel ilişkilerin ortaya koyulabilmesi için daha geniş gruplarda, daha ileri desenli, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

VII. ABSTRACT

Objective: The effects of nutrition on health have been investigated for many years. Many etiologic factors have been implicated in the development of acute pancreatitis, which is one of the most important childhood diseases. The aim of this study was to compare the nutritional status, nutritional habits and compliance with the Mediterranean diet of patients with acute pancreatitis and a healthy control group.

Materials and Methods: A total of 100 children (Fifty patients with acute pancreatitis and acute recurrent pancreatitis and fifty healthy controls) followed by Afyonkarahisar University of Health Sciences Medical Faculty between January 1, 2014 and March 10, 2019 were included in this study. Ethics committee approval was obtained from Afyonkarahisar Health Sciences University Medical Faculty Clinical Research Ethics Committee. The age, gender, height and weight of patients were recorded. After approval of voluntary consent form, parental information form and Mediterranean Diet Quality Index (KIDMED) were applied. Children between 2-18 years of age with acute pancreatitis and acute recurrent pancreatitis and patients who were accepted to participate into the study were included, while children with chronic disease were excluded from the study. SPSS v20 program was used in the analysis of the data, and $p < 0.05$ was considered significance level.

Results: The children with pancreatitis and the control group were similar in terms of gender ($p = 0.546$) and mean age ($p = 0.130$). The weight of the children with pancreatitis was 31.6 ± 15.6 kg and the control group was 30.3 ± 14.4 kg. There was no statistically significant difference between the groups in terms of weight ($p = 0.743$). When the scores of the patients with pancreatitis and control

group were compared according to the answers given to the questionnaire, 8% of the patients with the diagnosis of pancreatitis received good scores from the KIDMED index, 56% of them were found to be moderate and 36% of them were found to be low. In the control group, 28% had a good score, 54% had a moderate level of total score, and 18% had a very low level of nutrition scores. There was a statistically significant difference between the groups in terms of KIDMED index score ($p = 0.014$).

Conclusion: The study is one of the pioneering studies in the literature to evaluate the effect of nutritional properties in patients with acute pancreatitis. Although the patient and control groups were similar in many respects, they were found to be different in terms of nutritional habits. According to the scores obtained from the scale, it was observed that the nutritional habits of the patient group were worse than the control group. In order to validate the relationships we present in the study and to establish causal relationships, more advanced multicenter studies with larger patients group are needed.

VIII. SONUÇ

1. Pankreatit tanılı çocukların yaş ortalaması $10,2\pm3,96$, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $8,080\pm4,070$ idi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.130$).
2. Pankreatit tanılı çocukların 29'u kız, 21'i erkek, kontrol grubunun 26'sı kız, 24'u erkekti. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamda farklılık bulunmadı ($p=0.546$).
3. Pankreatit tanılı çocukların boyları $132,19\pm25,16$ cm, ağırlıkları $31,6\pm15,6$ kg, kontrol grubunun boyları $126,90\pm23,59$ cm, ağırlıkları $30,3\pm14,4$ kg olup gruplar arasında kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0,252$, $0,743$). VKİ Z skorları, pankreatit tanılı çocuklarda; $-0.206\pm1,501$, kontrol grubunda; $0,393\pm0,702$ olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu($p=0,017$).
4. Hasta ve kontrol grubu boy, kilo açısından benzer bulunurken, hasta grubunun VKİ Z skorları daha düşüktü.
5. Hasta ve kontrol grubunda ebeveynlerin eğitim durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,603$).
6. Kontrol grubunda her gün meyve veya taze sıkılmış meyve suyu tüketenlerin oranı hasta grubuna göre daha yüksekti ($p=0.00$).
7. Kontrol grubunda haftada en az 2-3 kez balık tüketenlerin oranı hasta grubuna göre daha yüksekti ($p=0.00$).
8. Her gün ikinci bir meyve daha tüketenlerin oranı kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksekti ($p=0.00$).
9. Hasta grubunda düzenli olarak günde bir kez taze veya pişmiş sebze tüketenlerin oranı kontrol grubunda göre daha yüksekti ($p=0.00$).
10. Fast-food tarzı restoranlara (hamburger vs.) haftada bir kereden fazla gidenlerin oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0.00$).
11. Kahvaltıda süt ve süt ürünleri (süt, yoğurt vs.) tüketenlerin oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p=0.00$).

12. Pankreatit tanılı hastaların anket sorularına verdiği yanıtlara göre aldığı puanlar değerlendirildiğinde pankreatit tanılı hastaların, %8'i, ≥ 8 puan; optimal Akdeniz diyeti (iyi), %56'sı, 4-7 arası puan; Akdeniz diyetine uygunluğunun geliştirilmesi gerektiği (orta), %36'sı ise ≤ 3 puan; çok düşük beslenme kalitesi (düşük) olarak belirlendi.
13. Kontrol grubunda ise, %28'i ≥ 8 puan; optimal Akdeniz diyeti (iyi), %54'ü 4-7 arası puan; Akdeniz diyetine uygunluğunun geliştirilmesi gerektiği (orta), %18'i ≤ 3 puan; çok düşük beslenme kalitesi (düşük) olarak belirlendi.
14. KIDMED indeksi toplam skorlarına göre hasta ve kontrol grubunu gruplandırdığımızda iyi beslenen gruptakilerin oranının kontrol grubunda daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,014$).

IX. KAYNAKÇA

1. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, Chevali L. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2005;5(2-3):132-44.
2. Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Medical Clinics of North America*. 2008;92(4):889-923.
3. Vege S, Yadav D, Chari S. Pancreatitis. *GI Epidemiology*. 2007.
4. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's manual of medicine*. 2005.
5. Felderbauer P, Müller C, Bulut K, Belyaev O, Schmitz F, Uhl W, Schmidt WE. Pathophysiology and treatment of acute pancreatitis: new therapeutic targets—a ray of hope? *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2005;97(6):342-50.
6. Sofi F. The Mediterranean diet revisited: evidence of its effectiveness grows. *Current opinion in cardiology*. 2009;24(5):442-6.
7. Castro-Quezada I, Román-Viñas B, Serra-Majem L. The Mediterranean diet and nutritional adequacy: a review. *Nutrients*. 2014;6(1):231-48.
8. Glazer G. Contentious issues in acute pancreatitis. *Acute pancreatitis Experimental and clinical aspects of pathogenesis and management*, 1st ed London: Bailliere Tindall. 1988:1-36.
9. Lowe ME WD. Acute and chronic pancreatitis. . In: Walker WA GO, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). editor. Ontario: BC Decker; 2004.
10. Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *The Journal of pediatrics*. 2008;152(1):106-10. e1.
11. Whitcomb DC LM. Pancreatitis: acute and chronic. . In: Walker WA GO, Kleinman RE, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL, (eds). , editor. Ontario: BC Decker Inc; 2004.
12. SÜOĞLU ÖD. Çocukluk Çağı Pankreatitleri. *Türkiye Klinikleri Pediatric Sciences-Special Topics*. 2007;3(7):32-41.
13. Pannala R, Kidd M, Modlin IM. Acute pancreatitis: a historical perspective. *Pancreas*. 2009;38(4):355-66.

14. Tando Y, Yanagimachi M, Matsushashi Y, Nakamura T, Kamisawa T. A brief outline of the history of the pancreatic anatomy. *Digestive surgery*. 2010;27(2):84-6.
15. Morinville VD, Barmada MM, Lowe ME. Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: is greater awareness among physicians responsible? *Pancreas*. 2010;39(1):5-8.
16. Xiao AY, Tan ML, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, Petrov MS. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2016;1(1):45-55.
17. Staubasand J TA. *Sobotta Atlas of Human Anatomy: Urban Schwarz Balt*; 1990.
18. Pan FC, Wright C. Pancreas organogenesis: from bud to plexus to gland. *Developmental Dynamics*. 2011;240(3):530-65.
19. O'keefe. RASJ. *Nutrition In Pancreatic Diseases*. In: Ross AC E, editor: Lippincott Williams & Wilkins.; 2014.
20. Netter FH. *İnsan Anatomi Atlası*. 5. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2011;38.
21. Ahren B KS. *Pancreatic Endocrine Physiology*. In: Clark OH DQ, Editors. , editor. Philadelphia: Saunders Press; 1997. 562-77. p.
22. JA. N. *Pancreas*. In: Mulvihill SJ E, editor: Spriger-Verlag 1990.
23. MS. C. *Acute pancreatitis:: Med Clin North Am*; 2008;92.
24. Lowe ME WD. *Acute and chronic pancreatitis*. In: Walker WA GO, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). , editor. Ontario: BC Decker,; 2004.
25. Morinville VD, Husain SZ, Harrison Bai BB, Alhosh R, Durie PR, Freedman SD, Himes R, Lowe ME, Pohl J, Werlin S. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of current clinical practices: report from INSPPIRE (International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a Cure). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55(3):261.
26. Lopez M, Grand R. *Hereditary and childhood disorders of the pancreas*. *Gastrointestinal Disease*, eds Sleisenger MH, Fordtran JS (Saunders, Philadelphia, PA). 1993:1601-27.

27. Lowe ME. Pancreatitis in childhood. *Current gastroenterology reports*. 2004;6(3):240-6.
28. DeBanto JR, Goday PS, Pedroso MR, Iftikhar R, Fazel A, Nayyar S, Conwell DL, DeMeo MT, Burton FR, Whitcomb DC. Acute pancreatitis in children. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(7):1726.
29. Silva VA. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome secondary to pancreatitis. *American journal of hematology*. 1995;50(1):53-6.
30. Kenmochi T, Asano T, Shimada H, Ochiai T, Isono K, editors. Clinical and experimental studies of acute pancreatitis after renal transplantation. *Transplantation proceedings*; 1992.
31. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2003;37(5):591-5.
32. Nijs E, Callahan MJ, Taylor GA. Disorders of the pediatric pancreas: imaging features. *Pediatric radiology*. 2005;35(4):358-73.
33. Somogyi L, Martin SP, Ulrich CD. Recurrent acute pancreatitis. *Current treatment options in gastroenterology*. 2001;4(5):361-8.
34. Wankum P, Tobias JD. Pancreatitis in the pediatric ICU patient. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2001;16(1):47-52.
35. Lerner A, Branski D, Lebenthal E. Pancreatic diseases in children. *Pediatric Clinics*. 1996;43(1):125-56.
36. da Rocha RF, Chapchap P, Schiavon C, Aun F. Abdominal complications of ascariasis in children. *Problems in General Surgery*. 2001;18(4):92-9.
37. Benifla M, Weizman Z. Acute pancreatitis in childhood: analysis of literature data. *Journal of clinical gastroenterology*. 2003;37(2):169-72.
38. Lopez MJ. The changing incidence of acute pancreatitis in children: a single-institution perspective. *The Journal of pediatrics*. 2002;140(5):622-4.
39. Coşkun T, Göğüş S, Akçören Z, Tokatli A, Ozalp I. Acute pancreatitis in a patient with glutaric acidemia type II. *The Turkish journal of pediatrics*. 1997;39(3):379-85.
40. Krüger B, Albrecht E, Lerch MM. The role of intracellular calcium signaling in premature protease activation and the onset of pancreatitis. *The American journal of pathology*. 2000;157(1):43-50.

41. Saluja AK, Lu L, Yamaguchi Y, Hofbauer B, Ruenzi M, Dawra R, Bhatia M, Steer M. A cholecystokinin-releasing factor mediates ethanol-induced stimulation of rat pancreatic secretion. *The Journal of clinical investigation*. 1997;99(3):506-12.
42. De Beaux A, Palmer K, Carter D. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut*. 1995;37(1):121-6.
43. Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis: a prospective clinical study. *Gastroenterology*. 1986;91(2):433-8.
44. SC. EPDa. Acute pancreatitis 1998.
45. Grady T. Pancreatic edema and intrapancreatic activation of trypsinogen during secretagogue-induced pancreatitis precedes glutathione depletion. *Am J Physiol*. 1996;271:G20-G6.
46. Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology*. 1993;104(3):853-61.
47. Weiss F, Simon P, Witt H, Mayerle J, Hlouschek V, Zimmer K, Schnekenburger J, Domschke W, Neoptolemos J, Lerch M. SPINK1 mutations and phenotypic expression in patients with pancreatitis associated with trypsinogen mutations. *Journal of medical genetics*. 2003;40(4):e40-e.
48. Hanck C, Schneider A, Whitcomb DC. Genetic polymorphisms in alcoholic pancreatitis. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2003;17(4):613-23.
49. Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;52(3):262-70.
50. Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *The Journal of pediatrics*. 2008;152(1):106-10, 10.e1.
51. Uc A, Fishman DS. Pancreatic Disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(3):685-706.
52. Vissers RJ, Abu-Laban RB, McHugh DF. Amylase and lipase in the emergency department evaluation of acute pancreatitis. *The Journal of emergency medicine*. 1999;17(6):1027-37.

53. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.
54. Hedstrom J, Sainio V, Kempainen E, Haapiainen R, Kivilaakso E, Schroder T, Leinonen J, Stenman U-H. Serum complex of trypsin 2 and (alpha)(sub 1) antitrypsin as diagnostic and prognostic marker of acute pancreatitis: clinical study in consecutive patients. *BMJ*. 1996;313(7053):333-7.
55. Takeda K, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Sekimoto M, Hirota M, Kimura Y, Isaji S. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2006;13(1):42-7.
56. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;132(5):2019-21.
57. McMahon CJ. The relative roles of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and endoscopic ultrasound in diagnosis of common bile duct calculi: a critically appraised topic. *Abdominal imaging*. 2008;33(1):6-9.
58. Suzuki M, Saito N, Naritaka N, Nakano S, Minowa K, Honda Y, Ohtsuka Y, Yamataka A, Shimizu T. Scoring system for the prediction of severe acute pancreatitis in children. *Pediatrics International*. 2015;57(1):113-8.
59. Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut*. 1997;40(1):1.
60. Abu-El-Haija M, Kumar S, Szabo F, Werlin S, Conwell D, Banks P, Morinville VD. Classification of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: Clinical Report From the NASPGHAN Pancreas Committee. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;64(6):984-90.
61. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252-61.
62. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(3):813-20.

63. Mok SR, Mohan S, Elfant AB, Judge TA. The acute physiology and chronic health evaluation IV, a new scoring system for predicting mortality and complications of severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2015;44(8):1314-9.
64. Ip WF, Dupuis A, Ellis L, Beharry S, Morrison J, Stormon MO, Corey M, Rommens JM, Durie PR. Serum pancreatic enzymes define the pancreatic phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *The Journal of pediatrics*. 2002;141(2):259-65.
65. Karakısa H, Koçer M, Avcı A, Gülen M. Hiperamilazemi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 26(1):9-33.
66. Fortson MR, Freedman SN, Webster III PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 1995;90(12).
67. Tietz NW, Shuey DF. Lipase in serum--the elusive enzyme: an overview. *Clinical chemistry*. 1993;39(5):746-56.
68. Warshaw AL, Banks PA, Fernández-del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *gastroenterology*. 1998;115(3):765-76.
69. Uden S, Bilton D, Nathan L, Hunt L, Main C, Braganza J. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: placebo-controlled trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1990;4(4):357-71.
70. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Digestive diseases and sciences*. 1983;28(2):97-102.
71. Toskes P, Forsmark C, DeMeo M, Prinz R, Owyang C, Soudah H, DiMagno E, Nealon W, Vinayek R, Banks P. A multicenter controlled trial of octreotide for the pain of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1993;8.
72. Kozarek R, Traverso L. Endoscopic Treatment of Chronic Pancreatitis—An Alternative to Surgery? *Digestive Surgery*. 1996;13(2):90-100.
73. M. G. Endoscopic therapy of Pancreatic disease in children. *Gastrointes Endoscop Clin North Am* 1998; .
74. Wong GY, Sakorafas GH, Tsiotos GG, Sarr MG. Palliation of pain in chronic pancreatitis: use of neural blocks and neurotomy. *Surgical Clinics*. 1999;79(4):873-93.
75. CF. F. The surgical management of chronic pancreatitis: *Adv Surg*; 1999.

76. Heikenen JB, Pohl JF, Werlin SL, Bucuvalas JC. Octreotide in pediatric patients. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2002;35(5):600-9.
77. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery—a randomized clinical study. *Clinical nutrition*. 2007;26(6):758-63.
78. Teich N, Aghdassi A, Fischer J, Walz B, Caca K, Wallochny T, von Aretin A, von Boyen G, Göpel S, Ockenga J. Optimal timing of oral refeeding in mild acute pancreatitis: results of an open randomized multicenter trial. *Pancreas*. 2010;39(7):1088-92.
79. Kaushik N, Pietraszewski M, Holst JJ, O'Keefe SJ. Enteral feeding without pancreatic stimulation. *Pancreas*. 2005;31(4):353-9.
80. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(9):2255-62.
81. Al-Omran M, AlBalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010(1).
82. Petrov M. Nutrition, inflammation, and acute pancreatitis. *ISRN inflammation*. 2013;2013.
83. Singh VP, Saluja AK, Bhagat L, Van Acker GJ, Song AM, Soltoff SP, Cantley LC, Steer ML. Phosphatidylinositol 3-kinase-dependent activation of trypsinogen modulates the severity of acute pancreatitis. *The Journal of clinical investigation*. 2001;108(9):1387-95.
84. Seyama Y, Otani T, Matsukura A, Makuuchi M. The pH modulator chloroquine blocks trypsinogen activation peptide generation in cerulein-induced pancreatitis. *Pancreas*. 2003;26(1):15-7.
85. Eşrefoğlu M, Gül M, Ateş B, Selimoğlu MA. Ultrastructural clues for the protective effect of melatonin against oxidative damage in cerulein-induced pancreatitis. *Journal of pineal research*. 2006;40(1):92-7.
86. Mariscal-Arcas M, Rivas A, Velasco J, Ortega M, Caballero AM, Olea-Serrano F. Evaluation of the Mediterranean Diet Quality Index (KIDMED) in

children and adolescents in Southern Spain. *Public health nutrition*. 2009;12(9):1408-12.

87. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *The American journal of clinical nutrition*. 1995;61(6):1402S-6S.

88. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Current opinion in lipidology*. 2002;13(1):3-9.

89. Estruch R, Salas-Salvado J. Towards an even healthier Mediterranean diet. *Nutrition, Metabolism and cardiovascular diseases*. 2013;23(12):1163-6.

90. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, Medina FX, Battino M, Belahsen R, Miranda G. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public health nutrition*. 2011;14(12A):2274-84.

91. Lairon D. Intervention studies on Mediterranean diet and cardiovascular risk. *Molecular nutrition & food research*. 2007;51(10):1209-14.

92. Ortega RM, Palencia A, López-Sobaler AM. Improvement of cholesterol levels and reduction of cardiovascular risk via the consumption of phytosterols. *British Journal of Nutrition*. 2006;96(S1):S89-S93.

93. Garritano S, Pinto B, Giachi I, Pistelli L, Reali D. Assessment of estrogenic activity of flavonoids from Mediterranean plants using an in vitro short-term test. *Phytomedicine*. 2005;12(1-2):143-7.

94. López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Ros E, De Caterina R, Badimón L, Covas MI, Escrich E, Ordovás JM, Soriguer F, Abia R. Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaén and Córdoba (Spain) 2008. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*. 2010;20(4):284-94.

95. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Bälter K, Fraser GE, Goldbourt U, Hallmans G, Knekt P, Liu S. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(5):1425-32.

96. Covas M-I, Nyyssönen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft H-JF, Kieseewetter H, Gaddi A, de la Torre R, Mursu J, Bäumler H. The effect of

polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2006;145(5):333-41.

97. Bos M, de Vries J, Feskens E, Van Dijk S, Hoelen D, Siebelink E, Heijligenberg R, de Groot L. Effect of a high monounsaturated fatty acids diet and a Mediterranean diet on serum lipids and insulin sensitivity in adults with mild abdominal obesity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2010;20(8):591-8.

98. Serra-Majem L, Bes-Rastrollo M, Román-Vinas B, Pfrimer K, Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA. Dietary patterns and nutritional adequacy in a Mediterranean country. *British Journal of Nutrition*. 2009;101(S2):S21-S8.

99. Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, Drago F, Caraci F. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PloS one*. 2014;9(5):e96905.

100. Grosso G, Galvano F, Marventano S, Malaguarnera M, Bucolo C, Drago F, Caraci F. Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2014;2014.

101. Haas P, Machado M, Anton A, Silva A, De Francisco A. Effectiveness of whole grain consumption in the prevention of colorectal cancer: Meta-analysis of cohort studies. *International journal of food sciences and nutrition*. 2009;60(sup6):1-13.

102. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, Brand-Miller JC. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a meta-analysis of observational studies. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(3):627-37.

103. Bartram H-P, Scheppach W, Gerlach S, Ruckdeschel G, Kelber E, Kasper H. Does yogurt enriched with *Bifidobacterium longum* affect colonic microbiology and fecal metabolites in healthy subjects? *The American journal of clinical nutrition*. 1994;59(2):428-32.

104. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(7):590-9.

105. Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol and alcoholism*. 2013;48(3):270-7.
106. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(26):2599-608.
107. Serra-Majem L, Ribas L, García A, Pérez-Rodrigo C, Aranceta J. Nutrient adequacy and Mediterranean Diet in Spanish school children and adolescents. *European journal of clinical nutrition*. 2003;57(S1):S35.
108. Sahingoz SA, Sanlier N. Compliance with Mediterranean Diet Quality Index (KIDMED) and nutrition knowledge levels in adolescents. A case study from Turkey. *Appetite*. 2011;57(1):272-7.
109. Kabaran S, Gezer C. Determination of the Mediterranean Diet and the obesity status of children and adolescents in Turkish Republic of Northern Cyprus. *Turkish J Ped Dis*. 2013;1:11-20.
110. Kontogianni MD, Vidra N, Farmaki A-E, Koinaki S, Belogianni K, Sofrona S, Magkanari F, Yannakoulia M. Adherence rates to the Mediterranean diet are low in a representative sample of Greek children and adolescents. *The Journal of nutrition*. 2008;138(10):1951-6.
111. Lazarou C, Panagiotakos DB, Matalas A-L. Level of adherence to the Mediterranean diet among children from Cyprus: the CYKIDS study. *Public Health Nutrition*. 2009;12(7):991-1000.
112. Cömert TK, Çerkez M, Tekin AG, Aydoğan N, Esşiz Ö. Compliance with mediterranean diet quality index (KIDMED) and eating patterns in school-age children with Gaziantep, Turkey. *American Journal of Food and Nutrition*. 2015;3(1):28-33.
113. Samur G, Günebak Sahin T, Dönmez N, Besler H, editors. Mediterranean Diet Quality Index (KIDMED) as an indicator of nutritional habits and the relationship between BMI and body composition in 10-12 years old children. IV International Nutrition and Dietetics Congress Proceedings; 2008.
114. Turner RC, Brazionis LB, McDermott R. Intake patterns of food nutrients and other substances associated with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(1):33-7.

115. Salem AA, Mackenzie GG. Pancreatic cancer: A critical review of dietary risk. *Nutrition Research*. 2018;52:1-13.
116. Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, Wei PC, Wilkens LR, Le Marchand L, Pike MC, Monroe KR. Dietary factors reduce risk of acute pancreatitis in a large multiethnic cohort. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(2):257-65. e3.
117. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation*. 1970;41(1):186-95.
118. Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic B, Dontas A, Fidanza F, Karvonen M, Kimura N, Menotti A. Seven countries study. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. 1980.
119. Tyrovolas S, Panagiotakos DB. The role of Mediterranean type of diet on the development of cancer and cardiovascular disease, in the elderly: a systematic review. *Maturitas*. 2010;65(2):122-30.
120. Bamia C, Lagiou P, Buckland G, Grioni S, Agnoli C, Taylor AJ, Dahm CC, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A. Mediterranean diet and colorectal cancer risk: results from a European cohort. *European journal of epidemiology*. 2013;28(4):317-28.
121. Romaguera D, Norat T, Mouw T, May AM, Bamia C, Slimani N, Travier N, Besson H, Luan Ja, Wareham N. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower abdominal adiposity in European men and women. *The Journal of nutrition*. 2009;139(9):1728-37.
122. Schröder H, Marrugat J, Vila J, Covas MI, Elosua R. Adherence to the traditional Mediterranean diet is inversely associated with body mass index and obesity in a Spanish population. *The Journal of nutrition*. 2004;134(12):3355-61.
123. Rodríguez-Rejón AI, Castro-Quezada I, Ruano-Rodríguez C, Ruiz-López MD, Sánchez-Villegas A, Toledo E, Artacho R, Estruch R, Salas-Salvadó J, Covas MI. Effect of a Mediterranean diet intervention on dietary glycemic load and dietary glycemic index: the PREDIMED study. *Journal of nutrition and metabolism*. 2014;2014.
124. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E.

Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2006;145(1):1-11.

125. Visioli F, Galli C. The role of antioxidants in the Mediterranean diet. *Lipids*. 2001;36(S1):S49-S52.

126. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;92(5):1189-96.

127. El-Sabban F. The antioxidant advantage of the Mediterranean diet in cardiovascular disease. *Nutr Diet Suppl*. 2014;6:35-40.

128. Dominguez L, Bes-Rastrollo M, De la Fuente-Arrillaga C, Toledo E, Beunza J, Barbagallo M, Martinez-Gonzalez M. Similar prediction of total mortality, diabetes incidence and cardiovascular events using relative-and absolute-component Mediterranean diet score: the SUN cohort. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2013;23(5):451-8.

129. Hodge A, English D, Itsiopoulos C, O'dea K, Giles G. Does a Mediterranean diet reduce the mortality risk associated with diabetes: evidence from the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2011;21(9):733-9.

130. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence and mortality of coronary heart disease and stroke in women. *Circulation*. 2009;119(8):1093.

131. Mitrou PN, Kipnis V, Thiébaud AC, Reedy J, Subar AF, Wirfält E, Flood A, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann MF. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Archives of internal medicine*. 2007;167(22):2461-8.

132. Bemelmans WJ, Broer J, de Vries JH, Hulshof KF, May JF, Meyboom-de Jong B. Impact of Mediterranean diet education versus posted leaflet on dietary habits and serum cholesterol in a high risk population for cardiovascular disease. *Public health nutrition*. 2000;3(3):273-83.

133. Henríquez-Sánchez P, Doreste-Alonso J, Ruano C, Serra-Majem L, Martínez-González MÁ, Sánchez-Villegas A. Mediterranean Diet and Quality of Life. *The Mediterranean Diet*: Elsevier; 2015. p. 61-8.

134. Van den Brandt PA. The impact of a Mediterranean diet and healthy lifestyle on premature mortality in men and women-. The American journal of clinical nutrition. 2011;94(3):913-20.
135. Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. Bmj. 2009;338:b2337.
136. Martínez-González MA, Estruch R, Corella D, Ros E, Salas-Salvadó J. Prevention of diabetes with Mediterranean diets. Annals of internal medicine. 2014;161(2):157-8.
137. Schröder H. Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. The Journal of nutritional biochemistry. 2007;18(3):149-60.
138. Shah ND, Limketkai BN. The use of medium-chain triglycerides in gastrointestinal disorders. Pract Gastroenterol. 2017;160:20-8.
139. Rasmussen HH, Irtun Ø, Olesen SS, Drewes AM, Holst M. Nutrition in chronic pancreatitis. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2013;19(42):7267.
140. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. The American journal of gastroenterology. 2013;108(9):1400.
141. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. Gastroenterology. 2013;144(6):1282-91. e3.
142. Saura-Calixto F, Goni I. Definition of the Mediterranean diet based on bioactive compounds. Critical reviews in food science and nutrition. 2009;49(2):145-52.
143. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvado J, Buil-Cosiales P, Corella D, Covas MI, Schröder H, Arós F, Gómez-Gracia E. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. PloS one. 2012;7(8):e43134.
144. Mirmiran P, Noori N, Zavareh MB, Azizi F. Fruit and vegetable consumption and risk factors for cardiovascular disease. Metabolism. 2009;58(4):460-8.
145. Zhang X, Shu X-O, Xiang Y-B, Yang G, Li H, Gao J, Cai H, Gao Y-T, Zheng W. Cruciferous vegetable consumption is associated with a reduced risk of total and cardiovascular disease mortality. The American journal of clinical nutrition. 2011;94(1):240-6.

146. Hristova K, Shiue I, Pella D, Singh R, Chaves H, Basu TK, Ozimek L, Rastogi S, Takahashi T, Wilson D. Prevention strategies for cardiovascular diseases and diabetes mellitus in developing countries: World Conference of Clinical Nutrition 2013. *Nutrition*. 2014;30(9):1085.
147. Liu S, Buring JE, Sesso HD, Rimm EB, Willett WC, Manson JE. A prospective study of dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease among women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(1):49-56.
148. La Vecchia C. Mediterranean diet and cancer. *Public health nutrition*. 2004;7(7):965-8.
149. de Lorgeril M, Salen P. Do statins increase and Mediterranean diet decrease the risk of breast cancer? *BMC medicine*. 2014;12(1):94.
150. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2006;59(6):912-21.
151. Prato E, Biondolino F. The contribution of fish to the Mediterranean diet. *The Mediterranean Diet: Elsevier*; 2015. p. 165-74.
152. Oostindjer M, Alexander J, Amdam GV, Andersen G, Bryan NS, Chen D, Corpet DE, De Smet S, Dragsted LO, Haug A. The role of red and processed meat in colorectal cancer development: a perspective. *Meat Science*. 2014;97(4):583-96.
153. Wang Y, Crawford MA, Chen J, Li J, Ghebremeskel K, Campbell TC, Fan W, Parker R, Leyton J. Fish consumption, blood docosahexaenoic acid and chronic diseases in Chinese rural populations. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2003;136(1):127-40.
154. Christensen JH, Skou HA, Fog L, Hansen VE, Vesterlund T, Dyerberg J, Toft E, Schmidt EB. Marine n-3 fatty acids, wine intake, and heart rate variability in patients referred for coronary angiography. *Circulation*. 2001;103(5):651-7.
155. Gu Y, Nieves JW, Stern Y, Luchsinger JA, Scarmeas N. Food combination and Alzheimer disease risk: a protective diet. *Archives of neurology*. 2010;67(6):699-706.

156. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *Jama*. 2002;287(24):3223-9.
157. Keys A, Grande F, Anderson JT. Fiber and pectin in the diet and serum cholesterol concentration in man. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1961;106(3):555-8.
158. Anderson JT, Lawler A, Keys A. Weight gain from simple overeating. II. Serum lipids and blood volume. *The Journal of clinical investigation*. 1957;36(1):81-8.
159. Resources I-SCfHD. Primary prevention of the atherosclerotic diseases. *Circulation*. 1970;42(A55).
160. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Lamuela-Raventós R, Ros E, Salaverria I, Fiol M. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *The Journal of nutrition*. 2011;141(6):1140-5.
161. Tyrovolas S, Bountziouka V, Papairakleous N, Zeimbekis A, Anastassiou F, Gotsis E, Metallinos G, Polychronopoulos E, Lionis C, Panagiotakos D. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower prevalence of obesity among elderly people living in Mediterranean islands: the MEDIS study. *International journal of food sciences and nutrition*. 2009;60(sup6):137-50.
162. Leblanc V, Hudon A-M, Royer M-M, Corneau L, Dodin S, Bégin C, Lemieux S. Differences between men and women in dietary intakes and metabolic profile in response to a 12-week nutritional intervention promoting the Mediterranean diet. *Journal of nutritional science*. 2015;4.
163. Swinburn BA, Caterson I, Seidell JC, James W. Diet, nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity. *Public health nutrition*. 2004;7(1a):123-46.
164. Santos JCdF, Valentim IB, De Araújo OR, Ataíde TdR, Goulart MO. Development of nonalcoholic hepatopathy: contributions of oxidative stress and advanced glycation end products. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(10):19846-66.

165. Goh SY, Cooper ME. Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(4):1143-52.
166. Semba RD, Nicklett EJ, Ferrucci L. Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype? *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2010;65(9):963-75.
167. Santos JC, Valentim IB, de Araujo OR, Ataide Tda R, Goulart MO. Development of nonalcoholic hepatopathy: contributions of oxidative stress and advanced glycation end products. *Int J Mol Sci*. 2013;14(10):19846-66.
168. Jiao L, Stolzenberg-Solomon R, Zimmerman TP, Duan Z, Chen L, Kahle L, Risch A, Subar AF, Cross AJ, Hollenbeck A, Vlassara H, Striker G, Sinha R. Dietary consumption of advanced glycation end products and pancreatic cancer in the prospective NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(1):126-34.
169. Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, Kandarakis E, Piouka A, Papavassiliou AG, Panidis D. Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clinical endocrinology*. 2008;69(4):634-41.
170. Akşit B. Sosyal, demografik ve ekonomik yapılarıdaki dönüşüm ve beslenme modelleri: Hızlı Hazır Yemek Sistemi. *Türkiye Diyetisyenler Derneği Hizmet İçi Eğitim Sistemi*. 1993:17-8.
171. Cialfa E, Leclercq C. Food and nutrition policy in Mediterranean Europe. *Proceedings of a WHO Symposium, Rome, 21-23 March 1990. WHO Collaborating Centres in Nutrition Series (WHO) no 1*. 1990.
172. Pekcan G, Karaagaoglu N. State of nutrition in Turkey. *Nutrition and Health*. 2000;14(1):41-52.
173. Arslan P, Mert İ, Azmaz A, editors. Nutrition education and consumer awareness in Turkey. *Inter-Country Workshop Food and Agriculture Organization of United Nations Near-East Regional Office*; 1997.
174. Schröder H, Mendez MA, Ribas-Barba L, Covas M-I, Serra-Majem L. Mediterranean diet and waist circumference in a representative national sample of young Spaniards. *International Journal of Pediatric Obesity*. 2010;5(6):516-9.

175. Ferro-Luzzi A, James W, Kafatos A. The high-fat Greek diet: a recipe for all? *European Journal of Clinical Nutrition*. 2002;56(9):796.
176. Newby PK, Muller D, Hallfrisch J, Qiao N, Andres R, Tucker KL. Dietary patterns and changes in body mass index and waist circumference in adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;77(6):1417-25.
177. Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *The American journal of clinical nutrition*. 1995;61(6):1321S-3S.
178. Panico S, Palmieri L, Donfrancesco C, Vanuzzo D, Chiodini P, Cesana G, Ferrario M, Mattiello A, Pilotto L, Segà R. Preventive potential of body mass reduction to lower cardiovascular risk: the Italian Progetto CUORE study. *Preventive medicine*. 2008;47(1):53-60.
179. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, Briel M. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *The American journal of medicine*. 2011;124(9):841-51. e2.
180. Kastorini C-M, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(11):1299-313.
181. Bendinelli B, Masala G, Saieva C, Salvini S, Calonico C, Sacerdote C, Agnoli C, Grioni S, Frasca G, Mattiello A. Fruit, vegetables, and olive oil and risk of coronary heart disease in Italian women: the EPICOR Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;93(2):275-83.
182. Sieri S, Krogh V, Berrino F, Evangelista A, Agnoli C, Brighenti F, Pellegrini N, Palli D, Masala G, Sacerdote C. Dietary glycemic load and index and risk of coronary heart disease in a large Italian cohort: the EPICOR study. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(7):640-7.
183. Aggarwal BB, Gehlot P. Inflammation and cancer: how friendly is the relationship for cancer patients? *Current opinion in pharmacology*. 2009;9(4):351-69.
184. Dep Prete A, Allavena P, Santoro G, Fumarulo R, Corsi MM, Mantovani A. Molecular pathways in cancer-related inflammation. *Biochimica medica: Biochimica medica*. 2011;21(3):264-75.

185. Foltz CJ, Fox JG, Cahill R, Murphy JC, Yan L, Shames B, Schauer DB. Spontaneous inflammatory bowel disease in multiple mutant mouse lines: association with colonization by *Helicobacter hepaticus*. *Helicobacter*. 1998;3(2):69-78.
186. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860.
187. Agnoli C, Grioni S, Sieri S, Palli D, Masala G, Sacerdote C, Vineis P, Tumino R, Giurdanella MC, Pala V. Italian Mediterranean Index and risk of colorectal cancer in the Italian section of the EPIC cohort. *International journal of cancer*. 2013;132(6):1404-11.
188. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *Bmj*. 2008;337:a1344.
189. Group WHOS. World Health Organization Study Group. (2003).
190. Roberts KM, Golian P, Nahikian-Nelms M, Hinton A, Madril P, Basch K, Conwell D, Hart PA. Does the Healthy Eating Index and Mediterranean Diet Score Identify the Nutritional Adequacy of Dietary Patterns in Chronic Pancreatitis? *Dig Dis Sci*. 2019;64(8):2318-26.
191. Kauppinen T, Partanen T, Degerth R, Ojajärvi A. Pancreatic cancer and occupational exposures. *Epidemiology*. 1995:498-502.
192. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates Jr LK, Perrault J, Whitcomb DC, Group IHPS. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997;89(6):442-6.
193. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andren-Sandberg A, Domellof L, Group IPS. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(20):1433-7.
194. Papanikolaou IS, Karatzas PS, Triantafyllou K, Adler A. Role of pancreatic endoscopic ultrasonography in 2010. *World journal of gastrointestinal endoscopy*. 2010;2(10):335.
195. Stolzenberg-Solomon RZ, Adams K, Leitzmann M, Schairer C, Michaud DS, Hollenbeck A, Schatzkin A, Silverman DT. Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health–AARP Diet and Health Cohort. *American journal of epidemiology*. 2008;167(5):586-97.

196. Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, Shu X-O, Steplowski E, Bueno-de-Mesquita HB, Fuchs CS, Gross MD, Jacobs EJ, LaCroix AZ. Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Archives of internal medicine*. 2010;170(9):791-802.
197. Jiao L, Mitrou PN, Reedy J, Graubard BI, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Stolzenberg-Solomon R. A combined healthy lifestyle score and risk of pancreatic cancer in a large cohort study. *Archives of internal medicine*. 2009;169(8):764-70.
198. Stolzenberg-Solomon RZ, Cross AJ, Silverman DT, Schairer C, Thompson FE, Kipnis V, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A, Sinha R. Meat and meat-mutagen intake and pancreatic cancer risk in the NIH-AARP cohort. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2007;16(12):2664-75.
199. Larsson S, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *British journal of cancer*. 2012;106(3):603.
200. Baghurst PA, McMichael AJ, Slavotinek AH, Baghurst KI, Boyle P, Walker AM. A case-control study of diet and cancer of the pancreas. *American Journal of Epidemiology*. 1991;134(2):167-79.
201. Vrieling A, Verhage BA, Van Duijnhoven FJ, Jenab M, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Kaaks R. Fruit and vegetable consumption and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International journal of cancer*. 2009;124(8):1926-34.
202. Jiao L, Flood A, Subar AF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Stolzenberg-Solomon R. Glycemic index, carbohydrates, glycemic load, and the risk of pancreatic cancer in a prospective cohort study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2009;18(4):1144-51.
203. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, De Andrade M, Petersen GM. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology*. 2008;134(1):95-101.