

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



TİP 1 VE TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA PANKREAS ENZİM YETERSİZLİĞİ SIKLIĞI

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. MELEK BALAMİR

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR.KADİR DEMİR

İSTANBUL, 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana büyük katkısı olan, vaktini ve bilgi birikimini asla esirgemeyen, tez hazırlama sürecini keyifli bir halde geçirmemi sağlayan ve tez öğrencisi olmaktan onur duyduğum Prof.Dr.Kadir Demir'e

Sağlamış olduğu uygun laboratuvar koşulları sayesinde çalışmayı sürdürmemize olanak sağlayan Prof.Dr.Tülin Özden'e

Sürecin hemen her aşamasında bana destek olan Doç.Dr.Sinan Tanyolaç'a

Verileri toplamada yardımcı olan öğrenci arkadaşlarım Bartu Avcı ve Elara Coşan'a ve hasta alımında desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma

Kit teminindeki yardımları için Abbott İlaç San'a

Bu günlere gelmemde en fazla emeği olan ve her anımda destekçim olan başta annem olmak üzere aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Melek BALAMİR / Nisan 2019

İstanbul

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR LİSTESİ	v
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. PANKREAS ANATOMİSİ	6
2.1.1. MAKROSKOPİK ANATOMİ.....	6
2.1.2. MİKROSKOPİK ANATOMİ	8
2.2. PANKREAS FİZYOLOJİSİ	8
2.2.1. PANKREASIN ENDOKRİN FONKSİYONU.....	8
2.2.2. PANKREASIN EKZOKRİN FONKSİYONU	9
2.3. PANKREAS ENZİM YETERSİZLİĞİ	11
2.4. DİABETES MELLİTUS	12
2.4.1. TANIM.....	12
2.4.2. SEMPTOM VE TANI KRİTERLERİ	13
2.4.3. SINIFLANDIRMA	14
2.4.3.1. TİP 1 DİABETES MELLİTUS.....	14
2.4.3.2. TİP 2 DİABETES MELLİTUS.....	16
2.4.3.3. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS.....	17
2.4.3.4. SPESİFİK DİABETES MELLİTUS TİPLERİ.....	17
2.4.3.4.1. β Hücre Fonksiyonlarının Genetik Defekti	17
2.4.3.4.2. İnsülin Etkisindeki Genetik Defektler	18

2.4.3.4.3. Endokrinopatiler	18
2.4.3.4.4. İlaç ve Kimyasal Maddeler	18
2.4.3.4.5. İnfeksiyonlar	18
2.4.3.4.6. Ekzokrin Pankreas Hastalıklarına Bağlı Gelişen Diabetes Mellitus	18
2.5. DİYABETTE PANKREAS ENZİM YETERSİZLİĞİ.....	20
3. AMAÇ	21
4. HASTALAR VE YÖNTEM	22
5. BULGULAR	24
6. TARTIŞMA	33
7. SONUÇ	39
8. KAYNAKLAR.....	40
9. EKLER.....	50
EK-1: ETİK KURUL KARARI.....	50
EK-2: ÖZGEÇMİŞ.....	51
EK-3: HASTA BİLGİLENDİRME VE BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU	53

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Fizyopatolojik olarak pankreatik enzim yetersizliğinedenleri	12
Tablo 2: Pankreas enzim yetmezliği tanısında kullanılan indirekt testler.....	13
Tablo 3: Diabetes mellitus ve diğer glukoz metabolizması bozukluklarında tanı kriterleri	14
Tablo 4: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....	15
Tablo 5: Pankreatojenik diyabet tanı kriterleri.....	19
Tablo 6: Diyabette pankreas enzim yetmezliği patofizyolojisi	20
Tablo 7: Çalışma grubunun antropometrik, klinik ve biyokimyasal özellikleri.....	26
Tablo 8: Çalışma grubunda pankreatik ekzokrin yetmezlik dağılımı	27
Tablo 9: Pankreas enzim yetmezliği durumuna göre antropometrik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	28
Tablo 10: T1DM, T2DM ve tüm çalışma grubunda glikozillenmiş hemoglobin A1c düzeyi ile pankreas enzim yetmezliği arasındaki ilişki.....	29
Tablo 11: Diyabetik hastalarda biyokimyasal parametrelerin pankreas enzim yetmezliği ile ilişkisi	31

KISALTMALAR LİSTESİ

ABCC8: ATP-binding cassette C8	GDM: Gestasyonel diabetes mellitus
ADA: Amerikan Diyabet Birliği	GIP: Gastrik İnhibitör Polipeptit
AHA: Ana hepatik arter	Gİ :Gastrointestinal
ALT: Alanin transaminaz	GLP-1: Glukagon-benzeri peptit-1
ALP: Alkalen fosfataz	GGT: Gama glutamil transferaz
AST: Aspartat transaminaz	HbA1C: Glikozillenmiş hemoglobin A _{1c}
APG: Açlık plazma glukozu	HIV: İnsan immun eksiklik virüsü
BAG: Bozulmuş açlık glukozu	HLA: Human Leucocyte Antigen
BGT: Bozulmuş glukoz toleransı	HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a
BLK: Beta lenfosit spesifik kinaz	HNF-1β: Hepatosit nükleer faktör-1β
BT :Bilgisayarlı tomografi	HOMA-B: Homeostasis Model Assessment of β cell dysfunction
BUN: Kan üre azotu	HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
CCK: Kolesistokinin	IMV: Inferior mezenterik ven
CEL: Karboksil ester lipaz	IPDA: Inferior pankreatikoduodenal arter
CI: Güven aralığı	IPF-1: İnsülin promoter faktör-1
D: Dalton	IPVD: Inferior pankreatikoduodenal ven
DEP: Diyabetik ekzokrin pankreatopati	KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11
DNA: Deoksiribonükleik asit	KLF11: Kruppel like factor 11
ELISA: Enzim-bağlı-immün assay	KV: Kardiyovasküler
ERCP: Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi	MIDD: Maternally Inherited Diabetes with Deafness
FE1: Fekal elastaz 1	
GAD-65: Glutamik asit dekarboksilaz-65	
GDA: Gastroduodenal arter	

MODY: Maturity onset diabetes of the young

MRI:Manyetik rezonans görüntüleme

MRKP: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi

NeuroD1:Nörojenik diferansiyasyon 1

OAD: Oral antidiyabetik ilaç

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PAX4: Paired box 4

PEY:Pankreas enzim yetersizliği

PERT:Pankreas enzim replasman tedavisi

RGEA: Sağ gastroepiploik arter

RGEV: Sağ gastroepiploik ven

SGA:Sol gastrik arter

SMA:Superior mezenterik arter

SMV: Superior mezenterik ven

SPDA:Superior pankreatikoduodenal arter

SPDV: Superior pankreatikoduodenal ven

SV: Serebrovasküler

T1DM :Tip 1 diabetes mellitus

T2DM:Tip 2 diabetes mellitus

VKİ: Vücut kitle indeksi

ÖZET

Tip 1 ve Tip 2 Diyabetik Hastalarda Pankreas Enzim Yetersizliği Sıklığı

Amaç: Pankreas enzim yetersizliği (PEY), diyabetik hastalarda yaygın görülen bir klinik durumdur. Bu tez çalışmasının amacı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Diyabet Polikliniğinde en az 5 yıldır Tip 1 veya Tip 2 DM tanıları ile takip edilen hastalarda pankreas enzim yetersizliği sıklığını belirlemek ve bu hastaların demografik, klinik ve laboratuvar tetkikleri ile diyabet komplikasyonları arasındaki ilişkileri değerlendirmektir.

Hastalar ve yöntem: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Diyabet Polikliniği'nde en az beş yıldır Tip 1 veya Tip 2 diyabet tanılarıyla takip edilmekte olan 182 hastadan dışkı örneği alındı. Alınan dışkı örneklerinde enzim-bağlı-immün assay (ELISA) kitleri kullanılarak PEY varlığı açısından fekal elastaz 1 (FE1) ölçümü yapıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $55,7 \pm 12,9$ yıldır. Çalışmaya alınan hastaların % 18,2'si (n:33) T1DM, % 81,8'i (n:149) T2DM idi. Hastaların %18,1'inde (n:33) PEY saptandı. T1DM ve T2DM hastalarında ise PEY sıklığı sırasıyla %21,2 (n:7) ve %17,4 (n:26) bulundu. PEY saptanan hastalar diyabet komplikasyonlarının görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde, sadece kardiyovasküler (KV) komplikasyon görülme sıklığında normal pankreas ekzokrin fonksiyonuna sahip diyabetlilere göre artış gözlemlendi (OR:2,57 (CI %95 1,15-5,76; $p=0,021$)).

Sonuç: PEY, diyabetik hastalarda nadir rastlanan bir durum değildir. Hastalar diyabet tanısı aldıklarında ve takiplerinde bu açıdan değerlendirilmeli, gerektiğinde ileri tetkik yapılmalıdır. Diyabete bağlı KV komplikasyonları olan hastalar PEY açısından daha dikkatli değerlendirilmelidir. PEY ile DM arasındaki etiyofizyopatolojik özelliklerin daha iyi anlaşılması için geniş çaplı, randomize ve kontrollü, uzun vadeli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Ekzokrin pankreas, yetersizlik, diabetes mellitus

ABSTRACT

The Prevalence of Pancreatic Enzyme Insufficiency in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients

Objective: Pancreatic exocrine insufficiency (PEI) is a common clinical entity in diabetic patients. In this study, we aimed to determine the prevalence of PEI in Type 1 or Type 2 diabetes mellitus patients whom are followed up in Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine the Department of Internal Medicine, Endocrinology and Metabolism Clinic for at least 5 years and to evaluate the relationship between demographic, clinical and laboratory tests and diabetic complications.

Patients and methods: Stool samples were obtained from 182 type 1 and type 2 diabetic patients who are followed in Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, the Department of Internal Medicine, Endocrinology and Metabolism Clinic. Fecal elastase-1 (FE1) concentration was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits to detect PEI.

Results: The mean age of the patients was $55,7 \pm 12,9$ years. Of the patients in the study, 18.2% (n: 33) were type 1 and 81.8% (n: 149) were type 2 diabetes mellitus. PEI was detected in 18.1% of the patients (n: 33). The frequency of PEI was 21.2% (n: 7) and 17.4% (n: 26) in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients, respectively. Cardiovascular complication rate (CV) was founded to be increased in PEI group compared to patients with normal pancreatic exocrine function (OR:2,57 (CI %95 1,15-5,76; $p=0,021$)).

Conclusions: PEI is not rare in diabetic patients. Patients should be evaluated for PEI when they are diagnosed for diabetes mellitus and during their follow-up period. Patients who have CV complications due to diabetes, should be evaluated for PEI comprehensively. Large-scale, randomized and controlled long-term prospective studies are required to understand the relationship between PEI and diabetes mellitus.

Keywords: Exocrine pancreas, insufficiency, diabetes mellitus

1. GİRİŞ

Pankreas yaklaşık %95 ekzokrin, %5'ten az endokrin ve bağ dokularından oluşan bileşik bir organdır(1). İnsülin salgılayan β , glukagon salgılayan α , somatostatin salgılayan δ ve pankreatik polipeptit salgılayan PP hücrelerinden oluşan endokrin doku ile pankreatik asiner hücreler ile bu hücrelerin salgılarını aktardığı duktuslardan oluşan ekzokrin doku anatomik olarak yakın ilişki içerisinde(1, 2). Adacık hücreleri, etrafında kendilerini çevreleyen kapsül veya membran barındırmazlar. Langerhans adacık hücreleri etrafını çevreleyen asiner hücreler ile sadece anatomik değil ayrıca fonksiyonel ilişki içindedir. Bu ilişkiyi adacıktan etrafa doğru seyreden “insüloasiner portal sistem” adı verilen özel bir dolaşım ağı ile sağlarlar. Bu sistem, adacık hormonlarını etrafındaki asiner hücrelere taşır ve sonuçta asiner hücreler yüksek yoğunlukta adacık hormonlarına maruz kalırlar(3). Pankreasın vagal innervasyonu da hem endokrin hem de ekzokrin bölümlerde etkilidir(1, 4).

Asiner hücreler üzerinde çok sayıda insülin reseptörü mevcuttur. İnsülin, intra- veya ekstrauterin hayatta her hücre üzerindeki trofik etkisini, asiner hücrelerde de gösterir. İnsülinin asiner hücreler üzerinde trofik etkisi vardır. Aynı zamanda, insülin asiner hücrelerde pankreas sindirim enzimlerinin biyosentezinde ve onların uyarılara (bağırsak polipeptidleri...) verilen yanıtında artışa da sebep olur(1). Sonuçta, asiner hücrelerden amilaz, tripsin, lipaz ve diğer enzimler hem daha kolay hem de daha fazla üretilir. Vücutta her metabolik reaksiyonda olduğu gibi burada da bir homeostaz vardır. İnsülin karşıtı, diğer adacık hormonlarından glukagon ve somatostatin bu dengeyi sağlar. Bu hormonlar asiner hücrelerde atrofiye neden olurken, aynı zamanda onların enzim sentezlemelerini ve uyarılara verdikleri yanıtı da azaltır. Pankreatik polipeptit ise sekretin ve kolesistokinin salgılanmasını inhibe ederek pankreatik sıvının protein ve bikarbonat içeriğini azaltır(1, 5-7).

Majör pankreas enzimleri lipazın, amilazın ve proteazların pankreastan salınımının azalması ve/veya yeterince salınmalarına rağmen besinlerle bağırsakta uygun zaman ve yerde (bariyatrik ve diğer amaçlarla yapılan gastroenteral by-pass ameliyatlarına bağlı) buluşamamasına bağlı, besin öğelerinin sindirilememesi pankreas enzim yetersizliği (PEY, pankreas ekzokrin yetmezlik) olarak tanımlanır(8, 9). PEY, özellikle yağ sindiriminde bozukluklar ile yağ ve yağda erir vitamin ve elementlerin sindirim ve emilimimlerini etkileyerek malabsorbsiyona neden olur. Klinikte, yağlı dışkılama, karında huzursuzluk / ağrı, şişkinlik ve kilo kaybı gibi belirtiler gözlenir(10, 11). PEY etiyolojisi iki farklı açıdan değerlendirilebilir. Primer PEY, pankreasın fonksiyonel parenkim kaybı veya innervasyonundaki değişiklikler (denervasyon) ile pankreas enzimlerinin sentezlenememesini

açıklar. Sekonder PEY, enzimlerin sentezlenmesine rağmen, postprandiyal besinler ile duodenumda uygun zamanda karşılaşmaması (by-pass ameliyatlarına bağlı) ya da gastrinoma gibi hiperasidite durumlarında inaktif olması gibi nedenlere bağlı gözlenir(8, 12). Diğer bir açıdan da PEY etiyojisi; kronik pankreatite, pankreas kanseri ve ona bağlı rezeksiyonlara, kistik fibrozis gibi pankreasın fonksiyonel parenkim kaybı ile giden durumlarda görülürken, çölyak hastalığı, crohn hastalığı, pankreatik kanal tıkanıklığı, tip 1 diabetes mellitus (T1DM) ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM) gibi parenkimin varlığına rağmen enzim sekresyonunu sağlayan uyaranların eksikliğine bağlı ya da Zollinger-Ellison sendromu, gastrointestinal (Gİ) by-pass ameliyatları gibi postprandiyal duodenumda yeterli aktivasyon veya miktarda besin öğeleri ile karşılaşmamasına bağlı gözlenir (9, 13).

Diyabetik hastalarda PEY varlığı ilk kez 1943 yılında Pollard ve ark. tarafından çalışılmış ve % 62 oranında enzim düzeylerinde azalma gösterilmiştir(14). Günümüzde diyabetik hastalarda PEY sıklığı giderek artan ilgi ile araştırılmaktadır. Yapılan direkt veya indirekt testler ile PEY tanısı konulabilir. Direkt testlerin zorluğu ve ulaşma sorunu nedeniyle bugün PEY tanısı indirekt bir fonksiyon testi olan gaitada FE1 düzeyleri ile araştırılmaktadır.

Yapılan çalışmalara göre PEY sıklığı, T1DM'li hastalarda %45-74, T2DM'li hastalarda da %28-36 oranında bildirilmektedir(15-17). Diyabetlilerde PEY gelişiminin patogenezi tam bilinmemektedir. Ancak ileri sürülen değişik mekanizmalar mevcuttur. Hemen en önemli neden diyabet tanısı konulduğunda kronik pankreatitin atlanmasıdır. Bugün kronik pankreatite bağlı diyabet Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 2019 kılavuzunda 4. alt başlıkta incelenmektedir, genellikle bu hastalar başlangıçta T2DM olarak değerlendirilip tedavi edildiği literatürde birçok çalışmada gösterilmiştir(18, 19). Bunun yanı sıra, insülinin eksikliği (T1DM), etkisinin yetersizliği (T2DM) nedeniyle asiner hücrelerde gözlenen atrofi, diyabet seyrinde gelişen vaskülopatiyeye bağlı iskemi ve buna bağlı atrofi, aynı zamanda gelişen diyabetik otonom nöropati ile asiner hücrelerde enzim sekresyonunda azalma PEY gelişimine neden olur. Otoimmün ilişkili inflamasyon, ona bağlı asiner hücrelerde yıkım veya ekzokrin ve endokrin hücreleri birlikte etkileyen genetik bozuklukların varlığı da bu duruma katkıda bulunabilir(1, 18, 20, 21).

Son dekada kadar, DM'de görülen PEY'in tek nedeninin tanı sırasında atlanmış kronik pankreatit olduğu düşünülmekte idi. Yapılan çalışmalarda görüntüleme veya doku örneklerine ulaşarak kronik pankreatit gösterilmeye çalışılıyordu. Kronik pankreatit sıklığını saptamak amacıyla 38'i T1DM, 118'i T2DM toplam 156 hasta değerlendirildiğinde, hastaların %76,7'sinde kronik pankreatit ile uyumlu morfolojik değişiklikler bildirilmiştir(22). Bu

konuda literatürde az sayıda otopsi çalışmaları yanı sıra klinikte pankreasın makroskopik ve histolojik değişikliklerin incelendiği ve ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi görüntüleme yöntemleri ile ekzokrin pankreas morfolojisi değişikliklerini tanımlayan çalışmalar mevcuttur (1, 23). Son dekadda diyabetin seyrinde, tanı sırasında atlanmış kronik pankreatit dışında, yeni gelişen bir antiteden bahsedilmektedir. “Diyabetik ekzokrin pankreatopati (DEP)” olarak isimlendirilen bu antitede patogeneze tam bilinmese de yukarıda anlatıldığı gibi insülin etkisizliğine veya vaskülopatiyeye bağlı asiner atrofi ile fibrozis ya da diyabetik nöropati ile asiner hücrelerde enzim sekresyonunu sağlayan uyarılarda azalma suçlanmaktadır. Yani, diyabette gözlenen ekzokrin yetersizlik günümüzde atlanmış bir kronik pankreatit ya da yeni tanımlanmış DEP’e bağlı olarak görülmektedir(24).

Türkiye’de DM hastaları ile yapılan PEY çalışmaları oldukça az sayıdadır. Az sayıdaki çalışmalardaki sonuçlarda oldukça değişkendir. Diyabette PEY sıklığı % 14.4 – 49.8 oranlarında bildirilmiştir(15, 25). Henüz bu konuda görüş birliği yoktur.

Bu çalışmanın amacı, tanı sırasında bilinen kronik pankreatiti olmayan T1DM ve T2DM hastaları arasında PEY sıklığını ve bunu etkileyen demografik ve medikal özellikleri değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PANKREAS ANATOMİSİ

2.1.1. MAKROSKOPİK ANATOMİ

12-15 cm uzunluğunda, J şeklinde, yumuşak, lobule, retroperitoneal bir organ olan pankreas adını Yunanca pan(tüm) ve kreas(et) kelimelerinin birleşiminden almıştır. Pankreas, karın arka duvarında, midenin arkasında, lomber 1-2 vertebra hizasında transvers olarak bulunur. Baş, boyun, korpus, kuyruk, unsinat proses bölümlerinden oluşur. Pankreas parenkimal kitlesinin yaklaşık %50'sini pankreas başı, kalan %50'sini korpus ve kuyruk kısımları oluşturur(26-30).

Pankreas başı, duodenumun C harfine benzeyen kavsinin içinde, Vena Cava Inferior'un önünde yerleşmiştir. Unsinat proses, pankreas başının alt yarısının sola doğru olan uzantısıdır ve önden mezenterik damarlar, arkadan aorta ile sınırlanmıştır. Ana safra kanalının terminal dalı ana pankreatik kanala (Wirsung) katılmadan önce pankreas başı üst yarısının arkasından (bazen içinden) geçer ve bu iki kanal birleşerek duodenumun 2. bölümünde bulunan ampulla vateriye açılır.

Pankreas boynu superior mezenterik ven, splenik ven ve portal ven kavşağının önünde bulunur. Korpus ve kuyruk kısımları ise aort ve sol böbrek önünde sola doğru uzanır. Pankreas boynu, pankreas baş ve korpusunu birbirine bağlar. Portal ven pankreas boynunun arkasındadır. Pankreas kuyruğunun dar ucu splenorenal (lienorenal) ligamandaki splenik hilusa ulaşır.

Transvers mezokolon (içindeki orta kolik damarlar ile) pankreas korpus ve kuyruğunun alt bölümünün ön yüzeyine tutunmuştur, bu nedenle bezin büyük kısmı suprakolik kompartımandadır. Pankreas korpus ve kuyruğu midenin arkasındaki bursa omentaliste bulunur(26-30).

Pankreas, çölyak trunkus, mezenterik arterler ve bu iki sistem arasındaki kollaterallerden kaynaklanan zengin bir kanlanma kaynağına sahiptir. Çölyak trunkus aort ön yüzeyinden 12. torakal ve 1. lomber vertebra seviyesinde çıkar. 1 cm uzunluğunda olan çölyak trunkus; ana hepatik arter (AHA), splenik arter ve sol gastrik arter (SGA) dallarına ayrılır. AHA pankreas proksimal korpusunun üst sınırında sağa doğru, splenik arter pankreasın distal korpusu ve kuyruğunun üst sınırında sola doğru uzanır (26-30).

Superior mezenterik arter (SMA) aortanın ön yüzünden, çölyak trunkusun altından, pankreas boynu arkasında, lomber 1. vertebra hizasında çıkar, unsinat proses ve duodenum 3. bölümünün önünden geçerek ince bağırsak mezenterine girer. AHA'nın bir dalı olan gastroduodenal arter (GDA) duodenumun 1. bölümünün arkasından ve pankreas boynunun önünden geçerek aşağı uzanır, sağ gastroepiploik arter (RGEA) ve superior pankreatikoduodenal arter (SPDA) olmak üzere 2 dala ayrılır. İnferior pankreatikoduodenal arter (IPDA) SMA'dan çıkıp ön ve arka dallarına ayrılır. SPDA ve IPDA'nın ön ve arka dalları birleşerek anterior ve posterior pankreatikoduodenal yayları oluşturur ve posterior pankreatikoduodenal dallar pankreasın baş ve unsinat prosesinin, aynı zamanda duodenumun 1., 2. ve 3. bölümlerinin kanlanmasını sağlar (vasa recta duodeni). Splenik arterin birçok pankreatik dalı pankreas korpus ve kuyruğunu besler. Splenik arterden çıkan dorsal pankreatik arterin küçük dalları SMA'dan çıkan inferior pankreatik arter pankreas korpus ve kuyruğuna kan akışı sağlar. Pankreasın arteryel kanlanması çölyak trunkus ve SMA arasında önemli bir kollateral dolaşım oluşturur.

SPDA ve IPDA'nın venleri arterlere eşlik eder. Superior pankreatikoduodenal ven (SPDV) portal vene, inferior pankreatikoduodenal ven (IPDV), superior mezenterik vene (SMV) drene olur. Birkaç küçük unsinat ven direkt SMV'ye, pankreas başının bazı venleri gastroçölyak trunkusa, pankreas korpus ve kuyruğunun çoğu veni ise direkt olarak splenik vene drene olur.

Inferior mezenterik ven (IMV) splenik vene (bazen splenik ven- mezenterik ven birleşimine) açılır. Portal ven SPDV, sağ gastroepiploik ven (RGEV), sol gastrik ven (LGV) ve sağ gastrik venden (RGV) gelen kanı toplar ve hepatoduodenal ligament içerisinde, ana safra kanalının arkasında ve hepatik arterin solunda yerleşerek yukarı ilerler(26-30).

Pankreas başı pankreatikoduodenal lenf nodlarına ve hepatikoduodenal ligamentteki lenf nodlarına, aynı zamanda prepilorik ve postpilorik lenf nodlarına drene olur. Pankreas korpusu ve kuyruğu mezokolik lenf nodlarına ve hepatik ve splenik arterler çevresindeki lenf nodlarına drene olur. Son drenaj çölyak, superior mezenterik, paraaortik ve aortokaval lenf nodlarına olur.(26-30)

Pankreasın parasempatik innervasyonu çölyak dallar aracılığıyla olur. Sempatik innervasyon T6-T10'dan torasik splanknik sinirler ve çölyak plexus aracılığıyla olur(26-30).

2.1.2. MİKROSKOPİK ANATOMİ

Pankreas, hem ekzokrin hem de endokrin komponentleri içeren bir bezdir. Merkezi bir lümen çevresinde zimojenik hücrelerden oluşan asini, lobüller halinde düzenlenir. Her lobülün kendine ait bir kanalı vardır ve birçok kanal ana pankreas kanalına bağlanacak olan intralobüler kanalları oluşturmak üzere birleşir.

Glanda yayılmış olan pankreas adacık hücreleri (Langerhans), β hücreleri (adacık hücrelerinin %75'i; insülin salgılanması), α hücreleri (adacık hücrelerinin %20'si; glukagon salgılanması), δ hücreleri (somatostatin salgılanması) ve diğer çeşitli hormon salgılayan hücrelerden oluşur. Adacıklar, pankreas parankiminin sadece %2'sini oluşturur(26-30).

2.2. PANKREAS FİZYOLOJİSİ

2.2.1. PANKREASIN ENDOKRİN FONKSİYONU

Pankreas adacıkları insülin salgılayan β hücreleri, glukagon salgılayan α hücreleri ve somatostatin salgılayan δ hücrelerinden oluşmuştur. Mikroyapısı ve kan akımı düzenlemeleri, onların gap kavşakları boyunca direkt hücre iletişimleri kadar parakrin ve nörokrin fonksiyonlara izin vermektedir(31).

İnsülin önemli bir glukoregülatör, antilipolitik, antiketojenik ve anabolik bir hormondur. Birbirine disülfid bağı ile bağlanan iki düz peptit zincirinden oluşan 51 aminoasitli, 6000 Dalton (D) ağırlığında bir polipeptittir ve proinsulin olarak salgılanır(32).

İnsülin salgısı glukoz ve yiyecek alımıyla primer olarak uyarılırken, aynı zamanda Gİ peptitler, kolinerjik ve β adrenerjik uyarılardan da etkilenir(33). Açlık ve egzersiz durumlarında ise salınımı azalır.

İnsülin yağ dokusunda lipoliz ve ketogenez, hepatik glukoneogenez ve glukoz salınımı inhibisyonu, proteoliz inhibisyonu, kas dokusuna glukoz alımı ve glikojen olarak depolanmasını artırarak glukoz, serbest yağ asitleri, ketoasitler, gliserol, dallı-zincirli ve diğer aminoasitlerin plazma düzeyini azaltır.

Glukagon, hipoglisemi ve aminoasitlere cevap olarak salınan, düz zincirli bir peptittir. Salgılanması glukoz, serbest yağ asitleri ve insülin tarafından baskılanır, uzun süreli açlık ve egzersiz sonrası artar. Glukagon, glukoz mobilizasyonunu artıran antiinsülin bir hormondur. Primer olarak karaciğerde serbest asit oksidasyon ve ketogenezis kadar, glikojenoliz ve

glukoneogenezi uyarak etki gösterir. Glukagon glukoz, serbest yağ asitleri, ketoasitlerin plazma seviyesini artırır, fakat aminoasit seviyesini azaltır(34).

Somatostatin pankreatik adacıkların δ hücrelerinden ve intestinal hücreler ve beyinden salgılanır. Salınımı, glukoz, aminoasitler, serbest yağ asitleri, Gİ hormonlar, glukagon, β adrenerjik ve kolinergik nörotransmitterler tarafından uyarılır, insülin ve α adrenerjik nörotransmitterler tarafından inhibe edilir. Somatostatin hem insülin, hem glukagonu etkileyen bir inhibitördür, Gİ sistemden tüm besinlerin emilimini, Gİ motiliteyi azaltır(35, 36).

Pankreatik polipeptit, PP hücrelerinin özgün bir ürünüdür. PP hücreleri hipoglisemi ile uyarılır, glukoz verilmesi ile inhibe edilir. Asiner hücreler tarafından prekürsör aminoasitlerin emilimini kısmen engelleyerek, ekzokrin pankreas salınımı inhibe eder(37).

2.2.2. PANKREASIN EKZOKRİN FONKSİYONU

Pankreastan yağların, nişastanın ve proteinin sindirimi için her gün yaklaşık 1,5 litre enzimden zengin sıvı salgılanır. Normal pankreas sıvısı berrak, renksiz, izotonik ve alkali olmakla birlikte, bileşimi, bazal ve uyarılmış fazlarda farklılık gösterir. Açlık durumunda pankreas sıvısı protein bakımından zengindir ve 80 mEq/L bikarbonat konsantrasyonuna sahiptir. Yemekten sonra pankreasın uyarılmasıyla birlikte, su akışı ve pankreatik sıvının bikarbonat konsantrasyonunu artırır. Enzimden zengin alkali sıvı optimal sindirim koşullarını oluşturmak için gastrik kimusu nötralize etmek üzere duodenuma boşalır(38, 39).

Pankreas salgısını hormonal ve nöronal mekanizmalar kontrol eder. Başlıca düzenleyici hormonlar negatif geri bildirim mekanizmaları ile çalışan sekretin ve kolesistokinindir (CCK)(40).

3055 D molekül ağırlığına sahip 27 amino asitlik bir peptit olan sekretin duodenumdaki asidin varlığına cevaben salınır. Temel görevi pankreatik sıvı ve bikarbonat sekresyonunun uyarılmasıdır. Bikarbonat duodenuma ulaştığında mide asidini nötralize eder ve duodenum pH'ını yükseltir, böylece negatif bir geri bildirim mekanizması ile salgılanmasını durdurur(41).Bikarbonat konsantrasyonu 120 mEq/L'lik bir zirve değere yükseldikçe, izotonisiteyi korumak için klorür konsantrasyonu karşılıklı olarak azalır. Sekretin aynı zamanda bir enterogastrondur. Fizyolojik konsantrasyonlarda gastrik asit salınımını, gastrik motiliteyi ve gastrin salınımını inhibe eder(42).

CCK, safra kesesi kasılmasını uyarak ve oddi sfinkterini gevşeterek bağırsağa safra salgılanmasını kolaylaştırır. Birçok canlı türünde pankreas ekzokrin sekresyonunun güçlü bir uyarıcısı olan CCK'nın insanlardaki baskın reseptör tipi, gastrin için CCK'dan daha yüksek affiniteye sahip olan CCK2'dir(43). CCK ayrıca vagal sinir liflerindeki reseptörleri aracılığıyla pankreasta asetilkolinin lokal salınımına sebep olarak pankreatik sekresyonda rol oynar(44).

CCK salımının birincil uyarıcıları, besinlerle alınan yağ ve proteindir; karbonhidratların salgı üzerinde etkisi daha azdır(45). Beslenme sonrası artan kan CCK düzeyinin safra kesesi kasılması, pankreas salgısı ve gastrik boşalma üzerindeki etkileri birçok sindirim sürecinde kilit düzenleyici olduğunun göstergesidir. CCK salınımı negatif geri bildirim mekanizmaları üzerinden kontrol edilir. Bu kavram ince bağırsaklarda proteolitik aktivitenin ortadan kaldırılmasının pankreas ekzokrin sekresyonunda artışla sonuçlandığının gösterildiği fare çalışmalarıyla ortaya konulmuştur(46).

CCK'in zayıf inkretin etkiye sahip olduğu, insanlarla yapılan deneysel çalışmalarda insülin sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir(47, 48).

Pankreas sindirim enzimleri proteolitik, amilolitik, lipolitik enzimler ve nükleazlardan oluşur(49, 50). Zimojen granüllerde sentezlenen ve depolanan sindirim enzimleri, pankreas asinüslerinde lümene salınmak ve pankreatik duktal sistem ile ince bağırsaklara taşınmak üzere hazır bulunur. Zimojen granül içeriğinin taşınması ve salınması, ekzositoz yoluyla gerçekleşir(51).

Tripsinojen, kimotripsinojen, prokarboksipeptidaz A, prokarboksipeptidaz B, profosfolipaz, proelastaz, mezotripsin inaktif formda salgılanan; α -amilaz, lipaz, DNAaz, RNAaz ise aktif formda salgılanan enzimleri oluşturur(52). İnaktif enzimlerin aktivasyonu duodenal lümende enterokinazın tripsinojeni hidrolizleyerek aktif hale getirmesiyle olur. Aktif form olan tripsin, inaktif enzimleri katalizleyerek aktif hale getirir. Amilaz, lipaz gibi enzimler aktif formlarıyla salınır. Pankreas dokusunda bu enzimler için nişasta, glikojen veya trigliserit substrat olmaması nedeniyle bu enzimlerin pankreasta hücrel hasara yol açmayacağı varsayılır(52).

Amilaz, hem pankreas hem de tükürük bezleri tarafından salgılanır; moleküller arasında ağırlık, karbonhidrat içeriği ve elektroforetik hareketlilik farklılıkları vardır, ancak enzimatik aktiviteleri aynıdır(53). Optimal koşullar altında besinlerle alınan nişastanın % 30-40'ı tükürük amilazı geri kalanını pankreas amilazı tarafından sindirilir. Amilaz, karbon ve

oksijen arasındaki 1,4-glikozid bağlarını yıkar ve 1,6-glikozid bağ içeren maltoz, maltotrioz ve α -dekstrin ürünlerini oluşturur. Sindirimin kalanı ince bağırsağın fırçamsı kenarlarında tamamlanır ve son ürün olan glukoz sekonder aktif transport ile sodyum ile birlikte intestinal hücre içine alınır(54, 55).

Pankreas tarafından salgılanan başlıca lipazlar, lipaz (trigliserit lipaz) ve profosfolipazlardır. Lingual ve gastrik lipazın yağ sindirimine katkısı oldukça azdır. Triglicerit molekülünün pankreatik lipaz ile hidrolizi sonucu 3 yağ asiti ve 1 gliserol oluşur(56). Safra tuzları ve kolipaz, lipazın tam aktivitesinde önemlidir. Safra tuzları trigliceritin emülsifikasyonu ve lipaz aktivitesi için yüzey alanını genişleterek sindirimi kolaylaştırır; kolipaz ise safra tuzları ve lipaz ile kompleks oluşturur ve lipaza bağlanarak yağ damlacıklarının hidrofobik yüzeyinde çalışabilmesi için hidrofilik bir ortam yaratır(52).

Fosfolipaz, fosfatidilkolin karbon 2'deki yağ asidi ester bağlantısının hidrolizini katalize eder ve serbest yağ asidi ve lizofosfatidilkolin oluşumunu sağlar(50).

Proteazlar, pankreas tarafından endo- ve ekzopeptidazlar olarak salgılanır. Tripsin, tamamı inaktif formlarında salgılanan proteazları duodenumda aktif formlarına dönüştürür. Endopeptidazlardan olan tripsin, kimotripsin ve elastaz, bir protein içindeki spesifik amino asitlerin spesifik peptit bağlarını parçalar. Ekzopeptidazlar ise proteinlerin karboksil ucundaki peptid bağlarını parçalayan karboksipeptidazlardan oluşur(52)

2.3. PANKREAS ENZİM YETERSİZLİĞİ

Majör pankreas enzimleri lipazın, amilazın ve proteazların pankreastan salınımının azalması ve/veya yeterince salınmalarına rağmen besinlerle bağırsakta uygun zaman ve yerde buluşamamasına bağlı, besin öğelerinin sindirilememesi PEY olarak tanımlanır(8, 9).

Sindirim bozukluğu ve malabsorbsiyonun önemli bir sebebi olan PEY etiyolojisi primer pankreatik hastalıklara ve ekzokrin fonksiyonda bozulma ile sonuçlanan sekonder sebeplere dayanır. Primer PEY, pankreasın fonksiyonel parenkim kaybı veya innervasyonundaki değişiklikler sebebiyle pankreas enzimlerinin yeterince sentezlenememesine, sekonder PEY ise, enzimlerin sentezlenmesine rağmen, postprandiyal besinler ile duodenumda uygun zamanda karşılaşmaması (by-pass ameliyatlarına bağlı) ya da gastrinoma gibi hiperasidite durumlarında inaktif olması gibi nedenlere bağlı gözlenir(8, 12). Primer PEY etiyolojisinde rol oynayan mekanizmalar Tablo 1'de gösterilmiştir(8).

PEY, direkt ve indirekt yöntemlerle değerlendirilebilir. Direkt yöntemler ile ekzokrin pankreas değerlendirilmesi kolesistokinin-pankreozeimin ve sekretin injeksiyonu sonrası mide ve duodenum sıvılarının çift lümen tüp yöntemiyle alınarak enzim ve bileşiklerin konsantrasyonlarının ölçülmesi esasına dayanır. Direkt testlerin zorluğu ve ulaşma sorunu nedeniyle bugün PEY tanısı, hemen daima indirekt bir fonksiyon testi olan gaitada FE1 düzeyleri ile araştırılmaktadır. PEY değerlendirmede indirekt testlerin avantajları ve dezavantajları Tablo 2’ de gösterilmiştir(57).

Tablo 1: Fizyopatolojik olarak pankreatik enzim yetersizliğinedenleri(8)

I- Fonksiyonel parenkim kaybı • Kronik pankreatit • Kistik fibroz • Pankreatik rezeksiyon • Pankreatik tümörler
II-Sağlam parenkime rağmen sekresyonda azalma • Pankreas kanal tıkanıklığı • Endojen uyarı azalması (Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, DM) • İntraluminal inaktivasyon
III-Yemek sonrası asenkroni • Gastrik rezeksiyon • Kısa barsak sendromu • Crohn hastalığı, Diabetes mellitus

2.4. DİABETES MELLİTUS

2.4.1. TANIM

Diabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir hastalıktır(58). İyi tedavi edilmediği zaman hastalığa makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı, hipertansiyon, serebrovasküler olay) ve mikrovasküler (nefropati, nöropati, retinopati) komplikasyonların eklenme olasılığı artar(59). Diyabetle ilişkili metabolik bozukluklarda primer rol oynayan etken yetersiz insülin etkisi iken hastalıkla ilişkili komplikasyonlarda en önemli rolü olan etken hiperglisemidir(60).

2.4.2. SEMPTOM VE TANI KRİTERLERİ

Diyabetin sık görülen semptomları; poliüri, polidipsi, polifaji, noktüri, iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, açıklanamayan kilo kaybı iken, daha az görülen semptomları ağız kuruluğu, tekrarlayan mantar infeksiyonları, kaşıntı ve bulanık görme şeklinde sıralanabilir(61). Hastalar karşımıza diyabetin komplikasyonları ile de gelebilir: Retinopatiye bağlı görme bozukluğu, nefropatiye bağlı renal yetmezlik, nöropatiye bağlı ayak ülserleri, otonom nöropatiye bağlı gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler semptomlar, aterosklerotik kardiyovasküler, periferik vasküler ve serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, lipoprotein metabolizması bozuklukları, periodontal hastalık gibi ya da T1DM'nin ilk prezantasyonu diyabetik ketoasidoz olabilir(60, 62, 63).

Tablo 2: Pankreas enzim yetmezliği tanısında kullanılan indirekt testler(57)

Test	Avantaj	Dezavantaj
CFA	Altın standart	72 saat gaita toplama; 100 g/gün yağ diyeti; eş zamanlı PERT alamama; pankreasa spesifik olmama
Asit steatokrit	CFA ile tek örnekte lineer korelasyon; taramada iyi	Yoğun yağ içerikli diyet; 24-72 saat gaita toplama
Fekal elastaz 1	Tek dışkı örneği; PERT ile eş zamanlı alınma	Hafif PEY, sulu dışkı örneği ve ince barsak hastalığında düşük duyarlılık
¹³ C-Trigliserit nefes testi	Kolay uygulanabilirlik; hafif şiddetli PEY'de duyarlılık	İleri tetkik gerekliliği
Fekal kimotripsin	Uyumluluk kontrolü için iyi; tek dışkı örneği yeterli	Hafif PEY, sulu dışkı örneğinde düşük duyarlılık; eş zamanlı PERT alamama
Sekretin injeksiyonlu MRKP	Morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler	İleri tetkik gerekliliği
Nutrisyonel durum (magnezyum<2.05 mg/dL, ↓prealbumin, ↓albumin, ↓retinol bağlayıcı globulin, ↓ferritin, ↓hemoglobin)	Kolay değerlendirme	İleri tetkik gerekliliği
CFA: Coefficient of fat absorption, PERT: Pankreatik enzim replasman tedavisi, PEY: Pankreas ekzokrin yetmezlik,MRKP: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi		

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 3'te görülmektedir(58).

Tablo 3: Diabetes mellitus ve diğer glukoz metabolizması bozukluklarında tanı kriterleri*(58)

	Aşkar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT
APG	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl
OGTT 2. sa. PG	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl
Rastgele PG	≥200 mg/dl + DM semptomları	-	-	-
HbA1c (%)**	≥%6.5	-	-	-
*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. **HbA1c % 5.7-6.4 artmış DM riski içerir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu(≥8 sa. açlık); 2. sa. PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi (75 g glukoz), HbA1C: Glikozillenmiş hemoglobin A _{1c} , BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı				

Buna göre, dört yöntemden herhangi biri ile diyabet tanısı koymak mümkündür. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekmektedir(13). Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır(58).

2.4.3. SINIFLANDIRMA

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. T1DM, T2DM ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM) primer diyabet, diğer spesifik tipler ise sekonder diyabet olarak gruplandırılabilir. DM'nin bugün kabul gören etiyolojik sınıflaması Tablo 4'te gösterilmiştir(58).

2.4.3.1. TİP 1 DİABETES MELLİTUS

T1DM, immünite aracılı T1DM ve idiyopatik T1DM olmak üzere 2 grupta incelenir.

İmmünite aracılı T1DM, tüm diyabetli kişilerin % 5-10'unu oluşturur ve pankreasın hücresel immünite aracılı otoimmün hasarlanması nedeniyle olur. İmmün yıkımın belirteçleri arasında adacık hücre antikoru, insülin, glutamik asit dekarboksilaz-65 (GAD-65) ve tirozin fosfataz IA2 ve IA2β'ya karşı gelişen otoantikörler sayılabilir. Ayrıca, hastalığın kendisi için predispozan veya koruyucu olabilecek DQA ve DQB genleriyle bağlantılı olarak insan lökosit antijeni (Human Leucocyte Antigen: HLA) ile güçlü ilişkileri vardır. Bu diyabet tipinde β hücre hasarı çeşitlilik gösterir. Bazı bireylerde (özellikle infant ve çocuklarda) hızlı olurken,

Tablo 4: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması

I. Tip 1 diabetes mellitus	
II. Tip 2 diabetes mellitus	
III. Gestasyonel diabetes mellitus	
IV. Diğer spesifik diabetes mellitus tipleri	
A. β hücre fonksiyonlarının genetik defekti • 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) • 3. Kromozom, APLL1 (MODY14) • Diğerleri B. İnsülin etkisindeki genetik defektler • Leprekonizm • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	E. İlaç ve kimyasal ajanlar • Atipik antipsikotikler • Anti-viral ilaçlar • β adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormone • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Anti-insülin-reseptör antikolları • Stiff-man sendromu • Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri H. Enfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları (maturity onset diabetes of the young), HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a, HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, IPF-1: İnsülin promoter faktör-1, HNF-1β: Hepatosit nükleer faktör-1β, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit spesifik kinaz, DNA: Deoksiribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

bazılarında yavaş seyreder. Hastalığın ilk ortaya çıkış şekli özellikle çocuk ve adölesanlarda ketoasidozdur. Diğerlerinde, infeksiyon veya diğer stresörler varlığında şiddetli hiperglisemi ve/veya ketoasidoza hızlıca dönüşebilen ılımlı açlık hiperglisemisi şeklinde seyredebilir. β hücrelerinin otoimmün hasarı birçok genetik faktörle ilişkili olmakla birlikte, bu durumu etkileyen çevresel faktörler çok iyi tanımlanmamıştır. Bu hastaların Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo, çölyak hastalığı, otoimmün hepatit, Myastenia Gravis hastalığı ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklara yatkınlığı vardır(64).

İdiyopatik T1DM'nin ise etiyolojisi bilinmemektedir. Bazı hastalarda kalıcı insülinopeni ve ketoasidoza yatkınlık mevcuttur. Oldukça kalıtsal olan idiyopatik T1DM, β hücre otoimmünitesi için immünolojik kanıt içermez ve HLA ile ilişkili değildir(64).

2.4.3.2. TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Diyabetik bireylerin ~%90-95'ini oluşturan T2DM, insülin bağımsız diyabet veya erişkin başlangıçlı diyabet olarak da adlandırılır. Hasta bireylerde insülin direnci ve genellikle rölatif insülin eksikliği vardır(64). T2DM'de hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz ve pankreas, artan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Hepatik glukoz yapımı artmıştır. Glukoneogenezin sebebi insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontrinsüliner sistem hormonlarıdır (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn fenomeni)(58).

Spesifik etiyolojiler bilinmemekle birlikte, β hücrelerinin otoimmün yıkımı meydana gelmez ve hastalar listelenen diğer diyabet nedenlerinden herhangi birine sahip değildir. Hastaların çoğu obezdir ve obezitenin kendisi insülin direncinin sebeplerinden biridir. Ketoasidoz nadiren görülür; görüldüğünde de sıklıkla stres veya predispozan bir faktöre eşlik eder(64).

T2DM uzun yıllar tanı almayabilir, çünkü hiperglisemi erken evrelerde hastanın semptomlarını farkedeceği kadar şiddetli olmayabilir. Bununla birlikte, bu tür hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon geliştirme riski altındadır. Hastaların β hücre fonksiyonlarının normal olması durumunda daha yüksek insülin düzeylerine sahip olmaları beklenir. Hastalardaki insülin sekresyonu kusurludur ve insülin gereksinimiyeterince karşılayamaz. İleri yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı ile T2DM gelişme riski artar. GDM öyküsü olan kadınlarda, hipertansiyon veya dislipidemisi olanlarda sıklığı artar ve sıklığı

farklı etnik gruplarda değişkenlik gösterebilir. Genetik yatkınlıkla ilişkisi T1DM'nin otoimmün formundan daha güçlü olmakla birlikte, net olarak tanımlanmamıştır(64).

2.4.3.3. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Gestasyonel diabetes mellitus, anormal glukoz toleransının gebelik sırasında başlaması veya ilk kez saptanması olarak tanımlanmıştır(65). Etiyopatogenezinde genetik yatkınlık ve gebeliğe bağlı insülin direnci suçlanan GDM, T2DM için risk bir faktördür. Doğumla birlikte sıklıkla düzelir, ancak daha sonraki gebeliklerde tekrarlar. Diyet ve egzersiz programı ile glisemik kontrolün sağlanamadığı vakalarda insülin tedavisine başlanmalı ve tedavi hasta tarafından yapılacak kan şekeri ölçüm takipleri ve keton takibine göre düzenlenmelidir(58).

2.4.3.4. SPESİFİK DİABETES MELLİTUS TİPLERİ

2.4.3.4.1. β Hücre Fonksiyonlarının Genetik Defekti

Bu tip diyabet altta yatan genetik faktöre göre değişmekle birlikte sıklıkla erken yaşlarda başlangıç gösterir. Bu tip sıklıkla “maturity onset diabetes of young (MODY)” olarak bilinir ve insülin etkisinde bozulma olmaksızın sekresyonda azalma ile olur(64, 66). Her birinde farklı bir kromozomun bir bölgesinde otozomal, dominant iletilen bir defekt olan 14 tipi bilinmektedir. Hastalar genellikle 30 yaşın altındadır. Akrabalar arasında en az ardışık 2 nesilde bilinen benzer diyabet tablosu vardır. Hastalarda ağır obezite yoktur, ayrıca metabolik sendrom, hipertansiyon, hiperlipidemi, polikistik over sendromu gibi insülin direnci belirtileri yoktur veya nadirdir. Tedavide genellikle düşük doz sülfanilüre veya böbrek fonksiyonları değerlendirilerek metformin gibi oral antidiyabetik ilaç (OAD) kullanılır. Hasta ve ailesinde adacık otoantikorları ve diğer otoimmün hastalıkların otoantikorları (örn. tiroidit, pernisiyoza vs.) saptanmaz(66, 67).

Monogenik diyabet formlarından biri olan mitokondriyal diyabet, mitokondriyal genomdaki mutasyonlarla ilişkili insülin sekresyon bozukluğuyla seyreder. Maternal kalıtım gösterir. Klinik olarak olgular asemptomatik veya yavaş seyirliken hızla insülin gereksinimine ilerleyen β hücre defektine kadar değişebilen farklı tablolar gösterebilir. Sensöriyal hipoakuzi gibi ekstrapankreatik belirtiler de eşlik eden mitokondriyal diyabet, MIDD (Maternally Inherited Diabetes with Deafness) olarak adlandırılır. MIDD’de en sık görülen mutasyon, sitozolik ADP/ATP seviyelerinde düşüşe sebep olarak β hücrelerindeki glukoz duyarlılığını azaltan mitokondriyal A3243G mutasyonudur. MIDD, farklı bir sendrom

olan ve mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri ataklar komponentlerinden oluşan MELAS sendromu ile de ilişkilendirilmektedir(67, 68).

2.4.3.4.2. İnsülin Etkisindeki Genetik Defektler

İnsülin reseptör mutasyonları ile ilişkili metabolik anormallikler, hiperinsülinemi ve hafif hiperglisemiden şiddetli diyabete kadar değişebilir. Geçmişte bu sendrom tip A insülin direnci olarak adlandırılırdı. Karakteristik yüz bulguları olan ve çoğunlukla infant dönemde fatal seyreden leprekonizm ve diş, tırnak anomalileri ve pineal bez hiperplazisi ile seyreden Rabson-Mendenhall sendromu insülin reseptör gen mutasyonu sonrasında gelişen insülin reseptör fonksiyon bozukluğu ve şiddetli insülin direnci ile karakterizedir(67, 69)

Postreseptör sinyal iletim yollarında lezyon olduğu varsayılan lipoatrofik diyabette ise insülin reseptörü yapı ve fonksiyonunda anormallik gösterilememiştir(67).

2.4.3.4.3. Endokrinopatiler

Akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokromasitoma gibi hastalıklarda insülin antagonisti hormonların artışı ile diyabet ortaya çıkar. Öncesinde insülin direnci olan bireylerde diyabet daha sık olur. Somatostatinoma ve hiperaldosteronizmde ise ortaya çıkan hipokalemi etkisiyle insülin sekresyonunu azalmasına bağlı diyabet gelişir(67).

2.4.3.4.4. İlaç ve Kimyasal Maddeler

İnsülin direnci olan bireylerde nikotinik asit ve glukokortikoid gibi ilaçların β hücre disfonksiyonu yaparak diyabeti tetiklediği bilinmektedir. α -interferonun da adacık hücre antikorları aracılığıyla ve insülin direnci oluşturarak diyabete yol açtığını gösteren vakalar mevcuttur(67).

2.4.3.4.5. Enfeksiyonlar

Rubella, koksakivirus B, sitomegalovirüs, adenovirüs ve kabakulak gibi virusların otoimmüniteyi tetiklediği ve β hücre hasarı yaparak diyabete yol açtığı düşünülmektedir(70).

2.4.3.4.6. Ekzokrin Pankreas Hastalıklarına Bağlı Gelişen Diabetes Mellitus

Pankreatojenik diyabet, ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı olarak gelişen diyabet tipidir. En sık kronik pankreatit zemininde gelişir(71). Kronik pankreatitte diyabetin belirgin patogenezi uzun zamandır kabul edilmekle birlikte, tanı ve tedavi algoritmasını destekleyen kılavuzlar yakın zamanda belirlenmiş ve geliştirilmiştir(72).

Pankreatojenik diyabet, akut, tekrarlayan ve kronik pankreatit, kistik fibroz, hemokromatoz, pankreas kanseri, pankreatektomi ve pankreas agenezisine bağılı gelişen pankreatik ekzokrin yetmezliğin oluşturduğu pankreatik endokrin fonksiyondaki bozulma ile ortaya çıkan diyabet olarak tanımlanmıştır(13). Birçok pankreatojenik diyabet vakası başlangıçta T2DM olarak yanlış sınıflandırılmış ve daha sonra yapılan incelemelerde pankreatik hastalığa sekonder olarak ortaya çıktığı belirlenmiştir(18). Pankreatojenik diyabetin tanı kriterleri Tablo 5’te gösterilmiştir(18).

Tablo 5: Pankreatojenik diyabet tanı kriterleri(18)

Majör kriterler (tamamı karşılanmalıdır) • Ekzokrin pankreas yetmezliği varlığı (monoklonal FE1 testi veya direkt fonksiyon testlerine göre) • Patolojik pankreas görüntülemesi (endoskopik ultrasonografi, MRI veya BT ile) • Tip 1 DM ile ilgili otoimmün belirteçlerin yokluğu
Minor kriterler • β hücre fonksiyon yetersizliği (HOMA-B ile ölçülmü, C-peptit/glukoz oranı) • Şiddetli insülin direnci olmaması (HOMA-IR ile ölçülmüş) • Yetersiz inkretin (örn.GIP) veya pankreatik polipeptit sekresyonu • Serumda yağda emilen vitaminlerin düşüklüğü (A,D, E, K)
FE1: Fekal elastaz 1, MRI: Manyetik Rezonans görüntüleme BT: Bilgisayarlı Tomografi, HOMA-B: Homeostasis Model Assessment of β cell dysfunction, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, GIP: Gastrik İnhibitör Polipeptit

Kronik pankreatit zemininde gelişen DM’de ekzokrin yetmezlik genellikle endokrin yetmezlikten önce geliştiği için, hastalar sıklıkla karın ağrısı, steatore ve sindirim bozuklukları ve glukoz intoleransı gibi kronik pankreatit bulgularına sahiptir. Hastalığın ileri evrelerinde glisemi labil seyredebilir ve hipoglisemi atakları sıklaşabilir. Bunun nedeni β hücrelerinin yanında glukagon sentezleyen α hücrelerinin de zedelenmesi ve insülin replasman dozlarının hipoglisemiyi tetiklemesi olabilir(73).

Pankreatojenik diyabet patogenezi ilerleyici fibroz ve skleroz sonucu adacık hücre sayısı ve fonksiyonel kapasitesinin azalmasına dayanır(74, 75). Ekzokrin pankreas dokusunun arteriyel kanlanması, langerhans adacıklarından kaynaklanan ve asiner hücrelerde sonlanan insüloasiner portal dolaşım ile olur. Ekzokrin pankreas kanın çoğunu adacık hücrelerinden alır, böylece yüksek konsantrasyonda adacık hormonuna maruz kalır(76). Asiner dokusunun fonksiyonel etkinliği için özellikle insülin esastır(77). Kronik pankreatitte pankreatik asinüs,

kanallar, sinir demetlerinin bağ dokusu ile yer değiştirmesi, damarlanmanın azalması ile sonuçlanır. Ekzokrin doku arasına dağılmış olan adacıklar azalmış kan akımı ile iskemik atrofiye uğrar(78).

Ekzokrin pankreopati hastalarda sindirim bozukluğu sonucu malabsorbsiyon olur ve nihayetinde glukagon-benzeri peptit-1 (GLP-1) ve GIP gibi insülin sekresyonunu düzenleyen hormonların sekresyonu bozulur. Oral pankreatik enzim replasmanı sindirim ve emilimi yanında inkretin ve insülin sekresyonunu ve glukoz toleransını da düzenler(79, 80).

2.5. DİYABETTE PANKREAS ENZİM YETERSİZLİĞİ

Diyabetik hastalarda PEY etiyolojisi 2 ana sebebe dayanmaktadır. ADA 2019 diyabet kılavuzunda 4. alt başlıkta incelenmekte olan pankreatojenik diyabetin yanı sıra, son dekadda PEY etiyolojisinde rol oynadığı öne sürülen diyabetik ekzokrin pankreatopati denen yeni bir antiteden bahsedilmektedir(18, 19). DEP'te patogenez tam bilinmemektedir. Etiyopatogenezinde insülinin yokluğu ya da etkisini gösterememesi, diyabetin bir komplikasyonu olarak vaskülopatinin pankreasta atrofiye neden olması, diyabetin diğer komplikasyonu olan nöropatinin ekzokrin enzimlerin salınım mekanizmasını bozması, β hücrelerinin yanısıra ekzokrin hücrelere karşı da otoimmünite gelişmesi ve bir takım genetik faktörler suçlanmaktadır. T1DM ve T2DM'de PEY patofizyolojisi Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Diyabette pankreas enzim yetmezliği patofizyolojisi

1-Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitusta gelişen diyabetik ekzokrin pankreatopati • Lokal ve trofik hormonların eksikliği nedeniyle gelişen atrofi • Hiperinsülinizm ve insülin direnci sonucu pankreas asiner hücrelerde gelişen insülin reseptörleri down-regülasyonu • Vaskülopatiye bağlı gelişen atrofi • Diyabetik nöropati nedeniyle ekzokrin sekresyonda disregülasyon – enteropankreatik reflekslerde bozulma • β hücreleri ve ekzokrin doku antijenlerine karşı gelişen otoimmünite • Genetik defektler
2-Pankreatojenik diabetes mellitus

3. AMAÇ

Endokrin ve ekzokrin pankreas sadece anatomik değil fizyolojik olarak da yakın ilişki içerisinde. Endokrin yetersizliğin olduğu diyabetik hastalarda, ekzokrin yetersizliğinde olabileceği savı, diyabetik hastalarda PEY sıklığının ve nedenlerinin incelenmesi birçok çalışmaya konu olmuştur(81). Primer pankreas hastalıklarına bağlı gelişen diyabetin en önemli sorunu, pankreas hastalığının tanı ve tedavinde, eğer enzim yetersizliğinin kliniği hafif seyrediyorsa, uzun süreli gecikmelere neden olmasıdır(71).

Bu tez çalışmasının amacı İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Diyabet Polikliniği'nde en az 5 yıldır Tip 1 veya Tip 2 DM tanıları ile takip edilen hastalarda, gaita FE1 ölçümü ile pankreas enzim yetersizliği sıklığını belirlemek ve bu hastaların demografik, klinik ve laboratuvar tetkikleri ile diyabet komplikasyonları arasındaki ilişkileri değerlendirmektir.

4. HASTALAR VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Diyabet Polikliniği'nde en az 5 yıldır T1DM veya T2DM tanıları ile takip edilmekte olan 200 hasta, yazılı “bilgilendirilmiş onam belgesi” alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya 18 yaş ve üzerinde, en az 5 yıllık T1DM ve T2DM'si olan, çalışmaya alınmadan önce diyabet tanısı almış ve tedavi başlanmış olan hastalar dahil edildi. Hamile ve emziren, yetersiz veya eksik tıbbi kaydı olan, bilinen pankreas hastalığı (kronik pankreatit, pankreas kanseri, geçirilmiş pankreas ameliyatı) olan hastalar alınmadı.

Çalışma grubuna alınan hastalarda, demografik (yaş) ve antropometrik (boy, ağırlık) ölçümler kaydedildi. DM tipi ve süresi, DM için uygulanan güncel tedavi (antidiyabetik ilaçlar, yaşam tarzı değişiklikleri, diyet programı, fiziksel aktivite, eğitim), tedavi ayrıntıları (oral anti diyabetikler ve kullanıyor ise insülinin tipi ve günlük toplam dozu) kaydedildi. Vücut ağırlığı, klasik baskül ile boy stadiyometre ile ölçüldü. Bu ölçümler katılımcılar oda giysileri içinde ayakkabısız ve aç iken yapıldı. Boy ölçümü sırasında orbita-meatal hattın yani Frankfurt planının yere paralel olmasına dikkat edildi. Ağırlık tayini için en yakın kg, boy tayini için ölçüme en yakın cm kullanıldı. Katılımcıların 12 saatlik açlık sonrasında verdikleri kanlardan İstanbul Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarında çalışılan ve hasta dosyalarında kayıtlı biyokimyasal tetkikleri: serum amilazı, lipaz, açlık plazma glukozu, postprandial plazma glukozu (kahvaltı sonrası 2. saat), açlık insülin, C-peptit, HbA1c, Alanin transaminaz (ALT), Aspartat transaminaz (AST), Alkalen Fosfataz (ALP), Gama glutamiltransferaz (GGT), kan üre azotu (BUN), kreatinin ve 25-hidroksi Vitamin D3 (25OH VitD3) düzeyleri değerlendirildi.

Fizik muayene ve vital bulgular, üst ve/veya alt GI semptomların varlığı ve detayları (karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, abdominal şişkinlik, hazımsızlık, yemekten sonra karında dolgunluk hissi, ishal, kabızlık, yağlı dışkılama, fekal inkontinans gibi), laboratuvar testleri, eşlik eden hastalıklar ve eş zamanlı tedavilerden oluşan veriler toplandı. Ayrıca, hastaların diyabet komplikasyonları, retinopati, nefropati, nöropati, kardiyovasküler (KV) ve serebrovasküler (SV) hastalıkların varlığı sorgulandı. Hastalar başvurularında ve yıllık ya da yakınmaları olduğunda poliklinik kontrollerinde komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Hasta dosyalarında retinopatisi oftalmoloji konsültasyonu ile, nefropatisi idrar mikroalbuminürisi ile, nöropati varlığı ise fizik muayenede mikrofilament testi ve

elektromyelografide diyabetik mono-polinöropatinin varlığı ile değerlendirildiği görüldü. KV komplikasyon varlığı anjiyografi bulgularına dayanılarak, SV hastalık da inme anamnezi ile öğrenilmişti. Vaskülopati, fizik muayenede arter nabazanlarının tespit edilememesi durumunda arteriyel doppler ultrasonografi bulgularına göre tespit edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalardan bir kez FE1 ölçümü için gaita örneği alındı, örnekler laboratuvarda çalışılana kadar -80°C sıcaklıkta muhafaza edildi. FE1 düzeyleri, pankreatik elastaza spesifik iki monoklonal antikor kombinasyonu ile “sandviç” ELISA kitleri (*Bioserv Diagnostics GmbH*) kullanılarak ölçüldü. FE1>200 µg/g olanlar normal ekzokrin fonksiyonlu, ≥100, <200 µg/g olanlar da hafif-orta PEY, <100 µg/g olanlar ise şiddetli PEY olarak sınıflandırıldı.

İstatistik

Elde edilen veriler, SPSS 20. Version programı kullanılarak istatistiksel anlamlılık yönünden gerekli testler yardımıyla analiz edildi ve anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı, yüzde ve % 95 güven aralığı (CI), sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, çeyrekler arası aralık, minimum, maksimum ve yüzdelik değer olarak ifade edildi. Alt gruplar, kategorik değişkenler için ki-kare (χ^2) veya Fisher testi, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için varyans analizi ve/veya student t testi, normal olmayan dağılımlı değişkenler için Kruskal-Wallis ve/veya Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. PEY ve diğer parametreler arasındaki korelasyon tek değişkenli testlerle (kategorik değişkenler ki-kare (χ^2) veya Fisher’ın kesin olasılık testi ve sürekli değişkenler için student t test veya Mann-Whitney U testi) ve çok değişkenli testlerle (lojistik regresyon modelleri) değerlendirildi. Ham prevalans, Wilson metodolojisi kullanılarak sayı, yüzde ve % 95 CI ile hesaplandı(82).

“Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalarda pankreas enzim yetersizliği (diyabetik ekzokrin pankreatopati) sıklığı” isimli araştırma protokolü İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 24.04.2017 tarihinde onaylanmıştır. Araştırma adının “Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalarda pankreas enzim yetersizliği sıklığı” olarak değiştirilmesi yönünde yapılan talep İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 29.03.2019 tarihinde onaylanmıştır.

5. BULGULAR

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Diyabet Polikliniği'nde en az 5 yıl süreyle takip edilen, 43 T1DM ve 157 T2DM hastası alındı. Ancak 10 T1DM, 8 T2DM hastasında, değerlendirilen hasta dosyalarında, biyokimyasal verilerde eksiklik nedeniyle toplamda 18 hasta değerlendirilmeye alınmadı. Çalışmaya alınan 182 hastanın % 18,2'si (n:33) T1DM, % 81,8'i (n:149) T2DM idi.

Tüm çalışma grubunun %59,9'u (n:109) kadın, %41,1'i (n:73) erkek olup ortalama yaşı $55,7 \pm 12,9$ (22-84) yıl idi. Ortalama DM yaşı (tanılı izlem süresi) $16,6 \pm 7,9$ (5-41) yıl, ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $30 \pm 6,6$ (15,5-52,7) kg/m^2 idi.

33 T1DM hastasının %78,8'i (n:26) kadın, 149 T2DM hastasının ise % 55,7'si (n:55) kadındı.

T1DM ve T2DM hastaların ortalama yaşı sırasıyla $38,6 \pm 11,8$ (22-66) ve $59,5 \pm 9,7$ (25-84) saptandı.

T1DM ve T2DM hastaların sırasıyla ortalama DM süresi $19,1 \pm 8,4$ (5-38) ve $16,1 \pm 7,7$ (5-41) yıl; ortalama VKİ $25,3 \pm 3,7$ (16,3-37,3) kg/m^2 ve $30,9 \pm 6,8$ (15,5-52,7) kg/m^2 bulundu.

T1DM hastalarında %100 (n:33), T2DM hastalarında %68,4 (n:102) olmak üzere tüm hastaların %76,1'inin (n:135) insülin ve T1DM hastalarında %15,1 (n:5), T2DM hastalarında %75,8 (n:113) olmak üzere tüm hastaların %64,8'inin (n:118) OAD tedavisi aldığı görüldü.

DM tanısı aldıktan sonra yaşam tarzı değişiklikleri yapan hastaların oranı tüm grupta %58,2 (n:106), T1DM ve T2DM hastalarında sırasıyla %72,4 (n:24) ve %55 (n:82) saptandı. Diyet yapan hasta oranı tüm grupta %50,5 (n:92), T1DM ve T2DM hastalarında sırasıyla %66,6 (n:22) ve %46,9 (n:70) saptandı. Fiziksel egzersiz yapan hastaların oranı tüm grupta %46,7 (n:85), T1DM ve T2DM hastalarında sırasıyla %54,5 (n:18) ve %45 (n:67) saptandı.

En az bir Gİ semptom görülme sıklığı tüm çalışma grubunda %53,8 (n:98), T1DM ve T2DM hastalarında sırasıyla %57,8 (n:19) ve %53 (n:79), PEY'li hastalarda % 63,6 (n:21) idi. PEY li olma ile Gİ semptomların varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p:0.25).

Diyabetik komplikasyon görülme sıklığı tüm çalışma grubunda %73,6 (n:134) olup en sık görülen diyabet komplikasyonu nöropati olarak belirlendi.

Tüm grup diyabetik komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde; nöropati %48,9 (n:89), retinopati %25,8 (n:47), kardiyak komplikasyonlar %23,6 (n:43), nefropati %29,6 (n:54), diyabetik ayak %6,6 (n:12) sıklığında görüldü.

T1DM ve T2DM hastalarında sırasıyla nöropati %30,3 (n:10) ve %53 (n:79), retinopati %18,2 (n:6) ve %27,5 (n:41), kardiyak komplikasyon %3,03 (n:1) ve %28,1 (n:42), nefropati %24,2 (n:8) ve %30,8 (n:46), diyabetik ayak %0 (n:0) ve %8,1 (n:12), SV hastalık %0 (n:0) ve %1,34 (n:2) sıklığında saptandı. Çalışma grubunun antropometrik, klinik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Pankreatik Ekzokrin Yetmezlik Durumu

Tüm grubun %18,1’inde (n:33), T1DM ve T2DM hastalarının sırasıyla %21,2 (n:7) ve %17,4’ünde (n:26) PEY saptandı. Hafif-orta şiddette PEY sıklığı tüm grupta %12 (n:20), T1DM’li hastalarda %15,1 (n:5) ve T2DM’li hastalarda %10,1 (n:15), Ciddi PEY sıklığı ise tüm grupta %11 (n:13), T1DM’li hastalarda %6 (n:2) ve T2DM’li hastalarda %7,4 (n:11) saptandı. Çalışma grubunun pankreas enzim yetmezliği dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir.

Otuz üç PEY’li hastanın % 54,4’ü (n:18) kadın, % 45,6’sı (n:15) erkek; normal ekzokrin fonksiyona sahip hastaların % 58,4’ü (n:91) kadın, % 41,6’sı (n:58) erkek olarak belirlendi. PEY ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.76$).

Tablo 7: Çalışma grubunun antropometrik, klinik ve biyokimyasal özellikleri

	Tip 1 DM (n=33)	Tip 2 DM (n=149)	Tüm grup (n=182)
Yaş	38,6±11.8 (22-66)	59,5±9,7 (25-84)	55,7±12,9 (22-84)
VKİ (kg/m²)	25,3±3.7 (16.3-37.3)	30.9±6,8 (15,5-52,7)	30±6,6 (15,5-52,7)
DM süresi	19,1±8,4 (5-38)	16,1±7,7 (5-41)	16,6±7.9 (5-41)
Cinsiyet			
Kadın	26 (78,8)	83(55,7)	109 (59,9)
Erkek	7 (21,2)	66 (44,3)	73 (41.1)
DM komplikasyon			
Nöropati	10 (30,3)	79 (53)	89 (48,9)
Retinopati	6 (18,2)	41 (27,5)	47 (25,8)
KVH	1 (3,03)	42 (28,1)	43 (23,6)
Nefropati	8 (24,2)	46 (30,8)	54 (29,6)
Diyabetik ayak	0 (0.0)	12 (8,1)	12 (6,6)
SVH	0 (0.0)	2 (1,34)	2 (1,09)
DM tedavisi			
İnsülin	33 (100.0)	102 (68,4)	135 (74,1)
Yaşam tarzı değişimi	24 (72,7)	82 (55)	106 (58,2)
Diyet	22 (66,6)	70 (46,9)	92 (50,5)
OAD	5 (15,1)	113 (75,8)	118 (64,8)
Fizik egzersiz	18 (54,5)	67 (45)	85 (46,7)
Gİ semptomlar			
En az 1	19 (57,8)	79 (53)	98 (53,8)
Yok	14 (42,2)	70 (47)	84 (46,1)
Veriler mean±standard deviasyon (minimum-maksimum) ve sayılar (%) olarak gösterilmiştir. VKİ: Vücut kitle indeksi; DM: Diabetes Mellitus; OAD: Oral antidiyabetik; Gİ: Gastrointestinal, KVH:Kardiyovasküler hastalık, SVH: Serebrovasküler hastalık			

PEY'li hastaların ve normal pankreas ekzokrin fonksiyonuna sahip 149 hastanın sırasıyla yaş ortalaması $56,1 \pm 12,7$ yıl (25-84) ve $53,9 \pm 13,8$ yıl (22-79; $p=0,544$), VKİ'leri $30,1 \pm 6,4$ yıl (15,5-44,4) ve $29,8 \pm 7$ yıl (16,3-52,7; $p=0,568$), ortalama diyabet süreleri $16,8 \pm 8,1$ yıl (5-41) ve $15,7 \pm 7,2$ yıl (5-25; $p=0,538$) saptandı.

Tablo 8: Çalışma grubunda pankreatik ekzokrin yetmezlik dağılımı

	Tip 1 DM (n=33)	Tip 2 DM (n=149)	Tüm grup (n=182)
	n (%)	n (%)	n (%)
Normal ekzokrin fonksiyon	26 (78,8)	123 (82,5)	149 (81,8)
PEY	7 (21,2)	26 (17,4)	33 (18,1)
Hafif-Orta PEY	5 (15,1)	15 (10,1)	20 (12,0)
Ciddi PEY	2 (6)	11 (7,4)	13 (11)
DM: Diabetes Mellitus; PEY: Pankreatik ekzokrin yetmezlik			

Tüm grupta olduğu gibi PEY'li hastalarda da en sık görülen diyabet komplikasyonu nöropati idi. PEY'li ve normal pankreas ekzokrin fonksiyonuna sahip hastalarda sırasıyla diyabetik komplikasyon %81,8 (n:27) ve % 71,8 (n:107; $p=0,28$), nöropati %60,6 (n:20) ve %46,3 (n:69; $p=0,14$), retinopati %27,2 (n:9) ve %25,5 (n:38; $p=0,79$), KV komplikasyon %39,4 (n:13) ve %20,1 (n:30; $p=0,024$), nefropati %39,4 (n:13) ve %27,5 (n:41; $p=0,207$), diyabetik ayak %0 (n:0) ve %8 (n:12; $p=1$), SV hastalık %0,3 ve %0,6 (n:1; $p=1$) sıklığında izlendi.

PEY'li ve normal pankreas ekzokrin fonksiyonu olan hastaların sırasıyla insülin kullanım oranları %87,7 (n:29) ve %71,1 (n:106; $p=0,87$), OAD kullanım oranları ise %39,4 (n:13) ve %70,5 (n:105; $p=0,51$) saptandı.

T2DM li 149 hasta ayrıca incelendiğinde, %68,4' ü (n:102) glisemi kontrolü için insülin kullanmakta idi. İnsülin almakta olan T2DM'li hastaların %21,5'inde (n:22), insülin almayan T2DM'li hastaların ise %8,5'inde PEY (n:4; $p=0,063$) saptandı.

PEY'li ve normal pankreas ekzokrin fonksiyonuna sahip hasta gruplarında DM tanısı aldıktan sonra yaşam tarzı değişiklikleri yapan hastaların oranı sırasıyla %66,6 (n:22) ve %56,3 (n:84; $p=0,438$), diyet uyumu olan hasta oranı sırasıyla % 60,6 (n:20;) ve %48,3 (n:72; $p=0,657$), fiziksel egzersiz yapanların oranı sırasıyla %51,5 (n:17) ve %45,6 (n:68; $p=0,2$)

saptandı. Pankreas enzim yetmezliği durumuna göre antropometrik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Pankreas enzim yetmezliği durumuna göre antropometrik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	PEY + (n=33)	PEY - (n=149)	Tüm Grup (n=182)	p
Yaş (yıl)	56,1±12,7 (25-84)	53,9±13,8 (22-79)	55.7±12,96 (22-84)	0.544*
VKİ (kg/m²)	30,1±6,4 (15,5-44,4)	29,8±7 (16.3-52,7)	29,9±6,9 (15,5-52,7)	0.568*
DM süresi (yıl)	16.8±8,1 (5-41)	15,7±7,2 (5-25)	16,6±7.9 (5.0-41)	0.538*
Cinsiyet				
Kadın	18 (54,4)	91 (58.4)	109 (58,9)	0.760
Erkek	15 (45,6)	58 (41.6)	73 (40,1)	
DM komplikasyon	27 (81,8)	107 (71,8)	134 (73,6)	0,281
Nöropati	20(60,6)	69 (46,3)	89 (48,9)	0.145
Retinopati	9 (27,2)	38 (25,5)	47 (25,8)	0.796
Kardiyak hastalık	13 (39,4)	30 (20,1)	43 (23,6)	0.024
Nefropati	13 (39,4)	41 (27,5)	54 (29,6)	0.207**
Diyabetik ayak	0 (0.0)	12 (8)	12 (6,6)	1.000**
Serebrovasküler hastalık	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (1,1)	1.000**
DM tedavisi				
İnsülin	29 (87,7)	106 (71,1)	135 (74,1)	0.873
Yaşam tarzı değişimi	22 (66,6)	84 (56,3)	106 (58,2)	0.438
Diyet	20 (60,6)	72 (48,3)	92 (50,5)	0.657
OAD	13 (39,4)	105 (70,5)	118 (64,8)	0.515
Fizik egzersiz	17 (51,5)	68 (45,6)	85 (46,7)	0.211
Gİ semptomlar				
En az 1	21 (63,6)	77 (51,7)	98 (53,8)	0.25
Yok	12 (36,4)	72 (48,3)	84 (46,1)	0.335
Veriler mean±standard deviasyon (minimum-maksimum) veya nümerik (%), olarak gösterilmiştir. Ki kare testi grupların karşılaştırılması sırasında kullanılmıştır. Dağılımın homojen olmadığı durumlarda *Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. ** Fisher’s exact testi VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diabetes Mellitus, PEY: Pankreatik ekzokrin yetmezlik, OAD: Oral antidiyabetik tedavi, Gİ: Gastrointestinal				

TİP 1 DM (n:33)				TİP 2 DM (n:149)			Tüm grup (n:182)		
	HbA1c <%7.0 n(%)	HbA1c ≥%7.0 n(%)	p	HbA1c <%7.0 n(%)	HbA1c ≥%7.0 n(%)	p	HbA1c <%7.0 n(%)	HbA1c ≥%7.0 n(%)	p
PEY +	0 (0)	7 (100)	0,555	3 (11,5)	23 (88,5)	0,19	3 (%9)	30 (91)	0,095
PEY -	4 (15)	22 (85)		30 (24,4)	93 (75,6)		34 (22,8)	115 (77,2)	

Grupların karşılaştırılmalarında x² testi kullanılmıştır. DM: Diabetes Mellitus; HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin; PEY: Pankreas enzim yetmezliği

Hastaların biyokimyasal parametreleri incelendiğinde, tüm gruptaki PEY olan ve olmayan hastaların ortalaması sırasıyla; HbA1c %9,0±2,1 ve % 8,9±5,6 ($p=0,9$), C-peptit 2,8±3,0 pmol/mL ve 3,3±6,2 ($p=0,51$), açlık glukozu 139,5±61,4 mg/dL ve 156,6±70,0 mg/dL ($p=0,163$), tokluk glukozu 231,5±100 mg/dL ve 212,2±86,8 mg/dL ($p=0,311$), BUN 23,3±20,6 mg/dL ve 19,2±13,1 mg/dL ($p=0,279$), kreatinin 2,1±4,7 mg/dL ve 1,1±1,4 mg/dL ($p=0,224$), AST 20,0±8,2 U/L ve 18,3±6,2 U/L ($p=0,289$), ALT 20,3±8,4 U/L ve 19,6±10,6 U/L ($p=0,668$), ALP 83,5±24,1 U/L ve 80,7±40,9 U/L ($p=0,6$), GGT 29,9±27,9 U/L ve 26,8±21,9 U/L ($p=0,564$), kalsiyum 9,3±0,7 mg/dL ve 9,6±1,1 mg/dL ($p=0,024$), fosfor 3,7±0,8 mg/dL ve 3,8±1,9 mg/dL ($p=0,872$), 25OH VitD3 22,8±9,6 ng/mL ve 22,4±14,9 ng/mL ($p=0,825$), amilaz 64,1±25,4 IU/L ve 66,3±32,1 IU/L ($p=0,677$), lipaz 38,0±26,0 U/L ve lipaz 40,5±42,1 U/L ($p=0,659$) saptandı.

T1DM hastalarının PEY olan ve olmayanların biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde sırasıyla ortalama HbA1c % 9,6±2,0 ve % 9,0±2,0 ($p=0,498$), C-peptit 1,9±4,8 pmol/mL ve 2,3±6,7 pmol/mL ($p=0,843$), açlık glukozu 133,4±78,4 mg/dL ve 160,2±89,7 mg/dL ($p=0,454$), tokluk glukozu 259,3±177,2 mg/dL ve 234,5±107,8 mg/dL ($p=0,734$), BUN 12,6±4,7 mg/dL ve 12,5±5,7 mg/dL ($p=0,945$), kreatinin 0,8±0,3 mg/dL ve 0,7±0,2 mg/dL ($p=0,515$), AST 20,1±5,2 U/L ve 16,8±5,2 U/L ($p=0,17$), ALT 21,3±10,2 U/L ve 15,0±5,7 U/L ($p=0,159$), ALP 102,6±20,6 U/L ve 73,4±28,4 U/L ($p=0,009$), GGT 29,6±30,3 U/L ve 14,4±11,6 U/L ($p=0,239$), kalsiyum 9,4±0,8 mg/dL ve 9,7±1,6 mg/dL ($p=0,395$), fosfor 3,3±0,9,4 mg/dL ve 3,6±0,6 mg/dL ($p=0,17$), 25OH VitD3 18,4±6,8 ng/mL ve 23,7±13,4 ng/mL ($p=0,173$), amilaz 55,4±28,0 IU/L ve 52,1±20,4 IU/L ($p=0,777$), lipaz 31,6±25,0 U/L ve 24,2±10,5 U/L ($p=0,468$) saptandı.

T2DM hastalarının PEY olan ve olmayanların biyokimyasal parametreleri sırasıyla ortalama HbA1c %8,8±2,2 ve %8,9±6,1 ($p=0,915$), C-peptit 3,1±2,4 pmol/mL ve 3,5±6,1 pmol/mL ($p=0,551$), açlık glukozu 141±57,8 mg/dL ve 155,9±65,6 mg/dL ($p=0,254$), tokluk glukozu 224±70,6 mg/dL ve 207,5±81,4 mg/dL ($p=0,299$), BUN 26,2±22,4 ve 20,6±13,8 mg/dL ($p=0,231$), kreatinin 2,5±5,3 mg/dL ve 1,2±1,6 mg/dL ($p=0,221$), AST 19,9±8,9 U/L ve 18,7±6,4 U/L ($p=0,497$), ALT 20,1±8,1 U/L ve 20,5±11,2 U/L ($p=0,793$), ALP 78,4±22,6 U/L ve 82,2±43,0 U/L ($p=0,514$), GGT 29,9±27,9 U/L ve 29,5±22,7 U/L ($p=0,938$), kalsiyum 9,2±0,8 mg/dL ve 9,6±1,0 mg/dL ($p=0,036$), fosfor 3,9±0,9 mg/dL ve 3,9±2,0 mg/dL ($p=0,901$), 25OH VitD3 24,2±10,1 ng/mL ve 22,1±15,2 ng/mL ($p=0,411$), amilaz 66,4±24,7 IU/L ve 69,3±33,4 IU/L ($p=0,613$), lipaz 39,7±27,0 U/L ve 44,1±45,5 U/L ($p=0,515$) saptandı. Hastaların biyokimyasal verilerinin PEY ile ilişkisi Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tüm hasta grubu değerlendirildiğinde, FE1 konsantrasyonu ile ALP (Pearson $r=-1,67$, $p=0,024$) ve kreatinin (Pearson $r=2,06$, $p=0,005$) arasında negatif korelasyon saptandı ancak yaş, kilo, boy, VKİ, amilaz, lipaz, açlık ve tokluk plazma glukozu, HbA1c, C peptit, AST, ALT, GGT, BUN, kalsiyum, fosfor, 25OH Vit D3, diyabet süresi ile FE1 konsantrasyonu arasında anlamlı ilişki gözlenmedi (Yaş için Pearson $r=0,079$, $p=0,292$, kilo için Pearson $r=-0,06$, $p=0,421$, boy için Pearson $r=0,041$, $p=0,581$, VKİ için Pearson $r=-0,057$, $p=0,446$, amilaz için Pearson $r=0,059$, $p=0,434$, lipaz için Pearson $r=-0,014$, $p=0,855$, açlık plazma glukozu için Pearson $r=-0,001$, $p=0,985$, tokluk plazma glukozu için Pearson $r=-0,107$, $p=0,152$, HbA1c için Pearson $r=-0,101$, $p=0,176$, C peptit için Pearson $r=0,04$, $p=0,604$, AST için Pearson $r=-0,123$, $p=0,099$, ALT için Pearson $r=-0,01$, $p=0,888$, GGT için Pearson $r=-0,56$, $p=0,452$, BUN için Pearson $r=-0,073$, $p=0,329$, kreatinin için Pearson $r=-2,06$ ($p=0,005$), kalsiyum için Pearson $r=0,109$, $p=0,142$, fosfor için Pearson $r=-0,07$, $p=0,349$, 25OH Vit D3 için Pearson $r=-0,024$, $p=0,748$, diyabet süresi için Pearson $r=0,014$, $p=0,856$).

Tablo 11: Diyabetik hastalarda biyokimyasal parametrelerin pankreas enzim yetmezliği ile ilişkisi

	TİP 1 DM (n:33)			TİP 2 DM (n: 149)			TOTAL (n:182)		
	PEY +	PEY-	p	PEY +	PEY-	p	PEY +	PEY-	p
HbA1c (%)	9,6±2,0	9.0±2,0	0,498	8,8±2,2	8,9±6,1	0,915	9,0±2,1	8,9±5,6	0,9
C peptit (pmol/mL)	1,9±4,8	2,3±6,7	0,843	3,1±2,4	3,5±6,1	0,551	2,8±3,0	3,3±6,2	0,51
APG (mg/dL)	133,4±78,4	160,2±89,7	0,454	141±57,8	155,9±65,6	0,254	139,5±61,4	156,6±70,0	0,163
TPG (mg/dL)	259,3±177,2	234,5±107,8	0,734	224±70,6	207,5±81,4	0,299	231,5±100	212,2±86,8	0,311
BUN (mg/dL)	12,6±4,7	12,5±5,7	0,945	26,2±22,4	20,6±13,8	0,231	23,3±20,6	19,2±13,1	0,279
Kreatinin (mg/dL)	0,8±0,3	0,7±0,2	0,515	2,5±5,3	1,2±1,6	0,221	2,1±4,7	1,1±1,4	0,224
AST (U/L)	20,1±5,2	16,8±5,2	0,17	19,9±8,9	18,7±6,4	0,497	20,0±8,2	18,3±6,2	0,289
ALT (U/L)	21,3±10,2	15,0±5,7	0,159	20,1±8,1	20,5±11,2	0,793	20,3±8,4	19,6±10,6	0,668
ALP (U/L)	102,6±20,6	73,4±28,4	0,009	78,4±22,6	82,2±43,0	0,514	83,5±24,1	80,7±40,9	0,6
GGT (U/L)	29,6±30,3	14,4±11,6	0,239	29,9±27,9	29,5±22,7	0,938	29,9±27,9	26,8±21,9	0,564
Kalsiyum (mg/dL)	9,4±0,8	9,7±1,6	0,395	9,2±0,8	9,6±1,0	0,036	9,3±0,7	9,6±1,1	0,024
Fosfor (mg/dL)	3,3±0,4	3,6±0,6	0,17	3,9±0,9	3,9±2,0	0,93	3,7±0,8	3,8±1,9	0,872
25OH VitD3 (ng/mL)	18,4±6,8	23,7±13,4	0,173	24,2±10,1	22,1±15,2	0,411	22,8±9,6	22,4±14,9	0,825
Amilaz (IU/L)	55,4±28,0	52,1±20,4	0,777	66,4±24,7	69,3±33,4	0,613	64,1±25,4	66,3±32,1	0,677
Lipaz (U/L)	31,6±25,0	24,2±10,5	0,468	39,7±27,0	44,1±45,5	0,515	38,0±26,0	40,5±42,1	0,659

Veriler mean±standard deviasyon (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir. DM: Diabetes Mellitus, PEY: Pankreas ekzokrin yetmezlik, HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c, APG: Açlık plazma glukozu, TPG: Tokluk plazma glukozu, BUN: Kan üre azotu, AST:Aspartat amino transferaz, ALP: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama globulin trasferaz, 25OH VitD3: 25-hidroksi D vitamini

Tüm grupta PEY olan ve olmayan hastalarda diyabet komplikasyonlarının görülme sıklığı değerlendirildiğinde, sadece PEY saptanan hastalarda KV komplikasyon sıklığı anlamlı olarak yüksek bulundu. PEY saptanan hastalarda KV komplikasyon görülme sıklığı % 39,4, normal pankreas ekzokrin fonksiyonuna sahip hastalarda % 20,1 idi ($p=0,024$). Herhangi bir diyabetik komplikasyonun görülme sıklığı, regresyon analizi yapılarak değerlendirildiğinde, PEY'li hastalarda normal ekzokrin fonksiyonlulara göre 1,8 kat arttığı saptandı (OR:1,8 (%95 CI 0,68-4,58), $p=0,242$)). Vaskülopatinin 1,7 kat (OR:1,7 (%95 CI 0,62-4,77), $p=0,294$), retinopatinin 1,09 kat (OR:1,09 (%95CI 0,46-2,56), $p=0,834$)), nefropatinin 1,7 kat (OR:1,712 (%95 CI 0,78-3,75), $p=0,18$), nöropatinin 1,8 kat (OR:1,8, CI %95 (0,82-3,84), $p=0,14$), kardiyovaskülopatinin 2,5 kat (OR:2,5 (%95 CI 0,15-5,76), $p=0,021$)), serebrovasküler komplikasyonların 4,6 kat (OR:4,625 (CI %95 0,2-5,7), $p=0,283$)) daha sık olduğu saptandı. PEY'li hastalarda diyabetik ayak sıklığında artış görülmedi ($p=0,99$).

Lojistik regresyon analizinde ele alınan 3 modelin ilkinde PEY olan hastalarda KV komplikasyonların 2,57 kat daha sık görüldüğü anlaşıldı (OR:2,57 (CI %95 1,15-5,76; $p=0,021$)). 2. modelde yaş analize dahil edildiğinde PEY'li hastalarda KV komplikasyon görülme sıklığının 3,23 kat artmış olduğu (OR:3,23 (CI:95 1,35-7,7; $p=0,008$)) görüldü. 3. modelde yaş ve BMI analize birlikte dahil edildiğinde PEY'li hastalarda KV komplikasyon görülme sıklığının 3,24 kat artmış olduğu görüldü (OR:3,24 (CI:95 1,34-7,84; $p=0,009$)).

6. TARTIŞMA

Diabetes mellitus, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir hastalıktır(58). Pankreas β hücrelerinin destrüksiyonu ile gelişen T1DM patogenezinin insülin yetmezliği sorumludur. T1DM’de pankreas histopatolojisinin karakteristik bulgusu insülit adı verilen adacık hücre inflamasyonudur(83). Yakın zamanda bu inflamasyonun ekzokrin dokuyu, asiner hücreleri de etkilediği anlaşılmıştır(84, 85). T2DM ise metabolik sendrom ve insülin direnci ile ilişkilidir ve histopatolojisinde adacık hücrelerinde amiloid birikimi saptanmıştır(86). Kronik pankreatite bağlı gelişen DM’de ise pankreas fibroinflamatuvar yıkımına bağlı adacık hücre kaybı olur.

Tip1DM ve T2DM’de başlangıçta veya seyrinde PEY görülmektedir. 1943 yılında Pollard’ın ilk çalışmasından sonra literatürde direkt veya indirekt yöntemler ile diyabetik hastalarda PEY sıklığını araştıran çok sayıda çalışmaya rastlamak mümkündür. Diyabetik hastalarda görülen PEY’in patogenezi tam olarak bilinmemektedir. PEY diyabetik hastalarda başlangıçtan itibaren olabildiği gibi diyabetin seyrinde de gelişebilir. Tip 1 ve tip 2 diyabette insülinin trofik etkisinden mahrum kalan asiner hücrelerde atrofi görülürken, diyabetin vaskülopati komplikasyonuna bağlı iskeminin yarattığı atrofi bunu belirginleştirir. Diyabetik otonomik nöropati, asiner hücrelerde enzim sekresyonu üzerindeki vagusun olumlu etkisini ortadan kaldırır. Tüm bunlar T1DM veya T2DM seyrinde PEY gelişmesine neden olur, buna “diyabetik ekzokrin pankreatopati” denilmektedir. Tanı sırasında otoimmün veya genetik defektlere bağlı diyabet ile eş zamanlı çıkan PEY de görülebilir. Ancak bugün diyabette görülen PEY’in en sık nedeni olarak tanı sırasında atlanmış kronik pankreatit olduğu düşünülmektedir. Çalışmalarda diyabette PEY sıklığı daha çok kesitsel olarak değerlendirilmektedir, bunun için komplikasyon olarak gelişip gelişmediği ve bunun sıklığı konusunda veri son derece azdır. Bu konuda prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Günümüzde diyabette görülen ekzokrin pankreas yetersizliğinin, DEP veya kronik pankreatit ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Bundan dolayı PEY saptanan tüm diyabetik hastalar mutlaka kronik pankreatit açısından görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmelidir. MR, MRCP veya endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi (ERCP) ile izlenen pankreas doku veya kanalındaki değişiklikler ile kronik pankreatit tanısı konulabilir(24, 87, 88).Biz çalışmamızda bu ayrımı yapmaksızın en az 5 yıl süreyle T1DM ve T2DM olarak takip edilmekte olan hastalarda PEY sıklığını ve bu hastalarda PEY’in hastanın antropometrik özellikleri, tedavi biçimi, komorbid hastalıklar ile ilişkisini araştırdık.

Pankreas enzim yetersizliği, direkt ve indirekt yöntemlerle değerlendirilebilir. Geçmiş yıllarda pankreas enzim sekresyonunun incelenmesi bir direkt yöntem olan kolesistokinin-pankrezozimin ve sekretin injeksiyonu sonrası mide ve duodenum sıvılarının çift lümen tüp yöntemiyle alınarak enzim ve bileşiklerin konsantrasyonlarının ölçülmesi esasına dayanmaktaydı. Bu çalışmalarda diyabetik hastalardaki PEY prevalansı %43-%80 arasında değişiklik göstermekteydi(14, 89). Yakın zamanda oldukça invaziv olan ve her klinikte yapılması mümkün olmayan bu testler yerini indirekt yöntemlere bırakmıştır. Çalışmamızda kullandığımız gaitada FE1 konsantrasyon ölçümü yöntemi direkt testlerle ve pankreas görüntüleme yöntemleriyle korelasyon gösterdiğinden ve kolay uygulanabilirliğinden dolayı, PEY saptamada standart tanı testi haline gelmiştir(90, 91). FE1 ölçümünün dezavantajı hafif PEY, sulu dışkı örneği olduğu durumda ve sekonder PEY varlığı halinde duyarlılığının azalıyor olmasıdır(57).

Çalışmamızın sonuçlarına göre İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Diyabet Polikliniği'nde daha önceden pankreatik hastalık teşhisi konulmamış olan T1DM tanısıyla takip edilen hastaların %21,2, T2DM tanısıyla takip edilen hastaların ise %17,4'ünde, tüm çalışma grubunun ise %18,1'inde PEY saptandı.1992 yılından itibaren FE1 ölçümü yöntemi geniş hasta gruplarında ve çeşitli çalışmalarda kullanılmaktadır. Bu yöntemle yapılan çalışmalarda T1DM'li hastalarda %50-60(16, 92), T2DM'li hastalarda %35-40(16, 92, 93) PEY saptanmıştır. Ciddi PEY'in göstergesi olarak FE <100 µg/g değerlerinin ise çeşitli çalışmalarda T1DM'li hastalarda %11-30, T2DM'li hastalarda ise %3-20 arasında seyretmekte olduğu gösterilmiştir(15, 16, 81, 94, 95).Sonuçlarımız daha önce yapılan çalışmalarla kıyaslandığında daha düşük PEY oranı göstermektedir. Ancak literatür dikkatle incelendiğinde, son yıllarda yapılan çalışmalarda PEY oranları daha düşük saptanmıştır. Vujasinovic ve ark. nın çalışmasında(96) olduğu gibi çalışmaya kronik pankreatit nedeni olabilecek risk faktörlerini (öz. alkol kullanımı) taşıyan hastalar alındığında oranlar belirgin olarak düşük bulunmaktadır. Vujasinovic ve ark. çalışmalarında risk faktörlerini tamamen dışlayarak aldıkları 50 T1DM, 50 insülin kullanan ve 50 insülin kullanmayan toplam 100 T2DM hastası değerlendirildiğinde, PEY oranları sırasıyla % 6 (n:3), % 10 (n:5), % 0 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da kronik alkol kullanımı dışlanmış idi, mevcut oranların yakın çalışmalar göz önünde tutulursa eski çalışmalardan daha düşük olacağını düşünmekteyiz. Bu konuda geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulduğu aşikardır. Ancak, bilinen oranlar diyabetik hastaların tanı aldıkları sırada PEY konusunda da

değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmekte ve PEY saptandığı durumda olası subklinik kronik pankreatit zemininde gelişen diyabeti atlamamak adına ileri tetkiklerinin yapılması gerektiğine dikkat çekmektedir(17, 18).

Çalışmamızda T1DM'li hastaların % 21 (n:7), T2DM'lilerin %17,4'ünde (n:26; $p=0.62$) PEY saptandı.T1DM'li hastalarda PEY oranı T2DM'lilere göre daha fazla idi. Vujosinovic ve ark.nın çalışması dışında yapılan tüm çalışmalarda T1DM'lerde PEY oranı T2DM'lilerden fazla idi(16,25).Vujosinovic ve ark. T2DM'li hastaları 2 alt guruba ayırmışlardır. Glisemi kontrolü için insülin kullanımı gereken T2DM'lileri kullanmayanlardan ayırarak değerlendirmişler ve bunlarda anlamlı fark bulmuşlardır. İnsülin kullanan T2DM'lilerde % 10 oranında PEY saptarken bu oran insülin kullanmayanlarda % 0 bulunmuştur. PEY saptanan hastalarda MR ve MRKP değerlendirildiğinde 5/8 hastada kronik pankreatit düşündüren pankreas kanal değişiklikleri saptanmıştır. Muhtemelen bu hastalar tanı sırasında atlanmış kronik pankreatit vakalarıdır. Diğer 3/8 hastanında diyabetik ekzokrin pankreatopati olma olasılığı vardır, ancak yazarlar o dönemde literatüre henüz sunulmadığı için hastalarını bu yönden değerlendirmemişlerdir. Biz hastalarımızı bu çalışma içinde MR ve MRKP ile değerlendirmedik, ama insülin kullanan T2DM'lileri ayrıca PEY sıklığı açısından araştırdık. İnsülin kullanan 102 hastanın 22'sinde (% 21.5) PEY saptanırken, kullanmayan 47 hastanın 4'ünde (% 8.5) PEY mevcuttu ($p=0.063$) . Bu fark istatistiki olarak anlamlı olmasa da, 2.5 kat fazla olması, hasta gurubunun sayısına bağlı olabileceğini düşündürdü. Biz glisemi kontrolü için insülin gereksinimi duyulan T2DM'lilerde PEY olasılığının daha fazla olduğunu bundan dolayı da bu grup hastaların PEY açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Diyabet yaşı, diyabet seyrinde gelişen komplikasyonların sıklığını etkilemektedir. DEP de DM seyrinde zaman içinde gelişiyor ise diyabet süresi arttığında DEP ve buna bağlı PEY sıklığının artması gerektiğini düşündük. Bunun içinde diyabet yaşı ile PEY sıklığını değerlendirdik. Ancak aralarında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu konuda geçmişte yapılan çalışmaların bazılarında DM süresi ile PEY arasında ilişki gösterilmiş(92, 93, 97), bazılarında gösterilememiştir(15, 92, 95, 98), dolayısıyla bu konuda ortak fikir birliği yoktur. Diyabet süresinin FE konsantrasyonu ile ilişkisi, zamanla β hücre rezervindeki azalmayla açıklanabilir. Larger ve ark.nın 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada PEY T1DM'li hastalarda diyabet süresi ile ilişkilendirilmiş, T2DM'lilerde bu ilişki kurulamamıştır. Aynı zamanda yapılan çalışmalar T1DM'de başlangıçta hafif PEY bulunduğunu, ancak bunun zaman

içerisinde şiddetli PEY'e ilerlemediğini de göstermektedir(94, 99). Bu konuda literatürdeki veriler tartışmalıdır, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Diyabette PEY sıklığının cinsiyet ile ilişkisi araştırıldığında çalışmamızda, literatürdeki sonuçlara uygun olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda PEY olan ve olmayan diyabetik hastalar arasında serum amilaz ve lipaz düzeylerine ilişkin önemli bir farklılık saptanmadı. Daha önce yapılan çalışmalarda amilaz düzeylerinin kronik pankreatit ve alkol kullanımına sekonder gelişen pankreas doku hasarı yanı sıra metabolik sendrom ve insülin direnciyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir(100). Lankisch ve ark. T1DM'li hastalarda sekretin-pankreozeimin testi ile PEY sıklığını değerlendirmiş ve bu hastalarda amilaz ve lipaz düşüklüğünü göstermiştir, ancak PEY ile pankreas enzimlerinin azalması arasında ilişki saptayamamışlardır(101).

Diyabetin metabolik kontrolünü yansıtan HbA1c düzeyi ile PEY ilişkisi birçok çalışmada gösterilmeye çalışılmış, ancak farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu konudaki hipotezler sindirim enzimlerindeki eksikliğin lümen içi malabsorbsiyona yol açarak bağırsak peptitleri inkretinler üzerinden kan glukoz seviyesinde dengesizliğe yol açtığı yönündedir. Çalışmamızda glisemik kontrol için hedef HbA1c düzeyi 7 mg/dL olarak belirlenmiş, hastaların %79,1'i kötü glisemik kontrollü olarak sınıflandırılmıştır. PEY olan ve olmayan hastalar arasında total, T1DM ve T2DM'li hasta grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, hiç birinde anlamlı fark görülmemiştir. Literatürde bu konuda da görüş birliği bulunmamaktadır. Kötü glisemik kontrollü hastalar ile diğerleri arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmaların yanısıra olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur. Literatürde, kötü glisemik kontrolde PEY'in önemli olduğunu ve replasman tedavisi ile bunun düzelebileceği de araştırılmıştır. Ewald ve ark.larının çalışmasında pankreas enzim replasman tedavisi (PERT) ile HbA1c düzeylerinde anlamlı düzelme olmamasına rağmen hastanın geçirdiği hipoglisemik ataklarda azalma gösterilmiş ve yazarlar bu konuda çalışmalara gereksinim olduğu yorumunu yapmışlardır(102). PERT başlanan diyabetik hastalarda uzun süreli takip sonrasında yapılacak glisemik değerlendirmeler bu konuda daha yol gösterici olabilir. Çalışmamızda PEY olan ve olmayan hastalarda rezidüel β hücre göstergesi olan C peptit düzeyleri arasında da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bazı araştırmacılar T1DM'li hastalarda insülin eksikliği ve T2DM'li hastalarda β hücrelerinin insülin direnci nedeniyle insülinin trofik etkisine maruz kalmaması sonucu pankreas atrofisi geliştiği ve böylece diyabetin pankreas ekzokrin yetmezliğine katkıda bulunduğunu savunmaktadır(81, 95). Artmış C peptit düzeyi metabolik sendrom ve insülin direncinin göstergesidir(103).

Çalışmamızda VKİ ortalama değeri T1DM'li hastalarda $25,3 \pm 3,7$ ($16,3-37,3$) kg/m^2 , T2DM'li hastalarda $30,9 \pm 6,8$ ($15,5-52,7$) idi. PEY olan ve olmayan hastalarda ise ortalama VKİ sırasıyla $30,1 \pm 6,4$ ($16,3-37,3$) ve $29,8 \pm 7$ ($16,3-52,7$; $p=0,56$) saptandı. VKİ ortalama değeri, T2DM'li hastalarda T1DM'lilere göre daha yüksek bulundu, ancak PEY olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuçlar geçmişte yapılan çalışmaların bazılarını desteklemektedir(93, 95), ancak VKİ ile PEY ilişkisi konusunda araştırmacılar arasında görüş birliği yoktur.

Diyabetik hastalarda PEY görülmesinin etiopatogenezinde diyabetik nöropatinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Hastalar diyabet tanısı konulduğunda değerlendirildiğinde diyabetik nöropati sıklığı %4-7,5 iken, hastalığın 20-25'inci yılında bu oran %15-50'lere çıkmaktadır(104). Pankreas enzimlerinin asiner hücrelerden sentezlenmesinde Gİ hormonların yanında lokal nöronal uyarıların da önemi bilinmektedir (20). Nöronal iletide gelişecek aksamalar pankreas ekzokrin fonksiyonunda yetersizliğe neden olabilir ve diyabetik nöropati ekzokrin yetmezliğe yolaçabilir. Çalışmamızda diyabetik nöropatili hastalarla FE1 konsantrasyonu arasında zayıf korelasyon saptandı, ancak PEY olan hastalarda nöropati sıklığı olmayanlara göre daha fazla bulundu. Vesterhus ve ark. özel bir diyabet tipinde CEL gen mutasyonunun yol açtığı demiyelinizan tipte nöropati tanımlamış ve hastalarda aynı zamanda ekzokrin pankreas enzim yetmezliği varlığını göstermişlerdir, ancak PEY'de olan diyabetik nöropatiyi 25-OH VitD3'ün bağırsaklardan emiliminin yetersizliğine bağlanmışlardır(105). Davidai ve ark. ise PEY'e bağlı hipovitaminoz sonucu gelişen bir nöropati vakası bildirerek, nöropati ile PEY arasındaki ilişkiye farklı bir yorum katmışlardır(106). Tüm bu sonuçlar diyabetik nöropati ile PEY arasında bir ilişkinin olduğunu desteklemekte ve bu ilişkiyi net olarak tanımlamak için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir.

Iglesia ve ark. yaptıkları bir çalışmada kronik pankreatitli hastalarda PEY ile KV hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır(107). PEY'de olan nutrisyonel eksiklikler, KV hastalıkların oluşumuna katkıda bulunmaktadır(108-112), ancak PEY'in KV hastalıklar üzerindeki direkt rolü bilinmemektedir. Çalışmamızda tüm grubun %23,6'sında, PEY'li hastaların ise %39,4'ünde KV hastalık saptandı ve PEY'li hastalarda KV hastalık sıklığı önemli ölçüde yüksek bulundu. PEY olan diyabetik hastalarda olmayanlara göre KV hastalık riskinde 2,5 kat artış gösterildi (OR:2,5 (%95 CI 01,15-5,76), $p=0,021$). Lojistik regresyon analizinde yaş analize dahil edildiğinde PEY'li hastalarda KV komplikasyon görülme sıklığının 3,23 kat artmış olduğu görüldü(OR:3,23 (CI:95 1,35-7,7; $p=0,008$)). PEY'de

oluşan yağ, protein ve yağda eriyen vitaminlerin sindirim yetersizliğinin oluşturduğu malnutrisyon KV hastalık riskini artırıyor olabilir. Yapılan çalışmalarda 25OH VitD3 eksikliğinin diyabet, obezite, hipertansiyon, metabolik sendrom ve KV hadiselerle ilişkili olduğunu göstermiştir PEY'in yol açtığı protein-enerji malnutrisyonu sonucu gelişen hipoalbumineminin de KV ve renal hastalık riskini artırdığı bilinmektedir.(108-111).Çalışmamızda diyabetik hastalarda PEY sıklığının arttığı gösterilmiştir.Hastalarda mevcut diyabete PEY eşlik ettiği durumda, KV hastalık riskinde önemli ölçüde artış olmaktadır.

Çalışmamızda PEY olan hastaların %63,6 sında (n:21), normal pankreas ekzokrin fonksiyonu olan hastaların ise %51,7'sinde (n:77; $p=0,25$) en az bir Gİ belirti mevcuttu. PEY olan hastalarda Gİ semptom görülme oranı olmayanlara göre daha fazla saptanmasına karşın, bu durumun istatistiksel açıdan önemi gösterilemedi. Bu bulgu daha önce yapılan PEY'in diyabette sindirim fonksiyonlarını bozduğunu bildiren bazı çalışmaların(92, 98) sonuçlarıyla uyumlu olmamakla birlikte, bazı çalışmaları destekler niteliktedir(96). DM'de Gİ sistem ile ilgili yakınmalar diyabetik nöropatiye ve pankreasın ekzokrin yetmezliğine bağlı olabilir. Ayrıca pankreasın besinlere verdiği cevapta önemli rol oynayan enteropatik refleksin diyabetik nöropati etkisiyle bozulması pankreasın ekzokrin fonksiyonu ciddi şekilde bozabilir. Newihi ve ark. periferik nöropatisi ve ishal yakınması olan diyabetik hastalarla yaptıkları çalışmada pankreas ekzokrin fonksiyonlarında azalma olduğunu göstermişlerdir(113). Diyabetik hastalarda Gİ sistem yakınmaları PEY ile ilişkisi henüz kesin olarak ortaya konulamamıştır. Hastaların günlük yaşam aktivitelerini önemli ölçüde kısıtlayan bu durumun önüne geçmek için yapılan çalışmaların sayısını artırmak gerekmektedir.

7. SONUÇ

Endokrin ve ekzokrin pankreas dokusu arasında sadece anatomik değil insüloasiner portal sistem ile fonksiyonel ilişki vardır. Diyabet hastalarında insülin yetersizliği ve vaskülopatiye bağlı iskemi, nöral uyarı eksikliği ile gelişen diyabetik ekzokrin pankreatopati veya atlanmış kronik pankreatit nedeniyle pankreas enzim yetersizliği görülebilir. Bu konudaki çalışmalar kesitsel prevalans çalışmalarıdır. Çalışmamızda 182 diyabet hastası PEY sıklığı açısından, dışkıda FE1 konsantrasyon ölçümü ile değerlendirilmiştir. Hastaların tümü değerlendirildiğinde 33/182 (% 18.1), T1DM'lilerde 7/33 (% 21.2) ve T2DMlilerde de 26/149 (% 17.4) PEY sıklığı saptandı. Diyabet hastalarında PEY gelişmesinde diyabetin tipi, süresi, hastaların antropometrik, demografik ve laboratuvar özelliklerinin anlamlı etkisinin olmadığı görüldü.

Sonuç olarak PEY, diyabetik hastalarda sıklığı az olmayan bir durumdur. Hastalar diyabet tanısında ve takiplerinde bu açıdan değerlendirilmeli, gereğinde ileri tetkiklerle araştırılmalıdır. Özellikle kardiyovasküler komplikasyonları olan diyabetik hastalar PEY açısından daha dikkatli değerlendirilmelidir. PEY ile DM arasındaki etiyofizyopatolojik özelliklerin daha iyi anlaşılması için geniş çaplı, randomize ve kontrollü, uzun vadeli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Chen N, Unnikrishnan I R, Anjana R M, Mohan V, Pitchumoni C, The complex exocrine–endocrine relationship and secondary diabetes in exocrine pancreatic disorders. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(10):850-61.
2. Rahier J, The diabetic pancreas: a pathologist's view, in *The pathology of the endocrine pancreas in diabetes*. 1988, Springer. p. 17-40.
3. Lifson N, Kramlinger K, Mayrand R, Lender J, Blood flow to the rabbit pancreas with special reference to the islets of Langerhans. *Gastroenterology* 1980, Elsevier. 79(3):466-73.
4. Fujita T, Kobayashi S, Proposal of a neurosecretory system in the pancreas. *Arch Histol Jpn*. 1979;42(3):277-95.
5. Jiang G, Zhang BB, Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003. 284(4): E671-E8.
6. Taylor, I.L., Solomon TE, Walsh JH, Grossman MI, Pancreatic polypeptide metabolism and effect on pancreatic secretion in dogs. *Gastroenterology* 1979. 76(3):524-8.
7. Youngs G, Hormonal control of pancreatic endocrine and exocrine secretion. *Gut* 1972. 13(2):154.
8. Keller J, Layer P, Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005. 54(suppl 6):1-28.
9. Talukdar R, Reddy DN, Pancreatic Exocrine Insufficiency in Type 1 and 2 Diabetes: Therapeutic Implications. *J Assoc Physicians India* 2017. 65:64
10. Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, Pearce CB, Wilson JS, Wray H, Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust* 2010. 193(8):461-7.
11. Cummings M, Pancreatic exocrine insufficiency in type 1 and type 2 diabetes—more common than you think. *Journal of Diabetes Nursing* 2014. 18:320-3.
12. Löhr JM., *Exocrine pancreatic insufficiency*. 2010: UNI-MED-Verlag.
13. A.D.A., Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014. 37(Supplement 1):S81-90. doi:10.2337/dc14-S081

14. Pollard HM, Miller H, Brewer WA, The external secretion of the pancreas and diabetes mellitus. *Am J Dig Dis.* 1943. 10(1):20-3.
15. Yilmaztepe A, Ulukaya E, Ereoy C, Yılmaz M, Tokullugil HA, Investigation of fecal pancreatic elastase-1 levels in type 2 diabetic patients. *Turk J Gastroenterol.* 2005. 16(2):75-80.
16. Hardt PD, Krauss A, Bretzl E, Porsch-Ozcürümez M, Schnell-Kretschmer H, Maser E, et al., Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2000. 37(3):105-10.
17. Hardt PD, Brendel MD, Kloer HU, Bretzel RG, Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabetes Care* 2008. 31(Supplement 2):S165-S9.
18. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD, Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev.* 2012. 28(4):338-42.
19. A.D.A., Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes *Diabetes Care* 2019. 42(Supplement 1):S13-S28.
20. Hardt PD, Ewald N, Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: a complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes? *Exp Diabetes Res.* Vol 2011:761950
21. Ræder H, Johansson S, Holm PI, Mas E, Sbarra V, Nermoen I, Eide SA, et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. 2006. 38(1):54.
22. Hardt PD, Killinger A, Nalop J, Schnell-Kretschmer H, Zekorn T, Klör HU, Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. *Pancreatology* 2002. 2(1):30-3.
23. Gilbeau JP, Poncelet V, Libon E, Derue G, Heller FR, The density, contour, and thickness of the pancreas in diabetics: CT findings in 57 patients. *AJR* 1992. 159(3):527-31.
24. Mohapatra S, Majumder S, SmyrkTC, Zhang L, Matveyenko A, Kudva YC, et al. Diabetes mellitus is associated with an exocrine pancreatopathy: conclusions from a review of literature. *Pancreas* 2016. 45(8):1104.

25. Demir K, Karaca C, Ahishali E, Mestanzade M, Celik S, Gul N et al., A Cross-sectional Study to Assess the Prevalence of Pancreatic Exocrine Insufficiency Among Diabetes Mellitus Patients in Turkey. *Pancreas* 2016. 45(7):e39-e40.
26. Moore KL, Dalley AF, Agur AM, Clinically oriented anatomy. 7th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 265-7
27. Romanes GJ, Cunningham's manual practical anatomy, 15th ed. NY: Oxford University Press; 1986. Vol II: Thorax and Abdomen
28. Grant JCB, Basmajian JV, Slonecker CE, Grant's method of anatomy: a clinical problem-solving approach. 11th ed. London, UK: Williams & Wilkins; 1989
29. Standring S, editor. Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice. 41st ed. Elsevier Health Sciences; 2015
30. Sinnatamby CS, Last's Anatomy 12th ed. Regional and Applied. Elsevier Health Sciences; 2011
31. Weir GC, Bonner-Weir S, Islets of Langerhans: the puzzle of intra-islet interactions and their relevance to diabetes. *J Clin Invest.* 1990. 85(4):983-7.
32. Weiss M, Steiner DF, Philipson LH, Insulin biosynthesis, secretion, structure, and structure-activity relationships, in Endotext [Internet]. 2014, MDText.com, Inc, www.endotext.org
33. Deacon CF, Ahrén B, Physiology of incretins in health and disease. *Rev Diabet Stud.* 2011. 8(3):293.
34. Tengholm A, Gylfe E, cAMP signalling in insulin and glucagon secretion. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2017. 19:42-53.
35. Braun M, The somatostatin receptor in human pancreatic β -cells, *Elsevier Vitamins & Hormones*. 2014, 95:165-93.
36. Unger R, Dobbs R, and Orci L, Insulin, glucagon, and somatostatin secretion in the regulation of metabolism. *Annu Rev Physiol.* 1978. 40(1):307-43.
37. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA, editors. *Pankreas adacık hormonları in Fizyoloji* 5th ed. Öncü Basımevi: Ankara. 2008; p. 766-94.
38. Bernard P, Physiology of the exocrine pancreas, in *Radiology of the Pancreas*. Radiology of the Pancreas 1994, Springer. p. 9-19.

39. Ishiguro H, Yamamoto A, Nakakuki M, Yi L, Ishiguro M, Yamaguchi M, et al., Physiology and pathophysiology of bicarbonate secretion by pancreatic duct epithelium. *Nagoya J Med Sci.* 2012. 74(1-2):1.
40. Adler G, Beglinger C, Braun U, Reinshagen M, Koop I, Schafmayer A, et al., Interaction of the cholinergic system and cholecystokinin in the regulation of endogenous and exogenous stimulation of pancreatic secretion in humans. *Gastroenterology* 1991. 100(2):537-43.
41. Schaffalitzky de Muckadell OB, Fahrenkrug J, Secretion pattern of secretin in man: regulation by gastric acid. *Gut* 1978. 19(9):812-8.
42. You CH, Chey WY, Secretin is an enterogastrone in humans. *Dig Dis Sci.* 1987. 32(5):466-71.
43. Chaudhri O, Small C, Bloom S, Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006. 361(1471):1187-209.
44. Owyang C, Logsdon CD, New insights into neurohormonal regulation of pancreatic secretion. *Gastroenterology* 2004. 127(3):957-69.
45. Huda M, Wilding JP, Pinkney JH, Gut peptides and the regulation of appetite. *Obes Rev.* 2006. 7(2):163-82.
46. Green GM, Lyman RL Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion as a mechanism for trypsin inhibitor-induced hypersecretion in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972. 140(1):6-12.
47. Ahren B, Holst JJ, Efendic S. Antidiabetogenic action of cholecystokinin-8 in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000. 85(3):1043-8.
48. Refheld JF, Incretin physiology beyond glucagon- like peptide 1 and glucose- dependent insulinitropic polypeptide: cholecystokinin and gastrin peptides. *Acta Physiologica* 2010. 201(4):405-411. doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02235.x.
49. Scheele GD, Bartelt D, Bieger W, Characterization of human exocrine pancreatic proteins by two-dimensional isoelectric focusing/sodium dodecyl sulfate gel electrophoresis. *Gastroenterology* 1981. 80(3):461-73.

50. Whitcomb DC, Lowe ME, Human pancreatic digestive enzymes. *Dig Dis Sci*. 2007. 52(1):1-17.
51. Palade G. Intracellular aspects of the process of protein synthesis. *Science* 1975. 189(4200):347-58.
52. Pandol SJ, *The Exocrine Pancreas*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences, 2010.
53. Meites S, Rogols S, Amylase isoenzymes. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci*.1971. 2(1):103-38.
54. Kimmich GA, Membrane potentials and the mechanism of intestinal Na⁺-dependent sugar transport. *J Membr Biol*.1990. 114(1)1-27.
55. Wright EM, Martin MG, Turk E Intestinal absorption in health and disease—sugars. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*.2003. 17(6):943-56.
56. Hofmann AF, Borgström B, Hydrolysis of long-chain monoglycerides in micellar solution by pancreatic lipase. *Biochimica et Biophysica Acta* 1963. 70:317-31.
57. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, Cantore M, Delle G, et al., Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas. *World J Gastroenterol*.2013. 19(44):7930-46
58. Satman İ, Salman S, Deyneli O, Özdemir D, Mert M, et al., Glisemik Bozukluklarda Tanı, Sınıflama ve Tarama in Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 10th ed. BAYT Matbaacılık Ankara 2017.p.15-34
59. A.D.A., Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979. 28(12): p. 1039-57.
60. Goldman L, Schafer A, *Goldman's Cecil Medicine, Expert Consult Premium Edition--Enhanced Online Features and Print, Single Volume, 24: Goldman's Cecil Medicine*. Vol. 1. Elsevier Health Sciences. 2012.
61. Romano G, Moretti G, Benedetto AD, Giofre C, Cesare ED, Russo G, et al. Skin lesions in diabetes mellitus:prevalence and clinical correlations. *Diabetes Res Clin Pract*.1998, 39(2):101-6

62. Long AN, Dagogo-Jack S, Comorbidities of Diabetes and Hypertension: Mechanisms and Approach to Target Organ Protection. *J Clin Hypertens*. 2011. 13(4):244-51.
63. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM, Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia*. 2012 55(11):2878-94.
64. A.D.A. Standards of medical care in diabetes—2010. *Diabetes Care* 2010. 33(Suppl 1):S11-S61
65. Oats J, Fourth International Workshop-conference on Gestational Diabetes Mellitus: Overview and commentary on first session. *Diabetes Care* 1998. Suppl 2:B58-9.
66. Juszcak A, Pryse R, Schuman A, Owen KR, When to consider a diagnosis of MODY at the presentation of diabetes: aetiology matters for correct management. *Br J Gen Pract*. 2016. 66(647):e457-e9.
67. Dinççağ N, Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. *İç Hastalıkları Dergisi* 2011. 18(4):181-223.
68. Maassen JA, Hart LM, Van Essen E, Heine RJ, Nijpels G, Jahangir Tafrechi RS, et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes* 2004. 53(suppl 1):S103-S9.
69. Rojek A, Niedziela M, İnsulin receptor and its relationship with different forms of insulin resistance. *MJCB* 2010. 2(2):59-90.
70. Filippi CM, von Herrath MG, Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons. *Diabetes* 2008. 57(11):2863-71.
71. Gudipaty L, Rickels M, Pancreatogenic (Type 3c) Diabetes. *Pancreapedia* 2015. Version 1.0. p.1-10. DOI: 10.3998/panc.2015.35
72. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, Robertson RP, Anderson DK, Chari ST, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology* 2013. 13(4):336-42.

73. Larsen S, Hilsted J, Tronier B, Worning H. Pancreatic hormone secretion in chronic pancreatitis without residual beta-cell function. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1988. 118(3):357-64.
74. Domschke S, Stock KP, Pichl J, Schneider MU, Domschke W. Beta-cell reserve capacity in chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1985. 32(1):27-30.
75. Andersen BN, Krarup T, Thorsgaard Pedersen N, Faber OK, Hagen C, Worning H. B cell function in patients with chronic pancreatitis and its relation to exocrine pancreatic function. *Diabetologia* 1982. 23(2):86-9.
76. Chandra R, Liddle RA. Regulation of Pancreatic Secretion. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*, Version 1.0, September 2015, DOI: [10.3998/panc.2015.38](https://doi.org/10.3998/panc.2015.38)
77. Williams JA, Goldfine ID. The insulin-pancreatic acinar axis. *Diabetes* 1985. 34(10):980-6.
78. Klöppel G, Bommer G, Commandeur G, Heitz P. The endocrine pancreas in chronic pancreatitis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1978 377(2):157-74.
79. Ebert R, Creutzfeldt W, Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution. *Diabetologia* 1980. 19(3):198-204.
80. Knop FK, Visbol T, Larsen S, Hojberg PV, Volund A, Madsbad S, et al. Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007. 292(1):E324-E30.
81. Ewald N, Raspe A, Kaufmann C, Bretzel RG, Kloer HU, Hardt PD. Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentrations (FEC) in patients with diabetes mellitus. *Eur J Med Res*. 2009. 14(3):118.
82. Newcombe RG. Two- sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Statist. Med*. 1998. 17(8):857-72.
83. Rowe PA, Campbell-Thompson ML, Schatz DA, Atkinson MA. The pancreas in human type 1 diabetes. in *Seminars in immunopathology*. 2011. Springer. 33(1):22-43 doi:10.1007/s00281-010-0208-x

84. Foulis AK, Liddle CN, Farquharson MA, Richmond JA, Weir RS. The histopathology of the pancreas in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a 25 year review of deaths in patient under 20 years of age in the United Kingdom. *Diabetologia*, 1986. 29(5):267-74.
85. Rodriguez-Calvo T, Ekwall O, Amiran N, Zapardiel-Gonzalo J, von Herrath MG. Increased Immune Cell Infiltration of the Exocrine Pancreas: A Possible Contribution to the Pathogenesis of Type 1 Diabetes. *Diabetes*, 2014. 63(11):3880-90.
86. Bonner-Weir S, O'brien TD, Islets in type 2 diabetes: in honor of Dr. Robert C. Turner. *Diabetes* 2008. 57(11):2899-904.
87. Kim CI. Clinicopathological study of pancreatic fibrosis in diabetes mellitus. *Med J Osaka Univ.* 1977. 28(1):23-31.
88. Bilgin M, Balci NC, Momtahn AJ, Bilgin Y, Klör H, Rau W. MRI and MRCP findings of the pancreas in patients with diabetes mellitus: compared analysis with pancreatic exocrine function determined by fecal elastase 1. *J Clin Gastroenterol.* 2009. 43(2):165-70.
89. Frier BM, Saunders JH, Wormsley KG, Bouchier IA. Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus. *Gut* 1976. 17(9):685-91.
90. Stein J, Jung M, Sziegoleit A, Cspary WF, Lembcke B. Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem.* 1996. 42(2):222-6.
91. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996. 39(4):580-6.
92. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Giani G, Hennings S, Mitchell J, et al. Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol.* 2001. 36(10):1056-61.
93. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Teichman J, et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. *Pancreatology* 2003. 3(5):395-402.

94. Larger E, Philippe MF, Barbot-Trystram L, Radu A, Rotariu M, Nobecourt E, et al. Pancreatic exocrine function in patients with diabetes. *Diabet Med*. 2012. 29(8):1047-54.
95. Kangrga RN, Ignjatovic SD, Dragasevic MM, Jovicic SZ, Majkic-Singh NT. Pancreatic elastase levels in feces as a marker of exocrine pancreatic function in patients with diabetes mellitus. *Lab Med*. 2016. 47(2):140-8.
96. Vujasinovic M, Zaletel J, Tepes B, Popic B, Makuc J, Epsek LM, et al. Low prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Pancreatology*, 2013. 13(4):343-6.
97. Cavalot F, Bonomo K, Fiora E, Gaia E, Trovati M. Pancreatic elastase-1 in stools, a marker of exocrine pancreas function, correlates with both residual β -cell secretion and metabolic control in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2004. 27(8):2052-4.
98. Nunes AC, Pontes JM, Rosa A, Gomes L, Carvalheiro M, Freitas D. Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol*. 2003. 98(12):2672.
99. Creutzfeldt W, Gleichmann D, Otto J, Stöckmann F, Maisonneuve P, Lankisch PG. Follow-up of exocrine pancreatic function in type-1 diabetes mellitus. *Digestion* 2005. 72(2-3):71-5.
100. Nakajima K, Nemoto T, Muneyuki T, Kakei M, Fuchigami H, Munakata H. Low serum amylase in association with metabolic syndrome and diabetes: a community-based study. *Cardiovasc Diabetol*. 2011. 10(1):34.
101. Lankisch PG, Manthey G, Otto J, Koop H, Talaulicar M, Willms B, et al. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Digestion* 1982. 25(3):211-6.
102. Ewald N, Bretzel RG, Fantus IG, Hollenhorst M, Kloer HU, Hardt PD. Pancreatin therapy in patients with insulin- treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi- centre trial. *Diabetes Metab Res Rev*, 2006. 23(5):386-91.
103. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A practical review of C-peptide testing in diabetes. *Diabetes Therapy* 2017. 8(3):475-87.

104. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978. 1(3):168-88.
105. Vesterhus M, Ræder H, Aurlen H, Gjestal CG, Bredrup C, Holm PI, et al. Neurological features and enzyme therapy in patients with endocrine and exocrine pancreas dysfunction due to CEL mutations. *Diabetes Care* 2008. 31(9):1738-40.
106. Davidai G, Zakaria T, Goldstein R, Gilai A, Freier S. Hypovitaminosis E induced neuropathy in exocrine pancreatic failure. *Arch Dis Child*. 1986. 61(9):901-3.
107. de la Iglesia-Garcia D, Vallejo-Senra N, Iglesias-Garcis J, Lopez-Lopez A, Nieto L, Dominguez-Munoz JE. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2018. 52(8)e63-e72.
108. Schöttker B, Haug U, Schomburg L, Köhrle J, Perna L, Müller H, et al. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2013. 97(4):782-93.
109. Perna L, Schöttker B, Holleczeck B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D and incidence of fatal and nonfatal cardiovascular events: a prospective study with repeated measurements. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013. 98(12):4908-15.
110. Contreras G, Hu B, Astor BC, Greene T, Erlinger T, Kusek JW, et al. Malnutrition-inflammation modifies the relationship of cholesterol with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010. 21(12):2131-42.
111. Michos ED, Melamed ML. Vitamin D and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008. 11(1):7-12.
112. Cooper BA, Penne EL, Bartlett LH, Pollock CA. Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2004. 43(1):61-6.
113. el Newihi H, Dooley CP, Saad C, Staples J, Zeidler A, Valenzuela JE. Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhea and peripheral neuropathy. *Dig Dis Sci*. 1988. 33(6):705-10.

9. EKLER**EK-1: ETİK KURUL KARARI**

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**Sayı : 459****Tarih : 29.03.2019****Konu: Prof. Dr. Kadir DEMİR hk.**

**Sayın Prof. Dr. Kadir DEMİR
İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

İlgi : İç Hastalıkları Anabilim Dalının 28/03/2019 gün ve 64915 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Melek BALAMİR' in yürüteceği 2017/426 dosya numaralı "Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalarda, pankreas enzim yetersizliği (diyabetik ekzokrin pankreopati) sıklığı" başlıklı çalışma kurulumuzun 21/04/2017 gün ve 08 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş.

İlgili değişiklik isteminiz, Değişiklik Bilgi Formu, Çalışmanın adı "Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalarda, pankreas enzim yetersizliği sıklığı" olarak değişmesi hakkında, kurulumuzun 29/03/2019 tarih ve 06 sayılı toplantısında yeniden görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

**İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı**

EK-2: ÖZGEÇMİŞ**Ad-soy ad:** Melek Balamir**İletişim bilgileri:** melekbalamir.md@gmail .com**Eğitim Bilgileri:**

1994-2002	İsmet İnönü İlköğretim Okulu
2002-2006	Adana Anadolu Lisesi
2007-2013	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
2014-2019	İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Öğrencisi

İş Deneyimi

2013-2014	Pratisyen hekim, Elbistan Devlet Hastanesi Acil Servis
2014-2019	İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Öğrencisi

Diğer medikal deneyimler

<i>Mart 2018-Eylül 2018</i>	Visiting Scholar, University of California, San Francisco, Cardiovascular Research Institute, Kane Laboratory
<i>Temmuz 2018-Eylül 2018</i>	Clinic Observer, University of California, San Francisco, Endocrinology and Metabolism Clinic

Sunum ve posterler

2017	“Sitoredüktif tedavi altındaki Polistemia vera hastalığında intrakardiyak trombus olgusu” Balamir M, Mastanzade M, Nalçacı M., İç Hastalıkları Kış Okulu, KKTC
------	--

2017

“Waldenström makroglobulinemi’ye eşlik eden primer
hiperparatiroidizm olgusu” Balamir M, Mastanzade M, Nalçacı
M., 19. İç Hastalıkları
Kongresi, Antalya

Üyelikler

2018-halen

American Hearth Association

2018-halen

American Association for Cancer Research



EK-3: HASTA BİLGİLENDİRME VE BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Çalışma Başlığı: Tip 1 ve Tip 2 Diyabetik hastalarda pankreas enzim yetersizliği sıklığı

Çalışma merkezi: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz

olursa.....numaralı telefonda Dr. Melek Balamir ile görüşebilirsiniz.

Bu çalışma ne hakkındadır?

Diabetes mellitus hastalığı (halk arasında şeker hastalığı olarak da bilinmektedir) nedeniyle hekiminiz tarafından takip edilmekte ve tedavi almaktasınız. Hekiminiz ve ekibi tarafından sizin gibi hastalarda pankreasın (kan şekerinin kontrol edilmesi ve bazı gıdaların sindirimleri için gerekli maddeleri üreten organ) dış salgı özelliğini (*tıp dilinde ekzokrin salgı olarak bilinmektedir*) değerlendirildiği bilimsel araştırma amaçlı bir girişimsel olmayan gözlemsel çalışma yürütülmektedir.

Hekiminiz sizi bu çalışmaya katılımınız için davet etmektedir. Tüm gözlemsel çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da; kullandığınız ilaçların tercihi hekiminiz tarafından siz bu çalışmaya davet edilmeden yapılmıştır ve bu ilaçların yazılmasının bu çalışmaya katılımınız ile bir ilişkisi bulunmamaktadır.

Türkiye'den sizin hastalığınıza sahip olan yaklaşık 200 hastanın bu çalışmaya katılması beklenmektedir.

Haklarım nelerdir?

Çalışmanın amaçları ve bu çalışmaya katılımınız neden istendiği ile bilgiler size anlatıldıktan sonra bu çalışmaya katılmaya karar vererseniz şu anda okumakta olduğunuz formu imzalamanız istenecektir. Çalışmaya katılımınız tamamen gönüllük esasına dayanmaktadır. Ayrıca çalışmaya katılmaya karar verdikten sonra herhangi bir zamanda herhangi bir neden belirtmeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Ancak hatırlatmak isteriz ki çalışmaya katıldığınızda sizle ilgili bilgiler sadece bir seferde toplanacak ve sizin için çalışma bu bilgilerin kaydedilmesi sonrasında tamamlanmış olacaktır.

Çalışma süresince hâlihazırda almakta olduğunuz standart tedavinizi almaya devam edeceksiniz. Çalışma katılımınız nedeniyle sizden hekiminizin günlük normal uygulamalarına ilave olarak bir kez gaita (halk arasında dışkı veya büyük abdest olarak da bilinmektedir) örneği vermenizi isteyecektir. Bunun nedeni araştırma konusu olan pankreasın dış salgı özelliğinin asıl olarak gaita incelenen fekal elastaz-1 maddesi ile değerlendirilebilmesidir.

Hekiminiz sizin tıbbi durumunuz ve tıbbi özgeçmişiniz ile ilgili bazı sorular sorabilecek veya dosyanızdaki bilgileri inceleyerek bunları çalışmaya özel olarak hazırlanmış bir forma kaydedecektir. Kaydedilecek bu bilgiler arasında şeker hastalığınız ile ilgili bilgiler, şu anda şeker hastalığınız için kullanılan ilaçlar ve diğer tedaviler; kan şekerinizin, pankreasınız, karaciğer ve böbreklerinizin durumunuz gösteren bazı kan testlerinin sonuçları (eğer yapılmışsa), kullandığınız ilaçların yol açabileceği bazı şikâyetlerin var olup olmadığı gibi bilgiler sayılabilir.

Toplanacak bilgiler tamamen sizin beyanlarınıza ve hasta kayıtlarınıza bağlı olacağı için sorulan sorulara içtenlikle cevap vermeniz büyük önem taşımaktadır.

Şeker hastalığınız ile ilgili ilaçlarınızın ve diğer tedavileriniz nasıl kullanılacağı hekiminiz tarafından hâlihazırda anlatılmıştır. Bu konuda sormak istediğiniz herhangi bir soru varsa lütfen hekiminize danışınız.

Çalışmaya katılımınız nedeniyle size ve ya bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kurumuna (SGK, SSK, BAĞ-KUR, Emekli Sandığı, özel sağlık sigortası gibi) herhangi bir masraf yaratılmamaktadır. Çalışmanın gözlemsel tasarımı nedeniyle kullandığınız ilaçlara hiçbir müdahale yapılmadığı için bu ilaçlar ile ilgili masraflar sizin veya bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kurumu tarafınızdan karşılanmaya devam edilecektir. Benzer şekilde hastalığınız ile ilgili diğer işlemlere de müdahale yapılmadığı için bunlar ile ilgili masraflar da sizin veya bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kurumu tarafınızdan karşılanmaya devam edilecektir.

Çalışma kapsamında ilave olarak yapılacak olan fekal elastaz-1 testi ile ilgili tüm masraflar hekiminiz tarafından karşılanacaktır, bir başka deyişle bu test ile ilgili size veya bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kurumuna herhangi bir ilave masraf yaratılmayacaktır.

Olası yarar ve riskler nelerdir?

Çalışmaya katılmanız nedeniyle doğrudan bir fayda görmeyebilirsiniz. Ancak siz ve sizin gibi hastalardan elde edilecek bilgiler ışığında ilerde sizin gibi hastaların tanı, tedavi ve takibinin daha iyi yapılmasını sağlayacak önemli bilgiler elde edilebilecektir,

Çalışmaya katılmanız size ilave bir risk getirmemektedir. Hâlihazırda kullanmakta olduğunuz ilaçların yol açabileceği istenmeyen etkiler (bir başka deyişle yan etkiler) ile ilgili bilgileri ilaçların kısa ürün bilgisi belgelerinden okuyabilir veya hekiminize sorabilirsiniz.

Beklenmemekle birlikte, bu çalışmaya katılmanız nedeniyle olduğunu düşündüğünüz bir problem yaşarsanız lütfen hekiminize ilk sayfada bulunan iletişim bilgilerini kullanarak haber veriniz. Böyle bir durumda hekiminiz tedavi için gerekli olanlar hakkında size ayrıntılı bilgi verecektir.

Çalışmaya kabul etmeniz ve bu formu imzalamanız sahip olduğunuz herhangi bir kanuni haktan fedakârlık ettiğinizi göstermez bir başka deyişle herhangi bir hak kaybına uğramazsınız. Ayrıca çalışmaya katılmayı kabul etmeniz ve bu formu imzalamanız hekiminizin ve ilgili diğer kamu ve özel kuruluşlarının kanuni veya mesleki sorumluluklarını azaltmaz ve sizin şu anda veya ileride herhangi bir hak kaybına uğramanıza yol açmaz.

Çalışma esnasında çalışmaya katılma kararınızı etkileyecek hastalığınız ve/veya kullandığınız ilaçlar ile ilgili yeni bir bilgi ortaya çıkarsa siz veya kanuni temsilciniz en kısa sürede bilgilendirilecektir.

Kimlik ve fıbbi bilgilerimin gizliliği nasıl korunacak?

Çalışmaya katılmanız halinde hekiminiz kaydettiği verilerin size ait olduğu gösteren ancak kimlik bilgilerinizi açığa çıkarmayan bir numara/kod kullanacaktır. Bu numaranın/kodun size ait olduğu sadece hekiminiz ve kanunen bu bilgiye erişme hakkı olan yetkili kişiler bilecektir,

Çalışma kapsamında toplanan veriler analiz ve raporlamayı yapacak danışmanlık firmasına hekiminizin bilgisi dahilinde iletilecektir ancak bu veriler içinde kimliğinizi açığa çıkaracak herhangi bir bilgi (ad, soy ad, TC kimlik numarası, dosya numarası gibi) olmayacak sadece yukarıda bahsedilen numara/kod kullanacaktır. Buna ilave olarak fekal elastaz-1 testinin yapılacağı laboratuvara gönderilecek gaita örneklerinde size özel olan numara/kod kullanacaktır.

Kanuni bir zorunluluk olmadığı sürece kimliğinizi açığa çıkaracak herhangi bir bilgi hekiminizin kliniği dışına çıkmayacaktır.

Tıbbi ve kişisel bilgileriniz, sadece bu çalışma kapsamında yapılacak olan incelemeler ve analizler için toplanacak ve değerlendirilecektir. Kimliğinizi açığa çıkaracak kişisel bilgiler, çalışmanın gizliliğini korumak için gizlilik anlaşması imzalamış veya kanuni olarak bu

bilgilere erişim hakkı olan kişi veya kuruluşlar tarafından görülebilir. Bu kişi ve kuruluşlar arasında; hekiminiz, hemşireniz veya hekiminizin görevlendirdiği diğer sağlık personeli, çalışmanın düzgün şekilde yapıldığını takip eden çalışma izleyicileri (bir başka deyişle çalışma müfettişleri), bu çalışmayı değerlendiren etik kurulun yetkilileri, Sağlık Bakanlığı yetkilileri, gerekli izinleri bulunan uluslararası kuruluşların yetkilileri ve ülkemizdeki mevzuatça erişim izni olan diğer kamu görevlileri bulunmaktadır.

Bu çalışmada elde edilecek sonuçlar bilimsel ortamlarda sunulabilir veya yayınlanabilir, böyle bir durum söz konusu olsa bile kişisel kimliğiniz asla açığa çıkarılmayacaktır. Çalışma kapsamında toplanan kişisel tıbbi bilgileriniz güvenli bir ortamda saklanacaktır. Kişisel bilgilerinizde bir yanlışlık olduğunu düşündüğünüzde tıbbi kayıtlarınızı kontrol etme ve gerektiğinde düzeltilmelerini isteme hakkınız vardır. Size ait kayıtlar ülkemizdeki mevzuata uygun şekilde idame ettirilecektir ve bu süre boyunca size ait yeni veri toplanmayacaktır. Eğer bu çalışmada belirtilmiş olanların dışındaki amaçlar için veriler değerlendirilmek istenirse öncesinde sizden tekrar yazılı olur alınacaktır.

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLURUN VERİLMESİ

DİKKAT

Bu belge, bu sayfa dâhil toplam 4 sayfadan oluşmaktadır, aşağıdaki kısmı imzalamadan önce tüm sayfaları okuduğunuza emin olunuz.

Davet edildiğim çalışma ile ilgili olarak hekimim bana sözlü bilgi verdi ve ayrıca bu belgedeki bilgileri okudum ve anladım. Bana, çalışmayla ilgili olarak konuşmak ve soru sormak fırsatı verildi. Bu çalışmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu kararı tamamen gönüllü olarak verdiğimin bilincindeyim. Bu çalışmadan herhangi bir zamanda, neden göstermeksizin ve gelecekteki tedavimde değişikliğe yol açmaksızın çekilebileceğimi anladım.

Bu bilgilendirilmiş olur formunu imzalamakla, bu belge içindeki tüm bilgileri okuduğumu ve anladığımı kabul ediyorum. Çalışma kapsamında toplanan verilerin, araştırma amaçlı ve bu belgede tanımlanan diğer amaçlar için kullanılıp paylaşılmasına izin veriyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı zorlama olmaksızın katılmayı kendi rızam ile kabul ediyorum ve bu belgenin bir kopyasının bana verildiğini beyan ediyorum.

Gönüllünün Adı-Soyadı: İmzası: Belgeyi imzaladığı şehir: Belgeyi imzaladığı tarih:	Hekimin Adı-Soyadı: İmzası: Belgeyi imzaladığı şehir: Belgeyi imzaladığı tarih:
Gönüllünün yasal temsilcisinin (gerekliyorsa) Adı-Soyadı: İmzası: Belgeyi imzaladığı şehir: Belgeyi imzaladığı tarih:	Bilgilendirilmiş olurun alınmasına tanıklık eden kişinin (gerekliyorsa) Adı-Soyadı: İmzası: Belgeyi imzaladığı şehir: Belgeyi imzaladığı tarih: