

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT PANKREATİTLİ HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ,
ABDOMİNAL OBEZİTE VE ADİPOZİTOKİN DÜZEYLERİ
İLE HASTALIK ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ramazan TOKSOY

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet YALNIZ

**ELAZIĞ
2012**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mehmet YALNIZ

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Asistanlık eđitimim ve tez çalıŐmalarım sűresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Gastroenteroloji B.D. Öđretim űyeleri Doç. Dr. Mehmet YALNIZ'a, uzmanlık eđitimime katkıda bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER'e ve diđer bilim dalları đretim űyelerine teŐekkűr ederim.

Ayrıca, uzmanlık eğitimi aldığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıŐan tűm araŐtırma görevlisi, hemŐire ve personele teŐekkűrlerimi sunarım.

Bu tez Fırat Ŭniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FŬBAP) koordinasyon birimi tarafından TF.11.18 numaralı proje ile desteklenmiŐtir.

ÖZET

Akut pankreatit, pankreas dokusunda nekroinflamasyon ile karakterize bir klinik tablodur. Şiddetli seyretmesinden sorumlu tutulan birçok faktör vardır. Obezite şiddetli seyirden sorumlu faktörler arasındadır. Obezlerde, adipoz dokudan salgılanan çeşitli faktörlerin insülin direnci yanında inflamasyon gibi patogenetik olaylarla da ilişkileri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada akut pankreatitli hastalarda obezite, adipoz doku, insülin direnci ve adipostikinler arasındaki ilişkinin çalışılması hedeflendi.

Çalışmamıza akut pankreatit tanısı alan 18-85 yaşları arasında olan 45 hasta ile bel çevresi, VKİ, HOMA-IR, yaş ve cinsiyetleri uyumlu 40 sağlıklı gönüllü alındı. Adiponektin, resistin, TNF- α ve leptin düzeyleri elisa yöntemi ile hasta gurubunda 1. ve 4. günler, kontrol gurubunda ise bir kez ölçüldü.

Resistin değerleri AP grubunda kontrol grubuna göre 1. ve 4. günlerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$). Resistin değerlerinde 1.ve 4. günler arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Adiponektin değerleri 4. günde 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.001$). 4. gündeki TNF- α değerlerinde ise 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptandı ($p<0.001$). Leptin değerlerinde AP ve kontrol grubu arasında ve yine birinci ve dördüncü günler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak, çalışmamızda akut pankreatitli hastalar VKİ,bel çevresi ve HOMA-IR ölçümü ile kontrol grubuna göre obez hastaları ve kontrol grubuna göre hastalarımızda insülin direnci vardı. Resistin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Adiponektin, leptin ve TNF- α düzeylerinde kontrol gurubuna göre istatistiksel olarak fark saptanmadı. Resistin seviyesinin hastalık şiddeti ile birliktelik göstermese de anlamlı yüksek seyretmesi dikkate değerdi ,hastalık şiddeti ile ilişkisinin araştırılması için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: akut panreatit, obezite, adiponektin, leptin, resistin, TNF- α

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN INSULIN RESISTANCE, ABDOMINAL OBESITY, THE LEVELS OF ADIPOCYTOKINES AND SEVERITY OF DISEASE IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

Acute pancreatitis is a clinical condition that characterized by the necroinflammation in pancreatic tissue. There are many factors to be responsible course of severe acute pancreatitiis. Obesity is among the factors that responsible for the severity of acute pancreatitis. In obese subjects, adipose tissue secreted a variety of factors such as inflammation, insulin resistance, as well as the relations of the pathogenetic events is shown in several studies. In this study, it is aimed to study of the relationship between obesity, adipose tissue insulin resistance and adipocytokines on the patients with acute pancreatitis.

Resistin levels were significantly higher in AP groupin first and fourth days than control group ($p < 0.001$). Resistin levels of first and fourth days were not significantly different. Adiponectin levels of 4th day were significantly higher than first day ($p < 0.001$). TNF- α levels in firs day were higher than 4th day ($p < 0.001$). Leptin levels were not significantly different in both between AP and control groups and first and fourth day.

Together with 45 patients between the ages of 18-85 years old and diagnosed with acut pancreatitis, 40 waist circumference, BMI, HOMA-IR, age and sex-matched healthy volunteers are accepted to study. 1. and 4. days recently adiponectin, leptin, resistin and TNF- α levels were measured by elisa method in the patient group, while the control group were measured in a one-off.

In conclusion, in our study resistin levels in patients with acute pancreatitis, was significantly higher than the control group. Adiponectin, leptin and TNF- α levels compared to control group, there was no statistically significant difference. Measurement the level of resistin may be used to determine the severity and prognosis of acute pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, obesity, adiponectin, leptin, resistin, TNF- α

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Akut Pankreatit	2
1.1.1. Etiyoloji	3
1.1.2. Patogenez	3
1.1.2.1. Akut Ödematöz Pankreatit	5
1.1.2.2. Akut Nekrotizan Pankreatit	5
1.1.3. Klinik Bulgular	6
1.1.3.1. Görüntüleme Yöntemleri	6
1.1.4. Akut Pankreatitte Şiddetin Belirlenmesi	7
1.1.4.1. Erken Prognostik Bulgular	9
1.2. Obezite	9
1.2.1. Obezitenin Tanımı	9
1.2.2. Obezitenin Sınıflandırılması	10
1.2.2.1. İdeal Vücut Ağırlığı	10
1.2.2.2. Bel Çevresi	10
1.2.3. Obezite ve İnflamasyon	10
1.2.4. Adipositokinler	11
1.2.4.1. Leptin	11
1.2.4.2. Leptin Sekresyonunun Regülasyonu	12
1.2.4.3. Leptinin Fonksiyonları	12
1.2.4.4. Leptinin Etki Mekanizması	12
1.2.5. Leptin ve Obezite	12

1.3. Adiponektin	13
1.3.1. İnsülin ve glukoz üzerine etkileri ve insülin rezistansı ile ilişkisi	13
1.3.2. Obezite ve Adiponektin	14
1.4. Resistin	14
2. GEREÇ VE YÖNTEM	16
2.1. Katılımcıların Belirlenmesi	16
2.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Laboratuar Analizleri	16
2.3. İstatistiksel Analizler	17
3. BULGULAR	18
4. TARTIŞMA	23
5. KAYNAKLAR	27
6. ÖZGEÇMİŞ	34

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Hasta ve kontrol grubuna ait antropometrik ve biyokimyasal parametreler.	18
Tablo 2.	Akut pankreatit hastalarında adiponektin, leptin, resistin, TNF- α , bel çevresi ve HOMA-IR arasındaki ilişki	21
Tablo 3.	Akut pankreatit hastalarının 1. ve 4. günlerdeki adipositokinin ve TNF değerleri	21
Tablo 4.	Akut pankreatit hastalarında adiponektin, leptin, resistin, TNF- α , Yaş ve VKİ ile Atlanta skorunun karşılaştırılması	22

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Akut pankreatit ve kontrol gruplarındaki resistin düzeyleri	19
Şekil 2. Akut pankreatit ve kontrol gruplarındaki adiponektin düzeyleri	19
Şekil 3. Akut pankreatit ve kontrol gruplarındaki leptin düzeyleri	20

KISALTMALAR LİSTESİ

AST	: Aapartataminotrnsferaz
BUN	: Kan üre azotu
ER	: Endoplazmik retikulum
GLUT-4	: Glukoz transfer protein-4
HCO3	: Hidrojenbikarbonat
HOMA-IR	: Homeostasiz model assesment insülin rezistansı
IL-1	: İnterlökin bir
IL-6	: İnterlökin altı
IL-8	: İnterlökin sekiz
JNK	: C-Jun N-terminal kinaz
KAH	: Koroner arter hastalığı
LDH	: Laktat dehidrogenaz
NF-κB	:nükleer faktör Kappa B
PIK	: Fosfotidilinositolkinaz
PKA	: Protein kinaz A
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
TAP	: Tripsin aktive edici peptit
TG	: Trigliserit
TNF-α	: Tümör nektrotizan faktör alfa
TZD	: Thizolidin
VCAM-1	: Vasküler adhezyon molekülü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Akut pankreatit, pankreasta normalde inaktif halde bulunan sindirim enzimlerinin herhangi bir etyolojik faktörle aktif hale geçerek pankreas dokusunu ve çevre dokuları sindirmesi ve buna karşı yaygın bir inflamasyonun gelişmesi ile karakterize organizmada lokal ve sistemik komplikasyonlara neden olan klinik tablodur (1). Hastalarda serum amilaz ve /veya lipaz düzeylerinin üst sınır değerinden üç katından fazla artması ve batın tomografisinde akut pankreatitin karakteristik bulguların saptanması tanı için yeterlidir.

Prognozu değerlendirme açısından en çok bilinen ve en yaygın şekilde kullanılan klinik kriterler Ranson kriterleridir. Ranson skorlama sisteminde hasta ilk başvuruda ve 48 saat sonra olmak üzere iki aşamada değerlendirilir. Başlangıçta yaş, glukoz, lökosit sayısı LDH, AST olmak üzere beş kriter, 48 saat sonra hematokrit, Ca, BUN, parsiyel oksijen basıncı, baz eksikliği ve sıvı defisiti olmak üzere 6 kriter esas alınır. Akut pankreatitin şiddetli seyretmesinden sorumlu tutulan birçok faktör vardır. Son yıllarda özellikle yeme alışkanlığındaki değişikliklerle obezite ve obeziteye bağlı hastalıkların insidansında artış gözlenmektedir. Obezite akut pankreatitin şiddetli seyrinden sorumlu faktörler arasında gösterilmektedir (2).

Obezitenin en karakteristik özelliği yağ dokusunun artmasıdır. Yağ dokusu adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Ayrıca yağ dokusu fibroblast, lökosit ve makrofaj gibi bazı yapısal hücreler de içerebilir (3). Son yıllarda bu fonksiyonlarına ek olarak adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan adipositokin ismi verilen bazı proteinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir (3, 4). Özellikle artan yağ kitlesi ile tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon ve astım gibi pek çok hastalığın ortaya çıkması bu durumu ispatlamaktadır. Yağ dokusunun, salgıladığı adipokinlerin miktarındaki değişiklikler sonucunda bu hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (5). Ayrıca adipositlerin obezite gibi stres durumlarında çeşitli inflamatuvar mediatörleri salgıladığı tespit edilmiştir (6).

Bu çalışmada adiponektin, leptin, rezistin ve TNF- α gibi adipositokinlerin çalışılması hedeflendi. TNF- α 'nın obezlerde artmış düzeyleri, insülin reseptörüne

bağlandıktan sonraki sinyal ileti sistemine etki ederek insülin direnci oluşturur. Bunun dışında TNF- α adipoz dokuda adiponektin üretimini inhibe eder. Adiponektin insülin rezistansı üzerinde düzeltici etki gösteren, yağ asidi oksidasyonunu artıran, glukoneogenez enzimlerini inhibe etmek suretiyle hepatik glikoz üretimini azaltan bir adipositokindir.

Leptin deri altı yağ dokusu başta olmak üzere pek çok dokudan sentezlenip salınır. En önemli fonksiyonu vücuttaki yağ miktarını sabit tutmaktır. Birçok dokuda hücre içi lipid düzeyini insülin sensitivitesini artırarak düşürür. Rezistin yapılan fare deneylerinde adiponektinin aksine insülin rezistansına ve Tip2 diyabete yol açtığı görülmüştür. Morbid obez insanlarda normal kilolulara göre rezistin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır(7). Bu şekilde yağ dokusundan salgılanan birçok adipositokin benzer veya farklı mekanizmalarla obezite, diyabet gibi hastalıklarla ilgilidirler.

Çalışmamızda katılımcılarda HOMA-IR yöntemi kullanılarak insülin direnci değerlendirildi. Bireyden alınan glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımı ile beta sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkânı sağlayabilen bir testtir. HOMA-IR = açlık plazma insülini (μ U/ml) x açlık plazma glukozu (mmol/L)/22.5 formülü ile hesaplanır. Normal değeri 1-1.2 iken, bu oran >2 ise insülin direnci lehine değerlendirilmektedir(62).

Bu çalışmada elde edilen sonuçlarla akut pankreatitin şiddeti arasındaki korelasyonun incelenmesi amaçlanmıştır.

1.1. Akut Pankreatit

Pankreasın iltihabi ve enzimatik nekrozu sonucu oluşan hafif kendini sınırlayan pankreatik inflamasyondan, yaşamı ileri derecede tehdit eden sistemik bulgulara kadar değişen tablolar ile karşımıza çıkan bir hastalıktır (8). Akut pankreatit insidansı hastane kayıtlarına dayanılarak yapılan analizlerde yılda 1-5/10.000'dir. Ancak hafif olguların hastaneye başvurmadağı düşünüldüğünde gerçek sıklığın bunun üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Her yaşta görülebilmekle beraber en sık 30-60 yaş arası pik yapar. Cinsiyet dağılımı açısından fark yoktur.

1.1.1. Etyoloji

Akut pankreatit için bir çok predispozan faktör tanımlanmıştır. Safra taşı ve alkolizm toplam olguların % 80'inden sorumludur. Olguların % 10-20'sinde ise belirgin bir neden olmaksızın ortaya çıkmaktadır. Bizim ülkemizde tam net veriler olmamakla beraber safra taşı nedenli akut pankreatit olguları daha ön plandadır (8).

1.1.2. Patogenez

Akut pankreatit patogenezini henüz net olarak aydınlatılmamıştır. Pek çok teori ileri sürülmektedir.

Günümüzde alkolik pankreatitin patofizyolojisini izah etmek için duktal, hormonal ve vasküler hipotezler ileri sürülmüştür. Bunlar içerisinde en sık kabul gören duktal hipotezler arasında yer alan duktal tıkaç hipotezidir. Buna göre kronik alkol alımı, su ve HCO₃'dan fakir proteinden zengin bir bazal pankreas enzim sekresyonunun oluşmasına sebep olur. Bunun sonucunda pankreas taş proteinleri oluşur. Bunların pankreas kanallarına çökmesi ile pankreas kanal tıkanmaları ortaya çıkar. Bu durum pankreas bezinin aktivasyonuna yol açarak akut pankreatitte neden olur (9).

Biliyer pankreatitin patofizyolojisi için taşın papilladan geçişi sırasında oddi sfinkter fonksiyonunun geçici olarak bozulması ve bunun sonucunda safranin pankreasa reflüsüne bağlı olarak pankreas kanal basıncının artarak pankreas sıvısının dokuya geçmesi teorisi kabul edilmektedir (10).

Mekanizması ne olursa olsun pankreas içindeki inaktif proenzim içeren zimogenlerin uygunsuz aktivasyonu asiner hücrelerde hasar meydana getirir. İntra- α siner seviyede tripsinojenden tripsinin oluşması, diğer proenzimlerinde aktifleşmesine ve pankreatit patogenezindeki bir çok olayın başlamasına neden olur. Tripsinojen aktive edici pepdit (TAP), tripsinojenin N terminal bölgesinde yer alan küçük bir pepdittir ve hidrolizi ile tripsinojen aktive olmaktadır , pankreatik enzimler aktive olursa lokal inflamatuvar bir cevap oluşur ve pankreas kendini sindirmeye başlar. Bu inflamatuvar süreç, akut pankreatitin morbite ve mortalitesinden sorumlu çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanan, sistemik inflamatuvar cevap sendromuna kadar ilerleyebilir (11).

Diğer taraftan sitokinlerin tanımlanması ve rollerinin daha iyi anlaşılması akut pankreatit patogenezinde başka bir boyut getirmiştir. Deneysel çalışmalar akut

pankreatitte hasarın IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α gibi proinflamatuvar aracilar ve nötrofil, makrofaj, lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ile oluştuğunu göstermektedir (12). İnflamasyon bölgesine göç eden aktive makrofajlardan salınan TNF- α , IL-1 akut pankreatitte ilk sıra sitokinlerdir ve inflamasyonun şiddetini artırır. Nitekim deneysel akut pankreatit modellerinde yüksek TNF- α ve IL-1 seviyeleri tespit edilmiş ve IL-1 reseptör antagonistleri, IL-1 dönüştürücü enzim blokerleri veya TNF- α antagonistleri kullanılarak akut pankreatitin şiddetinin azaldığı gösterilmiştir (13). Hastalarda TNF- α ve IL-1 seviyeleri klinik ile uyumlu olmayabilir. Bu durum TNF- α 'nın karaciğerde klirensinin hızlı olmasına, çözünebilir TNF- α reseptörü, IL-1 reseptör antagonistleri gibi doğal üretilen düzenleyicilerin varlığına bağlı olabilir. Çözünebilir TNF- α reseptörleri bu etkisinin yanı sıra TNF- α 'ya bağlayarak yapısını sağlamlaştırır ve böylece pankreatitin lokal inflamatuvar etkilerini daha ilerilere taşıyarak sistemik inflamatuvar yanıt oluşmasını sağlar. IL-6'nın akut faz cevabının primer indükleyicisi olduğu bilinmektedir ve dolaşımdaki seviyeleri akut pankreatitin 24-48 saatleri arasında maksimuma ulaşır. IL-8 de göç eden makrofajlar, nötrofiller hatta endotel hücrelerinden salgılanır ve nötrofil kemotaksisi yanı sıra enzim salınmasını da uyararak doku yıkımına neden olur. Hem IL-6 hem IL-8 akut pankreatitte hastalığın seyri ve komplikasyonlardan sorumludur (13).

Akut pankreatit gelişme sürecinde ilk gözlenen değişiklikler, pankreasın interstisyel septumu boyunca yer alan yağ dokusunda nekroz ve az miktarda lökosit infiltrasyonu şeklindedir. Asiner hücreler genellikle sağlamdır. İnterstisyumda ödem ve hücre infiltrasyonu ile karakterize histopatolojik değişiklikler oluşur. Bu tablo ödematöz pankreatit olarak adlandırılır. Olguların %70-80'inde patoloji bu haliyle sınırlı kalma eğilimi gösterir. Olaya glandüler hücreler ve yağ dokusunun koagülasyon nekrozu eklenirse nekrotizan pankreatit tablosu gelişir. Nekroz pankreasın tümünü uniform olarak tutmayabilir. Nekrotik alanlar arasındaki sağlam bölgeler pankreasa benekli bir görünüm kazandırır. Damar duvarlarının aktive elastaz nedeniyle tahrip olması sonucu hemorajik pankreatit gelişir. Hemorajik dokuları disseke ederek cilt altına kadar ulaşabilir. Ölü dokular, pankreatik sıvı, kan ve yağ damlacıkları pankreas içinde veya kenarında birikerek psödokistlere neden

olur. Aktive olmuş pankreas enzimleri ve inflamatuvar hücrelerin peritona irritatif etkileri sonucu sıvı kolleksiyonu gelişebilir. Nekrotik materyal ve pankreas sıvısı içeren kolleksiyonların infekte olması sonucu pankreas apseleri gelişebilir. Pankreas apseleri, infekte psödokistler ve infekte nekroz ayrı histopatolojik durumları temsil ederler (8).

Akut pankreatite neden olan olay ne olursa olsun klinik tablo aynıdır. Akut pankreatitte patolojik lezyonlar iki gruba ayrılır (14).

1.1.2.1. Akut Ödematöz Pankreatit

Makroskopik olarak çevredeki mezenter ve omentumda beyazımsı gri renkli sert yağ nekrozu alanları görülebilir. Ancak yağ nekrozu fazla değildir ve mikroskopik düzeyde kalır. Genellikle karın içinde açık pembe renkli bir sıvı vardır. Mikroskopik olarak pankreas lobülleri buzlu cam görünümü almıştır ve içeri inflamatuvar hücrelerle, özellikle nötrofiller ile doludur. Asiner hücreler genellikle bozulmamıştır. Ultrastrüktürel incelemede asini hücrelerinin lümen kenarındaki mikrovillilerinin kaybolduğu, endoplazmik retikulum ve mitokondrilerinin bozulduğu görülür. Enzimleri depolayan zimojen granüllerin membranları sağlam olup büyüklük ve dansiteleri normaldir. Kapiller ve lenfatikler genişlemiş olabilir, ancak tromboz görülmez (8).

1.1.2.2. Akut Nekrotizan Pankreatit

Akut nekrotizan pankreatitte morfoloji pankreasa salınan aktif pankreas enzimlerinin etkisine direkt olarak bağlıdır. Makroskopik olarak gland şişmiş ve büyümüştür. Retroperitoneal alanda, duodenum, kolon ve mide gibi komşu organlarda belirgin ödem vardır. Karın üst bölümünde yaygın yağ nekrozları saptanır. Pankreatitin ağırlığına paralel olarak pankreas boşluğunda kirli kahverengimsiyah renkli bir sıvı bulunur. Ağır olgularda retroperitoneal bölgede kolon mezosu ve dalak pedikülünde kanamalar saptanır. Mikroskopik olarak pankreasın tümü nekroze olabileceği gibi, yer yer normal ve nekroze pankreas yanyana da görülebilir. Nekroz için sabit bir bulgu asini lobüllerini besleyen kapillerler, arterioller ve venüllerdeki tıkanmalardır. Nekroz alanlarının yanısıra mononükleer hücre infiltrasyonunun olduğu ödemli alanlar da görülür (8).

1.1.3. Klinik Bulgular

Bütün akut pankreatit olgularında ataklar genellikle ağır bir yemek sonrasında ani başlayan, şiddetli bir ağrı ile ortaya çıkmaktadır. Ağrı çoğunlukla epigastrik bölgede tariflense de, karında yaygın hissedilebilir ya da toraksın alt kesitlerinde de ifade edilebilir. Bele ya da sırta da vuran, "kuşak tarzında" diye adlandırılan, "bıçak saplanır" gibi ağrılar tariflenir ve hastaların bir kısmı ağrılarının öne doğru eğilmekle hafiflediğini söyleyebilir. Hemen daima, ağrı hissi bulantı ve kusma ataklarının öncesinde başlamıştır. Mide içeriği tamamen çıkartıldığında bile hastalarda sıklıkla öğürme devam eder ve ağrı çoğunlukla hafiflemez. Nekrotizan formdaki ağrılar diğer formlara kıyasla daha şiddetli olduğu görülmüştür. Kronik pankreatit olgularındaki akut pankreatit ataklarında da benzer klinik tablolarla karşılaşmaktadır (15).

Sürecin şiddetiyle de ilişkili olarak, hastalarda taşikardi, takipne, hipotansiyon ve ateş gibi infeksiyonun sistemik bulguları saptanmaktadır. Barsak sesleri çoğunlukla azalmıştır ya da kaybolmuştur. İstemli ya da istemsiz defans görülebilir. Seyrek bazı hallerde ciddi intraperitoneal sıvı varlığına ikincil abdominal distansiyon vardır. Erken dönemde bile özellikle sol tarafta plevral effüzyon saptanabilir.

Intravasküler kompartmandan sıvı kaçağı hastalığın şiddetiyle orantılı biçimde artar ve hayatı tehdit edecek boyutlara ulaşabilir. Sıvı kaybı büyük ölçüde retroperitoneal alanda sekestrasyona ikincildir. Böyle bir hastada hematokrit artar ve ciddi hemokonsantrasyon tablosu görülür. Çok ağır nekrotizan pankreatit olgularında retroperitoneal alanda kanama olabilir ve bu kan tüm yumuşak doku planları boyunca ilerleyerek göbek çevresinde (Cullen bulgusu) veya böğürlerde (Grey Turner bulgusu) mavi-mor renk değişikliği şeklinde kaydedilebilir. Aşırı sıvı kaçağına bağlı olarak hastaların hatırı sayılır bir oranı başvuru anında pre-renal azotemiye girmiş olmaktadır. Hiperglisemi, hipoalbuminemi ve hipokalsemi nadir olmayarak tabloda karşımıza çıkmaktadır. Bazı hastalarda tetani görülecek kadar ciddi hipokalsemi gelişebilir (15).

1.1.3.1. Görüntüleme Yöntemleri

Abdominal ultrasonografi, biliyer pankreatit olgularında safra taşlarının varlığını ve safra yollarındaki dilatasyonu göstermede ve pankreatitin genel olarak ayırıcı tanısında en etkin görüntüleme yöntemidir. Pankreasta ödem ve

peripankreatik sıvı koleksiyonları gibi patolojilerin de görüntülenmesine bazı olgularda olanak tanır. Fakat tüm olguların en az % 20'sinde barsak gazları nedeniyle optimal bir inceleme yapmak olası değildir.

Bilgisayarlı tomografi bugün pankreatit tanısında daha sık kullanılmaktadır. Minimal ödemle giden hafif formları nekrotizan ya da infekte pankreatit olgularından ayırt etme gücü yüksektir. Girişimsel radyoloji işlemleri için de daha etkin bir kılavuz rolü oynadığı yönünde yaygın bir kanaat gelişmiştir. Akut pankreatit için geliştirilmiş ve tamamen bilgisayarlı tomografi görüntülerinin kullanıldığı ya da bunların bir skalaya eklendiği sınıflama sistemleri mevcuttur (16).

1.1.4. Akut Pankreatitte Şiddetin Belirlenmesi

Akut pankreatitin şiddeti klinikte çok değişik düzeylerde görülebilmektedir. Bazı hastalarda kendi kendini sınırlayan, hafif şiddetli bir inflamatuvar süreç gelişirken bazılarında yoğun bakım desteği gerektirecek, ciddi ve tekrarlayan operasyonlara ihtiyaç duyulabilecek ve en sonunda önemli oranda mortaliteye neden olabilecek ağır / sistemik formlarla karşılaşmak mümkündür. Pankreatitin şiddeti multifaktöryel bir süreçte belirlenmektedir. Fakat bu faktörlerin hangisinin ne ölçüde sürece katkıda bulunduğunun belirlenmesi özellikle önemlidir; çünkü bunlara yönelik olarak yapılabilecek müdahalelerle seyri değiştirmek teorik olarak olası gözükmemektedir.

Pankreas dokusunun içerisinde sindirim zimojenlerinin aktivasyonunu takiben asiner hücrelerde gelişen hasarla pankreatit süreci başlar ve bazı transkripsiyon faktörleri de bu noktada aktive olur (örneğin nükleer faktör B). Söz konusu aktivasyonla proinflamatuvar sitokinlerin üretimi tetiklenir, asiner hücrelerde nekroz gelişir ve tablo sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ile birlikte uzak organ disfonksiyonuna (örneğin akciğer tutulumu ile akut respiratuvar distres sendromunun oluşması gibi) kadar uzanır. Bu aşamada akut pankreatitin şiddeti SIRS ölçüsüyle ve üretilen sitokinlerin ve reseptörlerinin etki profili (inflamatuvar hücre aktivasyonu / migrasyonu gibi) ile doğrudan ilişkilidir (17).

Akut pankreatitin nihai şiddetini ve akciğer hasarının derecesini belirleyen bu pro- ve anti- inflamatuvar maddelerin arasındaki denge halidir. İnflamatuvar yanıtı kısıtlayarak şiddeti azaltmaya yönelik deneysel çalışmalar yapılmıştır ve yapılmaktadır. Kritik bir nokta da pankreatitin en erken safhalarında tripsinojen ve

nükleer faktör B maddelerinin inhibisyonu olabilir. Kemirgen modellerinde deneysel başarı sağlanmışsa da klinik uygulamalar için durum belirsizliğini korumaktadır (18).

Hafif ödematöz formla ciddi nekrotizan form arasındaki ayrımın hastalık seyrinin erken bir döneminde yapılması çok büyük önem taşımaktadır. Bu sayede hastaya en uygun tedavi yaklaşımını önceden belirli oranda saptamak mümkündür ve bu yolla da genel morbidite, mortalite, hastanede yatış süreleri, toplam maliyet gibi parametreleri hastaların lehine düzeltmek olasıdır. Erken prognostik bulgular, serum belirteçleri ve bilgisayarlı tomografinin de aralarında yer aldığı çok sayıda prediktör bu amaçla klinik kullanıma sokulmuşlardır.

Klinik değerlendirmede yaygın kabul gören ve Atlanta kriterleri olarak da bilinen skorlamada pankreatitle birlikte ortaya çıkacak organ yetmezlikleri hastalığın şiddetiyle doğrudan ilişkilendirilmektedir. Pankreatit olguları üzerine yapılan klinik çalışmalarda bu kriterler çoğunlukla standart olarak alınmaktadır. 1992 yılında Atlanta Sempozyumu'nda belirlenmiş ve Bradley tarafından popülerize edilmiş bu kriterler aşağıda sunulmaktadır (19):

- Başvuru anında (ya da ilk 48 saat içerisinde) en az 3 puanlık Ranson skoru
- Hastalık süreci boyunca herhangi bir anda en az 8 puanlık APACHE-II skoru
- En az 1 organ yetmezliği
- En az 1 lokal komplikasyon varlığı

Organ yetmezliği tanımı şunları içerir:

- Şok (sistolik kan basıncı 90 mm/Hg'nin altında)
- Pulmoner yetmezlik (oda havası ile PaO₂ < 60mm/Hg)
- Böbrek yetmezliği (sıvı replasmanı sonrasında serum kreatinini > 2mg /dl)
- Gastrointestinal kanama (24 saat içerisinde tahmini en az 500 ml kan kaybı)
- Dissemine intravasküler koagülopati varlığı
- Ciddi hipokalsemi varlığı (< 7.5mg/dl)

Lokal komplikasyonlar şunlardır:

- Pankreatik nekroz
- Pankreatik abse
- Pankreasta psödokist varlığı

1.1.4.1. Erken Prognostik Bulgular

Ranson, 1974'te şiddetli pankreatit olgularının erken dönemde belirlenmesini sağlamak üzere bir grup prognostik bulgu tanımlamıştır. Toplam 11 adet olan bu objektif kriterlerin 5'i hastanın ilk başvuru anında ve geri kalan 6'sı da başvurudan 48 saat sonra ölçülmekte ve kaydedilmektedir. Morbidite ve mortalitenin mevcut bulguların sayısı ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. Eğer Ranson kriterlerinden pozitif bulunanlar 3'ten az ise beklenen mortalite pratik olarak sıfıra yakın kabul edilir. Üç ile beş kriterin pozitif olduğu olgu serilerinde mortalite oranları % 10 ile 20 arasında değişmektedir. Pozitif Ranson kriteri sayısı 7'nin üstüne çıktığında beklenen mortalite %50'nin üzerindedir. Prediktif değerle ilişkili çalışmalarda yaygın kabul gören eşik değer 3 puandır (20).

Birçok klinik araştırma obezitenin akut pankreatitli hastalarda hastalığın şiddetini, lokal komplikasyonları, uzak organ hasarını ve ölüm oranını artırdığını göstermiştir (21). Obezitenin hangi mekanizmalarla hastalık şiddetini artırdığı açık değildir. Obezite ile birlikteliği ispatlanmış olan kardiyovasküler hastalıklar, tip2 diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı ve metabolik sendromda kronik inflamatuvar bir yanıt mevcuttur. Bu kronik inflamatuvar yanıt, dolaşımda artan leptin, TNF- α , IL-6, IL-10, IL-15 ve CRP seviyeleri ile karakterizedir (22, 23). Obezite ile birlikte artmış immunolojik aktivitenin bir diğer mekanizması ise lokal komplikasyonlarla ilişkilidir. Obezitede artan peripankreatik yağ dokusu, lokal parankimal ve yağ nekrozuyla birlikte adipokin salınımını arttırmaktadır (24).

1.2. Obezite

1.2.1. Obezitenin Tanımı

Obezite; enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki, kronik uygunsuzluklar sonucu fazla enerjinin, adipoz dokuda trigliserid (TG) formunda ve vücut fonksiyonu için gerekenden fazla yağ olarak depolanmasıyla oluşur (1). Pratik olarak obezite, vücut yağ oranının ortalama olarak erkekte % 25, kadında ise % 35'in üzerine çıkması ile tanımlanır (25).

Obezitenin tanımı WHO tarafından; 'Sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal ve aşırı miktarda yağ birikmesidir' şeklinde yapılmıştır (26, 27). Bu tanım, obeziteyi hem sağlık hem de vücut yağ miktarı ile ilişkilendirmektedir. Sıklıkla artmış vücut ağırlığı ile eşdeğer olarak görülse de, bu her zaman doğru değildir. Örneğin

zayıf fakat kaslı bireylerde yağ dokusu artışı olmadan standartların üzerinde vücut ağırlığı gözlenebilir (28).

1.2.2. Obezitenin Sınıflandırılması

Vücut kitle indeksi (VKİ), obezitenin klinik olarak ölçümünde en çok kullanılan yöntemdir. 1997'de WHO tarafından fazla kilo ve obezitenin belirlenmesinde, VKİ hesaplanması standart olarak önerilmiştir (29).

1.2.2.1. İdeal Vücut Ağırlığı

Hekimler, hayat sigorta şirketleri ve beslenme uzmanları yaşa, cinse, vücut yapısına göre değişmek üzere, her boy uzunluğu için en uzun ömür beklentisine göre hazırlanmış ideal vücut ağırlığını gösteren tablolar geliştirmiştir. VKİ'den önce sık olarak kullanılan boya göre ideal vücut ağırlığı “İdeal ağırlık= [boy-100]-[(boy-150)/4]” formülü ile hesaplanır. Bu formülde çıkan boya göre kilonun % 20 fazlası obezite olarak kabul edilir (30).

1.2.2.2. Bel Çevresi

Obezite ile mücadelenin yaygınlaştığı son yıllarda kolaylığı ve bel/kalça oranı ile olan yüksek korelasyonu nedeniyle bel çevresinin tek başına ölçülmesi ile risk belirlenmesi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İliak kristaların üst seviyesinden yere paralel olarak mezro ile karın çevresi ölçümü hem çok kolay, hem de visseral yağ dağılımını iyi yansıtan bir methoddur (31). Diğer antropometrik ölçümlerden farklı bel çevresi total yağ miktarından daha çok, vücut yağ dağılımı ve yağ toplanma biçimi ile ilgili bilgiler vermektedir. Bel çevresi, vücut ağırlığının aksine, boy uzunluğu ve yaştan fazla etkilenmemektedir (32). Bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm ve kadınlarda ≥ 80 cm risk artışı ve bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm koroner kalp hastalığı ve metabolik komplikasyonlar için önemli risk artışı göstermektedir (33).

1.2.3. Obezite ve İnflamasyon

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, metabolizma ile bağışıklık sistemi arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiş ve obezitenin kronik, düşük düzeyde bir inflamasyona neden olduğu bildirilmiştir (34). Obezite, kronik inflamasyon arasındaki bağlantı ise ilk olarak obezite modellerinde yapılan çalışmalarda, adipoz dokudan bol miktarda tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) salındığının bulunmasıyla saptanmıştır (35). Daha sonra hayvan modellerinde ve insanda yapılan çalışmalarda, adipoz dokuda yüksek

miktarda TNF- α üretiminin obezitenin önemli bir bileşeni olduğu ve insülin direnci doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (36). TNF- α , proinflatuar bir sitokindir ve farklı sinyal iletim kaskadlarını uyarabilir. Obezite modellerinde TNF- α ya da reseptörü olmadığında, insülin duyarlılığında ve glukoz homeostazında iyileşme gözlenmiştir. Obez insanlarda TNF- α 'nın sadece adipoz dokuda değil kas dokusunda da fazla miktarda yapıldığı ve ekzojen olarak verildiğinde insülin direncine neden olduğu bildirilmiştir (35). Obezitede inflammatuar yolların aktive olması ve inflamasyonun gelişimiyle ilgili olarak endoplazmik retikulum (ER) stresinin rolü olduğu gösterilmiştir (37). ER stresi metabolik sinyallerin, stres sinyallerine ve inflammatuar cevaba dönüşmesine yol açmaktadır. Hotamışlıgil ve ark. (62) obezitenin, hücre içinde lipid birikimi ve büyüme, enerji akışında bozulma, dokuda genişleme ve yapı bozukluğuna neden olarak ER stresi meydana getirdiğini göstermiştir. ER stresi C-Jun N-terminal kinaz (JNK) gibi inflammatuar kinazların aktivasyonuna neden olarak, insülin sinyal iletiminde bozukluğa neden olmaktadır.

1.2.4. Adipositokinler

Yağ hücresi ve dokusu; pasif enerji deposu ve aktif metabolik endokrin olarak görev yapar. Yağ hücresine hormonlar ve sitokinler aracılığı ile endokrin, parakrin ve otokrin sinyaller gelir. Yağ hücresi membranında ve sitoplazmasında çeşitli hormon ve sitokinlere ait reseptörler bulunur. Özellikle beyaz yağ dokusu geniş ölçüde protein sinyallerini ve adipositokin adı verilen leptin, adiponektin, resistin, grelin, apelin gibi faktörleri salgılayan en önemli organdır. Bütün bu adipositokinler inflamasyon, inflammatuar yanıt ve insülin direnci, metabolik sendrom gibi bazı metabolik ve otoimmün hastalıklarla ilgilidir.

1.2.4.1. Leptin

1994 yılında keşfedilen leptin, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Molekül ağırlığı 16 kDA'dur ve vücutta birçok alanda fonksiyon gördüğü tespit edilmiştir. İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geni'nde kodlanmıştır. İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir (38).

Dolaşımdaki leptin konsantrasyonu VKİ ve vücut total yağ oranı ile sıkı ilişkilidir. Kan dolaşımındaki leptinin ana üretim ve salgılanma kaynağı beyaz yağ

dokusu olmakla beraber bir miktar gastrik mukoza, kemik iliği, iskelet kası, hipofiz, hipotalamus ve plasenta tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (39).

1.2.4.2. Leptin Sekresyonunun Regülasyonu

İnsülin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken, tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler (38).

1.2.4.3. Leptinin Fonksiyonları

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif "feedback" etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir (32).

1.2.4.4. Leptinin Etki Mekanizması

Leptin hormonunun yağ dokusundan sekresyonunu dolaşımdaki hormon düzeyi belirler. Bu hormon primer olarak hipotalamik reseptörleri üzerinden gıda alımını azaltır ve metabolik hızı artırır. Leptin büyük oranda beyaz yağ dokusundan salgılanan, besin alımını azaltan ve enerji harcanmasını arttıran bir hormondur (40).

Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur . Serebrospinal sıvıdaki leptin konsantrasyonu plazma leptin konsantrasyonuna göre vücut kitle indeksi (VKİ) ile uyumludur. Obezlerde zayıf bireylere oranla serebrospinal sıvıdaki leptin düzeyi kilo ile orantılı olarak % 30 daha fazladır. Serum leptin seviyesi yağ kitlesinin artmasıyla artar. Leptin üretimi subkutan yağ deposunda, visseral yağ dokusundan daha fazladır (41).

Leptin'in ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin arkuat nükleus'dan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (41).

1.2.5. Leptin ve Obezite

Leptin eksikliğinin obezite ile sonuçlandığı günümüzde artık oldukça iyi bilinen ve kabul edilmiş bir gerçektir. Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verimi ile tekrar azalır. Leptin antiobezite etkisini başlıca enerji alımını azaltarak ve enerji harcanımını artırarak (sempatik sinir sistemi aktivasyonu, termogenezis, artmış oksijen tüketimi) göstermektedir (41).

İnsanlarda açlık serum insülin düzeyi ile serum leptini arasında korelasyon mevcuttur ve hiperleptinemi ile insülin direnci arasında pozitif ilişki gösterilmiştir.

Obez insanlarda hiperinsülinemi veya insüline karşı direnç gelişmesi durumunda leptin düzeyindeki artış; gıda alımı azalınca veya kilo verilince düşmektedir (42)

1.3. Adiponektin

Adiponektin; apM1 (adipose most abundant gene transcript 1) geninin ürünü, bir adipositokindir. Kollojen benzeri olan adiponektin sadece beyaz yağ dokudan adiposit diferansiyasyonu boyunca sentezlenir (43).

Adiponektin insanlarda ve hayvanlarda insüline duyarlı dokular üzerinden glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Obezitenin genetik yatkınlıkla ve diyetle oluşan deneysel modellerinde (44) ayrıca insanlarda yüksek kalorili diyet ile gelişen obezite formlarında (44) adiponektinin plazmada azalmış seviyeleri gösterilmiştir. İnsanlarda, plazma adiponektin seviyesi insülin rezistansı durumlarında (tip 2 diyabet gibi) anlamlı miktarda daha düşüktür (45) ve insülin duyarlaştırıcı thiazolidin (TZD) tedavisi ile plazma seviyesi arttırılabilmektedir (46). Plazma adiponektin seviyesi koroner arter hastalığı (KAH) olan diyabetiklerde, KAH olmayan diyabetiklerden daha düşüktür (47). İnsan aort endotel hücrelerinde yapılan çalışmalarda vasküler inflamatuvar cevabı düzenleyen adhezyon moleküllerinde adiponektinin doz bağımlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (48).

1.3.1. İnsülin ve glukoz üzerine etkileri ve insülin rezistansı ile ilişkisi

Adiponektin ve sistemik insülin duyarlılığı arasında güçlü bir korelasyon vardır (49). Deneysel adiponektin uygulanması, iskelet kasında insülin reseptörleri ile uyarılan tirozin fosforilasyonunu artırır ve bu durum artmış insülin duyarlılığı ile bağlantılıdır (50).

İnsülin direnci; hiperinsülinemi ile birlikte bulunmaktadır ve hiperinsülineminin, sempatik sinir sistemi aktivitesini artırdığı ortaya konulmuştur (51). Fasshauer ve ark. (52) *in vitro* 3T3-L1 adipositlerinin P adrenerjik agonist olan isoprotorenol tedavisiyle adiponektin mRNA seviyesinde % 75 düşüş bulmuşlardır. İsoptorenolün bu inhibitör etkisi P adrenerjik antagonist propranolol ve *protein kinaz A* (PKA) inhibitör olan *H-89* ile hemen tamamen hücrelerin tedavi öncesi durumuna dönmüştür.

İnsülin adiponektin serum düzeylerini azaltırken, adiponektin insülin düzeylerini etkilemeden postreseptör kaskad üzerinden etkilerini artırmakta ve insülin direncini geriletmektedir (49).

Ayrıca adiponektin *heparin bağlayan büyüme faktörüne benzeyen büyüme faktörü* tarafından indüklenen hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu azalttığı ortaya konulmuştur (53). Adiponektin cAMP bağımlı yolak ile inflamatuvar cevapta rol alan transkripsiyon faktörü olan *nükleer faktör* κ -B'nin (NF- κ B) sinyalini düzenlemektedir (54). NF- κ B ise TNF- α başta olmak üzere birçok proinflamatuvarsitokinini üretimini artırmaktadır.

1.3.2. Obezite ve Adiponektin

Obezitede diğer adipositokinlerin seviyeleri obeziteyle orantılı olarak artmıştır (55). Buna karşın; adiponektin sadece adipoz dokudan sekrete edildiği halde, diğer çoğu adipositokinlerin tersine, paradoksal biçimde obez bireylerde zayıf kontrollerinden daha düşük seviyedir (50).

İnsülin direnci, dislipidemi ve ateroskleroz ile daha yakın ilişkili olan visseral obezitede adiponektin seviyesi düşük iken visseral yağ dokusu artışı izlenmeyen obezitede adiponektin seviyesi normaldir (56).

1.4. Rezistin

Rezistin, 2001 yılında bulunmuş olan esas olarak yağ dokusu ayrıca immün ve epitelyal hücreler tarafından da sentezlenen ve salgılanan sisteinden zengin bir proteindir. Rezistin ismi, proteinin insülin direncine yol açması nedeniyle verilmiştir.

Vücutta yağ dokusunda artış olmasına paralel rezistin düzeyinde artış olur. Obezite özellikle santral obezite serum rezistin düzeyinde artışa yol açan en önemli unsurdur (57). Obezite dışında rezistin ekspresyonunu etkileyen çeşitli faktörler vardır; yüksek glukoz konsantrasyonu, insülin, androjen, kortikosteroid ve büyüme hormonu rezistin ekspresyonunu arttırırken, TNF- α , serbest yağ asitleri ve PPAR- γ aktivasyonu ise rezistin ekspresyonunu azaltır (58). Rezistin düzeyi ayrıca interlökinler ve mikrobiyal antijenler tarafından arttırılır.

Rezistinin en önemli etkisi insülin direncine yol açmasıdır. Obezitede görülen insülin direncindeki artıştan kısmen de olsa rezistin düzeyinde artış sorumlu tutulmaktadır (59).

Yapılan çeşitli çalışmalarda rezistinin inflamatuvar yanıtta katkısı olduğu bulunmuştur. Rezistinin birçok proinflamatuvar sitokininin (IL-1, IL-6, IL-12 ve TNF- α)

NF-κB aracılığıyla ekspresyonunu arttıracak şekilde transkripsiyonel olaylara neden olduğu gösterilmiştir (60). Ayrıca lökosit kemotaksisinde etkili olan ICAM1, VCAM1 ve CCL2 artışına yol açtığı da gösterilmiştir (61). Rezistin belirtilen mekanizmalar ile inflamasyon ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi açıklayabilir.

Peripankreatik nekroz akut pankreatitte şiddeti belirleyen faktörlerdendir. Yapılan bir çalışmada; pankres etrafındaki yağ dokusundan salınan adipositokinlerin akut pankreatitte şiddet ve prognoz tayininde kullanılabilirliği araştırılmış rezistin düzeylerinin peripankreatik nekroz ve akut pankreatit şiddetini belirlemede kullanılacak bir belirteç olduğu sonucuna ulaşılmıştır (62).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Katılımcıların Belirlenmesi

Bu çalışmaya Elazığ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra; Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde takip edilen akut pankreatit tanısı alan, 26-85 yaşları arasında olan 45 hasta ile 40 sağlıklı gönüllü alındı.

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda serum analizlerini etkileyebilecek diyet uygulaması ve ilaç kullanımının olmamasına dikkat edildi. Enfeksiyon, malign hastalık, tiroid disfonksiyonu gibi sistemik hastalıkları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınmış olan tüm katılımcıların anamnezleri alınarak, adı soyadı yaşı ve cinsiyeti kaydedildi, fizik muayeneleri yapıldı.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan katılımcıların benzer cinsiyet ve VKİ değerlerine sahip olması tercih edildi. Vücut kitle indeksi (VKİ)=kg/m² formülü ile hesaplandı.

Bel çevresi ölçümü; kosta alt kenarı ile spina iliaka arasındaki en dar çapın olduğu hat baz alınarak oda giysileri içinde, aç karnına, ayakta ve normal bir ekspiryum yaptırdıktan sonra mezura ile ölçüldü.

Akut pankreatit grubu hastaların hastalık şiddeti Ranson kriterlerine ve Atlanta kriterlerine göre belirlendi.

2.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Laboratuvar Analizleri

Kan örnekleri, 8-12 saatlik açlığı izleyen, sabah 08⁰⁰-9⁰⁰ saatleri arasında alındı. Tam kan sayımı, AKŞ, lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri rutin laboratuvar metodlarıyla aynı gün çalışıldı. Ek olarak adiponektin, resistin, TNFalfa ve leptin analizleri için 3 ml kan alındı ve 3000 rpm'de 10 dk çevrilerek serum örnekleri elde edildi. Ayrılan serumlar, çalışılacağı güne kadar -20 °C'de saklandı.

Akut pankreatit grubundaki hastalardan tedavilerine başladıktan sonra klinik olarak düzelmeye başlanan 4.günde adipositokinin düzeyleri için tekrar kan alındı 3000 rpm 'de çevrilerek elde edilen serum örnekleri -20 °C'de saklandı.

Serum leptin (DRG® Leptin (Sandwich) ELISA (EIA-2395) IVD RUO in the USA, adiponektin (BOSTER Adiponctin (Human) ELISA KIT EK0595 Germany, TNF α Human) ELISA Kit EK0525 BOSTER Germany ve rezistin (Human Resistin Platinum) ELISA BMS2040 USA.

ELISA yöntemi ile ELX 800 ELISA okuyucusunda kit içeriklerine uygun olarak çalışıldı.

İnsülin direnci, *Homeostasis model assesment for insulin resistance* (HOMA-IR) [(açlık insülin (μ u/ml) x açlık glikozu (mmol/L))/22,5] formülü ile belirlendi (63).

2.3. İstatistiksel Analizler

Elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 10.0, Chicago, IL, USA) programına yüklendi. Çalışmada, sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Sayısal değerler One-way ANOVA, sayısal olmayan değerler chi-square testleri ile karşılaştırıldı.

3. BULGULAR

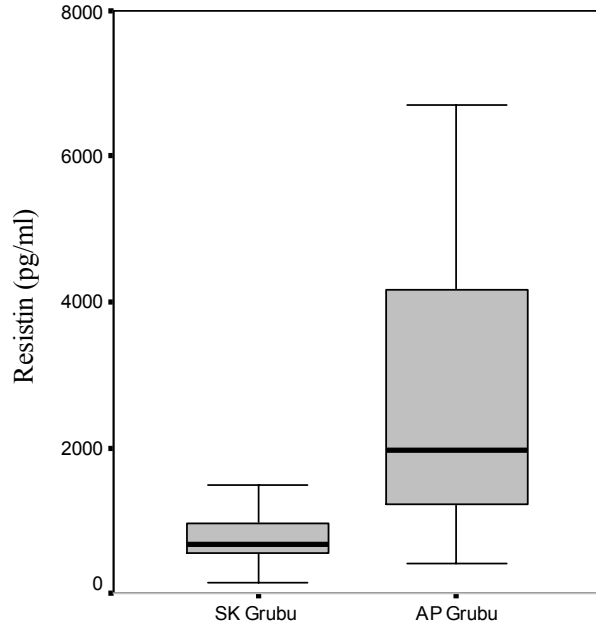
Bu çalışmaya klinik değerlendirmeler ve laboratuvar tetkikleri sonucu akut pankreatit tanısı alan 45 hasta (18 erkek, 27 kadın) ve 40 sağlıklı birey (15 erkek, 25 kadın) alındı. Akut pankreatit (AP) grubunda 29 bireyde safra yollarına ait patoloji saptandı (%65). Diğer hastalarda etiyolojik neden saptanmayınca idiyopatik olarak değerlendirildi. Safra yolu patolojisi olan hastaların 19 'u kadın (%65) 10 'u erkekti (%35). Hastaların yaşları 26 ile 85 arasında değişmekteydi. AP grubunun yaş ortalaması 60 kontrol grubunun 43 olarak saptandı. Çalışmamız planlanırken AP grubu ve kontrol grubunun yaşlarının birbirine yakın olması hedeflenmişti fakat AP'li hastalarımızın ileri yaşlı olması ve bu yaşlarda kronik, sistemik hastalığı olmayan sağlıklı kontrol grubu bulma sıkıntısı kontrol grubu yaş ortalamasını düşük çıkmasına neden oldu. Kontrol grubu ve akut panreatit grubuna ait yaş, bel çevresi, vücut kitle indeksi, HOMA-IR, adiponektin, leptin, resistin ve TNF- α değerleri tablo 1'de gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubuna ait antropometrik ve biyokimyasal parametreler.

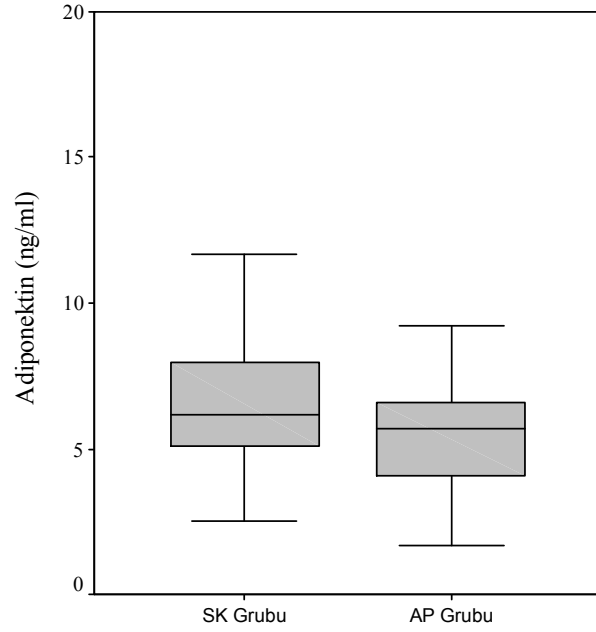
	Kontrol grubu	AP Grubu	p değeri
Yaş	43,2 \pm 18,49	59,9 \pm 17,52	p<0,05
VKİ	25,98 \pm 5,69	28,62 \pm 4,01	p<0,05
Bel çevresi	95,00 \pm 4,23	102,18 \pm 11,69	p<0,05
Adiponektin	6,91 \pm 2,83	6,07 \pm 3,57	p>0,05
Leptin	13,87 \pm 12,97	10,97 \pm 10,46	p>0,05
Rezistin	797,15 \pm 441,19	2587,77 \pm 1741,63	p<0,001
TNF- α	16,38 \pm 9,98	18,10 \pm 4,92	p>0,05
HOMA-IR	1,78 \pm 2,44	2,50 \pm 3,27	p>0,05

Değerler aritmetik ortalama \pm SD olarak alınmış olup, p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Kontrol grubu ile akut pankreatit grupları arasında yaş, VKİ, bel çevresi ve resistin değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı, diğer parametrelerde istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Resistin değerleri AP grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0,001) (Şekil 1). Adiponektin düzeyi AP grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 2).

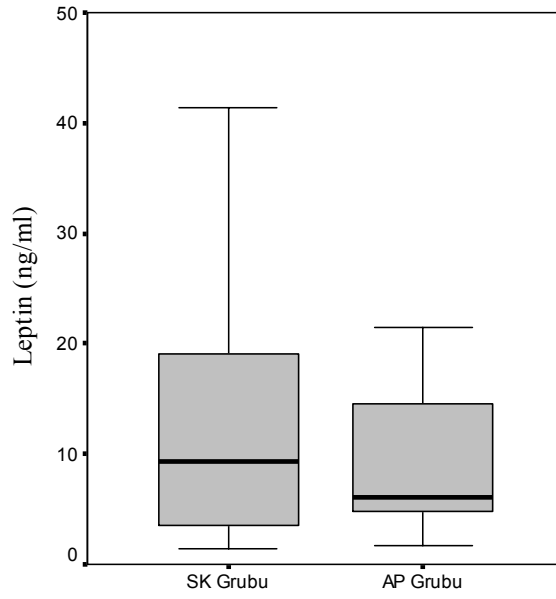


Şekil 1. Akut pankreatit ve kontrol gruplarındaki resistin düzeyleri ($p < 0.05$)

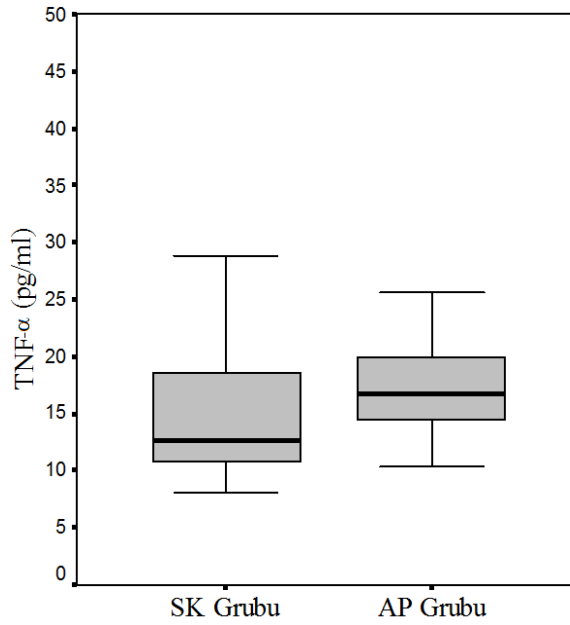


Şekil 2. Akut pankreatit ve kontrol gruplarındaki adiponektin düzeyleri ($p > 0.05$)

Akut pankreatit grubunda kontrol grubuna göre daha düşük leptin düzeyleri saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Şekil 3). TNF- α düzeylerinde ise akut pankreatit grubunda daha yüksek değerler elde edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 4).



Şekil 3. Akut pankreatit ve kontrol gruplarındaki leptin düzeyleri ($p>0.05$)



Şekil 4. Akut pankreatit ve kontrol gruplarındaki TNF- α düzeyleri ($p>0.05$)

Tablo 2' de akut pankreatit hastalarında adiponektin, resistin, leptin, TNF- α , VKİ, bel çevresi ve HOMA ile Ranson kriterleri arasındaki ilişki özetlenmiştir. VKİ ile bel çevresi, HOMA ve leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Adiponektin, leptin, TNF- α ve resistin düzeyleri ile Ranson kriterleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 2. Akut pankreatit hastalarında adiponektin, leptin, resistin, TNF- α , bel çevresi ve HOMA-IR arasındaki ilişki

	Adiponektin	Leptin	Resistin	TNF	VKİ	Bel çevresi	HOMA	Ranson
Adiponektin	-	r=-0,94	r=0,08	r=-0,72	r=0,06	r=-0,20	r=-0,30	r=-0,28
Leptin	r=-0,94	-	r=-0,31	r=-0,73	r=0,33*	r=0,20	r=-0,15	r=-0,27
Resistin	r=0,08	r=-0,31	-	r=-0,03	r=-0,14	r=-0,10	r=0,08	r=0,13
TNF- α	r=-0,07	r=-0,07	r=-0,33	-	r=-0,20	r=-0,09	r=0,50	r=-0,60
VKİ	r=0,06	r=0,33*	r=-0,14	r=-0,02	-	r=0,74**	r=0,42**	r=0,19
Bel çevresi	r=-0,02	r=0,20	r=-0,10	r=-0,09	r=0,74**	-	r=0,43**	r=0,23
HOMA	r=-0,03	r=-0,15	r=0,08	r=0,05	r=0,42**	r=0,43**	-	r=0,15
Ranson	r=-0,28	r=-0,02	r=0,13	r=-0,06	r=0,01	r=0,23	r=0,15	-

* $p<0.05$ düzeyinde anlamlı korelasyon, ** $p<0.01$ düzeyinde anlamlı korelasyon

Akut pankreatit grubundaki hastaların 1. ve 4. günlerdeki adiponektin, leptin, resistin ve TNF- α değerleri tablo 3’de özetlenmiştir. Leptin değerlerinde 1. ve 4. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Resistin değerlerinde ise, yine 1. ve 4. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Adiponektin değerleri 4. günde 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). 4. günde TNF- α değerlerinde ise 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 3. Akut pankreatit hastalarının 1. ve 4. günlerdeki adipositokin ve TNF değerleri

	1.gün	4.gün	P değeri
Adiponektin	6.07 \pm 3.57	8.75 \pm 4.18	$p<0.001$
Leptin	10.97 \pm 10.46	9.14 \pm 10	$p>0.05$
Resistin	2587. \pm 1741.63	2622.91 \pm 1761.59	$p>0.05$
TNF- α	18.10 \pm 4.92	11.03 \pm 5.74	$p<0.001$

Tablo 4. Akut pankreatit hastalarında adiponektin, leptin, resistin, TNF- α , Yaş ve VKİ ile Atlanta skorunun karşılaştırılması

	Atlanta - A	Atlanta - B	P
Adiponektin	6.16 \pm 3.93	5.77 \pm 1.99	p>0,05
Leptin	10.52 \pm	12.55 \pm	p>0,05
Resistin	2526.37 \pm	2802.70 \pm	p>0,05
TNF- α	18.16 \pm	17.91 \pm	p>0,05
Yaş	62.49 \pm	54.60 \pm	p>0,05
VKİ	28.14 \pm	30.30 \pm	p>0,05

Karşılaştırmalar parametrik ve non parametrik değerlere göre Student t testi veya Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir

Akut pankreatitli hastalarda Atlanta skoruna göre yapılan şiddet değerlendirmesi sonucunda; hastalık şiddeti ile resistin, adiponektin, TNF- α ,leptin düzeyleri arasında korelasyon olmamakla birlikte resistin ve leptin düzeyleri Atlanta B grubunda daha yüksek saptandı. Adiponektin düzeyleri Atlanta B grubunda daha düşük bulundu,VKİ Atlanta B grubunda daha yüksek saptandı.

4. TARTIŞMA

Akut pankreatit; pankreasın iltihabi ve enzimatik nekrozu sonucu oluşan hafif kendini sınırlayan pankreatik inflamasyondan, yaşamı ileri derecede tehdit eden sistemik bulgulara kadar değişen tablolar ile karşımıza çıkan bir hastalıktır (8).

Safra taşı ve alkolizm toplam olguların % 80'inden sorumludur. Olguların % 10-20'sinde ise belirgin bir neden olmaksızın ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların % 65'inde safra yollarına ait patoloji saptandı ve bu hastaların % 65'i kadındı. Hastalarımızın vücut kitle indeksi ve bel çevresi ölçümleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıktı. Yapılan bir çalışmada obezitenin Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi safra kesesi taşı ve safra yolları hastalıklarının insidansını artırdığını göstermiştir (64). Birçok epidemiyolojik çalışmada vücut kitle indeksi ile safra kesesi taş hastalığı riski arasında pozitif birliktelik saptanmış olup bu risk kadınlarda daha belirgindir (65). Burda yağ dokusu dağılımının önemli olabileceği vurgulanmıştır zira abdominal obezitenin safra kesesi hastalıkları ile arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (66). Hastalarımızın çoğunun VKİ ölçülerine göre kilolu olması, safra yollarına ait patolojiye sahip olmaları ve kadın cinsiyet olmaları bu çalışmalarını desteklemektedir. Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ile obezite arasında yüksek bir korelasyon vardır ve bu vücut ağırlığı ile birlikte artar (67-69). HOMA-IR yöntemi ile değerlendirdiğimiz insülin direnci, istatistiksel olarak fark olmamasına rağmen hastalarımızda kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Çalışmamızda HOMA-IR değeri ortalaması 2.5 olarak saptandı. Bu değer insülin direnci lehine değerlendirilmektedir (63). Hastalarımızın VKİ, bel çevresi ve HOMA-IR değerleri ile hastalığın şiddeti arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Akut pankreatit etiyolojisinde diğer bir faktör olan alkol kullanımı hastalarımızda saptanmadı. Bu sonuç bölgemizde alkol kullanımının yaygın olmayışı ve sosyokültürel nedenler ile açıklanabilir.

Çalışmamıza başlarken düşük düzeyde kronik bir inflamasyonun olduğu obezite ile obezitede artmış olan yağ dokusundan salınan adipositokininlerin; yine inflamatuvar bir durum olan AP'de ne düzeyde oldukları ve hastalık şiddeti ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştı.

Deneysel çalışmalar akut pankreatitte hasarın IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α gibi proinflamatuvar araçlar ve nötrofil, makrofaj, lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ile oluştuğunu göstermektedir (12). İnflamasyon bölgesine göç eden aktive makrofajlardan salınan TNF- α , IL-1 akut pankreatitte ilk sıra sitokinlerdir ve inflamasyonun şiddetini artırır. Nitekim deneysel akut pankreatit modellerinde yüksek TNF- α ve IL-1 seviyeleri tespit edilmiş ve IL-1 reseptör antagonistleri, IL-1 dönüştürücü enzim blokerleri veya TNF- α antagonistleri kullanılarak akut pankreatitin şiddetinin azaldığı gösterilmiştir (13). Bizim çalışmamızda akut pankreatit grubunda TNF- α değerleri kontrol grubuna göre yüksek çıkmasına rağmen istatistiksel olarak fark saptanmadı. Fakat akut pankreatit grubunda 4. gün TNF- α değerlerinde 1. güne oranla istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı. Bu durum hastaların kliniğinin rahatladığı 4. günde inflamasyonun da azaldığının bir göstergesi olarak değerlendirildi.

Dolaşımdaki leptin konsantrasyonu VKİ ve vücut total yağ oranı ile sıkı ilişkilidir (39). Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif feedback etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir. Obezitede leptin düzeyleri artmış adiponektin düzeyleri ise azalmıştır (59). Deneysel olarak akut nekrotizan pankreatit, akut ödematöz pankreatit geliştirilmiş ratlarda serum leptin, ghrelin, TNF- α , IL-1 düzeylerinin kontrol grubu ratlarla karşılaştırılmıştır. Çalışmada leptin düzeylerinin 12. saatte her iki grupta da yükselmeye başladığı 48. saatte kontrol grubu seviyesine indiği leptin düzeylerindeki yüksekliğin akut nekrotizan pankreatit grubunda daha belirgin olduğu saptanmıştır. TNF- α ve IL-1 düzeylerinin ise ilk 24 saatte pik yaptığı ve 48. saatte kontrol grubu seviyesine indiği saptanmış ve TNF- α ve IL-1 akut pankreatitte ilk 24 saatte prognostik faktör olarak kullanılabilmesi önerilmiştir (70). Yapılan başka bir çalışmada ise ciddi seyirli AP'li hastalar ile hafif seyirli AP'li hastalar; yaş, cinsiyet, VKİ ve etiyolojik faktör yönünden eşleştirilip plazma leptin ve adiponektin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Hastalardan başvuru anında ve takiplerinin 2. ve 4. günlerinde alınan kan örneklerinde plazma leptin ve adiponektin düzeyleri ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki saptanmamıştır (71). Bizim çalışmamızda kontrol grubu ve AP'li hasta grubu arasında leptin düzeyleri için istatistiksel olarak fark saptanmadı. Adiponektin düzeylerinde ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark

olmamasına rağmen AP grubunda 4.gün düzeyleri 1.güne oranla anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu durum adiponektinin antiinflamatuvar etkisini doğrulamaktadır. Ayrıca TNF- α ve IL-1 baskılama etkisi olan adiponektinin bu etkisi, AP grubunda TNF- α düzeylerinin 4.günde olan düşüşü ile uyumludur. Yapılan bir çalışmada, deneysel olarak akut pankreatit oluşturulan obez farelerde, normalde düşük bulunan adiponektin düzeyleri artırılmış ancak adiponektin artışının pankreatitin ciddiyetini zayıflatıcı etkisi olmadığı saptanmıştır (72). Resistin ve leptin düzeylerinin çalışıldığı ciddi seyirli AP'li hastalarda yapılan bir çalışmada leptin ve resistin düzeyleri önemli derece yüksek saptanmış ve resistin düzeylerinin AP'li hastalarda başvuru anında hastalığın seyrinin ciddiyetinin tahmini için kullanılabileceği önerilmiştir (73). Bizim çalışmamızda da resistin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Her ne kadar resistin düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında birliktelik saptanmasa da 1.ve 4. günlerde kontrol grubuna göre yüksek saptanması dikkate değerdir. Akut pankreatitli hastalarda serum resistin düzeylerinin tanı koymada kullanılabilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada AP'li hastalarda serum resistin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış ve bu amaçla kullanılmasının uygun olacağı bildirilmiştir (74). Alkole bağlı AP'li hastalarda yapılan bir çalışmada serum resistin ve visfatin düzeyleri araştırılmış ve hastaların hastaneye başvurdıklarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, takiplerinin 3. gününde bu yükseklik devam etmiş ve 5. gün ölçümlerinde azalmaya başladığı görülmüştür ve bu verilerle serum resistin ve visfatin düzeylerinin hastalığın takibinde ve prognozunu belirlemede uygun olacağı bildirilmiştir (75). Bizim çalışmamızda da resistin düzeyleri hastaların başvuru anında ve takiplerinin 4. gününde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda adipositokinlerin akut pankreatit şiddeti ile ilişkisini saptamadık. Bunda hastaların ardışık olarak çalışmaya dahil edilmesi hasta seçimi yapılmamış olmasının etkisi olabilir. Safra yolları patolojilerinin ve safrakesesi taşı hastalığının akut pankreatitle, kadın cinsiyetle ve obezite ile birlikteliğini saptadık. Akut pankreatitli hastalarımızın VKİ, bel çevresi, HOMA-IR ölçümü ile kontrol grubu hastalarımıza göre obez olduklarını ve insülin direnci olduğunu saptadık. Resistin düzeylerinin hastalarımızda kontrol grubuna göre yüksek

seyretmesinin hastalık şiddeti ile ilişkisini istatistiksel olarak gösterememek de Atlanta B grubunda Atlanta A grubuna göre yüksek saptanmasını önemsedik ve bu konuda yapılacak başka çalışmalarla desteklenmesi gerektiği sonucuna vardık.

5. KAYNAKLAR

1. Howard JM. Pancreatitis. Multiple Disease with Multiple causes and Varying Naturel Histories a progress report Based on a klinikal review. Suurgical of the pancreas. J W Howard 1987: 171-228.
2. De Waele B, Vanmierlo B, Van Nieuwenhove Y, Delvaux G. Impact of body overweight and class I, II and III obesity on the outcome of acute biliary pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32: 343-345.
3. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3: 705-713.
4. Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* 2006; 131: 934-945.
5. Mehta S, Farmer JA. Obesity and inflammation: a new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9: 134-138.
6. Furuhashi M, Fucho R, Gorgun CZ, Tuncman G, Cao H, Hotamisligil GS. Adipocyte/macrophage fatty acid-binding proteins contribute to metabolic deterioration through actions in both macrophages and adipocytes in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 2640-2650.
7. Işıluy N, Dilek O. Adipokinler. Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara: Güncel gastroenteroloji 2008: 13/2-14.
8. Stanly L.Robins, Ramzi S.Cotran, Vinay Kumar, Robbins Basic. *Pathology* 2003; 7: 635-657.
9. Kloppel G, Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. *Pancreas* 1993; 8: 659-670.
10. Charles J,Yeo T. Daniel D, Andrew SK, John HP. Shackelford's surgery of the alimentary tract. WB. Saunders Company 2007; 8: 1296-1318.
11. Brady M, Christmas S, Sutton R, Neoptolemos J, Slavin J. Cytokines and acute pancreatitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999; 13: 265-289.

12. Frossard JL, Hadengue A, Pastor CM. New serum markers for the detection of severe acute pancreatitis in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 162-170.
13. Yamauchi J, Shibuya K, Sunamura M, Arai K, Shimamura H, Motoi F, et al. Cytokine modulation in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 195-203.
14. Anderson JR. *Anderson's pathology*. Toronto: Mosby, 1990: 145-146.
15. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1513-1520.
16. Balthazar EJ. CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 19-37.
17. Rau BM. Predicting severity of acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 107-115.
18. Mikami Y, Takeda K, Matsuda K, Qiu-Feng H, Fukuyama S, Egawa S, et al. Rat experimental model of continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and its effects on severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 248-253.
19. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, *Arch Surg* 1993; 128: 586-590.
20. Ranson JH, Turner JW, Roses DF, Rifkind KM, Spencer FC. Respiratory complications in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1974; 179: 557-566.
21. Martinez J, Sanchez-Paya J, Palazon JM, Suazo-Barahona J, Robles-Diaz, G, Perez-Mateo M. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatology* 2004; 4: 42-48.
22. Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005; 5: 70-75.
23. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral

- and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273-2282.
24. Vazquez LA, Pazos F, Berrazueta JR, Fernandez-Escalante C, Garcia-Unzueta MT, Freijanes, J, Amado JA. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 316-322.
 25. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85: 495-522.
 26. Aydin S, Caylak E, Aydin S. Ghrelin and its biochemical functions. *Turkiye Klinikleri. J Med Sci* 2006; 26: 272-283.
 27. Rocca RS, Terrone C. Preservation of potency by supra-ampullar cystectomy in patients with bladder neoplasms. *Arch Ital Urol Androl* 1999; 71: 265-268.
 28. Dumitrescu SM, Schwartz RA, Baredes S, Whitworth JA, McDonald R, Zarbin M, et al. Mutilating facial sarcoidosis. *Dermatology* 1999; 199: 265-267.
 29. Bernardoni R, Kammerer M, Vonesch JL, Giangrande A. Gliogenesis depends on glide/gcm through asymmetric division of neuroglioblasts. *Dev Biol* 1999; 216: 265-275.
 30. Sibilina V, Bresciani E, Lattuada N, Rapetti D, Locatelli V, De Luca V, et al. Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 31-34.
 31. Kremser C, Lutz W, Auer A, Schmiedauer C, Felber S, Hochmair E, Aichner, F. Transcranial Doppler ultrasonography: stereotactically guided examinations using magnetic resonance angiography. *Biomed Tech* 1999; 44: 265-271.
 32. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 57-66.
 33. Suzuki KM, Suzuki N. Behcet's disease. *Clin Exp Med* 2004; 4: 10-20.

34. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 813-823.
35. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111-1119.
36. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-867.
37. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen, E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004; 306: 457-461.
38. Fruhbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J* 2006; 393: 7-20.
39. Sader S, Nian M, Liu P. Leptin: a novel link between obesity, diabetes, cardiovascular risk, and ventricular hypertrophy. *Circulation* 2003; 108: 644-646.
40. Billyard T, McTernan P, Kumar S. Potential therapies based on antidiabetic peptides. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 641-655.
41. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, et al. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 100-105.
42. Pilten GS. Patolojik ve Normal Gebeliklerde Yenidoğanların Umblikal Arter, Venlerinde Leptin ve Çinko Düzeylerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, E.F, Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, 2008.
43. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 286-289.
44. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-946.

45. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-1935.
46. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094-2099.
47. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-1599.
48. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476.
49. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442-2450.
50. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947-953.
51. Couteau B, Mansat P, Mansat M, Darmana R, Egan J. In vivo characterization of glenoid with use of computed tomography. *J Shoulder Elbow Surg* 2001; 10: 116-122.
52. Fasshauer M, Paschke R, Stumvoll M. Adiponectin, obesity, and cardiovascular disease. *Biochimie* 2004; 86: 779-784.
53. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipovascular axis. *J Biol Chem* 2002; 277: 37487-37491.
54. Boden G, Cheung P, Stein TP, Kresge K, Mozzoli M. FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: 12-19.
55. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 137-145.

56. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama, H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-1301.
57. McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet* 2002; 359: 46-47.
58. Adeghate E. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2485-2496.
59. Silha JV, Krsek M, Skrha, JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 331-335.
60. Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 1092-1101.
61. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, Mickle DA. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003; 108: 736-740.
62. Schaffler A, Hamer O, Dickopf J, Goetz A, Landfried K, Voelk M, et al. Admission resistin levels predict peripancreatic necrosis and clinical severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2474-2484.
63. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
64. Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1347-1352.
65. Hartz AJ, Rupley DC, Rimm AA. The association of girth measurements with disease in 32,856 women. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 71-80.

66. Haffner SM, Diehl AK, Stern MP, Hazuda HP. Central adiposity and gallbladder disease in Mexican Americans. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 587-595.
67. Celenza J. Lead suit: an immodest proposal. *New Solut* 1999; 9: 265-268.
68. Markov V, Millerd J, Trolinger J, Norrie M, Downie J, Timucin D. Multilayer volume holographic optical memory. *Opt Lett* 1999; 24: 265-267.
69. Duke GJ. Renal protective agents: a review. *Crit Care Resusc* 1999; 1: 265-275.
70. Kerem M, Bedirli A, Pasaoglu H, Unsal C, Yilmaz TU, Ofluoglu E, Sahin, TT. Role of ghrelin and leptin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 950-955.
71. Tukiainen E, Kylanpaa ML, Ebeling P, Kemppainen E, Puolakkainen P, Repo H. Leptin and adiponectin levels in acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32: 211-214.
72. Al-Azzawi HH, Ziegler KM, Swartz-Basile DA, Wang S, Pitt HA, Zyromski, NJ. Does adiponectin upregulation attenuate the severity of acute pancreatitis in obesity? *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1394-1400.
73. Schaffler A, Landfried K, Volk M, Furst A, Buchler C, Scholmerich J, Herfarth H. Potential of adipocytokines in predicting peripancreatic necrosis and severity in acute pancreatitis: pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 326-334.
74. Lesniowski B, Kumor A, Jasinska A, Daniel P, Pietruczuk M, Malecka-Panas, E. Resistin a new laboratory marker useful in diagnosis of acute pancreatitis? *Pol Merkur Lekarski* 2007; 22: 385-387.
75. Daniel P, Lesniowski B, Mokrowiecka A, Jasinska A, Pietruczuk M, Malecka-Panas E. Circulating levels of visfatin, resistin and pro-inflammatory cytokine interleukin-8 in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2010; 10: 477-482.

6. ÖZGEÇMİŞ

1971 Elazığ doğumluyum. İlkokulu Elazığ'da, orta ve lise öğrenimimi İzmir'de tamamladım. 1997 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2007 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında başladığım uzmanlık eğitimim devam etmektedir. Yabancı dilim İngilizcedir. Evli ve üç çocuk babasıyım.