

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP1 VE TİP2 DİYABETUS MELLİTUS HASTALARINDA; EKZOKRİN
PANKREAS YETMEZLİĞİ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI VE ÇEŞİTLİ KLİNİK
VE LABORATUVAR PARAMETRELERİYLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Burcu KARABULUT

UZMANLIK TEZİ

KONYA,2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP1 VE TİP2 DİYABETUS MELLİTUS HASTALARINDA; EKZOKRİN
PANKREAS YETMEZLİĞİ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI VE ÇEŞİTLİ KLİNİK
VE LABORATUVAR PARAMETRELERİYLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr.Burcu KARABULUT

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Mehmet ASIL

KONYA 2023

TEŞEKKÜR

Tezimin her aŐamasında desteğini esirgemeyen ve bana yol gsteren değerli danışman hocam Doç. Dr. Mehmet ASIL'a,

İç hastalıkları eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta İç Hastalıkları A.B.D. BaŐkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a ve diğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma

Tezimin laboratuvar kısmında desteklerini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Dr.Öęr. Üyesi İbrahim KILINÇ' a

Birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum bütün çalışma arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük katkı sahipleri, her zaman yanımda olan annem, babam ve kardeŐime,

En içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Burcu KARABULUT

KONYA 2023

ÖZET

Giriş: Diyabetes Mellitus hastalarında pankreas enzim yetersizliği (PEY), sık rastlanan bir klinik durumdur. Tez çalışmamızın amacı Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniği ve servisinde Tip 1 DM ve Tip 2 DM tanıları olan hastalarda pankreas enzim yetersizliği sıklığını saptamak ve bu hastaların, klinik ve laboratuvar tetkiklerini retrospektif olarak inceleyip arasındaki ilişkileri değerlendirmektir.

Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği ve servisinde Tip 1 veya Tip 2 DM tanıları ile takip edilen 165 hastadan fekal numune alındı. Alınan fekal numuneler FE-1 biyokimya çalışma kitleri temin edilene kadar -80 derecede muhafaza edildi. Alınan fekal numunelerde PEY varlığı açısından enzim-bağlı-immün assay (ELISA) kitleri kullanılarak fekal elastaz 1 (FE1) düzeyi ölçüldü. Fekal elastaz düzeyleri $\mu\text{g/g}$ olanlar normal ekzokrin fonksiyonlu, 100-200 $\mu\text{g/g}$ olanlar hafif-orta ekzokrin pankreas yetmezliği (PEY), <100 $\mu\text{g/g}$ olanlar ise şiddetli PEY olarak sınıflandırıldı. Hastalar tip 2 DM insülin kullanan hastalar, tip 2 DM sadece OAD kullanan hastalar ve tip 1 DM hastaları olmak üzere 3 ana gruba ayrıldı ve araştırmamızda bu 3 grup arasında klinik ve laboratuvar tetkikleri retrospektif olarak incelenip aralarındaki ilişki değerlendirildi. Hastalara PEY tanısı ve semptomlarına yönelik anket yapıldı.

Bulgular: DM tanılı 165 hastanın 44'ü Tip 1 DM, 121'i Tip 2 DM idi. Tip 2 DM tanılı hastaların 58'i tedavide insülin, 63'ü oral antidiyabetik (OAD) kullanıyordu. 165 hastanın 80'inde (%48,50) PEY saptanırken, 85 inde (%51,51) PEY saptanmadı. Tip 1 DM hastalarında PEY oranı %59,1, 121 tip 2 DM hastasında PEY oranı %44,6 olarak saptandı. Şiddetli PEY saptadığımız gruptaki hastalar daha uzun tanı süresine sahipti ve insülin kullanan hastalardı. PEY şiddeti arttıkça semptom şiddetinin arttığı yapılan anketle ortaya kondu.

Sonuç: PEY, diyabetik hastalarda sık rastalanan bir durumdur. Diyabet tanısı alan hastalar PEY açısından değerlendirilmeli, PEY semptomları sorgulanmalı gereğinde ileri tetkik yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ekzokrin pankreatik yetmezlik(PEY),Diyabetes mellitus, Fekal elastaz

ABSTRACT

Introduction: Pancreatic enzyme deficiency (PEI) is a common clinical condition in patients with Diabetes Mellitus. The aim of our thesis study is to determine the frequency of pancreatic enzyme insufficiency in patients with Type 1 or Type 2 DM in Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Endocrinology and Metabolism Diseases Department and service, and to retrospectively examine the clinical and laboratory tests of these patients and evaluate the difference to evaluate relationships.

Methods: Fecal samples were obtained from 165 patients with Type 1 or Type 2 DM who were followed up in Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Endocrinology and Metabolic Diseases Outpatient Clinic and service. The fecal samples taken were kept at -80 degrees until FE-1 biochemistry study kits were obtained. Fecal elastase 1 (FE1) level was measured using enzyme-linked-immune assay (ELISA) kits for the presence of PEI in fecal samples. Fecal elastase levels of 200 µg/g were classified as normal exocrine function, 100-200 µg/g as mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency (PEI), and <100 µg/g as severe PEY. The patients were divided into 3 main groups as type 2 DM using insulin, type 2 DM only using OAD, and type 1 DM. In our study, the clinical and laboratory tests between these 3 groups were retrospectively analyzed and the relationship between them was evaluated. A questionnaire was administered to the patients regarding the diagnosis and symptoms of PEY. According to the results of the questionnaire, they were evaluated as patients with mild, moderate and severe PEI symptoms and who were not considered to have PEI.

In conclusion: Of 165 patients with DM, 44 had Type 1 DM and 121 had Type 2 DM. Of the patients diagnosed with Type 2 DM, 58 were on insulin and 63 were on oral antidiabetics (OAD). Of 165 patients, 80 (48.50%) had PEY and 85 (51.51%) did not have PEI. The rate of PEI was 59.1% in type 1 DM patients and 44.6% in 121 type 2 DM patients. Patients in the group with severe PEI had a longer diagnostic period and were insulin users. The questionnaire revealed that symptom severity increased as the severity of PEI increased.

Results: PEI is a common condition in diabetic patients. Patients diagnosed with diabetes should be evaluated in terms of PEI, PEI symptoms should be questioned, and further examination should be performed when necessary.

Keywords: Exocrine pancreatic insufficiency, Diabetes mellitus, Fecal elastase

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.PANKREAS ANATOMİSİ	3
2.2.PANKREAS FİZYOLOJİSİ	6
2.2.1 ENDOKRİN PANKREAS FİZYOLOJİSİ	6
2.2.2 EKZOKRİN PANKREAS FİZYOLOJİSİ	8
2.3.EKZOKRİN PANKREAS YETMEZLİĞİ	11
2.3.1.TANIM	11
2.3.2.PATOFİZYOLOJİSİ	12
2.3.3. SEMPTOM VE TANI KRİTERLERİ	13
2.3.3.1 SEMPTOMLAR	13
2.3.3.2 TANI	13
2.3.3.2.1 TANIDA KULLANILAN TESTLER	13
2.3.3.2.2 AYIRICI TANI	15
2.3.4 TEDAVİ	15
2.4.DİABETES MELLİTUS	16
2.4.1. DİABETES MELLİTUSUN TANIMI	16
2.4.2. DİABETES MELLİTUSUN SEMPTOMLARI VE TANI KRİTERLERİ	17
2.4.3. DİABETES MELLİTUSUN SINIFLANDIRMASI	18
2.4.3.1. TİP1 DİABETUS MELLİTUS	18
2.4.3.2. TİP2 DİABETUS MELLİTUS	19
2.4.3.3. GESTASYONEL DİABETUS MELLİTUS	19
2.4.3.4. DİYABETİN DİĞER SPESİFİK TİPLERİ	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. İSTATİKSEL ANALİZ	23
4.BULGULAR	24
5.TARTIŞMA	39
6.SONUÇLAR	44
7.KAYNAKLAR	45
8.EKLER	54

TABLolar LİSTESİ

- Tablo 1:** Diyabetes Mellitus ve Prediyabet Tanı Kriterleri
- Tablo 2:** Tüm Hasta Gruplarında Sosyodemografik Özelliklerin Dağılımı
- Tablo 3:** Tüm Hasta Gruplarında Kan Laboratuar Parametrelerinin Dağılımı
- Tablo 4:** Tüm Hasta Gruplarında D vitamini Sonuçlarının Dağılımı
- Tablo 5:** Tüm Hasta Gruplarında KMD Sonuçlarının Dağılımı
- Tablo 6:** Tüm Hasta Gruplarında Albuminüri Sonuçlarının Dağılımı
- Tablo 7:** Tüm Hasta Gruplarında PEY Sonuçlarının Dağılımı
- Tablo 8:** Tüm Hasta Gruplarında İlaç Kullanımlarının Dağılımı
- Tablo 9:** PEY Gruplarına Göre Sosyodemografik Özelliklerin Dağılımı
- Tablo 10:** PEY Gruplarında Hasta Gruplarına Göre Diyabet Tanı Sürelerinin Dağılımı
- Tablo 11:** PEY Gruplarında Kan Laboratuar Parametrelerinin Dağılımı
- Tablo 12:** PEY Hasta Gruplarında D vitamini Sonuçlarının Dağılımı
- Tablo 13 :** PEY Olan ve Olmayan hastalarda D Vitamini Normal Olan ve Olmayan Gruplarının Dağılımı
- Tablo 14:** PEY Hasta Gruplarında T Skoru ve Z Skoru Sonuçlarının Dağılımı
- Tablo 15:** PEY Olan ve Olmayan Hasta Gruplarında Albuminüri Olan ve Olmayan Grupların Dağılımı
- Tablo 16:** PEY Hasta Gruplarında Albuminüri Sonuçlarının Dağılımı
- Tablo 17:** PEY Olan ve Olmayan hastaların Diyabet Süresi ve HbA1c Değerleriyle Karşılaştırması
- Tablo 18:** PEY Gruplarında Anket Sonuçlarının Dağılımı
- Tablo 19:** Tüm Hasta Gruplarında İlaç Kullanımlarının Dağılımı
- Tablo 20:** Fekal Elastaz ile Laboratuar Parametrelerinin İlişkisi
- Tablo 21:** FE Değerinin ROC Analiz Tablosu
- Tablo 22:** Anket Sensitivite, Spesifite, Pozitif Prediktif Değer ve Negatif Prediktif Değerin Hesaplanması

KISALTMALAR LİSTESİ

- ACH:** ASETİL KOLİN
ANTİ GAD: ANTİGLUTAMİK ASİT DEKARBOKSİLAZ
ALT: ALANİN TRANSAMİNAZ
ALP: ALKALEN FOSFATAZ
AST: ASPARTAT TRANSAMİNAZ
GGT: GAMA GLUTAMİL TRANSFERAZ
HbA1C: GLİKOZİLLENMİŞ HEMOGLOBİN A1C
APG: AÇLIK PLAZMA GLUKOZU
BAG: BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU
BGT: BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI
CCK: KOLESİSTOKİNİN
ELISA: ENZİM-BAĞLI-İMMÜN ASSAY
ERCP: ENDOSKOPIK RETROGRAT KOLANJİOPANKREATOGRAFİ
FE1:FEKAL ELASTAZ 1
IF: INTRİNSİK FAKTÖR
HDL: HIGH DENSİTY LİPOPROTEİN
LDL: LIGHT DENSİTY LİPOPROTEİN
TG: TRİGLİSERİT
KMD: KEMİK MİNERAL DENSİTE
ICA: ADACIK HÜCRE ANTİKORU
ODY: MATURİTY ONSET DİABETES OF THE YOUNG
MRI: MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
MRKP: MANYETİK REZONANS KOLANJİOPANKREATOGRAFİ
OAD: ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇ
OGTT: ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ
PEY: PANKREAS ENZİM YETERSİZLİĞİ
PERT: PANKREAS ENZİM REPLASMAN TEDAVİSİ
T1 DM: TİP 1 DİABETES MELLİTUS
T2 DM: TİP 2 DİABETES MELLİTUS
VKİ: VÜCUT KİTLE İNDEKSİ
BMI: BODY MASS İNDEX
DPP-4: DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4
VIP: VAZOAKTİF İNTESTİNAL PEPTİT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreas; karaciğerden sonra sindirim sisteminin ikinci büyük salgı organıdır. Hem endokrin hem ekzokrin fonksiyon gösteren bir organdır. Pankreasın %95 i ekzokrin dokudan oluşur; bu ekzokrin doku bileşik tubulo-asiner yapıdan oluşur; burada yapılan salgının yapısı seröz yapıdadır ve salgı özellikleri parotis bezine çok benzer. Bikarbonattan zengin, pek çok sindirim enziminin inaktif (proenzim) formlarını içeren bir sıvı salgılar. Ekzokrin pankreas sekresyonunun görevi; temelde sindirimi kolaylaştırma ve sindirim kanalını korumadır. Ekzokrin pankrestan salgılanan başlıca enzimler amilaz, lipaz, tripsin, kimotripsin, elastazdır (1).

Pankreasın %5 i endokrin görev üstelenen hücrelerden oluşur. Bu hücrelerin oluşturduğu yapı langerhans adacıklarıdır. Langerhans adacıkları salgıladıkları hormonları direk kana verirler. İnsan pankreasında, küçük kapillerler etrafına yerleşmiş, her biri yaklaşık 100 mikron çapında, bir milyon civarında Langerhans adacığı vardır ve farklı sekresyon özelliklerine sahip hücreler içerir. Langerhans adacıkları insülin salgılayan β , glukagon salgılayan α , somatostatin salgılayan δ ve pankreatik polipeptit salgılayan PP hücrelerinden oluşur. Endokrin salgı hem sistemik dolaşıma katılır hem de ekzokrin salgıyı kontrol eder (parakrin etki). Böylece langerhans adacık hücreleri etrafını çevreleyen asiner hücreler ile sadece anatomik değil ayrıca fonksiyonel ilişki içinde olmuş olur (2). Asiner hücrelerin yüzeyinde çok sayıda insülin reseptörü mevcuttur. İnsülin diğer hücrelerde olduğu gibi trofik etkisini, asiner hücrelerde de gösterir. İnsülinin asiner hücreler üzerinde trofik etkisi vardır. İnsülin aynı zamanda, asiner hücrelerde pankreasın sindirim enzimlerinin biyosentezinde ve onların diğer enzim ve hormonlara verdiği yanıtta artışa da sebep olur (3).

Pankreatik ekzokrin yetmezlik (PEY), pankreas parankiminde total ya da kısmi kayıp veya işlevsellik kaybı gibi durumlarda ortaya çıkan pankreasın ekzokrin sekresyonlarındaki yetersizlikler nedeni ile normal besin sindirimini yapamaması olarak tanımlanır(4). En sık görülen PEY sebepleri kronik pankreatit, kistik fibrozis, pankreas kanseri, akut nekrotizan pankreatit sonrası ve diyabetes mellitus (DM) olarak bilinmektedir. Bu hastalıklarda pankreas enzimleri ve bikarbonat yeterince sekrete edilemez (5). Pankreasın hastalıklarına sekonder olarak oluşan diyabet pankreatojenik DM olarak adlandırılır; bu hastalardaki pankreatik patogeneze sekonder PEY oluşur. Diyabetik hastalarda insülinin eksikliği (T1DM), etkisinin yetersizliği (T2DM) nedeniyle asiner

hücrelerde gözlenen atrofi, ortaya çıkan mikrovasküler patolojiye sekonder gelişen iskemi ve buna bağlı atrofi, diyabetik otonom nöropati ile asiner hücrelerde enzim sekresyonunda azalmanın PEY gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Otoimmüitenin neden olduğu inflamasyon, buna bağlı asiner hücrelerde yıkım veya ekzokrin ve endokrin hücreleri birlikte etkileyen genetik bozuklukların varlığı da bu duruma katkıda bulunabilir (6,7). Diyabette PEY sıklığı % 10 – 74 oranlarında bildirilmiştir(8) T1DM'li hastalarda %45-74, T2DM'li hastalarda da %28-36 oranında bildirilmektedir(9-11).

PEY gelişen hastalarda malabsorbsiyon bulguları görülmeye başlar ve bunun sonucu olarak mortalite ve morbidite artar. Malabsorbsiyon oluşması için enzim düzeyinin %10 un altına düşmesi gerekir. Pankreatik yetersizlik protein ve karbonhidrat emiliminden daha çok yağ emiliminde soruna neden olur. Total pankeotektomiden sonra %70 yağ malabsorbsiyonu olur. Böyle bir durumda diareyi önlemek ve steatoreyi azaltmak amaçlanır. Normal enzim miktarının %5-10u dışarıdan karşılanmalıdır (12,13). Bunun için her yemekte 20.000 ü lipaz verilmelidir (14).

Bu bilgiler sonucunda planladığımız tez çalışmamızın amacı Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniği ve servisinde Tip 1 veya Tip 2 DM tanıları olan hastalarda PEY sıklığını saptamak ve bu hastalarda PEY ile hastalara ait çeşitli klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkileri incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PANKREAS ANATOMİSİ

Pankreas; ekzokrin ve endokrin fonksiyonu olan karaciğerden sonra sindirim sisteminin ikinci büyük salgı organıdır. Hem endokrin hem ekzokrin salgı yapan bir bezdir. Metabolik düzenin devamlılığının sağlanmasında salgıları önemli bir yere sahiptir. Ayrıca lokalizasyonu itibari ile birçok organ ve anatomik yapı ile sıkı bir ilişkisi vardır. Ekzokrin pankreas ince barsağa sindirim enzimlerini salgılamak üzere endokrin pankreas başta glukoz metabolizmasını düzenleyen hormonlar olmak üzere dolaşıma pek çok hormonu sekrete eder. Pankreasın yaklaşık % 90'ı ekzokrin hücrelerden oluşurken % 10'u endokrin hücre fonksiyonu gösterir(15).

Pankreasta 2 farklı tipte doku vardır:

1 – Pankreatik duktal yapı ve asiniler (Ekzokrin pankreas yapısı) :

Duodenuma sindirim için gerekli sıvıyı salgılayan ve pankreas hücrelerinin % 75-90'ını oluştururlar. Pankreatik duktal yapı; içinde asinileri barındırır, sekresyon yapma özelliğine sahiptir (16). Plazmanın 5-6 katı fazla konsantrasyonda H-CO₃ sekrete edebilme özelliği vardır. Enzimler kanalın pankreatik ucundaki asinar hücrelerindeki zimojen granüllerinden salgılanırken bikarbonat iyonu kanal epitel hücresinden salgılanır. Kistik fibrosis gibi bazı hastalıklarda neden duktal sekresyon bozukluklarıdır (17). Ayrıca pankreas malignitelerinin de çoğunluğu duktal kökenlidir(18).

2 – Langerhans adacıkları (Endokrin pankreas yapısı):

Salgıladıkları hormonları doğrudan kana verirler. İnsan pankreasında, küçük kapillerler etrafına yerleşmiş, her biri yaklaşık 100 mikron çapında, bir milyon civarında Langerhans adacığı vardır ve farklı sekresyon özelliklerine sahip hücreler içerir(2,15). Alfa hücrelerinden glukagon salgılanır ve toplam hücrelerin %25'ini oluştururlar. Beta hücreleri insulin, proinsulin, C peptit, ve amylin salgılar ve toplam hücrelerin %60'ını oluştururlar. Delta hücreleri somatostatin salgılar ve endokrin pankreasın yaklaşık % 10'unu oluşturur. PP hücreleri (F hücreleri) pankreatik polipeptit salgılar sadece bazı adacıklarda bulunur.

Ayrıca; VIP salgılayan D1, serotonin salgılayan enterokromafin hücreleri ve ghrelin salgılayan epsilon hücreleri pankreatik dokuda yer alır. Endokrin salgı hem sistemik dolaşıma katılır hem de ekzokrin salgıyı kontrol eder (parakrin etki)(2,15).

Pankreas bezinin ekzokrin kısmı saf seröz yapıdadır. Asinüslerin iç kısmında sentriyasiner hücreler bulunur. Kısa interkalar duktuslar birleşerek intralobüler toplayıcı kanalları oluştururlar ve ana pankreatik kanala açılırlar. Pankreatik kanal tüm pankreas bezi boyunca yer alır. Pankreatik asinüslerinden pankreas sindirim enzimleri salgılanırken, asinüslerden çıkan küçük kanalcıklardan ve daha büyük kanallardan bol miktarda sodyum bikarbonat salgılanır. Bu karışım daha sonra uzun pankreatik kanal içine dökülür(19). Bu kanal sıklıkla oddi sfinkteri ile çevrili vater ampullası içinden duodenuma açılmadan hemen önce hepatik kanala katılır (20).

Pankreas; bursa omentalis, mide ve colon transversum'un arkasında yer alır ve duodenumun oluşturduğu C şeklindeki kavsin içinden dalağa kadar transvers olarak uzanır. Sekonder retroperitoneal yerleşimli bulunur, batın arka duvarı boyunca, columna vertebralis'in önünde L2 vertebra hizasında yer alır (21-24). 12-15 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde, 1-1,5 cm kalınlığında ve 70-100 g ağırlığında olup, caput, collum, corpus ve cauda olmak üzere dört bölümden oluşur(22). Ayrıca processus uncinatus adlı bir de aksesuar lobu bulunmaktadır (23).

1-Caput pancreatis

Duodenum'un çoğunlukla ilk üç, nadiren dört bölümünün oluşturduğu C harfine benzer kavsin içinde ve v. mesenterica superior'un sağında bulunan parçası olup pankreasın en geniş bölümüdür. L2 vertebranın hemen sağında yer alır. Alt kısmında aşağıya ve orta çizgiye doğru uzanan processus uncinatus denilen bir çıkıntısı bulunur(25-27).

2-Collum pancreatis

Caput pancreatis ile corpus pancreatis bölümleri arasında yer alır. Uzunluğu 2-2,5 cm olup pankreasın en kısa ve en dar bölümünü oluşturur. A. mesenterica superior'un aorta abdominalis'den ayrıldığı yer ve v. porta hepatis'in başlangıcının önünde yer almaktadır. Caput pancreatis ile sınırını anteriorda a. gastroduodenalis tarafından oluşturulan oluk belirlerken, posteriorde ise v. porta hepatica'yı oluşturmak üzere v. mesenterica superior ve v. splenica'nın birleşimini içine alan benzer ama daha derin bir oluk sınırı belirler. Arka yüzü a. mesenterica superior, v. mesenterica superior ve v. portae hepatis ile komşudur (28,29).

3-Corpus pancreatis

L1 ve L2 vertabralar hizasında, vücut orta hattının sol ve yukarısında yer alan parça olup, prizmaya benzer şekilde üç yüze ve üç kenara sahiptir. Collum pancreatis’de yer alan tuber omentale’nin solundan itibaren corpus pancreatis olarak devam eder. Facies anterior midenin arka yüzüyle, facies inferior jejenum ve ileum kıvrımları ile komşuluk yapar. Facies posterior ise karın arka duvarına ve buradaki yapılara yapışık olduğundan sekonder retroperitoneal yapıdadır (28,29).

4-Cauda pancreatis

Corpus pancreatis’in sol tarafa devamı şeklidir. Tamamen periton ile kaplıdır. Şekli ve uzunluğu şahıslar arasında farklılık gösterir. Şekil olarak bazen yuvarlak-kalın, bazen de yassı-ince olabilir. Uzunluk olarak dalağın hilumuna kadar uzanabildiği gibi, bazen de dalağa kadar gitmeyip 3-4 cm kadar sağında da sonlanabilir. Bu durumda lig. pancreaticolienale ile dalağa bağlanır ve dalağa ait damarlar bu ligament aracılığı ile dalağa ulaşır (28,29).

PANKREAS KANALLARI

Pankreas ekzokrin salgısını pars descendens duodeni’ye ductus pancreaticus ve ductus pancreaticus accessorius denilen iki kanal yoluyla boşaltır (27).

1- Ductus pancreaticus (Wirsung kanalı)

Ductus pancreaticus, cauda pancreatis’den başlar ve pankreasın arka yüzüne daha yakın seviyede seyrederek caput pancreatis’e kadar gelir. Ductus pancreaticus’a sayıları 20 - 30 arasında değişen yan kollar, dik açı oluşturacak şekilde açılırlar. Caput pancreatis’e geldikten sonra aşağıya ve arkaya doğru devam eder. Burada ductus pancreaticus, ductus choledochus ile yan yana seyrederek ve pars descendens duodeni duvarında 15 mm kadar aşağıya ilerledikten sonra birleşerek ya da ayrı olarak papilla duodeni major’a açılırlar (27).

2- Ductus pancreaticus accessorius (Santorini kanalı)

Pankreasın ikinci kanalı olup %4-10 oranında görülür. Collum pancreatis hizasında ductus pancreaticus’tan başlar. 5-6 cm uzunluğunda olup, papilla duodeni major’un 2 cm üstünde bulunan papilla duodeni minor’a açılır(27,30).

PANKREASIN DAMAR ve SİNİRLERİ

DAMARLARI

Pankreasın arteriyel kanı a. hepatica communis, a. mesenterica superior ve a. splenica'ya ait dallar tarafından sağlanır. A. splenica'ya ait rr. pancreatici, corpus ve cauda pancreatis'i besler. A. gastroduodenalis'in dalı olan a. pancreaticoduodenalis superior anteriorposterior ile a. mesenterica superior'un dalı olan a. pancreaticoduodenalis inferior anterior-posterior caput pancreatis'i beslerler. Pankreasın venleri arterlere paralel olarak ilerler. Venlerin çoğu v. splenica olmak üzere v. porta hepatis (v. pancreaticoduodenalis superior) ve v. mesenterica superior'a (v. pancreaticoduodenalis inferior) açılır (22,28).

LENFATİKLERİ

Lenf kapillerleri, asinusların çevresinden başlar ve kan damarları ile birlikte seyreder. Lenf kapillerlerinin çoğu nodi lymphatici pancreatici superiores ve inferiores ile nodi lymphatici splenici'e açılır. Toplanan lenfa çölyak, hepatik ve superior mezenterik lenf nodlarına açılır. Pankreasın bu kadar yaygın bir şekilde lenfatik dolaşımının olması, kanserlerinin kötü prognoza sahip olması ile ilişkilidir (22,28).

SİNİRLERİ

Pankreas, plexus coeliacus'tan ayrılan sempatik ve parasempatik sinir lifleri tarafından innerve edilir. Sinir lifleri damarlar ile birlikte pankreasa gelir. Parasempatik etki pankreas ekzokrin salgısını arttırırken, sempatik etki azaltır. Parasempatik etki Langerhans adacıklarında bulunan beta hücreleri uyarak insülin salgılatırken, sempatik etki glukagon salgılatır. Pankreas'ın salgı yapmasında kısmen hormonların da etkisi vardır (21,22,28).

2.2 PANKREAS FİZYOLOJİSİ

2.2.1 ENDOKRİN PANKREAS FİZYOLOJİSİ

Endokrin pankreas langerhans adacıklarından oluşur. Langerhans adacıkları salgıladıkları hormonları direk kana verirler. İnsan pankreasında, küçük kapillerler etrafına yerleşmiş, her biri yaklaşık 100 mikron çapında, bir milyon civarında Langerhans adacığı vardır ve farklı sekresyon özelliklerine sahip hücreler içerir(2).

Alfa hücrelerinden glukagon, proglukagon, glukagon like peptid-1 ve 2 salgılanır ve toplam hücrelerin %15-20'ini oluştururlar. Glukagon karaciğerdeki glikojeni yıkarak glukoz oluşturur ve kan şekerini yükseltir(31).

Beta hücreleri insulin, proinsülin, C peptid ve amylin salgılar ve toplam hücrelerin %60-80'ını oluştururlar. İnsülin hücrelerin glukoz alımını artırarak kan şekerini düşürür.(32) Amilin mide boşalmasını geciktirir ve kan şekerinin aşırı yükselmesini engeller(2).

Delta hücreleri somatostatin salgılar ve endokrin pankreasın yaklaşık % 10'unu oluşturur. Somatostatin pankreastan salgılanan tüm hormonların salınımını önler(33).

PP hücreleri (F hücreleri) pankreatik polipeptit salgılar sadece bazı adacıklarda bulunur. Pankreatik polipeptit pankreasın hem endokrin hem ekzokrin salgısını düzenler. Gastrik ve intestinal enzim salınımını artırırken intestinal motiliteyi azaltır. Vagal stimülasyonu, trigliserid, glukoz, protein salınımını uyarır. Pilor, ileocekal sfinkterin kolon ve safra kesesinin gevşemesini sağlar. Cholecystokinin (CCK) ve sekretine zıt etki gösterir(33).

Ayrıca; VIP salgılayan D1, serotonin salgılayan enterokromafin hücreleri ve ghrelin salgılayan epsilon hücreleri pankreatik dokuda yer alır. Ghrelin açlık yaratır ve acıkmayı tetikler. Endokrin salgı hem sistemik dolaşıma katılır hem de ekzokrin salgıyı kontrol eder (parakrin etki) (2).

İnsülin moleküler ağırlığı 5,8 kilodalton olan, polipeptit yapılı bir hormondur. Başta proinsülin olarak salınır. Hücresel protezlar sayesinde salınmadan önce C-peptit segmentini kaybederek insülin olarak kana verilir. Plazma ortalama yarı ömrü 6 dk'dır ve 10-15 dk'da plazmadan temizlenir. Glukagon, somatostatin ve insulin salınımını inhibe eder. İnsülin hücrelere glukoz ve aminoasit girişini artırır Protein sentezini artırır, yıkımını azaltır. Yağ doku ve karaciğer dokusunda yağ asit ve trigliserit sentezini artırır. Yağ dokuda lipolizi azaltır. Kas doku ve karaciğerde glikojen sentezini artırır, glukoneogenezi azaltır. Bir çok hücrede trofik etkisi vardır. Somatostatin insulin glukagon ve somatostatin salınımını inhibe eder(32).

Glukagon 29 aminoasitten oluşan insülin gibi büyük bir polipeptittir. insulin ve somatostatin salınımını uyarır. Salgılanması kan glukoz düzeyinin düşmesiyle uyarılan

glukagon, kan şekerini hızla artırır; yani insülin etkisine ters tepki gösterir. Hipoglisemi halinde salınımı artar. Açlık, proteinden zengin yemek, ağır egzersiz, sempatik uyarı ve glukokortikoidler salgı artışına neden olur. Kanda glikoz artışı, somatostatin, sekretin ve insülin tarafından serbest bırakılması inhibe edilir. Karaciğer hücrelerinde glikojen yıkımını ve karbonhidrat olmayan maddelerden glikoz oluşumunu artırarak kan glikoz düzeyini yükseltir. Yağ hücrelerinde lipazı etkin duruma getirerek yağların yıkımını artırır ve kanda serbest yağ asitleri düzeyini yükseltirir (31).

2.2.2 EKZOKRİN PANKREAS FİZYOLOJİSİ

Pankreas; karaciğerden sonra sindirim sisteminin ikinci büyük salgı organıdır. Bikarbonattan zengin, pek çok sindirim enziminin inaktif (proenzim) formlarını içeren bir sıvı salgılar. Pankreasın ekzokrin kısmı; bileşik tubulo-asiner yapısı olan bir salgı bezidir; bu salgının yapısı seröz yapıdadır ve salgı özellikleri parotis bezine çok benzer. Ekzokrin pankreas sekresyonun görevi; temelde sindirimi kolaylaştırma ve sindirim kanalını korumadır. (33) Pankreas salgısı günlük 1500-2500 ml, pH 8 civarı, plazma ile izotonik yapıdadır; protein, karbonhidrat ve yağların sindirimi için gerekli enzim/enzim öncülerini içerir. Buna ek olarak; mideden duodenuma boşalan asidik sindirilmiş içeriğin nötralize edilmesini sağlayan bikarbonat iyonları da bol miktarda bulunur (33). Pankreas sıvısı plazma ile aynı konsantrasyonda Na^+ ve K^+ iyonu içerir. HCO_3^- konsantrasyonu ise plazma konsantrasyonunun yaklaşık 5 katıdır. Pankreasta enzimler asinüs hücrelerinden; iyonlar ise kanal ve kanalcık hücrelerinden salgılanır (34).

Pankreastan salgılanan başlıca enzimler:

1. Amilaz; karbonhidratların parçalanmasında görevli esas enzimdir. Nişasta, glikojen, ve diğer karbonhidratları disakkarid ve trisakkaridlere ayırır.

2. Lipaz; Esteraz etkisine sahip pankreatik lipaz enzimi triaçilgliserolün 1 ve 3 karbonlarına bağlı yağ asitlerini hidrolize eder, nötral yağları yağ asitleri ve monogliseritlere parçalar ..

3. Pankreatik Kolesterol Ester Hidrolaz; kolesterol esterlerin yıkımını düzenleyen enzimdir. Diyetle alınan kolesterolün büyük bir kısmı serbest (non-esterifiye) formdadır. Kolesterol esterleri “Pankreatik Kolesterol Ester Hidrolaz (Kolesterol Esteraz)” tarafından hidrolize edilirler. Böylece kolesterol ve serbest yağ asitleri meydana gelir. Kolesterol ester hidrolaz aktivitesi safra tuzları varlığında artar.

4. (pro) Fosfolipaz A2 ve fosfataz; fosfolipidlerden yağ asitlerinin hidrolizini sağlar. Gliserol-3-fosforil kolin, gliserol-3-fosforil etanolamin, gliserol-3-fosforil serin gibi ara ürünler oluşturur. Fosfodiesteraz, fosfolipiddeki amino alkolü ayırır, fosfataz da fosfatı ayırır ve gliserolü serbestleştirir.

5. Kolipaz; lipazın safra asitlerinin etkisiyle inaktivasyondan korunması. Ko-lipaz, misellerin iç yüzüne bağlanır ve lipazın yüksek affinite ile bağlanabileceği bir yer oluşturur.

6. Tripsin (ojen); peptidlerin parçalanmasını ve diğer enzimlerin aktivasyonunu sağlar.

7. Kimotripsin (ojen) (pro) : Kimotripsin, bir endopeptidazdır; aktif merkezinde serin histidin ve aspartat bulunur. Kimotripsin, peptonlardaki fenilalanin, tirozin, lösin ve triptofanın yaptığı peptit bağlarını parçalar.

8. Elastaz. (pro) Elastaz, elastindeki nötral alifatik zincirli amino asitlerin yaptığı peptit bağlarını parçalar.

9. Karboksipeptidaz A, bir ekzopeptidazdır; oligopeptitlerin karboksil ucunda aromatik ve alifatik zincirli nötral amino asitlerin yaptığı peptit bağlarını ve dipeptitleri parçalar.

10. Karboksipeptidaz B, bir ekzopeptidazdır; oligopeptitlerin karboksil ucunda arjinin ve lizin gibi bazik amino asitlerin yaptığı peptit bağlarını parçalar.

11. Aminopeptidaz, oligopeptitlerin amino ucundaki peptit bağlarını ve dipeptitleri parçalar. Diğerleri; glikoproteinler, tripsin inhibitörü, kallikrein, lizozomal enzimler, nükleazlar (RNAaz, DNAaz), immünoglobülinler vb. Proteolitik enzimler arasında en önemlileri tripsin, kemotripsin, karboksipolipeptidazdır (34,35)

Pankreastan salgılanan proteolitik enzimler inaktif olarak sentezlenir (34). Mideden ince bağırsağa gelen polipeptitler, ince bağırsak lümeni içinde tripsin, kimotripsin, elastaz gibi endopeptidazlar; karboksipeptidaz A, karboksipeptidaz B, aminopeptidaz gibi ekzopeptidazların etkisiyle oligopeptitlere, dipeptitlere ve amino asitlere parçalanırlar (35).

Tripsin, pankreastan 24500 molekül ağırlıklı inaktif tripsinojen şeklinde salgılanır. Tripsinojen, ince bağırsakta enteropeptidaz veya tripsin etkisiyle aktif tripsin haline dönüştürülür. Tripsin, bir endopeptidazdır; aktif merkezinde serin ve histidin bulunur. Tripsin, peptonlardaki arjinin ve lizin gibi bazik amino asitlerin oluşturduğu peptit bağlarını parçalar. Salgı hücreleri, salgıladığı proteolitik enzimle birlikte tripsin inhibitörü de salgılar. Tripsin inhibitörü diğer enzimlerin aktivasyonunu önler. Pankreatitten koruyucu mekanizmaların başında pankreastan salgılanan tripsin inhibitör mekanizmalar yer alır. Tripsin diğer zimogenlerin aktivasyonunu sağlayan, yüksek proteolitik aktiviteye sahip bir enzimdir. Bunun yanı sıra, dokuda bulunan tripsin inhibitörleri ve enzimlerin hızla inaktivasyonunu sağlayan mekanizmaların doğru çalışması pankreas hasarı ve pankreatit gelişiminin engellenmesi açısından kritik önem taşır (36).

Ekzokrin Pankeas Salgısının Kontrolü:

1. Hormonal/humoral kontrol: Duodenum lümenindeki yağ asitleri ve peptidlerin yanı sıra duodenal pH'nın 3'ün altına düştüğü durumlarda duodenum ve üst jejunumda bulunan "I" hücrelerinden kolesistokin (CCK) ve duodenal kriptlerde ve daha az olarak da jejunumda bulunan "S" hücrelerinden sekretin salgısı artar (37).

Sekretin; duodenuma asidik içerik gelmesi sonucu proksimal ince barsağın yüzeyindeki epitel hücrelerinden HC03 salınımını kuvvetli, enzim salınımını zayıf uyarır. Duodenal içerik ph:4,5 in altına düştüğünde artar (38).

CCK; üst ince barsak endokrin hücrelerinin aminoasitlerle karşılaşması sonucu enzimden zengin, bikarbonat içeriği zayıf bir salgı oluşmasını sağlar. VIP, gastrin, glukagon, nörotensin etkileri oldukça azdır. Somatostatin ve pankreatik polipeptitler; hormonal inhibisyona neden olur (39).

2. Sinirsel kontrol: Pankreasın hem sempatik hem de parasempatik inervasyonu vardır. Pankreas sekresyonu doğrudan vagusun parasempatik etki ile uyarılması vasıtasıyla veya mideden asit salınımının artmasına bağlı olarak dolaylı yoldan gerçekleşir. Beyin sapında bulunan dorsal vagal kompleks vagusun dorsal motor nükleusu ve soliter traktus solitariusdan oluşur ve pankreas sekresyonunun parasempatik kontrolünü sağlar. Preganglionik vagal efferent fibriller pankreası inerve eden postganglionik sinirleri asetil kolin (Ach) aracılığı ile inerve ederler (34).

Pankreasın sempatik inervasyonu splenik sinirlerle gerçekleşir ve T5-10'dan köken alır. 22

1. Vagal uyarım: vagus sinir uçlarından ve enterik sinir sistemindeki kolinerjik sinirlerden Ach salınarak pankreas salgısını uyarır.40

2. CCK: besin maddesinin mideden ince barsağa geçmesi ile duodenum ve jejunum mukozasından salgılanır. Zimogenlerin salgısını uyarır.41

3. Sekretin: HCO₃'den zengin pankreas sıvısı yapımında en önemli uyarıcı hormondur. İnce bağırsağa asitli besinin gelmesi ile duodenum ve jejunumdan salgılanır. Duodenal içeriğin ph ı :4,5 un altına düştüğünde bikarbonat sekresyonu artar .39

Ekzokrin Pankreas Sekresyonunun Fazları: Mide salgısına benzer şekilde üç evrede gerçekleşir:

a. Sefalik faz; enzim salgısı maksimum sekresyonun %90'ına ulaşır, Vagus yolu ile asiner hücrelerden, bikarbonat % 50'sine ulaşır (mide asid artışının sekretini uyarması buna neden olur).

b. Gastrik faz; zayıf bir pankreas salgısı uyararı (CCK'nin 1/100'ü).

c. Intestinal faz; en önemli faz, CCK ve sekretin salınımına bağımlıdır (42).

2.3 EKZOKRİN PANKREAS YETMEZLİĞİ

2.3.1 TANIM

Pankreatik ekzokrin yetmezlik (PEY), pankreas parankiminde total ya da kısmi kayıp veya işlevsellik kaybı gibi durumlarda ortaya çıkan pankreasın ekzokrin sekresyonlarındaki yetersizlikler nedeni ile normal besin sindirimini yapamaması olarak tanımlanır(43). Birçok klinik durum bunun sebebi olabilir; pankreas enzimlerinin yeteri kadar üretilmemesi veya duodenuma sekrete edilememesi, çölyak hastalığında olduğu gibi düşük kolesistokininin (CCK) düzeyi, kistik fibrozis, üst gastrointestinal cerrahi ile anatomisinin değişmesi gibi durumlar bunlar arasındadır. Kistik fibrozis akciğerler ve ekzokrin bezlerde sodyum ve klorun endotel hücrelerindeki transportunu düzenleyen Transmembran Kondüktans Regülatör Proteini kodlayan gendeki mutasyonlar sonucu gelişir ve hastaların yaklaşık %80 inde, pankreatik sekresyonun yoğunlaşması nedeniyle

duktullerin tıkanır ve ilerleyici pankreatik hasar ve PEY gelişir(44,45). PEY gelişen hastalarda malabsorbsiyon bulguları görülmeye başlar ve bunun sonucu olarak mortalite ve morbidite artar. Malabsorbsiyon oluşması için enzim düzeyinin %10 un altına düşmesi gerekir. Pankreatik yetersizlik protein ve karbonhidrat emiliminden daha çok yağ emiliminde soruna neden olur. Total pankreotektomiden sonra%70 yağ malabsorbsiyonu oluşur. Böyle bir durumda diareyi önlemek ve steatoreyi azaltmak amaçlanır. Normal enzim miktarının %5-10u dışarıdan karşılanmalıdır.(46,47) bunun için her yemekte 20.000 ü lipaz verilmelidir.(48)

PEY tanısını tam olarak gösteren bir test yoktur, bu nedenle de klinik bulgular olan ya da klinik olarak olası PEY düşünülen hastalarda direkt ve indirekt fonksiyon testleri, görüntüleme yöntemleri kullanılarak tanı koymaya ve tedavi edilmeye çalışılır(43).

PEY prevalansı; genel toplumdaki görülme sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte en çok kronik pankreatit gibi klinik durumlarda görüldüğü ve yaşla birlikte görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (49).

2.3.2 PATOFİZYOLOJİ

PEY genellikle pankreas parankiminin kısmi veya total kaybı neticesinde ortaya çıkar. En sık görülen PEY sebepleri kronik pankreatit, kistik fibrozis, pankreas kanseri, akut nekrotizan pankreatit sonrası ve diyabetes mellitus (DM) olarak bilinmektedir. Bu hastalıklarda pankreas enzimleri ve bikarbonat yeterince sekrete edilemez (50). Pankreasın hastalıklarına sekonder olarak oluşan diyabet pankreatojenik DM olarak adlandırılır; bu hastalardaki pankreatik patogeneze sekonder ve ayrıca diyabetik hastalarda ortaya çıkan mikrovasküler patoloji, nöropatiye sekonder olarak PEY gelişebilir (51,52). Yapılan çalışmalara göre PEY sıklığı, T1DM'li hastalarda %45-74, T2DM'li hastalarda da %28-36 oranında bildirilmektedir(9-11).Başka bir faktör de duodenal mukoza kaybıyla seyreden bir hastalık olan çölyak hastalığıdır. Burada mekanizma postprandial CCK düzeyinin düşük olması ve azalan pankreas uyarımı sonucu sekresyon miktarının azalmasıdır(53). Pankreas cerrahisi ve üst gastrointestinal cerrahiler özellikle de pankreatikoduodenektomi ve gastrik by-pass ameliyatları yine CCK salgılanmasının azalması ya da kaybına sebep olarak sekonder olarak PEY oluşumuna neden olur ve oluşan anatomik değişiklikler nedeniyle duodenuma gelen gıda ile pankreas sekresyonları arasında asenkronizasyon meydana gelir(49).

2.3.3 SEMPTOM VE TANI KRİTERLERİ

2.3.3.1 SEMPTOMLAR

Klinikte en çok görülen PEY semptomları; karın ağrısı, şişkinlik, gaz, kilo kaybı, ishal ve steatoredir. Bu semptomlara yol açan sindirimin tam olmaması durumuna maldijesyon denilmektedir. En dikkat edilmesi gereken nokta ise bu belirtilerin birçok gastrointestinal hastalıkta karşımıza çıkmasıdır. Bundan dolayı PEY in gözden kaçabilme ihtimali yüksektir. PEY olan hastalarda aşikar bulgular görülmeden de maldijesyon oluşabilir. Yağda eriyen vitaminlerin(A,D,E,K vitaminleri) eksikliği oluşur(50). D vitamini eksikliğine bağlı osteoporoz görülür ve düşük kemik mineral dansitesi PEY şiddeti ile orantılı bir bulgudur(54). A vitamini düşüklüğü gece körlüğüne neden olurken, E vitamini eksikliği ataksi, polinöropati gibi nörolojik bulgular ile karşımıza çıkabilir. K vitamini koagülasyon faktörlerinin sentezinde görevli olması sebebiyle eksikliğinde kanama diyatezine neden olur(53). B12 duodenumda bulunan pankreastan salgılanan tripsin sayesinde; tükrükte bulunan R faktörüyle olan birleşiminden ayrılır ve mide parietal hücrelerinden salınmış olan intrinsik faktörle (İF)birleşir. İF B12 nin terminal ileumdan emiliminde görev alır. PEY de B12 vitamini emiliminde bozukluk olacağı için B12 eksikliğine bağlı nöropatik yakınmalar, pernisyöz anemi, unutkanlık gibi bulgular görülebilir(55). Özellikle çocukluk ve gelişme döneminde protein ve yağ malabsorbsiyonu olursa gelişme geriliği görülür (53). Yetişkinlerde ise PEY kas kaybına sebep olur. Pankreas kanseri olan hastalarda PEY malnütrisyonu artıran faktörlerden biridir(56).

2.3.3.2 TANI

PEY tanısının konulması kolay değildir, bunun nedeni; semptomların non-spesifik olması, birçok hastalıkla karışması ve tanı için gerekli olan direkt yada indirekt testlere ulaşımın zor olmasıdır. PEY tanısı için pankreasın ekzokrin fonksiyon kaybının net olarak tanınması gerekmektedir. Ancak günümüzde hala bunu gösteren ideal bir test olduğu söylenemez. PEY için erken ve geç dönemde laboratuvar testlerinin duyarlılığı düşüktür(52).

2.3.3.2.1 TANIDA KULLANILAN TESTLER

PEY tanısı için indirekt ve direkt fonksiyon testleri bulunmaktadır.

İndirekt fonksiyon testleri; genellikle indirekt testler ekzokrin yetmezliğinin sindirim bozukluğu gibi sonuçlarını ölçer ve noninvaziv testlerdir. Direkt pankreas fonksiyon testleri ile karşılaştırıldığında, daha basit, kolay uygulanabilen ve ucuz testlerdir.

Ayrıca serumda amilaz, lipaz, katyonik tripsinojen bakılabilir. Gaitada ;72 saatlik kantitatif fekal yağ ölçümü, fekal kimotripsin, fekal elastaz (FE1) düzeyi ölçümü gibi testler kullanılır. Erken dönemde tanıda duyarlılıkları düşük olması, pankreas dışı gastrointestinal hastalıklarda yanlış pozitif sonuç vermesi ve dışkı toplama gerektirmesi bu testlerin dezavantajıdır (56)

İndirekt pankreas fonksiyon testleri arasında en sensitif ve spesifik olanı fekal elastazdır. Fekal elastaz pankreastan salgılanan bir enzim olup gastrointestinal transportu boyunca rölatif olarak stabil kalır, inaktive olmaz, oral enzim preparatları ile interferans vermez. Pankreatik sıvı ile gaitadaki fekal elastaz seviyeleri arasında direkt bir doğru orantı vardır. Fekal elastaz düzeyi 201-500 mikrogram/gr normal, 100-200 mikrogram/gr orta, <99 mikrogram/gr şiddetli PEY olarak değerlendirilir. Kronik pankreatite bağlı hafif, orta ve ciddi PEY de fekal elastazın sensitivitesi sırasıyla %63, 100 ve 100 dür ve %93- 32 spesifikliğe sahiptir (57). Gaita numunesini dilüe eden sulu ishal veya ilaçlar dilüsyona bağlı olarak yanlış pozitifliğe neden olabilir (58). Gaita örneğinin liyofilizasyonu (konsantrasyonu) ile bu problem çözülebilir. Pankreatik sekresyonun diğer bir enzimatik ürünü olan fekal kimotripsin de PEY tanısında kullanılabilir. Fakat, fekal elastaz ile karşılaştırma yapıldığında duyarlılığı ve özgüllüğü fekal elastaza göre daha düşüktür. Fekal kimotripsinin hafif-orta ve ciddi PEY tanısındaki duyarlılığı sırasıyla %49 ve %85 dir. Kimotripsin gastrointestinal kanaldan geçişi sırasında değişik derecelerde etkilenebilir ve ishal durumunda dilüe olabilir (56). Fekal kimotripsin bakılacaksa numune vermeden önceki iki gün boyunca dışarıdan enzim alımını bırakılmalıdır çünkü kimotripsin piyasadaki enzim ilaçlarının içinde bulunmaktadır (59). Serum tripsinojen ise ucuz ve yaygın bir test olup pankreas asiner hücre kütesini bize göstermektedir. Tripsinojen seviyesinin 20 ng/ml den daha az olduğu durumlar, ciddi PEY için yüksek duyarlılık gösterir. Ancak tripsinojenin daha hafif ekzokrin pankreas yetmezliği durumunda duyarlılığı düşüktür. Serum tripsinojen düzeyi ekzokrin pankreas yetmezliğine spesifik değildir ve seviyeleri akut pankreatit, pankreas dışı karın ağrısı gibi durumlarda da yükselir (60). İndirekt testlerinden sonuç alınamayan, fakat klinik olarak ekzokrin pankreas yetmezliği şüphesi devam eden hastalarda direkt pankreas fonksiyon testleri uygulanabilir(56).

Direkt fonksiyon testleri ise pankreasın bir sekretogog (sekretin veya CCK) ile uyarılması sonrasında pankreas sekresyonunun toplanması ve analiz edilmesi esasına

dayanır. Bu testler PEY tanısında altın standart olmalarına karşın invaziv testler olmaları ve pratik olmamaları sebebi ile klinikte sık kullanılmazlar. Tüplü ve endoskopik yöntemlerin kullanıldığı testlerdir (61). Pankreas parankimini ve kanalın görüntülemek için magnetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) kullanılmaktadır. Sekretinle uyarılmış MRCP (s-MRCP), noninvaziv bir test olarak uygun olmasına rağmen her merkezde bulunmayabilir(62).

2.3.3.2 AYIRICI TANI

PEY'in ayırıcı tanısının yapılması ve karışabilecek diğer hastalıkların dışlanması önemli bir noktadır. Ayırt edici tanının temelini oluşturan şey hastanın öyküsü ve fizik muayenesidir. Hastalarda öyküde devamlı şişkinlik, ishal, yağlı yiyeceklere intolerans ve karın ağrısı varsa PEY akla getirilmelidir. (50).Hastanın özgeçmişinde aşırı alkol kullanımı özellikle sorulmalıdır(61). Kronik pankreatit özellikle ilk akla getirilmesi gereken hastalıktır. PEY her yaşta görülebilmekle birlikte prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Buna neden olarak yaşla birlikte kronik hastalıkların artması, vaskülopati ve nöropati gelişme sıklığının artmasına sekonder pankreas sekresyonunun bozulması ve pankreas parankim kaybının yaşla birlikte artması gösterilebilir(49). PEY de kilo kaybı görülmesi maldijasyon ve malabsorbsiyonla ilişkili bir durumdur. Ayırıcı tanıda ince bağırsak bakteriyel aşırı çoğalma (small intestinal bacterial overgrowth: SIBO) durumu, giardiyazis, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi kronik diareye neden olan hastalıklar, irritabl bağırsak sendromu, pankreas tümörleri akla getirilmesi gereken diğer hastalıklardır. Bunların tanı ve ayırımı yapmak için endoskopi ,kolonoskopi, çölyak için kanda spesifik antikolar ve gerekirse radyolojik görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır(43).

2.3.4 TEDAVİ

Tedavinin amacı semptomları gidermek ve malnutrisyona bağlı nütrisyonel eksiklikleri ortadan kaldırmaktır. Bu nedenle tedavide hem diyetle hem de enzim replasman tedavisi ile eksik olanı yerine koyma hedeflenir. Öncelikle hastanın ideal kilosu belirlenmeli, antropometrik ölçüleri alınmalıdır. Protein eksikliği, yağda eriyen vitaminlerin ve elementlerin eksiklikleri tespit edilip, eksiklikler giderilmelidir. Diyet mümkün olduğunca normal olmalı, yağ kısıtlamasından ve çok yüksek lifli gıdadan kaçınılmalıdır. Küçük miktarlarda ama sık aralıklı beslenecek şekilde ve yüksek kalorili bir diyet planlanmalıdır. Pankreas enzim replasmanı PEY tedavisinin temelini oluştur.

Pankreas enzim replasman tedavisi (PERT) pankreas fizyolojisine uygun olarak verilmelidir. PERT enterik kaplı, mide asidine dayanıklı, fizyolojik dozda çeşitli pankreatik enzimler içeren tabletler şeklinde oral yolla alınır . Bu enzimler yemeklerle birlikte ve ara öğünlerde kullanılmalıdır. PEY olan kronik pankreatitli hastalarda PERT'in yağ ve protein sindirimini kolaylaştırdığı, semptomları düzelttiği ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir.Kronik pankreatitli hastalarla yapılan kontrollü çalışmalarda, yağ emiliminin artırılması için ana öğünlerle birlikte 40.000 lipaz ünite ve ara öğünlerle 20.000 ünite lipaz uygulanmıştır ve bu uygulamalardan edinilen deneyimlere göre, yağ emiliminin yeterli düzeyde olması için yemekten sonra dört-saatlik süre boyunca en az 25.000 lipaz ünitenin duodenuma gönderilmesi gerektiği düşünülmektedir, maximum dozaj öğün başına 80.000 ünite lipazdır. Dozaj, hastalığın şiddetine, steatore kontrolüne ve iyi beslenmenin devamına bağlı olarak ayarlanmalıdır. Bebeklerde ve çocuklarda, pankreas enzimlerinin ilk önerilen dozu, diyetle buluna bir gram yağ başına 500 ünite lipazdır (63). Hastalarda 10 000 U/kg vücut ağırlığı/gün dozu aşılmamalıdır. Tedavi hastalığın şiddeti ve klinik yanıtı göre bireyselleştirilmelidir(64).

2.4 DİABETES MELLİTUS

2.4.1 DİABETES MELLİTUSUN TANIMI

Diabetes Mellitus, pankreasta üretilip salgılanan ve kan şekerini düzenleyen insülin hormonunun yetersizliği neticesinde, başta karbonhidrat metabolizması bozukluğu olduğu halde, protein ve yağ metabolizmalarını da etkileyen, klinik olarak hiperglisemi ve glikozüri ile seyreden bir metabolizma ve endokrin sistem hastalığıdır. Türkiyede diyabet prevalansı%13,7 dir(65).

Bütün Diabetes Mellitus vakalarında insülin noksanlığı veya insülin etkisinin azalması sonucu glikozun hücre içine alınmasında ve hücrelerde kullanılmasında bozukluk vardır. Bazı vakalarda başlangıçtan itibaren mutlak bir insülin yetersizliği bulunmasına rağmen, birçok vakalarda erken safhada, haftalar veya senelerce devam edebilen bir hiperinsülinizm evresi vardır. Vakaların bazılarında esas bozukluk kantitatifdir, yani salgılanan insülin miktarındadır, halbuki diğerlerinde kalitatifdir, yani insülin aktivitesindeki eksikliği kompanse etmek için aşırı insülin teşekkülü vardır(66). Diyabetik hastaların hemen hemen hepsinde diyabetin şiddeti ile beta hücrelerinin total kitlesindeki azalma ve beta hücrelerindeki degranülasyonun derecesi arasında doğru orantılı bir ilişki vardır(67). Yetişkin başlangıçlı diyabetiklerin otopsi incelemelerinde pankreatik

adacıkların hiyalinizasyonu izlenmiştir. Ayrıca hidropik dejenerasyon, değişik derecelerde interlobüler veya intralobüler fibrosis, adacıkların lenfosit infiltrasyonu izlenen diğer patolojik bulgulardır. Aşikar ve kronik bir diyabet oluşabilmesi için, normal bir insanın pankreasının % 80 den fazlasının çıkarılması gerekir(68).

2.4.2 DİYABETES MELLİTUS SEMPTOM VE TANI KRİTERLERİ

Diyabetes mellitusta en sık olarak görülen semptomlar poliüri, polidipsi, polifaji, iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu ve nokturidir(67).

Daha nadir olarak ve genellikle diyabetin uzun süreli sonucu olarak ortaya çıkan semptomlar ise diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarına bağlı gelişir. Bunlar arasında; retinopatiye bağlı oluşan bulanık görme, anabolizan bir hormon olan insülinin eksikliği yada insülin direncine bağlı insülin hormonu yetersizliğine bağlı gelişen açıklanamayan kilo kaybı, immun sistem disfonksiyonu, vaskülopatiyeye bağlı inatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, glukozüriye bağlı sık idrar yolu enfeksiyonu geçirme, nöropatiye bağlı gelişen sensitif duyu kaybına bağlı travmalara açık hale gelme sonucu ülsere yaralar açılması ve vaskülopatiyeye bağlı yara iyileşmesinin gecikmesi, nefropati oluşması sonucu protenüri gelişmesi ve buna bağlı gelişen ödem, kanama bozuklukları sayılabilir. Diyabetin makrovasküler komplikasyonlarına bağlı hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, periferik vasküler hastalıklar ortaya çıkar .

Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri tablo 1 de gösterilmiştir. Tabloda gösterilen 4 yöntemden biri hastada var ise DM tanısı konulabilir ancak tanının başka bir gün, mümkünse aynı veya farklı bir yöntemle doğrulanması önerilmektedir. Diyabet tanısında kullanılan OGTT ve HbA1C'nin tanı değeri olarak birbirine göre üstünlüğü yoktur(73).

Tablo 1. Diyabetes Mellitus ve Prediyabet Tanı Kriterleri

	Diyabetes Mellitus	Prediyabet		
		Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)	Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)	BAG+BGT
Açlık Plazma Glukozu (APG) (mg/dL) >8 saat açlıkta	≥126	100-125	<100	100-125
OGTT 2. Saat PG(mg/dL) 75 gr glikoz ile	≥200	<140	140-200	140-200
HbA1c Düzeyi (%)	≥6.5	5.7-6.4	5.7-6.4	
Rastgele PG(mg/dl)	≥200+diyabet semptomları			

2.4.3 DİABETES MELLİTUSUN SINIFLANDIRMASI

Diyabetes mellitus sınıflamasında başlıca dört başlık yer almaktadır. Bunlar:

1. Tip 1 Diyabet (otoimmün β hücresi yıkımı nedeniyle, genellikle yetişkinliğin gizli otoimmün diyabeti de dahil olmak üzere mutlak insülin eksikliğine yol açar)(74,75)

2. Tip 2 Diyabet (insülin direncinin arka planında sıklıkla yeterli β hücreli insülin sekresyonunun ilerleyici kaybı nedeniyle)(74,75)

3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen ve gebelikten önce açıkça açık diyabet olmayan diyabet)(74,75)

4. Diğer Nedenlere Bağlı Spesifik Diyabet Tipleri: Örneğin monogenik diyabet sendromları (yenidoğan diyabeti ve gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabeti gibi), ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibroz ve pankreatit gibi) ve ilaca veya kimyasal kaynaklı diyabete (glukokortikoid kullanımında, HIV / AIDS tedavisinde veya organ naklinden sonra olduğu gibi)(74,75)

2.4.3.1 TİP 1 DİABETES MELLİTUS

Tip 1 diyabette salt insülin eksikliği olur. Hastaların %90'ında otoimmün; Adacık hücre antikoru (ICA), antiglutamik asit dekarboksilaz –(anti GAD),%10 kadarında ise non-otoimmün β -hücre yıkımı vardır (76). Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları-HLA-DQA, DQB) olan bireylerde çevresel tetikleyici unsurların (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre hasarı oluşmaya başlar. Pankreastaki β -hücre rezervi %80-90 kadar azaldığı zaman klinik diyabet görülmeye başlar. Hastalar çoğunlukla zayıf ya da normal kilodadır. Tip 1 DM nin ilk ortaya çıkışı özellikle çocuk ve adolesanlarda ketoasidoz şeklindedir. Diğerlerinde, enfeksiyon veya diğer stresörlerin tetiklediği ağır hiperglisemi veya ketoasidoza hızlı bir şekilde ilerleyebilen ılımlı açlık hiperglisemisi şeklinde seyredebilir. β hücrelerinin otoimmün hasarı birçok genetik faktörle bağlantılı olmakla birlikte, bu durumu etkileyen çevresel faktörler net değildir(64). Tip 1 DM nin Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo, çölyak hastalığı, otoimmün hepatit, myastenia gravis hastalığı ve pernisyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklara birlikte görülmeye meyilli vardır (76). İdiyopatik T1 DM'nin ise etiyojisi bilinmemektedir. Bazı hastalarda kalıcı insülinopeni ve ketoasidoza yatkınlık

vardır. Oldukça kalıtsal olan idiyopatik T1 DM, β hücre otoimmün antikor varlığı saptanmaz ve HLA ile ilişkili değildir(77).

2.4.3.2 TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Genel olarak 30 yaş sonrası görülür fakat obezite artışının neticesi olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan döneminde ortaya çıkan tip 2 diyabet vakalarının sayısı artmaya başlamıştır. Glukozun hücre içine alınmasını sağlayan hücre-reseptör defekti (post-reseptör düzeyde) nedeniyle organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar sebebiyle glukoz hücre içine alınıp enerji yapımında kullanılamaz (hücre içi hipoglisemi vardır). Bu nedenle periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yeterli olmadığı için hücre içine glukoz alımı (uptake) azalmıştır. Genetik yatkınlık tip 2 diyabetin ortaya çıkmasında güçlü bir etkidir. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Tip 2 diyabet vakaları genellikle obez veya kiloludur [beden kitle indeksi (BKİ) >25 kg/m²]. Hastalık genel olarak başlangıçta aşikar bulgu vermez. Bir çok hastada başlangıçta hiç semptom bulunmaz. Bazı hastalar bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar infeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme gibi semptomlarla gelebilir. Hastalığın ortaya çıkışında diyabetik ketoasidoza yatkınlık genelde yoktur. Fakat uzun seyirli hiperglisemide veya β -hücre rezervinin azaldığı geç dönemlerde diyabetik ketoasidoz ortaya çıkabilir (78).

2.4.3.3 GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Daha öncesinde diyabetes mellitus olmayan, gebelik sırasında ortaya çıkan diyabete gestasyonel diyabetes mellitus denir . Gestasyonel DM; Gebeliğe bağlı insülin direnci ve genetik yatkınlık sonucu ortaya çıkar (79).

Bilinen diyabet tanısı olmayan kadınlarda 24-28. gebelik haftalarında; en az 8 saatlik gece açlığı sonrası sabah yapılan 75 g OGTT ile açlıkta, 1. ve 2. saatlerde plazma glukoz ölçümü yapılır. Gestasyonel DM tanısı aşağıdaki plazma glukoz değerlerinden herhangi biri karşılandığında konulur; - Açlık ≥ 92 mg/dL - 1. saat ≥ 180 mg/dL - 2. saat ≥ 153 mg/dL(79).

2.4.3.4 DİĞER SPESİFİK DİABETES MELLİTUS TİPLERİ

MONOJENİK DİYABET SENDROMLARI

NEONATAL DİYABET

İlk altı aydan önce oluşan ve %80-85 oranında monojenik defektlerin neden olduğu diyabet tipidir. Kalıcı veya geçici olabilir. Beta hücreleri yüzeyinde bulunan kanallardaki subunitlerin genetik defekti ya da insülin gen mutasyonlarından kaynaklanır(80).

GENÇLERDE GÖRÜLEN ERİŞKİN TİP DİYABET (MODY)

Erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden ve gençlerde ortaya çıkan monogenik diyabet (maturity onset diabetes of the young; MODY) şüphesi olan hastalar genellikle genç yaşta ortalama diyabet başlangıç yaşı <25 olup ve ailesinde en az iki veya daha fazla kuşakta diyabet olan (otozomal dominant geçişli), normal kiloda, insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi yeterli olan hastalardır. Esas patogenezi, insülin sekresyon mekanizmasındadır. Bu vakalarda otoantikörler negatif bulunur. Kan glukoz regülasyonu için insülin tedavisine genelde ihtiyaç duyulmaz ya da düşük doz insülinle regülasyon sağlanır. MODY vakaları, adolesan çağından sonra meydana gelen tip 1 diyabet veya erken yaşta başlayan tip 2 diyabet vakaları ile karışabilir. Bunlarla ayrımı için C-peptid düzeyi ve otoantikörlere bakılarak ayırıcı tanı yapılmalıdır. MODY vakalarının sülfonilüre grubu ilaçlara yanıtı çok iyidir. MODY şüphesi varsa genetik tarama yapılabilir(80).

TRANSPLANTASYONLA İLİŞKİLİ DİYABET

Solid organ (böbrek, karaciğer) nakli yapıldıktan sonra çeşitli nedenlerle diyabet ortaya çıkmaktadır. İmmunosupresifler, vb. risk faktörleri buna neden olmaktadır(80).

PANKREAS HASTALIKLARINA SEKONDER DİYABET

Tip 3c diyabet olarak bilinen ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı diyabet ; güncel kaynaklarda pankreoprivik diabetes mellitus olarak da isimlendirilmektedir. Tip 3c diyabetin bir çok duruma bağlı geliştiğini belirtmek önemlidir; çeşitli ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı gelişen hiperglisemi durumu vardır(69). Pankreas hastalıklarına sekonder diyabetin en sık sebebi kronik pankreatit, pankreatik duktal adenokarsinom, kistik fibroz, hemokromatoz ve pankreatikoduodenektomi gibi geçirilmiş pankreas cerrahisi olarak sayılabilir. En sık görülen altta yatan hastalık nedeni olarak kronik pankreatit ve ikinci pankreas kanseri gösterilebilir. Tanı koymada en duyarlı ve spesifik

indirekt pankreas fonksiyon testi fekal elastazdır. Fekal elastaz-1 düzeyi <200 mcg/g ise anormal olarak değerlendirilmekte ve 200-250 mcg/g aralığındaki fekal elastaz-1 düzeyi sınırdan olarak değerlendirildiğinden testi tekrarı yapmak gerekebilir(80).

ENDOKRİNOPATİLER

Feokromasitoma, akromegali, cushing sendromu, glukagonoma gibi altta yatan durumlarda insülin etkisine zıt etki gösteren hormonların salgısının artışı ile insülin direncinin de etkisiyle diyabete yatkınlık ortaya çıkar(81).

KİMYASAL MADDELER VE İLAÇLAR

İlaçlar hastalıkları tedavi ederken bazı durumlarda çeşitli yan etkiler gösterirler ve bu yan etkiler yeni hastalıkların gelişmesine sebep olabilir. İlaça bağlı hiperglisemi ve beta hücre disfonksiyonu diyabet gelişmesine neden olabilir. Kortikosteroidler, atipik antipsikotik ilaçlardan olanzapin ve klozapinin, beta blokerler hiperglisemi yan etkileri olan ilaçlardır(81).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği ve servisinde Ocak 2022 ve Ocak 2023 tarihleri arasında Tip 1 veya Tip 2 DM tanıları ile takip edilen 165 hasta yazılı “bilgilendirilmiş onam belgesi” alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya alınan hastaların tamamı 18-70 yaş arası, daha öncesinde diyabet tanısı alarak tedavi başlanmış olan hastalardı. Hamile ve emziren, yetersiz veya eksik tıbbi kaydı olan, bilinen pankreas hastalığı (kronik pankreatit, pankreas kanseri, geçirilmiş pankreas ameliyatı) , çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kronik alkol kullanım öyküsü ve kanser tanısı olan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya dahil edilen hastalar, tip 1 DM hastaları, tip 2 DM sadece OAD kullanan hastalar (tip 2 OAD grubu) ve tip 2 DM insülin kullanan hastalar (Tip 2 DM insülin grubu) olmak üzere toplam 3 gruba ayrıldı. Bu araştırma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı’ndan onay alındı (04.03.2022 tarihli ve 2022/3677 sayılı karar).

Bu çalışmada PEY tanısı için fekal elastaz 1 (FE-1) ölçümü yöntemi kullanıldı, bu amaçla hastalardan fekal numuneler alındı. Alınan fekal numuneler FE-1 biyokimya çalışma kitleri temin edilene kadar -80 derecede muhafaza edildi. Alınan fekal numunelerde PEY varlığı açısından enzim-bağlı-immün assay (ELISA) kitleri kullanılarak fekal FE1 düzeyi ölçüldü. Fekal numunelerde FE1 düzeyinin >200 µg/g olması normal pankreas ekzokrin fonksiyon, 100-200 µg/g olması hafif-orta PEY ve <100 µg/g olması şiddetli PEY olarak tanımlandı.

Çalışma grubundaki hastalarla yüz yüze görüşme yapılarak DM tipi ve süresi, DM için kullandıkları güncel tedaviler ve tedavi süreleri (oral antidiyabetik ilaçlar, insülin, insülin dozu, insülin kullanma süreleri) kaydedildi. Fekal elastaz numunesi alınması ile eş zamanlı olarak hastaların çeşitli antropometrik ölçümleri yapıldı (boy, vücut ağırlığı, vücut kitle endeksi, vb). Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi hastane otomasyon sistemindeki hasta kayıtları retrospektif olarak incelenerek hastalara ait demografik veriler (yaş, cinsiyet), ve çeşitli laboratuvar verileri (glukoz, HBA1C, C peptit, üre, kreatin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, albümin, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, amilaz, lipaz, B12 vitamini, folat, D vitamini, lipid paneli (total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL), albuminüri) kayıt altına alındı. Hastane otomasyon sisteminde kemik mineral dansitometri (KMD) ölçümlerine ait verileri olan hastaların KMD raporları incelenerek T skoru ve Z skoru değerleri kayıt edildi.

Hastalara PEY anketi uygulandı. Bu anket PEY semptomlarına yönelik (karın ağrısı, midede yanma, mide bulantısı, şişkinlik, karında gurultu hissi, kötü kokulu gaz öyküsü, ishal, yağlı yiyeceklerden kaçınma, kötü kokulu açık renkli yağlı dışkılama öyküsü

ve bu şikayetlerin sosyal yaşama etkisi) soruları içeren bir ankettir (Ek 1). Anket sonuçlarına göre hastalar PEY şüphesi olan ve PEY şüphesi olmayan hastalar olarak iki grupta ve semptomatolojilerine göre hafif, orta ve şiddetli PEY semptomları olan hastalar olarak üç grupta sınıflandılar.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma (minimum-maximum) kullanılarak gösterildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Normal dağılan bağımsız iki grupta sayısal veriler T testiyle, normal dağılmayan sayısal veriler bağımsız iki grupta Mann Whitey U testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılan bağımsız ikiden fazla grupta sayısal verilerin dağılımı One-Way ANOVA testi ile değerlendirildi. Normal dağılmayan bağımsız ikiden fazla grupta sayısal verilerin dağılımı Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal Wallis testi anlamlı bulunan değişkenler için post hoc analizinde Mann Whitney U testi kullanıldı ve Dunn Bonferoni düzeltmesi yapıldı. İki sayısal değişken arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon ilişkileri: $r=0,05-0,30$ ise düşük veya önemsiz korelasyon, $r=0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r=0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r=0,60-0,70$ ise İyi derecede korelasyon, $r=0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r=0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'nde yapılan bu çalışmaya DM tanılı toplam 165 hasta dahil edildi. Hastaların 44'ü (%26,7) Tip 1 DM ve 121'i (%73,3) Tip 2 DM tanılı idi. Tip 2 DM tanılı hastaların 63'ü (%52,1) sadece OAD ve 58'i (%47,9) sadece insülin ya da OAD ile birlikte insülin kullanıyordu.

Çalışma gruplarındaki hastaların sosyodemografik özellikleri ve hastalara ilişkin çeşitli klinik özelliklere ait veriler Tablo 2'de özetlenmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastaların %58,8'i (n=97) kadın ve %41,2'si (n=68) erkekti. Tip 1 DM grubundaki hastaların %61,4'ü (n=27), Tip 2 DM insülin grubundaki hastaların %56,9'u (n=33) ve Tip 2 DM OAD grubundaki hastaların %58,7'si (n=37) kadın cinsiyete sahip hastalardan oluşuyordu. Hasta grupları arasında cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$). Tüm hastaların yaş ortalaması $52,48\pm 17,38$ yıl idi. Ortalama hasta yaşı Tip 1 DM grubunda $28,82\pm 8,58$ yıl, Tip 2 DM insülin grubunda $60,74\pm 9,61$ yıl ve Tip 2 DM OAD grubunda $61,41\pm 11,01$ yıl olarak hesaplandı. Tip 1 DM grubunda ortalama hasta yaşı diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p<0,001$).

Çalışmaya katılan 165 hastanın vücut kitle indeksi (BMI) ortalaması $28,26\pm 6,14$ kg/m^2 idi. Ortalama BMI Tip 1 DM grubunda $22,52\pm 2,91$ kg/m^2 , Tip 2 DM insülin grubunda $31,29\pm 6,26$ kg/m^2 ve Tip 2 DM OAD grubunda $29,48\pm 4,94$ kg/m^2 olarak tespit edildi. Tip 1 DM grubunda ortalama BMI diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p<0,001$). BMI değerlerine göre hastalar zayıf ($<18,5$ kg/m^2), normal ($18,5-24,9$ kg/m^2), kilolu ($25-29,9$ kg/m^2), 1.derece obez ($30-34,9$ kg/m^2), 2.derece obez ($35-39,9$ kg/m^2) ve 3.derece obez (≥ 40 kg/m^2) olarak gruplandı. Tüm hastaların %33,30'u (n=55) kilolu, %21,20'si (n=35) 1.derece obez, %8,50'si (n=14) 2.derece obez ve %4,80'i (n=8) 3.derece obez idi. Tip 1 DM grubunun %20,50'sinin (n=9) kilolu olduğu tespit edildi, bu hasta grubunda obez hasta yoktu. Tip 2 DM insülin grubunda hastaların %39,70'inin (n=23) kilolu, %24,10'unun (n=14) 1.derece obez, %17,20'sinin (n=10) 2.derece obez, %8,60'nin (n=5) 3.derece obez olduğu tespit edildi. Tip 2 DM OAD grubundaki hastaların %36,50'si (n=23) kilolu, %33,30'u (n=21) 1.derece obez, %6,30'u (n=4) 2.derece obez ve %4,80'i (n=3) 3.derece obez idi. Ortalama DM süresi Tip 1 DM grubunda $13,48\pm 7,95$ yıl, Tip 2 DM insülin grubunda $11,21\pm 4,13$ yıl ve Tip 2 DM OAD grubunda $7,81\pm 4,80$ yıl olarak hesaplandı. Ortalama diyabet tanı süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark mevcuttu ($p<0,001$). Bu fark Tip 2 DM OAD grubundaki hastaların ortalama DM süresinin diğer gruplara göre daha düşük olmasından kaynaklanmaktaydı.

Tablo 2: Çalışma gruplarındaki hastaların sosyodemografik ve çeşitli klinik özelliklerine ait veriler

Değişkenler	Tüm Hastalar (n=165)	Tip 1 DM (n=44) ^A	Tip 2 DM İnsülin (n=58) ^B	Tip 2 DM OAD (n=63) ^C	p
	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	
Yaş (yıl)	52,48±17,38 (18-88)	28,82±8,58 (18-48)	60,74±9,61 (40-81)	61,41±11,01 (35-88)	<0,001* A-B, A-C
BMI (kg/m ²)	28,26±6,14 (17,40-48,40)	22,52±2,91 (17,40-28,50)	31,29±6,26 (23,30-48,40)	29,48±4,94 (20,70-42,00)	<0,001* A-B, A-C
Diyabet Tanı Süresi (yıl)	10,52±6,05 (1-33)	13,48±7,95 (2-33)	11,21±4,13 (3-18)	7,81±4,80 (1-18)	<0,001* A-C, B-C
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet					
Kadın	97 (58,80)	27 (61,40)	33 (56,90)	37 (58,70)	0,902**
Erkek	68 (41,20)	17 (38,60)	25 (43,10)	26 (41,30)	
BMI					
Zayıf	4 (2,40)	4 (9,10)	0 (0,00)	0 (0,00)	-
Normal	49 (29,70)	31 (70,50)	6 (10,30)	12 (19,00)	
Kilolu	55 (33,30)	9 (20,50)	23 (39,70)	23 (36,50)	
1. Derece Obez	35 (21,20)	0 (0,00)	14 (24,10)	21 (33,30)	
2. Derece Obez	14 (8,50)	0 (0,00)	10 (17,20)	4 (6,30)	
3. Derece Obez	8 (4,80)	0 (0,00)	5 (8,60)	3 (4,80)	

DM: Diabetes Mellitus, OAD: Oral Antidiyabetik, BMI: Body Mass Indeks (Vücut kitle indeksi)
Ortalama±Standart Sapma (minimum-maximum), n (%)

*: Kruskal Wallis Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

Çalışma dahil edilen hastalara ait çeşitli laboratuvar parametrelerinin çalışma gruplarına göre dağılımı Tablo 3’de özetlenmiştir.

Çalışma gruplarında ortalama HbA1C konsantrasyonu Tip 1 DM, Tip 2 DM insülin ve Tip 2 DM OAD gruplarında sırasıyla 10,50±2,30 mmol/mol, 8,97±1,76 mmol/mol ve 7,52±1,44 mmol/mol olarak hesaplandı. Ortalama HbA1C düzeyinin Tip 2 DM OAD grubunda diğer gruplara kıyasla daha düşük ve Tip 1 DM grubunda diğer gruplara kıyasla daha yüksek olduğu belirlendi (p<0,001). Hedef HbA1C düzeyi 7 mmol/mol olarak kabul edildiğinde Tip 1 DM, Tip 2 DM insülin ve Tip 2 DM OAD gruplarındaki hastaların sırasıyla %2,30’u (n=1), %6,90’ı (n=4) ve %49,20’sinin (n=31) hedef HbA1C düzeyine ulaştığı belirlendi. Tip 2 DM OAD grubundaki hastalarda hedef HbA1C ye ulaşma oranı diğer hasta gruplarına göre yüksek bulundu (p<0,001).

Tablo 3: Tüm Hasta Gruplarında Kan Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

Değişkenler	Tüm Hastalar	Tip 1 DM	Tip 2 DM	Tip 2 DM	p*
-------------	--------------	----------	----------	----------	----

	(n=165)	(n=44) ^A	İnsülin (n=58) ^B	OAD (n=63) ^C	
	Mean±SS (min-max) / n(%)	Mean±SS (min-max) / n(%)	Mean±SS (min-max) / n(%)	Mean±SS (min-max) / n(%)	
Glukoz (mg/dL)	190,75±81,11 (65-512)	232,02±108,52 (65-512)	196,26±67,31 (99-388)	156,86±51,63 (90-301)	<0,001 A-C, B-C
HbA1C (mmol/mol)	8,82±2,16 (6,30-16,70)	10,50±2,30 (6,50-16,70)	8,97±1,76 (6,30-13,20)	7,52±1,44 (6,40-12,70)	<0,001 A-B, A-C, B-C
HbA1C ≤7	36 (21,80)	1 (2,30)	4 (6,90)	31 (49,20)	<0,001 A-C, B-C
HbA1C >7	129 (78,20)	43 (97,70)	54 (93,10)	32 (50,80)	
Üre (mg/dL)	32,12±12,87 (11,00-86,00)	29,32±14,40 (11-77)	33,96±12,73 (13-72)	32,43±11,65 (15-86)	0,028 A-B
Kreatinin (mg/dL)	0,83±0,33 (0,47-3,50)	0,80±0,34 (0,50-2,20)	0,88±0,40 (0,50-3,50)	0,80±0,23 (0,47-1,98)	0,097
Sodyum (mEq/L)	138,48±2,48 (130-145)	137,89±2,78 (130-145)	138,12±2,37 (134-144)	139,22±2,18 (136-144)	0,009 A-C, B-C
Potasyum (mEq/L)	4,46±0,41 (3,20-5,90)	4,30±0,43 (3,30-5,40)	4,55±0,44 (3,20-5,90)	4,49±0,34 (3,80-5,30)	0,005 A-B, A-C
Kalsiyum (mg/dL)	9,31±0,41 (7,70-10,10)	9,13±0,47 (7,70-9,90)	9,36±0,37 (8,60-10,10)	9,40±0,35 (8,00-10,10)	0,011 A-C
Fosfor (mg/dL)	3,61±0,59 (2,00-5,30)	3,70±0,67 (2,00-5,20)	3,58±0,57 (2,60-5,30)	3,58±0,56 (2,60-5,10)	0,508
Albümin (g/dL)	42,76±4,70 (10-51)	42,02±4,49 (30-49)	42,38±4,03 (26-51)	43,62±5,31 (10-49)	0,010 A-C, B-C
AST (IU/L)	17,93±1,21 (7,00-111,00)	16,61±9,13 (7,40-57,00)	19,10±14,06 (7,00-111,00)	17,79±9,49 (10,00-80,00)	0,152
ALT (IU/L)	18,60±12,99 (5,00-97,00)	16,33±13,86 (5,00-90,00)	18,73±11,03 (6,90-63,00)	20,06±13,98 (5,00-97,00)	0,035 A-C
Amilaz (U/L)	56,52±25,96 (21-153)	49,80±21,89 (21-107)	57,93±25,16 (22-129)	59,92±28,69 (25-153)	0,092
Lipaz (U/L)	28,84±13,62 (7-87)	22,36±11,46 (8-53)	30,65±15,07 (7-87)	31,71±12,24 (12-67)	<0,001 A-B, A-C
ALP (IU/L)	84,25±46,07 (15-478)	101,59±68,75 (28-478)	75,32±36,08 (15-200)	80,15±28,32 (34,201)	0,028 A-B
GGT (U/L)	35,15±38,14 (6-265)	24,98±32,51 (6-191)	41,65±37,38 (8-176)	36,40±41,47 (7-265)	<0,001 A-B, A-C
Total Bilirubin (mg/dL)	1,04±6,86 (0,11-88,00)	0,50±0,44 (0,17-2,70)	0,52±0,30 (0,15-1,56)	1,89±11,11 (0,11-88,00)	0,333
Direk Bilirubin (mg/dL)	0,22±0,16 (0,05-1,25)	0,20±0,18 (0,09-1,25)	0,23±0,14 (0,06-0,70)	0,23±0,15 (0,05-0,90)	0,184
Total Kolesterol (mg/dL)	178,05±45,27 (107-346)	174,61±44,79 (115-324)	174,09±51,48 (107-346)	184,11±39,14 (118-272)	0,086
Trigliserit (mg/dL)	158,24±85,42 (40-484)	128,80±76,38 (55-350)	181,86±96,48 (55-484)	157,06±74,56 (40-459)	0,002 A-B, A-C
LDL (mg/dL)	96,73±38,32 (29-262)	93,32±34,37 (29-190)	92,09±45,65 (30-262)	103,39±32,79 (50-184)	0,045 B-C
HDL (mg/dL)	50,23±23,61 (17-270)	53,06±17,40 (18,128)	49,09±34,20 (22-270)	49,29±13,47 (17-105)	0,003 A-B
B12 (pg/mL)	391,67±203,61 (10,40-1200,00)	479,18±223,66 (202,00-1132,0)	373,50±186,36 (10,40-963,00)	347,28±187,87 (122,00-1200,0)	0,001 A-B, A-C
Folat (ng/mL)	8,29±4,25 (0,90-20,00)	7,61±3,77 (0,90-16,00)	8,67±5,00 (2,50-20,00)	8,40±3,80 (2,50-20,00)	0,552
C-peptit (ng/mL)	2,57±2,48 (0,01-14,20)	0,14±0,26 (0,02-1,02)	2,49±1,16 (0,01-5,20)	4,34±2,77 (1,26-14,20)	<0,001 A-B, A-C, B-C

DM: Diabetes Mellitus, OAD: Oral Antidiyabetik
Ortalama±Standart Sapma (minimum-maximum), n(%)
*: Kruskal Wallis Testi

Araştırmaya dahil edilen hastaların tamamında son 3 ay içerisinde serum D vitamini düzeylerinin ölçülmüş olduğu görüldü. Ortalama serum D vitamini düzeyleri Tip I DM, Tip II DM insülin ve Tip II DM OAD gruplarında sırasıyla 15,39±11,88 ng/mL, 11,58±8,47 ng/mL, 14,51±9,48 ng/mL olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,059). Serum D vitamini düzeyinin ≥ 20 ng/ml olması normal, 10-20 ng/ml yetersizlik ve < 10 ng/ml olması eksiklik olarak kabul edildi. Tip 1 DM grubundaki hastaların %40,90'ında (n=18) D vitamini yetersizliği, %38,60'ında (n=17) D vitamini eksikliği tespit edildi. Tip 2 DM insülin grubunda hastaların %27,60'ında (n=16) D vitamini yetersizliği, %55,20'sinde (n=32) D vitamini eksikliği tespit edildi. Tip 2 DM OAD grubundaki hastaların %41,30'unda (n=26) D vitamini yetersizliği, %34,90'ında (n=22) D vitamini eksikliği tespit edildi. Çalışma grupları arasında serum D vitamini düzeylerine göre eksiklik ve yetersizlik oranları açısından anlamlı fark olmadığı görüldü (p>0,05). Hasta gruplarına ait D vitamini verileri Tablo 4 te özetlenmiştir.

Tablo 4: Tüm Hasta Gruplarında D vitamini Sonuçlarının Dağılımı

Değişkenler	Tüm Hastalar (n=165)	Tip 1 DM (n=44) ^A	Tip 2 DM İnsülin (n=58) ^B	Tip 2 DM OAD (n=63) ^C	P
	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	
D vitamini (ng/mL)	13,72±9,93 (3,00-57,00)	15,39±11,88 (3,30-57,00)	11,58±8,47 (3,00-39,00)	14,51±9,48 (3,00-53,00)	0,059*
D Vitamini Normal	34 (20,60)	9 (20,50)	10 (17,20)	15 (23,80)	0,225***
Yetersizlik	60 (36,40)	18 (40,90)	16 (27,60)	26 (41,30)	
Eksiklik	71 (43,00)	17 (38,60)	32 (55,20)	22 (34,90)	

Ortalama±Standart Sapma (minimum-maximum), n(%)

*: Kruskal Wallis Testi

** : Mann Whitney U Testi

***: Pearson Ki-kare Testi

Araştırmaya dahil edilen 164 hastada son 12 ay içerisinde kemik mineral dansitometri yapılmış olduğu görüldü. KMD sonuçlarına göre hastaların T skoru ve Z skoru dağılımları Tablo 5'te özetlendi. Tip 1 DM grubundaki hastalarda yaş ortalaması 28,82±8,58 olduğu için KMD değerlendirilmesinde Z skorları kullanıldı. Z skoru -2 ve altında olanlar kronolojik yaşa göre düşük kemik kütlesi, -2 üstünde olanlar kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesi olarak kabul edildi. Z skoruyla değerlendirilen 44 tip 1 DM hastasının 39 unda (%88,6) kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi, 5 inde (%11,4) kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesi saptandı. Tip 2 DM hastalarında yaş ortalaması 61,07±10,3 ve kadın hastalar postmenopozal olduğu için KMD sonuçlarının değerlendirilmesinde T skoru kullanıldı. T skoru ≥ -1 normal, -1 ve -2,5 arasında olanlar osteopeni, -2,5 ve altı olanlar osteoporoz olarak kabul edildi. T skoruyla değerlendirilen 120 tip 2 DM hastasının 32 sinde osteopeni (26,6) ve 11'inde osteoporoz (%9,1) saptandı,

77 hastada (%64,1) T skoru normaldi. Tip 2 DM insülin grubunda 57 hastanın 12'sinde (%21,10) osteopeni, 5'inde (%8,80) osteoporoz mevcuttu. Tip 2 DM OAD grubunda 63 hastanın 20'sinde (%31) osteopeni, 6'sında (%9,50) osteoporoz mevcuttu. Osteopeni ve osteoporoz oranlarının dağılımı Tip 2 DM insülin ve Tip 2 DM OAD gruplarında benzer bulundu ($p>0,05$). Hasta gruplarına ait KMD verileri Tablo 5 te özetlenmiştir.

Tablo 5: Tüm Hasta Gruplarında KMD Sonuçlarının Dağılımı

Değişkenler	Tüm Hastalar (n=165)	Tip 1 DM (n=44) ^A	Tip 2 DM İnsülin (n=58) ^B	Tip 2 DM OAD (n=63) ^C	p
	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	
T skoru	-0,45±1,39 (-3,40-2,70)	-	-0,32±1,36 (-3,40-2,50)	-0,56±1,42 (-3,20-2,70)	-1,16 **
Z skoru	0,14±1,40 (-4,00-2,20)	0,14±1,40 (-4,00-2,20)	-	-	
T skoru Normal Osteopeni Osteoporoz	77 (64,15) 32 (26,70) 11 (9,15)	-	40 (70,20) 12 (21,10) 5 (8,80)	37 (58,70) 20 (31,70) 6 (9,50)	0,384 ***
Z Skoru Kronolojik yaşı beklenenden düşük kemik kütlesi Kronolojik yaşı göre beklenen kemik kütlesi		39 (88,60) 5 (11,40)	-	-	

Ortalama±Standart Sapma (minimum-maximum), n(%)

*: Kruskal Wallis Testi

** : Mann Whitney U Testi

***: Pearson Ki-kare Testi

Çalışma grubundaki hastaların tamamında son 3 ay içerisinde spot idrar veya 24 saatlik idrarda albuminüri ölçümü yapılmış olduğu görüldü. Tip I DM, Tip II DM insülin ve Tip II DM OAD gruplarında ortalama idrar albuminüri ölçümleri sırasıyla 341,84±592 mg/dl, 403,95±1330,76 mg/dl ve 215,59±451,76 mg/dl olarak bulundu, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,53$). Spot idrar veya 24 saatlik idrardaki albuminüri düzeylerine göre hastalar aşikar albuminüri (idrardaki albumin konsantrasyonu ≥ 300 mg/dl), mikroalbuminüri (idrardaki albumin konsantrasyonu 30-300 mg/dl) ve albuminüri yok (idrardaki albumin konsantrasyonu < 30 mg/dl) olarak gruplandı. Tip 1 DM grubundaki 44 hastanın 7'sinde (%15,9) albuminüri olmadığı, 30'unda (%68,20) mikroalbuminüri ve 11'inde (%25) aşikar albuminüri olduğu tespit edildi. Tip 2 DM tanılı 121 hastanın 4'ünde (%3,3) albuminüri olmadığı, 105'inde (%86,7) mikroalbuminüri, 12'sinde (%9,9) ise aşikar albuminüri olduğu görüldü. Tip 2 DM insülin grubunda bulunan 58 hastanın 47'sinde (%81) mikroalbuminüri, 7'sinde (%12,1) aşikar albuminüri tespit edildi. Tip 2 DM

OAD grubunda bulunan 63 hastanın 58'inde (%92,1) mikroalbuminüri, 5'inde (%7,9) aşikar albuminüri tespit edildi. Hasta gruplarına ait mikroalbuminüri verileri Tablo 6 da özetlenmiştir.

Tablo 6: Tüm Hasta Gruplarında Albuminüri Sonuçlarının Dağılımı

Değişkenler	Tüm Hastalar (n=165)	Tip 1 DM (n=44) ^A	Tip 2 DM İnsülin (n=58) ^B	Tip 2 DM OAD (n=63) ^C	P
	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	
Albuminüri(mg/dl)	315,47±889,67 (5-9800)	341,84±592,56 (5-2960)	403,95±1330,76 (7-9800)	215,59±451,76 (35-3500)	0,5
Albuminüri					
Yok	7 (4,20)	3(6,80)	4 (6,90)	0 (0,00)	
Mikroalbuminüri	135 (81,80)	30 (68,20)	47 (81,00)	58 (92,10)	
Aşikar albuminüri	23 (13,90)	11 (25,00)	7 (12,10)	5 (7,90)	

Ortalama±Standart Sapma (minimum-maximum), n(%)

*: Kruskal Wallis Testi

** : Mann Whitney U Testi

***: Pearson Ki-kare Testi

Çalışmadaki Tip 2 DM grubundaki hastaların kullanmakta oldukları antidiyabetik tedaviler Tablo 7'de özetlenmiştir. Beklenildiği üzere Tip 1 DM hastalarının hiçbiri OAD kullanmazken tip 2 DM grubunda en az kullanılan OAD'nin sülfonilüreler olduğu görüldü. Tip 2 DM insülin grubundaki 58 hastanın ortalama insülin kullanım süresi 6,60±3,42 yıl ve ortalama insülin dozu 37,48±26,05 Ü/gün olarak belirlendi.

Tablo 7 Hasta gruplarına göre antidiyabetik tedavilerin dağılımı

Değişkenler	Tüm Hastalar (n=165)	Tip 1 DM (n=44) ^A	Tip 2 DM İnsülin (n=58) ^B	Tip 2 DM OAD (n=63) ^C	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Metformin					
Evet	112 (67,90)	0 (0,00)	51 (87,90)	61 (96,80)	<0,001* A-B, A-C
Hayır	53 (32,10)	44 (100,00)	7 (12,10)	2 (3,20)	
DPP-4 inhibitörü					
Evet	66 (40,00)	0 (0,00)	32 (55,20)	34 (54,00)	<0,001* A-B, A-C
Hayır	9 (60,00)	44 (100,00)	26 (44,80)	29 (46,00)	
SGLT-2					
Evet	47 (28,50)	0 (0,00)	29 (50,00)	18 (28,60)	<0,001* A-B, A-C, B-C
Hayır	118 (71,50)	44 (100,00)	29 (50,00)	45 (71,40)	
İnsülin					
Evet	101 (61,20)	44 (100,00)	58 (100,00)	0 (0,00)	<0,001* A-C, B-C
Hayır	64 (38,80)	0 (0,00)	0 (0,00)	63 (100,00)	
Sülfonilüre					
Evet	10 (6,10)	0 (0,00)	0 (0,00)	10 (15,90)	<0,001* B-C
Hayır	155 (93,90)	44 (100,00)	58 (100,00)	53 (84,10)	

n(%)

*: Pearson Ki-kare Testi

Çalışma grubunda ortalama fekal elastaz düzeyi $255,07 \pm 177,02$ $\mu\text{g/g}$ olarak hesaplandı. Tip 1 DM hastalarında ortalama fekal elastaz düzeyi $218,45 \pm 177,02$ $\mu\text{g/g}$ ve Tip 2 DM hastalarında ortalama fekal elastaz düzeyi $268,39 \pm 185,59$ $\mu\text{g/g}$ olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,086$). Ortalama fekal elastaz düzeyi Tip 2 DM insülin grubunda $244,95 \pm 154,22$ $\mu\text{g/g}$ ve Tip 2 DM OAD grubunda $289,97 \pm 209,31$ $\mu\text{g/g}$ olarak bulundu. Ortalama fekal elastaz düzeyi açısından tüm hasta grupları arasındaki yapılan üçlü karşılaştırmada gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (**$p=0,105$**). Tip 2 DM hasta grupları kendi aralarında ortalama fekal elastaz düzeyi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (**$p=0,221$**).

Gereç yöntem bölümünde de açıklandığı gibi fekal elastaz düzeylerine göre hastalar normal ekzokrin fonksiyonlu (fekal elastaz > 200 $\mu\text{g/g}$), hafif-orta PEY (fekal elastaz $100-200$ $\mu\text{g/g}$) ve şiddetli PEY (fekal elastaz <100 $\mu\text{g/g}$) olarak gruplandı. Çalışmaya dahil edilen 165 hastanın 80'inde (%48,50) PEY saptanırken, 85 (%51,50) hastada pankreas ekzokrin fonksiyonları normal olarak değerlendirildi. Çalışma grubundaki hastaların %35,80'inde ($n=59$) hafif-orta PEY ve %12,70'inde ($n=21$) şiddetli PEY tespit edildi. Tip 1 DM grubundaki 26 hastada (**%59,1**) PEY saptandı. 18 hastada (%40,90) hafif-orta PEY ve 8 hastada (%18,20) şiddetli PEY mevcuttu. Tip 2 DM grubunda 54 hastada (**%44,6**) PEY saptandı. Hastaların 41 'inde (33,8) hafif-orta PEY ve 13 hastada (%10,7) şiddetli PEY mevcuttu. PEY saptanma oranlarının Tip1 DM ve tip 2 DM hastalarında benzer olduğu görüldü ($p=0,10$). Tip 2 DM insülin grubundaki hastaların %43,1'inde ($n=25$) ve Tip 2 OAD grubundaki hastaların %46'sında ($n=29$) PEY saptandı. PEY şiddetinin dağılımı açısından incelendiğinde Tip 2 DM insülin grubunda 13 hastada (%22,4) hafif-orta PEY, 12 hastada (%20,7) ise şiddetli PEY olduğu görüldü. Tip 2 DM OAD grubunda ise 28 hastada (%44,4) hafif-orta PEY, 1 hastada (%1,6) şiddetli PEY mevcuttu. Tip 2 DM insülin ve Tip DM OAD grupları arasında da PEY saptanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Diğer yandan PEY şiddetinin dağılımına göre hasta grupları karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,003$). Bu farkın nedeni Tip 2 DM OAD grubundaki hastalarda şiddetli PEY oranının diğer gruplara göre daha düşük olmasıydı. Çalışma gruplarında PEY oranları ve PEY şiddetinin dağılımı Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: Çalışma gruplarında PEY oranları ve PEY şiddetinin dağılımı.

Değişkenler	Tüm Hastalar (n=165)	Tip 1 DM (n=44) ^A	Tip 2 DM İnsülin (n=58) ^B	Tip 2 DM OAD (n=63) ^C	p
	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	
FE	255,07±177,02 (66-867)	218,45±146,69 (66-627)	244,95±154,22 (72-629)	289,97±209,31 (99-867)	0,105*
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
PEY					
Yok	85 (51,50)	18 (40,90)	33 (56,90)	34 (54,00)	0,003** A-C, B-C
Hafif- orta	59 (35,80)	18 (40,90)	13 (22,40)	28 (44,40)	
Şiddetli	21 (12,70)	8 (18,20)	12 (20,70)	1 (1,60)	
PEY yok var	85 (51,50) 80 (48,50)	18 (40,90) 26 (59,10)	33 (56,90) 25 (43,10)	34 (54,00) 29 (46,00)	0,246

FE: Fekal Elastaz, PEY: Ekzokrin Pankreas Yetmezliği
Ortalama±Standart Sapma (minimum-maximum), n(%)

*: Kruskal Wallis Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

PEY gruplarındaki hastaların sosyodemografik verileri ve çeşitli klinik özelliklerine ait veriler Tablo 9’da özetlenmiştir. PEY grupları arasında cinsiyet dağılımının benzer olduğu görüldü ($p>0,05$). Normal ekzokrin fonksiyonlu hasta grubu, hafif-orta PEY ve şiddetli PEY gruplarında ortalama yaş sırasıyla $55,55\pm 17,63$ yıl, $50,10\pm 17,30$ yıl ve $46,76\pm 14,64$ yıl olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,032$). Bu farkın şiddetli PEY grubundaki hastaların çoğunu daha genç yaşta olan tip 1 DM hastalarının oluşturması nedeniyle ortaya çıktığı görüldü.

Normal ekzokrin fonksiyonlu hasta grubunda ortalama diyabet tanı süresi $11,29\pm 5,54$ yıl, hafif-orta PEY grubunda $8,39\pm 5,45$ yıl ve şiddetli PEY grubunda $13,33\pm 7,77$ yıl olduğu ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görüldü ($p=0,002$). Bu fark hafif-orta PEY olan hastalarda diyabet tanı süresinin diğer gruplara göre daha kısa olmasından kaynaklanmaktaydı.

Normal ekzokrin fonksiyonlu hasta grubunda ortalama BMI $28,79\pm 6,21$ kg/m², hafif-orta PEY grubunda $27,01\pm 5,23$ kg/m² ve şiddetli PEY grubunda $28,77\pm 6,87$ kg/m² olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Normal ekzokrin fonksiyonlu hasta grubu, hafif-orta PEY grubu ve şiddetli PEY gruplarındaki hastaların BMI değerlerine göre dağılımları (zayıf, normal, kilolu, 1. Derecede obez, 2. derecede obez ve 3.derecede obez) Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9: PEY gruplarındaki hastaların sosyodemografik verileri ve çeşitli klinik özelliklerine ait veriler

Değişkenler	Normal ekzokrin fonksiyon (n=85) ^A	Hafif-orta PEY (n=59) ^B	Şiddetli PEY (n=21) ^C	p
	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	
Yaş (yıl)	55,55±17,63 (18-88)	50,10±17,30 (18-80)	46,76±14,64 (20-67)	0,032* A-C
BMI (kg/m ²)	28,79±6,21 (18,50-48,40)	27,01±5,23 (17,40-41,00)	28,77±6,87 (18,50-43,20)	0,189**
Diyabet Tanı Süresi (yıl)	11,29±5,54 (1-29)	8,39±5,45 (1-28)	13,33±7,77 (3-33)	0,002* A-B, B-C
	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet				
Kadın	49 (57,60)	36 (61,00)	12 (57,10)	0,909***
Erkek	36 (42,40)	23 (39,00)	9 (42,90)	
BMI				
Zayıf	1 (1,20)	1 (1,70)	2 (9,50)	-
Normal	24 (28,20)	22 (37,30)	3 (14,30)	
Kilolu	26 (30,60)	22 (37,30)	7 (33,30)	
1. Derece Obez	22 (25,90)	9 (15,30)	4 (19,00)	
2. Derece Obez	6 (7,10)	4 (6,80)	4 (19,00)	
3. Derece Obez	6 (7,10)	1 (1,70)	1 (4,80)	

PEY: Ekzokrin Pankreas Yetmezliği, BMI: Body Mass Indeks (Vücut kitle indeksi)

Ortalama±Standart Sapma (minimum-maximum) , n(%)

*: Kruskal Wallis Testi

** : One Way ANOVA Testi

***: Pearson Ki-kare Testi

Tip 1 DM, Tip 2 DM insülin ve Tip 2 DM OAD gruplarında normal ekzokrin fonksiyonlu hastalar, hafif-orta PEY ve şiddetli PEY saptanan hastaların ortalama DM tanı süreleri Tablo 10’da verilmiştir. Tip 1 DM hastalarında şiddetli PEY görülen hastaların ortalama tanı süresi, hafif-orta PEY görülen hastaların ortalama tanı süresinden daha uzun olduğu görüldü (p=0,014).

Tablo 10: Hasta gruplarında PEY varlığı ve derecesine göre diyabet tanı sürelerinin dağılımı

Diyabet Tanı Süresi (yıl)	Normal ekzokrin fonksiyon A	Hafif-orta PEY B	Şiddetli PEY C	p
	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	
Tip 1 DM	14,44±7,50 (3-29)	9,72±6,50 (2-28)	19,75±8,10 (11-33)	0,014 B-C
Tip 2 DM İnsülin	11,82±4,26 (3-18)	10,85±3,93 (3-15)	9,92±3,96 (5-17)	0,296*
Tip 2 DM OAD	11,29±5,54 (1-29)	8,39±5,45 (1-28)	13,33±7,77 (3-33)	0,054

PEY: Ekzokrin Pankreas Yetmezliği, BMI: Body Mass Indeks (Vücut kitle indeksi)

Ortalama±Standart Sapma (minimum-maximum) , n(%)

*: Kruskal Wallis Testi

Tip 1 DM tanılı normal ekzokrin fonksiyonlu ve PEY saptanan hastaların ortalama tanı süreleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel bir fark saptanmadı. Tip 2 DM tanılı; PEY saptanan hastaların ortalama tanı süreleri normal ekzokrin fonksiyonlu hastalara göre daha fazla olduğu saptandı(p=0,01). Normal ekzokrin fonksiyonlu ve PEY saptanan hastalarda tedavi tipleri arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı. Bulgular tablo 11 de özetlendi.

Tablo 11: Tip 1 DM ve tip 2 DM gruplarında PEY ile ortalama tanı süresi ve tedavi tipi arasındaki ilişkinin incelemesi

Değişkenler	Normal ekzokrin fonksiyon (n=85)	PEY Var (n=80)	p
Tip 1 DM Ortalama Tanı Süresi	12,81±8,33 (2-33)	14,44±7,50 (3-29)	0,315*
Tip 2 DM Ortalama Tanı Süresi	8,19±4,76 (1-17)	10,45±4,61 (1-18)	0,010*
Tip 2 DM			
Tip 2 DM İnsülin	25 (46,30)	33 (49,30)	0,746**
Tip 2 OAD	29 (53,70)	34 (50,70)	
Tedavi			
İnsülin Kullanan	51 (63,80)	51 (60,00)	0,620**
OAD Kullanan	29 (36,30)	34 (40,00)	

PEY: Ekzokrin Pankreas Yetmezliği

n(%)

*: Mann Whitney U Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

PEY gruplarında çeşitli laboratuvar parametrelerinin ortalama değerleri Tablo 12’de özetlenmiştir. Ortalama HbA1C konsantrasyonu ve hedef HbA1C değerine (≤ 7 mmol/mol) ulaşmak açısından PEY grupları arasında fark bulunmazken ($p > 0,05$) ortalama serum albümin konsantrasyonu açısından gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($p = 0,021$). Şiddetli PEY hastalarında ortalama serum albumin konsantrasyonu hafif-orta PEY hastalarına göre daha düşüktü.

Tablo 12: PEY Gruplarında Çeşitli Kan Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

Değişkenler	Normal ekzokrin fonksiyon (n=85) ^A	Hafif-orta PEY (n=59) ^B	Şiddetli PEY (n=21) ^C	p
	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	
Glukoz (mg/dL)	190,72±74,31 (65-388)	186,58±92,48 (85-512)	202,62±75,87 (118-375)	0,437*
HbA1C (mmol/mol)	8,81±2,17 (6,50-16,70)	8,60±2,09 (6,40-14,20)	9,54±2,26 (6,30-13,10)	0,197*
HbA1C ≤7	17 (20,00)	16 (27,10)	3 (14,30)	0,400* *
>7	68 (80,00)	43 (72,90)	18 (85,70)	
Üre (mg/dL)	32,74±13,59 (13-86)	30,85±12,15 (11-77)	33,16±12,09 (13-58)	0,589*
Kreatinin (mg/dL)	0,86±0,39 (0,47-3,50)	0,77±0,17 (0,50-1,34)	0,87±0,37 (0,50-2,20)	0,571*
Sodyum (mEq/L)	138,41±2,51 (133-144)	138,59±2,37 (130-144)	138,43±2,73 (135-145)	0,638*
Potasyum (mEq/L)	4,52±0,37 (3,70-5,50)	4,39±0,36 (3,60-5,30)	4,45±0,65 (3,20-5,90)	0,221*
Kalsiyum (mg/dL)	9,30±0,38 (8,00-10,10)	9,31±0,43 (7,70-10,00)	9,35±0,45 (8,50-10,10)	0,883*
Fosfor (mg/dL)	3,58±0,59 (2,60-5,30)	3,66±0,57 (2,00-4,90)	3,60±0,68 (2,60-5,20)	0,419*
Albümin (g/dL)	42,60±5,43 (10-51)	43,62±3,57 (31-49)	41,00±3,79 (30-46)	0,021* B-C
AST (IU/L)	16,88±6,47 (7,40-36,00)	19,98±16,56 (7,00-111,00)	16,46±6,30 (7,40-31,00)	0,829*
ALT (IU/L)	17,50±9,92 (5,00-63,00)	20,84±17,06 (7,00-97,00)	16,76±10,17 (5,00-47,00)	0,691*
Amilaz (U/L)	58,65±26,66 (23,00-140,00)	54,58±24,15 (21,00-135,00)	53,38±28,50 (23,00-153,00)	0,654*
Lipaz (U/L)	29,61±13,38 (9,50-67,00)	27,47±14,11 (7,00-87,00)	29,61±13,55 (9,00-59,00)	0,439*
ALP (IU/L)	80,55±36,51 (15,00-203,00)	90,81±61,18 (19,00-478,00)	80,40±25,29 (28,00-129,00)	0,576*
GGT (U/L)	35,75±43,16 (6,00-265,00)	35,68±34,73 (7,00-191,00)	31,10±23,78 (6,00-93,00)	0,719*
Total Bilirubin (mg/dL)	0,48±0,28 (0,16-1,56)	2,00±11,39 (0,11-88,00)	0,53±0,29 (0,21-1,19)	0,808*
Direk Bilirubin (mg/dL)	0,21±0,13 (0,05-0,70)	0,23±0,20 (0,07-1,25)	0,23±0,15 (0,09-0,70)	0,913*
Total Kolesterol (mg/dL)	173,81±41,32 (107,00-346,00)	181,90±50,07 (107,00-324,00)	184,43±46,92 (121,00-282,00)	0,702
Trigliserit (mg/dL)	161,05±86,18 (55,00-459,00)	149,78±73,63 (40,00-370,00)	170,67±111,85 (68,00-484,00)	0,853*
LDL (mg/dL)	93,99±36,00 (29,00-262,00)	100,23±40,69 (33,00-190,00)	98,00±41,57 (30,00-184,00)	0,776*
HDL (mg/dL)	46,12±10,82 (24,00-74,00)	51,58±17,97 (17,00-128,00)	63,04±53,79 (31,00-270,00)	0,146*
B12 (pg/mL)	365,21±175,22 (10,40-963,00)	397,30±221,26 (172,00-1200,00)	482,95±239,21 (165,00-957,00)	0,131*
Folat (ng/mL)	8,14±4,25 (0,90-20,00)	8,27±4,31 (1,20-20,00)	8,93±4,25 (4,00-20,00)	0,701*
C-peptit (ng/mL)	2,75±2,70 (0,01-14,20)	2,49±2,16 (0,02-8,80)	2,03±2,41 (0,02-9,80)	0,423*

PEY: Ekzokrin Pankreas Yetmezliği

Ortalama±Standart Sapma (minimum-maximum), n(%)

*: Kruskal Wallis Testi

PEY gruplarındaki serum D vitamini düzeyleri Tablo 13’de verilmiştir. Normal ekzokrin fonksiyonlu hastalar, hafif-orta PEY grubu ve şiddetli PEY grubunda ortalama serum D vitamini konsantrasyonları (p=0,820) ve D vitamini yetersizliği durumu (p=0,825) açısından fark olmadığı görüldü.

Tablo 13: PEY Hasta Gruplarında D vitamini Sonuçlarının Dağılımı

Değişkenler	Normal ekzokrin fonksiyon (n=85) ^A	Hafif-orta PEY (n=59) ^B	Şiddetli PEY (n=21) ^C	p
	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	
D vitamini (ng/mL)	13,72±9,95 (3,00-53,00)	14,33±10,81 (3,00-57,00)	11,97±7,00 (3,00-30,00)	0,820*
D Vitamini Normal	19 (22,40)	12 (20,30)	3 (14,30)	0,825* *
Yetersizlik	28 (32,90)	24 (40,70)	8 (38,10)	
Eksiklik	38 (44,70)	23 (39,00)	10 (47,60)	

PEY: Ekzokrin Pankreas Yetmezliği

Ortalama±Standart Sapma (minimum-maximum), n(%)

*: Kruskal Wallis Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

PEY gruplarında KMD sonuçlarına göre T ve Z skorları, osteopeni ve osteoporoz dağılımı Tablo 14’te özetlenmiştir. PEY gruplarında ortalama T ve Z skorları ve osteopeni ve osteoporoz oranlarının dağılımları benzerdi.

Tablo 14: PEY gruplarında KMD sonuçları

Değişkenler	Normal ekzokrin fonksiyon (n=85) ^A	Hafif-orta PEY (n=59) ^B	Şiddetli PEY (n=21) ^C	p
	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	
T Skoru	-0,43±1,26 (-2,70-2,70)	-0,59±1,60 (-3,40-2,10)	0,09±1,37 (-3,40-2,70)	0,601*
Z Skoru	-0,01±1,33 (-3,30-2,20)	0,28±1,26 (-3,00-1,90)	0,22±2 (-4,00-2,00)	0,478*
T Skoru Normal Osteopeni Osteoporoz	43 (65,20) 19 (28,80) 4 (6,10)	24 (58,50) 10 (24,40) 7 (17,10)	10 (76,90) 3 (23,10) 0 (0,00)	0,242**
Z Skoru Kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi	16 (88,90)	16 (88,90)	7 (87,50)	-
Z Skoru Kronolojik yaşa göre beklenen kemik kütlesi	2 (11,10)	2 (11,10)	1 (12,50)	

PEY: Ekzokrin Pankreas Yetmezliği

Ortalama±Standart Sapma (minimum-maximum), n(%)

*: Kruskal Wallis Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

Çalışma grubundaki hastalardan DM tanı süresi 10 yıldan daha kısa olan 72 hastanın 39'unda (% 54,20) ve DM tanı süresi 10 yıldan daha uzun olan 93 hastanın 41'inde (% 44,10) PEY saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ya da anlamlı değildi (p=0,199).

Çalışma grubundaki hastalardan HbA1C≤7 mmol/mol olan 36 hastanın 19 unda (%52,78) ve HbA1C>7 mmol/mol olan 129 hastanın 61 inde(%47,29) PEY saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,56).

PEY gruplarındaki hastaların kullanmakta oldukları antidiyabetik tedaviler Tablo 15'te özetlenmiştir. Normal ekzokrin fonksiyonlu hastalar, hafif-orta ve şiddetli PEY gruplarında hastaların kullanmakta oldukları oral antidiyabetik ilaçların dağılımının benzer olduğu ancak gruplar arasında insülin kullanım oranı açısından fark olduğu saptandı. Normal ekzokrin fonksiyonlu hastaların 51'i (%60,0), hafif-orta PEY grubundaki hastaların 31'i (%52,50), ve şiddetli PEY grubundaki hastaların 20'si (%95,20) insülin tedavisi kullanmaktaydı. Şiddetli PEY grubunda insülin kullanım oranı Normal ekzokrin fonksiyonlu gruptan ve hafif-orta PEY grubundan anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0,002). İnsülin kullanan hastaların %50 sinde, sadece OAD kullanan hastaların %46'sında PEY saptandı. İnsülin kullanan hastaların %19,6'sında ve sadece OAD kullanan hastaların %1,58'inde şiddetli PEY saptandı. Ortalama insülin kullanım süresi ve günlük insülin dozları PEY gruplarında benzer olarak bulundu.

Tablo 15: PEY gruplarındaki hastaların kullanmakta oldukları antidiyabetik tedaviler

Değişkenler	Normal ekzokrin fonksiyon (n=85) ^A	Hafif-orta PEY (n=59) ^B	Şiddetli PEY (n=21) ^C	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Metformin				
Evet	61 (71,80)	39 (66,10)	12 (57,10)	0,410*
Hayır	24 (28,20)	20 (33,90)	9 (42,90)	
DPP-4 inhibitörü				
Evet	37 (43,50)	20 (33,90)	9 (42,90)	0,490*
Hayır	48 (56,50)	39 (66,10)	12 (57,10)	
SGLT-2 inhibitörü				
Evet	27 (31,80)	13 (22,00)	7 (33,30)	0,387*
Hayır	58 (68,20)	46 (78,00)	14 (66,70)	
Sülfonilüre				
Evet	6 (7,10)	4 (6,80)	0 (0,00)	0,459*
Hayır	79 (92,90)	55 (93,20)	21 (100,00)	
İnsülin				
Evet	51 (60,00)	31 (52,50)	20 (95,20)	0,002* A-C, B-C,
Hayır	34 (40,00)	28 (47,50)	1 (4,80)	
	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	Mean±SS (min-max)	
İnsülin Kullanım Süresi (yıl)	6,58±3,41 (1-15)	7,38±3,77 (2-12)	5,83±3,18 (1-12)	0,396**
İnsülin Dozu	41,97±28,34 (8-112)	34,31±25,59 (10-90)	28,58±17,52 (12-76)	0,606**

n(%)

*: Pearson Ki-kare Testi

** :Kruskal Wallis Testi

Fekal elastaz ile çeşitli laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analizleri Tablo 16’da özetlenmiştir. Fekal elastaz düzeyi ile yaş arasında pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,211$; $p=0,006$). Diğer parametreler ile fekal elastaz arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Tablo 16: Fekal Elastaz ile Laboratuvar Parametrelerinin İlişkisi

Değişkenler	Fekal Elastaz	
	r	p
Yaş (yıl)	0,211	0,006
BMI (kg/m^2)	0,080	0,308
Diyabet Tanı Süresi (yıl)	0,122	0,119
Glukoz (mg/dL)	0,004	0,957
HbA1C (mmol/mol)	-0,039	0,623
Üre (mg/dL)	0,033	0,673
Kreatinin (mg/dL)	0,030	0,706
Sodyum (mEq/L)	-0,020	0,801
Potasyum (mEq/L)	0,148	0,058
Kalsiyum (mg/dL)	-0,006	0,938
Fosfor (mg/dL)	-0,034	0,667
Albümin (g/dL)	0,032	0,686
AST (IU/L)	-0,045	0,567
ALT (IU/L)	-0,053	0,500
Amilaz (U/L)	0,055	0,481
Lipaz (U/L)	0,059	0,454
ALP (IU/L)	-0,061	0,441
GGT (U/L)	-0,063	0,425
Total Bilirubin (mg/dL)	-0,046	0,559
Direk Bilirubin (mg/dL)	0,011	0,82
Total Kolesterol (mg/dL)	-0,056	0,475
Trigliserit (mg/dL)	-0,011	0,891
LDL (mg/dL)	-0,048	0,542
HDL (mg/dL)	-0,051	0,513
B12 (pg/mL)	-0,142	0,068
Folat (ng/mL)	-0,083	0,290
D vitamini (ng/mL)	-0,005	0,952
C-peptit (ng/mL)	0,072	0,359
T skoru	-0,076	0,335
Albuminüri (mg)	0,005	0,953

PEY: Ekzokrin Pankreas Yetmezliği

Ortalama±Standart Sapma (minimum-maximum), n(%)

*: Kruskal Wallis Testi

Çalışma grubundaki hastalara yapılan PEY anketi sonuçlarına göre hastaların semptom düzeylerinin dağılımı Tablo 17’de verildi. Normal ekzokrin fonksiyonlu hastaların %3,50’sinde (n=3), hafif-orta PEY grubundaki hastaların %10,20’sinde (n=6) ve şiddetli PEY grubundaki hastaların %23,80’inde (n=5) şiddetli semptomlar olduğu tespit edildi.

Tablo 17: PEY Anketi Sonuçlarına göre hastaların semptom şiddetlerinin dağılımı

Değişkenler	PEY Yok (n=85) ^A	Hafif-orta PEY (n=59) ^B	Şiddetli PEY (n=21) ^C	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Semptom Düzeyi				
Yok	65 (76,50)	31 (52,50)	11 (52,40)	-
Hafif	14 (16,50)	14 (23,70)	4 (19,00)	
Orta	3 (3,50)	8 (13,60)	1 (4,80)	
Şiddetli	3 (3,50)	6 (10,20)	5 (23,80)	

*: Kruskal Wallis Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

Çalışma grubundaki hastalara yapılan PEY anketi sonuçlarına göre toplam 58 hastanın (%35,20) PEY skoru >0,6 idi. Anket PEY skoruna göre PEY kabul edilen bu hastaların 38 ‘inde (%23,0) fekal elastaz düzeyi <200 µg/g idi (PEY). Çalışma grubundaki hastalara yapılan PEY anketi sonuçlarına göre toplam 107 hastanın (%64,80) PEY skoru <0,6 idi. Anket PEY skoruna göre normal ekzokrin fonksiyonlu hastalar kabul edilen bu hastaların 42 (%25,46)’sında fekal elastaz düzeyi <200 µg/g idi. Bulgular tablo 18’de özetlenmiştir.

Tablo 18: Anket sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer in değerlendirilmesi

	Anket>0,6- hasta	Anket<0,6 -sağlam
PEY var-hasta	Gerçek pozitif:38	Yanlış negatif:42
PEY yok-sağlam	Yanlış pozitif:20	Gerçek negatif:65

Bu bulgularla PEY anketinin pankreas ekzokrin yetmezliğini saptamaktaki sensitivitesi(duyarlılık) %47, spesifitesi(özgüllük) %76 ve testin pozitif prediktif değeri %65, negatif prediktif değeri %60 olarak hesaplandı.

5- TARTIŞMA

Diabetes Mellitus, pankreasta üretilip salgılanan ve kan şekerini düzenleyen insülin hormonunun yetersizliği neticesinde, başta karbonhidrat metabolizması bozukluğu olduğu halde, protein ve yağ metabolizmalarını da etkileyen, klinik olarak hiperglisemi ve glikozüri ile seyreden bir metabolizma ve endokrin sistem hastalığıdır. Diyabet komplikasyonlarına bağlı morbidite ve mortaliteye neden olur. Türkiyede diyabet prevalansı %13,7 dir. Tip 1 DM de beta hücrelerinin otoimmün hasarına bağlı insülin eksikliği görülmesi ana patolojidir. Tip 2 DM de ise temel patoloji başlangıçta oluşan hiperinsülinizme bağlı hücrelerde gelişen insülin direncidir. (65).

Pankreatik ekzokrin yetmezlik, pankreas parankiminde total ya da kısmi kayıp veya işlevsellik kaybı gibi durumlarda ortaya çıkan pankreasın ekzokrin sekresyonlarındaki yetersizlikler nedeni ile normal besin sindiriminin yapılamaması olarak tanımlanır(4). Diyabetes mellitus sık görülen PEY nedenleri arasındadır. Diyabetik hastalarda insülinin eksikliği (T1 DM), etkisinin yetersizliği (T2 DM) nedeniyle asiner hücrelerde gözlenen atrofi, ortaya çıkan mikrovasküler patolojiye sekonder gelişen iskemi ve buna bağlı atrofi, diyabetik otonom nöropati ile asiner hücrelerde enzim sekresyonunda azalmanın PEY gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Otoimmünitenin neden olduğu inflamasyon, buna bağlı asiner hücrelerde yıkım veya ekzokrin ve endokrin hücreleri birlikte etkileyen genetik bozuklukların varlığı da bu duruma katkıda bulunabilir (6,7). Diyabette PEY sıklığı % 10 – 74 oranlarında bildirilmiştir(8) T1 DM’li hastalarda %45-74, T2 DM’li hastalarda da %28-36 oranında bildirilmektedir(9-11).

PEY tanısında kullanılan testler direkt ve indirekt testler olmak üzere ikiye ayrılır. Direkt testler PEY tanısında altın standart olmalarına karşın invaziv olmaları ve endoskopi gibi girişimsel yöntemlerin kullanılması gerektiği için klinikte sık kullanılmazlar.(61)

İndirekt pankreas fonksiyon testleri arasında en sensitif ve spesifik olanı fekal elastazdır. Fekal elastaz pankreastan salgılanan bir enzim olup gastrointestinal transportu boyunca rölatif olarak stabil kalması, inaktive olmaması, oral enzim preparatları ile interferans vermemesi, PEY de spesifikliğı ve sensitivitesi yüksek olması nedeniyle klinikte en sık tercih edilen pankreas fonksiyon testidir (57).

Literatürü taradığımızda diyabet ve PEY sıklığının arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan 2019 yılında 133 tip 1 DM ve tip 2 DM tanılı hasta ile yapılan çalışmada PEY prevalansı %13 bulunmuştur (83). Larger ve arkadaşlarının 2012 de yaptıkları bir yayında tip 1 DM ve tip 2 DM hastalarında PEY sıklığı %23 bulundu (84). Bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen 165 DM hastanın 80’inde (%48,50) PEY saptanmıştır. Literatürde DM da PEY

sıklığı araştıran birçok çalışmada diyabette PEY sıklığı % 10 – 74 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir(8)

Litaratüre baktığımızda DM hastalarında PEY sıklığını araştıran çalışmalardan Hardt ve arkadaşlarının 2000 yılında 114 diyabeti olan (tip1 DM ve tip 2 DM) ,105 diyabeti olmayan vakadan oluşan kontrol grubuyla yaptığı bir çalışmada Tip 1 DM hastalarının %56,7'sinde, tip 2 DM hastalarının %35'inde PEY saptandı (85). 17 çalışmanın meta analizini içeren, DM olan 3662 hastayla yapılan bir çalışmada tip 1 DM li hastalarda %38,62 oranında, tip 2 DM li hastalarda %28,12 oranında PEY (FE \leq 200 μ g/g) saptanmıştır(86) . Engürülü ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Tip 1 DM grubunda %18,9, tip 2 DM grubunda %32,2 PEY saptanmıştır (87). 2005 yılında Yılmaztepe ve arkadaşlarının tip 1 DM tanılı hastalarda ülkemizde yaptığı bir çalışmada 28 tip 1 DM tanılı hastanın %2'sinde ekzokrin fonksiyonun azaldığı, kontrol grubunda ise azalma olmadığı saptandı (9). Bizim çalışmamızda Tip 1 DM hastalarında PEY oranı %59,1, 121 tip 2 DM hastasında PEY oranı %44,6 olarak saptandı; arada istatistiksel bir fark saptanmadı. Literatürdeki bu çalışmalara baktığımızda tip 1 DM da PEY sıklığı %2-56,7 oranında değişmektedir. Tip 2 DM da PEY sıklığı %28,12-%35 oranında değişmekte olup DM hastalarında diyabet tipine göre PEY sıklığının net bir dağılımı yoktur (85-87).

Hardt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ve 2019 yılında 133 DM hastasıyla yapılan bir çalışmada tip 1 DM hastalarında tip 2 DM hastalarına göre daha düşük FE düzeyleri olduğu saptanmıştır (88). Literatürdeki bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda bu fark gözlenmemiştir.

Rathmann ve arkadaşlarının 2001 de 544 tip 2 DM li ve kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada, tip 2 DM li vakalarda %11,9, DM olmayan kontrol grubunda %3,7 oranında <100 FE düzeyleri saptandı (89). Bizim çalışmamızda Tip 2 DM olan hastalarda %10,7 oranında şiddetli PEY tespit edildi. Çalışmamızdaki Tip 2 DM hastalarında şiddetli PEY görülme oranı literatürdeki bu çalışmayla benzer oranda bulunmuştur.

2003 yılında Hardt ve arkadaşlarının 1021 hastada yaptıkları çalışmada tip 1 DM ve tip 2 DM tanılı hastalarda %22,9 oranında şiddetli PEY ,%17,8 hafif-orta PEY ,% 59,3 te normal saptandı (88). Bizim çalışmamızda hastaların %12,70'inde şiddetli PEY ,%35,80'inde hafif-orta PEY, %51,51 inde normal ekzokrin fonksiyon tespit edildi.

2019 da Softeland ve arkadaşlarının DM hastalarında yaptığı bir çalışmada insülin kullanan DM hastalarında PEY oranlarının arttığı gösterilmiştir(83). Hardt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PEY ile insülin kullanımı arasında ilişki olduğu görüldü(88). Larger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insülin kullanımı ve PEY arasında ilişki anlamlı saptanmıştır(84). Rathman ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada insülin kullanımı ve PEY arasında ilişki saptanmamıştır(89). Mancilla ve arkadaşlarının 2006 da yaptıkları çalışmada PEY ve tedavide insülin kullanımı ilişkili bulunmamıştır(90). Nunes ve arkadaşları tarafından 2003 te yapılan bir çalışmada PEY ile insülin kullanımı arasında bir ilişki saptanmamıştır(91). Nunes ve arkadaşları, Ewald ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PEY ile DM tedavi tipi arasında bir ilişki saptanmamıştır(91,92). Bizim çalışmamızda tüm hastalar ve tip 2 DM hastalar kendi içinde ayrı olarak değerlendirildiğinde insülin kullanan ve kullanmayan hastalar ile PEY sıklığı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürdeki çalışmalarda insülin kullanımı ve PEY sıklığı bazı çalışmalarda ilişkili bulunmuş, bazılarında bir ilişki saptanmamıştır.

Engürülü ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada insülin kullanımı ve hafif, şiddetli PEY ve normal ekzokrin fonksiyon grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir(87). Bizim çalışmamızda insülin kullanımı ile hafif, şiddetli PEY ve normal ekzokrin fonksiyonlu gruplar arasında özellikle şiddetli PEY olan hastalarda insülin kullanımının belirgin olarak daha fazla olduğu görülmüştür.

Nunes ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PEY ile insülin kullanım süresi arasında bir ilişki saptanmamıştır(91). Bizim çalışmamızda bu çalışmayla uyumlu olarak insülin kullanım süresi ve insülin dozları arasında PEY gruplarımız arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Literatürdeki bazı çalışmalarda DM hastalarında FE seviyeleri ve uzun süreli diyabet arasında ilişki saptanırken, bazılarında bu ilişki saptanmamıştır. 2019 yılında 133 DM hastasıyla yapılan bir çalışmada düşük FE düzeylerinin, uzun diyabet süresiyle ilişkili olduğu görülmüştür (86). Benzer şekilde Eward ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FE değerleri ve diyabet süresinin ters orantılı olduğu saptanmıştır (92). Yingqi Lv. Ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada tip 1 DM ve tip 2 DM tanımlı hastalarda diyabet süresi ile FE seviyesinin ters orantılı olduğunu bildirmişlerdir (93). Diğer yandan Yılmaztepe ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FE seviyeleri ile diyabet süresi arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamışlardır(9). Rathmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da FE seviyeleri ile diyabet süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır(89). Hardt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda diyabet süresi PEY için risk faktörü olarak saptanmıştır(88). Larger ve arkadaşlarının çalışmasında ise tip 1 DM hastalarında diyabet süresi ve PEY arasında ilişki saptanmış ancak tip 2 DM hastalarında bu ilişki saptanamamıştır(84). Mancilla ve arkadaşlarının 2006 da yaptıkları çalışmada PEY ve diyabet süresi ilişkili bulunmuştur(90). Ancak bazı çalışmalarda diyabet süresi ve PEY arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(94,95). Nunes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da PEY ile diyabet yaşı ilişkili bulunmamıştır(91). Bizim çalışmamızda da FE değerleriyle diyabet süresi arasında korelasyon görülmemiştir. Tip 2 DM hastalarında ortalama diyabet süresinin PEY bulunan hastalarda daha uzun olduğu görüldü; ama tip 1 DM hastalarında bu ilişki saptanamamıştır.

PEY ve HbA1C ilişkisi incelendiğinde de literatürdeki çalışmalardan elde edilen bulgular çelişkilidir. Yingqi ve arkadaşları, Ewald N. Ve arkadaşları tarafından çalışmada HbA1C ve FE seviyesinin ters orantılı olduğunu gösterilmiştir (92,93). Larger ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Tip 1 DM li hastalarda PEY sıklığı ve HbA1C seviyeleri açısından farklılık gözlenmemiştir(84). Mancilla ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PEY sıklığı ve HbA1C ilişkili bulunmamıştır(90). Engürürlü ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada HbA1c 8,5'in altında olan DM hastalarında PEY görülme oranının daha az olduğu saptanmıştır(87). Rathmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada glisemik kontrolü iyi olmayan(HbA1c>7) hastalarda daha düşük FE seviyeleri saptanmıştır(89). Cavalot ve arkadaşlarının 2006 yılında 66 tip1 DM hastasıyla yaptığı bir çalışmada glisemik kontrolü iyi olmayan (HbA1c>8) hastalarda FE düzeyleri daha düşük bulunmuştur(96). Terzin V. Ve arkadaşlarının 2014 te tip 2 DM hastalarında yaptığı bir çalışmada HbA1c>7 olan ve HbA1c<7 olan hastaların FE düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır(97). Yılmaztepe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada glisemik kontrol ve PEY sıklığı arasında bir ilişki bulamamıştır(9). Bizim çalışmamızda HbA1C seviyeleri ile FE düzeyleri arasında korelasyon görülmedi. HbA1c düzeyi 7 mmol/mol nin altında ve üstünde olan gruplar arasında PEY görülme oranları arasında fark saptanmamıştır.

Literatürde çeşitli çalışmalarda PEY ve BMI ilişkisi de araştırılmıştır. Nunes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BMI 25 ve üstü olanlarda PEY sıklığının arttığını göstermişlerdir(91). Larger ve arkadaşları tip 1 DM hastalarında BMI ve FE düzeyleri arasında bir ilişki bulamamış ancak Tip 2 DM hastalarında BMI ve FE düzeyleri arasında doğru orantılı bir ilişki bulmuşlardır(84). Hardt ve arkadaşları tip 1 DM hastalarında BMI ve PEY sıklığı arasında bir ilişki bulamamıştır(88). Ewald ve arkadaşları DM hastalarında BMI ve FE değerleri arasında doğru orantı olduğunu saptamışlardır(92). Bizim çalışmamızda hastaların BMI ile FE düzeyleri ve PEY sıklığı arasında bir korelasyon saptanmadı.

Literatürde kronik pankreatit hastalarıyla 2003 te S.T. Mann ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada KMD değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak azalmış olarak bulunmuştur(98). Bizim çalışmamızda PEY olan ve olmayan hastalar arasında KMD ölçümlerinde T skoru, Z skoru değerleri arasında anlamlı fark görülmemiştir.

D vitamini yağda eriyen bir vitamin olduğu için PEY hastalarında D vitamini serum seviyelerinin düşmesi beklenebilir. Literatürde bazı çalışmalar bunu desteklese de PEY ile serum D vitamini düzeyleri arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Mann ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada D vitamini değerleri ciddi PEY (FE<100) olan hastalarda belirgin azalmış olarak bulunmuştur(98).Ancak Engürürlü ve arkadaşları 2022 yılında DM hastalarında yaptıkları çalışmada serum D vitamini düzeyleri ile PEY arasında bir ilişki bulamamışlardır(87). Bizim çalışmamızda da serum D vitamini düzeyleri ve FE düzeyleri arasında korelasyon

saptanmadı. PEY olan ve olmayan hasta gruplarında D vitamini yetersizliği ve eksikliği oranlarının benzer olduğu görüldü. PEY'e sekonder malabsorbsiyonun bir diğer bulgusu da serum albümin düzeylerinde düşme olmasıdır. Bizim çalışmamızda şiddetli PEY hastalarında ortalama serum 43lbümin düzeyi hafif-orta PEY hastalarına göre daha düşük bulundu. Bazı çalışmalarda serum C peptit düzeyleri FE seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur. Yingqi Lv. ,Ewald ve arkadaşlarının DM hastalarında yaptıkları çalışmalarda serum C peptit ve FE seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır(92,93). Bizim çalışmamızda FE ve C peptit düzeyleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Benzer şekilde Engürülü ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da serum C-peptit düzeyleri ile PEY sıklığı arasında ilişki saptanamamıştır (87).

Bu çalışmada PEY ile hastaların kullanmakta oldukları antidiyabetik tedaviler arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu açıdan bulgularımız literatürle uyumludur. Engürülü ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada DM hastalarının kullandığı OAD'ler (metformin, DPP-4 inhibitörü, SGLT-2 inhibitörü, akarboz) ve PEY sıklığı arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır(87).

Bu çalışma kapsamında yapılmış olan PEY anketinin sonuçları değerlendirildiğinde PEY hastalarında çeşitli düzeylerde gastrointestinal semptomların var olduğu görülmüştür. PEY olmayan hastaların %3,50'sinde (n=3), hafif-orta PEY olan hastaların %10,20'sinde (n=6), şiddetli PEY olan hastaların %23,80'inde (n=5) şiddetli gastrointestinal semptomlar olduğu tespit edildi. PEY şiddeti arttıkça semptom şiddetinin de arttığı görülmekteydi. Hardt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada GİS semptomları ve PEY' in (FE <200) ilişkili olduğu gösterilmiştir(88). M.Balamir ve arkadaşları tarafından 2019 da yapılan bir başka çalışmada katılımcıların GİS semptomlarına yönelik analizinde PEY saptanan hastaların %63 ünde, PEY saptanmayan hastaların ise %51 inde en az bir GİS semptom bulgusu olduğu saptanmış, PEY olan hastalarda GİS semptomları daha fazla olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(100).

6- SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'nde yapılan bu çalışmada hastanemiz endokrinoloji kliniğinde takip edilen DM hastalarında PEY sıklığı %48,50 olarak bulunmuştur. Tip 1 DM hastalarında PEY oranı %59 ve tip 2 DM hastasında PEY oranı %44,6 olarak saptandı. Çalışma grubundaki hastaların %35,80'inde (n=59) hafif-orta PEY ve %12,70'inde (n=21) şiddetli PEY tespit edildi. Tip 2 DM OAD grubundaki hastalarda şiddetli PEY oranının diğer gruplara göre daha düşük olduğu görüldü. DM hastalarında PEY ile hastalık süresi, hastaların kullanmakta oldukları tedaviler, insülin dozları, serum C peptit ve HbA1C seviyeleri arasında bir ilişki gösterilemedi. Bu çalışmanın sonuçlarında PEY gruplarında osteoporoz, osteopeni ve serum D vitamini düzeyleri açısından da fark bulunamadı. PEY ile çeşitli demografik parametrelerin ilişkisi incelendiğinde şiddetli PEY saptanan hastaların ortalama yaşının diğer gruplara nazaran daha düşük olduğu görüldü. Ayrıca yapılan analizlerde çeşitli laboratuvar parametreleri ile PEY arasındaki ilişki araştırıldı ve serum albumin düzeyinin şiddetli PEY görülen hastalarda anlamlı olarak düşük olduğu bulundu. Hastalara uygulanan PEY anketinin sonuçları hastalarda çeşitli düzeylerde gastrointestinal semptomların var olduğunu ve PEY şiddeti arttıkça semptom şiddetinin de arttığını göstermiştir.

Sonuç olarak DM hastalarında PEY sık rastlanan bir durumdur. Gastrointestinal sistemle ilişkili yakınmaları olan DM hastalarında PEY olasılığı akılda bulundurulmalıdır. Özellikle mevcut gastrointestinal semptomlara yönelik yapılan tetkiklerinde bu semptomları açıklayacak neden bulunamayan ve uygulanan çeşitli tedavilere rağmen yakınmaları devam eden hastalarda PEY' e yönelik tetkiklerin yapılması uygundur. PEY' e yönelik tetkiklerin yapılması açısından hasta seçiminde PEY anketinden yararlanılabilir. Bu hastalara PEY tanısının konarak uygun pankreatik enzim replasman tedavilerinin uygulanması yaşam kalitesinin iyileşmesine katkıda bulunacağı gibi uzun vadede PEY'le ilişkili osteoporoz ve kemik kırıkları gibi komplikasyonların gelişmesi riskinde de azalmaya neden olabilir.

7- KAYNAKÇA

1. Guyton AC and Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 11. baskı. Pennsylvania: Insevier inc., 2006;961-976.
2. Cecil Texbook of Medicine, Goldman and Ausiello, 22nd Edition, 2004
3. 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.
4. Othman OM, Harb D, Barkin JA. Introduction and practical approach to exocrine pancreatic insufficiency for the practicing clinician. *Int J Clin Pract* 2018;72:1-7.
5. Australasian Pancreatic Club Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Guidelines Working Group Mehrdad Nikfarjam, Jeremy S Wilson, Ross C Smith, bvvvvvvvDiagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency, *Med J Aust*, 2017 Aug 21;207(4):161-165. doi: 10.5694/mja16.00851.
6. Nunes AC, Pontes JM, Rosa A, et al. Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2672-2675.
7. Lohr M, Kloppel G. Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy. *Diabetologia.* 1987;30:757-762.
8. M. H. Cummings, L. Chong, V. Hunter, P. S. Kar, D. R. Meeking, and I. C. P. Cranston, “Gastrointestinal symptoms and pancreatic exocrine insufficiency in type 1 and type 2 diabetes,” *Practical Diabetes*, vol. 32, no. 2, pp. 54–58, Mar. 2015, doi: 10.1002/PDI.1924.
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. *Gastroenteroloji*, Editör: H. Teletar, H. Şimşek, Cilt 1, Bölüm 7 Malabsorbsiyon, Cilt 2 Bölüm 102 , Pankreas Fizyolojisi, Hekimler Yayın Birliği,1993
13. *Klinik Bilimlere Giriş 5*, A.Özden, Maldigesyon ve Malabsorbsiyon . Antıp A.Ş Yayını,2000. s:113-12
14. Domínguez-Munõoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, et al. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:993-1000.
15. Ganong WF. *Tıbbi Fizyoloji* (Çev. Ed. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği) 20. baskı. Ankara: Nobel tıp kitabevleri, 2001;323-483.
16. Karaöz E. *Özel Histoloji*. Isparta: SDÜ Basımevi, 2002; 117-125.
17. Gao R. In vitro development of islets from human adult pancreatic tissues. Academic dissertation, Program of Developmental and Reproductive Biology Faculty of Medicine and Pediatric Graduate School Hospital for Children and Adolescents University of Helsinki, Finland (2007)
18. Bardeesy N, De Pinho RA. Pancreatic cancer biology and genetics. *Nat Rev Cancer* 2002;2:897- 909.
19. *Gastroenteroloji*, Editör: H. Teletar, H. Şimşek, Cilt 1, Bölüm 7 Malabsorbsiyon ,Cilt 2 Bölüm 102 , Pankreas Fizyolojisi, Hekimler Yayın Birliği,1993
20. Borley NR. Pancreas. In: *Gray's anatomy*, 39th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2005;1231-1233.
21. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. *Surgical anatomy and technique; a pocket manual*, 2nd ed. USA: Springer Science Inc., 2000;381-394.
22. Gökmen FG. *Sistematik anatomi*. İzmir: Güven Kitabevi, 2003;8-10.

23. Standring S. Gray's Anatomy: the anatomical basis of clinical practice, 40th ed. UK: Churchill Livingstone Elsevier, 2008;1183-1190.
24. Çağlar V. Multi-dedektör Bilgisayarlı Tomografi ile Pankreasta Yaşa Bağlı Hacimsel Değişikliklerin Stereolojik Yöntemle Tespiti ve Vücut Kompozisyonu ile Korelasyonu. Doktora tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyonkarahisar: Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2011;1-20.
25. Smadja C, Blumgarth LH. The biliary tract and the anatomy of biliary exposure. In: Blumgarth LH, ed. Surgery of the liver and biliary tract. New York: Churchill-Livingstone, 1994;11-21.
26. Schwartz SI. Gallbladder and extrahepatic system. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly MJ, Fischer JE, Galloway AC (eds.). Principles of surgery 7th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1999; 1148-1449.
27. Songur A, Çağlar V, Gönül Y, Özen OA. Safra kesesi ve safra yolları anatomisi. J Surg Arts 2009;2:1-8.
28. Arıncı K, Elhan A. Anatomi, 1. cilt. 4. baskı. Ankara: Güneş Kitapevi, 2006; 261-265.
29. Snell RD. Clinical anatomy by regions. 8.th ed. USA: Lippincott Williams&Wilkins, 2007;256-258.
30. Mortelé KJ, Rocha TC, Streeter JL, Taylor AJ. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. Radio Graphics 2006;26:715– 31.
31. Tengholm A, Gylfe E, cAMP signalling in insulin and glucagon secretion. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2017. 19:42-53.
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. Guyton AC and Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 11. baskı. Pennsylvania: Insevier inc., 2006;961-976.
34. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18 th Edition, 2011.

35. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji, MN Medikal ve Nobel Kitapevi. Ed: Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. 2007 s: 143-200
36. Ji B, Logsdon CD. Digesting new information about the role of trypsin in pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011;141(6):1972-5.
37. Rehfeld Jens F. Cholecystokinin. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 18(4): 569-586.
38. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994;330:1198-1210
39. Singer MV, Niebergall-Roth E. Secretion from acinar cells of the exocrine pancreas: role of enteropancreatic reflexes and cholecystokinin. *Cell Biol Int*. 2009;33(1):1-9
40. Liddle RA. Cholecystokinin cells. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 221-242.
41. Liddle RA. Regulation of cholecystokinin secretion in humans. *J Gastroenterol* 2000; 35: 181-187.
42. Guyton AC Gastrointestinal işlevin genel ilkeleri-motilite, sinirsel kontrol ve kan dolaşımı. In: Tıbbi fizyoloji 11th ed. Nobel Tıp Kitabevleri; 2007: 776
43. Gastroenteroloji, Editör: H. Teletar, H. Şimşek, Cilt 1, Bölüm 7 Malabsorbsiyon ,Cilt 2 Bölüm 102 , Pankreas Fizyolojisi, Hekimler Yayın Birliği,1993
44. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, Esposito I, Lerch MM, Gress T, Mayerle J, Drewes AM, Rebours V, Akisik F, Muñoz JED, Neoptolemos JP. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 7;3:17060.
45. Glasbrenner B, Malfertheiner P, Büchler M, et al. Vitamin B12 and folic acid deficiency in chronic pancreatitis: a relevant disorder? *KlinWochenschr*, 1991, 69:168.
46. Gastroenteroloji, Editör: H. Teletar, H. Şimşek, Cilt 1, Bölüm 7 Malabsorbsiyon ,Cilt 2 Bölüm 102 , Pankreas Fizyolojisi, Hekimler Yayın Birliği,1993
47. Klinik Bilimlere Giriş 5, A.Özden, Maldigesyon ve Malabsorbsiyon . Antıp A.Ş Yayını,2000. s:113-12
48. Domínguez-Mun˜oz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, et al. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements

in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:993-1000.

49. Rothenbacher D, Low M, Hardt PD, et al. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:697-704.

50. Australasian Pancreatic Club Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Guidelines Working Group Mehrdad Nikfarjam ,Jeremy S Wilson,Ross C Smith,Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency, *Med J Aust*,2017 Aug 21;207(4):161-165.doi: 10.5694/mja16.00851.

51. Nunes AC, Pontes JM, Rosa A, et al. Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2672-2675.

52. Lohr M, Kloppel G. Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy. *Diabetologia*. 1987;30:757-762.

53. Deprez PH, Sempoux C, De Saeger C, et al. Expression of cholecystokinin in the duodenum of patients with coeliac disease: respective role of atrophy and lymphocytic infiltration. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:171-7.

54. Haas S, Krins S, Knauerhase A, Lohr M. Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *JOP*. 2015;16:58-62.

55.Jean-Louis Gueant, Rosa-Maria Gueant-Rodriguez, David H Alpers, Vitamin B12 absorption and malabsorption, doi: 10.1016/bs.vh.2022.01.016.

56. Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*, 1999, 44:210.

57. Fischer B, Hoh S, Wehler M, et al. Faecal elastase-1: lyophilization of stool samples prevents false low results in diarrhoea. *Scand J Gastroenterol*, 2001, 36:771.

58. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut*, 1996, 39:580.

59. Walkowiak J, Herzig KH, Strzykala K, Przyslawski J, Krawczynski M. Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics*, 2002, 110(1 Pt 1):e7.
60. Mayer J, Rau B, Schoenberg MH, Beger HG. Mechanism and role of trypsinogen activation in acute pancreatitis. *Hepatology*, 1999, 46(29):2757-2763.
61. Aoufi Rabih S, Garcia Agudo R, Legaz Huidobro ML, et al. Exocrine pancreatic insufficiency and chronic pancreatitis in chronic alcoholic liver disease: coincidence or shared toxicity? *Pancreas* 2014;43:730-4.
62. Kazuya Yasokawa, Katsuyoshi Ito, Akihiko Kanki, Akira Yamamoto, Teruyuki Torigoe, Tomohiro Sato, Tsutomu Tamada, Evaluation of pancreatic exocrine insufficiency by cine-dynamic MRCP using spatially selective inversion-recovery (IR) pulse: Correlation with severity of chronic pancreatitis based on morphological changes of pancreatic duct, 2018 Mayıs;48:70-73. doi: 10.1016/j.mri.2017.12.007. Epub 2017 Aralık 5.
63. Australasian Pancreatic Club, James Tooli, Andrew V Biankin, Mark R Oliver, Callum B Pearce, Jeremy S Wilson, Nicholas H Wray, Management Of Pancreatic Exocrine Insufficiency: Australasian Pancreatic Club Recommendations, *Med J Aust*.2010 Oct 18;193(8):461-7.
64. Working Party of the Australasian Pancreatic Club, Smith RC, Smith SF, et al. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatology* 2016;16:164-80.
65. Diabetes Atlas 3rd Edition, Brussels, International Diabetes Federation, 2006
66. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. In: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H (eds), *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Second edition. Chichester, John Wiley & Sons Ltd. 1997;81:635-89.
67. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;51-61, 63-67, 69-81, 215-17
68. Dr. Aydan Usman, Beslenme Ve Diyet Dergisi, Şeker Hastalığı, Tanımı Ve Tedavisi

69. 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.
70. Aoufi Rabih S, Garcia Agudo R, Legaz Huidobro ML, et al. Exocrine pancreatic insufficiency and chronic pancreatitis in chronic alcoholic liver disease: coincidence or shared toxicity? *Pancreas* 2014;43:730-4.
71. 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.
72. 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.
73. A.D.A., Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014. 37(Supplement 1):S81-90. doi:10.2337/dc14-S081
74. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S17-S38.
75. American Diabetes Association, 2010. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 33 Suppl. 1, S62-S69.
76. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2009: 15-28
77. Erdoğan G. Endokrinoloji Temel ve Klinik Kitabı. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması. Ankara: Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı, 2005: 342- 348.
78. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2022: 24,25
79. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2022
80. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu, 2022, S27-S28.

81. Dinççağ N, Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. *İç Hastalıkları Dergisi* 2011. 18(4):181-223.
82. 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
83. Softeland E, Poulsen JL, Starup-Linde J, Christensen TT, Olesen SS, Singh S, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus - prevalence and characteristics. *Eur J Intern Med.* 2019;68:18–22.
84. 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):1047–1054.
85. P. D. Hardt et al., “Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus,” *Acta Diabetol*, vol. 37, no. 3, pp. 105– 110, 2000, doi: 10.1007/S005920070011.
86. Mohapatra S, Majumder S, Smyrk TC, Zhang L, Matveyenko A, Kudva YC, Chari ST. Diabetes mellitus is associated with an exocrine pancreatopathy: conclusions from a review of literature. *Pancreas.* 2016;45(8):1104–1110.
87. Engürülü, ‘Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Ekzokrin Pankreas Yetmezliği Sıklığının Değerlendirilmesi’, Manisa 2022
88. 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.
89. 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.
90. Mancilla A C., Hurtado H C., Tobar A E., et al. Pancreatic exocrine function in diabetes mellitus. Determination of fecal elastase. *Revista Medica de Chile.* 2006;134(4):407–414.

91. A. C. R. Nunes, J. M. Pontes, A. Rosa, L. Gomes, M. Carneiro, and D. Freitas, "Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus," *Am J Gastroenterol*, vol. 98, no. 12, pp. 2672–2675, 2003, doi: 10.1111/J.1572-0241.2003.08730.X.
92. N. Ewald, A. Raspe, C. Kaufmann, R. G. Bretzel, H. U. Kloer, and P. D. Hardt, "Determinants of Exocrine Pancreatic Function as Measured by Fecal Elastase-1 Concentrations (FEC) in Patients with Diabetes mellitus," *Eur J Med Res*, vol. 14, no. 3, pp. 118–122, Mar. 2009, doi: 10.1186/2047-783X-14-3-118. 102
93. Y. Lv et al., "Two sides of the pancreas: Exocrine insufficiency is correlated with endocrine dysfunction in type 2 diabetes," *Clin Chim Acta*, vol. 523, pp. 81–86, Dec. 2021, doi: 10.1016/J.CCA.2021.09.008.
94. Talukdar R, Reddy DN, Pancreatic Exocrine Insufficiency in Type 1 and 2 Diabetes: Therapeutic Implications. *J Assoc Physicians India* 2017. 65:64
95. 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
96. 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.
97. V. Terzin et al., "Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control," *Pancreatology*, vol. 14, no. 5, pp. 356–360, Sep. 2014, doi: 10.1016/J.PAN.2014.07.004.7
98. S.T.W. Mann et al., "Alterations of bone mineral density and bone metabolism in patients with various grades of chronic pancreatitis," *Metabolism*, vol. 52, pp. 579–585, 2003
99. 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.
100. Balamir, 'Tip 1 Ve Tip 2 Diyabetik Hastalarda Pankreas Enzim Yetersizliği Sıklığı', İstanbul 2019

8- EKLER

PEY TEST							
A.Karın bölgesiyle ilgili belirtiler Son 7 gün içinde	Hayır	az	orta düzeyde	Fazlaca	Çok fazla	Puan	
1-Mide Ağrınız oldu mu?	0	1	2	3	4	
2-Şişkinlik oldu mu?	0	1	2	3	4	
3-Karnınızda gurultu oldu mu?	0	1	2	3	4	
4-Gaz çıkardınız mı?	0	1	2	3	4	
5-Gaz çıkardığımızda çok kötü kokuyor muydu?	0	1	2	3	4	
6-Mideniz bulandı mı?	0	1	2	3	4	
7-İştahınız azaldı mı?	0	1	2	3	4	
TOPLAM PUAN							
ORTALAMA PUAN (A)							

A- Bağırsak Hareketiyle İlgili Belirtiler Son 7 gün içinde	Hayır	az	orta düzeyde	Fazlaca	Çok fazla	Puan	
8-İshal oldunuz mu?	0	1	2	3	4	
9-Dışkılama için acil tuvalete gitme ihtiyacı hissettiniz mi?	0	1	2	3	4	
10-Daha açık renkli veya turuncu dışkıladınız mı	0	1	2	3	4	
11-Çok kötü kokulu dışkıladınız oldu mu	0	1	2	3	4	
12-Dışkıınızda yağ gördünüz mü	0	1	2	3	4	
13.Rahatsızlığınız nedeniyle tuvalete yakın olma ihtiyacı hissettiniz mi?	0	1	2	3	4	
TOPLAM PUAN							
ORTALAMA PUAN (B)							

C. Yaşam kalitesi üzerindeki etkileri Son 7 gün içinde	Hayır	az	orta düzeyde	Fazlaca	Çok fazla	Puan	
14.Yağlı yiyeceklerden kaçındınız mı	0	1	2	3	4	
15.Rahatsızlığınız nedeniyle dikkatinizi toplamakta zorlanıyor musunuz	0	1	2	3	4	
16.Rahatsızlığınız nedeniyle tuvalete gitmekten utandığınız oldu mu	0	1	2	3	4	
17.Rahatsızlığınız nedeniyle kendinizi tedirgin veya stresli hissettiniz mi	0	1	2	3	4	
18.Rahatsızlığınız sosyal faaliyetlerinizi etkiledi mi	0	1	2	3	4	
TOPLAM PUAN							
ORTALAMA PUAN (B)							

1.Daha önce PEY tanısı almamış hastalar için hesaplama

A=TOPLAM PUAN/CEVAPLANAN SORU SAYISI

B= TOPLAM PUAN/CEVAPLANAN SORU SAYISI

AB BÖLÜMÜ ORTALAMA PUAN $= (A+B)/2$

2.Daha önce PEY tanısı almış hastalar için hesaplama

C= TOPLAM PUAN/CEVAPLANAN SORU SAYISI

ORTALAMA ÖZET PUAN $= (A+B+C)/3$

3.Sonuçların değerlendirilmesi

Kesim noktası	Bölüm/ toplam puan
>0,8	Karın bölgesiyle ilgili belirtiler
>0,4	Bağırsak hareketiyle ilgili belirtiler
>0,6	Ortalama toplam puan

Ortalama toplam puan 0,6 ya eşit veya daha büyük olan hastaların İBS-D gibi sindirim sistemiyle ilgili başka durum tanıları yoksa PEY tanısıyla uyumlu olduklarını gösterir.

Ortalama özet puan	PEY semptom şiddeti
0.6-1.4	Hafif düzeyde PEY semptomları
1.4-1.8	Orta derecede PEY semptomları
>1,8	Şiddetli derecede PEY semptomları