



İnsülin direncinin akut pankreatit şiddetine etkisi

Effect of insulin resistance on the severity of acute pancreatitis

Enes KESKİN¹, Engin ALTINKAYA²

Sivas Devlet Hastanesi, ¹İç Hastalıkları Kliniği, Sivas

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Sivas

Giriş ve Amaç: Akut pankreatit, pankreasın çeşitli nedenlere bağlı inflamasyondur. Tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Metabolik sendromun önemli bir bileşeni olan insülin direncinin inflamatuvar bir durum olması nedeniyle akut pankreatit hastalarında hastalık şiddetini etkileyebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda insülin direncinin akut pankreatit şiddeti ile ilişkisini araştırmayı ve diğer prognostik faktörlerle karşılaştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda klinikte akut pankreatit tanısı ile yatarak tedavi almış 84 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmamız prospektif olarak dizayn edilmiştir. Akut pankreatit şiddetini belirlemek için hastaların laboratuvar ve görüntüleme bulguları kullanılarak Atlanta Sınıflandırması, 'Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis' skoru, Imrie skoru, Ranson skoru, Balthazar skoru belirlenmiştir. Hastalarda insülin direnci değerlendirilmesi için "İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi" skoru kullanılmıştır. Buna göre insülin direnci olan ve olmayan gruplar arasında hastalık şiddeti açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır. **Bulgular:** Hastaların %45.2'si insülin direnci olan grupta yer aldı. Atlanta sınıflandırmasına göre 6 hasta (%7.1) şiddetli akut pankreatit olarak sınıflandırıldı. 4 hasta prerenal akut böbrek hasarı gelişmesi ve 2 hasta sepsis ve yoğun bakım gereksinimi olması nedeniyle şiddetli akut pankreatit olarak değerlendirildi. Hastalık şiddeti açısından yapılan Receiver Operating Characteristic analizinde Balthazar ve "Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi" skorunun hastaların prognozunu belirlemede güçlü oldukları görüldü (sırasıyla eğri altındaki alan; 0.955 ve 0.979). İnsülin direnci olan grubun "Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi" ve Balthazar skorları, insülin direnci olmayan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p = 0.019$ ve $p = 0.013$). **Sonuç:** Çalışmamızda insülin direnci olan akut pankreatit hastalarında "Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi" ve Balthazar skorlarının yüksek saptanması, insülin direnci varlığının akut pankreatitin şiddetli seyretmesi yönünde prognostik bir faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: İnsülin direnci, HOMA-IR, BISAP, Balthazar, akut pankreatit

Background and Aims: Acute pancreatitis is inflammation of the pancreas due to various causes. Insulin resistance is an important component of the metabolic syndrome and causes a chronic inflammatory condition, so it may affect disease severity in acute pancreatitis patients. In our study, we aimed to investigate the relationship of insulin resistance with acute pancreatitis severity and to compare it with other prognostic factors.

Materials and Methods: In our study, 84 patients hospitalized in the clinic with a diagnosis of acute pancreatitis were evaluated. Our study was designed prospectively. To determine the severity of acute pancreatitis, the Atlanta Classification, Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis score, Imrie score, Ranson score, and Balthazar score were determined using the laboratory and imaging findings of the patients. The 'Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance' score was used to evaluate insulin resistance in patients. Accordingly, it was investigated whether there was a difference between the groups with and without insulin resistance in terms of disease severity. **Results:** 45.2% of the patients were in the group with insulin resistance. According to the Atlanta classification, 6 patients (7.1%) were evaluated as severe acute pancreatitis. 4 patients were evaluated as severe acute pancreatitis because of the development of prerenal acute kidney injury and 2 patients due to sepsis and need for intensive care. In the Receiver Operating Characteristic analysis performed in terms of disease severity, Balthazar and the 'Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis' score were found to be strong in determining the prognosis of the patients (Area Under the Curve; 0.955 and 0.979, respectively). When the 'Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis' and Balthazar scores of the group with insulin resistance were compared with the group without insulin resistance, a statistically significant difference was found ($p = 0.019$ and $p = 0.013$, respectively). **Conclusion:** The high 'Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis' and Balthazar scores in our study in acute pancreatitis patients with insulin resistance suggest that the presence of insulin resistance can be used as a prognostic factor for severe acute pancreatitis.

Key words: Insulin resistance, HOMA-IR, BISAP, Balthazar, acute pancreatitis

GİRİŞ

Akut pankreatit (AP), karın ağrısı ve kanda pankreas enzimlerinin yüksekliği ile karakterize pankreasın inflamatuvar bir hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatışın önde gelen gastrointestinal nedenlerinden biridir (1). Obezite ve safra kesesi taşı sıklığının artması nedeniyle akut pankreatit insidansı dünya çapında artmaktadır (2).

Çoğu AP vakası kendi kendini sınırlıdır da, hastaların yaklaşık %15'inde ciddi durumlar gelişmektedir. AP'de mortalite genellikle ilk iki haftalık dönemde sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve organ yetmezliğinden, sonrasında ise genellikle sepsis ve komplikasyonlarından kaynaklanır (3). Mortalite, interstisyel ödematöz pankreatitli hastalarda %3 ile pankreas nekrozu gelişen hastalarda %17 arasında değişmektedir (4).

Etiyolojisinde vakaların yaklaşık üçte ikisini safra kesesi taşları ve kronik alkol kötüye kullanımı oluşturmaktadır. Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) işlemi sonrasında AP gelişmesi ve hipertrigliseridemi sık görülen diğer nedenlerdir (5). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, diyabet, hipertrigliseridemi, morbid obezite, D vitamini eksikliği gibi metabolik anormalliklerin AP'in şiddeti ve prognozu ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (6-8). İnsülin direnci, klinik olarak insülinin glukoz homeostazını sürdürememesi olarak tanımlanır ve kronik metabolik hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynar (9). İnsülin direncinin kronik, düşük dereceli bir inflamatuvar durum olması nedeniyle, akut pankreatit gibi diğer inflamatuvar hastalıklarda patojenik bir rol oynayacağı tahmin edilmektedir.

Çalışmamızda AP tanısıyla takip edilen hastalarımızın elde edilen görüntüleme ve biyokimyasal parametreleri ile Atlanta sınıflaması, yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi [Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP)], Imrie,

Balthazar ve Ranson şiddet skorları belirlendi. AP geçiren hastaların metabolik durumunu değerlendirmek için açlık plazma glukoz ve açlık plazma insülin değerleri ölçülerek insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirmesi [Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR)] skoru hesaplandı. HOMA-IR skoru 2.5 altı olan hastalar insülin direnci olmayan, HOMA-IR skoru 2.5 ve üstü olan hastalar insülin direnci olan hastalar olarak gruplandırıldı.

Biz bu çalışmada birincil olarak HOMA-IR skoruna göre insülin direnci olan hastalar ile insülin direnci olmayan hastalar arasında akut pankreatit şiddetinin karşılaştırılmasını amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız için Ekim 2019 ile Mart 2020 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde akut pankreatit tanısı ile yatarak tedavi almış toplam 84 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmamız prospektif olarak dizayn edilmiştir. AP tanısı için; i) AP ilişkili tipik karın ağrısı, ii) serum amilaz/lipaz değerlerinde normalin üst sınırından 3 kat veya daha fazla artış, iii) bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans inceleme (MRI) ya da ultrasonografi (USG)'de AP bulgularının olması şartlarından 2'sinin varlığı kullanıldı. Akut pankreatit etiyojisi açısından görüntülemelerinde safra kesesinde taş ve safra çamuru görünümü mevcut olan hastalarda ön planda biliyer orijin düşünüldü, günlük alkol tüketimi 40 gr ve üzerinde olan hastalarda başka etiyojistik faktör yoksa alkol etiyojistik faktör olarak göz önüne alındı. Serum trigliserit düzeyi 500 mg/dl'nin üzerinde ve diğer nedenler ekarte edilen hastalarda hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit düşünüldü. ERCP öncesi değerleri normal olan ancak ERCP sonrasında 2., 6. ve 12. saatte bakılan amilaz/lipaz değerlerinde yükselme olan ve klinik olarak karın ağrısı bulunan hastalar post-ERCP pankreatit ola-

rak değerlendirildi. Akut pankreatite neden olabilecek ilaç sorgulaması sonrası diğer nedenler de ekarte edilmesine rağmen etiyojoloji bulunamayan hastalar idiyopatik akut pankreatit olarak kabul edildi.

Her bir hastanın demografik bilgileri (yaş, cinsiyet) kaydedildi. Her hastanın yatışı sırasında açlık/tokluk glukoz, açlık insülin düzeyi, amilaz, lipaz, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), total bilirubin (TB), direkt bilirubin (DB), indirekt bilirubin (IB), albümin, kan üre azotu (BUN), kreatinin, kalsiyum, C-reaktive protein (CRP) ve arter kan gazı örnekleri alındı. Hastaların posteroanterior akciğer grafisi (PAAG) çekildi. Acil servise başvurusunda bilirubin, ALP ve GGT yüksekliği mevcut biliyer pankreatit şüphesi olan ve koledok görüntülemesi amacıyla abdominal BT çekilmiş hastalara takipte ikinci BT çekilmedi. Bunun dışında kalan hastaların takibinde ve ERCP sonrası akut pankreatit kabul edilen hastalarda şiddetin belirlenmesi ve nekroz varlığının gösterilmesi amacıyla abdominal BT çekildi. Morbid obezite ve komorbid hastalıklarından dolayı BT çekilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların acil servise başvurusundan itibaren yapılan görüntülemeleriyle birlikte anamnez bilgileri, muayene bulguları, laboratuvar bulguları dikkate alınarak Atlanta sınıflandırması, Ranson kriterleri, BISAP, Imrie, Balthazar skorları değerlendirildi. Atlanta sınıflandırmasında hastaların anamnez ve laboratuvar bilgileri doğrultusunda gelişen komplikasyonlar değerlendirilerek tüm hastalar hafif-orta şiddetli-şiddetli AP olarak kategorize edildi. Ranson kriterlerinden başvuru anında bakılan parametreler dikkate alınarak skoru 3 ve üzeri olan hastalar şiddetli AP olarak kabul edildi. BISAP skorlaması için hastaların yatışından itibaren ilk 24 saatteki muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ışığında skoru

3 ve üzeri olan hastalar şiddetli AP kabul edildi. Imrie skorlaması için hastaların yatışından itibaren ilk 48 saatteki laboratuvar parametreleri değerlendirilerek skoru 3 ve üzeri olanlar şiddetli AP kabul edildi. Balthazar skorlaması için hastaların kontrastlı abdominal BT bulguları değerlendirilerek pankreatit ve nekroz bulguları doğrultusunda toplam skoru 6 ve üzeri olanlar şiddetli AP olarak kabul edildi. Hastaların CRP değeri için yatışın 48-72. saatlerinde çalışılan değerler dikkate alındı. Hastalar CRP değerine göre < 150 mg/L olanlar düşük, ≥ 150 mg/L olanlar yüksek şeklinde sınıflandırıldı. Hastaların HOMA-IR skorları açlık plazma glukozu (mg/dL) x açlık insülin (uU/mL) / 405 formülü kullanılarak hesaplandı ve HOMA-IR skoru < 2.5 olanlar insülin direnci olmayan; ≥ 2.5 olanlar insülin direnci olan grup şeklinde ayrıldı. Hastaların açlık plazma glukozu ve açlık insülin değerleri için en az 12 saatlik açlık sonrası sabah alınan kanları kullanıldı.

Etik Kurul

Çalışmamız için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.12.2019 tarih ve 2019-12/02 sayılı karar ile izin alınmıştır. Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır. Çalışma öncesi hastalar bilgilendirilmiş, olur formunu doldurarak onam vermişlerdir.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 23.0 versiyonu (IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Veri seti hakkında bilgi sahibi olmak amacıyla tanımlayıcı istatistikler ve frekans tabloları hazırlanmıştır. Normal dağılıma uygun olan değişkenlerin iki kategorili karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi; çoklu karşılaştırmalarında ANOVA uygulanmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan değişken/lerin iki kategorili karşılaştırmalarında Mann-Whitney U; çoklu karşıla-

tırmalarında Kruskal-Wallis H testleri uygulanmıştır. Kategorik değişkenler ise Ki-Kare Analizi ile incelenmiştir. Ayrıca sayısal değişkenlerin arasındaki olası bir değişim Spearman Korelasyon Testi ile araştırılmıştır. Veri setinde yer alan skorların gruplandırılması ile birbirlerine göre eşik değerleri Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi yardımıyla ortaya çıkartılmıştır. Tüm analizlerde p değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda yer alan 84 hastanın demografik özellikleri incelendiğinde hastaların yaş ortalaması 63.46 ± 15.71 (23-94) olarak saptandı. Hastaların %53.6'sının (n = 45) kadın, %46.4'ünün (n = 39) erkek olduğu görüldü. Hastaların HOMA-IR skorları hesaplanarak istatistiksel analiz için < 2.5 (n = 46; %54.8) ve ≥ 2.5 (n = 38; %45.2) olanlar şeklinde ayrıldı. HOMA-IR skoru ortalaması 2.38 ± 1.76 olarak bulundu. Hastaların CRP değerlerinin ortalaması 109.5 ± 98.26 mg/dL olarak hesaplandı ve hastalar istatistiksel analiz için CRP değeri < 150 mg/dL (n = 64; %76.2) ve ≥ 150 mg/dL (n = 20; %23.8) olanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı. Hastaların toplam yatış süresi en az 3 gün en fazla 36 gün olarak ve toplam yatış sürelerinin ortalaması 9.87 ± 5.59 olarak saptandı. Tüm hastalar AP sebepleri gözden geçirilerek etiyolojik açıdan gruplara ayrıldı ve Atlanta sınıflandırması, BISAP, Imrie, Ranson ve Balthazar skorlama sistemlerine göre değerlendirilerek sınıflandırıldı (Tablo 1).

Atlanta sınıflandırmasına göre 6 hasta (%7.1) şiddetli AP olarak sınıflandırıldı. 4 hasta prerenal akut böbrek hasarı gelişmesi ve 2 hasta sepsis ve yoğun bakım gereksinimi olması nedeniyle şiddetli akut pankreatit olarak değerlendirildi. Komplikasyon gelişen hastalarda CRP değeri komplikasyon gelişmemiş hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($\mu \pm$ std. sırasıyla: 95.68 ± 81.85 ; 289.17 ± 124.01 ; $p < 0.001$).

Tablo 1 Hastaların yaş, cinsiyet, etiyoloji, HOMA-IR skoru, CRP ve hastalık şiddetine göre sınıflandırılması

Parametre	N (%)
Cinsiyet	
Kadın	45 (53.6)
Erkek	39 (46.4)
HOMA-IR	
Düşük	46 (%54.8)
Yüksek	38 (%45.2)
CRP	
Düşük	64 (%76.2)
Yüksek	20 (%23.8)
Etiyoloji	
Safra Taşı	61 (%72.6)
Alkol	4 (%4.8)
Post-ERCP AP	5 (%6)
Hipertrigliseridemi	2 (%2.4)
Idiyopatik	12 (%14.3)
Atlanta	
Hafif	48 (%57.1)
Orta Şiddetli	30 (%35.7)
Şiddetli	6 (%7.1)
BISAP	
Hafif	74 (%88.1)
Şiddetli	10 (%11.9)
Imrie	
Hafif	67 (%79.8)
Şiddetli	17 (%20.2)
Ranson	
Hafif	69 (%82.1)
Şiddetli	15 (%17.9)
Balthazar	
Hafif	71 (%84.5)
Şiddetli	13 (%15.5)

HOMA-IR: İnsülin direncinin homeostatik modeli değerlendirilmesi, CRP: C-reaktif protein, Post-ERCP AP: Post-endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi akut pankreatit, BISAP: Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi.

Atlanta sınıflandırmasına göre veriler karşılaştırıldığında şiddetli AP ile hafif ve orta şiddetli AP grupları arasında CRP değeri, BISAP, Imrie ve Balthazar skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 2).

Atlanta sınıflandırmasına göre şiddetli AP için yapılan ROC analizinde en yüksek eğri altındaki alan [Area Under the Curve (AUC)] değeri BISAP skoru için saptandı (AUC 0.979). BISAP skoru için

Tablo 2 Atlanta sınıflamasına göre hasta ölçümleri ve skorlarının tanımlayıcı istatistikleri ve Kruskal-Wallis H testi sonuçları

Parametre	Atlanta Sınıflandırması			p
	Hafif (n = 48; %57.1)	Orta (n = 30; %35.7)	Şiddetli (n = 6; %7.1)	
	($\mu \pm \text{std}$)	($\mu \pm \text{std}$)	($\mu \pm \text{std}$)	
CRP	59.90 \pm 51.92	152.93 \pm 88.93	289.17 \pm 124.01	< 0.001
Yatış Süresi	7.60 \pm 2.77	11.10 \pm 4.78	21.83 \pm 9.22	< 0.001
BISAP	0.85 \pm 0.74	1.67 \pm 0.84	3.17 \pm 0.41	< 0.001
Imrie	0.92 \pm 0.74	2.07 \pm 1.05	3.67 \pm 0.52	< 0.001
Balthazar	2.06 \pm 1.06	4.07 \pm 1.55	6 \pm 0.0	< 0.001
Ranson	1.29 \pm 0.99	1.57 \pm 1.07	2.17 \pm 0.98	0.110

$\mu \pm \text{std}$: ortalama \pm standart sapma, CRP: C-reaktif protein, BISAP: Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi.

Tablo 3 Atlanta sınıflandırmasına göre ROC analizi tablosu

Parametre	EAA	Std. Sapma	p	95% GA		Kesim Noktası	PPD	NPD
				Alt Sınır	Üst Sınır			
CRP	0.897	0.065	0.001	0.770	1.000	234	92.31	83.33
BISAP	0.979	0.015	< 0.001	0.950	1.000	2.5	94.87	100.00
Imrie	0.957	0.023	< 0.001	0.911	1.000	2.5	85.90	100.00
Balthazar	0.955	0.022	< 0.001	0.911	0.999	4.5	80.77	100.00
Ranson	0.706	0.085	0.094	0.539	0.873	-	-	-

EAA: Eğri altındaki alan, Std. Sapma: Standart sapma, GA: Güven aralığı, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, CRP: C-reaktif protein, BISAP: Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi.

Tablo 4 HOMA-IR skoru ile BISAP ve Balthazar skorlarının çapraz tablosu ve Ki-kare sonucu

		n (%)	HOMA-IR		p
			Düşük	Yüksek	
BISAP	Düşük	n (%)	44 (%59.5)	30 (%40.5)	0.019
	Yüksek	n (%)	2 (%20.0)	8 (%80.0)	
Balthazar	Düşük	n (%)	43 (%60.6)	28 (%39.4)	0.013
	Yüksek	n (%)	3 (%23.1)	10 (%76.9)	

HOMA-IR: İnsülin direncinin homeostatik modeli değerlendirilmesi, BISAP: Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi.

cut-off değeri 2.5 olarak alındığında %94.87 pozitif prediktif değer hesaplandı. Balthazar skorunun AUC değeri 0.955 olarak saptandı ve şiddetli AP hastalarını belirlemede cut-off değeri 4.5 alındığında pozitif prediktif değeri %80.77 olarak hesaplandı (Tablo 3).

BISAP skoru yüksek saptanan hastaların çoğunluğunu HOMA-IR skoru yüksek hastaların oluş-

turduğu, aynı şekilde Balthazar skoru yüksek olan hastaların da çoğunluğunda HOMA-IR skorunun yüksek olduğu saptandı. Bu sonuçlara göre HOMA-IR skoru düşük ve yüksek grupları arasında sayısal ve kategorik karşılaştırmada Balthazar skoru ile birlikte BISAP skoru için de anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p = 0.013 ve p = 0.019) (Tablo 4).

Tablo 5 CRP ile diğer parametreler arasındaki korelasyon analizi sonuçları

	BISAP	Imrie	Balthazar	Yatış Süresi	Ranson	
CRP	r	0.403	0.568	0.556	0.571	0.184
	p	0.000	0.000	0.000	0.000	0.047

Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi. CRP: C-reaktif protein.

Çalışmamızda akut pankreatit hastalarının CRP değeri ile şiddet skorları ve yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptandı ($p < 0.05$). Buna göre CRP değerindeki artışla BISAP skorunda %40.3; Imrie skorunda %56.8; Balthazar skorunda %55.6; yatış süresinde %57.1 ve Ranson skorunda %18.4 ihtimalle artış beklenmektedir (Tablo 5).

TARTIŞMA

Akut pankreatit (AP), klinik ve morfolojik olarak oldukça değişken bir hastalık görünümüne sahip, ciddi vakalarda önemli morbidite ve mortaliteye neden olan yaygın bir durumdur (10). En sık safra taşları ve alkol kullanımına bağlı gelişen inflamatuvar sürecin sonunda gelişebilecek lokal ve sistemik komplikasyonlarıyla yaşamı tehdit edebilir (11).

Çalışmamızda AP ile takip edilen hastalarda mevcut insülin direncinin hastalığın seyrini değiştirebilecek bir prognostik faktör olup olmadığını araştırdık. Bunun için etiyolojisi değişken olan AP hastalarımızda insülin direnci varlığını HOMA-IR skoru ile değerlendirerek insülin direnci olan ve olmayan hasta gruplarında AP şiddetini göstermesi açısından CRP, yatış süresi, şiddet skora sistemlerini karşılaştırdık. Beraberinde hastalarımızda cinsiyet, yaş, etiyoloji gibi faktörlerle şiddet göstergeleri arasında ilişki araştırıldı. Literatürde AP şiddetini belirlemede yaygın olarak kullanılan skorlama sistemleri; revize Atlanta sınıflandırması, Ranson kriterleri, Balthazar skorlaması, BISAP skoru ve Imrie (Modifiye Glasgow II) skoru çalış-

mamızda kullanılmıştır. Her hastada APACHE II skoru belirlenmesi için kullanılan parametreler değerlendirilemediğinden çalışmanın devamında istatistiksel analize dahil edilmemesine karar verildi.

İnsülin direnci ve buna bağlı hiperinsülinemi, inflamatuvar yanıtta artışa ve birçok organ ve sistemi etkileyebilen metabolik bozukluklara yol açabilir. İnsülin direnci klinik olarak en sık metabolik sendrom ve diyabetes mellitus ile birlikte görülür. Kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve hiperlipidemi, insülin direnci olan hastalarda sık görülür (12).

İnsülin direnci kronik, düşük dereceli bir inflamatuvar durum olduğundan, insülin direncinin akut pankreatit gibi diğer inflamatuvar hastalıklarda patojenik bir rol oynadığı varsayılmaktadır. Bu hipotez, önceden var olan diyabetin; AP gelişmesi ve AP'te lokal ve sistemik komplikasyonları artırarak ciddi AP'ye ilerleme riskini artırdığına dair elde edilen kanıtlarla desteklenmektedir (13).

Obezite ve insülin direnci varlığında lökosit sayısı, adipositlerden salınan tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin 6 (IL-6) ve karaciğerden salınan CRP gibi inflamatuvar biyobelireçler artar (14).

Çalışmamızda HOMA-IR skoruna göre düşük ve yüksek olarak ayrılan hastalarda sayısal olarak karşılaştırılan parametreler arasında Balthazar skoru ortalaması için anlamlı farklılık saptandı. Buna göre insülin direnci (IR) olan hastalarda Balthazar skoru ortalaması insülin direnci olmayan hastalara göre daha yüksekti ($p = 0.020$).

HOMA-IR skoru ile şiddet skorlamaları ve CRP için veriler kategorik olarak karşılaştırıldığında ise Balthazar skoru ile birlikte BISAP skoru için de anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p = 0.013$ ve $p = 0.019$). Bir başka deyişle çalışmamızda Balthazar skoru ve BISAP skoruna göre şiddetli AP geçiren hastalarda insülin direnci görülme sıklığının daha yüksek olduğu ve bunun hastalık seyrine anlamlı düzeyde etki ettiği gösterildi.

İnsülin direnci (IR) ile AP şiddeti arasındaki ilişkinin araştırıldığı Yalnız ve ark.nın yaptığı bir çalışmada AP hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında HOMA-IR skoru karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (15). Ancak bu çalışma AP şiddeti açısından hastaları kategorize etmediğinden bizim çalışmamızdan daha farklı bir değerlendirme yapılmıştır. Cho ve ark.nın yaptığı bir prospektif çalışmada ise insülin direnci olan grupta şiddetli AP görülme sıklığı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Ciddi AP ve yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi açısından HOMA-IR skoru yüksekliği bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada insülin direnci olan grupta Atlanta sınıflandırmasına göre şiddetli akut pankreatitin daha sık olduğu saptanmıştır (16). Köksal ve ark.nın, ERCP yapılan 141 hasta ile yaptıkları bir çalışmada ise ERCP yapılan ve sonrasında AP gelişen hasta grubunda HOMA-IR skoru AP gelişmeyen gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (17). Ancak bu çalışmada hastalar sadece AP gelişmesi açısından izlenmiş olup AP gelişenler hastalık şiddeti açısından kategorize edilmemiştir.

Atlanta sınıflandırmasına göre şiddetli AP için yapılan ROC analizlerinde elde edilen sonuçlara bakıldığında AUC değeri CRP, BISAP skoru, Imrie skoru ve Balthazar skoru için yüksek bulunmuş olup BISAP skoru en yüksek AUC ve en yüksek pozitif prediktif değere sahip bulunmuştur. Çalışmamızda hastalarımızın CRP değeri ile sayısal olarak hesaplanabilen tüm şiddet skorları arasında anlamlı düzeyde pozitif yönlü korelasyon sap-

tanmıştır. Bu skorlama sistemlerinin hiç birinde kriter olarak CRP değeri kullanılmamaktadır.

Tenner ve ark. yaptıkları bir çalışmada akut pankreatit şiddeti ile Balthazar skoru arasında pozitif bir korelasyon saptamıştır (18). Bizim çalışmamızda BT'de akut pankreatit derecesini belirlemek için Balthazar skoru kullanıldı ve insülin direnci olan hasta grubumuzda Balthazar skoru insülin direnci olmayan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı.

Papachristou ve ark.nın yaptığı bir çalışmada BISAP skorunun ciddi akut pankreatitli hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada BISAP skoru diğer prediktör faktörler ile korele olmakla birlikte yatak başı kolay bir şekilde hesaplanması ile diğer prediktör faktörlere kıyasla öne çıktığı belirtilmiştir (19). Bizim çalışmamızda da akut pankreatit şiddetini değerlendirmek için kullandığımız skorlama sistemlerinden biri BISAP skorlama sistemiydi. Hastalarımızdan IR olan grupta hesaplanan BISAP skoru, IR olmayan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. Çalışmamıza göre BISAP skoru şiddetli AP hastalarını belirlemede oldukça güçlüdür ve HOMA-IR skoruna göre insülin direnci olan AP hastalarında BISAP skorunun anlamlı düzeyde yüksek olması dikkat çekicidir.

Balthazar skorunun değerlendirmeye alınabilmesi için abdominal BT'si olmayan hastalar çalışma dışında tutulduğundan hasta sayısının fazla olmaması çalışmamızın kısıtlayıcı yanlarından biridir. Bunun yanı sıra günümüzde akut pankreatit hastalarını değerlendirmede sıklıkla kullanılan APACHE II skorlaması istatistiksel analize dahil edilememiştir.

Sonuç olarak; çalışmamızda şiddetli AP hastalarını belirlemede kullanılabilecek parametrelerin karşılaştırıldığı analizlerde BISAP ve Balthazar skoru ön plana çıkmıştır. İnsülin direnci olan AP

hastalarında BISAP ve Balthazar skorunun; insülin direnci olmayan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olması insülin direnci varlığının AP şiddetini etkileyen ve prognozu belirlemede kullanılabilecek bir parametre olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States : 2012 Update. *Gastroenterology* 2012;143:1179-87. e3.
2. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al; Working Party of the Program Committee of the Bangkok World Congress of Gastroenterology 2002. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(Suppl):S15-39.
3. Gloor B, Mu CA, Worni M, et al. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:975-9.
4. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1098-103.
5. Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. *Clin Endosc* 2012;45:305-12.
6. Huh JH, Jeon H, Park M, et al. Diabetes mellitus is associated with mortality in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:178-83.
7. Krishna SG, Hinton A, Oza V, et al. Morbid obesity is associated with adverse clinical outcomes in acute pancreatitis: A propensity-matched study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1608-19.
8. Huh JH, Kim JW, Lee KJ. Vitamin D deficiency predicts severe acute pancreatitis. *United Eur Gastroenterol J* 2019;7:90-5.
9. Haas JT, Biddinger SB. Dissecting the role of insulin resistance in the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:206-10.
10. Bollen TL. Acute pancreatitis: international classification and nomenclature. *Clin Radiol* 2016;71:121-33.
11. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015;386:85-96.
12. Altunoglu EG. Insulin resistance. *Istanbul Med J* 2012;13:137-40.
13. Mikó A, Farkas N, Garami A, et al. Preexisting diabetes elevates risk of local and systemic complications in acute pancreatitis: Systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2018;47:917-23.
14. Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005;5:70-5.
15. Yalın M, Toksoy R, Demirel U, et al. Insulin resistance and adipocytokine levels in patients with acute pancreatitis. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology* 2012;11:103-9.
16. Cho SK, Huh JH, Yoo JS, et al. HOMA-estimated insulin resistance as an independent prognostic factor in patients with acute pancreatitis. *Sci Rep* 2019;9:14894.
17. Koksall AR, Boga S, Alkim H, et al. Insulin resistance as a novel risk factor for post-ERCP pancreatitis: A Pilot Study. *Dig Dis Sci* 2016;61:2397-405.
18. Tenner S, Sica G, Hughes M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997;113:899-903.
19. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:435-41; quiz 442.

Etik Kurul: Çalışma için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.12.2019 tarih ve 2019-12/02 sayılı karar ile izin alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.