

Klinik Araştırma

Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı Rekürren Akut Pankreatit için Bir Risk Faktörü müdür?

Orkide KUTLU^{1,a}, Yılmaz BİLGİÇ², Evren BAHRİ³, Yahya ATAYAN⁴, Yasir Furkan ÇAĞIN²

¹Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

³İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

⁴Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Malatya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Akut pankreatit (AP), pankreasın oto-digestif, inflamatuvar bir hastalığı olup, hastaların dörtte bir kadarında rekürren akut pankreatit (RAP) ataklarıyla karşılaşabilmektedir. Çalışmamızın amacı, RAP'li hastalarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) birlikteliğinin AP'li hastalardan farklı olup olmadığını incelemektir.

Gereç ve Yöntem: 2014-2017'de AP ötanısıyla gastroenteroloji kliniğine yatırılmış hastalar retrospektif olarak tarandı. Atlanta kriterlerine göre AP tanısı konulan ve AP etiyojisi alkol olmayan toplam 428 hasta çalışmaya dâhil edildi. Birden fazla atak geçiren 40 hasta RAP olarak tanımlandı. Hasta grupları yaş, hemoglobin, platelet, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirübin, direkt bilirübin, kalsiyum, TG ölçümleri; kese operasyonu, ERCP işlem sayısı, karaciğer USG ve pankreas USG raporlarına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: AP'li hastalarda grade I, II ve III yağlanma oranları sırasıyla %8, %10.8 ve %14.6 olup %66.6 hastada steatoz saptanmadı. RAP'li hastalarda grade I, II ve III yağlanma oranları ise sırasıyla %5, %12.5 ve %10 saptandı, %72.5 hastada steatoz saptanmadı. AP ile RAP grupları karşılaştırıldığında hepatobilier USG'de karaciğer yağlanması açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p =0.761). Hastalarımızda RAP oranı %9.34 olarak bulundu. Her iki hasta grubu arasında değerlendirilen biyokimyasal parametreler içinde sadece TG değerleri RAP grubunda anlamlı yüksekti (p =0,002). Ayrıca RAP grubunda ERCP yapılan hastalar, anlamlı oranda yüksek saptandı (p =0,003).

Sonuç: RAP'li hastalarda NAYKH sıklığı AP'li hastalar ile benzer saptandı. AP rekürrenleri etiyojisinde NAYKH rolünü netleştirmek için bu alanda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Akut Pankreatit, Rekürren, Yağlı Karaciğer, Alkolik Olmayan.

ABSTRACT

Is Nonalcoholic Fatty Liver Disease A Risk Factor for Recurrent Acute Pancreatitis?

Objective: Acute pancreatitis (AP) is an auto-digestive, inflammatory disease of the pancreas while recurrent episodes of acute pancreatitis can be seen in about a quarter of patients. The aim of this study was to investigate whether non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) association is different from AP patients in patients with recurrent acute pancreatitis (RAP).

Material and Method: Patients who were admitted to gastroenterology clinic with the preliminary diagnosis of AP between 2014-2017 were screened retrospectively. A total of 428 patients with non-alcohol related AP, according to Atlanta criteria, were included in the study. Forty patients with multiple episodes were defined as RAP. Patient groups included age, gender, white blood cell, hemoglobin, platelet, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, direct bilirubin, calcium, TG measurements; gall bladder operation, ERCP status, liver USG and pancreatic USG reports were compared statistically.

Results: In patients with AP grade I, II and III rates of steatosis were 8%, 10.8% and 14.6% respectively; and in 66.6% steatosis was not detected. In patients with RAP, grade I, II and III rates were 5%, 12.5% and 10% respectively and in 72.5% steatosis was not detected. TG values (p =0.002) and ERCP status (p = 0,003) were significantly different in RAP group. There was no statistically significant difference for hepatosteatoz in hepatobiliary USG when AP and RAP groups were compared (p = 0.761).

Conclusion: In our study, the prevalence of NAFLD in patients with RAP was similar to that in AP patients. In order to clarify the role of NAFLD in the etiology of AP recurrences, new studies will be needed.

Keywords: Acute Pancreatitis, Recurrent, Fatty Liver, Nonalcoholic.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Kutlu O, Bilgiç Y, Bahri E, Atayan Y, Çağın YF. Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı Rekürren Akut Pankreatit için Bir Risk Faktörü müdür? Fırat Tıp Dergisi 2020; 25(3): 135-139.

How to cite this article: Kutlu O, Bilgiç Y, Bahri E, Atayan Y, Çağın YF. Is Nonalcoholic Fatty Liver Disease A Risk Factor for Recurrent Acute Pancreatitis? Fırat Med J 2020; 25(3): 135-139.

Akut pankreatit (AP) pankreasın oto-digestif, inflamatuvar bir hastalığı olup hafif ödematöz pankreatitten, mortalite riski oluşturan şiddetli nekrotizan pankreatite kadar uzanan yelpazede heterojen görünüm veren bir hastalıktır. AP kliniği ile başvuran hastaların dörtte bir kadarında tekrarlayan ataklarla karşılaşılmaktadır.

Tekrar eden en az iki pankreatit atakı rekürren akut pankreatit (RAP) olarak isimlendirilir (1-2). RAP atakları pankreatik stellat hücreleri uyarak inflamatuvar yanıtı tetiklemekte, sitokin salınımı ile kollajen sentezlenmesinde artışa ve sonuçta fibrozise neden olarak kronik pankreatite yol açabilmektedir. RAP ve kronik

^aYazışma Adresi: Orkide KUTLU, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel: 0507 241 4949

Geliş Tarihi/Received: 27.05.2019

e-mail: orkidekutlu@windowslive.com 135

Kabul Tarihi/Accepted: 29.01.2020

pankreatit arası ayırım morfolojik ve/veya histolojik veriler ile yapılmaktadır ki kronik pankreatitte inflamasyona eşlik eden glandüler atrofi, duktal değişiklikler ve fibrozis mevcuttur (3-4).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), gelişmiş ülkelerde genel popülasyonun %30-45'ini etkileyebilen çok yaygın bir karaciğer patolojisidir (5). Kronik karaciğer hastalığı, alkol tüketimi veya ilaç kullanımı gibi başka nedenler olmadan karaciğer steatozunun varlığı olarak tanımlanmaktadır. Patogenezinde insulin direnci, adipositokin regülasyonundaki bozukluklar, hepatositlerde serbest yağ asidi sentezinde artış, apolipoprotein B-100 sentezinin inhibisyonu, yağ asidi beta oksidasyonundaki bozukluklar, inflamasyon ve oksidatif stres suçlanan ana mekanizmalardır. NAFLD obezite ile ilişkili metabolik sendromun karaciğer prezentasyonu olarak kabul edilmektedir (6-8). NAYKH'nın akut pankreatit şiddeti üzerinde rolü olduğuna dair literatürde bazı veriler olmakla birlikte, akut pankreatit rekürrensindeki rolüne dair yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı AP ve RAP'li

hastalarda NAYKH birlikteliğinin farklı olup olmadığını incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

2014-2017 yılları arasında AP olası tanısı ile gastroenteroloji kliniğine yatırılarak takip edilmiş hastalar retrospektif olarak tarandı. Atlanta kriterlerine göre AP tanısı konulan hasta dosyalarından AP etiyojisi alkol olan, TG düzeyi >1000 mg/dl ve bilinen diabetes mellitus, kronik karaciğer hastalığı, steatojenik ilaç kullanımı olan hastalar çıkarılarak; toplam 428 hasta dosyası çalışmaya dahil edildi. Birden fazla AP atağı geçiren 40 hasta RAP olarak tanımlandı. Her iki hasta grubunun yaş, cinsiyet, hemoglobulin, platelet, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, kalsiyum, TG ölçümleri; kese operasyonu geçirme, ERCP durumu, karaciğer USG ve pankreas USG raporları kayıt altına alındı. Hasta grupları belirlenen kriterlere göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Tablo 1 ve 2).

Tablo 1. Akut pankreatit ile rekürren akut pankreatit arasında numerik parametrelerin karşılaştırılması.

	Akut pankreatit			Rekürren akut pankreatit			p
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	
Yaş	44	24	66	51	20	62	0,320
AST	145	9	1531	43	13	510	0,290
ALT	270	6	1121	31	6	600	0,070
ALP	150	48	458	116	55	316	0,540
GGT	273	8	1141	68	20	1438	0,200
Ca	9,20	6,50	19,40	9,25	8,60	10,20	0,350
T.bilirubin	1,65	0,19	8,58	0,81	0,24	5,40	0,180
D.bilirubin	0,76	0,10	6,49	0,40	0,10	3,23	0,180
Hgb	13,70	9,10	19,60	13,30	10,80	17,80	0,680
Plt	284	48	895	269	195	466	0,960
TG	204.2	155.2	412.2	244.4	188.2	668.3	0,002

Tablo 2. Akut pankreatit ile rekürren akut pankreatit arasında non-numerik parametrelerin karşılaştırılması.

	Akut pankreatit (n=388)	Rekürren akut pankreatit (n=40)	p
Safra kesesi operasyonu	Opere kese +16 Opere kese -372	Opere kese + 4 Opere kese - 36	0,470
Koledok çapı	Dilate 73 Normal 315	Dilate 10 Normal 30	0,680
Pankreas USG	Normal 233 Pozitif 84 Değerlendirilemeyen 71	Normal 21 Pozitif 11 Değerlendirilemeyen 8	0,280
Karaciğer USG yağlanma	Grade 0 - 258 (% 66.5) Grade I - 31 (% 8) Grade II - 42 (% 10.8) Grade III - 57 (% 14.6)	Grade 0 - 29 (% 72.5) Grade I - 2 (% 5) Grade II - 5 (% 12.5) Grade III - 4 (% 10)	0,761
ERCP işlem sayısı	ERCP + 65 ERCP - 323	ERCP + 15 ERCP - 25	0,003

Atlanta kriterlerine göre AP tanısı konulan ve AP etiyojisi alkol olmayan 400 vakanın kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edileceği, bu vakalardan 50'sinin RAP'li ve bu vakalarda da NAYKH görülme oranının %25 olacağı tahmini ile, Xu ve arkadaşlarının 2015 yılı çalışmalarındaki AP'li hastaların %10 NAYKH prevalans oranını, tip 1 hata olasılığı 0,05 kullanılarak yapılan ki-kare testinin gücünün %81,1 olduğu PS Power and Sample Size Calculations Version 3.0 programıyla

hesaplandı. Çalışma verilerinin analizi için SPSS Statistics paket programı kullanıldı. Çalışmada yer alan sürekli değişkenler ortanca ve minimum-maksimum değerler şeklinde, kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak gösterildi. Bağımsız iki grup arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik ölçümler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek

amacıyla Ki-kare testi kullanıldı. Tüm sonuçlarda anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamızda AP'li hastalarda hepatobiliyer USG de, 31 (%8) hastada grade I, 42 (%10.8) hastada grade II ve 57 (%14.6) hastada grade III karaciğer yağlanması saptandı; 258 (% 66.5) hastada steatoz saptanmadı. RAP'li hastalarda karaciğer USG de; 2 (%5) hastada grade I, 5 (%12.5) hasta grade II ve 4 (% 10) hastada grade III karaciğer yağlanması saptandı; 29 (% 72.5) hastada steatoz saptanmadı. AP ile RAP grupları karşılaştırıldığında her iki grup arasında hepatobiliyer USG'de karaciğer yağlanması açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.761$) (Tablo 2). Hastalarımızda RAP oranı %9.34 olarak bulundu. Her iki hasta grubu arasında yaş, AST, ALT, ALP, GGT, kalsiyum, total bilirübin, direkt bilirübin, hemoglobulin, platelet, değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p = 0.32, 0.29, 0.07, 0.54, 0.20, 0.35, 0.18, 0.18, 0.68, 0.96$). Biokimyasal parametreler içinde sadece TG değerleri RAP grubunda yüksekti ($p = 0.002$). Hastalarda pankreas USG, kese operasyonu geçirme durumu ve koledok çapı ile ilişkili olarak da AP ve RAP arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p = 0.28, 0.47, 0.68$) ancak RAP grubunda ERCP yapılan hastalar anlamlı farklı saptandı ($p = 0.003$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Akut pankreatit klinik pratikte sık karşılaşılan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Rekürren pankreatit atakları pankreas rezervlerinde azalmaya sebep olarak kronikleşmeye giden süreci hatta kronik inflamasyon zemininde gelişebilecek malignite riskini artırmakta ve sonuçta yaşam kalitesini ciddi anlamda bozabilmekte ve sağlık sistemi üzerine ciddi mali yük oluşturmaktadır (9). Bu nedenler ile RAP gelişimine yol açan sebepleri saptayarak önlenabilir sebepleri düzenlemeye çalışmak son derece önemlidir. Çalışmamızda RAP'li hastalarda NAYKH birlikteliğinin AP'li hastalardan farklı olup olmadığı değerlendirildi. Bildiğimiz kadarı ile literatürde RAP ile NAYKH arasında ilişkiye dair yeterli veri mevcut değildir. Çalışmamız sonucunda AP ve RAP grupları arasında NAYKH sıklığı açısından fark saptanmadı.

Rekürren akut pankreatit için en sık sebep alkol ve safra taşlarıdır. Alkolik hastalarda alkole maruz kalma durumunun kümülatif etkisi özellikle genetik duyarlılığı olan bireylerde rekürrens riskini artırmaktadır. Bilier pankreatit olgularında kolesistektomi yapılmadığında %75-90'a kadar yüksek oranlarda RAP görülebilmekte iken kolesistektomi sonrası safra yollarında kalmış veya yeni oluşan taş durumunda rekürrens nadiren görülür. Diğer sık rastlanan sebepler hiperlipidemi, hiperkalsemi, viral enfeksiyonlar, travma ve ilaçlardır (1). Çalışmamızda RAP grubunda serum TG düzeyleri

AP grubuna göre daha yüksek saptandı. Ancak pankreatit etiyojisinde beklenen TG>1000 mg/dl değerler dışlama kriteri olarak alındığı için bu durum rekürren akut pankreatit etiyojisinde rol oynayan bir sebep olmaktan çok metabolik sendromlu hastalarda beklenen dislipidemi kapsamında değerlendirilmiştir. Ayrıca RAP'li grupta ERCP işlem sayısının daha yüksek olması pankreatit rekürrenslerinin sebebine yönelik tanısal veya tedavi edici uygulamaları yansıtır olmalıdır. RAP'li hastaların %20-25 kadarında anamnez, laboratuvar ve USG ile pankreatit nedenini saptamakta başarısız olunur ki bu durumda "idiyopatik" RAP den bahsedilmektedir (10). Bu grupta akut pankreatit etiyojisini ortaya çıkarmak için MR, MRCP, endoskopik USG, ERCP yapılır; gerektiğinde uygun merkezlerde safra mikroskopik incelemesi ve oddi sfinkter manometrisi gibi ileri incelemeler de yapılabilmektedir. İdyopatik RAP'li hastalarda en sık etiyojik sebep mikrolitiazis ve safra çamurudur, ikinci sıklıkta ise oddi sfinkter disfonksiyonu ile karşılaşılmaktadır. Bu durumda hastalara uygulanan kolesistektomi ve endoskopik bilier ve/veya pankreatik sfinkterotomi küratif tedavi sağlar. Anatomik değişiklikler (pankreas divisium, major papilla stenozu, pankreatik kanal striktürleri) ve tümörler de idiyopatik RAP sebebi olabilir. Nadiren, erken yaşta başlayan RAP durumunda herediter pankreatit sebebi olabilen PRSS1, SPINK1, CFTR gen mutasyonlarının ve otoimmünitenin etiyojide rolü olduğu gösterilmiştir (11-14).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının patogenezi yatan moleküler mekanizma tam olarak anlaşılammış olsa da, başlangıçtaki tetikleyici unsur olan karaciğerde lipit birikimi sonrası pro-enflamatuar mediatörlerin etkisi ile inflamasyon gelişmekte ve sonrasında gelişen hepatosellüler hasar ile fibrozis gelişimi uyarılmaktadır. İnflamasyon ve fibrozise neden olan süreçlerden oksidatif stres, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, tümör nekrozis faktör (TNF)- α , IL-6 gibi sitokinler ve ayrıca adiponektin, leptin gibi hormonlar sorumlu tutulmuştur (15).

AP genel olarak selim seyirli bir hastalık olmakla birlikte hastaların beşte biri kadarında şiddetli pankreatit gelişmektedir. Son yıllardaki klinik ve/veya biokimyasal skorlama modelleri geliştirilmesinde en önemli sebeplerden biri hastaları prognoz beklentilerine göre değişik gruplara ayırma çabasıdır ki şiddetli pankreatit grubunda %10-20 hastada mortalite ile karşılaşılmaktadır. Durum böyle olunca pankreatit şiddetini etkileyebilecek risk faktörleri belirlemek son derece önemli olmaktadır. Xu C ve ark. (16) yaptığı çalışmada, AP'li 2671 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenmiş NAYKH olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, NAYKH olan hastalarda belirgin bir şekilde daha yüksek ölüm hızı ve daha yüksek şiddetli AP ve nekrotizan AP sıklığı saptanmış; lokal ve sistemik komplikasyonların görülme sıklığı yüksek gözlenmiştir. Böylece NAYKH'nın -obez olsun veya olmasın- pankreatitli hastalar için kötü prognostik bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Yoon ve ark. (17) benzer şekilde yağlı karaciğer ile pankreatit şiddeti arasındaki ilişkiyi merak et-

mişler ve yağlı karaciğeri olan hastalarda şiddetli pankreatit sıklığını daha yüksek saptamışlardır. Çalışmaları sonucunda akut pankreatitli hastalarda yağlı karaciğer durumunun lokal komplikasyonlar, kalıcı organ hasarı ve ölüm riskini artıran bir durum olduğunu bildirmişlerdir.

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, obezite, hiperlipidemi, alkol gibi ortak etiyolojik faktörleri olması sebebi ile akut pankreatitli hastalarda sıklıkla görülebilen bir durumdur (18). Çalışmamızın planlamasında alkolik yağlı karaciğer ve pankreatitli hastalar değerlendirme dışı tutulmuştur. Obezite, NAYKH için en önemli risk faktörüdür. Bir sistematik derlemede obezitenin akut pankreatitte artmış sistemik enflamatuvar yanıtla ilişkili olduğu, ayrıca lokal ve sistemik komplikasyonlar için belirleyici olduğu bildirilmiştir (19).

Rekürren akut pankreatik hasar gelişiminde NAYKH rolü ile ilgili literatürde sadece bir vaka sunumuna ulaşılabilmektedir. Qi ve ark (20) üçüncü kez akut pankreatit rekürrensi olan 33 yaşında bayan hastada etiyolojik faktör bulamamış, bu vakada NAFLD ile birliktelik olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar ciddi karaciğer yağlanması için RAP için bir risk faktörü olabileceğini

düşünmüş ancak bu birlikteliğin klinik çalışmalar ile desteklenmesi önerisinde bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaların vücut kitle indeksleri ile ilişkili değerlendirme yapılmamış olması çalışmanın bir eksikliği sayılabilir. Obez olan/olmayan, insülin direnci olan/ olmayan NAFLD gruplarında karşılaştırmalar yapılması faydalı bilgiler sağlayabilirdi. Çalışmamızda akut pankreatitli hastalarda ek olarak pankreatit şiddeti ile NAYKH birlikteliği değerlendirilmesi önceki literatür ile karşılaştırılabilecek veriler sağlayabilirdi. Ayrıca pankreatitli hastaların etiyolojilerine yönelik ayrıntıların değerlendirilmemiş olması çalışmanın zayıf yönlerinden bir sayılabilir.

Sonuç: Kliniğimizde yapılan retrospektif çalışmada AP ve RAP grupları arasında NAYKH sıklığı açısından farklılık saptanmadı. Ancak yüksek hasta sayıları olan NAFLD grubunda, fibroscan gibi noninvazif yöntemler ile karaciğer ve pankreastaki yağlanmayı kantitatif olarak belirleyerek, uzun dönem takipte akut pankreatit ve RAP gelişimi sıklığını gösterecek prospektif çalışmalar yapılabilmesi ileride bu sorunun cevabını alabilmek için daha kesin bilgi verecektir kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Acute pancreatitis classification working group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62: 102-11.
2. Testoni PA. Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. World J Gastroenterol 2014; 20: 16891-901.
3. Ettemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001; 120: 682-707.
4. Ginsberg G, Ahmad N. The clinician's guide to pancreaticobiliary disorders. Gastrointest Endosc 2006; 64: 179-216.
5. Erickson SK. Nonalcoholic fatty liver disease. J Lipid Res 2009; 50: 412-6.
6. Haas JT, Francque S, Staels B. Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liverdisease. Annu Rev Physiol 2016;78: 181-205.
7. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease review: Diagnosis, treatment, and outcomes. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13: 2062-70.
8. Song M, Schuschke DA, Zhou Z et al. Kupffer cell depletion protects against the steatosis, but not the liver damage, induced by marginal copper, high fructose diet in male rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2015; 308: 934-45.
9. Machicado JD, and Yadav D. Epidemiology of recurrent acute and chronic pancreatitis: Similarities and differences. Dig Dis Sci 2017; 62: 1683-91.

10. Levy MJ , Geenen JE. Idiopathic acute recurrent pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2540-55.
11. Aoun E, Muddana V, Papachristou GI, Whitcomb DC. SPINK1 N34S is strongly associated with recurrent acute pancreatitis but is not a risk factor for the first or sentinel acute pancreatitis event. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 446-51.
12. Chang YT, Wei SC, L PC et al. Association and differential role of PRSS1 and SPINK1 mutation in early-onset and late-onset idiopathic chronic pancreatitis in Chinese subjects. *Gut* 2009; 58: 885.
13. LaRusch J, Jung J, General IJ et al. Mechanisms of CFTR functional variants that impair regulated bicarbonate permeation and increase risk for pancreatitis but not for cystic fibrosis. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004376.
14. Basak F, Tardu A, Sevinc MM, Kınacı E, Aren A. Rekürren biliyer pankreatit nasıl önlenebilir? Olgu sunumu ve literatür derlemesi. *Arch Clin Exp Med* 2016; 1: 17-8.
15. Berlanga A, Guiu-Jurado E, Porras JA, Auguet T. Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 221-39.
16. Xu C, Qiao Z, Lu Y et al. Influence of Fatty Liver on the Severity and Clinical Outcome in Acute Pancreatitis. *PLoS ONE* 2015; 10: e0142278.
17. Yoon SB, Lee IS, Choi MH et al. Impact of Fatty Liver on Acute Pancreatitis Severity. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 4532320.
18. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2009; 8: 4-8.
19. Premkumar R, Phillips AR, Petrov MS, Windsor JA. The clinical relevance of obesity in acute pancreatitis: targeted systematic reviews. *Pancreatology* 2015; 15: 25-33.
20. Qi X, Hou Y and Guo X. Severe fatty liver disease and acute pancreatitis: is there a correlation between them? *Clin Exp Hepatol* 2015; 1: 127-30.

Orkide KUTLU	0000-0002-4402-2231
Yılmaz BİLGİÇ	0000-0002-2169-5548
Evren BAHİRİ	0000-0001-7490-2937
Yahya ATAYAN	0000-0003-2076-1934
Yasir Furkan ÇAĞIN	000-0002-2538-857X