



## ARAŞTIRMA / RESEARCH

### Türk çocuklarda pankreatit: tek merkez deneyimi

Pancreatitis in Turkish children: a single center experience

Aysel Ünlüsoy Aksu<sup>1</sup>, Sinan Sarı<sup>1</sup>, Ödül Eğritaş Gürkan<sup>1</sup>, Buket Dalgıç<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Ankara, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2019;44(3):991-998.*

#### Abstract

**Purpose:** The aim of this study was to describe the clinical, laboratory and etiologic differences between acute pancreatitis and acute recurrent and chronic pancreatitis in children.

**Materials and Methods:** We retrospectively evaluated the children with pancreatitis who had been followed between January 2009 and September 2018. Acute recurrent pancreatitis was defined as 2 or more episodes of AP with a return to baseline in the intervals. Chronic pancreatitis was diagnosed in the presence of typical abdominal pain plus characteristic imaging findings or evidence of endocrine or exocrine pancreatic deficiency. The etiologies, demographic features, and laboratory and imaging findings were compared in children with acute pancreatitis (group 1) and acute recurrent and chronic pancreatitis (group 2).

**Results:** Twenty-one patients (38.2%) were in acute pancreatitis group (group 1). Group 2 included 27 patients in acute recurrent pancreatitis and 7 patients in chronic pancreatitis [34 patients (61.8%)]. The most common etiologies were idiopathic (61.9%) and drugs (19%) in group 1; idiopathic (47%), hereditary pancreatitis (17.6%), pancreaticobiliary maljunction (14.7%), and congenital anomalies of the pancreatic duct (8.8%) in group 2. There was no statistical difference between the two groups regarding demographic, clinical and laboratory findings except higher gamma-glutamyl transferase in group 2.

**Conclusion:** The etiology of pancreatitis in children was mostly idiopathic in two groups in our study. Drugs were the second common cause in acute pancreatitis whereas the other common causes were pancreaticobiliary maljunction and hereditary disorders in acute recurrent pancreatitis or chronic pancreatitis.

**Keywords:** Acute pancreatitis; acute recurrent pancreatitis; chronic pancreatitis; etiology; children

#### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada; akut pankreatit, akut tekrarlayan pankreatit ve kronik pankreatit tanısı ile izlenen çocukların klinik, laboratuvar ve etiyolojik farklılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2009 - Eylül 2018 tarihleri arasında pankreatit tanısı ile izlenen çocuklar geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Akut tekrarlayan pankreatit; ataklar arasında tüm bulguların tamamen normale döndüğü 2 veya daha fazla atak olarak tanımlanmıştır. Kronik pankreatit ise; tipik karın ağrısı ile birlikte görüntüleme karakteristik bulguların varlığı veya ekzokrin veya endokrin pankreas yetmezliği ile birlikte görüntüleme karakteristik bulgular ile koyulmuştur. Akut pankreatit (grup 1) ve akut tekrarlayan ve kronik pankreatit (grup 2) grupları arasında etiyoloji, demografik özellikler, laboratuvar ve radyolojik bulgular karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Akut pankreatit grubunda (grup 1) 21 hasta (%38,2) mevcuttur. Grup 2; akut tekrarlayan pankreatit tanısı alan 27 olgu ve kronik pankreatit tanısı ile izlenen 7 olgu içermektedir [toplam 34 olgu (%61,8)]. Pankreatitin sık görülen nedenleri grup 1'de idiyopatik (%61,9) ve ilaçlar (%19); grup 2'de ise idiyopatik (%47), herediter pankreatit (%17,6), pankreatikobiliyer bileşim anomalisi (%14,7) ve pankreatik kanalın konjenital anomalileridir (%8,8). Grup 2'deki gamma-glutamyl transferaz yüksekliği dışında, iki grup arasında demografik, klinik ve laboratuvar bulguları açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda tüm gruplarda çoğunlukla pankreatitin nedeni tanımlanamamıştır yani idiyopatiktir. Akut pankreatit olgularında nedenler arasında ikinci sırada ilaçlar yer alırken, akut tekrarlayan pankreatit ve kronik pankreatitte sık görülen diğer nedenler pankreatikobiliyer bileşim anomalileri ve herediter nedenlerdir.

**Anahtar kelimeler:** Akut pankreatit; akut tekrarlayan pankreatit; kronik pankreatit; etiyoloji; çocuklar

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Aysel Ünlüsoy Aksu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Ankara, Turkey E-mail: ayselun@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 13.01.2019 Kabul tarihi/Accepted: 16.02.2019 Çevrimiçi yayın / Published online: 15.03.2019

## GİRİŞ

Pankreatit, hastalığın safra yolunda taş-çamur varlığı ile birlikte sık görülmesi nedeni ile uzun yıllar hepatobiliyer hastalıklar içerisinde tartışılan bir hastalık olmuştur. Günümüzde ise laboratuvar yöntemlerinin, özellikle tanısal ve terapötik görüntüleme yöntemlerinin gelişmesine bağlı olarak tanı sıklığının artması ile ayrı bir başlık olarak değerlendirilmektedir<sup>1</sup>. Genel popülasyonda akut pankreatit insidansı 34/100000 kişi iken, kronik pankreatit insidansı 10/100000'dir<sup>2</sup>. Son 20 yılda çocuklarda akut pankreatit insidansının artışı gösteren yayınlar, çocukluk yaş grubunda pankreatit çalışmalarına ilgiyi doğurmuştur<sup>3</sup>. INSPPIRE (International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a Cure) grubu tarafından 2012 yılında çocuklarda görülen pankreatitler için akut, akut tekrarlayan ve kronik pankreatit tanımları yapılmıştır<sup>4</sup>. Tipik karın ağrısı, serum amilaz ve/veya lipaz düzeyinin normalden 3 kat veya daha fazla yüksek olması ve görüntüleme yöntemlerinde akut pankreatit düşündürülen bulgulardan 2 tanesinin bulunması akut pankreatit olarak tanımlanmıştır. Akut tekrarlayan pankreatit; ataklar arasında tüm bulguların tamamen normale döndüğü 2 veya daha fazla atak olarak tanımlanmaktadır. Kronik pankreatit; tipik karın ağrısı ile birlikte karakteristik görüntüleme yöntemi bulguları veya ekzokrin veya endokrin pankreas yetmezliği ile birlikte karakteristik görüntüleme bulguları olarak tanımlanmıştır<sup>4</sup>. İlk akut pankreatit atağından sonra tekrarlayan pankreatit gelişme oranı %20, tekrarlayan pankreatit sonrası kronik pankreatit gelişme oranı %35'dir<sup>2</sup>. Çocuklarda ise bu oranlar sırayla %21,5 ve %22 olarak saptanmıştır<sup>5</sup>. Çocuklarda ilk pankreatit atağından sonraki ilk 5 ay içinde tekrarlayan pankreatit gelişme oranı %70 saptanmış olup; yaşa göre ağırlık yüzdesi yüksek olanlarda, erkeklerde ve ilk pankreatit atağında pankreatik nekroz görülen hastalarda tekrarlayan ataklara dönüşün daha sık olduğu gösterilmiştir<sup>6</sup>.

Avrupa ve Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topulukları (ESPGHAN ve NASPGHAN), aile öyküsü olmadan tek atak ile başvuran hastada; ilaçlar, alkol, hipertrigliseridemi, hiperkalsemi ve viral etkenlerin araştırılmasını ve safra yolu ve pankreas anatomisini değerlendirmek için abdominal ultrasonografi (US) önermektedir<sup>7</sup>.

Kronik pankreatitte; parankimin progresif fibrotik yıkımı, pankreas yapı ve lobüler morfolojisinin

bozulması, kanalın deformasyonu, adacık hücrelerinin hasarı görülmektedir<sup>7</sup>. Abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRKP), endoskopik ultrasonografi (EUS) ve endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERKP) gibi görüntüleme yöntemleri ile; pankreatik kanalda düzensizlik ve dilatasyon, parankimde kalsifikasyonlar, pankreas konturunda düzensizlik, peripankreatik sıvı, pankreas boyutu, ödem, atrofi ve yağ infiltrasyonu görülebilir<sup>7</sup>. Literatürde çocuklarda bu yöntemlerin kullanımı ile ilgili yeterli bilgi ve kanıt bulunmamaktadır<sup>1</sup>.

Akut tekrarlayan ve kronik pankreatit tanısı ile izlenen çocuk hastaların laboratuvar ve görüntüleme bulguları, komplikasyonları; akut pankreatit atakları olan hastalara göre daha ağır seyretmektedir. Herediter pankreatit ile ilişkili mutasyonlar saptanan hastalarda akut tekrarlayan ve kronik pankreatit daha fazla görülmektedir. Çalışmamızda; akut pankreatit, akut tekrarlayan pankreatit ve kronik pankreatit tanısı ile izlenen çocuklarda etiyoloji, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'na Ocak 2009- Eylül 2018 arasında başvurmuş, 18 yaşın altında pankreatit tanısı ile izlenen, arşiv kayıtlarına ulaşılabilen çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 2018 yılı 744 sayılı kararı ile onay alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, görüntüleme yöntemlerinde saptanan bulguları; geriye dönük olarak, dosya ve elektronik kayıtlardan taranmıştır. Hastalarımız INSPPIRE grubu tanımlamalarına göre akut pankreatit, akut tekrarlayan pankreatit ve kronik pankreatit olarak sınıflandırılmıştır<sup>4</sup>. Belirlenen etiyolojiler kaydedilmiştir.

## İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0' paket programında yapılmıştır. Devamlı değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Hastalar akut pankreatit (grup 1) ve akut tekrarlayan veya kronik pankreatit (grup 2) olarak gruplandırılarak veriler değerlendirilmiştir. Kategorik veriler ki-kare testi,

devamlı değişkenler Mann-Whitney U testi kullanılarak incelenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri <0,05 olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Pankreatit tanısı ile izlenen 55 çocuk hastanın ortalama yaşı  $10,3 \pm 4,3$  yaş (3-17,5 yaş) olup, %60'ı erkektir. Akut pankreatit grubunda (grup 1) 21 hasta (%38,2) mevcuttur. Grup 2; akut tekrarlayan pankreatit tanısı alan 27 olgu ve kronik pankreatit tanısı ile izlenen 7 olgu içermektedir [toplam 34 olgu (%61,8)] . Hastaların yaş ortalaması grup 1'de  $10,4 \pm 4,4$  yaş olup, %61,9'u erkektir. Grup 2'deki hastaların yaş ortalaması  $10,3 \pm 4,3$  yaş olup, %58,8'i erkektir. Başvuruları sırasında bakılan serum amilaz ve lipaz değerleri; normal laboratuvar değer aralığının üst sınırına göre gruplarda sırası ile  $5,9 \pm 3,8$  ve  $18 \pm 8$  kat yüksek bulunmuştur.

Grup 1'de 13 hastada (%61,9), grup 2'de 16 hastada (%47) pankreatitin nedeni bulunamamıştır. Grup 1'de; 2 hastada travma sonrası, 4 hastada ilaç ilişkili

(oktreotid, azatiopürin, enalapril, risperidon), bir hastada viral enfeksiyona bağlı (kabakulak ), bir hastada çölyak hastalığı ile birlikte akut pankreatit görülmüştür ve bir hastada IgG4 yüksekliği saptanmıştır. Grup 2 de; 5 hastada (%14,7) pankreatikobiliyer bileşim anomalisi, bir hastada pankreatik divisum, bir hastada annüler pankreas, bir hastada koledok kisti saptanmıştır. On üç hastaya genetik mutasyon analizi yapılmıştır. Grup 2'deki 3 hastada kistik fibrozis transmembran iletim düzenleyici (CFTR), bir hastada katyonik tripsinojen (PRSS 1), bir hastada CFTR ve PRSS 1, bir hastada CFTR ve proteaz inhibitör kazal tip 1 (SPINK 1) heterozigot mutasyonları olmak üzere toplam altı hastada (%46,2) herediter neden saptanmıştır. İmmunoglobulin (Ig)G4 yüksekliği 5 hastada saptanmış olup, grup 2'deki 2 hastada otoimmün pankreatit düşünülmüş ve steroid tedavisi başlanmıştır. Tekrarlayan pankreatit ile izlenen bir hastada buğday allerjisi saptanmış olup, buğday diyetinden çıkarıldıktan sonra pankreatit atağı izlenmemiştir. Bu grupta bir hastada pankreatik kanalda taş saptanmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1. Akut pankreatit (grup 1) ve akut tekrarlayan veya kronik pankreatit (grup 2) hastalarında pankreatitin nedenleri**

Grup 1	n (%)
İdiyopatik	13 (61,9)
İlaç	4 (19)
Travma	2 (9,5)
Enfeksiyon	1 (4,8)
Çölyak Hastalığı	1 (4,8)
Grup 2	
İdiyopatik	16 (47)
Herediter	
CFTR mutasyonu (n=3)	
PRSS 1 mutasyonu(n=1)	
CFTR ve PRSS 1 mutasyonu (n=1)	
CFTR ve SPINK1 mutasyonu (n=1)	
Pankreatikobiliyer bileşim anomalisi	5 (14,7)
Konjenital anomali (pankreas divisum, annüler pankreas, koledok kisti)	3 (8,8)
Otoimmün	2 (5,9)
Taş	1 (2,9)
Allerji	1 (2,9)

Grup 2 de endokrin yetmezlik görülmemiş ancak 3 hastada dışkı steatokrit testi pozitif saptanmış olup, ekzokrin pankreas yetmezliği tanısı ile pankreatik enzim tedavisi almaktadırlar. Pankreatit tanısı ile izlediğimiz hastalarımızda mortalite görülmemiştir.

İki grup; yaş, cinsiyet, anne-baba akrabalığı, ailede pankreatit öyküsü, vücut kitle indeksi (VKİ) Z skoru

açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 2). Tam kan sayımı, transaminazlar, böbrek fonksiyon testleri, serum kalsiyum, amilaz, lipaz ve lipit düzeyleri iki grup arasında farklı bulunmamıştır (Tablo 3). Grup 2'de gamma-glutamil transferaz (GGT) değeri grup 1'e göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği olan hasta

sayısı grup 2' de, grup 1'e göre istatistiksel olarak daha yüksek oranlarda saptanmıştır. C-reaktif protein yüksekliği olan hasta sayıları grup 1'de %43,8, grup 2'de %50'dir. İmmünglobulin G4 yüksekliği grup

1'de 1 hastada, grup 2'de 4 hastada mevcuttur. CRP ve IgG4 yüksekliği olan hasta sayıları iki grup arasında istatistiksel farklı bulunmamıştır.

**Tablo 2. Hastaların demografik, aile öyküsü ve vücut kitle indeksi Z skoru özellikleri.**

	Grup 1	Grup 2	p
Yaş, yıl	10 (3-17.5)	10.8 (3-17)	>0.05
Erkek, %	13 (61.9)	21 (60)	>0.05
Anne-baba akrabalığı, %	5 (23.8)	4 (11.8)	>0.05
Ailede pankreatit öyküsü, %	3 (14.3)	6 (17.6)	>0.05
Vücut kitle indeksi Z skor, kg/m <sup>2</sup> ,	-0.09 (-2.08 - +2.77)	0.07 (-3.35 - +2.37)	>0.05

Devamlı değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

**Tablo 3. Hastaların başvuru anındaki laboratuvar değerleri**

	Grup 1		Grup 2		p
	Ortanca	Minimum-maksimum	Ortanca	Minimum-maksimum	
Hemoglobin, g/dl (N: 11,5-15,5)	13.1	7.4-16.6	12.9	10.0-17.7	>0.05
Hematokrit, % (N: 35-45)	39.8	32.8-50.4	39.0	30.5-56.8	>0.05
Beyaz küre, /mm <sup>3</sup> (N: 4500-13500)	11420	5320-25380	8185	5380-16650	>0.05
Platelet, /mm <sup>3</sup> (N:130000-400000)	342000	211900-745000	307500	211-723100	>0.05
Eozinofil sayısı, /mm <sup>3</sup> (N:0-800)	114	0-740	124	32-1239	>0.05
Amilaz, U/L (N:28-100)	405	56-2448	352	50-1936	>0.05
Lipaz, U/L (N:0-67)	493	14-4644	765	26-10000	>0.05
Glukoz, mg/dl (N:60-100)	85	66-115	90	47-124	>0.05
Kan üre nitrojeni, mg/ dl (N:5-18)	12	6-32	13	3-19	>0.05
Kalsiyum, mg/dl (N:8,8-10,8)	9.9	7.5-10.8	9.9	8.9-10.8	>0.05
Albumin, g/dl (N:3,8-5,4)	4.3	1.9-5.1	4.3	3.8-5.0	>0.05
AST, U/L (N:0-40)	27	16-57	25	10-674	>0.05
ALT, U/L (N:0-40)	16	9-33	17	5-442	>0.05
GGT, U/L (N:0-50)	13	5-24	21	6-483	<b>0.02</b>
Alkalin fosfataz, U/L (N:69-325)	218	85-466	225	75-547	>0.05
LDH, U/L (N:110-295)	256	202-408	259	140-337	>0.05
Total bilirubin,mg/dl (N:0,3-1,2)	0.4	0.2-1.2	0.6	0.2-5.4	>0.05
Direkt bilirubin, mg/dl (N:0-0,5)	0.1	0-0.3	0.1	0-3.4	>0.05
Total kolesterol, mg/dl (N:0-200)	136	101-222	155	98-227	>0.05
Trigliserid, mg/dl (N:0-150)	78	37-339	78	42-239	>0.05

Devamlı değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransferaz; GGT, gamma-glutamil transferaz; LDH, laktat dehidrogenaz

On hasta (%18,2) sadece US ile takip edilmiş olup, ileri görüntüleme yapılmamıştır. Ultrasonografi bulgularında anormallik grup 2 de fazla olmakla beraber, iki grup karşılaştırıldığında, sadece safra yollarında dilatasyon varlığı açısından istatistiksel fark bulunmuştur (Tablo 4). BT ve/veya MR ile değerlendirilen 45 hastanın 8'inde (%17,8) safra yollarında veya pankreas kanalında taş, çamur izlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark sadece bu bulguda gözlenmiş olup, grup 2 de daha fazladır. Grup 1'de 3 hasta, grup 2'de 1 hasta olmak üzere 4 hastada (%8,9) BT ve/veya MR'da nekroz izlenmiştir

(Tablo 5). Pankreasta psödokist oluşumu grup 2'deki 3 hastada (%8,8) görülmüştür. Tanısal ve/veya girişimsel amaç ile 10 hastaya (%18,2) ERKP, 6 hastaya (%10,9) endoskopik US uygulanmıştır. ERKP yapılan hastalarda pankreatit etiolojisinde pankreatikobiliyer bileşim anomalisi (n=8), pankreas divisum (n=1), annüler pankreas (n=1) vardı. Bu olgulara tedavi amacı ile pankreatik kanaldaki dar segmentlere stent yerleştirilmiştir. Endoskopik US; grup 1'de 2, grup 2'de 4 hastaya yapılmıştır. Grup 2'deki bir hastaya kistogastrotomi işlemi uygulanmıştır.

**Tablo 4. Hastaların ultrasonografi bulguları**

	Grup 1 n=17 (%)	Grup 2 n=27(%)	P
Anormal bulgu	6 (35.3)	16 (59.3)	>0.05
Safra yollarında dilatasyon	0	5 (18.5)	0.007
Pankreasta kalınlaşma	3 (17.6)	7 (25.9)	>0.05
Wirsung kanalında dilatasyon	3 (17.6)	1 (3.7)	>0.05
Pankreas parankiminde heterojenite	4 (23.5)	10 (37)	>0.05
Pankreasta psödokist	1 (5.9)	2 (7.4)	>0.05

**Tablo 5. Hastaların BT ve/veya MR bulguları**

	Grup 1 n=15 (%)	Grup 2 n=31 (%)	P
Pankreasta kalınlaşma	7 (46.7)	8 (25.8)	>0.05
Pankreas parankiminde heterojenite	4 (26.7)	5 (16.1)	>0.05
Pankreasta nekroz	3 (20)	1 (3.2)	>0.05
Wirsung kanalında dilatasyon	5 (33.3)	12 (38.7)	>0.05
Peripankreatik yağ dokuda kirlilik	0	3 (9.7)	>0.05
Peripankreatik sıvı-assit	2 (13.3)	3 (9.7)	>0.05
Safra yollarında dilatasyon	0	7 (22.6)	>0.05
BT ve/veya MR'da safra yollarında ve/veya safra kesesinde taş. çamur	0	8 (25.8)	0.04
BT ve/veya MR'da pankreasta psödokist	0	3 (9.7)	>0.05

## TARTIŞMA

Pankreas embriyolojik olarak ön bağırsağın dorsal ve ventral kısımlarının bileşimi ile oluşur. Embriyolojik gelişimi safra kanalları ile birlikte tamamlanır. Ortak safra kanalı ve ana pankreatik kanal duodenuma aynı yerden, Ampulla Vateri'den açılır<sup>7</sup>. İlaç, safra taşı, travma gibi tetikleyici olaylar sonucu aktive olan sindirim enzimleri aracılığıyla, pankreas bezinin hasar görmesi sonucu pankreatit oluşur<sup>3</sup>. Hücre içine aşırı kalsiyum akışı ve buna bağlı kalsinörin yolağının aktivasyonunun da pankreatite yol açtığı gösterilmiştir<sup>3</sup>. Pankreatitte, tripsinojenin aktivasyonu ile asiner hücre hasarı ve inflamatuvar yanıt da saptanmış olup, tripsin bağımlı model olarak adlandırılmaktadır<sup>3</sup>. Son yıllarda; endoplazmik retikulumda (ER) katlanmamış proteinlerin artışı ve ER stresi ve buna bağlı adaptif cevabın ER protein dengesini oluşturamaması nedeni ile hücre ölümü ve inflamasyonun tetiklenmesi sonucu pankreatit oluştuğu düşünülmektedir<sup>3</sup>. Pankreatik asiner hücreler tüm organlardaki hücrelerden daha fazla protein sentezlediklerinden, bu hücreler ER protein dengesizliğine daha duyarlıdır<sup>3</sup>. İlaç, metabolik hastalık, alkol gibi akut pankreatit nedenleri oksidatif strese yol açarak, ER stresini tetikleyebilirler<sup>3</sup>. Akut tekrarlayan veya kronik pankreatite neden olan

genetik nedenler de protein katlanmasında bozukluklara yol açarak ER stresine neden olabilirler<sup>3</sup>. Ayrıca; asiner hücrelerden barsak lümenine sekrete edilen zimojen granüllerin akut pankreatit sürecinde interstisyel dokuya geçmesi pankreatik enzimlerin serumda yükselmesine ve inflamatuvar cevapta artışa yol açarak, pankreatit şiddetinin artışı rol oynadığı düşünülmektedir<sup>3</sup>.

On iki yıl içinde 320 pankreatitli çocuğun izlendiği bir çalışmada, çocukların %50'si akut, %21'i akut tekrarlayan, %29'u kronik pankreatit tanısı almıştır<sup>5</sup>. Çalışmamızda akut tekrarlayan ve kronik pankreatitli çocukların, akut pankreatitli çocuklardan daha fazla görülmesi 3. basamak bir merkez olmamız ile ilişkili düşünülmüştür.

Literatürde pankreatitin sık görülen nedenleri sıklık sırasına göre; biliyer (safra taşları, mikrolitiazis, pankreatikobiliyer bileşim anomalisi, pankreas divisum, Oddi sfinkter disfonksiyonu), ilaçlar (valproat, prednizon, mesalamin, trimetoprim-sulfometoksazol, 6-merkaptopürin/azatiopürin, L-asparajinaz, furosemid, takrolimus ve antiretroviraller); idiopatik, sepsis veya sistemik hastalıklar; travma, viral enfeksiyonlar; metabolik nedenler (diabetik ketoasidoz, hipertrigliseridemi, doğuştan metabolik hastalıklar ve hiperkalsemi), endoskopik retrograd kolanjiopankreografi (ERKP)

sonrası, kistik fibrozis ve alkol olarak bildirilmektedir<sup>7</sup>. Çocuklarda; akut pankreatitlerde %52,5, akut tekrarlayan pankreatitlerde %70, kronik pankreatitlerde %88 etiyolojik neden idiyopatiktir<sup>5</sup>. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, akut pankreatiti olan çocukların %61,9'unda, akut tekrarlayan pankreatit veya kronik pankreatiti olan çocukların %47'sinde pankreatitin nedeni bulunamamıştır. Pankreatit tiplerine göre en sık tanımlanan etiyolojik nedenler; akut pankreatitte travma ve biliyer nedenler, akut tekrarlayan pankreatitte biliyer nedenler, kronik pankreatitte herediter ve pankreas divisumudur<sup>5</sup>. Çalışmamızda akut pankreatit nedeni en sık ilaçlar iken, akut tekrarlayan pankreatit veya kronik pankreatit grubunda konjenital anatomik anomalilerdir (pankreas divisum, annüler pankreas, koledok kisti ve pankreatikobiliyer bileşim anomalisi). Türkiye'de, tek bir merkezde son 10 yılda hastaneye yatan 63 çocuk hastada akut pankreatit nedeni; en sık sistemik hastalıklar (Hemolitik Üremik Sendrom, Henoch-Schönlein Purpurası, diğer konnektif doku hastalıkları; %14,3) ve travma (%11,1) olarak saptanmıştır<sup>8</sup>. Bu hastaların %15,9'unda tekrarlayan pankreatite döndüğü izlenmiştir. Erkek cinsiyet, ilk atakta lokal pankreatik veya sistemik komplikasyon olması, altta yatan metabolik (izovalerik asidemi, 3-hidroksi 3-metil glutaril-KoA liyaz eksikliği, ailesel hipertrigliseridemi, kistik fibrozis) ve herediter hastalıkların olması pankreatitin tekrarlama olasılığını arttıran etkenler olarak bulunmuştur<sup>8</sup>.

Akut tekrarlayan ve kronik pankreatitlerde fonksiyon kazanımına yol açan PRSS 1; fonksiyon kaybına yol açan SPINK 1, CTFC, CFTR mutasyonları görülmektedir. Ayrıca çocukluk yaş grubunda karboksipeptidaz A1 (CPA1), CLDN2, CASR, CELMODY mutasyonları da saptanmıştır<sup>7</sup>. Çalışmamızda genetik mutasyon analizi yapılan 13 hastanın yaklaşık yarısında - en başta CFTR olmak üzere - mutasyon saptanmış olup, mutasyon saptanan tüm olgular grup 2'dedir. Akut pankreatitli olgularda herediter pankreatit ilişkili mutasyonların gösterilmemiş olması, literatürde önerildiği gibi klinik pratiğimizde genetik analizlerin özellikle anne ve baba akrabalığı ve geçirilmiş pankreatit aile öyküsü olan, tekrarlayan veya kronik pankreatitlerde yapılmış olması ile de ilişkili olabilir.

Ağır pankreatitli erişkinlerde obezitenin yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir<sup>9</sup>. VKİ, intrapancreatik yağ miktarı ve akut pankreatit şiddeti arasında doğrudan

ilişki saptanmıştır<sup>10</sup>. Akut pankreatit ile izlenen ve VKİ yüzde 95'in üzerinde olan obez çocuklar ile VKİ yüzde 95'in altında olan çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada; obezitenin pankreatitin şiddeti, hastanede yatış süreleri, artmış sağlık harcaması ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>11</sup>. Obezite ile akut tekrarlayan pankreatit veya kronik pankreatit arasında ilişki gösterilememiştir. Ağırlığı normal olan çocuklarla karşılaştırıldığında obez veya aşırı kilolu çocukların akut ve/veya kronik pankreatit tanısını daha ileri yaşlarda aldığı görülmüştür<sup>12</sup>. Çalışmamızda akut tekrarlayan pankreatit veya kronik pankreatitli hastaların VKİ Z skoru akut pankreatitli hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksektir. Her iki grubun yaş ortalaması arasında fark bulunamamıştır.

Görüntüleme yöntemleri akut ve kronik pankreatitin tanısı, tedavisi ve izleminde çok önemli bir yere sahiptir. US'nin erişkin hastalardaki duyarlılığı %50-80'dir<sup>7</sup>. Kolay ulaşılabilir, ucuz ve iyonizan radyasyon içermemesi nedeni ile çocuklarda sık kullanılmaktadır<sup>1</sup>. Biliyer patolojileri, yeterli açlık süresi olan hastalarda iyi göstermekte olup; bir sonraki adımdaki girişimsel veya görüntüleme yöntemi seçimi için yol gösterir<sup>1</sup>. Ancak pankreasın küçük, elonge, retroperitonda bir organ olması nedeni ile pankreasın değerlendirilmesinde kısıtlıdır<sup>1</sup>. Mide ve bağırsak gazı akustik dalga geçişini engellediği için, pankreas gövde ve kuyruk kısmı görülemeyebilir<sup>1</sup>. Akut pankreatitte, pankreas parankimi normal ekojenitede, hipo veya hiperekojenik görünümde olabilir<sup>1</sup>. US ile pankreas parankiminde yer alan sıvı dolu kitleleri ayırt edebilirken, yumuşak doku kitleleri ayırt edilemeyebilir<sup>1</sup>. Pankreas kanal genişliği iyi gösterirken, kanala ait anomaliyi belirlemede yetersiz olabilir<sup>1</sup>.

Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi 1 mm çapındaki kanalı dahi görüntüleyebilir ve safra taşları, anatomik bozuklukları dışlamada iyi bir yöntemdir. Pankreatik sıvı sekresyonunu indükleyen sekretin ile MRKP pankreatik kanalın görüntülenmesini artırır, ancak çocuklarda çok yaygın kullanılmamaktadır<sup>7</sup>. BT yüksek doz radyasyon içermesi ve pankreatik kanalı MR kadar iyi görüntüleyemediğinden çocuklarda tercih edilen bir yöntem değildir<sup>7</sup>. Çalışmamızda akut pankreatit ve akut tekrarlayan pankreatit veya kronik pankreatit tanısı alan hastaların US ve BT ve/veya MR görüntü yöntemlerindeki bulgular safra yollarında ve/veya safra kesesinde taş, çamur dışında farklı bulunmamıştır. BT ve/veya MR ile değerlendirilen hastalarda, en fazla saptanan bulgu

pankreatista kalınlaşma, pankreas parankiminde heterojenite ve safra yolunda dilatasyondur. Akut pankreatit grubundaki 3 hastada pankreatista nekroz saptanmıştır.

Çalışmamızda akut pankreatit ve akut tekrarlayan pankreatit veya kronik pankreatit tanıları ile izlenen çocuklar arasında demografik, klinik, GGT dışında laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri bulguları açısından belirgin fark saptanmamıştır. BT ve/veya MR'de safra yollarında ve/veya safra kesesinde taş, çamur ve serum GGT değeri ve ALT yüksekliği olan hasta sayısı; tekrarlayan pankreatit veya kronik pankreatit ile izlenen çocuklarda daha fazla görülmüştür. Bu durumun eş zamanlı safra yolu tutulumu ile birlikteliği olan pankreatikobiliyer bileşim anomalisi ve diğer konjenital anomalilerin varlığı nedeni ile olduğu düşünülmektedir.

İnvaziv bir yöntem olsa da girişimsel tedavi olanağı da sağlayan ERKP özellikle erişkinlerde sık kullanılmakla olup çocuklarda uygulanması kolay değildir<sup>7</sup>. Özellikle küçük çocuklarda komplikasyon oranı % 0-11'dir<sup>7</sup>. Serimizde ERKP uygulanan 10 hastanın 8'inde pankreatikobiliyer bileşim anomalisi, pankreas divisum, annüler pankreas gibi konjenital pankreatikobiliyer anomaliler mevcuttur.

Endoskopik US'nin çocuklarda kullanımı ile ilgili bilgi yeterli olmayıp, 2005 yılından itibaren yayınlar artmıştır<sup>7</sup>. EUS işlemi uygulayan kişiye bağımlı, 5 yaş ve üzeri çocuklarda uygulanabilen girişimsel bir işlemdir. Çocuklarda temel olarak tanısal amaçlı kullanılmaktadır<sup>7</sup>. EUS alınan ince iğne aspirasyon biyopsisi idiyoatik fibrozan pankreatit veya otoimmün pankreatit tanısında oldukça değerlidir<sup>7</sup>. Akut pankreatitin sık görülen bir komplikasyonu olan pankreatik psödokistlerin internal drenajında EUS sıklıkla kullanılmaktadır<sup>7</sup>. Özellikle gastrik damarları da görüntüleme imkanı sağlayan EUS çocuklarda daha güvenli olması nedeni ile psödokistlerin tedavisinde ilk basamak olarak kullanılmaktadır<sup>7</sup>. Çalışmamızda 6 hastamıza endoskopik US uygulanmış olup, birine kistogastrostomi işlemi uygulanmıştır.

Ağır pankreatit atağında erken dönemde plevral efüzyon, akut solunumsal distres veya böbrek yetmezliği görülebilir<sup>3</sup>. Bu durumlarda hastayı yoğun bakımda izlemek gerekir<sup>3</sup>. Akut pankreatit ilişkili mortalite %1'den az olduğu bildirilmiştir<sup>3</sup>. Kronik pankreatit ilerledikçe endokrin ve ekzokrin pankreas fonksiyonları bozulmakta, steatore, diabetes mellitus gibi komplikasyonlar görülmektedir<sup>7</sup>. Serimizde

pankreatit nedeni ile kaybedilen hasta olmamıştır. Grup 2 de ise endokrin yetmezlik görülmemiş ancak 3 hastada ekzokrin pankreas fonksiyon bozukluğu vardır.

Sonuç olarak, son yıllarda pankreatit tablosu ile başvuran çocuk hasta sayısında artış gözlenmekte ancak olguların çoğunda spesifik neden bulunamamaktadır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak çoğu olgu idiyoatik olup, akut pankreatitte bulunan en sık neden ilaçlar iken, akut tekrarlayan pankreatit veya kronik pankreatitte sık görülen nedenler konjenital anatomik anomaliler ve herediter nedenler olmuştur. Ailede pankreatit öyküsü olan olgularda; CFTR, SPINK1, CTRC ve PRSS1 mutasyonları araştırılmalıdır. Özellikle GGT yüksekliği olan, tekrarlayan veya kronik seyirli olgularda başta MRKP olmak üzere görüntülemeler yapılarak, anatomik sorunlar dikkatle gözden geçirilmelidir. İnflamatuvar sürecin takibi, evrelemesi ve komplikasyonların izlenmesinde ve tedavisinde görüntüleme yöntemlerinin kullanımı ve seçimi önemlidir.

**Yazar Katkıları:** Çalışma konsepti/Tasarımı: BD, AÜA; Veri toplama: ÖEG, AÜA; Veri analizi ve yorumlama: SS, AÜA; Yazı taslağı: AÜA, SS; İçeriğin eleştirel incelenmesi: BD; Son onay ve sorumluluk: AÜA, SS, ÖEG, BD; Teknik ve malzeme desteği: -; Süpervizyon: BD; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Author Contributions:** Concept/Design : BD, AÜA; Data acquisition: ÖEG, AÜA; Data analysis and interpretation: SS, AÜA; Drafting manuscript: AÜA, SS; Critical revision of manuscript: BD; Final approval and accountability: AÜA, SS, ÖEG, BD; Technical or material support: -; Supervision:BD; Securing funding (if available): n/a.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support

## KAYNAKLAR

1. Lin TK, Troendle DM, Wallihan DB, Barth B, Fox VL, Fishman DS et al. Specialized imaging and procedures in pediatric pancreatology: A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Clinical Report. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64:472-84.
2. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018.
3. Abu-El-Haija M, Lowe ME. Pediatric pancreatitis-molecular mechanisms and management. Gastroenterol Clin North Am. 2018;47:741-53.
4. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, Barth B, Alhosh R, Durie PR et al. INSPPIRE Group. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;55:261-5.

5. Poddar U, Yachha SK, Borkar V, Srivastava A, Kumar S. A Report of 320 cases of childhood pancreatitis: increasing incidence, etiologic categorization, dynamics, severity assessment, and outcome. *Pancreas*. 2017;46:110-5.
6. Sweeny KF, Lin TK, Nathan JD, Denson LA, Husain SZ, Hornung L et al. Rapid progression of acute pancreatitis to acute recurrent pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68:104-9.
7. Taylor CJ, Chen K, Horvath K, Hughes D, Lowe ME, Mehta D et al. ESPGHAN and NASPGHAN Report on the assessment of exocrine pancreatic function and pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61:144-53.
8. Sağ E, Kaya G, Bahat-Özdoğan E, Karahan SC, İmamoğlu M, Sarıhan H et al. Acute pancreatitis in children: A single center experience over ten years. *Turk J Pediatr*. 2018;60:153-8.
9. Premkumar R, Phillips AR, Petrov MS, Windsor JA. The clinical relevance of obesity in acute pancreatitis: targeted systematic reviews. *Pancreatology*. 2015;15:25-33.
10. Navina S, Acharya C, DeLany JP, Orlichenko LS, Baty CJ, Shiva SS et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med*. 2011;3:107ra110.
11. Murata A, Ohtani M, Muramatsu K, Kobori S, Tomioka S, Matsuda S. Impact of obesity on outcomes of paediatric acute pancreatitis based on a national administrative database. *Pediatr Obes*. 2016;11:174-80.
12. Uc A, Zimmerman MB, Wilschanski M, Werlin SL, Troendle D, Shah U et al. Impact of obesity on pediatric acute recurrent and chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2018;47:967-73.