

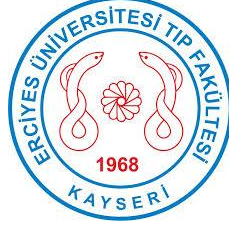
T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI PANKREATİTLİ OLGULARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Müfide DOĞRU

KAYSERİ – 2022



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI PANKREATİTLİ OLGULARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Müfide DOĞRU

Danışman
Doç. Dr. Derya ALTAY

KAYSERİ – 2022

TEŞEKKÜR

Tez sürecinde hem akademik hem sosyal hayatta desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini her daim benimle paylaşan tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Derya Altay'a;

Asistanlık sürecim boyunca tecrübelerini ve bilgilerini benimle paylaşan, eğitimimde büyük katkıları olan Erciyes Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalındaki değerli hocalarıma;

Bu zorlu süreçte beraber çalıştığımız başta eşkıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, bilgi ve tecrübelerini abi-abla olarak bizlere katmaya çalışan yandal asistanlarımıza;

Asistanlık başlangıcından bu yana gerek özel hayatta gerek iş hayatında her anımızın hatırlanır olacağı sevgili ailemizin üyeleri olan değerli dostlarım Dr. Sefa Armağan Gökçeli, Dr. Ahmet Keçebaş, Dr. Örgü Toprak'a;

Kayseri'de her anımızın birlikte geçtiği, sevincimi ve üzüntümü paylaştığım kardeşim gibi sevdiğim canım arkadaşım Merve Bingili ve eşi Orhan Toprak'a;

Tez sürecinde desteklerini esirgemeyen sevgili dostlarımız Elif ve Dt. Yusuf Nuri Kaba'ya;

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemde hiçbir şeyi esirgmeden her zaman yanımda olan canım ailem; ablam Şeyma, kardeşim Sinem, annem Şengül, babam Ahmet Dursun'a,

Beni çocuklarından ayırt etmeden hiçbir yardımını ve şefkatini eksik etmeyen kayınvalidem ve kayınpederim Ümmühan ve Mehmet Ali Doğru'ya,

Hayatımda onsuz bir gün bile geçirmek istemediğim, her daim desteğini üzerimde gördüğüm canımdan öte, sevgili eşim Mustafa Doğru'ya,

Yaşamımızı renklendiren, benim canım, iyikim, Elif Umay'ıma ve umudumuza umut katacak gelmesini dört gözle beklediğimiz canım oğluma sonsuz teşekkürler...

Dr. Müfide Doğru

KAYSERİ, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihsel Bilgi	3
2.2. Pankreas Anatomisi	3
2.3. Pankreas Embriyolojisi	4
2.4. Pankreas Fizyolojisi	5
2.5. Pankreatit	6
2.5.1. Tanım ve İnsidans	6
2.5.1.1. Akut Pankreatit	6
2.5.1.2. Akut Tekrarlayan ve Kronik Pankreatit	8
2.5.2. Etiyoloji	10
2.5.2.1. Pankreas Divisum	12
2.5.3. Tanı	14
2.5.4. Tedavi	17
2.5.4.1. Beslenme	17
2.5.4.2. İntravenöz Sıvı Resüsitasyonu:	18
2.5.4.3. Ağrı Yönetimi	19
2.5.4.4. Antibiyotik Tedavisi	19
2.5.4.5. Endoskopi ve Cerrahi	20
2.5.4.6. Diğer	20
2.5.5. Komplikasyon	21
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	24
3.1. Çalışma Grubu	24
3.2. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler	24

3.3. İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. Demografik Veriler.....	27
4.2. Etiyoloji	29
4.3. Klinik	31
4.4. Laboratuvar Bulguları.....	33
4.4.1. Otoimmün Pankreatit İçin IgG4 Düzey Bulguları	36
4.5. Genetik.....	36
4.6. Tanı İçin Kullanılan Radyoloji Bulguları	37
4.7. Komplikasyon Bulguları.....	40
4.8. Tedavi	42
4.9. Yoğun Bakım Yatışı / Exitus Oranı	44
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR.....	56
7. KAYNAKLAR	59
TEZ ONAY SAYFASI.....	73

KISALTMALAR

AGA	: Amerikan Gastroenteroloji Derneği
AIP	: Otoimmun Pankreatit
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: AlaninTransaminaz
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
AP	: Akut Pankreatit
AP	: Akut Pankreatit
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörü
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
AST	: Aspartat Transaminaz
ATP	: Akut Tekrarlayan Pankreatit
BİSAP	: Yatak Başı Akut Pankreatit Şiddet İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTŞİ	: Bilgisayarlı Tomografi ile Şiddeti Belirleme İndeksi
BUN	: Kan Üre Azotu
Ca	: Kalsiyum
CMV	: Sitomegalovirus
CRP	: C Reaktif Protein
DIK	: Dissemine İnvasküler Koagülopati
DM	: Diyabetes Mellitus
EBV	: Epstein Barr Virüs
EPY	: Ekzokrin Pankreas Yetmezliği
ERKP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HAV	: Hepatit A Virüs

HBV	: Hepatit B Virüs
HCO₃	: Bikarbonat
HCV	: Hepatit C Virüs
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
HT	: Hipertansiyon
IgG4	: Immünoglobulin G4
IL	: İnterlökin
INSPPIRE	: Pediatrik Pankreatit Uluslararası Çalışma Grubu
IU	: İnternasyonal Ünite
İBP	: İlacı Bağlı Pankreatit
K	: Potasyum
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KP	: Kronik Pankreatit
LDH	: LaktatDehidrogenaz
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRKP	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
Na	: Sodyum
NASPGHAN	: Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji , Hepatoloji ve Beslenme Derneği
OCT	: Oktreotid
PD	: Pankreas Divisum
PERT	: Pankreatik Enzim Replasman Tedavisi
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SLE	: Sistemik Lupus Eritematosus
T2DM	: Tip 2 diyabetes mellitus
T3cDM	: Tip 3c diyabetes mellitus
TAP	: Tripsinojen Aktivatör Peptid

TNF-a	: Tümör Nekrozis Faktör alfa
TPIAT	: Ototransplantasyonlu total pankreatektomi
TPN	: Total Parenteral Nütrisyon Tedavisi
US	: Ultrasonografi
VZV	: Varisella Zoster Virüs



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Radyolojik olarak BT görünümüleri	16
Tablo 2.	BT ile pankreas nekroz sınıflaması	16
Tablo 3.	ATP veya KP'li hastalarda TPIAT için değerlendirme kriterleri	21
Tablo 4.	Cinsiyete göre dağılım	27
Tablo 5.	Cinsiyete göre komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki	27
Tablo 6.	Akut-akut tekrarlayan-kronik pankreatitlerin ortalama tanı yaşlarının karşılaştırılması	28
Tablo 7.	Cinsiyetin gruplara göre karşılaştırılması	28
Tablo 8.	Hastane yatış, yoğun bakım yatış süreleri, oral kapalılık süreleri	28
Tablo 9.	Gruplar arasında etiyolojik değerlendirme	30
Tablo 10.	Hastaların başvuru şikayetleri ve boy-vücut ağırlığı aralıkları	31
Tablo 11.	Gruplar arasında başvuru şikayetlerinin karşılaştırılması	32
Tablo 12.	Gruplar arasında vücut ağırlığı, boy bulgularının karşılaştırılması	33
Tablo 13.	Hastaların hemoglobin ve lökosit değerleri	33
Tablo 14.	Gruplar arası hemoglobin ve lökosit değerlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 15.	Lökositoz Durumuna göre hastane yatış sürelerinin karşılaştırılması	34
Tablo 16.	Hastaların biyokimyasal değerleri	34
Tablo 17.	Gruplar arası biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması	35
Tablo 18.	IgG4 değeri çalışma durumu gruplara göre karşılaştırılması	36
Tablo 19.	Gruplara göre genetik mutasyon çalışma bulguları	37
Tablo 20.	Tanı için kullanılan radyolojik bulgular	38
Tablo 21.	Gruplara göre radyolojik bulguların karşılaştırılması	39
Tablo 22.	Komplikasyon gelişme durumu	40
Tablo 23.	Gruplara göre komplikasyon verilerinin karşılaştırılması	41
Tablo 24.	İlaç kullanımına ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki	41
Tablo 25.	Verilen tedaviler	42
Tablo 26.	Gruplara göre verilen tedaviler	43

Tablo 27. Yoğun bakım ihtiyacı exitus oranı	44
Tablo 28. Gruplara arası yoğun bakım ve exitus karşılaştırması	44
Tablo 29. Gruplara göre hastane-yoğun bakım yatış süresi ve oral kapalılık süreleri.....	45



ÇOCUKLUK ÇAĞI PANKREATİTLİ OLGULARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş: Pankreatit çocuklar arasında nadir görülen, organ hasarı veya fibrozis ile sonuçlanabilecek akut inflamatuvar bir hastalıktır. Hastaların çoğunda bu inflamasyon kendi kendini sınırlar ve geri dönüşümlüdür. Açıklanamayan karın ağrısı veya kusmaları olan çocuklarda pankreatitin düşünülmesi tanıda önemlidir. Pediatrik pankreatit uluslararası çalışma grubu tarafından yapılan sınıflama ile hastalar akut pankreatit, akut tekrarlayan pankreatit ve kronik pankreatit olarak incelenir. Akut pankreatit yılda yaklaşık 100.000'de 5-80 kişide, akut tekrarlayan pankreatit yılda yaklaşık 100.000'de 8-10 kişi, kronik pankreatit 100.000'de 4-14 kişi olarak görülmektedir. Pediatrik gruptaki risk faktörleri geniştir, etiyolojide en sık idiyopatik ve biliyer nedenler yer alır. Serum amilaz ve lipazdaki yükselmeler pankreatitin en yaygın biyokimyasal belirleyicileridir. Tanı için ayrıntılı anamnez, laboratuvar değerlendirme ve görüntüleme yöntemleri kullanılır. En sık ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi kullanılır. Tedavide sıvı desteği, yağsız beslenme ve ağrı kontrolü önemli yer tutar.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi'nde akut pankreatit, akut tekrarlayan pankreatit ve kronik pankreatit tanısı alan ve izlenen hastaların, demografik özellikleri, başvuru şikayetlerini, laboratuvar tetkiklerini, görüntüleme yöntemlerini, hastalık şiddeti, prognozu, tedavi durumlarını, hastane yatış sürelerini ve yoğun bakım ihtiyacını inceleyen retrospektif bir çalışmadır. Akut pankreatit grubunda 46 hasta, akut tekrarlayan pankreatit grubunda 6 hasta ve kronik pankreatit grubunda 22 hasta incelendi. Hastaların hazırlanması sırasında hasta değerlendirme formu kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 38 (%51,4) kız ve 36 (%48,6) erkek olmak üzere toplam 74 hasta yer almıştır. Pediatrik Pankreatit Uluslararası Çalışma Grubu (INSPPIRE) tarafından tanımlanan kriterlere göre hastaların 46'sı(%62) akut pankreatit, 6'sı(%8) akut tekrarlayan pankreatit, 22'si(%29,7) kronik pankreatit grubunda yer almaktadır. Hastaların şikayet başlangıç yaşı 0,25-17 yıl aralığında olup ortalama şikayet başlama yaşı $10,2 \pm 4,1$ yıldır. En sık başvuru nedenleri karın ağrısı 71 hastada (%95,9), bulantı

48 hastada (%64,9), iştahsızlık 42 hastada (%56,8) olarak tespit edildi. Akut pankreatit grubunda etiyolojide en sık idiyopatik nedenler 26 hasta (%56), ilaç kullanımı olan dokuz hasta (%20,1); akut tekrarlayan pankreatit grubunda etiyolojide en sık dört hastada (%66) biliyer nedenler, bir hastada (%16,6) travma (ateşli silah yaralanması), kronik pankreatit etiyolojisinde 12 hastada (%54,5) biliyer nedenler, üç hastada (%13,6) doğuştan metabolik hastalık saptanmıştır. İlaç kullanan 13 hastanın yedisinde (%53,8) L-asparaginaz kullanımı, üçünde (%23) mesalazin kullanımı, ikisinde (%15,3) valproik asit, birinde (%7,6) azatioprin kullanımı gözlenmiştir. Komplikasyon gelişen 22 hastanın 13'ünde (%17,5) psödokist, üçünde (%4) venöz tromboz, dördünde (%5,4) hipovolemik şok, altısında (%8,1) nekroz, altısında (%8,1) plevral efüzyon ve beşinde (%6,7) hiperglisemi gelişmiştir.

Sonuç: Pankreatit her yaşta tanı alabileceği gibi başvuru şikayetleri yaş grubuna göre değişmektedir. Karın ağrısı ile başvuran bir hastada pankreatit tanısının akla gelip klinikten şüphelenilmesi tanı için ilk önceliktir. Ayrıntılı anamnez, başvuru anında bakılan laboratuvar bulguları ve hastalara yapılan radyolojik görüntülemeler tanı ve prognoz açısından yol göstericidir. Hastalarda altta yatan sistemik hastalık öyküsü, L-asparaginaz, valproik asit ya da immunomodülatör gibi ilaç kullanım öyküsü olan çocuklarda klinik ve laboratuvar değişikliklerde mutlaka akut pankreatitin akla getirilmesi gerekir. Akut tekrarlayan ve kronik pankreatit hastalarının hastane yatış, ilaç kullanımları nedeniyle akut dönemde tanı konulması ve rekürren atakların önlenmesi önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pankreatit, çocuk, akut, akut tekrarlayan, kronik, etiyoloji, tedavi

RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS WITH CHILDHOOD PANCREATITIS

ABSTRACT

Aim: Pancreatitis is an acute inflammatory disease that is rare among children and may result in organ damage or fibrosis. In most patients, this inflammation is self-limiting and reversible. It is important to consider pancreatitis in children with unexplained abdominal pain or vomiting. With the classification made by the pediatric pancreatitis international working group, patients are examined as acute pancreatitis, acute recurrent pancreatitis and chronic pancreatitis. Acute pancreatitis occurs in approximately 5-80 persons per 100,000 per year, acute recurrent pancreatitis occurs in approximately 8-10 persons per 100,000 per year, and chronic pancreatitis occurs in 4-14 persons per 100,000. The risk factors in the pediatric group are wide, and idiopathic and biliary causes are the most common etiology. Elevations in serum amylase and lipase are the most common biochemical markers of pancreatitis. Detailed anamnesis, laboratory evaluation and imaging methods are used for diagnosis. Ultrasonography and computed tomography are most commonly used. Fluid support, fat-free diet and pain control play an important role in the treatment.

Materials and Methods: In this study, demographic characteristics, application complaints, laboratory tests, imaging methods, disease severity, prognosis, treatment status, hospitalization duration and intensive care of patients diagnosed and followed in Erciyes University Medical Faculty Children's Hospital with acute pancreatitis, acute recurrent pancreatitis and chronic pancreatitis. This is a retrospective study examining the need for care. Forty-six patients in the acute pancreatitis group, 6 patients in the acute recurrent pancreatitis group, and 22 patients in the chronic pancreatitis group were studied. During the preparation of the patients, a patient evaluation form was used.

Results: A total of 74 patients, 38 (51.4%) female and 36 (48.6%) male, were included in our study. According to the criteria defined by INSPPIRE, 46 (62%) of the patients were in the acute pancreatitis group, 6 (8%) were in the acute recurrent pancreatitis group, and 22 (29.7%) were in the chronic pancreatitis group. The age of onset of complaints was between 0.25-17 years, and the mean age of onset of complaints was

10.2±4.1 years. The most common reasons for admission were abdominal pain in 71 patients (95.9%), nausea in 48 patients (64.9%), and anorexia in 42 patients (56.8%). In the acute pancreatitis group, the most common idiopathic causes in etiology were 26 patients (56%), nine patients (20.1%) with drug use; In the acute recurrent pancreatitis group, the most common etiology was biliary in four (66%), trauma (gunshot injury) in one patient (16.6%), biliary causes in 12 (54.5%) patients in chronic pancreatitis, and biliary causes in three (13,6%) patients, congenital metabolic disease was detected. L-asparaginase use was observed in 7 (53.8%) of 13 patients using drugs, mesalazine was used in three (23%), valproic acid was used in two (15.3%), and azathioprine was used in one (7.6%). Of 22 patients who developed complications, 13 (17.5%) had pseudocyst, three (4%) venous thrombosis, four (5.4%) hypovolemic shock, six (8.1%) necrosis, six (8.1%) pleural effusion and five (6.7%) patients developed hyperglycemia.

Conclusion: Pancreatitis can be diagnosed at any age, and the complaints at admission vary according to the age group. In a patient presenting with abdominal pain, the diagnosis of pancreatitis and clinical suspicion is the first priority for the diagnosis. Detailed anamnesis, laboratory findings at the time of admission and radiological imaging performed on the patients are guiding in terms of diagnosis and prognosis. In children with a history of underlying systemic disease, drug use such as L-asparaginase, valproic acid or immunomodulators, acute pancreatitis should be considered in clinical and laboratory changes. It is important to diagnose acute recurrent and chronic pancreatitis patients in the acute period due to hospitalization and drug use, and to prevent recurrent attacks.

Keywords: Pancreatitis, pediatric, acute, acute, recurrent, chronic, etiology, treatment

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pankreatit, inflamatuvar hücrelerin ortaya çıkması ve kısa sürede geri dönüşümlü yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olması ile karakterize edilen, çocuklar arasında nadir görülen bir hastalıktır. Açıklanamayan karın ağrısı veya kusmaları olan çocuklarda pankreatitin düşünülmesi tanıda önemlidir. Tipik ağrı; genellikle epigastrik olup sırta doğru (kuşak tarzında ağrı) yayılır (1). Çocuklarda ağrının şekli ve yayılımı erişkinlerden farklı olabilir. Akut pankreatit tanısı alan çocuk vakaların %13'ünde karın ağrısı olmadığı gösterilmiştir (2).

International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a Cure (INSPPIRE) grubu tarafından 2012 yılında çocuklarda görülen pankreatitler için akut, akut tekrarlayan ve kronik pankreatit tanımları yapılmıştır. Tipik karın ağrısı, serum amilaz ve/veya lipaz düzeyinin normalin 3 kat ve daha fazla yüksek olması ve görüntüleme yöntemlerinde akut pankreatit düşündüren bulgulardan iki tanesinin olması ile akut pankreatit tanısı; ataklar arasında tüm bulguların tamamen normale döndüğü iki veya daha fazla atak görülmesi ile akut tekrarlayan pankreatit tanısı; tipik karın ağrısı ile birlikte görüntülemede karakteristik bulguların varlığı veya ekzokrin ya da endokrin pankreas yetmezliği ile birlikte görüntülemede karakteristik bulguların gözlenmesi ile kronik pankreatit tanısı konulmaktadır (3).

Çocukluk çağında pankreatit etiyolojisi erişkinlerden oldukça farklıdır. Çoğunlukla nedeni saptanamamış yani idiyopatiktir. Saptanabilen nedenler arasında daha sıklıkla

ilaçlar, travma, enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar, hipertrigliseridemi, hiperkalsemi yer almaktadır. Son 20 yılda çocuklarda akut pankreatit sıklığında artışı gösteren yayınlar, çocukluk yaş grubunda pankreatit çalışmalarına ilgiyi arttırmıştır (4).

Klinik bulgular (karın ağrısı ve kusma gibi) ile pankreatit şüphesi olduğunda serum amilaz, lipaz ve gerekirse diğer biyokimyasal parametreler bakılmalıdır. Tanı için tercih edilen ilk görüntüleme yöntemi ultrasonografi olmakla birlikte, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları pankreas nekrozu veya diğer hastalık komplikasyonlarının saptanması için daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir (5). Etiyolojisi net olmayan pankreatit düşünülen çocuklarda endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERKP) veya manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRKP) kullanılabilir (6).

Acil tedavi gerektirdiği ve yaşamı tehdit etme potansiyeline sahip olduğu için hastaların başvurusunda ayırıcı tanıda olması çok önemlidir. Pankreas istirahati, antiemetikler, analjezi ve agresif intravenöz mayi tedavileri tedavinin temel dayanak noktası olmaya devam etmektedir (7).

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mustafa Eraslan ve Fevzi Mercan Çocuk Hastanesine başvuran pankreatit tanısı alan çocuk hastaların demografik, etiyolojik açıdan değerlendirilmesi, aldıkları tedaviler, hastane yatış süreleri ve hastalarda gelişen komplikasyonlara ışık tutmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihsel Bilgi

Pankreas, M.Ö.300'lü yıllarda ilk kez Herophilus tarafından tanımlanmış, M.S. 100'lerde Rufus tarafından "pankreas organı" olarak isimlendirilmiştir (8). 1901'de, Opie, otopsi ile akut pankreatit nedeniyle ölmüş bir hastanın ampulla vaterisinde safra taşı bulunduğunu göstermiş ve bu olaydan esinlenen Opie ve Halsted arkadaşları pankreatit etyopatogenezinde birleşik kanal teorisini ortaya atmışlardır (9). 1929'da ilk defa Elman, akut pankreatit ile serum amilaz düzeyi arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Giovanni Domenico Santorini (1681-1737), aksesuar pankreas kanalını tanımlamışlardır (10). Şiddetli pankreatit geçirenlerin erken tanınması için, 1974 yılında Ranson ve arkadaşları prognostik skora sistemini tanımlamışlardır (11).

2.2. Pankreas Anatomisi

İnsan pankreası, ortalama olarak 100-150 g ağırlığında ve 15-25 cm uzunluğunda olan üst karın bölgesinin retroperitoneal bir organıdır (12). Yetişkin bir insanın pankreası ortalama 72 cm³ hacminde, 3-5 cm yüksekliğinde ve 1-3 cm genişliğinde, kanca şeklindedir (13). Anatomik olarak pankreas, dalak, mide, ince bağırsak ve kolon dahil olmak üzere diğer karın organları ile bağlantılıdır (12). Makroskopik olarak baş, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere dört bölüme ayrılır. Pankreas, insan vücudundaki çoğu bezin aksine, belirgin bir fibröz kapsüle sahip değildir. Pankreas kuyruk bölümünden kaynaklanan, tüm organ boyunca uzanım gösteren ve ana safra kanalına bağlanan

kanala Pankreatik kanal (Wirsung kanalı) denir. Ana safra kanalına bağlandığı bölgeye hepatopankreatik ampulla (Vater ampülası) denir. Patent aksesuar pankreas kanalı (Santorini kanalı) popülasyonun %41-52,5'inde mevcut olabilir (13).

Pankreasın arteriyel kanlanmasını; ana hepatik arter, superior mezenterik arter ve splenik artere ait dallar sağlamaktadır. Pankreasın venleri ise çoğu splenik ven olmak üzere portal ven ve superior mezenterik vene açılmaktadır. Pankreas sinirsel olarak, çölyak plexus'tan sempatik ve parasempatik sinir lifleri ile inerve olur. Parasempatik sinirler ile pankreas ekzokrin salgısı artarken, sempatik sinir etkisi ile salgılaması azalır (12).

2.3. Pankreas Embriyolojisi

Embriyolojik olarak, insan pankreası intrauterin dördüncü haftada, duodenumun iki endoderm tabakasından ilkel tomurcuk şeklinde başlar (12). Pankreas organı dorsal ve ventral pankreas olarak 2 grupta incelenir. Dördüncü haftanın sonunda, dorsal pankreas primordiumu duodenumun dorsal tarafından çıkar. Ventral primordium ise, hepatik divertikül tabanından daha sonra ortaya çıkar. Yaklaşık 5. haftada ventral ve dorsal pankreas tomurcukları birleşir (14). Ventral primordium, baş ve unsinat sürecin bir parçasıdır. İki primordia'nın füzyonu ile her iki kanal da anastomoz yapar (15). Ventral pankreas kanalı ile dorsal pankreas kanalının distal kısmı tarafından Wirsung kanalı oluşturulur. Wirsung kanalı ana kanaldır. Santorini kanalı ise dorsal pankreasın proksimal kanalıdır. Langerhans adaları da yaklaşık olarak üçüncü ayın sonunda asinüslerden doğar. Langerhans adacıklarından sindirim işlevlerine ek olarak metabolizmada görevli insülin, glukagon, somatostatin ve pankreatik polipeptit gibi başlıca hormonlar salgılanır(13).

Pankreas arterleri abdominal aortadan dallanan Superior mezenterik arter ve onun jejunal ve ileal dalları, hepatik arter ve gastroduodenal arterden kanlanır (16).

İntrauterin yaşamın yedinci haftasında dorsal ve ventral pankreas tomurcuklarının duktal sistemlerinin kaynaşmaması sonucu pankreas divisum denilen tablo oluşur. Pankreas divisum pankreasın en sık görülen konjenital malformasyondur (17).

2.4. Pankreas Fizyolojisi

Pankreas, enerji tüketimi ve metabolizmanın kontrolünde görevlidir. Morfolojik ve işlevsel olarak: ekzokrin pankreas (asiner hücreler ve duktal hücreler) ve endokrin pankreas (Langerhans adacıkları) olarak farklı iki bileşenden oluşur (13). Pankreatik enzimler pankreas asiner hücrelerinde sentezlenir, salgı veziküllerinde aktif olmayan zimojenler olarak depolanır ve lümen yağ asitleri, peptitler ve amino asitlere yanıt olarak duodenuma salgılanır. Salgıya, ince bağırsağın mukozal epitelinde sırasıyla I hücreleri ve S hücreleri tarafından salınan kolesistokinin ve peptid hormonları olan sekretin aracılık eder. Proteolitik proenzimler veya zimojenler, duodenum ve proksimal jejunumun fırça sınırında lokalize olan enteropeptidaz tarafından aktive edilir. Temel zimojen tripsinojenin tripsin'e aktivasyonu, müteakip tüm zimojen dizisinin aktivasyonu ile sonuçlanır (18). Ekzokrin pankreas pankreasın kendi kendine sindirimine karşı koruma sağlar. Çeşitli toksinler ve tetikleyici olaylar, oto-sindirici doku yıkımını ve birincil olarak aseptik inflamatuvar yanıtı başlatan enzimlerin erken hücre içi aktivasyonunu tetikleyebilir (12).

Endokrin bezi ise, toplam pankreas kütlesinin %5'inden daha azını temsil eder, beş tip salgı adacık hücresinden oluşur. Her bir adacık hücresi farklı ana hormon salgılar: insülin (β -hücreleri), glukagon (α -hücreleri), somatostatin (δ -hücreleri), pankreas polipeptidi (PP hücreleri) ve grelin (ϵ -hücreleri) şeklindedir (19). Glikoz homeostazının korunması için peptid hormonları salgılar. Pankreas salgılama işlevleri, nörokrin, endokrin, parakrin ve intrakrin mekanizmalar tarafından hassas bir şekilde düzenlenir (12). Aktive edilmiş proteolitik enzimlerin ve proinflamatuvar mediatörlerin salınımı, psödokistler ve organ nekrozu gibi lokal komplikasyonların yanı sıra sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) na ve aşırı durumlarda fulminan multi- organ yetmezliğine neden olabilir (14). Ekzokrin pankreas yaygın olarak duktal karsinom, pankreas kanserleri ve pankreatit gelişiminden sorumluyken; endokrin pankreas adacık hücrelerinden diyabet ve nadiren pankreas nöroendokrin tümörlerinden sorumludur (19).

2.5. Pankreatit

2.5.1. Tanım ve İnsidans

Pankreatit, organ hasarı veya fibrozis ile sonuçlanabilecek akut inflamasyon olarak tanımlanır ve ödem veya nekroz varlığına yol açabilir (20). Hastaların çoğunda bu inflamasyon kendi kendini sınırlar ve geri dönüşümlüdür ve bir kez akut pankreatit (AP) epizoduna yol açar. Bazı hastalarda AP, akut tekrarlayan pankreatite (ATP) veya kronik pankreatite (KP) ilerler (21).

Son yıllarda başta akut pankreatit olmak üzere pediatrik pankreas hastalıklarının insidansında belirgin bir artış bildirilmiştir. Bu veriler muhtemelen, pediatristler arasında pankreas bozuklukları ve etiyolojileri hakkında daha iyi bilgi sahibi olunması, pankreas işlevleri (amilaz ve lipaz serum konsantrasyonları) için laboratuvar testlerinin artan kullanımı ve üçüncü basamak için artırılmış sevk sistemlerinin oluşturulması gibi faktörlerin bir karışımının sonucudur (22). Pediatrik gruptaki risk faktörleri geniştir ve yetişkin çalışmaları ile karşılaştırıldığında çarpıcı biçimde farklı görünmektedir. Bununla birlikte, hastalık yükü ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi, çocuklarda ve yetişkinlerde şaşırtıcı derecede benzerdir (23). AP'den ATP ve KP'ye ilerlemenin doğal öyküsü bilinmemektedir (3). Pediatrik Pankreatit Uluslararası Çalışma Grubu (INSPPIRE) 2010 yılında kuruldu ve AP, ATP ve KP'nin ilk pediatrik tanımını oluşturdu (3).

2.5.1.1. Akut Pankreatit

Akut pankreatit, pankreas organının inflamatuvar bir hastalığıdır ve genellikle hafif seyirlidir. Hastaların %80'i kendi kendine düzelir ve ciddi komplikasyonlar görülmez. Ancak hastaların %20 oranında komplikasyonlar görülür ve bu komplikasyonların önemli bir mortalitesi vardır (24). Akut pankreatit (AP), inflamatuvar infiltrasyon, interstisyel ödem ve çeşitli derecelerde nekroz ile karakterize, geri dönüşümlü bir süreçtir. Akut pankreatitin erken evrelerinde pankreas asiner hücreleri, tümör nekroz faktörü (TNF) α gibi sitokinler üretir. Nötrofiller, yaralanma bölgesine alınan ilk yanıt veren hücreler olarak göründükleri ve tripsinojen aktivasyonuna ve şiddetli AP ilerlemeye katkıda bulundukları için, akut pankreatit gelişiminin erken evresinde

önemli ve patojenik bir rol oynarlar (25). Son yıllardaki çalışmalar sonucu yılda yaklaşık 13:100.000 vaka olduğu bildirilmektedir (22). Son yıllarda artan farkındalık, tanı almasında katkıda bulunan bir faktör olabilir (26).

Çocuklar 'mini yetişkinler' olmadığından ve pediatrik akut pankreatit nedenleri erişkin akut pankreatitinden büyük ölçüde farklılık gösterir. Bu yüzden daha önce yayınlanmış yetişkin kılavuzları doğrudan çocuklar için geçerli değildir (27). Pediatrik akut pankreatitin tanı ve tedavisine yönelik hem klinik hem de araştırma için INSPPIRE ve Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (NASPGHAN) önerileri mevcuttur (22).

Akut pankreatit tanısı için, üç kriterden ikisinin varlığının belirtilmesi gerekir. Bunlar;

- Semptomlar: pankreas kaynaklı veya kusmadan oluşan karın ağrısı,
- Laboratuvar: normal üst sınırın üç katı veya üzerinde amilaz ve/veya lipaz değerleri,
- Radyolojik: destekleyici radyolojik bulgular ile tanı koyulabilir (27).

Pediatrik pankreatit hastalarının %15 ila %34'ünde şiddetli hastalık görülmekte olup, tanım eksikliği mevcuttu (28). NASPGHAN uzmanları tarafından oluşturulan çalışma ekibi, hastalık yönetimi ve sonuçları belirlemeye yardımcı olmak için Şiddetli Akut Pankreatit (ŞAP) sınıflandırmasını ve tanımını yapmıştır (29).

Hafif AP: Herhangi bir organ yetmezliği, lokal veya sistemik komplikasyonla ilişkili olmayan ve genellikle başvurudan sonraki ilk hafta içinde düzelen AP. Bu, pediatrik AP'nin en yaygın şeklidir.

Orta derecede şiddetli AP: Geçici organ yetmezliği/işlev bozukluğu gelişimi (48 saatten uzun sürmeyen) veya lokal veya sistemik komplikasyonların geliştiği AP. Lokal komplikasyonlar, sıvı koleksiyonları veya nekroz dahil olmak üzere (peri) pankreatik komplikasyonların gelişimini içerir.

Şiddetli AP: 48 saatten fazla süren organ disfonksiyonu gelişimi görülür. Kalıcı organ yetmezliği tek veya çoklu olabilir.

Orta derecede şiddetli veya şiddetli kategorilerdeki çocuklar, gastroenteroloji, ileri endoskopi, cerrahi ve yoğun bakım izleminin olabileceği daha üst pediatrik merkezler tarafından sağlanan bakımdan yararlanır (28). Ağır akut pankreatiti önceden tahmin etmek için bir prognostik sisteme veya araca sahip olmak, komplikasyonlar ortaya çıkmadan önce, hastaları hastalığın erken safhalarında risk sınıflandırmasına yardımcı olmak için gereklidir (29).

Akut pankreatit prezentasyonunun klinik semptomları ve belirtileri daha büyük yaş gruplarına göre yeni yürümeye başlayan çocuklarda daha belirsiz ve nonspesifik olabileceğinden, hastanın yaşına göre değişebilir (30). Akut pankreatit ile ilgili pediatrik çalışmalarda, hastaların %80 ila %95'i karın ağrısı ile başvurmuştur. Ağrının en yaygın yeri epigastrik bölgededir (31). İkinci en sık görülen semptom ise bulantı veya kusmadır (32).

Pediatrik olgularda akut pankreatit biliyer, metabolik, kalıtsal ve anatomik anomaliler gibi farklı etiyolojilerle ilişkilidir (4). Akut pankreatit tedavisi için ortak pediatrik kılavuzların yokluğu göz önüne alındığında, pediatrikte zorlu ve bazı durumlarda yönetimi daha da zordur (33).

2.5.1.2. Akut Tekrarlayan ve Kronik Pankreatit

Akut tekrarlayan pankreatit (ATP), ikiden fazla farklı akut pankreatit (AP) epizodu ve atakların arasında en az bir ay ağrısız dönem geçirmek ya da ataklar arasında enzim düzeylerinin normale dönmesi olarak tanımlanır (7). Kronik pankreatit (KP), tipik karın ağrısı, endokrin yetmezlik ya da ekzokrin yetmezlikten en az birinin kronik pankreas hasarı ile uyumlu görüntüleme bulgularına eşlik etmesi olarak tanımlanabilir. KP, pankreasın tekrarlayan veya devam eden iltihaplanması ile karakterize edilir (34). KP'de fibrozis ve duktal obstrüksiyon, radyografik olarak belirgin kalsifikasyonlara ve darlıklar ve genişlemeler gibi pankreas kanalı düzensizliklerine veya histolojik skleroz/fibrozis, asiner ve adacık hücre kaybı, inflamatuvar infiltratlar, pankreas kanalı anormallikleri/skarlaşması ve intraduktal taşlara neden olabilir (35). Pediatrik başlangıçlı KP'nin histopatolojik tanısı, pankreas biyopsisi gerçekleştirme riskleri nedeniyle nadir olduğundan, KP'yi tanımlamak için klinik kriterlerin daha belirleyici olduğu düşünülmektedir (36). Çocuklarda kronik pankreatit nadirdir ancak aktiviteleri

sınırlayan şiddetli ağrı, ekzokrin ve endokrin pankreas yetmezliği ile birlikte yetersiz beslenme gibi ciddi komplikasyonlar ile ilişkili olabilir (7). KP'deki erken değişiklikler, pankreasın daha küçük kanalları ve dallarının düzensizliğini içerir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte ana pankreas kanalında darlıklar, kalsifikasyon ve dilatasyon gelişir. Daha sonraki bir aşamada, fibrozis ve endokrin parankim yıkımı diyabetes mellitusu yol açar (34). Akut tekrarlayan pankreatit sıklıkla KP'nin öncüsüdür ve her ikisinin de aynı hastalık sürecinde olduğu düşünülmektedir (7).

Çocuklarda kronik pankreatit prevalansı 5.8/100 000'dir (37). Kronik pankreatitin en yaygın sonuçları ağrı ve endokrin ve ekzokrin pankreas yetmezliğini (EPY) içerir. Çocuklarda bu, okulda zaman kaybına, arkadaşlarla sosyalleşme ve spor yapma fırsatının kaybolmasına ve tekrarlayan hastane yatışlarına neden olabilir (38).

Ağrı, çocuklarda kronik pankreatitin en sık görülen semptomudur ve hastalığı olan çocuklar ve aileleri için önemli miktarda hastalık yükünün oluşmasına neden olur (29). Kronik pankreatitli çocukların yaklaşık %40'ı sürekli ağrı bildirirken, sürekli ağrı çekenlerin %70'inde aralıklı ağrı alevlenmeleri de vardır. Diğer %33'ünde epizodik şiddetli ağrı vardır (39). Erişkinler için kılavuzlar mevcut olmasına rağmen, akut tekrarlayan pankreatit veya kronik pankreatitli çocuklarda ayaktan ağrı tedavisi için kanıta dayalı veya fikir birliğine dayalı 'en iyi uygulama' kılavuzları yoktur (40). Kronik pankreatitli seçilmiş çocuklarda ağrıyı tedavi etmek için endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografinin (ERKP) kullanımını desteklemektedir. ERKP, işlem sırasında çıkarılabilen pankreas kanalı taşları olan ve muhtemelen dilate olabilen pankreas kanalı darlıkları olan çocuklarda ağrı tedavisinde en faydalı gibi görünmektedir (41). İnatçı kronik pankreatit ağrısı olan çocuklarda uygulanan adacık hücre oto-nakli (TPIAT) ile total pankreatektominin çocukların en az %75'inde ağrıyı, opioid kullanımını ve hastaneye yatışları azalttığı görülmektedir (5). ATP ve kronik pankreatitli çocuklarda ağrı şiddetini ve ağrıya bağlı morbiditeyi azaltmayı amaçlayan çocuk psikiyatristlerinin web tabanlı bir bilişsel-davranışçı terapi müdahalesi şu anda devam etmektedir (42).

2.5.2. Etiyoloji

Çocuklarda pankreatitin etiyolojisi incelendiğinde, çocuklarda vakaların beşte birinden fazlasında birden fazla katkıda bulunan faktör saptanmıştır (43). Bu nedenle tek bir etiyoloji sıralamak yerine risk faktörlerini pankreatit gelişimine bağlamak daha uygundur. Çocuklarda risk faktörleri, klinik belirtileri ve seyri genellikle yetişkinlerden farklıdır (44).

Akut pankreatit için en sık karşılaşılan risk faktörleri obstrüktif nedenler, ilaçlar, idiyopatik-nedeni saptanamayanlar, sistemik hastalıklar, travma, enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar ve genetik etiyolojilerdir (4).

Akut tekrarlayan pankreatitte ise en sık genetik anomaliler, obstrüktif nedenler, ilaçlar, hipertrigliseridemi gibi metabolik bozukluklar, otoimmün hastalıklar yer alır (23).

Kronik pankreatit etiyolojisinde ise en sık; akut tekrarlayan pankreatitte olduğu gibi genetik hastalıklar özellikle kistik fibrozis, obstrüktif nedenler, ilaçlar, doğuştan metabolizma hastalıkları (özellikle dallı zincirli aminoasidemiler) ve idiyopatik nedenler yer alır (45).

Biliyer pankreatit şu anda çocuklarda AP'nin en yaygın nedenidir ve tüm vakaların %3-30 kadarı pankreas kanalının tıkanmasına neden olan safra taşlarına bağlanabilir (46). Ana safra kanalının çıkışının safra taşı veya çamuru ile tıkanması sonucu duktal hipertansiyon gelişir ve bu durum AP'ye neden olur (23). İdiyopatik ATP'si olan hastalara, safra çamuru şüphesi için ampirik olarak sıklıkla ameliyat olmaları tavsiye edilir. Bazı araştırmalar sonucu ameliyattan sonra pankreatit nöbetlerinin sıklığının azaldığı gözlenmiştir (47).

İlaça bağlı pankreatitin (İBP) pediatrik AP vakalarının %13'ünden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (48). Yetişkinlerden farklı olarak, ilaçlar çocuklarda pankreatit için sık görülen bir risk faktörü olarak kabul edilir ve vakaların dörtte birine katkıda bulunur. İlaça bağlı pankreatitte antiepileptikler; özellikle valproik asit, kanser ilacı; asparaginaz, tiopurinler, mesalazin ve kortikosteroidler gibi immünomodülatörler yaygın suçlanan ilaçlardır. Yapılan çalışmalarla HLA alt tipleri DQA1 ve DRB1

nedeniyle tiopurin pankreatite duyarlılık kazandırdığı bulunmuştur (49). Valproik asitin; pankreas gelişimine ve pankreasın iyileşmesine aracılık ettiği düşünülen histon deasetilazları (HDAC'ler) inhibe ederek ve pankreasın yaralanmadan sonra yenilenme yeteneğini azaltarak hastaları pankreatite yatkınlaştırdığı görünmektedir (50). Pankreatik L-Asparagin sentetazın esas olarak ekzokrin pankreas ile ilişkili olduğu ve pankreas proteinlerinin sentezi için L-asparagin sağlamakla görevli olduğu bilinmektedir. Pankreas, kandaki amino asit konsantrasyonunun fazla olduğu koşullar altında L-asparagin için bir depolama deposu olarak da işlev görebilir. Karaciğerden farklı olarak pankreas, amid konsantrasyonu normal sınırların altında olduğunda dolaşıma L-asparagin ekleyemez. Asparaginaz ile indüklenen asparagin tükenmesinden kaynaklanan protein sentezindeki azalma sonucu pankreatit gelişimi suçlanmaktadır (51). Klinik çalışmalarda, ALL için asparaginaz tedavisi gören hastaların %2-18'inde pankreatit geliştiği bildirilmiştir ve hastaların %5-10'unda derece üç-dört pankreatit meydana gelmiştir (52). Asparaginaza yeniden maruz kalındıktan sonra hastaların %63 kadarında pankreatit nüksü bildirilmiştir (53). İlaça bağlı AP vakalarının yaklaşık üçte birinde tanımlanmış ek risk faktörleri vardır. (29).

Genetik alanındaki gelişmeler sayesinde etiyoloji daha net aydınlatılmıştır. Katyonik tripsinojen (PRSSI), serin proteaz inhibitörü Kazal tip 1 (SPINK1), kistik fibrozis transmembran iletkin düzenleyici (CFTR) ve kimotripsin C (CTSC) genleri hastaların kronik pankreatit ve akut tekrarlayan pankreatit etiyolojisinde önemli yere sahiptir (54). CFTR, ağırlıklı olarak pankreas duktal epitelinde eksprese edilmesine rağmen, KF'de pankreasın hem ekzokrin hem de endokrin bileşenleri değişen derecelerde etkilenir. KF hastalığında, şiddetli biçimindeki ekzokrin pankreas hasarı, pankreas yetmezliği (PY) olarak bilinir. KF'de, pankreas salgılarının pankreas lümeni içinde daha düşük sıvı hacimleri ve artan asitliği vardır, bu da proteinden zengin salgıların çökmesine yol açarak küçük kanalların tıkanmasına, tıkanmaya ve pankreasta ilerleyici hasara neden olur. Asiner pankreasın inflamasyon ve fibrozis ile progresif yıkımına rağmen, PY bireylerin büyük çoğunluğunda erken yaşamda pankreatit klinik belirtileri yoktur (55). PRSS1 veya SPINK1 gen mutasyonları (kalıtsal pankreatit) olan hastalarda pankreas ekzokrin yetmezliği, diyabetes mellitus tip 1 ve pankreas kanseri gelişme riski daha yüksektir. Son zamanlarda, karboksipeptidaz A1'i kodlayan CPA1'deki varyantlar, 10 yaşına kadar olan çocuklarda erken başlangıçlı pankreatit ile ilişkilendirilmiştir (56).

Çocuklarda AP vakalarının %10 ila %40'ını hem kazara hem de kaza dışı travmalar oluşturur (33). Çocuklardaki travmatik olaylar, motorlu taşıt kazaları, bisikletten düşme, sporla ilgili diğer yaralanmalar ve daha da önemlisi, çocuk istismarından kaynaklanan kaza dışı travmalardır (23). AP'nin daha az yaygın ancak bilinen diğer nedenleri arasında enfeksiyonlar ve metabolik bozukluklar bulunur (28). Çocuklarda göz önünde bulundurulması gereken metabolik bozukluklar arasında diyabetik ketoasidoz, hipertrigliseridemi, çocuklarda çoğunlukla malign olmayan hiperparatiroidizm durumundan kaynaklanan hiperkalsemi ve doğuştan gelen metabolizma bozuklukları yer alır(57). Doğuştan metabolizma hastaları arasında, propiyonik asidemi ve metilmalonik asidemi gibi dallı zincirli amino asidüriler, bebeklerde ve küçük çocuklarda ATP için dikkate değer risk faktörleridir. Bu hastalarda, pankreatitte iyileşme ile metabolik bozukluğun kontrolü arasında kaba bir korelasyon vardır ve hastalar çocukluk çağının ötesine geçtikçe, hücre içi asideminin pankreatit gelişimine doğrudan bir etkisi olduğunu düşündürür (58).

Birçok birincil enfeksiyon pankreatit ile ilişkilendirilmiştir. Enfeksiyonlar arasında kabakulak, herpes virüs ailesi, grip, hepatit virüsleri ve salmonella bulunur. Çoğu durumda enfeksiyonla ilişkili pankreatit teşhisi zordur. Tanı; kapsamlı bir hasta temas öyküsü, enfeksiyonun tipik belirti ve semptomlarını içeren karakteristik bir tanımlama veya şüpheli patojenin konakçıdan izole edilmesini gerektirir (59).

Çocuklarda bildirilen sistemik hastalıklar arasında hemolitik üremik sendrom, sistemik lupus eritematozus, Henoch-Schönlein purpurası, kawasaki hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı yer alır. Bu durumlarda pankreatit mekanizmaları belirsizdir. Çok faktörlü olabilirler ve lokalize vazokonstriksiyondan kaynaklanan pankreas iskemisini veya sistemik rahatsızlığın inflamatuvar fırtınasından kaynaklanan sitokinleri içerebilirler (61),(61).

2.5.2.1. Pankreas Divisum

Akut pankreatitli çocukların %5-20'sinde pankreatit ile ilişkili pankreas anomalileri vardır (62). En yaygın anomali, ana pankreas kanalının santorini kanalı yoluyla minör papillaya, Wirsung kanalı yoluyla ise ayrı olarak majör papillaya drene olduğu bir durum olan pankreas divisumdur (63). Pankreas divisum , embriyogenezin erken

evrelerinde ventral ve dorsal pankreas kanalları arasındaki füzyon eksikliğinden kaynaklanan doğuştan embriyolojik bir hastalıktır (64). Klinik literatür, pankreas divisumunun (PD) popülasyonun %3-22'sinde bulunduğunu ve artmış pankreatit riski ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (14). PD'li bireylerde gelişen semptomlar veya komplikasyonlar nadirdir ve ancak PD'li bireylerin %5'inde pankreatit ve komplikasyonları gözlenir. Tek başına PD'nin obstrüktif pankreatite neden olması olası görünmemektedir. Yaygın anomalinin komplikasyon geliştirmesi için muhtemelen minör papilla yetmezliği gibi başka bir faktörün varlığı gereklidir. Pankreas divisumlu hastaların çoğunda klinik bir hastalık yoktur (65).

Klinik olarak, PD'li semptomatik hastalar beş gruba ayrılabilir. Bunlar;

Grup 1: minimal semptomları olanlar,

Grup 2: başka bir nedeni olmayan tekrarlayan akut pankreatit veya üst karın ağrısı olanlar,

Grup 3: kronik pankreatiti olanlar,

Grup 4: kronik pankreas ağrısı olanlar,

Grup 5: diğer komplikasyonları olanlar şeklinde gruplandırılır (66).

Pankreas divisum tanısında birincil yöntem endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografidir (ERKP) ancak manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRKP) invaziv olmayan değerlendirme için ilk seçenek haline gelmektedir. Pankreas divisum kendi başına tıbbi müdahale gerektirmez (67). Tekrarlayan akut pankreatit, şiddetli akut pankreatit ile geldiklerinde minör papilla tedavisi önerilebilir. Kronik pankreatit ve pankreas kaynaklı kronik karın ağrısı durumunda da tedavi düşünülebilir (17). Cerrahi veya endoskopik müdahaleler, minör papilla yoluyla dorsal kanal drenajını iyileştirerek tıkanıklığı giderir (67).

Pankreatit ile ilişkili diğer pankreas anomalileri pankreatikobiliyer malunion, koledok kisti ve annüler pankreastır (68). Bağırsak duplikasyonu da pankreatit için bir tetikleyici olarak bildirilmiştir (69). Tüm bu anomalilerde, pankreatit mekanizması muhtemelen duktal hipertansiyon ile sonuçlanan çıkış obstrüksiyonundan kaynaklanmaktadır (70).

2.5.3. Tanı

Klinik bulgular (karın ağrısı ve kusma gibi) ile pankreatit şüphesi olduğunda serum amilaz ve lipaz ölçülmelidir. Serum amilaz ve lipazdaki yükselmeler pankreatitin en yaygın biyokimyasal belirleyicileridir. Pediatrik çalışmalarda, pankreatit teşhisinde amilaz testinin duyarlılığı %50 ile %85 arasında değişmektedir (30). Lipaz amilazdan daha duyarlı ve spesifik iken, amilazın zirveye ulaşması daha kısa sürdüğü ve yarılanma ömrü daha kısa olduğu için tanıda yararlıdır (28). Yaşamın ilk birkaç ayında pankreas enzimlerinin ekspresyonundaki gelişimsel farklılıklar nedeniyle hem amilaz hem de lipaz ekspresyon seviyeleri doğumdan sonra artar ve amilaz genellikle daha yavaş bir artış hızı gösterir (71). Her iki enzimin de yükselebildiği pankreas dışı hastalıklar mevcuttur. Özellikle Serum amilaz yükselmeleri, tükürük bezi ve bağırsak gibi pankreas dışı kaynaklardan veya böbrek klirensinin azalmasından kaynaklanabilir (72).

Akut pankreatit teşhisi için ek biyokimyasal parametreler arasında, amilazdan daha fazla duyarlılığa sahip olduğu gösterilen serum katyonik tripsinojen bulunur (73). Tripsinojen aktivasyon peptidinin serum veya idrar ölçümü gibi daha yeni testler çocuklarda incelenmemiştir (74).

Ayırıcı tanıda otoimmün pankreatit düşünülmesi gerektiğinden, kronik pankreatitli (KP) hastalarda immünoglobulin G4 (IgG4) düzeyleri bakılmalıdır. Otoimmün pankreatit (OP), sistemik bir fibroinflamatuvar bozukluğun pankreastaki tezahürüdür (75). Otoimmün pankreatit (OP), sadece pankreası değil aynı zamanda safra kanalı, tükürük bezleri, retroperiton ve lenf düğümleri gibi çeşitli organları da etkileyen sistemik fibroinflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanabilir (76). OP'den etkilenen organlar, IgG4-pozitif hücrelerden zengin bir lenfoplazmasitik infiltrata sahiptir(77). İki tip OP ayırt edilir: lenfoblastik sklerozan pankreatit (LPSP, Tip 1 AIP) ve idiyopatik kanal merkezli pankreatit (IDCP, Tip 2 OP). Tip 1 OP nispeten daha yaşlı erkeklerde daha yaygındır ve pankreas büyümesi, pankreas kanalının yaygın daralması, otoantikörlerin varlığı ve steroid yanıtı ile karakterizedir. Klinikte kronik veya tekrarlayan karın ağrısı, kilo kaybı ve steatoreye neden olur. Tip 1 OP, immünoglobulin G alt sınıf 4 (IgG 4) seviyelerinde yükseklik ile ilişkilidir. Tip 2 OP tipik olarak serum IgG 4 yükselmesi veya diğer organ tutulumu ile ilişkili değildir (78). Tip 2 OP, başvuru sırasında daha genç bir yaş (ortalama yaş, 43 yıl), tip 1 OP'de görülen ekstrapankreatik tutulumun

olmaması ve IgG4 yükselmesinin olmaması ile karakterizedir. Tip 2 OP, inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkilidir (%30'a kadar). Tıkanma sarılığı en sık görülen semptomdur. OP'yi teşhis etmek için, çoğu klinik sunum, pankreas ve diğer organların görüntülenmesi (BT taraması, MRI ve endoskopik retrograd pankreatografi ile), seroloji, pankreas histolojisi ve steroidlere yanıtın bir kombinasyonuna dayanan yerleşik tanı kriterleri vardır ve yaklaşık 100.000 kişide 1.4 oranında tespit edilmiştir (79). Pankreatik immün boyama ile bol miktarda IgG4-pozitif hücre gösterdiğinden OP'yi alkolik pankreatitten ve pankreas kanserini çevreleyen inflamatuvar infiltrattan ayırt edebilir. OP, steroid tedavisine çarpıcı biçimde yanıt verir, ancak nöksler yaygındır (75).

Tanı için tercih edilen ilk görüntüleme yöntemi ultrasonografi olmaya devam etmektedir (28). Pankreatit teşhisi hakkında tamamlayıcı bilgi sağlamanın yanı sıra, akut karının diğer birçok nedenini (örn. apandisit, intususepsiyon, volvulus) değerlendirmek için kullanılabilir. Ayrıca ultrasonografi, pankreatit nedeni olarak safra taşlarını saptamada BT taramasından daha üstündür (80). Ultrasonografinin 2 ana dezavantajı, radyolog bağımlı olması ve anatomik olarak üstteki barsak gazının veya obez bir karının pankreası gizleyebilmesidir (81). Abdominal ultrasonografi kullanılarak başvuru sırasındaki tanı özellikleri, pankreas heterojenitesi, ödem ve peripankreatik sıvı koleksiyonları gibi pankreas parankimal değişiklikleri içerir (82).

Tanı net olmadığı sürece, genellikle ilk başvuruda pankreatiti değerlendirmek için BT önerilmez. Ancak klinik olarak pankreatik nekrozdan şüphelenildiğinde tanıya faydalıdır (72). Büyük çocuklarda, yetişkinlere benzer şekilde kontrastlı abdominal BT endikasyonları şunlardır: tanısız belirsizlik, başarısız konservatif tedavi, kötüleşen klinik durum, şiddetli AP'de yaygınlık ve nekroz tahmini ve komplikasyonları değerlendirme durumudur (4). DeBanto ve arkadaşları, Pediatrik Akut Pankreatit Skorunu (PAPS) yaşa ve kiloya dayalı ölçümleri kullanarak geliştirmiştir. Erişkin hastalarda formüle edilen klinik skorlama sistemlerinin doğasında bulunan sorunları uygun şekilde kabul ederek, çocuklarda kullanım için PAPS sistemini oluşturmuşlardır (83). Akut pankreatitte hastalığın ciddiyetini tahmin etmek için başvuru sırasındaki radyografik bulgulara dayalı bir skorlama sistemi alternatif bir yöntemdir. Balthazar ve

arkadaşları pankreasın görünümüne ve nekrozun boyutuna dayalı bir bilgisayarlı tomografi şiddet indeksi (BTŞI) geliştirmişlerdir (84).

Tablo 1. Radyolojik olarak BT görünümleri (85)

BT’ de Görünüm	
Evre A pankreatit (0 puan)	Normal BT bulguları
Evre B pankreatit (1 puan)	Fokal veya yaygın pankreas büyümesi
Evre C pankreatit (2 puan)	Peripankreatik inflamasyon veya bez anormallikleri
Evre D pankreatit (3 puan)	Tek sıvı toplanması
Evre E pankreatit (4 puan)	2 veya daha fazla sıvı toplanması veya bitişik gaz kabarcıkları

Tablo 2. BT ile pankreas nekroz sınıflaması

Pankreas Nekrozu	
0 puan	nekroz yok
2 puan	%0 ila %30 nekroz
4puan	%30 ila %50 nekroz
6 puan	%50'den fazla nekroz

BTŞI, pankreasın görünümüne ve nekrozun boyutuna göre puanın toplamı olarak hesaplandı. BTŞI, ciddi komplikasyon geliştirme riski yüksek akut pankreatitli çocukları belirlemede klinik skorum sistemlerinden üstün olarak bulunmuştur (86).

Pankreatit teşhisi için MRG kullanımını öneren güncel bir kılavuz yoktur (87). Bilgisayarlı tomografi ve MRG çalışmaları pankreas nekrozu veya diğer hastalık komplikasyonlarının saptanması için daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğundan, çoğunlukla komplike pankreatit vakaları için kullanılmaktadır (39). MR, pankreatik hastalığı olan çocuklarda ekzokrin fonksiyonunun invaziv olmayan bir yöntem olarak değerlendirilmesine izin verir ve endoskopik pankreas fonksiyon testi ihtiyacını azaltır ve sedasyon olmadan yapılabilir (29).

Etiyolojisi net olmayan pankreatit düşünölen çocuklarda ultrasonografi dışında; endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERKP) veya manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRKP) yapılmalıdır (6).

MRKP, intrahepatik ve pankreatik duktal anormallikleri, ana safra kanalı anormalliklerini, koledokolitiazis, darlıkları, pankreas divisumunu ve pankreas veya biliyer tümörleri teşhis etmek için kullanılır (6). Bu nedenle, MRKP birçok durumda pankreatikobiliyer sistemin tanısai değerlendirmesi için endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografinin (ERKP) yerini almıştır (88). İyonize radyasyon veya iyotlu kontrast uygulaması gerektirmemesi avantajlarına sahiptir ve pankreas ve safra kanallarının yüksek kaliteli çok düzlemli görüntülerini sağlar (89). MRKP kullanımının sınırlamaları: erişilebilirlik, maliyet ve zamanlama olmaya devam etmektedir (28). Sentetik bir insan hormonu olan intravenöz sekretin, pankreas tarafından sıvı ve bikarbonat salgılanmasını uyarak Oddi sfinkterinin basıncını artırarak pankreas kanallarının şişmesine neden olur ve görüntülemeye bize yardımcı olur. Sekretin olmadan MRKP yapıldığında hastaların yaklaşık dörtte birinde gözden kaçabilecek pankreas divisum durumu sekretin sayesinde saptanabilir (90). Pankreas divisum sekretin kullanıldığında bile MRKP’de sıklıkla gözden kaçabilmektedir (66).

2.5.4. Tedavi

Çocukların ve ebeveynlerin yaşamlarını önemli ölçüde etkileyen pankreatit, güncel ve kanıta dayalı tedavi yaklaşımlarını gerektirmektedir (4). Erken teşhis pankreatitli çocukların etkin yönetimi ve iyileşmesi için çok önemlidir (28).

Acil tedavi gerektirdiğı ve yaşamı tehdit etme potansiyeline sahip olduğı için hastaların başvurusunda ayırıcı tanıda olması çok önemlidir. Pankreas istirahati, antiemetikler, analjezi ve agresif intravenöz hidrasyon tedavileri tedavinin temel dayanak noktası olmaya devam etse de, sıvı yönetimi, erken enteral beslenme ve opioid kullanımı konusunda yeni bir bakış açısı gelişmiştir (7)

2.5.4.1. Beslenme

AP yönetiminde hedeflerden biri erken beslenme olmalıdır yalnız, pediatrik hastaların yalnızca %3’üne başlangıçta enteral beslenme verilirken, %44’üne parenteral beslenme

verildiğini göstermiştir (46). Oral beslemeler başarısız olursa nazogastrik veya nazojejunal tüp ile beslemeler yarı elemental beslenme ürünler ile başlanmalıdır. Enteral ürünlerin başlangıç hızı, sürekli yavaş bir hızda toplam kalori ihtiyacının dörtte biri ile sekizde biri arasında olmalı ve daha sonra hasta tarafından tolere edildiği ve/veya klinik durumun gerektirdiği şekilde artırılmalıdır (91). Tolere edildiği anda ve amilaz veya lipaz değerleri düşmeden oral beslenmeye geçilebileceği, yeterli oral beslenme tolere edilmiyorsa veya 72 saat içinde oral beslenme ile gerekli kalori sağlanamıyorsa enteral tüple beslenme önerilir (4).

AP'nin yönetimine ilişkin bir NASPGHAN Klinik Raporu, enteral nütrisyonun (EN) uzun süre (5-7 günden uzun) mümkün olmadığı durumlarda, katabolizmayı engellemek için parenteral nütrisyonun (PN) düşünülmesi gerektiğini önermiştir (29). EN ve PN kombinasyonu, özel PN'den üstün olacak şekilde enteral beslenme mümkün olan en kısa sürede başlamalıdır.

Pankreas büyük bir fonksiyonel rezerve sahiptir ve genellikle sadece glandüler dokunun %90'ından fazlasının yok edilmesinden sonra, yağların, proteinlerin ve karbonhidratların sindiriminde belirgin bir bozulma meydana gelir. Bu durum da başlangıçta steatore ve azotore ile kendini gösteren malabsorpsiyon sendromuna yol açar (45). Bu nedenle birçok klinisyen, düşük yağlı bir diyetin süresi hakkında yayınlanmış kesin bir kılavuz olmamasına rağmen, bir AP atağından sonra bir süre (6-8 hafta) düşük yağlı bir diyet önermektedir (27).

2.5.4.2. İntravenöz Sıvı Resüsitasyonu:

Sıvı resüsitasyonu, çocuklarda AP yönetiminin önemli ve kritik bir yönü olmaya devam etmektedir (28). AP'deki inflamatuvar yanıtın pankreas damar sisteminin genişlemesine, artan vasküler geçirgenliği teşvik etmesine, sıvıların ekstrapankreatik dokuya extravazasyonuna ve organ dokusunun nekroz ve iskemisine neden olarak sıvıların üçüncü boşluğa kaçışı sonucu hipovolemi ve şok tablosuna yol açtığı düşünülmektedir (92). Hastaneye yatışın ilk 24 saati içinde agresif sıvı resüsitasyonu, pankreas perfüzyonunu korumak ve hücre lizis hızını ve çevre dokuya daha fazla pankreas enzimi difüzyonunu azaltmak için kritik öneme sahiptir. Agresif sıvı tedavisi: idame sıvı tedavisi oranının 1.5-2 katı intravenöz sıvı uygulama oranı olarak tanımlanan, ilk 24

saat için başvuruda erken agresif sıvı resüsitasyonu olarak tanımlanmaktadır (93). Çocuklarda dekstrozu serum fizyolojik ve ringer laktat solüsyonu gibi kristalloid solüsyonlar genellikle ilk hacim değişimi için kullanılır. Erişkinlerde yapılan çalışmalar yakın zamanda, ringer laktatın daha optimal bir pH tamponu oluşturarak inflamatuvar yanıtta daha büyük bir azalmaya yol açabileceğini bildirmiştir (94).

2.5.4.3. Ağrı Yönetimi

Karın ağrısı, pankreatitin en sık görülen semptomudur. Ağrı yönetimi, yeterli kontrol ve aşırı sedasyon arasında dikkatli bir denge gerektirir (3). Kronik pankreatitli çocukların %65'inde 'sık' opioid kullanımı (günlük veya haftada birkaç kez olarak tanımlanır) mevcuttur (39). INSPPIRE doktorlarının anketine göre AP'li çocukların %94'ünde morfin veya ilgili opioidler kullanılmıştır. Morfinin Oddi sfinkterinde spazma neden olabileceği ve dolayısıyla AP'yi şiddetlendirebileceği endişelerine rağmen, morfinin etkisinin diğer opioidlerinkinden önemli ölçüde farklı olduğuna dair sınırlı ve çelişkili veriler vardır (95). Meperidin yetişkinlerde kullanılır ancak morfinden daha kısa süreli sınırlamalara ve tekrarlanan dozlarda nörotoksik metabolit riskine sahiptir. Uzun süreli narkotik kullanımı gerektiren hastalar için kabızlık iyi bilinen bir yan etkidir (96). İndometasin de dahil olmak üzere narkotik koruyucu ilaçlar pankreatit atağında ağrı yönetiminde kullanılabilir (97). Ağrıyı azaltmak için ek bir tıbbi seçenek pankreatik enzim replasman tedavisidir (PERT). PERT, ekzokrin pankreas yetmezliği, karın ağrısı, steatore ve malnütrisyonlu hastalarda endikedir (98).

2.5.4.4. Antibiyotik Tedavisi

Pankreatitin veya mevcut nekrozun ciddiyetine bakılmaksızın, AP'de rutin profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmez. Sistemik enfeksiyöz komplikasyonlar (tekrarlayan ateş, artan karın ağrısı ve lökositoz), kolanjit, ciddi akut pankreatitte enfeksiyondan şüphelenildiğinde veya şüpheli enfekte pankreas nekrozu durumlarında antibiyotik tedavisi önerilir. Pediatrik AP'de antibiyotik kullanımını ele alan kontrollü bir çalışma yoktur, bu nedenle yetişkin kılavuzlarına uyulması önerilir (45). Yakın tarihli bir Cochrane İncelemesinde, 10-14 günlük iv antibiyotik profilaktik tedavisinin, BT'de kanıtlanmış pankreas nekrozu olan şiddetli akut pankreatitli hastalarda nekrotik

dokunun süperenfeksiyonunu ve mortaliteyi azalttığına dair güçlü kanıtlar olduğu sonucuna varmıştır (99).

2.5.4.5. Endoskopi ve Cerrahi

Şiddetli akut pankreatit, tedaviye dirençli akut tekrarlayan pankreatit ve kronik pankreatit durumunda ek tedavi olarak endoskopik tedavi ile başlanır ve endoskopik tedavinin başarısız olması veya teknik olarak imkansız olması durumunda cerrahiye doğru ilerler. Endoskopik tedavi endikasyonu, pankreas kanal taşları ve pankreas kanalı daralması gibi KP komplikasyonlarının tedavisi içindir. Tedavi, pankreas sfinkterotomisi, pankreas stentinin yerleştirilmesi ve taş çıkarılması ile ERKP'yi içerir (100). Kötü kontrol edilen karın ağrısı ve/veya refrakter ana pankreas kanalı darlıkları olan pankreas kanalı belirgin şekilde dilate olduğunda, longitudinal pankreatikojunostomi (modifiye Puestow prosedürü) ile minimum pankreas dokusu kaybıyla maksimum duktal drenajı sağlayarak, pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonu korunur (101). Cerrahi seçenekler, lateral pankreatikojunostomi gibi drenaj prosedürlerini içerir ve pankreasın distal yarısındaki büyük kanal darlıkları için faydalıdır. Whipple ve Frey operasyonları gibi pankreas rezeksiyonu operasyonları yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir ve nadiren ihtiyaç duyulur (102).

2.5.4.6. Diğer

Pankreas ototransplantasyonu ilk olarak 1970'lerde rapor edildi. Son zamanlarda, ototransplantasyonlu total pankreatektominin (TPİAT) etkinliği, tıbbi ve endoskopik tedaviye yanıt vermeyen KP'li hem yetişkinlerde hem de çocuklarda iyi tanımlanmıştır (tablo 3) (103).

AP tedavisinde antioksidanların (örneğin selenyum, askorbik asit, beta-karoten, alfa-tokoferol ve metiyonin) kullanımının hiçbir rolü yoktur, ancak bunlar genellikle ATP ve KP tedavisinde kullanılır. Antioksidan ile tedavi edilen KP'li hastalarda ağırlı günlerde azalma olduğunu göstermiştir (28).

Tablo 3. ATP veya KP'li hastalarda TPIAT için değerlendirme kriterleri (tümü karşılanmalıdır) (ATP, akut tekrarlayan pankreatit; KP, kronik pankreatit; TPIAT, otoplastasyonlu total pankreatektomi) (104).

1. Aşağıdakilerden biri ile gösterildiği gibi, ≥ 6 ay boyunca ağrı veya sakatlık:
a) ≥ 6 ay boyunca kronik opioid bağımlılığı
b) Ciddi derecede bozulmuş yaşam kalitesi (sık okula devamsızlık ve/veya hastaneye yatışlar)
2. Maksimal tıbbi ve endoskopik tedavilerin başarısızlığı
3. KP veya ATP'nin geri döndürülebilir nedeninin olmaması
4. Herhangi bir fizyolojik veya psikososyal kontrendikasyonun olmaması
5. Yaşam boyu diyabet riskini kabul etme isteği
6. Yeterli adacık fonksiyonu (C-peptid negatif diyabetin olmaması)

2.5.5. Komplikasyon

Pankreatit ile başvuran çocukların çoğunda hastalık hafif seyirli olmakta, ancak önemli bir kısmı geçici çoklu organ disfonksiyonu için yoğun bakım ünitesine yatırışı olmaktadır (105). AP'li tüm çocukların yaklaşık %15-35'i tekrarlamaya devam etmektedir. ATP'den KP'ye, ardından ekzokrin pankreas yetmezliğine (EPY), diyabete ve potansiyel olarak pankreas kanserine ilerlemenin doğal seyrini kırmak önemlidir. KP'li hastalarda pankreas kanal taşları ve pankreas kanalı daralması gözlenebilir (23).

Şiddetli akut pankreatit vakalarında lokal komplikasyonlar görülebilir. Bunlar pankreas asidi, apse, pankreas nekrozu ve psödokist gelişimidir (23). Psödokist, enfeksiyon, intrakistik kanama veya pankreas asidine yol açan yırtılma ile komplike olabilen, amilazdan zengin pankreas sıvısının homojen bir koleksiyonudur. Pankreas nekrozu, MR'da pankreasın %30'undan fazla kontrastlanma olmaması ile teşhis edilir ve steril veya enfekte olabilir. Enfekte pankreas nekrozu genellikle 10. günden sonra ortaya çıkar (106). Sıvı koleksiyonlarının çoğu spontan kendiliğinden gerilerken, psödokistlerin çoğu (%66) ve tüm pankreatik asit vakaları müdehale gerektirmektedir. Psödokistler ağrı, erken doyma, kusma gibi semptomlara neden olabileceği gibi, enfekte olup drenaj gerektirebilir (107).

AP'de görülen sistemik komplikasyonlar arasında gastrointestinal kanama, psödoanevrizmalar (psödoanevrizmalara veya arteriyel kanamanın psödokistlere dönüşmesine neden olan kan damarlarının doğrudan yaralanması ve böylece bunları

pankreas psödoanevrizmalarına dönüştürme), dalak enfarktüsü, bağırsak tıkanıklığı/perforasyonu, akut solunum sıkıntısı sendromu, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, şok, miyokardiyal disfonksiyon, akut tübüler nekroz, hiperglisemi, hipokalsemi, yaygın damar içi pıhtılaşma, pankreas ensefalopatisi ve yağ nekrozu yer alır (106).

Çocuklukta başlayan ATP'nin şiddetli bir hastalık seyri izlediğini ve KP'ye hızla ilerlediğini ve kalıcı karın ağrısı, büyüme ve beslenme bozuklukları, EPY, glisemik anormallikler, diyabet, tekrarlayan hastane yatışları gibi erken komplikasyonların geliştiğini ve bunların hepsinin sosyoekonomik sonuçlara, yaşam kalitesinde bozulmaya yol açtığını bilinmektedir (108). KP'nin komplikasyonları arasında psödokistler, dalak ven trombozu, gastrointestinal kanama, pankreas fistülü, safra kanalı tıkanıklığı, duodenum tıkanıklığı, pankreas kanseri, Vitamin B₁₂ eksikliği ve yağda çözünen vitamin eksikliği bulunur (106). KP'li çocuklarda nadiren endokrin ve ekzokrin pankreas yetmezliği semptomları gelişir. Ancak pankreasın yenilenmeyen bir organ olduğu ve kliniğin daha fazla şiddetlenmesinin pankreasın işlevini az veya çok bozduğu unutulmamalıdır (109). KP, parankimal fibrozise ve nihayetinde pankreasın ekzokrin salgılama kapasitesinin işlev kaybına yol açarak ekzokrin pankreatik yetersizliğine (EPY) neden olur (29). EPY varlığı ile KP tanısı, hastalığın geç bir olgusudur. KP erken teşhis edilirse, hafif hastalığı tedavi edecek ve EPY'ye ilerlemeyi durduracak tedaviler uygulanabilir. Ekzokrin pankreas yetmezliği (EPY), kronik pankreatitin uzun vadeli bir komplikasyonudur ve bazı durumlarda kronik pankreatitin tek klinik semptomu olabilir ve EPY gelişimi malnütrisyon riski ve steatore ile ilişkilendirilmiştir (110). Steatore; şiddetli pankreas ekzokrin eksikliği olan çocuklarda yağ ve protein emilim bozukluğu gelişmesi ile oluşmakta ve pankreas fonksiyonunun >%90'ı kaybedilene kadar önemli steatore oluşmaz (106). EPY bir kez tanındığında, büyümekte olan çocukta temel besin maddelerinin emilimini sağlamak için pankreatik enzim destekleri ile yeterince tedavi edilmesi gerekir(108).

ATP'den KP'ye ilerleme sürecinde, pankreasta endokrin disfonksiyon gelişerek diabetes mellitus (DM) gelişiminin ne zaman bekleneceği tam olarak anlaşılmamıştır(111). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre diyabet, dünya çapında yaklaşık 422 milyon yetişkini etkiliyor. Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) en sık görülen alt tiptir; bununla birlikte,

ekzokrin pankreas bozukluklarına bağlı diyabet gibi diğer alt tipler giderek daha fazla tanınmaktadır (112). Ekzokrin pankreas diyabeti veya pankreatojenik diyabet veya tip 3c diabetes mellitus (T3cDM) giderek daha yaygın tanımlanmaktadır (34). Tip 1 diyabetli yaklaşık her iki hastadan birinde (%26-74) ve tip 2 diyabetli yaklaşık her üç hastadan birinde (%28-36) ekzokrin pankreas yetmezliği görölmektedir (113). Tip 3c diyabetin en sık tanımlanan nedenleri kronik pankreatit, pankreas duktal adenokarsinomu, hemokromatozis, kistik fibrozis ve önceki pankreas cerrahisidir (114). Tip 3c diyabet taraması, ATP veya KP'li çocukları yılda bir kez izlemeyi ve gerektiğinde hastalardan dışkı elastaz, açlık kan şekeri ve hemoglobin A1c ve oral glikoz tolerans testi yapmayı kapsamaktadır (108).

Pediyatrik grupta pankreas kanseri nadirdir, ancak insidansının kalıtsal pankreatitli erişkinlerde riski önemli ölçüde artırdığı bilinmektedir (115).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi'nde akut pankreatit, akut tekrarlayan pankreatit ve kronik pankreatit tanısı alan ve izlenen hastaların, demografik özellikleri, başvuru şikayetlerini, laboratuvar tetkiklerini, görüntüleme yöntemlerini, hastalık şiddeti, prognozu, tedavi durumlarını, hastane yatış sürelerini ve yoğun bakım ihtiyacını inceleyen retrospektif bir çalışmadır. Akut pankreatit grubunda 46 hasta, akut tekrarlayan pankreatit grubunda 6 hasta ve kronik pankreatit grubunda 22 hasta incelendi. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme verileri ERÜ Tıp Fakültesi veri tabanından retrospektif olarak elde edildi. Hastaların hazırlanması sırasında hasta değerlendirme formu kullanıldı.

Çalışma Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar No: 2021/ 227).

3.2. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler

Çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşları, altta yatan bilinen kronik hastalıkları, aile öyküleri, alkol kullanımı, operasyon öyküleri, pankreatit tipleri (AP, ATP, KP), saptanabilen pankreatit etiyolojileri kaydedildi. INSPPIRE tarafından tanımlanan kriterlere göre pankreatit tipleri belirlendi. Bu kriterlere göre; karın ağrısı, serum amilaz ve lipaz değerinin normalin üst seviyesinin üç katından yüksek olması ve

AP ile uyumlu görüntüleme bulguları şartlarından en az ikisinin olması AP; en az iki AP atağı geçirmiş olmak ve ataklar arasında ağrısız dönem olması ya da ataklar arasında enzim düzeylerinin tamamen düzelmesi ATP; ekzokrin pankreas yetmezliği, endokrin pankreas yetmezliği ya da karın ağrısından en az biri ve KP ile uyumlu görüntüleme bulgularının olması KP olarak kabul edildi.

Altta yatan hastalıklar, safra yolunda ya da safra kesesinde taş olanlar, bilinen çölyak, ülseratif kolit hastaları, daha önce geçirilmiş pankreatit öyküsü olan hastalar gastrointestinal hastalık grubu; akut lenfoblastik lösemisi (ALL), akut myeloid lösemi (AML), talasemi, aplastik anemisi olanlar hematolojik hastalık grubu; epilepsi öyküsü olanlar nörolojik hastalık grubu; lipoprotein lipaz eksikliği, akça ağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD) , izovalerik asidemi hastalığı olanlar metabolik hastalık grubu; hiperlipidemi, trigliserit yüksekliği, diabetes mellitus öyküsü, insülin direnci olan hastalar endokrin hastalık grubu; kistik fibrozis öyküsü olan hastalar grubu olarak incelendi. Antiepileptik (depakin) ve immunsupresif ilaç kullanımı dışında bir neden saptanmayanlar ilaca bağlı; yüksekten düşme, bisiklet kazası, ateşli silah yaralanması sonrası pankreatit gelişenler travmaya bağlı; CFTR ve SPINK-1 mutasyonu saptanan hastalar genetik nedenli pankreatit; herhangi bir belirleyici faktörü olmayanlar idiyopatik olarak değerlendirildi.

74 hastanın tanı anı başvuru şikayetleri, başvuru sırasındaki kilo ve boy değerleri kaydedildi. Yaşa göre vücut ağırlığı ve boy persantiline göre <-2 SDS, $-2/+2$ SDS, $>+2$ SDS olarak gruplandırıldı. Hasta dosyalarından ve hastane laboratuvar veri tabanından; hemoglobin, beyaz küre, amilaz, lipaz, AST, ALT, GGT, total bilirubin, direk bilirubin, CRP, albümin, trigliserit, kolesterol, kalsiyum değerleri incelendi. Hastalardan gönderilmiş olan genetik sonuçları not edildi. Otoimmün pankreatit ayırıcı tanısı için gönderilen IGG₄ değerlerinin sonuçları kaydedildi. Laboratuvar tetkikleri incelenirken hastanemiz biyokimya laboratuvarı tarafından kullanılan referans değerlere göre değerlendirme yapıldı. Amilaz değeri üst sınırı 53 U/L, lipaz için 67 U/L idi, pankreatit tanısı konulurken bu değerlerin üç katı baz alınarak hastaların enzim düzeyleri değerlendirildi. Türk Hematoloji Derneği'nin çocuklarda yaşa göre hemoglobin ve lökosit değerlerine göre <-2 SDS, $-2/+2$ SDS, $>+2$ SDS olarak lökosit ve hemoglobin değerleri kaydedildi. CRP 5 mg/dL'nin üzerinde olması CRP yüksekliği olarak kabul

edildi. ALT 40 U/L, AST 40 U/L, GGT 22 U/L, direkt bilirubin 0,2 mg/dL, total bilirubin 1,2 mg/dL değerleri normal aralığın üst sınırlarıydı. Kalsiyum 8,8-10,8 mg/dl, aralığı normal kabul edildi. Hastaların takiplerinde psödokist, venöz tromboz, hipovolemik ve septik şok, nekroz, plevral efüzyon, hiperglisemi komplikasyonu gelişip gelişmediği kaydedildi. Pankreatit atağı sırasında enteral nutrisyon (EN) verilmeyen izlem süreleri, total parenteral nutrisyon (TPN) verilme süreleri, TPN'nin kaçınıcı gün kesildiği not edildi. Tedavide verilen analjezik ilaçlar, antibiyotik kullanımı, insülin ihtiyacı, girişimsel radyoloji tarafından işlem gerekliliği kaydedildi. Hastane yatışı ve yoğun bakım yatış süreleri kaydedildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için n , %, sürekli yapıdaki değişkenler için verilerin normallik varsayımı incelenerek ortalama $\pm$ Standart Sapma (*Min-Max*) ya da medyan (*M*), çeyrekler arası sapma (*IQR*) ile sunulmuştur. Sürekli yapıda değişkenlerin gruplara göre dağılım varsayımlarının incelenmesinde Shapiro Wilk test kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin gruplara göre varyansların homojenliği Levene Testi ile değerlendirilmiştir. TPN gün ve yoğun bakım yatış süresi sürekli ölçümlerinin dağılımlarının akut ve kronik pankreatit gruplarına göre değerlendirilmesinde Mann Whitney *U* testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin, akut pankreatit, akut tekrarlayan ve kronik pankreatit olmak üzere üç gruba göre dağılımlarının incelenmesinde, normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda, Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımı sağlanmadığı durumda, Kruskal Wallis Test ile değerlendirilmiştir. Kategorik yapıdaki değişkenlerin gruplara göre dağılımlarının incelenmesinde, Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. $p<0.05$ değeri istatistiksel önemlilik düzeyi olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmamızda 38 (%51,4) kız ve 36 (%48,6) erkek olmak üzere toplam 74 hasta yer almıştır (Tablo 4). Hastaların güncel yaşları 3-21 yıl aralığındadır ve yaş ortalaması $14,8 \pm 4,8$ yıldır. Şikayet başlangıç yaşı 0,25-17,0 yıl aralığında olup ortalama şikayet başlama yaşı $10,2 \pm 4,1$ yıldır.

Tablo 4. Cinsiyete göre dağılım

Değişkenler	İstatistikler
Cinsiyet, n (%)	
Kız	38 (51,4)
Erkek	36 (48,6)

Pankreatit tanılı hastalarda komplikasyon gelişme yüzdesi istatistiksel olarak erkeklerde kızlara göre yüksektir ($p < 0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Cinsiyete göre komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki

Cinsiyet				
Değişkenler	Kız	Erkek	Test istatistiği	p değeri
Komplikasyon				
Yok	31 (81,6)	21 (58,3)	4,782	0,042 ⁺
Var	7 (18,4)	15 (41,7)		

⁺Fisher exact test

Çalışmamızda akut--akut tekrarlayan-kronik pankreatitlerin ortalama tanı yaşları 14 yaş- 12 yaş- 16 yaş ile istatistiksel olarak benzerdir (Tablo 6).

Tablo 6. Akut-akut tekrarlayan-kronik pankreatitlerin ortalama tanı yaşlarının karşılaştırılması

Gruplar					
Değişkenler	Akut Pankreatit	Akut tekrarlayan	Kronik Pankreatit	Test istatistiği	p değeri
Tanı Yaşı (ay)					
Ort±ss	173,2±56,77	154,0±50,0	194,7±58,1	1,609	0,207 ⁺
(Min-Max)	(36,0-264,0)	(84,0-228,0)	(36,0-288,0)		

Ort±ss: Ortalama±Standart Sapma, ⁺ Tek Yönlü Varyans Analizi

INSPPIRE tarafından tanımlanan kriterlere göre belirlenen akut pankreatitli hasta sayısı 46 (%62,2), akut tekrarlayan (ATP) li hasta sayısı 6(%8,1), kronik pankreatitli hasta sayısı 22'dir (%29,7) (Tablo 7).

Tablo 7. Cinsiyetin gruplara göre karşılaştırılması

Gruplar					
Değişkenler	Akut Pankreatit	Akut tekrarlayan	Kronik Pankreatit	Test istatistiği	p değeri
Cinsiyet					
Kız	24 (52,2)	3 (50,0)	11 (50,0)	0,033	0,984 ⁺
Erkek	22 (47,8)	3 (50,0)	11(50,0)		

Hastaların hastane yatış süresi ortalama 14,11±14,58 gündür. Yoğun bakım yatış ihtiyacı olan hasta sayısı 13'tür (%14,9). Bir (%1,4) hasta operasyon planı ile başka merkeze sevk edilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Hastane yatış, yoğun bakım yatış süreleri, oral kapalılık süreleri

Değişkenler	n	Ort±SS	Min-Max	M (IQR)
Hastane yatış süresi	74	14,11±14,58	4,00-70,00	7,00 (13,00)
Oral kapalılık süresi	74	6,41±7,33	1,00-35,00	3,00 (3,00)
Yoğun bakım yatış süresi	13	8,15±9,10	0,00-32,00	7,00 (8,00)

Ort±ss: Ortalama±Standart Sapma, Min: En küçük değer, Max: En büyük değer; M: Medyan, IQR: Çeyrekler Arası Sapma

4.2. Etiyoloji

Araştırmamıza göre 20 hastada etyoloji saptanamamış olup, bilinen hastalık öyküsü 43 (%58,1), operasyon öyküsü 11 (%14,9), ilaç kullanım öyküsü 20 (%27,0), travma öyküsü 4 (%5,4) hastada mevcuttur. Altta yatan hastalıklara göre hematolojik hastalık (ALL-AML) 11 (%25,6), nörolojik hastalık 3 (%7,0), gastrointestinal hastalık 23 (%53,5) hastada bulunmaktadır. Gastrointestinal hastalık bulunan 23 hastanın 15'inde (%65,2) geçirilmiş pankreatit öyküsü, 3'ünde (%13,0) safra taşı öyküsü, 2'sinde (%8,7) ülseratif kolit öyküsü bulunmaktadır. Hastaların 6'sında (%8,1) endokrinolojik hastalık, 3'ünde (%4,1) metabolik hastalık ve 4'ünde (%9,3) kistik fibrozis mevcuttur.

İlaç kullanan 13 hastanın 2'si (%15,4) steroid, 2'si (%15,4) valproik asit ve 9'u (%69,2) immüsupresif ilaç kullanmıştır. İmmüsupresif ilaç kullanan 9 hastanın 8'i (%88,9) L-asparaginaz, biri (%11,1) azatioprin kullanmaktadır. Hiçbir hastada aile öyküsü bulunmamaktadır. Travma öyküsü 4 (%5,4), alkol kullanımı bir (%1,4) hastada mevcuttur.

Pankreatit gruplarında yer alan hastaların tanımlayıcı ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Bilinen hastalık öyküsü yönünden grupların dağılımı istatistiksel olarak farklıdır. Kronik pankreatit grubunda bilinen hastalık öyküsü oranı istatistiksel olarak akut pankreatit grubundan yüksektir. Tekrarlayan akut grubunda bilinen hastalık öyküsü dağılımı istatistiksel olarak diğer iki grup ile benzerdir. Gruplar arası karşılaştırmada valproik asit, l-asparaginaz ve steroid ilaç kullanımı açısından akut pankreatit grubunda sayısal olarak daha fazla veri toplanmıştır. Gruplar arasında operasyon öyküsü, ilaç kullanım öyküsü, steroid ilaç kullanımı, valproik asit ilaç kullanımı, immüsupresif ilaç kullanımı, immüsupresif ilaç türü, mesalazin ilaç kullanımı ve travma öyküsü dağılımları istatistiksel olarak benzerdir. Alkol kullanımı gruplarda istatistiksel olarak farklıdır. Tekrarlayan akut grubunda alkol kullanımı istatistiksel olarak akut ve kronik pankreatit gruplarından yüksektir. (Tablo 9)

Tablo 9. Gruplar arasında etiyolojik değerlendirme

Gruplar					
Değişkenler	Akut Pankreatit	Akut tekrarlayan Pankreatit	Kronik Pankreatit	Test istatistiği	p değeri
Bilinen hastalık öyküsü					
Yok	25 (54,3)	2 (33,3)	4 (18,2)	8,193	0,017 ⁺
Var	21 (45,7) ^a	4 (66,7) ^{a, b}	18 (81,8) ^b		
Operasyon Öyküsü					
Yok	42 (91,3)	5 (83,3)	16 (72,7)	4,075	0,130 ⁺
Var	4 (8,7)	1 (16,7)	6 (27,3)		
İlaç kullanım öyküsü					
Yok	33 (71,7)	6 (100,0)	15 (68,2)	2,514	0,285 ⁺
Var	13 (28,3)	0 (0,0)	7 (31,8)		
Steroid ilaç kullanımı					
Yok	9 (81,8)	0(0,0)	2 (100,0)	0,430	0,512 ⁺
Var	2 (18,2)	0(0,0)	0 (0,0)		
Valproik asit kullanımı					
Yok	9 (81,8)	0(0,0)	2 (100,0)	0,430	0,512 ⁺
Var	2 (18,2)	0(0,0)	0 (0,0)		
İmmüsupresif ilaç kullanımı					
Yok	4 (36,4)	0(0,0)	0 (0,0)	1,051	0,305 ⁺
Var	7 (63,6)	0(0,0)	2 (100,0)		
İmmüsupresif ilaç türü					
L-asparaginaz	7 (100,0)	0(0,0)	1 (50,0)	3,938	0,222 ⁺
Azatioprin	0 (0,0)	0(0,0)	1 (50,0)		
Mesalazin kullanımı					
Yok	9 (81,8)	0(0,0)	1 (50,0)	0,965	0,423 ⁺
Var	2 (18,2)	0(0,0)	1 (50,0)		
Travma öyküsü					
Yok	42 (91,3)	6 (100)	22 (100,0)	2,574	0,276 ⁺
Var	4 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Alkol kullanımı					
Yok	46 (100,0)	5 (83,3)	22 (100,0)	11,489	0,003 ⁺
Var	0 (0,0) ^a	1 (16,7) ^b	0 (0,0) ^a		

4.3. Klinik

Hastaların kategorik değişkenlere ait kayıtlarında başvuru nedenleri arasında karın ağrısı 71 (%95,9), bulantı 48 (%64,9), iştahsızlık 42 (%56,8), kusma 37 (%50,0) hasta frekans değerine sahiptir. Hastaların vücut ağırlığı -2SDS/+2SDS aralığında yer alan hasta sayısı 54 (%73,0), Boyu -2SDS/+2SDS aralığında yer alan hasta sayısı 71 (%95,9) hasta mevcuttur (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların başvuru şikayetleri ve boy-vücut ağırlığı aralıkları

Değişkenler	n (%)
Başvuru nedenleri**	
Karın ağrısı	71 (95,9)
Ateş	12 (16,2)
Bulantı	48 (64,9)
Kusma	37 (50,0)
İştahsızlık	42 (56,8)
Sarılık	3 (4,1)
İshal	7 (9,5)
Diğer	16 (21,6)
Vücut ağırlığı,	
<-2SDS	10 (13,5)
-2SDS/ +2SDS	54 (73,0)
>+2SDS	10 (13,5)
Boy SDS,	
<-2SDS	3 (4,1)
-2SDS/ +2SDS	71 (95,9)
>+2SDS	0 (0,0)

*Verisi bulunan hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır.

**Her bir başvuru nedeni toplam hasta sayısına göre değerlendirilmiştir.

Pankreatit gruplarında başvuru şikayetleri karşılaştırıldı. Karın ağrısı, ateş, bulantı, kusma, iştahsızlık ve sarılık dağılımları gruplarda istatistiksel olarak benzerdir (Tablo 11).

Tablo 11. Gruplar arasında başvuru şikayetlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar			Test istatistiği	p değeri
	Akut Pankreatit	Akut tekrarlayan	Kronik Pankreatit		
Karın ağrısı					
Yok	3 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,903	0,386 ⁺
Var	43 (93,5)	6 (100,0)	22 (100,0)		
Ateş					
Yok	38 (82,6)	6 (100,0)	18 (81,8)	1,271	0,530 ⁺
Var	8 (17,4)	0 (0,0)	4 (18,2)		
Bulantı					
Yok	19 (41,3)	0 (0,0)	7 (31,8)	4,124	0,127 ⁺
Var	27 (58,7)	6 (100,0)	15 (68,2)		
Kusma					
Yok	24 (52,2)	3 (50,0)	10 (45,5)	0,269	0,874 ⁺
Var	22 (47,8)	3 (50,0)	12 (54,5)		
İştahsızlık					
Yok	21 (45,7)	3 (50,0)	8 (36,4)	0,645	0,724 ⁺
Var	25 (54,3)	3 (50,0)	14 (63,6)		
Sarılık					
Yok	44 (95,7)	6 (100,0)	21 (95,5)	0,277	0,870 ⁺
Var	2 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,5)		
İshal					
Yok	40 (87,0)	6 (100,0)	21 (95,5)	1,937	0,380 ⁺
Var	6 (13,0)	0 (0,0)	1 (4,5)		

⁺Pearson Ki-kare test; *a* ve *b* üst simgeleri aynı gruptaki ölçümler arası farklılığı göstermektedir. Aynı harfin yer aldığı ölçümler benzerdir.

Gruplar arası, Vücut ağırlığı, Boy SDS yönünden istatistiksel olarak benzer dağılıma sahiptir. Sayısal olarak kayıtlarda obez ve malnütrisyonu olan hastalar daha çok akut pankreatit grubunda kaydedilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Gruplar arasında vücut ağırlığı, boy bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar			Test istatistiği	p değeri
	Akut Pankreatit	Akut tekrarlayan	Kronik Pankreatit		
Vücut ağırlığı					
<-2SDS	8 (17,4)	0 (0,0)	2 (9,1)	3,721	0,445 ⁺
-2SDS/ +2SDS	33 (71,7)	4 (66,7)	17 (77,3)		
>+2SDS	5 (10,9)	2 (33,3)	3 (13,6)		
Boy					
<-2SDS	3 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,903	0,386 ⁺
-2SDS/ +2SDS	43 (93,5)	6 (100,0)	22 (100,0)		
>+2SDS	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		

⁺Pearson Ki-kare test**4.4. Laboratuvar Bulguları**

Hastaların HGB değeri -2SDS/+2SDS aralığında yer alan hasta sayısı 68 (% 91,9), WBC değeri -2SDS/+2SDS aralığında yer alan hasta sayısı 43'tür (%58,1) olarak bulunmuştur. Gruplar arası HGB SDS ve WBC SDS yönünden istatistiksel olarak benzer dağılıma sahiptir. Anemik ve lökositozu olan hastalar daha çok akut pankreatit grubunda kayıt edilmiştir (Tablo 13, Tablo 14).

Tablo 13. Hastaların hemoglobin ve lökosit değerleri

Değişkenler	n (%)
HGB,	
<-2SDS	6 (8,1)
-2SDS/ +2SDS	68 (91,9)
>+2SDS	0 (0,0)
WBC,	
<-2SDS	7 (9,5)
-2SDS/ +2SDS	43 (58,1)
>+2SDS	24 (32,4)

Tablo 14. Gruplar arası hemoglobin ve lökosit değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar			Test istatistiği	p değeri
	Akut Pankreatit	Akut tekrarlayan	Kronik Pankreatit		
HGB					
<-2SDS	5 (10,9)	0 (0,0)	1 (4,5)	1,375	0,503 ⁺
-2SDS/ +2SDS	41 (89,1)	6 (100,0)	21(95,5)		
>+2SDS	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
WBC					
<-2SDS	6 (13,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	2,062	0,724 ⁺
-2SDS/ +2SDS	25 (54,3)	4 (66,7)	14 (63,6)		
>+2SDS	15 (32,6)	2 (33,3)	7 (31,8)		

⁺Pearson Ki-kare test

Lökositöz saptanan hastalar ve saptanmayan hastaların hastane yatış süreleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir (Tablo 15).

Tablo 15. Lökositöz Durumuna göre hastane yatış sürelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Lökositöz		Test istatistiği	p değeri
	Yok n=50	Var n=24		
Hastane Yatış Süresi				
M (IQR)	7,0 (10,2)	8,0 (18,7)	1,843	0,065*

M: Medyan, IQR: Çeyrekler Arası Sapma, *Mann Whitney U Test

Hastaların sürekli değişkenlerine ait ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, medyan ve kartiller arası uzaklık değerleri yer almaktadır (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların biyokimyasal değerleri

Değişkenler	n	Ort±SS	Min-Max	M (IQR)
Amilaz	74	1076,53±2493,31	145,00-21625,00	615,50 (916,00)
Lipaz	74	1296,69±2837,37	179,00-24442,00	823,50 (919,00)
AST	74	53,39±93,76	3,00-611,00	26,00 (22,00)
ALT	74	60,98±141,43	6,00-1040,00	20,50 (26,00)
GGT	74	68,17±134,99	7,00-728,00	16,50 (28,00)
Albumin	74	4,07±0,53	2,71-4,99	4,17 (0,60)
Total bilirubin	74	0,74±1,08	0,18-8,40	0,48 (0,38)
Direkt bilirubin	74	0,40±0,82	0,06-6,30	0,20 (0,16)
Trigliserid	74	173,62±321,11	52,00-2083,00	97,5 (59,50)
Kolesterol	74	143,86±58,61	75,00-435,00	129,5 (41,50)
Kalsiyum	74	9,39±0,52	7,80-10,40	9,40 (0,62)
CRP	74	30,82±49,68	0,10-259,00	11,10 (35,15)

Ort±ss: Ortalama±Standart Sapma, Min: En küçük değer, Max: En büyük değer; M: Medyan, IQR: Çeyrekler Arası Sapma

Amilaz ve lipaz değerleri gruplarda istatistiksel olarak farklı dağılım göstermektedir. Kronik pankreatit grubunun amilaz ve lipaz değerleri istatistiksel olarak akut pankreatit gruptan yüksektir. Akut tekrarlayan grubun amilaz ve lipaz değerleri ile diğer iki grubun değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir. Grupların AST, ALT, GGT, albumin, total bilirubin, direkt bilirubin, trigliserid, kalsiyum, CRP değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir. AST-ALT değerleri akut tekrarlayan grubunda yüksek sınırlarda kayıt edilmiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Gruplar arası biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar			Test istatistiği	p değeri
	Akut Pankreatit	Akut tekrarlayan	Kronik Pankreatit		
Amilaz <i>M (IQR)</i>	457,00 (660,25) ^a	939,50 (648,00) ^{a, b}	1111,00 (1416,75) ^b	8,118	0,017⁺⁺
Lipaz <i>M (IQR)</i>	684,50 (813,00) ^a	1101,00 (1268,25) ^{a, b}	1287,00 (1655,50) ^b	13,119	0,001⁺⁺
AST <i>M (IQR)</i>	27,00 (22,00)	24,50 (133,00)	26,00 (24,75)	0,317	0,853 ⁺⁺
ALT <i>M (IQR)</i>	23,00 (26,00)	19,00 (155,00)	14,00 (24,75)	3,039	0,219 ⁺⁺
GGT <i>M (IQR)</i>	17,00 (27,50)	16,00 (146,75)	15,00 (31,75)	1,180	0,554 ⁺⁺
Albumin <i>M (IQR)</i>	4,10 (0,72)	4,25 (0,43)	4,18 (0,45)	3,537	0,171 ⁺⁺
Total bilirubin <i>M (IQR)</i>	0,48 (0,43)	0,54 (2,56)	0,48 (0,28)	0,162	0,922 ⁺⁺
Direkt bilirubin <i>M (IQR)</i>	0,20 (0,17)	0,19 (1,73)	0,20 (0,12)	0,127	0,938 ⁺⁺
Trigliserid <i>M (IQR)</i>	102,00 (64,75)	76,00 (37,25)	98,50 (48,00)	3,704	0,157 ⁺⁺
Kolesterol <i>M (IQR)</i>	133,00 (44,25)	121,00 (36,50)	129,00 (42,50)	0,948	0,623 ⁺⁺
Kalsiyum <i>Ort±ss</i> <i>(Min-Max)</i>	9,35±0,54 (7,80-10,40)	9,54±0,53 (9,10-10,40)	9,44±0,46 (8,30-10,30)	0,509	0,603 ⁺
CRP <i>M (IQR)</i>	12,05 (38,52)	13,30 (27,28)	9,20 (26,32)	0,349	0,840 ⁺⁺

M: Medyan, *IQR*: Çeyrekler Arası Sapma, *Ort±ss*: Ortalama±Standart Sapma, ⁺ Tek Yönlü Varyans Analizi; ⁺⁺ Kruskal Wallis Test; *Mann Whitney U Test.

4.4.1. Otoimmün Pankreatit İçin IgG4 Düzey Bulguları

74 hastada yapılan çalışmamızda IgG4 değeri çalışılan hasta sayısı 37 (%50,0) olarak saptanmıştır.

IgG4 değeri çalışılma durumuna göre gruplar istatistiksel olarak farklı dağılım göstermektedir. Kronik pankreatit grubunda IgG4 çalışılma oranı istatistiksel olarak akut pankreatit grubundan yüksektir. Akut tekrarlayan grup IgG4 çalışılma oranı yönünden diğer iki gruba benzerdir. Grupların IgG4 düzeyi arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir (Tablo 18).

Tablo 18. IgG4 değeri çalışma durumu gruplara göre karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar			Test istatistiği	p değeri
	Akut Pankreatit	Akut tekrarlayan	Kronik Pankreatit		
IgG4 değeri çalışılmış mı?					
Hayır	30 (65,2)	2 (33,3)	5 (22,7)		
Evet	16 (34,8) ^a	4 (66,7) ^{a, b}	17 (77,3) ^b	11,473	0,003⁺
IgG4 düzeyi	53,95	62,95 (80,40)	58,10	0,005	0,998 ⁺⁺
M (IQR)	(65,38)		(52,10)		

4.5. Genetik

74 hastanın olduğu çalışmamızda Genetik mutasyon çalışılan hasta sayısı 14 (%18,9) olarak saptanmıştır. Genetik olarak CFTR, PRSS-1 (katyonik tripsinojen), SPINK-1 genleri çalışılmıştır.

Grupların genetik mutasyon dağılımları istatistiksel olarak farklıdır. Kronik pankreatit grubunda genetik mutasyon varlığı istatistiksel olarak akut pankreatit grubundan yüksektir. Akut tekrarlayan grubun genetik mutasyon dağılımı diğer iki gruba istatistiksel olarak benzerdir (Tablo 19).

Tablo 19. Gruplara göre genetik mutasyon çalışma bulguları

Değişkenler	Gruplar				p değeri
	Akut Pankreatit	Akut tekrarlayan	Kronik Pankreatit	Test istatistiği	
Genetik mutasyon					
Hayır	43 (93,5)	4 (66,7)	13 (59,1)	12,357	0,002⁺
Evet	3 (6,5) ^a	2 (33,3) ^{a, b}	9 (40,9) ^b		

⁺Pearson Ki-kare test;

4.6. Tanı İçin Kullanılan Radyoloji Bulguları

USG yapılan hasta sayısı 72'dir (%97,3). USG yapılan hastaların 63'ünde (%87,5) pankreasta patoloji saptanmıştır. Pankreasta patoloji saptanan hastaların 34'ünde (%47,2) parankimde heterojenite mevcuttur. BT/MR çekilen hasta sayısı 50'dir (%67,6). BT/MR çekilen hastaların 45'inde (%90,0) pankreasta patoloji mevcuttur. Pankreasta patoloji saptanan 45 hastanın 32'sinde (%64,0) parankimde heterojenite, kalınlaşma saptanmıştır. MRPC normal olan hasta sayısı 18 (%24,3), pankreasta ödem/heterojenite/peripankreatik sıvı olan hasta sayısı 12'dir (%16,2). MRPC'de pankreas divisium 3 (%4,1) hastada mevcuttur. BT'de Balthazar skorlaması 35 (%47,3) hastada yapılmıştır. Balthazar skorlaması yapılan 35 hastadan 15'i (42,9) orta skora sahiptir (Tablo 20).

Tablo 20. Tanı için kullanılan radyolojik bulgular

Değişkenler	n (%)
USG yapıldı mı?	
Hayır	2 (2,7)
Evet	72 (97,3)
USG bulguları,*	
Safra taşı, safra çamuru	12 (16,7)
Safra yollarında dilatasyon	11 (15,3)
Wirsung kanalında dilatasyon	18 (25,0)
Pankreasta patoloji	63 (87,5)
Pankreasta patoloji,	
Psödokist	6 (8,3)
Parankimde heterojenite	34 (47,2)
Görüntülenemedi	24 (33,3)
BT/MR çekilmiş mi?	
Hayır	24 (32,4)
Evet	50 (67,6)
BT/MR bulguları,	
Safra yollarında dilatasyon	12 (24,0)
Safra yollarında ve/veya kesesinde taş/çamur	10 (20,0)
Pankreasta patoloji	45 (90,0)
Wirsung dilate/ tortiyoze	22 (44,0)
Peripankreatik yağ dokuda kirlilik / sıvı-asit	39 (52,7)
BT/MR pankreasta patoloji bulguları,	
Yok	5 (11,1)
Psödokist	10 (22,2)
Nekroz	3 (6,7)
Parankimde heterojenite, kalınlaşma	32 (64,0)
MRKP,	
Yok	31 (41,9)
Normal	18 (24,3)
Safra taşı, Koledok taşı	10 (13,5)
Pankreasta nekroz	1 (1,4)
Psödokist	2 (2,7)
Pankreasta ödem/heterojenite/peripankreatik sıvı	12 (16,2)
Pankreas Divisum	3(4,1)

*Her bir kategori kendi içinde değerlendirilmiştir.

Grupların USG yapılma durumu ve USG bulguları istatistiksel olarak benzer dağılıma sahiptir. Gruplar BT/MR çekilme durumuna göre benzer dağılıma sahiptir. Grupların safra yollarında dilatasyon görülme yüzdeleri istatistiksel olarak farklıdır. Akut tekrarlayan grupta safra yollarında dilatasyon görülme yüzdesi istatistiksel olarak akut pankreatit grubundan yüksektir. Kronik pankreatit grubundaki safra yollarında dilatasyon görülme yüzdesi istatistiksel olarak diğer iki grupta benzerdir. Grupların safra yollarında ve/veya kesesinde taş/çamur, pankreasta patoloji, Wirsung dilate/ tortiyoze, peripankreatik yağ dokuda kirlilik / sıvı-asit, MRKP, MRKP’de pankreas

divisium, BT’de Balthazar skorlaması yapılma durumu, Balthazar skoru dağılımları istatistiksel olarak benzerdir (Tablo 21).

Tablo 21. Gruplara göre radyolojik bulguların karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar			Test istatistiği	p değeri
	Akut Pankreatit	Akut tekrarlayan	Kronik Pankreatit		
USG yapıldı mı?					
Hayır	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,251	0,535 ⁺
Evet	44 (95,7)	6 (100,0)	22 (100,0)		
USG bulguları					
Safra taşı, Safra çamuru				0,218	0,897 ⁺
Yok	36 (81,8)	5 (83,3)	19 (86,4)		
Var	8 (18,2)	1 (16,7)	3 (13,6)		
Safra yollarında dilatasyon				2,878	0,237 ⁺
Yok	35 (79,5)	5 (83,3)	21 (95,5)		
Var	9 (20,5)	1 (16,7)	1 (4,5)		
Wirsung kanalında dilatasyon				4,283	0,117 ⁺
Yok	36 (81,8)	5 (83,3)	13 (59,1)		
Var	8 (18,2)	1 (16,7)	9 (40,9)		
Pankreasta patoloji				3,279	0,773 ⁺
Yok	6 (13,6)	1 (16,7)	1 (4,5)		
Psödokist	5 (11,4)	0 (0,0)	1 (4,5)		
Parankimde heterojenite	20 (45,5)	3 (50,0)	11 (50,0)		
Görüntülenemedi	13 (29,5)	2 (33,3)	9 (40,9)		
BT/MR çekilmiş mi?				3,593	0,183 ⁺
Hayır	13 (28,3)	4 (66,7)	8 (36,4)		
Evet	33 (71,7)	2 (33,3)	14 (63,6)		
BT/MR bulguları					
Safra yollarında dilatasyon				8,997	0,011 ⁺
Yok	29 (85,3)	0 (0,0)	9 (64,3)		
Var	5 (14,7) ^a	2 (100,0) ^b	5 (35,7) ^{a, b}		
Safra yollarında ve/veya kesesinde taş/çamur				1,749	0,417 ⁺
Yok	29 (85,3)	2 (100,0)	10 (71,4)		
Var	5 (14,7)	0 (0,0)	4 (28,6)		
Pankreasta patoloji				6,113	0,411 ⁺
Yok	5 (14,7)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Psödokist	8 (23,5)	0 (0,0)	2 (14,3)		
Nekroz	1 (2,9)	0 (0,0)	2 (14,3)		
Parankimde heterojenite, kalınlaşma	20 (58,8)	2 (100,0)	10 (71,4)		
Wirsung dilate/ tortiyoze				3,907	0,142 ⁺
Yok	20 (58,8)	2 (100,0)	5 (35,7)		
Var	14 (41,2)	0 (0,0)	9 (64,3)		
Peripankreatik yağ dokuda kirlilik / sıvı-asit				0,956	0,620 ⁺
Yok	7 (20,6)	0 (0,0)	4 (28,6)		
Var	27 (79,4)	2 (100,0)	10 (71,4)		
MRKP				13,397	0,202 ⁺
Yok	25 (54,3)	1 (16,7)	5 (22,7)		
Normal	7 (15,2)	3 (50,0)	8 (36,4)		
Safra taşı, koledok taşı	6 (13,0)	1 (16,7)	3 (13,6)		
Pankreasta nekroz	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Psödokist	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Pankreasta ödem/ heterojenite/ peripankreatik sıvı	5 (10,9)	1 (16,7)	6 (27,3)		

Tablo 21. Gruplara göre radyolojik bulguların karşılaştırılması (devamı)

MRKPde pankreas divisium					
Yok	45 (97,8)	6 (100,0)	20 (90,9)	2,106	0,349 ⁺
Var	1 (2,2)	0 (0,0)	2 (9,1)		
BT'de Balthazar skorlaması yapılmış mı?					
Hayır	21 (45,7)	5 (83,3)	13 (59,1)	3,536	0,171 ⁺
Evet	25 (54,3)	1 (16,7)	9 (40,9)		
Balthazar skoru					
Hafif (0-3)	12 (48,0)	0 (0,0)	4 (44,4)		
Orta (4-6)	10 (40,0)	1 (100,0)	4 (44,4)	1,426	0,840 ⁺
Ağır (7-10)	3 (12,0)	0 (0,0)	1 (11,1)		

⁺Pearson Ki-kare test

4.7. Komplikasyon Bulguları

Çalışmada komplikasyon gelişen hasta sayısı 22'dir (%29,7). Komplikasyon gelişen hastaların 13'ünde (%59,1) psödokist, 3'ünde (%13,6) venöz tromboz, 4'ünde (%18,2) hipovolemik şok, 6'sında (%27,3) nekroz, 6'sında (%27,3) plevral efüzyon ve 5'inde (%22,7) hiperglisemi gelişmiştir (Tablo 22).

Tablo 22. Komplikasyon gelişme durumu

Değişkenler	n (%)
Komplikasyon gelişmiş mi?	
Yok	52 (70,3)
Var	22 (29,7)
Psödokist*,	
Yok	9 (40,9)
Var	13 (59,1)
Venöz tromboz*,	
Yok	19 (86,4)
Var	3 (13,6)
Hipovolemik şok*,	
Yok	18 (81,8)
Var	4 (18,2)
Nekroz*,	
Yok	16 (72,7)
Var	6 (27,3)
Plevral efüzyon*,	
Yok	16 (72,7)
Var	6 (27,3)
Hiperglisemi*,	
Yok	17 (77,3)
Var	5 (22,7)

Gruplar arası komplikasyon gelişme durumu, psödokist, venöz tromboz ve hipovolemik şok dağılımları istatistiksel olarak benzerdir (Tablo 23).

Tablo 23. Gruplara göre komplikasyon verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar			Test istatistiği	p değeri
	Akut Pankreatit	Akut tekrarlayan	Kronik Pankreatit		
Komplikasyon gelişmiş mi?					
Yok	32 (69,6)	5 (83,3)	15 (68,2)	0,547	0,761 ⁺
Var	14 (30,4)	1 (16,7)	7 (31,8)		
Psödokist					
Yok	4 (28,6)	1 (100,0)	4 (57,1)	3,089	0,213 ⁺
Var	10 (71,4)	0 (0,0)	3 (42,9)		
Venöz tromboz					
Yok	13 (92,9)	0 (0,0)	6 (85,7)	6,837	0,033 ⁺
Var	1 (7,1) ^a	1 (100,0) ^b	1 (14,3) ^{a, b}		
Hipovolemik şok					
Yok	12 (85,7)	1 (100,0)	5 (71,4)	0,873	0,646 ⁺
Var	2 (14,3)	0 (0,0)	2 (28,6)		
Nekroz					
Yok	11 (78,6)	1 (100,0)	4 (57,1)	1,473	0,479 ⁺
Var	3 (21,4)	0 (0,0)	3 (42,9)		
Plevral efüzyon					
Yok	10 (71,4)	1 (100,0)	5 (71,4)	0,393	0,822 ⁺
Var	4 (28,6)	0 (0,0)	2 (28,6)		
Hiperglisemi					
Yok	10 (71,4)	1 (100,0)	6 (85,7)	0,850	0,654 ⁺
Var	4 (28,6)	0 (0,0)	1 (14,3)		

⁺Pearson Ki-kare test

Hastaların ilaç kullanımı ile komplikasyon gelişme arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmamaktadır (Tablo 24).

Tablo 24. İlaç kullanımına ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki

Değişkenler	İlaç Kullanımı		Test istatistiği	p değeri
	Yok	Var		
Komplikasyon				
Yok	41 (75,9)	11 (55,0)	3,059	0,094 ⁺
Var	13 (24,1)	7 (45,0)		

⁺Fisher exact test

4.8. Tedavi

Tüm hastalarda 2000 cc/m2 ve üzeri hidrasyon sağlamak için mayi tedavisi mevcuttur. Hastaların 33'ünde (%44,6) TPN(total parenteral nütrisyon) tedavide kullanılmıştır. Hastaların 54'ünde (%73,0) analjezik kullanımı, 9'unda (%12,2) opioid ihtiyacı, 46'sında (%62,2) profilaktik ve tedavi için antibiyotik kullanımı, 10'unda (%13,5) tanı ve tedavi için ERKP, 69'unda (%93,2) proton pompa inhibitörü, 8'inde (%10,8) girişimsel drenaj ihtiyacı ve 6'sında (%8,1) insülin tedavisi mevcuttur (Tablo 25).

Tablo 25. Verilen tedaviler

Değişkenler	n (%)
Mayi,	
Yok	0 (0,0)
Var	74 (100,0)
TPN,	
Yok	41 (55,4)
Var	33 (44,6)
Analjezik,	
Yok	20 (27,0)
Var	54 (73,0)
Opioid ihtiyacı,	
Yok	65 (87,8)
Var	9 (12,2)
Antibiyotik,	
Yok	28 (37,8)
Var	46 (62,2)
ERKP,	
Yok	64 (86,5)
Var	10 (13,5)
Proton pompa inhibitörü,	
Yok	5 (6,8)
Var	69 (93,2)
Girişimsel drenaj,	
Yok	66 (89,2)
Var	8 (10,8)
İnsülin,	
Yok	68 (91,9)
Var	6 (8,1)

Gruplar arası TPN ihtiyacı, analjezik ihtiyacı, antibiyotik kullanımı, proton pompa inhibitörü kullanımı, ERKP yapılması, girişimsel drenaj, insülin kullanımı yönünden istatistiksel olarak benzer dağılıma sahiptir. İnsülin kullanımı akut pankreatit grubunda

sayısal olarak daha fazla kaydedilmiştir. TPN kullanımı kronik pankreatit grubunda oran olarak daha fazla kaydedilmiştir. TPN en fazla 28 gün verilerek ortalama $7,66 \pm 7,84$ gün verilmiştir (Tablo 26).

Tablo 26. Gruplara göre verilen tedaviler

Değişkenler	Gruplar			Test istatistiği	p değeri
	Akut Pankreatit	Akut tekrarlayan	Kronik Pankreatit		
TPN					
Yok	27 (58,7)	5 (83,3)	9 (40,9)	3,967	0,138 ⁺
Var	19 (41,3)	1 (16,7)	13 (59,1)		
Analjezik					
Yok	12 (26,1)	2 (33,3)	6 (27,3)	0,142	0,931 ⁺
Var	34 (73,9)	4 (66,7)	16 (72,7)		
Opioid ihtiyacı					
Yok	41 (89,1)	6 (100,0)	18 (81,8)	1,649	0,438 ⁺
Var	5 (10,9)	0 (0,0)	4 (18,2)		
Antibiyotik					
Yok	18 (39,1)	3 (50,0)	7 (31,8)	0,749	0,688 ⁺
Var	28 (60,9)	3 (50,0)	15 (68,2)		
ERKP					
Yok	41 (89,1)	5 (83,3)	18 (81,8)	0,736	0,692 ⁺
Var	5 (10,9)	1 (16,7)	4 (18,2)		
Proton pompa inhibitörü					
Yok	2 (4,3)	1 (16,7)	2 (9,1)	1,549	0,461 ⁺
Var	44 (95,7)	5 (83,3)	20 (90,9)		
Girişimsel drenaj					
Yok	41 (89,1)	6 (100,0)	19 (86,4)	0,910	0,635 ⁺
Var	5 (10,9)	0 (0,0)	3 (13,6)		
İnsülin					
Yok	41 (89,1)	6 (100,0)	21 (95,5)	1,375	0,503 ⁺
Var	5 (10,9)	0 (0,0)	1 (4,5)		

⁺Pearson Ki-kare test;

4.9. Yoğun Bakım Yatışı / Exitus Oranı

Çalışmamızda 11 (%14,9) hastanın yoğun bakım yatış ihtiyacı saptanmıştır. Primer hastalık nedeniyle (ALL-AML) ex olan hasta sayısı 2'dir (%2,7) (Tablo 27).

Tablo 27. Yoğun bakım ihtiyacı exitus oranı

Değişkenler	n (%)
Yoğun bakım yatış ihtiyacı,	
Yok	63 (85,1)
Var	11 (14,9)
Exitus,	
Yok	72 (97,3)
Var	2 (2,7)

Gruplar arasında bakılan yoğun bakım yatış ihtiyacı, operasyon planı ile başka merkeze sevk, exitus yönünden istatistiksel olarak benzer dağılıma sahiptir. Akut pankreatit grubunda yoğun bakım yatış ihtiyacı olarak daha fazla sayısal değer kaydedilmiştir (Tablo 28).

Tablo 28. Gruplara arası yoğun bakım ve exitus karşılaştırması

Değişkenler	Gruplar			Test istatistiği	p değeri
	Akut Pankreatit	Akut tekrarlayan	Kronik Pankreatit		
Yoğun bakım yatış ihtiyacı					
Yok	41 (89,1)	6 (100,0)	21 (95,5)	1,375	0,503 ⁺
Var	5 (10,9)	0 (0,0)	1 (4,5)		
Exitus					
Yok	45 (97,8)	6 (100,0)	21 (95,5)	0,500	0,779 ⁺
Var	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (4,5)		

⁺Pearson Ki-kare test;

Grupların hastane yatış süresi, oral kapalılık süresi ve yoğun bakım yatış süresi değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir. Hastaların hastane yatışı ortalama 14,11±14,58 gündür. Yoğun bakım yatış süresi olarak akut pankreatit grubu daha uzun olarak kaydedilmiştir. Gruplarda ortalama oral alımının başlama süresi 3 gün olarak bulunmuştur (Tablo 29).

Tablo 29. Gruplara göre hastane-yoğun bakım yatış süresi ve oral kapalılık süreleri

Değişkenler	Gruplar			Test istatistiği	p değeri
	Akut Pankreatit	Akut tekrarlayan	Kronik Pankreatit		
Hastane yatış süresi M (IQR)	7,50 (21,00)	5,50 (3,25)	8,00 (4,25)	2,685	0,261 ⁺⁺
Oral kapalılık süresi M (IQR)	3,00 (3,50)	2,50 (2,75)	4,00 (3,50)	3,603	0,165 ⁺⁺
Yoğun bakım yatış süresi M (IQR)	3,00 (14,00)	-	7,50 (6,25)	-0,156	0,940 [*]

M: Medyan, IQR: Çeyrekler Arası Sapma, Ort±ss: Ortalama±Standart Sapma, + Tek Yönlü Varyans Analizi; ++ Kruskal Wallis Test; *Mann Whitney U Test

5. TARTIŞMA

Pankreatit, çocuklarda görülme sıklığı giderek artan nadir görülen bir sorundur. Akut pankreatit pankreas hasarı ile başlayan, akut bakteriyel olmayan inflamatuvar yanıt oluşturan, çeşitli komplikasyonları kapsayan ve genellikle zamanla düzelen bir olaydır (116) . Pankreasın kronik inflamasyonu olarak tanımlanan kronik pankreatit, klinik olarak tekrarlayan ve persistan karın ağrıları ile kendini gösteren ve bazı hastalarda pankreasın ekzokrin ya da endokrin yetmezliği ile karakterize bir hastalıktır (117). Akut ve kronik pankreatit ayrı hastalıklar olarak kabul edilmiştir ve tekrarlayan akut pankreatitin (ATP) AP'nin bir uzantısı mı yoksa kronik hastalığın alevlenmesi mi olduğu konusunda fikir ayrılığı olmuştur. AP'nin geleneksel olarak pankreasın nekroze döneminde tamamen normale döndüğü, kendi kendini sınırlayan bir hastalık olarak düşünülmüştür (118). Son yıllarda Pittsburgh ve ark. (26) tarafından yapılan bir araştırma, artan farkındalık nedeniyle pediatrik pankreas hastalıklarının insidansında belirgin bir artış bildirilmiştir. Melbourne ve ark. (119) çalışması ise bunu, pankreası sekonder olarak tutan sistemik hastalıklardan ve ayrıca idiyopatik etiyolojiden dolayı artışa bağladı. Akut pankreatit yaklaşık yılda 100.000'de 5-80 kişi olarak görülmekteyken, akut tekrarlayan pankreatit yılda yaklaşık 100.000'de 8-10 kişi, Kronik pankreatit ise yılda yaklaşık 100.000'de 4-14 kişi olarak görülmektedir (120). KP daha nadir görülmesine ve insidansında daha az artış göstermesine rağmen önemli morbidite ve mortaliteye neden olur. Hastalık, hastaların normal günlük aktivitelerini yerine getirme yeteneği üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceği gibi, istihdam oranlarını ve iş üretkenliğini de düşürebilir. Ek olarak, KP tanısından iki-üç yıl sonra hastalarda

mortalite oranı %50'dir (121). Poddar ve ark. (107) yaptığı çalışma grubunda 320 çocuktan AP'li 160 hasta (%50), ATP'li 67 hasta (%27), KP'li 93 hasta (%29) incelenmiştir. Çalışmamızda da benzer oranlardarda akut pankreatitli hasta sayısı 46 (%62,2), kronik pankreatitli hasta sayısı 22'dir (%29,7) olarak bulunmuştur. Akut tekrarlayan pankreatitli hasta sayısı altı (%8,1) olarak bulunması çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olmasına bağlanabilir.

Çocukluk çağı AP, ATP, KP her iki cinsiyet için benzer oranlarda görülmekteyken, bazı verilerde erkek hastalar daha sık olarak saptanmıştır. Poddar ve ark yaptığı bir çalışma grubunda(107) erkek/kadın oranı 201:119 (1,7:1), erkek oranı %62 idi. Kumar ve ark. (122) yaptığı çalışmada hastaların %57'sinde kız cinsiyet olduğunu bildirmişlerdir. Lankisch ve diğerlerinin yaptığı çalışmada (123) ise erkek cinsiyet oranı %54 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da 38 (%51,4) kız ve 36 (%48,6) erkek hasta incelenmiş olup istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Komplikasyon görülme oranının cinsiyet ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak kız hastalarda %18 inde, erkek hastalarda ise %41 olduğu tespit edilmiş olup, erkeklerde istatistiksel olarak daha fazla görüldüğü saptanmıştır ($p<0,05$).

Pankreatit erişkin çağda daha sık saptanmasına rağmen çocukluk yaş grubunda artan derecelerde tespit edilmektedir. Her yaşta görülebileceği gibi Nydegger ve ark. (119)'nın yaptığı çalışmada ort 10 yaş (2ay– 15.9 yaş aralığı) tespit edilmiş, Stringer ve ark.(124)'nın yaptığı çalışmada ise 4-16 yaş aralığındaki hastalar incelenmiş, ortalaması dokuz yaş bulunmuştur. Synn ve ark. (125) yaptığı çalışmada hastaların ortalama yaşı 11 yaş (21 ay ile 18 yaş aralığı), Park ve ark (43) yaptığı çalışmada ortalama yaşı 13.1 +/- 5.6 yaş olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastalarımızın şikayet başlangıç yaşı 3 ay -17 yaş aralığında olup ortalama şikayet başlama yaşı $10,2\pm4,1$ yaştır. Çalışmamıza göre akut-akut tekrarlayan-kronik pankreatit gruplarında ortalama tanı yaşları istatistiksel olarak benzer olmakla birlikte, sırasıyla tanı yaşları ortalama 14-12-16 yaş olarak bulunmuştur.

Pankreatit tanısı klinik şüphe ile başlar, sıklıkla akut başlangıçlı karın ağrısı (genellikle epigastrik), kusma ve bulantı ile kendini gösterir. Karın ağrısı tipik olarak sırta yayılan epigastrik veya sağ üst kadranda belirgin olan kuşak tarzında karın ağrısı şeklindedir (126). Çocuklarda, özellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda kusma, sinirlilik, karın

şişkinliği AP'yi düşündürebilir. Harrison X. Bai ve ark. (21) yaptığı çalışmada 214 vakanın 145'inde karın ağrısı, 14 vakada sırt ağrısı, 96 hastada ise kusma bildirmişlerdir. Alexander Park ve ark. (43) yaptığı çalışmada %90 hastada karın ağrısı, %73 hastada kusma bildirmiştir. Carmen A S'anchez-Ram'irez1 ve ark. (32) yaptığı çalışmada %95 hastada karın ağrısı, %86 hastada kusma, %27 hastada ateş gözlemlendi. Z. Weizman ve ark.(127)'nin yaptığı çalışmada %100 hastada karın ağrısı, %70 hastada kusma, %30 hastada ateş bildirildi. Çalışmamızda da literatüre uygun olarak hastaların başvuru nedenleri karın ağrısı 71 hastada (%95,9), bulantı 48 hastada (%64,9), iştahsızlık 42 hastada (%56,8), kusma 37 hastada (%50,0), sarılık 3 hastada (%4,1) olarak tespit edildi.

Çocuklarda akut pankreatitin etiyolojisi, yetişkinlerden farklı olarak tespit edilir (44). Erişkinlerde en sık neden alkol ve safra taşı ilişkili olmasına rağmen, çocuklarda etiyolojiler çok daha çeşitlidir. Çocuklarda en sık akut pankreatit nedenleri idiyopatik olmasına rağmen saptanan nedenler biliyer, ilaçlar, sistemik hastalık ve travma olduğunu, ardından enfeksiyöz, metabolik ve kalıtsal olduğunu göstermektedir (43). Poddar ve ark. (107) yaptığı çalışmada etiyolojide idiyopatik 84 hasta (%52), travma 34 hasta (21%), biliyer nedenler 16 hasta (%10), enfeksiyon 11 hasta (%7), ilaç kullanımı dokuz hasta (%5,6) olarak bulunmuş. Park ve ark. (43) yaptığı çalışmada biliyer hastalık en sık görülen etiyolojidi (%32,6). Çalışmamızda ise akut pankreatit etiyolojisinde en sık idiyopatik nedenler 26 hasta (%56) olarak tespit edilmiştir. İkinci sıklıkta ilaç kullanımına bağlı pankreatit tespit edildi. İlaç kullanan toplamda 13(%17,5) hasta mevcut, bunların dokuzu (%20,1) hematolojik hastalık (ALL, AML) öyküsüne bağlı ilaç kullanımı olarak bulundu. Daha sonra biliyer nedenler yedi hasta (%15), travma (yüksekten düşme, bisikletten düşme) nedeni ile dört hasta (%8,6), iki hasta (%4) kistik fibrozis ile yer almaktadır. Akut tekrarlayan ve kronik pankreatit etiyolojisinde ise en sık; genetik ve obstrüktif nedenler, kistik fibrozis, fibrozan pankreatit, kalıtsal kronik pankreatit, doğuştan metabolizma hastalıkları ve idiyopatik nedenler yer alır (54). Poddar ve ark. (107) yaptığı çalışmada ATP etiyolojisi 14 olguda (%21; 11 koledok kisti, üç safra taşı), beş olguda (%7,5) pankreas divisum, bir olguda (%1,5) duodenal divertikül ve 47 olguda (%70) idiyopatik, kronik pankreatitte ise yedisinde (%7,5) ailesel, dördünde (%4,5) pankreas divisum ile ilişkili ve geri kalan 82'sinde (%88) idiyopatik olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise ATP'de en sık dört hasta (%66)

biliyer nedenli tespit edildi. Bir hastada (%16,6) travma, ateşli silah yaralanması sonrası gözlemlendi, bir hastada (%16,6) alkol kullanımı tespit edildi ve bir hasta (%16,6) idiyopatik olarak tespit edildi. KP grubunda da benzer şekilde en sık 12 hasta (%54,5) biliyer nedenli, üç hasta (%13,6) doğuştan metabolik hastalık, lipoprotein lipaz eksikliği, MSUD, izovalerik asidemi nedeni ile pankreatit olarak saptandı. Üç hasta (%16,6) idiyopatik, iki hastada (%9) ilaca bağlı pankreatit ve iki hasta da (%9) kistik fibrozis olarak tespit edildi.

İlaça bağlı pankreatitte Poddar ve ark. (107) yaptığı çalışmada üç hastada L-asparaginaz, iki hastada valproat, bir hastada karbamazepin, bir hastada azatioprin ve iki hastada nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımı tespit edilmiştir. Çalışmamızda ilaç kullanımında yer alan 13 hastanın 11 (%84,6)'i akut pankreatit grubunda, iki hasta (%15,3) kronik pankreatit grubunda yer almaktadır. Hastaların yedisinde (%53,8) L-asparaginaz kullanımı, üçünde (%23) mesalazin kullanımı, ikisinde (%15,3) valproik asit, birinde (%7,6) azatioprin kullanımı gözlemlenmiştir. Hastaların ilaç kullanımı ile hastalarda gelişen komplikasyon arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunamamıştır.

Mutaz ve ark. (34) yaptığı çalışmada gen testi yapılmış 29 hastanın beşinde aile öyküsü pozitif saptanmıştır. CFTR, SPINK1 veya PRSS1 mutasyonları sırasıyla 14 (%48), sekiz (%27) ve yedi (%24) hastada görülmüştür. Chandak ve ark. (128)'nin yaptığı çalışmada KP hastalarının büyük çoğunluğunda (%73) SPINK1 geninde N34S mutasyonu gözlemlendi. Midha ve ark. (129) yaptığı çalışmada SPINK1 N34S mutasyonu idiyopatik KP'li hastaların %42'sinde ve alkolik KP'li hastaların %17'sinde mevcuttu. CFTR geninde idiyopatik KP'li dokuz hastada mutasyon ve 41 hastada polimorfizm vardı. Çalışmamızda 15 hastadan genetik çalışılmış olup, üç hasta akut pankreatit grubunda, iki hasta akut tekrarlayan pankreatit grubunda, dokuz hasta ise kronik pankreatit grubunda yer almaktadır. Hastalarımız CFTR, SPINK1, PRSS1 gen mutasyonları tıbbi genetik tarafından klinik egzom panelleri ile tarandı. Bir hastada homozigot CFTR gen mutasyonu, iki hastada CFTR geninde başka bir patojenik varyant ile birleşik heterozigot mutasyon tespit edilmiştir. Bir hastada CFTR (OMIM:602421) geninde c.3154T>G p.(Phe1052Val) heterozigot, otozomal dominant kalıtım ile tekrarlayan pankreatit ile ilişkili tespit edilmiştir. Bir hastada SPINK1 geninde mutasyon saptanmıştır.

Otoimmün pankreatit (OP), sistemik bir fibroinflamatuvar bozukluğun pankreastaki tezahürüdür. OP nüks oranları yüksek olması nedeniyle özellikle kronik pankreatitli (KP) hastalarda immünoglobulin G4 (IgG4) düzeyleri bakılmalıdır (75). Kawa ve ark. (130) 51 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, sıradan kronik pankreatiti olan hastaların %7.4'ünde yüksek serum IgG4 konsantrasyonu buldular. Çalışmamızda toplamda 47 hastadan IgG4 düzeyi çalışılmış olup, kronik pankreatit grubunda IgG4 çalışılma oranı istatistiksel olarak akut pankreatit grubundan yüksek bulunmuştur. Bu hastalardan kronik pankreatit grubunda yer alan bir hastada (%2) IgG4 düzeyi: 342 mg/dl olarak tespit edilmiş olup, OP açısından anlamlı olabileceği düşünülmüştür. Hastada talasemi intermedia tanısı da mevcut olup, pediatri hematoloji takiplidir. Hastanemiz kaydında üç kez pankreatit atağı nedeniyle yatışı mevcut olup, servis yatışında çekilen batin MR'ı kronik pankreatit ile uyumlu bulunmuştur. Hastanın üç-dört haftaya bir eritrosit süspansiyonu ihtiyacı devam etmektedir. Hasta çocuk gastroenteroloji poliklinik takiplerine düzenli gelmemektedir. Otoimmün pankreatit, tedavi protokolü yönünden farklılık oluşturmaması, nadir görülmesi nedeniyle tanı ve takibi önemli olup, hastalarda IgG4 düzey taraması ile tanı için şüphelenilebilir.

Pankreas divisum, embriyogenezin erken evrelerinde ventral ve dorsal pankreas kanalları arasındaki füzyon eksikliğinden kaynaklanan doğuştan embriyolojik bir hastalıktır. Pankreas divisumlu hastaların yaklaşık %5'inde tekrarlayan akut pankreatit, kronik pankreatit veya kronik karın ağrısı görülür (64). Pankreas divisum genel popülasyonda yaygın olduğundan (%5–10'a kadar), pankreatit riskini artırmak için CFTR mutasyonları gibi ek faktörlere ihtiyaç vardır (131). Kumar ve ark. (122) tarafından yapılan ATP ve KP nedenlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada pankreatikobiliyer nedenler (safra taşı, konjenital anomaliler gibi) (yaklaşık %20) görülmektedir. Lin ve ark. (132) yaptığı çalışmada ATP-KP'li hastalarda risk faktörleri değerlendirildiğinde pankreatik divisum %13-22, koledok kisti %1-3, pankreatikobiliyer birleşme anomalisi %4-5, safra taşı %4-6 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda üç hastada (%4) safra taşı öyküsü, üç hastada (%4) pankreas divisum saptanmıştır. Pankreas divisum tanılı hastalar kronik pankreatit grubunda incelenmiştir. Pankreas divisumun pankreatit ataklarının tekrarlamasında ve kronikleşmesinde etiyolojide yer aldığı ve tedavi edilebilir bir neden olduğu için pankreatit tanısı ile gelen hastalarda PD açısından MRKP ile anomali taraması yapılabilir.

Serum amilaz ve lipazdaki yükselmeler (>3 kat ve üstü yükselmeler) pankreatit tanısının en yaygın biyokimyasal belirleyicileridir. Pediatrik çalışmalarda, pankreatit teşhisinde amilaz testinin duyarlılığı %50 ile %85 arasında değişmektedir (32). Yeung ve ark. (133) yaptığı çalışmada amilaz değerindeki yükseklik %85, lipaz değerindeki yükseklik %88 olarak tespit edilmiştir. S'anchez-Ram'irez ve ark. (32) yaptığı çalışmada amilaz değerindeki yükseklik %86, lipaz değerindeki yükseklik %87 olarak bulunmuştur. Werlin ve ark. (134) yaptığı çalışmada amilaz değerindeki yükseklik %83, lipaz değerindeki yükseklik %82 olarak saptanmıştır. Synn ve ark. (125) yaptığı çalışmada %25 amilazda yükseklik, %100 lipazda yükseklik tespit edilmiştir. Çalışmamızda da %83 amilaz yüksekliği, %86 lipaz yüksekliği tespit edildi. Amilaz ve lipaz değerleri gruplarda istatistiksel olarak farklı dağılım göstermektedir. Kronik pankreatit grubunun amilaz ve lipaz değerleri istatistiksel olarak akut pankreatit grubundan yüksektir. Kronik pankreatit grubunda medyan olarak değerleri amilaz için 1416,75 IU/L, lipaz için 1655,50 IU/L olarak bulunmuştur. Bu değerlerin iki hastadaki çok yüksek amilaz ve lipaz sonuçlarından kaynaklandığı düşünülmekte olup, literatürde akut pankreatit grubunda amilaz ve lipaz yüksekliği daha çok göze çarpmaktadır.

Lökositoz, hiperglisemi, hipokalsemi, karaciğer fonksiyon testlerinde artış akut pankreatitli hastalarda görülebilen diğer laboratuvar değişkenleridir. Lökositoz ve CRP yüksekliği hastalığın prognozunu öngörmede değerli bir laboratuvar bulgusudur (21). CRP seviyeleri üçüncü veya dördüncü günde pik yapar ve semptomların başlangıcından 48 saat sonra yapıldığında 150 mg/L değerleri artık AP şiddetinin kanıtlanmış bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (135). Wilson ve ark. (136) yaptığı çalışmada 210 mg/L'lik pik CRP seviyeleri, %83-84 duyarlılık ve %74-85 özgüllük ile şiddetli AP'yi daha hafif formdan ayırt edebildiği gösterilmiştir. Çalışmamızda da %4 hastada (üç hasta) tanı anında CRP değeri >150 olup, hastalar akut pankreatit grubunda, ağır formda seyretmiştir. Çalışmamızda 24 hastada (%32) lökositoz saptanmış olup hastaların hastane kalış süreleri karşılaştırıldığında, lökositoz saptanmayan hastalarla benzer istatistiksel veriler bulunmuştur ($p=0,065$).

Tanı için tercih edilen ilk görüntüleme yöntemi ultrasonografi olmaya devam etmektedir (28). Tanının şüpheli olması durumunda BT ve diğer görüntüleme bulguları kullanılabilir. USG, bilgisayarlı tomografiye (BT, %90) kıyasla daha düşük bir

duyarlılık (%70) nedeniyle kullanışlılığı sınırlıdır. Çocuklarda BT taramalarının en büyük sınırlaması radyasyona maruz kalmadır, bu nedenle manyetik rezonans kolanjiyo pankreatografi (MRKP) mümkün olduğunda bir alternatiftir (137). Park ve ark.(30) yaptığı çalışmada USG, BT taramasının neredeyse iki katı oranında (79.4'e karşı %41.9; $P < 0.05$) en sık gerçekleştirilen test olarak saptanmış, USG'de en sık görülen bulgular taş veya çamur (53 vaka, %29.7) ve pankreas parankim değişiklikler olarak saptanmıştır. Silverstein ve ark. (138) yaptığı 102 kişilik bir çalışmada tüm hastalarda (%100) BT çekilmiş, 94 hastada(%92) USG ile tarama gösterilmiştir. Siegel ve ark. (139) yaptığı çalışmada şüpheli AP vakalarında çocukların %84 ünde USG kullanılmış, AP'ye işaret eden sonografik değişiklikler, pediatrik hastaların yaklaşık yarısında tespit edilmiştir. Park ve ark.(30) yaptığı çalışmada BT'de en sık görülen bulgular pankreas parankim değişiklikleri (46 olgu, %51) ve peripankreatik sıvı (36 olgu, %39.5) olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak en sık görüntüleme yöntemi USG (%97,3), sonra BT/MR (%67,6)'dır. USG yapılan hastaların 63'ünde (%87,5) pankreasta patoloji saptanmıştır. Pankreasta patoloji saptanan hastaların 34'ünde (%47,2) parankimde heterojenite mevcuttur. Çalışmamızda BT/MR çekilen hastaların 45'inde (%90,0) pankreasta patoloji mevcuttur. Pankreasta patoloji saptanan 45 hastanın 32'sinde (%64,0) parankimde heterojenite, kalınlaşma saptanmıştır. BT'de Balthazar skorlaması 35 (%47,3) hastada yapılmıştır. Balthazar skorlaması yapılan 35 hastadan 15'i (42,9) orta skora sahiptir. MRKP, şüpheli pankreas duktal sızıntısı veya yaralanması veya şüpheli safra yolu anormallikleri için önerilir (4). Çalışmamızda 43 hastada MRKP çekilmiş olup, MRKP normal olan hasta sayısı 18 (%24,3), pankreasta ödem/heterojenite/peripankreatik sıvı olan hasta sayısı 12'dir (%16,2). MRKP'de pankreas divisium üç (%4,1) hastada mevcuttur.

Akut pankreatitte komplikasyonlar erken ve geç başlangıçlı olarak ikiye ayrılabilir. Erken başlangıçlı komplikasyonlar öncelikle çoklu organ disfonksiyonu veya şoku içerir, geç başlangıçlı komplikasyonlar esas olarak pankreas nekrozu ve psödokist oluşumudur (84). Lowe ve ark. (140) yaptığı çalışmada çoklu organ yetmezliği ve pankreas nekrozu insidansının %10'un altında olduğunu, psödokistlerin insidansının ise % 10-38 arasında değiştiğini saptamıştır. Nydegger ve ark. (119) yaptığı çalışmada çocukların %6'sından daha azında çoklu organ disfonksiyonu veya pankreas nekrozu geliştiği saptanmıştır. Poddar ve ark. (107) yaptığı çalışmada 110 şiddetli pankreatit

vakasının tümünde lokal komplikasyonlar kaydedildi ve bunlar 45'inde (%41) akut sıvı toplanması, 60'ında (%54.5) psödokist saptanmıştır. S'anchez-Ram'irez ve ark.(32) yaptığı çalışmada on bir hastada (%20) enfeksiyöz komplikasyonlar (sepsis, kateter enfeksiyonu, otitis media ve pnömoni) ve yirmi bir hastada (%38.2) hipokalsemi, hiperkalsemi, hipoglisemi veya hiperglisemi gibi metabolik komplikasyonlar, dokuz hastada (%16.4) psödokist saptanmıştır. Çalışmamızda komplikasyon gelişen hasta sayısı 22'dir (%29,7). Komplikasyon gelişen hastaların 13'ünde (%59) psödokist, altısında (%27,2) nekroz, altısında (%27,2) plevral efüzyon, beşinde (%22,7) hiperglisemi, dördünde (%18,1) hipovolemik şok ve üçünde (%13,6) venöz tromboz gelişmiştir. Komplikasyon gelişen hastaların 8'i çoklu komplikasyona sahip olup, yapılan balthazar skorunda orta ve ağır grupta yer almıştır. Balthazar skoru yüksekliği ile komplikasyon gelişimi öngörülebilir.

Kandula ve ark. (46) yaptığı çalışmada rapor edilen hastanede kalış süresini bebekler/küçük çocuklardan oluşan grupta 19,5 gün, büyük çocuklarda ve hafif akut pankreatitli olgularda medyan dört gün olarak saptamışlardır. Çalışmamızda hastaların ortalama hastane yatış süresi $14,11 \pm 14,58$ gün, medyan yedi gün olarak bulunmuştur.

Akut pankreatit tedavisi öncelikle destekleyicidir ve ekzokrin pankreas sekresyonunu sınırlamayı, akut ve uzun vadeli komplikasyonları izlemeyi amaçlar. Kronik pankreatitli olanlarda etyoloji araştırıldıktan sonra tedavide yeterli analjezi sağlanması; ekzokrin pankreas yetmezliği ve diyabetes mellitusun izlenmesi ve tedavisine vurgu yaparak uygun uzun vadeli takibin sağlanması; inatçı akut/nüks eden ve yerleşik kronik pankreatiti olan hastalarda nazo-jejunal beslenme tüpü yoluyla enteral beslenmenin başlaması, antioksidanlar; pankreatik enzim desteği; (iv) oktreotid (OCT) ve pankreas proteaz inhibitörleri; antibiyotikler ve cerrahi uygulanmaktadır (45). Paul E Marik ve ark. (141) yaptığı 263 katılımcıyla yapılan çalışmada yalnızca enteral beslenme ile tedavi edilen hastalardaki sonuçları, yalnızca parenteral beslenme alan hastalarla karşılaştırmış ve enteral beslenme, daha düşük enfeksiyon insidansı, pankreatiti iyileştirmek için cerrahi müdahalelerin azalması ve hastanede kalış süresinin azalması olarak saptamıştır. Villatoro E ve ark. (99) yaptığı çalışmada 10-14 günlük profilaktik iv antibiyotik tedavisinin, BT'de kanıtlanmış pankreas nekrozu olan şiddetli akut pankreatitli hastalarda süperenfeksiyonu ve mortaliteyi azalttığına dair güçlü kanıtlar

saptamıştır. Wilder-Smith ve ark. (142) yaptığı çalışmada tramadol, gastrointestinal yan etkisi daha az olması ve daha mükemmel bir analjezik olması nedeniyle morfine tercih edilebileceğini saptamıştır. Poddar ve ark. (107) yaptığı çalışmada psödokist gelişen olguların yarısına radyolojik müdahale (perkütan drenaj), 13 olguya (%32,5) endoskopik kistogastrotomi uyguladığı saptanmıştır. Makin ve ark. (143) psödokist saptanan 7 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada endoskopik kistogastrotominin faydalı olduğunu saptamıştır. Çalışmamızda tüm hastalara erken dönemde 2000-3000cc/m² den iv sıvı verildiği saptandı. Hastaların 69'unda (%93,2) proton pompa inhibitörü kullanılmıştır. Hastalarda karın ağrısı nedeniyle 54'ünde (%73,0) parasetamol analjezik, dokuzunda (%12,2) opioid analjezik ihtiyacı meydana geldi. Hastaların 33'ünde (%44,6) oral alımın olmaması nedeniyle TPN alımı mevcuttu. TPN alma süresi ortalama 7,66±7,84 gündür. Hastaların oral kapalılık süresi ortalama 6,41±7,33 gün olarak bulunmuştur. Hastaların 46'sında (%62,2) antibiyotik tedavisi, 10'unda (%13,5) ERKP, sekizinde psödokist nedeniyle (%10,8) girişimsel drenaj ve altısında (%8,1) kan şekeri yüksekliği, diyabetin kontrol altına alınamaması nedeniyle insülin tedavisi mevcuttur.

Saeed ve ark. (28) yaptığı çalışmada şiddetli AP'li 110 vakadan altısı (%5,5) çoklu organ disfonksiyonu nedeniyle yaşamını yitirdiği, hafif pankreatitli hiçbir olguda mortalitenin olmadığını belirtmişlerdir. Lautz ve ark. (62) yaptığı çalışmada hastane yatışları sırasında hayatını kaybeden 5 (%2,4) hastayı içeriyordu ve hiçbir ölüm doğrudan pankreatite bağlanamadı; hepsi altta yatan ciddi komorbiditelerle ilişkili olarak saptanmıştır. Çalışmamızda yoğun bakım yatış ihtiyacı olan hasta sayısı 11 (%14,9) idi. Yoğun bakımda yatan hastaların ortalama yatış süresi 8,15±9,10 gün idi. Çalışmamızda altta yatan hastalık (ALL-AML) ve pankreatit tanıları ile exitus olan hasta sayısı iki idi (%2,7).

Sonuç olarak, pankreatit her yaşta tanı alabileceği gibi başvuru şikayetleri yaş grubuna göre değişmektedir. Karın ağrısı ile başvuran bir hastada pankreatit tanısının akla gelip klinikten şüphelenilmesi tanı için ilk önceliklidir. Etiyolojileri genellikle idiyopatik ve biliyer nedenlere bağlanılsa da akut-akut tekrarlayan-kronik pankreatit için yaş gruplarına göre de değişen nedenler yer almaktadır. Ayrıntılı anamnez, başvuru anında bakılan laboratuvar bulguları ve hastalara yapılan radyolojik görüntülemeler tanı ve

prognoz açısından yol göstericidir. Hastalarda altta yatan sistemik hastalık öyküsü, L-asparaginaz, valproik asit ya da immunmodölatör gibi ilaç kullanım öyküsü olan çocuklarda klinik ve laboratuvar değişikliklerde mutlaka akut pankreatitin akla getirilmesi gerekir. ATP ve KP hastalarının hastane yatış, ilaç kullanımları nedeniyle akut dönemde tanı konulması ve rekürren atakların önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Çalışmamız tek merkezli ve az sayıda hasta ile yapılmıştır. Covid-19 salgını nedeniyle hastaların takiplerine düzenli gelemediği gözlenmiştir. Daha kapsamlı çalışmaların literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.



6. SONUÇLAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinde 2010-2020 yılları arasında tanı alan akut pankreatit, akut tekrarlayan pankreatit ve kronik pankreatit ile izlenen hastaların, demografik özellikleri, başvuru şikayetlerini, laboratuvar tetkiklerini, görüntüleme yöntemlerini, hastalık şiddeti, prognozu, tedavi durumlarını, hastane yatış sürelerini ve yoğun bakım ihtiyacını inceleyen retrospektif çalışmamızın sonuçları şu şekildedir;

- 1- Çalışmamızda 38 (%51,4) kız ve 36 (%48,6) erkek olmak üzere toplam 74 hasta yer almıştır. INSPPIRE tarafından tanımlanan kriterlere göre hastaların 46'sı(%62) akut pankreatit, 6'sı(%8) akut tekrarlayan pankreatit, 22'si(%29,7) kronik pankreatit grubunda yer almaktadır. Hastaların dosyalarına pankreatit tanıları kategorize edilerek not edilmesi takip ve tedaviyi kolaylaştıracaktır.
- 2- Hastaların şikayet başlangıç yaşı 0,25-17,0 yıl aralığında olup ortalama şikayet başlama yaşı $10,2 \pm 4,1$ yıldır. En sık başvuru nedenleri karın ağrısı ve bulantı olarak tespit edilmiştir.
- 3- Erkeklerde kızlara göre daha çok pankreatite bağlı komplikasyon gelişmiştir ($p < 0,05$).
- 4- Çalışmamızda akut pankreatitli 46 hastanın etiyolojisinde; en sık idiyopatik nedenler 26 hasta (%56), akut tekrarlayan pankreatit etiyolojisinde; en sık dört

hastada (%66) biliyer nedenler, kronik pankreatit etyolojisinde; en sık 12 hastada (%54,5) biliyer nedenler tespit edildi.

- 5- İlaça bağlı pankreatit en sık L-asparaginaz(%53,8) kullanımı ile, daha sonra mesalazin, valproik asit, azatioprin kullanımı ile gözlenmiştir.
- 6- Çalışmamızda 15 hastadan genetik çalışılmış olup bir hastada homozigot CFTR gen mutasyonu, iki hastada CFTR geninde başka bir patojenik varyant ile birleşik heterozigot mutasyon tespit edilmiştir. Bir hastada CFTR (OMIM:602421) geninde c.3154T>G p.(Phe1052Val) heterozigot, otozomal dominant kalıtım ile tekrarlanan pankreatit ile ilişkili tespit edilmiştir. Bir hastada SPINK1 geninde mutasyon saptanmıştır
- 7- Pankreas divisum, tekrarlayan pankreatit etyolojisinde önemli yer almakta olup, çalışmamızda kronik pankreatit grubunda incelenen üç hastada (%4) pankreas divisum saptanmıştır.
- 8- Çalışmamızda da %83 amilaz yüksekliği, %86 lipaz yüksekliği tespit edildi. Üç hastada (%4) tanı anında CRP değeri >150 olup, hastalar akut pankreatit grubunda, ağır formda seyretmiştir.
- 9- Pankreatit ön tanısı ile incelenen hastalarda tanı için görüntüleme yöntemi olarak en sık USG (%97,3), daha sonra BT/MR (%67,6) kullanılmıştır. USG yapılan hastaların 63'ünde (%87,5) pankreasta patoloji saptanmıştır. BT/MR çekilen hastaların 45'inde (%90,0) pankreasta patoloji mevcuttur.
- 10- Çalışmamızda komplikasyon gelişen hasta sayısı 22'dir (%29,7). Komplikasyon gelişen hastaların 13'ünde (%59) psödokist, altısında (%27,2) nekroz, altısında (%27,2) plevral efüzyon, beşinde (%22,7) hiperglisemi, dördünde (%18,1) hipovolemik şok ve üçünde (%13,6) venöz tromboz gelişmiştir.
- 11- Çalışmamızda hastaların ortalama hastane yatış süresi $14,11 \pm 14,58$ gün, medyan yedi gün olarak bulunmuştur. Hastaların 33'ünde (%44,6) oral alımın olmaması nedeniyle TPN alımı mevcuttu. TPN alma süresi ortalama $7,66 \pm 7,84$ gündür.
- 12- Hastalarda karın ağrısı nedeniyle 54'ünde (%73,0) parasetamol analjezik, dokuzunda (%12,2) opioid analjezik kullanım ihtiyacı oldu.

- 13- Tedavide hastaların 46'sında (%62,2) antibiyotik tedavisi, 10'unda (%13,5) ERCP, sekizinde psödokist nedeniyle (%10,8) girişimsel drenaj ve altısında (%8,1) kan şekeri kontrolü için insülin verilmişti.
- 14- Çalışmamızda yoğun bakım yatış ihtiyacı olan hastalar daha çok balthazar skoruna göre orta ve ağır grupta yer alan 11(%14,9) hastaidi. Yoğun bakımda yatan hastaların ortalama yatış süresi $8,15 \pm 9,10$ gün idi.
- 15- Çalışmamızda altta yatan hastalık (ALL-AML) ve pankreatit tanıları ile ex olan hasta sayısı iki idi (%2,7).



7. KAYNAKLAR

1. Xiao F. Severe acute pancreatitis. *Chinese J Emerg Med*. 2016;25(10):1348–50.
2. Benifla M, Weizman Z. Acute pancreatitis in childhood: Analysis of literature data. *J Clin Gastroenterol*. 2003;37(2):169–72.
3. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(3):261–5.
4. Párnitzky A, Abu-El-Haija M, Husain S, et al. EPC/HPSG evidence-based guidelines for the management of pediatric pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. 2018;18(2):146–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.01.001>
5. Bellin MD, Beilman GJ, Sutherland DE, et al. How Durable Is Total Pancreatectomy and Intraportal Islet Cell Transplantation for Treatment of Chronic Pancreatitis? *J Am Coll Surg* [Internet]. 2019;228(4):329–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.019>
6. Maccioni F, Martinelli M, Alansari N, et al. Magnetic resonance cholangiography: Past, present and future: A review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010;14(8):721–5.
7. Suzuki M, Minowa K, Isayama H, et al. Acute recurrent and chronic pancreatitis in children. Vol. 63, *Pediatrics International*. 2021. 137–149 p.

8. Restrepo R, Hagerott HE, Kulkarni S, et al. Acute pancreatitis in pediatric patients: Demographics, etiology, and diagnostic imaging. *Am J Roentgenol*. 2016;206(3):632–44.
9. Ueckert DN. A historical perspective. *Brush Manag Past, Present Futur*. 2004;38(4):99–120.
10. Tando Y, Yanagimachi M, Matsushashi Y, et al. A brief outline of the history of the pancreatic anatomy. *Dig Surg*. 2010;27(2):84–6.
11. Srinath AI, Lowe ME. Pediatric pancreatitis. *Pediatr Rev*. 2013;34(2):79–90.
12. Leung PS. Overview of the pancreas. *Adv Exp Med Biol*. 2010;690:3–12.
13. Henry BM, Skinningsrud B, Saganiak K, et al. Development of the human pancreas and its vasculature — An integrated review covering anatomical, embryological, histological, and molecular aspects. *Ann Anat*. 2019;221:115–24.
14. White JJ, Roberts ZN, Gest TR, et al. Pancreas divisum: A common developmental variant that deserves attention in preclinical medical education. *Clin Anat*. 2014;27(7):1038–45.
15. Skandalakis LJ, Rowe JS, Gray SW, et al. Surgical embryology and anatomy of the pancreas. *Surg Clin North Am*. 1993;73(4):661–97.
16. Collins JM, Silva AC, Hayman LA. Arterial anatomy of the pancreas: Part 2. axial. *J Comput Assist Tomogr*. 2010;34(5):795–8.
17. Gutta A, Fogel E, Sherman S. Identification and management of pancreas divisum. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;13(11):1089–105. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1685871>
18. Taylor CJ, Chen K, Horvath K, et al. ESPGHAN and NASPGHAN Report on the Assessment of Exocrine Pancreatic Function and Pancreatitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(1):144–53.
19. Zhou Q, Melton DA. Pancreas regeneration. *Nature*. 2018;557(7705):351–8.
20. Sarles H. Definitions and classifications of pancreatitis. *Pancreas*. 1991;6(4):470–4.

21. Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(3):262–70.
22. Della Corte C, Faraci S, Majo F, et al. Pancreatic disorders in children: New clues on the horizon. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2018;50(9):886–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.06.016>
23. Uc A, Husain SZ. Pancreatitis in Children. *Gastroenterology* [Internet]. 2019;156(7):1969–78. Available from: [tps://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.043](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.043)
24. Wang GJ, Gao CF, Wei D, et al. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2009;15(12):1427–30.
25. Abdulla A, Awla D, Thorlacius H, et al. Role of neutrophils in the activation of trypsinogen in severe acute pancreatitis. *J Leukoc Biol.* 2011;90(5):975–82.
26. Morinville VD, Barmada MM, Lowe ME. Increasing Incidence of Acute Pancreatitis at an American Pediatric Tertiary Care Center. *Pancreas.* 2010;39(1):5–8.
27. Abu-El-Haija M, Lin TK, Nathan JD. Management of acute pancreatitis in children. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(5):592–7.
28. Saeed SA. Acute pancreatitis in children: Updates in epidemiology, diagnosis and management. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2020;50(8):1–6.
29. Abu-El-Haija M, Kumar S, Quiros JA, et al. Management of acute pancreatitis in the pediatric population: A clinical report from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(1):159–76.
30. Park AJ, Latif SU, Ahmad MU, et al. A comparison of presentation and management trends in acute pancreatitis between infants/toddlers and older children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(2):167–70.
31. Berney T, Belli D, Bugmann P, et al. Influence of severe underlying pathology and hypovolemic shock on the development of acute pancreatitis in children. *J Pediatr Surg.* 1996;31(9):1256–61.

32. Sánchez-Ramírez CA, Larrosa-Haro A, Flores-Martínez S, et al. Acute and recurrent pancreatitis in children: Etiological factors. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2007;96(4):534–7.
33. Lopez MJ. The changing incidence of acute pancreatitis in children: A single-institution perspective. *J Pediatr*. 2002;140(5):622–4.
34. Sultan M, Werlin S, Venkatasubramani N. Genetic prevalence and characteristics in children with recurrent pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(5):645–50.
35. Behrman SW, Fowler ES. Pathophysiology of Chronic Pancreatitis. *Surg Clin North Am*. 2007;87(6):1309–24.
36. Büchler MW, Martignoni ME, Friess H, et al. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:1–8.
37. Sellers ZM, MacIsaac D, Yu H, et al. Nationwide Trends in Acute and Chronic Pancreatitis Among Privately Insured Children and Non-Elderly Adults in the United States, 2007–2014. *Gastroenterology* [Internet]. 2018;155(2):469-478.e1. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.013>
38. Schwarzenberg SJ, Bellin M, Husain SZ, et al. Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden. *J Pediatr* [Internet]. 2015;166(4):890-896.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.11.019>
39. Schwarzenberg SJ, Uc A, Zimmerman B, et al. Chronic Pancreatitis: Pediatric and Adult Cohorts Show Similarities in Disease Progress Despite Different Risk Factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(4):566–73.
40. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. 2017;17(5):720–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2017.07.006>

41. Liu QY, Gugig R, Troendle DM, et al. The Roles of Endoscopic Ultrasound and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Evaluation and Treatment of Chronic Pancreatitis in Children: A Position Paper From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nut. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(5):681–93.
42. Palermo TM, Murray C, Aalfs H, et al. Web-based cognitive-behavioral intervention for pain in pediatric acute recurrent and chronic pancreatitis: Protocol of a multicenter randomized controlled trial from the study of chronic pancreatitis, diabetes and pancreatic cancer (CPDPC). *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2020;88(August 2019):105898. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cct.2019.105898>
43. Park A, Latif SU, Shah AU, et al. Changing referral trends of acute pancreatitis in children: A 12-year single-center analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(3):316–22.
44. Shukla-Udawatta M, Madani S, Kamat D. An update on pediatric pancreatitis. *Pediatr Ann.* 2017;46(5):e207–11.
45. Nydegger A, Couper RTL, Oliver MR. Childhood pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(3):499–509.
46. Kandula L, Lowe ME. Etiology and Outcome of Acute Pancreatitis in Infants and Toddlers. *J Pediatr.* 2008;152(1).
47. Ros E, Navarro S, Bru C, et al. Occult microlithiasis in “idiopathic” acute pancreatitis: Prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology.* 1991;101(6):1701–9.
48. Cofini M, Quadrozzi F, Favoriti P, et al. Valproic acid-induced acute pancreatitis in pediatric age: Case series and review of literature. *G di Chir.* 2015;36(4):158–60.
49. Wilson A, Jansen LE, Rose R V., et al. HLA-DQA1-HLA-DRB1 polymorphism is a major predictor of azathioprine-induced pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(5):615–20.

50. Eisses JF, Criscimanna A, Dionise ZR, et al. Valproic acid limits pancreatic recovery after pancreatitis by inhibiting histone deacetylases and preventing acinar redifferentiation programs. *Am J Pathol* [Internet]. 2015;185(12):3304–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.08.006>
51. Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *Br J Haematol*. 2012;159(1):18–27.
52. Treepongkaruna S, Thongpak N, Pakakasama S, et al. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(11):812–5.
53. Melchionda F, Oncology P, Spreafico F, et al. LETTER TO THE EDITOR A Novel WT1 Mutation in Familial Wilms Tumor. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;(February):1388–9.
54. Whitcomb DC. Genetic aspects of pancreatitis. *Annu Rev Med*. 2010;61:413–24.
55. Durno C, Corey M, Zielenski J, et al. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology*. 2002;123(6):1857–64.
56. Witt H, Beer S, Rosendahl J, et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2013;45(10):1216–20.
57. Husain SZ, Morinville V, Pohl J, et al. Toxic-metabolic risk factors in pediatric pancreatitis: Recommendations for diagnosis, management, and future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(4):609–17.
58. Bhoomagoud M, Jung T, Atladottir J, et al. Reducing Extracellular pH Sensitizes the Acinar Cell to Secretagogue-Induced Pancreatitis Responses in Rats. *Gastroenterology* [Internet]. 2009;137(3):1083–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.05.041>
59. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1996;13(4):356–71.
60. Srinath AI, Gupta N, Husain SZ. Probing the Association of Pancreatitis in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):465–75.

61. Helbling R, Lava SAG, Simonetti GD, et al. Gallbladder and pancreas in henoch-schonlein purpura: Review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(3):457–61.
62. Lautz TB, Chin AC, Radhakrishnan J. Acute pancreatitis in children: Spectrum of disease and predictors of severity. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2011;46(6):1144–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.03.044>
63. Chang YJ, Chao HC, Kong MS, et al. Acute pancreatitis in children. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2011;100(5):740–4.
64. Ferri V, Vicente E, Quijano Y, et al. Diagnosis and treatment of pancreas divisum: A literature review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* [Internet]. 2019;18(4):332–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2019.05.004>
65. Carnes ML, Romagnuolo J, Cotton PB. Miss rate of pancreas divisum by magnetic resonance cholangiopancreatography in clinical practice. *Pancreas.* 2008;37(2):151–3.
66. Baillie J. Pancreas divisum. *Clin Perspect Gastroenterol.* 2002;5(2):73–6.
67. Herszényi L, Szmola R, Tulassay Z. Clinical importance of pancreas divisum. *Orv Hetil.* 2011;152(44):1764–71.
68. Husain SZ, Srinath AI. What's unique about acute pancreatitis in children: Risk factors, diagnosis and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;14(6):366–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.13>
69. Chen JJ, Lee HC, Yeung CY, et al. Meta-analysis: The clinical features of the duodenal duplication cyst. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2010;45(8):1598–606. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.01.010>
70. Wen L, Javed TA, Yimlamai D, et al. Transient High Pressure in Pancreatic Ducts Promotes Inflammation and Alters Tight Junctions via Calcineurin Signaling in Mice. *Gastroenterology* [Internet]. 2018;155(4):1250-1263.e5. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.036>
71. McClean P, Harding M, Coward WA, et al. Measurement of fat digestion in early life using a stable isotope breath test. *Arch Dis Child.* 1993;69(3):366–70.

72. Banks PA, Freeman ML, Fass R, et al. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2379–400.
73. Andersen AM, Novovic S, Ersbøll AK, et al. Urinary trypsinogen-2 dipstick in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2010;39(1):26–30.
74. Chen YT, Chen CC, Wang SS, et al. Rapid urinary trypsinogen-2 test strip in the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2005;30(3):243–7.
75. Khandelwal A, Inoue D, Takahashi N. Autoimmune pancreatitis: an update. *Abdom Radiol*. 2020;45(5):1359–70.
76. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis: The Mayo Clinic Experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(8):1010–6.
77. Grobmyer SR, Brennan MF. Preventing denectomy for Lymphoplasmacytic Sclerosing Pancreatitis : Cost Effectiveness of IgG4 To the Editor : IgG4-Positive Plasma Cells Specifically Infiltrate Various Organs in Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas*. 2004;29(2):167–8.
78. Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, et al. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: An international multicenter survey. *Pancreas*. 2011;40(6):809–14.
79. Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, et al. Treating patients with autoimmune pancreatitis: Results from a long-term follow-up study. *Pancreatol*. 2005;5(2–3):234–40.
80. Harvey RT, Miller WT. Acute biliary disease: Initial CT and follow-up US versus initial US and follow-up CT. *Radiology*. 1999;213(3):831–6.
81. Ana Paola Campos Rocha, Khoschy Schawkat, Koenraad J. Mortele. Imaging guidelines for acute pancreatitis: when and when not to image. 2020; 338–1349.
82. Tiao MM, Chuang JH, Ko SF, et al. Pancreatitis in children: clinical analysis of 61 cases in southern Taiwan. *Chang Gung Med J*. 2002;25(3):162–8.
83. Afzal S, Kleinhenz J. Acute pancreatitis in children. *Pediatr Ann*. 2021;50(8):e330–5.

84. Balthazar EJ. Complications of acute pancreatitis clinical and CT evaluation. *Radiol Clin North Am.* 2002;40(6):1211–27.
85. Balthazar EJ, Ranson JHC, Naidich DP, et al. Acute pancreatitis: Prognostic value of CT. *Radiology.* 1985;156(3):767–72.
86. Lautz TB, Turkel G, Radhakrishnan J, et al. Utility of the computed tomography severity index (Balthazar score) in children with acute pancreatitis. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2012;47(6):1185–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.03.023>
87. Baillie J. AGA Institute Medical Position Statement on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2007;132(5):2019–21.
88. Tirkes T, Menias CO, Sandrasegaran K. MR Imaging Techniques for Pancreas. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2012;50(3):379–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2012.03.003>
89. Tipnis NA, Dua KS, Werlin SL. A retrospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(1):59–64.
90. Mosler P, Akisik F, Sandrasegaran K, et al. Accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of pancreas divisum. *Dig Dis Sci.* 2012;57(1):170–4.
91. Morinville VD, Lowe ME, Ahuja M, et al. Design and implementation of INSPPIRE. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(3):360–4.
92. Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, et al. Early Fluid Resuscitation Reduces Morbidity Among Patients With Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011;9(8):705–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2011.03.032>
93. Abu-El-Haija M, Wilhelm R, Heinzman C, et al. Early enteral nutrition in children with acute pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(3):453–6.

94. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's Solution Reduces Systemic Inflammation Compared With Saline in Patients With Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(8):710–7.
95. Thompson DR. Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: A review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1266–72.
96. Licup N, Baumrucker SJ. Methylnaltrexone: Treatment for opioid-induced constipation. *Am J Hosp Palliat Med*. 2011;28(1):59–61.
97. Ebbenhøj N, Friis J, Svendsen LB, et al. Indomethacin treatment of acute pancreatitis: A controlled double-blind trial. *Scand J Gastroenterol*. 1985;20(7):798–800.
98. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1983;28(2):97–102.
99. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(4).
100. Kargl S, Kienbauer M, Duba HC, et al. Therapeutic step-up strategy for management of hereditary pancreatitis in children. *J Pediatr Surg*. 2015;50(4):511–4.
101. Schmitt F, Le Henaff G, Piloquet H, et al. Hereditary pancreatitis in children: surgical implications with special regard to genetic background. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2009;44(11):2078–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.05.023>
102. Ashby K, Lo SK. The role of pancreatic stenting in obstructive ductal disorders other than pancreas divisum. *Gastrointest Endosc*. 1995;42(4):306–11.
103. Bottino R, Bertera S, Grupillo M, et al. Isolation of Human Islets for Autologous Islet Transplantation in Children and Adolescents with Chronic Pancreatitis. *J Transplant*. 2012;2012:1–8.

104. Chinnakotla S, Bellin MD, Schwarzenberg SJ, et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation in children for chronic pancreatitis: Indication, surgical techniques, postoperative management, and long-term outcomes. *Ann Surg.* 2014;260(1):56–64.
105. Hornung L, Szabo FK, Kalkwarf HJ, et al. Increased Burden of Pediatric Acute Pancreatitis on the Health Care System. *Pancreas.* 2017;46(9):1111–4.
106. Sathiyasekaran M, Biradar V, Ramaswamy G, et al. Pancreatitis in Children. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2016;83(12–13):1459–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-016-2115-1>
107. Poddar U, Yachha SK, Borkar V, et al. A report of 320 cases of childhood pancreatitis. *Pancreas.* 2017;46(1):110–5.
108. Uc A, Perito ER, Pohl JF, et al. International study group of pediatric pancreatitis: In search for a Cu RE cohort study: Design and rationale for INSPPIRE 2 from the consortium for the study of chronic pancreatitis, diabetes, and pancreatic cancer. *Pancreas.* 2018;47(10):1222–8.
109. Elashoff M, Matveyenko A V., Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with Glucagon-like peptide-1based therapies. *Gastroenterology* [Internet]. 2011;141(1):150–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.018>
110. Kolodziejczyk E, Wejnarska K, Dadalski M, et al. The nutritional status and factors contributing to malnutrition in children with chronic pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. 2014;14(4):275–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2014.04.030>
111. Abu-el-haija M, Barth B, Bellin MD. Factors Associated With Frequent Opioid use in Children with.
112. Balducci, Stefano, Sacchetti, et al. Physical Exercise as therapy for type II diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2014;32(30):13–23. Available from: <http://libweb.anglia.ac.uk/>

113. Rothenbacher D, Löw 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(6):697–704.
114. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;1(3):226–37. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30106-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30106-6)
115. Lowenfels AB, Eugene P, Elitsur Y, et al. 442 Reports. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(6):442–6.
116. Cruz-Santamaría DM. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2012;3(3):60.
117. Forbes A, Leung JWC, Cotton PB. Relapsing acute and chronic pancreatitis. *Arch Dis Child*. 1984;59(10):927–34.
118. Lowe ME WD. Acute and chronic pancreatitis. 4th ed. Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL SI, editor. 2004. 1584–97 p.
119. Nydegger A, Heine RG, Ranuh R, et al. Changing incidence of acute pancreatitis: 10-Year experience at the Royal Children’s Hospital, Melbourne. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(8):1313–6.
120. Hoß KF, Attenberger UI. Classification of pancreatitis. *Radiologe*. 2021;61(6):524–31.
121. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, et al. Chronic pancreatitis. *Lancet* [Internet]. 2011;377(9772):1184–97. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61852-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61852-1)
122. Kumar S, Ooi CY, Werlin S, et al. Risk factors associated with pediatric acute recurrent and chronic pancreatitis: Lessons from INSPPIRE. *JAMA Pediatr*. 2016;170(6):562–9.
123. Roberts-Thomson IC. Progression from acute to chronic pancreatitis. *JGH Open*. 2021;5(12):1321–2.

124. Stringer MD, Davison SM, McClean P, et al. Multidisciplinary management of surgical disorders of the pancreas in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(3):363–7.
125. Synn AY, Mulvihill SJ, Fonkalsrud EW. Surgical management of pancreatitis in childhood. *J Pediatr Surg.* 1987;22(7):628–32.
126. Abu-El-Haija M, Kumar S, Szabo F, et al. Classification of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: Clinical Report from the NASPGHAN Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(6):984–90.
127. Weizman Z, Durie PR. Acute pancreatitis in childhood. *J Pediatr.* 1988;113(1 PART 1):24–9.
128. Chandak GR, Idris MM, Reddy DN, et al. Absence of PRSS1 mutations and association of SPINK1 trypsin inhibitor mutations in hereditary and non-hereditary chronic pancreatitis. *Gut.* 2004;53(5):723–8.
129. Midha S, Khajuria R, Shastri S, et al. Idiopathic chronic pancreatitis in India: Phenotypic characterisation and strong genetic susceptibility due to SPINK1 and CFTR gene mutations. *Gut.* 2010;59(6):800–7.
130. Kawa S, Hamano H, Ozaki Y, et al. Long-Term Follow-Up of Autoimmune Pancreatitis: Characteristics of Chronic Disease and Recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2009;7(11 SUPPL.):S18–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2009.07.041>
131. Bülow R, Simon P, Thiel R, et al. Anatomic variants of the pancreatic duct and their clinical relevance: an MR-guided study in the general population. *Eur Radiol.* 2014;24(12):3142–9.
132. Lin TK, Abu-El-Haija M, Nathan JD, et al. Pancreas Divisum in Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Report from INSPPIRE. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(6):E232–8.
133. Yeung CY, Lee HC, Huang FY, et al. Pancreatitis in children - Experience with 43 cases. *Eur J Pediatr.* 1996;155(6):458–63.

134. Steven L. Werlin, Subra Kugathasan, Brenda Cowan Frautschy. Pancreatitis in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2021;68(6):1273–91.
135. Ignjatović S, Majkić-Singh N, Radenković D, et al. Diagnosis, assessment of severity and management of acute pancreatitis. *Jugosl Med Biohemija.* 2004;23(3):229–33.
136. Wilson C, Heads A, Shenkin A, et al. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1989;76(2):177–81.
137. Pant C, Deshpande A, Olyae M, et al. Epidemiology of acute pancreatitis in hospitalized children in the United States from 2000-2009. *PLoS One.* 2014;9(5):1–8.
138. Silverstein W. *Diagnostic Pancreatitis : Using Imaging of Acute and Sonography.* Pancreas. 1981;
139. Siegel MJ, Martin KW, Worthington JL. Normal and abnormal pancreas in children: US studies. *Radiology.* 1987;165(1):15–8.
140. Lowe ME, Greer JB. Pancreatitis in children and adolescents. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(2):128–35.
141. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral-nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br Med J.* 2004;328(7453):1407–10.
142. Wilder-Smith CH, Hill L, Oshir W, et al. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 1999;44(6):1107–16.
143. Makin E, Harrison PM, Patel S, et al. Pancreatic pseudocysts in children: Treatment by endoscopic cyst gastrostomy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(5):556–8.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Müfide DOĞRU'ya ait “**Çocukluk Çağı Pankreatitli Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi**” adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: .../.../2022

İmza

Başkan :

Üye :

Üye :