

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI PANKREATİT HASTALARININ TANI, TEDAVİ VE
KLİNİK İZLEM SONUÇLARI**

Dr. Emine Özlem BOSTANCI

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır

ANKARA

2019

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI PANKREATİT HASTALARININ TANI, TEDAVİ VE
KLİNİK İZLEM SONUÇLARI**

Dr. Emine Özlem BOSTANCI

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hülya DEMİR

ANKARA

2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm, bu çalışmada emeği geçen tez hocam sayın Prof. Dr. Hülya DEMİR'e, uzmanlık eğitimim boyunca çalışma şansı bulduğum, bilgi ve tecrübesi ile beni yönlendiren sayın hocalarım Prof. Dr. Hasan ÖZEN, Prof. Dr. Aysel YÜCE ve Prof. Dr. İnci Nur SALTİK TEMİZEL'e,

Başta, bana her durumda yol gösteren, her alanda bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT olmak üzere uzman olarak yetişmemde emeği olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki bütün hocalarıma,

Uzmanlık eğitimini beraber yaptığım, en zor zamanları bile iyi hatırlamamı sağlayan sevgili asistan arkadaşlarıma,

Bugüne gelmemde büyük emeği olan aileme, her zaman sevgi ve desteğini hissettiğim canım eşim Burak Çarıkçıoğlu'na teşekkür ederim.

Dr. Emine Özlem BOSTANCI

ÖZET

BOSTANCI E.Ö, Çocukluk Çağı Pankreatit Hastalarının Tanı, Tedavi ve Klinik İzlem Sonuçları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019.

Pankreas hastalıklarının fizyopatogenezinin anlaşılması, tanısal yöntemler konusunda kaydedilen gelişmeler ve hekimlerin artmış farkındalığına bağlı son yıllarda pankreatit tanısı alan hasta sayısı giderek artmaktadır. Akut pankreatit (AP) vakaları genellikle komplikasyon gelişmeden düzelerken, bazı AP vakalarında tekrarlayan pankreatit atakları (akut rekürren pankreatit-ARP) görülüp, kronik pankreatit (KP) gelişimine neden olabilmektedir.

Bu çalışmada 01.01.2016 ile 01.09.2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji-Hepatoloji ve Beslenme, Çocuk Cerrahisi, Çocuk Acil Polikliniği'ne başvuran ya da Genel Pediatri Servisi'nde takip edilen AP, ARP, KP tanılı hastaların retrospektif olarak demografik, etiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin, klinik izlem sonuçlarının ve prognozunun belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya pankreatit tanısı alan 33'ü (%63,5) kız, 19'u (%36,5) erkek 52 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %44,3'ü AP, %38,4'ü ARP, %17,3'ü KP'dir. Hastaların tanı yaşları 1-17 yıl (ort. 9,1±4,9 yıl) arasında değişmektedir.

Pankreatit türüne göre etiyolojik nedenler gruplandırılmıştır. AP'li hastalarda %30 sıklıkta ilaç kullanımı pankreatit atağından sorumlu bulunmuştur. ARP'li hastalarda en sık neden pankreatikobiliyer sistem anomalisi (pankreatik divisum, pankreatikobiliyer birleşim anomalisi) (%45), KP'nin en sık nedeni genetik mutasyonlar (%44) olarak saptanmıştır.

Hastaların en sık başvuru şikayeleri karın ağrısı (%94) ve bulantı/kusma (%67) olarak saptanmıştır. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 1-5 yaş grubunda bulantı/kusma, ishal ve ateş şikayeti 6-17 yaş grubu ile karşılaştırıldığında artmış sıklıkta görülürken, istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Tanı anındaki laboratuvar bulgularına bakıldığında ortalama serum amilaz değeri $656\pm663,2$ U/L (136-2953 U/L), serum pankreatik amilaz değeri $524,2\pm559,8$ U/L (83-2764 U/L), serum lipaz değeri $1182\pm1447,3$ U/L (83-4932 U/L) olarak saptanmıştır. Ortalama C-reaktif protein (CRP) değeri $3,24 \pm 6,64$ mg/dL olup, 33 (% 63,5) hastada yüksek saptanmıştır. CRP yüksekliği olan hastaların hastanede kalış sürelerinin CRP değeri normal olan hastalara göre daha uzun olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,01$). Komplikasyon gelişen hastaların CRP değerleri komplikasyon gelişmeyenlere göre daha yüksek olup, istatistiksel anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). Genetik tetkikler değerlendirildiğinde 10 (%20) hastaya genetik mutasyon analizi yapıp KP'li dört hastada KFTR mutasyonu, ARP'li bir hastada SPINK-1 mutasyonu saptandığı görülmüştür. Radyolojik tetkikler değerlendirildiğinde hastaların %94'ünün ultrasonografi (US), %36,5'inin bilgisayarlı tomografi (BT), %82,6'sının manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRKP), %30,7'sinin endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERKP) ile tetkik edildiği görülmüştür. MRKP ve ERKP yapılma sıklığı ARP'li hastalarda AP'li hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Pankreatit atağı sırasında en sık kullanılan ağrı kesici parasetamol olup, opioid kullanım sıklığı tüm hastalarda %9,6 olarak saptanmıştır. Antibiyotik verilme sıklığına bakıldığında tüm hastaların %61,5'inin tekli ya da çoklu, %42'sinin çoklu antibiyotik

tedavi aldığı görülmüştür. En sık kullanılan antibiyotikler sulperazon (%62), amikasin (%51,4), ornidazol (%28,8) olarak saptanmıştır. Pankreatit atağı sırasında verilen idame mayi miktarına bakıldığında hastaların %54'üne 2000 cc/m²/gün ve üzeri hacimde mayi verildiği görülmüştür. 1500 cc/m²/gün mayi alanlar ve 2000 cc/m²/gün ve üzeri mayi alan hastalar hastanede kalış, amilaz ve lipaz değerinin normal seviyeye gelme süreleri ile komplikasyon gelişme riski açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Enteral nutrisyon (EN) verilmeyen izlem süresi tüm hastalar için ortalama yedi gün (1-30 gün) olarak bulunmuştur. EN'ye 72. saatten sonra başlanan hastaların hastanede kalış süresi EN 72. saatten önce başlanan hastalara göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (p=0,01).

Pankreatit hastaları her yaş grubunda tanı almakta ve başvuru şikayetleri yaş grubuna göre değişiklik gösterebilmektedir. Başvuru anında bakılan laboratuvar bulguları ve radyolojik görüntülemeler pankreatit ayırıcı tanısında ve hastalığın prognozu konusunda ipucu vermektedir. ARP ve KP hastalarının hastalık yükü nedeniyle akut dönemde tanı konulması ve rekürren atakların önlenmesi önem taşımaktadır. Hastaların tedavisi konusunda standart yaklaşım oluşturulması prognozu iyileştirici etkide bulunacaktır.

Anahtar kelimeler: pankreatit, çocukluk çağı, akut, akut rekürren, kronik, etiyoloji, prognoz, laboratuvar

ABSTRACT

BOSTANCI E.O, Diagnosis, Treatment and Clinical Follow-Up of Childhood Pancreatitis Cases. Department of Pediatrics, Master Thesis, Ankara, 2019

The number of patients diagnosed with pancreatitis has been increasing in recent years due to the understanding of the physiopathogenesis of pancreatic diseases, developments in diagnostic methods and the increased awareness of physicians. Acute pancreatitis (AP) cases usually resolve without complications but in some AP cases, recurrent pancreatitis episodes (acute recurrent pancreatitis-ARP) are seen and may cause chronic pancreatitis (CP).

In this retrospective study, we aimed to identify the demographic, etiologic, clinical and laboratory features, clinical follow-up results and prognosis of patients with AP, ARP and KP who were admitted to Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital, Pediatric Gastroenterology-Hepatology and Nutrition, Pediatric Surgery and Pediatric Emergency Clinics between 01.01.2016 and 01.09.2018 or who were diagnosed with pancreatitis while being followed at the General Pediatric Services. 52 patients (33 female (63,5%) and 19 male (36,5%)) were included in the study. 44.3% of the patients included in the study were AP, 38.4% were ARP and 17.3% were CP. The age at diagnosis varied between 1-17 years (mean 9.1 ± 4.9 years).

Etiological causes were grouped according to the type of pancreatitis. In 30% of the patients with AP, drug use was found to cause pancreatitis attack. The most common cause of ARP was pancreaticobiliary system anomaly (pancreatic divisum, pancreaticobiliary junction anomaly) (45%) and the most common cause of CP was genetic mutations (44%).

The most common complaint was abdominal pain (94%) and nausea/vomiting (67%). When evaluated according to age groups, the rate of nausea/vomiting, diarrhea and fever in the 1-5 year old age group was higher compared to the 6-17 age group, while there was no significant difference ($p > 0.05$).

According to the laboratory findings, mean amylase level $656 \pm 663,2$ U/L (136-2953 U/L), mean pancreatic amylase level $524,2 \pm 559,8$ U/L (83-2764 U/L), mean lipase level $1182 \pm 1447,3$ U/L (83-4932 U/L) were found to be. The mean value of C-reactive protein (CRP) was $3,24 \pm 6,64$ mg/dL and high in 33(63,5%) patients. It was found statistically significant that patients with CRP had longer hospital stay than those with normal CRP values ($p = 0.01$). The CRP values of the patients who developed complications were higher than those without complications and no significant difference was found ($p > 0.05$). Genetic tests were evaluated, genetic mutation analysis was performed in 10 (20%) patients. CFTR mutation was detected in four patients with CP and SPINK-1 mutation was detected in one patient with ARP. When radiological tests were evaluated, it was observed that 94% of the patients were examined with ultrasonography (US), 36.5% with computed tomography (CT), 82.6% with magnetic rezonance cholangiopancreatography (MRCP) and 30.7% with endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). The frequency of MRCP and ERCP was found to be significantly higher in patients with ARP than in AP patients ($p < 0.05$).

Paracetamol was the most commonly used analgesic during the episode of pancreatitis and the frequency of opioid use was 9.6% in all patients. When the frequency of antibiotic administration was evaluated, it was seen that 61,5% of all patients received single or multiple and 42% of them received multiple antibiotic treatment. The most commonly used antibiotics were sulperazone (62%), amikacin (51.4%) and ornidazole (28.8%). When the amount of maintenance fluid given during the episode of pancreatitis was analyzed, it was seen that 54% of the patients were given 2000 cc/m²/day and more. Patients who received 1500 cc/m²/day and 2000 cc/m²/day and more fluid were not found to be significantly different in terms of duration of hospitalization, normalization times of amylase and lipase levels and the risk of developing complications ($p<0.05$). The mean follow-up period for stopped enteral nutrition (EN) was seven days (1-30 days) for all patients. The duration of hospitalization of the patients who started EN after the 72th hours was found to be significantly longer than those started before 72th hours ($p=0.01$).

Pancreatitis may be diagnosed in all age groups and complaints may vary according to age group. Laboratory and radiologic findings important for the differential diagnosis and give some clues about prognosis of patients. It is important to diagnose and prevent recurrent attacks in patients with ARP and KP due to disease burden. Developing a standardized approach to the treatment of patients will improve the prognosis.

Keywords: Pancreatitis, childhood, acute, acute recurrent, chronic, etiology, prognosis, laboratory

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pankreas Anatomisi	3
2.2. Pankreas Histolojisi ve Embriyolojisi	4
2.3. Pankreas Fizyolojisi	6
2.4. Akut Pankreatit	7
2.4.1. Tanım ve insidans	7
2.4.2. Etiyoloji	7
2.4.3. Patofizyoloji	12
2.4.4. Tanı ve Klinik Bulgular	13
2.4.5. Prognoz	17
2.4.6. Komplikasyonlar	19
2.4.7. Tedavi	20
2.5. Akut Rekürren ve Kronik Pankreatit	26
2.5.1. Tanım ve insidans	26
2.5.2. Patofizyoloji	26
2.5.3. Etiyoloji	28
2.5.4. Klinik	36
2.5.5. Tanı	36
2.5.6. Tedavi	38
3. GEREÇ ve YÖNTEM	43
3.1. Hastalar ve Çalışma Protokolü	43
3.2. İstatistik	46

3.3. Etik Kurul Onayı	46
4. BULGULAR	47
4.1. Demografik Veriler	47
4.2. Etiyoloji	48
4.3. Klinik Bulgular	51
4.4. Laboratuvar Bulguları	53
4.5. Tedavi ve Klinik İzlem	61
4.6. Komplikasyon ve Prognoz	63
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR	82
7. KAYNAKLAR	86
8. EKLER	96
Ek 1. Etik Kurul Onay Formu	96

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
AP	: Akut pankreatit
ARP	: Akut rekürren pankreatit
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CEL	: Karboksil ester lipaz
CMV	: Sitomegalovirüs
CPA	: Karboksipeptidaz A1
CRP	: C-reaktif protein
CTCR	: Kimotripsin C
ÇOY	: Çoklu organ yetmezliği
DM	: Diabetes mellitus
EBV	: Ebstein-Barr virüs
EN	: Enteral nutrisyon
ERKP	: Endoskopik retrograd kolanjiyografi
ES	: Endoskopik sfinkterotomi
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
GGT	: Gama glutamil transferaz
Hb	: Hemoglobulin
HCO₃	: Bikarbonat
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HSP	: Henoch-schönlein purpura
HTG	: Hipertrigliseridemi
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
INSPPIRE	: International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a Cure
İBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı

JPN	: Severity scoring system Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan
JRA	: Juvenil romatoid artrit
KF	: Kistik fibrozis
KFTR	: Kistik fibrozis transmembran regülatör protein
KP	: Kronik pankreatit
L-aspa	: L-asparaginaz
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRKP	: Manyetik rezonans kolanjiyopankreatikografi
NSAİİ	: Non-steroidal anti-inflamatuar ilaç
OİP	: Otoimmün pankreatit
PAN	: Poliarteritis nodosa
pCO₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
pO₂	: Parsiyel oksijen basıncı
PD	: Pankreatik divisum
PN	: Parenteral nutrisyon
PPI	: Proton pompa inhibitörü
PPN	: Parsiyel parenteral nutrisyon
PRSS-1	: Katyonik tripsinojen tip 1
SPINK-1	: Serin proteaz inhibitör kazal tip 1
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TPIAT	: Total pankreatektomi ve adacık hücre ototransplantasyonu
TPN	: Total parenteral nutrisyon
SD	: Standart deviasyon
VKİ	: Vücut kitle indeksi
US	: Ultrasonografi

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Pankreas bölümleri	3
Şekil 2.2. Pankreas embriyolojisi	5
Şekil 2.3. Akut pankreatit yönetimi algoritması	25
Şekil 2.4. Çocuklarda IgG4 ilişkili hastalığın organ tutulumları	34
Şekil 4.1. Pankreatit türlerine göre etiyolojik nedenlerin görülme sıklıkları	49
Şekil 4.2. Hastaların klinik bulguları	51
Şekil 4.3. AP'li hastaların US bulguları	57
Şekil 4.4. ARP'li hastaların US bulguları	58
Şekil 4.5. KP'li hastaların US bulguları	58
Şekil 4.6. Pankreatit hastalarında MRKP bulguları	60

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Çocukluk çağı akut pankreatit nedenleri	8
Tablo 2.2. Amilaz ve lipaz yüksekliği nedenleri	15
Tablo 2.3. Akut pankreatitin klinik ve laboratuvar bulguları ile derecelendirilmesi: Atlanta Sınıflaması	17
Tablo 2.4. Pediatrik SIRS kriterleri	19
Tablo 2.5. Akut pankreatit komplikasyonları	20
Tablo 2.6. Akut rekürren pankreatit ve kronik pankreatit tanımı	26
Tablo 2.7. Kronik pankreatit etiyolojisi, TIGAR-O sınıflandırma sistemi	29
Tablo 2.8. Mayo klinik HISORt tanı kriterleri	32
Tablo 2.9. Kronik pankreatit komplikasyonları	38
Tablo 2.10. Ekzokrin pankreatik yetmezlikte pankreatik enzim tedavisi	42
Tablo 4.1. Pankreatit türlerine göre atak sayısı ve hastane başvuru değerlendirmesi	48
Tablo 4.2. Hastaların takipli olduğu ek hastalıklar	50
Tablo 4.3. Hastaların kullanmakta olduğu pankreatit ile ilişkili ilaçlar	51
Tablo 4.4. Pankreatit türlerine göre klinik bulgular	52
Tablo 4.5. Hastaların yaş gruplarına göre klinik bulgular	53
Tablo 4.6. Pankreatit türlerine göre laboratuvar bulguları	54
Tablo 4.7. Safra taşına bağlı pankreatit olan hastalarda karaciğer testi değerleri	55
Tablo 4.8. Vücut kitle indeksi z skoru ile safra taşına bağlı pankreatit gelişme riski	56
Tablo 4.9. Pankreatit hastalarının klinik izlem sonuçları	63
Tablo 4.10. Pankreatit hastalarında görülen lokal komplikasyonlar	64

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreatit çeşitli nedenlere bağlı pankreas enzimlerinin aktifleşmesiyle pankreatik dokuda meydana gelen bir tür inflamasyondur [1]. Pankreas hastalıklarının fizyopatogenezinin anlaşılması, tanısal yöntemler konusunda kaydedilen gelişmeler ve hekimlerin artmış farkındalığına bağlı son yıllarda pankreatit tanısı alan hasta sayısı giderek artmaktadır. Amerika'da yapılan, 1993-2004 yılları arasını kapsayan, tek merkezli retrospektif bir çalışmada çocuklarda akut pankreatit (AP) insidansının 100.000 de 3,6'dan 13,2'ye arttığı gösterilmiştir [2]. AP vakaları genellikle komplikasyon gelişmeden düzelirken, bazı AP vakalarında tekrarlayan pankreatit atakları (akut rekürren pankreatit-ARP) görülüp, kronik pankreatit (KP) gelişimine neden olabilmektedir. Yapılan tek merkezli çalışmalara göre akut pankreatitli hastaların %9-35'inde rekürren ataklar görülürken, genç erişkinlerde kronik pankreatit yıllık insidansı 100.000'de 0,5 olarak saptanmıştır [3-7].

Sistemik hastalıklar, ilaçlar, travma ve konjenital anomaliler (koledok kisti ve pankreatikobiliyer birleşim anomalileri gibi) sık görülen çocukluk çağı AP nedenleridir, %15-30 vaka ise idiopatiktir. ARP ve KP'li hastalar ortak etiyolojik nedenlere sahiptir ve aynı anda birden fazla risk faktörü hastalık gelişimine neden olabilir [8]. TİGAR-O sınıflandırma sisteminde yer alan Toksik/Metabolik, İdiopatik, Genetik, Otoimmün, Rekürren pankreatit, Obstruktif nedenlerin etkileşimi sonucunda ARP ve KP gelişebilmektedir.

Çocukluk çağı pankreatit vakalarında standart tanı yaklaşımı oluşturmak amacıyla International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a Cure (INSPPIRE) tarafından konsensüs oluşturularak tanı kriterleri belirlenmiştir. AP tanısı, pankreatit ile uyumlu karın ağrısı, serum amilaz ve/veya lipazın normalin üst seviyesinin en az üç katına yükselmesi, görüntüleme bulgularının AP ile uyumlu olması şartlarından en az ikisinin bulunması ile konulur. ARP tanısı için en az iki ayrı AP atağı geçirmiş olmak ve atakların arasında en az bir ay ağrısız dönem geçirmek ya da ataklar arasında enzim düzeylerinin normale dönmesi gerekir. KP tanısı ise karın ağrısı, endokrin yetmezlik ya da ekzokrin yetmezlikten en az birinin kronik pankreas hasarı ile uyumlu görüntüleme bulgularına eşlik etmesi ile konulur.

Görüntüleme yöntemlerinden abdominal ultrasonografi (US) ve bilgisayarlı tomografi (BT) hem tanıda hem de etiyoloji ve komplikasyonları göstermede kullanılır. Magnetik rezonans kolanjiyopankreatikografi (MRKP) özellikle duktal sistemdeki anormallikleri gösterirken, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografi (ERKP) ise rekürren pankreatitli hastalarda duktuslarda yapısal bozukluktan şüphe edilirse ve safra taşı pankreatiti mevcutsa yapılmalıdır.

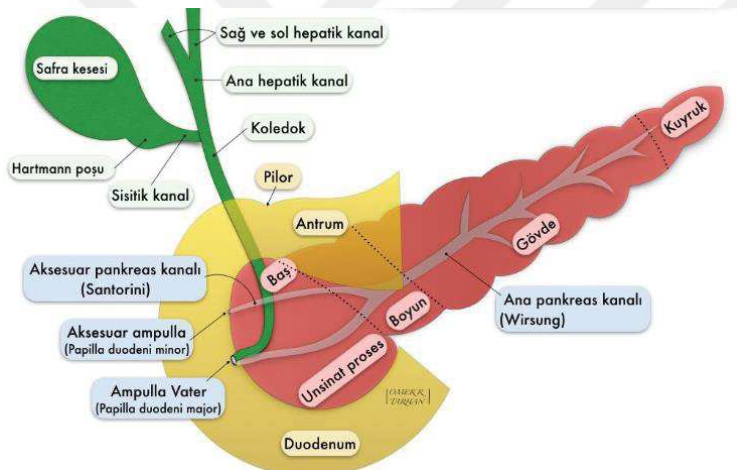
Akut pankreatit tedavisinde analjezi, pankreatik istirahat, intravenöz sıvı tedavisi ve komplikasyonların izlenmesi esastır. Hastalarda enteral nutrisyonun (EN) kısıtlanması ve sıvı tedavisi önemlidir. Kronik pankreatit tedavisinde ana amaçlar etiyolojik araştırma, ağrı kontrolü, ekzokrin pankreatik yetmezlik ve diabetes mellitus gelişimi açısından takip ve tedavidir.

Bu çalışmanın amacı, çocuk hastalarda pankreatit sıklığının belirlenmesi, etiyolojik nedenlerin saptanması, gelişen komplikasyonların ve uygulanan tedavilerin prognoza olan etkisinin gösterilmesi, kullanılan tanı yöntemlerinin belirlenmesi, hastalık yükü açısından akut, kronik, akut rekürren hastaların değerlendirilmesi, klinik izlem sonuçları ile literatüre katkı sağlanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Anatomisi

Pankreas, ikinci ve üçüncü lomber vertebralar seviyesinde bulunan, yaklaşık 15 cm, 60-140 gr ağırlığında endokrin ve ekzokrin fonksiyonları olan bir organdır. Baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç bölümden oluşur. Baş kısmı superior mezenterik venin sol kenarının sağında kalan ve unsinat prosesi de içeren kısım olup, duodenumun ikinci ve üçüncü bölümü ile komşuluk göstermektedir. Gövde kısmı superior mezenterik venin solundan başlayıp aortun soluna dek uzanır ve mide arkasında yerleşir. Kuyruk kısmı dalağa uzanım gösterir ve hilus içinde sonlanır. Arka kısmında aort, splenik ven ve sol böbrek yer almaktadır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Pankreas bölümleri [9]

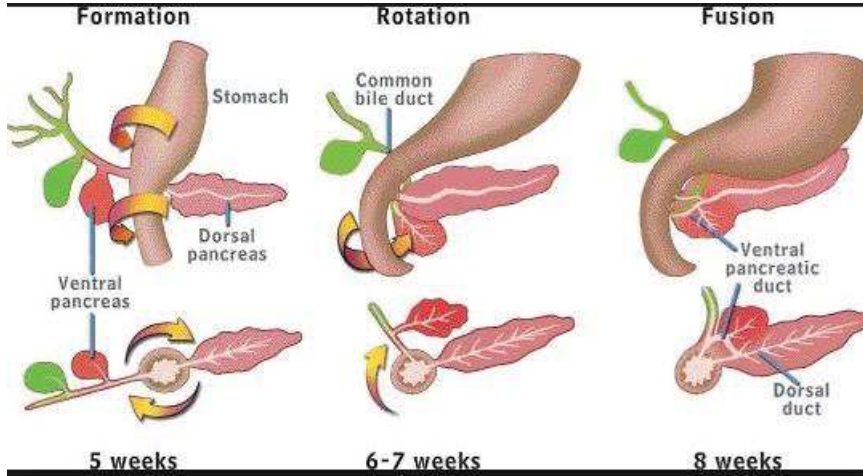
Pankreasın arteriyel kanlanması ana hepatik arter, superior mezenterik arter, splenik artere ait dallar tarafından sağlanır. Pankreasın venleri arterlere paralel olarak seyreder. Venlerin çoğu splenik ven olmak üzere portal ven ve superior mezenterik vene açılır. Pankreas, çölyak pleksus'tan sempatik ve parasempatik sinir lifleri ile inerve edilir. Parasempatik etki pankreas ekzokrin salgısını artırırken, sempatik etki azaltır. Lenf kapillerleri, asinusların çevresinden başlar ve kan damarları ile birlikte seyreder. Lenf kapillerlerinin büyük çoğunluğu superior ve inferior pankreatik lenf nodları ve splenik lenf noduna açılırken, bir kısmı superior ve inferior pankreatikoduodenal lenf nodları ve superior mezenterik lenf noduna açılmaktadır.

Pankreasın ana kanalı olan Wirsung kuyrukta başlar, gövde ve boyundan geçip baş kısma doğru uzanarak majör duodenal papilla'ya açılır. Wirsung kanalının çapı ortalama üç mm'dir, majör duodenal papilla'ya doğru gidildikçe genişleyerek dört mm'ye ulaşır. Aksesuar pankreas kanalı (Santorini) pankreasın dorsal tomucuğuna ait olup, sıklıkla erişkinlerde duodenum ile olan ilişkisini kaybeder. Santorini kanalı pankreas başında bulunur ve proksimal ucu Wirsung kanalı ile birleşir. Distal ucu kapanmamış ise majör duodenal papilla'nın iki cm yukarısında minör duodenal papilla denilen küçük bir mukoza kabartısı üzerine açılır (Şekil 2.1). Normalde Wirsung ve Santorini kanalı arasında çok sayıda anastomoz vardır.

Pankreasın tanımlanmış birçok varyasyon ve anomalisi vardır. Fakat klinikte karşılaşılan ve problem teşkil eden anomalileri nadirdir. Pankreasa ait konjenital gelişim anomalisi olarak; ektopik pankreas, pankreas agenezisi, anüler pankreas, pankreas divisum ve duktal anomaliler sayılabilir [10].

2.2. Pankreas Histolojisi ve Embriyolojisi

Pankreas histolojik olarak pankreas gestasyonun dördüncü haftasında foreguttan (ön bağırsak kaudal kısım) karaciğer ve pankreası oluşturacak olan hepatik divertikül ve dorsal pankreas tomurcuğundan gelişmeye başlar. Gestasyonun 31-32. günlerinde hepatik divertikülden pankreasın ventral yüzünü oluşturacak olan ventral pankreatik tomurcuk gelişir. Dorsal ve ventral tomurcuklar mezenterik yapıya doğru büyüme gösterirler. Sonrasında her iki tomurcuk sol tarafa rotasyon yapıp ventral pankreasın ilk oluşum noktasında birleşirler. Dorsal pankreatik kanal, ventral pankreatik kanal ile birleşerek Wirsung kanalını meydana getirirken, dorsal tomurcuktan aksesuar kanal da gelişir. Wirsung kanalı koledok kanalı ile duodenuma açılır. Hem koledok hem de pankreatik kanal ayrı sfinkter yapısına sahiptir, ancak papilla içinde bu iki sfinkter yapısı birleşerek daha güçlü bir müsküler yapı olan Oddi sfinkterini oluşturur. Dorsal tomurcuktan; başın kranial kısmı, gövde ve kuyruk gelişirken, ventral tomurcuktan, sadece başın kaudal kısmı, pankreatik kanalın duodenal son parçası gelişir (Şekil 2.2). Bu birleşmelerin ufak farklılıkları çeşitli varyasyon ve anomalilerin gelişmesine yol açmaktadır [11].



Şekil 2.2. Pankreas embriyolojisi [12]

Pankreas fizyolojik olarak sindirim enzimlerini ve çeşitli hormonları üreten bir salgı organıdır. Sindirim enzimleri ekzokrin (dış salgı) hücreleri tarafından salgılanır. İç salgılar (endokrin) ise özelleşmiş hücre gruplarının oluşturduğu Langerhans adacıkları ismi verilen yapılardan üretilir. Pankreasın ince bir kapsülü bulunmaktadır. Ekzokrin yapılar birleşik tübüloalveolar yapıdadır ve saf seröz salgı yaparlar. Bu yapıların bazal sitoplazmaları ribozomdan zengindir. Bu nedenle bazofilik boyanma gösterirler. Apikal kısımlarında ise enzimlerin depolandığı zimojenik granüller yer alır. Bu kısım ise asidofilik boyanma özelliği gösterir. Sindirim enzimlerinin drene edildiği asinüsü takip eden kanallar, tek katlı kübik epitel tarafından döşenir. Ekzokrin pankreasın esas görevi, iyon ve su salgılanmasına ek olarak sindirim enzimlerini ve proenzimleri salgılamaktır. Tripsinojen, kimotripsinojen, ribonükleaz gibi pek çok sindirim enzimi bu salgının yapısını oluşturmaktadır. Ekzokrin salgılar başlıca sentroasiner hücreler tarafından sentezlenir. Endokrin salgı fonksiyonu Langerhans adacıkları tarafından gerçekleştirilir. Langerhans adacıkları tüm pankreas boyunca yerleşir. Histolojik olarak ince retiküler fibril tabakası ile sarılı haldedir. Langerhans adacıklarında tüm hücrelerin yaklaşık olarak %55-60'ı insülin salgılamakla görevli olan beta hücreleridir. Hücrelerin yaklaşık %15-20'sini oluşturan alfa hücreleri ise glukagon salgılar. Somatostatin salgılamakla görevli delta hücreleri, tüm hücrelerin %5-10'unu oluşturur. Geri kalan yaklaşık %15'lik kısmı oluşturan hücreler ise pankreatik polipeptit salgılanmasından sorumludur [11, 13].

2.3. Pankreas Fizyolojisi

Pankreas, içyapısı tükürük bezlerine benzeyen bileşik bir bezdir. Pankreas asinüslerinden sindirim enzimleri, asinüslerden çıkan kanallardan ise bol miktarda sodyum bikarbonat salgılanır. Pankreatik sıvılar, ince bağırsağın üst kısmında kimus varlığında salgılanır, salgı içeriğini büyük ölçüde kimustaki besinlerin tipi belirler. Pankreas salgısında protein, karbonhidrat ve lipidlerin sindiriminde görevli enzimler ile mide asidinin nötralizasyonu için gerekli olan bikarbonat iyonu yer alır. Proteolitik enzimler arasında en önemlileri; tripsin, kimotripsin ve karboksipeptidazdır. Tripsin ve kimotripsin, proteinleri çeşitli büyüklükteki peptitlere ayırır ama protein temel yapı taşı olan aminoasit yapısına kadar ayıramaz. Karboksipeptidaz ise bazı peptitleri aminoasitlerine kadar parçalar [14].

Pankreatik amilaz nişasta, glikojen ve diğer karbonhidratları disakkaritlere parçalar. Yağ sindiriminde görevli olan pankreatik lipaz, nötral yağları yağ asitlerine ve monogliseritlere parçalarken, kolesterol esteraz, kolesterol esterlerini parçalar. Fosfolipaz ise fosfolipitlerden yağ asitlerini ayırır. Proteolitik enzimler inaktif halde bulunurlar, salgılandıktan sonra aktif hale gelirler. Aktifleşme genelde enterokinaz tarafından yapılırken, tripsin tripsinojeni aktifleştirebilir. Proteolitik enzimleri salgılayan hücreler tripsin inhibitörü salgırlar, bu sayede enzimlerin aktifleşerek pankreasa zarar vermesi engellenmiş olur. Pankreas ciddi hasar gördüğünde ya da bir kanal tıkanığında hasarlı bölgede çok miktarda salgı birikebilir, tripsin inhibitör düzeyinin yetersiz kalması sonucu akut ya da kronik pankreatit tablosu gelişebilir [14].

Sindirim işlevinin tüm basamaklarında hakim olan asetilkolin, pankreas salgısını düzenlenmesinde de birincil rol oynar. Kolesistokinin, bağırsağa besin ulaşması sonrası duodenum ve jejunumdan, sekretin ise asidik içerik sonrası aynı bölgeden salgılanır. Bunlardan ilk ikisi daha çok sindirim enzimi salgılatırken, sekretin esas olarak bol miktarda bikarbonat salgısına yol açar. Langerhans adacıklarından sindirim işlevlerine ek olarak metabolizmada görevli hormonlar da salgılanır. İnsülin, glukagon, somatostatin ve pankreatik polipeptit bu hormonların başlıcalarıdır [14].

2.4. Akut Pankreatit

2.4.1. Tanım ve İnsidans

Pankreatit çeşitli nedenlere bağlı pankreas enzimlerinin aktifleşmesiyle pankreatik dokuda meydana gelen bir tür inflamasyondur [1]. AP genellikle kendi kendini sınırlarken, vakaların %10-20'si abartılı sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS) ve çoklu organ yetmezliği sonucu morbidite ve mortaliteyle sonuçlanabilmektedir [15]. AP'ye bağlı ölümler hastalığın ilk iki haftasında ilerleyici organ yetmezliğine bağlı sistemik nedenlerle gelişirken, iki haftadan sonra sepsis ve diğer komplikasyonlar başlıca etmen olarak göze çarpmaktadır [16].

Birçok toplum temelli çalışmanın sonuçlarına göre her yaş grubunda AP sıklığı giderek artmaktadır [17-20]. Amerika'da, 1993-2004 yılları arasını kapsayan, tek merkezli retrospektif bir çalışmada çocuklarda AP insidansının 100.000 de 3,6'dan 13,2'ye arttığı gösterilmiş ve bu durum ayırıcı tanıda pankreatit hastalığının daha çok düşünülmesine, amilaz ve lipaz tetkiklerinin daha çok istenmesine bağlanmıştır [2]. Avusturalya'da yapılan retrospektif bir çalışmada da on yıllık süreçte özellikle sistemik hastalığı olan çocuklarda AP insidansının arttığı gösterilmiştir [21].

2.4.2. Etiyoloji

Erişkin hastalarda en sık AP nedeni alkol ve safra taşı olup, cinsiyet ve etnik kökene bağlı etiyolojik nedenler farklılık gösterse de, erişkin vakaların %60'ında bu iki neden görülmektedir [22, 23]. AP tanısı alan çocuk vakalarda çeşitli risk faktörleri mevcuttur. Sistemik hastalıklar, ilaçlar, travma ve konjenital anomaliler (koledok kisti ve pankreatikobiliyer birleşim anomalileri gibi) sık görülen çocukluk çağı AP nedenleridir. Genetik mutasyonlar, metabolik faktörler ve alkol nadir görülen sebeplerden olup, vakaların %15-30'u ise idiopattiktir (Tablo 2.1). Çocuklarda yapılan çalışmalarda en sık AP nedenleri sistemik hastalıklar, travma ve safra taşı olarak saptanmıştır [24, 25].

Tablo 2.1. Çocukluk çağı akut pankreatit nedenleri [26-30].

Konjenital anomaliler, pankreatikobiliyer nedenler: Koledok kisti, pankreatikobiliyer birleşme anomalisi, safra taşı, kolesistit, pankreas divisum, tümör, <i>Ascaris lumbricoides</i>
Enfeksiyon hastalıkları: Kabakulak, kızamık, kızamıkçık, koksaki, influenza, Ebstein-Barr virüs, mikoplazma, salmonella, sitomegalovirüs, hepatitis A, varisella, rubeola, influenza virüs, insan immun yetmezlik virüsü (HIV)
İlaçlar: L-asparaginaz, steroid, valproik asit, azatioprin, merkaptopürin, mesalazin, sitarabin, salisilik asit, indometazin, tetrasiklin, klorotiazid, izoniazid, antikoagülan ilaçlar
Travma: Künt travma, istismar, ERKP sonrası, operasyon sonrası (pankreatikobiliyer sistem operasyonu)
Sistemik hastalıklar: Hemolitik üremik sendrom, HSP, SLE, Reye sendromu, PAN, JRA, sepsis, çoklu organ yetmezliği, organ transplantasyonu, Kawasaki hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kronik intestinal psödo-obstruksiyon, gastrik ülser, kistik fibrosis, anoreksia nervosa, besin allerjisi
Metabolik: Tip I, IV, V hiperlipidemi, hiperkalsemi, diyabetes mellitus, alfa-1 antitripsin eksikliği, kalıtsal metabolik hastalıklar
Beslenme: Malnutrisyon, Vit A, D eksikliği
Diğer: Familyal, idiopatik

ERKP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi

HSP: Henoch-schönlein purpura

PAN: Poliarteritis nodosa

SLE: Sistemik lupus eritematozus

JRA: Juvenil romatoid artrit

Konjenital Anomaliler ve Pankreatikobiliyer Nedenler

AP ile ilişkili en sık görülen konjenital anomaliler pankreatik divisum, anüler pankreas, ektopik pankreatik doku, enterik duplikasyon kisti ve koledok kisti gibi pankreatikobiliyer sistemin anomalileridir. AP’li çocuk vakalarda konjenital anomali sıklığı %1,5-25 arasında iken, safra taşı görülme sıklığı %0-26 arasında değişmektedir [3, 4, 31-33]. Nedeni bilinmeyen akut pankreatit vakalarında konjenital anomalilerin ve pankreatikobiliyer nedenlerin tanısı için abdominal US, ERKP ya da MRKP yapılması önemlidir [34, 35].

Enfeksiyon Hastalıkları

Enfeksiyöz AP nedenlerine bakıldığında sıklıkla viral etkenler rol oynamaktadır. Kabakulak, kızamık, kızamıkçık, enterovirüs, EBV (Ebstein Barr virüs), hepatitis A, CMV (sitomegalovirüs), *coxsackie virüs*, varisella, rubeola ve influenza virüs sık görülen viral nedenlerdir. Kabakulak geçmiş dekatlarda en sık nedenler arasındayken, KKK (kızamık-kabakulak-kızamıkçık) aşısı uygulanmaya başladıktan sonra kabakulak enfeksiyonuna bağlı akut pankreatit sıklığı azalmıştır [36]. HIV (insan immün yetmezlik virüsü) ile enfekte çocuklarda CMV, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Pneumocystis carini*, *Cryptosporidium parvum* gibi sekonder enfeksiyonlar ve HIV'e yönelik verilen ilaçlar AP'ye neden olmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlar da AP'ye neden olabilmektedir. Mikoplazma ilişkili pankreatit enfeksiyonun erken döneminde (ilk üç gün) ya da solunumsal bulgular ortaya çıktıktan sonra (7-14 gün) görülebilir. Erken dönemde mikoplazmanın pankreasa direk invazyonuna, geç dönemde ise asiner hücrelere karşı oluşan otoantikorlara bağlı pankreatik hasar oluşmaktadır [37]. Özellikle üçüncü dünya ülkelerinde ve tropikal bölgelerde, pankreatit nedeni olarak *Ascaris lumbricoides* gibi paraziter enfeksiyonlar da sık görülmektedir. *Ascaris lumbricoides* Hindistan'ın Keşmir bölgesinde endemiktir, yapılan bir çalışmada pankreatitli hastalarda sıklığı %23 olarak saptanmıştır. Parazitin biliyer ya da pankreatik kanala invazyonu ve tıkanmaya yol açmasıyla pankreatit gelişmektedir [38].

İlaçlar

Çocukluk çağında L-asparaginaz (L-aspa), steroid ve valproik asit (VPA) pankreatite en sık neden olan ilaçlardır [36]. Lösemi tedavisinde kullanılan bir ilaç olan L-aspa'ya bağlı pankreatit görülme insidansı %2-16 arasında değişmektedir [39, 40]. Yapılan çalışmalarda L-aspa kaynaklı pankreatit vakalarının yarısında erken dönemde serum amilaz değerleri normal bulunmuştur [41, 42]. Bu nedenle amilaz yüksekliği olmasa bile klinik bulgular ile şüphe uyandıran vakalarda pankreatit ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir.

VPA sık kullanılan antikonvülzan ilaçlardandır. Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışmada en sık ilaç ilişkili pankreatit nedeni steroid ve VPA olarak saptanmıştır [43]. Klinik spektrum hafif pankreatit ile mortaliteye varan ağır hastalık arasında

değişmektedir. İlaç düzeyi ve pankreatit riski arasında ilişki yoktur. Pankreatit atağı sonrası tekrar VPA başlanan vakalarda pankreatit ataklarının devam ettiği görülmüştür [44]. Patofizyolojik olarak, VPA kullanımı sonrası antioksidan ajanların tükenmesi ve buna bağlı pankreatik hasar geliştiği düşünülmektedir [45].

Azatioprin ve mesalazin de pankreatik toksisiteye neden olabilir. İnflamatuar bağırsak hastalıkları tedavi sürecinde serum pankreatik enzim değerlerinin yükselmesi durumunda ilaç ilişkili pankreatit akla gelmelidir.

Travma

Travma çocukluk çağı AP vakalarının önemli bir nedenidir. İngiltere’de yapılan, 589 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada, travmaya bağlı pankreatit sıklığı %22 olarak saptanmıştır [46]. Çoğu, künt travmalar sonrası (bisiklet gidonu, motorlu taşıt kazaları) görülür. Çocuklarda travmaya bağlı pankreas zedelenmesi, erişkinlerin tersine genellikle çoklu organ zedelenmesi şeklinde değildir. Pankreasın retroperitoneal yerleşiminden dolayı travmaya bağlı pankreatik hasar meydana gelmesi için motorlu taşıt kazası ya da bisiklet kazası, karına kasıtlı yumruk atma gibi güçlü darbeler gerekir. Hafif düşmelerde ve darbelerde pankreatik hasar beklenmez. Bu tür vakalarda çocuk istismarı da akılda tutulmalıdır [47].

Sistemik Hastalıklar

Sistemik hastalıklar çocukluk çağı AP vakalarının sık görülen nedenlerinden olup, yapılan çalışmalarda sıklığı %34-53 arasında bildirilmiştir [48]. Organ transplantasyonu yapılan vakalarda transplantasyon sonrası dönemde geçirilen enfeksiyonlar, kullanılan ilaçlar gibi çeşitli nedenlere bağlı pankreatit gelişebilmektedir. Böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda nakil öncesi görülen safra taşlarının varlığı, kortikosteroid, azatioprin, siklosporin kullanımı ve CMV enfeksiyonunun varlığı AP riskini artırmaktadır [49]. Karaciğer transplantasyonu yapılmış hastalarda AP görülme sıklığı %4,1 olup, infrarenal aortik greft varlığı, uzamış ameliyat-aşırı diseksiyon, retransplantasyon gibi faktörler AP riskinde artışa neden olmaktadır [50]. Kalp, akciğer ve multiviseral transplantasyonlarda da AP görülebilmektedir.

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve pankreatit birlikteliği sık görülmektedir. Üç yaş altı pankreatit vakalarının değerlendirildiği bir çalışmada HÜS sıklığı %22 olarak saptanmıştır. Patofizyolojisine bakıldığında HÜS'ün neden değil, pankreatitin bir sonucu olduğu savunulmaktadır. Mekanizması netlik kazanmamakla birlikte, pankreatitte salınan mediatörlerden tümör nekrozis faktör-alfa ve interlökin-1'in yaygın vasküler endotel zedelenmesi yaparak HÜS'e neden olduğu düşünülmektedir [51]. Bu konudaki diğer bir görüş de pankreatik proteazların dolaşan von Willebrand faktör moleküllerini değiştirip, trombosit agregasyonuna yol açarak HÜS'e neden oldukları şeklindedir [52].

Kistik fibroziste akciğerden sonra en sık etkilenen organ pankreastır. Azalan sıvı sekresyonuna bağlı pankreatik salgı normale göre üç kat daha yoğun olup, kalınlaşmış sekresyon pankreatik kanallarda tıkanıklığa, akut, kronik inflamasyon ve hasara neden olmaktadır. Asiner hücre hasarına bağlı enzim salgısı azalmakta, zamanla pankreatik ekzokrin yetmezlik gelişebilmektedir. Kistik fibrozis hastalarında epigastrik ağrı ve enzim yüksekliği ile karakterize akut pankreatit atakları da görülebilmektedir. AP atağının hafif pulmoner bulguları olan hastalarda sık görüldüğü, adolesan dönemde pankreatit ile prezente olan kistik fibrozis vakaları olduğu saptanmıştır. Her iki allelde KFTR (kistik fibrozis transmembran regülatör) sınıf I-III mutasyonları, özellikle delta F508 mutasyonu varsa, hastalarda sıklıkla pankreatik yetmezlik gelişirken akut pankreatit nadir görülmektedir. En az bir allelde KFTR Sınıf IV-V mutasyonları görülen vakaların hafif pulmoner bulgularının olduğu, sıklıkla pankreatit geliştiği saptanmıştır [53].

Metabolik Hastalıklar

Pankreatit nedeni olabilen doğumsal metabolik hastalıklar; kalıtsal lipoprotein lipaz eksikliği, apolipoprotein C-2 eksikliği, ailevi hipertrigliseridemi ve şilomikronemi, glikojen depo hastalıkları, dallı zincir ketoasidüri, homosistinüri, 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA liyaz eksikliği, akut intermitant porfiri, piruvat kinaz eksikliği, sistinüri, organik asidemiler, glutarik asidemi tip II, lizinürik protein intoleransı ve diğer katyonik aminoasidürilerdir [54, 55].

AP'li %1-4 vakada hipertrigliseridemi etken olarak görülmektedir. Kesin mekanizma bilinmese de trigliseritten (TG) zengin şilomikronların pankreastaki

mikrosirkülasyonu bozduğu, buna bağlı iskemi ve inflamatuvar cevaba neden olduğu düşünülmektedir. TG seviyesi 1000-1500 mg/dL'yi geçtiği zaman AP riski artmaktadır. TG seviyesi >1000 mg/dL iken AP gelişme riski %5-10 iken, seviye >2000 mg/dL olduğunda risk %20'ye çıkar. Yüksek serum TG konsantrasyonu aniden azalabildiğinden, tetkik zamanı gecikirse yanlış düşük TG seviyesi saptanabilir. Bu yüzden tanıdan şüphelendiğinde TG seviyesine hemen bakmak faydalı olacaktır. Rekürren atakların önlenmesi amacıyla TG seviyesi 500 mg/dL'nin altında tutulmalıdır [56].

Hiperkalsemi çocuklardan AP'in nadir görülen nedenlerindedir. Primer hiperparatiroidi, ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi ya da iyatrojenik nedenlerle gelişen hiperkalsemiye bağlı pankreatit olan vakalar bildirilmiştir [57].

2.4.3. Patofizyoloji

Akut pankreatitin gelişiminde pankreas asinar hücreleri merkezi rol oynamaktadır. Tetikleyici faktörler (ilaçlar, obstrüksiyon, genetik mutasyonlar gibi), asinar hücreleri uyararak sindirim enzimlerinin (tripsinojen, prokarboksipeptidaz A₁) aktive olmasına neden olmaktadır. İnce bağırsağa ulaşmadan pankreasta iken enzimlerin aktive olması anahtar rol oynamaktadır. Kolesistokinin aşırı stimülasyonu sonucu, tripsinojen otoaktivasyonu olmakta ve katepsin B stimülasyonu sonucu erken dönemde tripsin aktivitesi artmaktadır. Hiperkalsemi ve asit pH tripsinojen otoaktivasyonunu artırmaktadır. Aktive olan enzimler, zimojen granülleri ve asinar hücreleri parçalayarak inflamatuvar mediatörlerin ve vasküler permeabiliteyi arttıran ajanların salınımına yol açmaktadır. Erken dönemde aktive olan tripsin kompleman sistemini aktive ederek nötrofil ve makrofajlardan tümör nekrozis faktör-alfa, interlökin-1, nitrik oksit ve platelet aktive edici faktör salınımına ve buna bağlı pankreasta ödem, iskemi ve nekroza kadar giden geniş bir pankreatit spektrumuna yol açabilmektedir. Bu inflamatuvar faktörler ayrıca sistemik etkilere de sahip olup, kapiller damarlardan sızıntıya, ateş ve hipotansiyona neden olabilmektedir. Tüm bu olayların sonucunda pankreasta apoptozis ve nekroz ortaya çıkabilmektedir. Pankreatit patofizyolojisinin tam anlaşılması ile gelecekte yeni terapötik ajanların elde edileceği ümit edilmektedir [58].

2.4.4. Tanı ve Klinik Bulgular

Çocukluk çağı pankreatit vakalarında standart tanı yaklaşımı oluşturmak amacıyla International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a Cure (INSPPIRE) tarafından konsensüs oluşturularak tanı kriterleri belirlenmiştir [59]. Akut pankreatit tanısı için üç maddeden en az ikisinin var olması gerekir;

- 1- Ani başlayan, pankreatit ile uyumlu, tipik karın ağrısı,
- 2- Serum amilaz ve/veya lipazın normalin üst seviyesinin en az üç katı yükselmesi,
- 3- Görüntüleme bulgularının akut pankreatit ile uyumlu olması (US, bilgisayar tomografi (BT), Endoskopik US, MRG (manyetik rezonans görüntüleme), MRKP).

Klinik ve radyolojik bulguların varlığı pankreatit tanısı konulması için yeterli olup, amilaz ve lipaz düzeyinin normal olması pankreatit tanısı ekarte ettirmektedir [60].

Akut pankreatitin tanısı klinik şüphe ile başlamaktadır. Semptomlar hafif karın ağrısından, metabolik bozukluk ve şokla karakterize ciddi sistemik tutulumu kadar değişebilmektedir. Karın ağrısı %85-90 sıklıkta görülmektedir. Epigastrik ağrı %62-85 oranında görülürken, %12-20 hastada diffüz karın ağrısı gelişebilir. Erişkin pankreatit hastalarının klasik prezentasyonu olan sırta vuran ağrı ise çocuklarda %1,6-5,6 oranında görülmektedir [61]. Karın ağrısı dışında kusma, karında şişkinlik veya ateş başvuru nedeni olabilmektedir. Bebek ve oyun çağı çocuklar karın ağrısını ifade edemeyebilir, letarji, irritabilite ve kusma şeklinde prezente olabilirler. Akut pankreatit atağını ağır geçiren hastalarda şok ve çoklu organ yetmezliği bulguları, ateş, taşikardi, hipotansiyon, nefes darlığı, oligüri, bilinç değişiklikleri saptanabilir [30]. Sarılık ve transaminaz değerlerinde yükselme sıklıkla safra yolları tutulumunu göstermekle birlikte pankreas baş kısmında bulunan distal safra kanallarındaki inflamasyona sekonder olarak da gelişebilir [8].

Tanısal amaçlı en fazla başvuru alan biyokimyasal tetkik akut pankreatitin başlangıcından sonra saatler içinde yükselmeye başlayan serum amilaz düzeyidir. Komplikasyonsuz olgularda, ağrı devam etse bile amilaz düzeyi ortalama yedi günde normale dönmektedir [62]. Normalin üst sınırının üç katı kadar artmış olan serum amilazı her zaman anlamlıdır. Ancak inflamatuvar sürecin şiddeti ve prognoz ile amilaz ve lipaz düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır [63]. Serum amilaz

düzeyi normal olan ağır pankreatit olgularına da rastlanabilir. Primer olarak mevcut olan ya da akut pankreatite sekonder gelişebilen HTG de amilaz değerlerinin yalancı düşüklüğüne yol açabilir. Öte yandan, amilaz yüksekliği her zaman pankreas hastalığına özgü bir bulgu olmayabilir (Tablo 2.2) Akut pankreatit sırasında amilazın idrar klirensinde artış ve tübüler reabsorpsiyonunda azalma olması sonucu idrar amilazı ve amilaz/kreatinin klirens oranı da artar. İdrar amilazının özellikle makroamilazemide normal oluşu ayırıcı tanıda yarar sağlar. Serum lipaz düzeyleri, 8-14 güne kadar yüksek kalabildiğinden, semptomların başlangıcından 3-5 gün sonra yapılan değerlendirmelerde serum amilazından daha fazla tanısal değere sahiptir [62]. 1993 yılında yapılan bir çalışmada karın ağrısı ile gelen hastalardan bakılan serum amilaz ve lipaz düzeyleri değerlendirildiğinde pankreatit tanısı için lipazın daha duyarlı olduğu görülmüştür (lipaz için duyarlılık %100, özgünlük %99, amilaz için duyarlılık %72, özgünlük %99) [64]. Duyarlılık ve özgünlüğünün daha yüksek olduğu kabul edilse de, serum lipaz düzeyleri de yalnızca pankreas kaynaklı değildir (Tablo 2.2). Bilinen etiyolojik neden ya da aile öyküsü yoksa ilk akut pankreatit atağında ALT, AST, direkt/indirekt bilirubin, GGT, açlık glukozu, TG ve kalsiyum düzeylerine mutlaka bakılması önerilmektedir [8].

Tablo 2.2. Amilaz ve lipaz yüksekliği nedenleri [61]

	Amilaz	Lipaz
Abdominal	<ul style="list-style-type: none"> • Akut pankreatit • Biliyer hastalıklar • İntestinal obstrüksiyon/iskemi • Peptik ülser • Apandisit 	<ul style="list-style-type: none"> • Nonpankreatik karın ağrısı • Akut kolesistit • Özefajit • İntestinal obstrüksiyon/iskemi • Peptik ülser
Tükrük bezi	<ul style="list-style-type: none"> • Travma • Enfeksiyon(kabakulak) • Sialolitiasis 	
Torasik	<ul style="list-style-type: none"> • Pnömoni • Pulmoner embolizm • Miyokard enfarktı 	
Enfeksiyöz	<ul style="list-style-type: none"> • Viral gastroenterit 	<ul style="list-style-type: none"> • HIV enfeksiyonu
Metabolik	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetik ketoasidoz • Feokromasitoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetik ketoasidoz • Hipertrigliseridemi
Renal	<ul style="list-style-type: none"> • Renal yetmezlik • Renal transplantasyon 	<ul style="list-style-type: none"> • Renal yetmezlik
İnflamatuvar	<ul style="list-style-type: none"> • Makroamilazemi • Çölyak hastalığı 	<ul style="list-style-type: none"> • Makrolipazemi • Çölyak hastalığı
Travma	<ul style="list-style-type: none"> • Serebral travma • Yanık 	
Diğer	<ul style="list-style-type: none"> • Kistik fibrozis • Akut karaciğer yetmezliği • Anoreksia nervosa, bulimia nervosa 	

Öykü ve fizik muayene ile akut pankreatit düşünülen hastada tanı konulabilmesi için biyokimyasal incelemelerin yanı sıra görüntüleme tetkikleri ile destekleyici bulgular aranmalıdır. Abdominal US invaziv olmaması, iyonize radyasyon riski taşımaması, sedasyon gerektirmemesi ve kolay uygulanabilir olması ile pankreatik inflamasyonun araştırılmasında ilk istenen tetkiktir. Pankreas boyutlarında artış, pankreatik ödem, pankreatik ya da peripankreatik nekroz ve inflamasyon, akut sıvı koleksiyonu, pankreatik kanama, abse ve psödokist akut pankreatitin abdominal US bulgularıdır [59]. Ayrıca biliyer sistem ve safra kesesi görüntülenmesi konusunda da başarılı bir tetkiktir. Biliyer sistemde dilatasyon varlığı, distal obstrüksiyon, safra taşı ya da koledok kisti gibi nedenler konusunda ipucu verir. Pankreas boyutlarının küçük olması, retroperitoneal yerleşimi, mide ve bağırsaklardaki gaz görünümü nedeniyle US ile görüntülenmesinin zor olması dezavantajlarıdır. Obezite görüntüleme kalitesini sınırlandırır. Sıvı içerikli kitlelerin

ayrımı yapılabilirken, yumuşak doku dansitesindeki kitlelerin normal parankimden ayrımı zordur. Abnormal duktal dilatasyonlar görülebilir fakat duktal anatomik varyantların değerlendirilmesi konusunda yetersizdir [65].

US'nin teknik olarak iyi sonuç vermediği ya da anatomik ayrıntıların daha iyi ortaya konması gerektiği durumlarda bilgisayarlı tomografi (BT) yarar sağlamakta olup, duktal ve parankimal kalsifik dansitelerin görüntülenmesinde ve solid kitlelerin, hiper-hipovasküler lezyonların tanımlanmasında yararlıdır. AP'in BT bulguları pankreasta fokal ya da diffüz büyüme, fokal ya da diffüz parankimal hipodansite, parankimal heterojenite, pankreas sınırlarında düzensizlik, peripankreatik yağ dokusunda kalınlaşmadır. Dilatasyon yokluğunda kanalların anatomik değerlendirmesi konusunda hassas değildir ve iyonize radyasyona bağlı artmış kanser riski nedeniyle çocuklarda kullanımı sınırlıdır [65].

MRG'nin iyonize radyasyon riski yoktur. Normal parankim ve inflame doku ayrımı konusunda hassastır fakat uzun tetkik süresi nedeniyle özellikle bebek ve beş yaş altı grupta sedasyona gereksinim duyulur ve kalsifikasyonları görüntüleme konusunda yetersizdir. Pankreasta ödem, nekroz, peripankreatik yağ dokuda sinyal artışı, psödokist, peripankreatik koleksiyon görülebilir. MRKP biliyer ve pankreatik duktal sistem anomalilerinin değerlendirilmesinde hassastır. Sekretin pankreatik kanala bikarbonat sekresyonunu sağladığı için MRKP tetkiki sırasında kullanılması kanalların daha iyi görünmesini sağlamaktadır [65].

ERKP geçmiş yıllarda pankreatik kanal görüntülenmesinde standart tanı yöntemi olarak görülmekteyken günümüzde pankreatik kanalların görüntülenmesinde sıklıkla non-invaziv bir tetkik olan MRKP tercih edilmektedir. ERKP'nin tanısal olanakları pankreatik ve biliyer kanal anormallikleri ile sınırlıdır, pankreas parankimi değerlendirilemez. Batı ülkelerinde en sık ERKP endikasyonu koledokolitiazis, doğu ülkelerinde koledok kisti olarak saptanmıştır. Türkiye'de yapılan tek merkezli bir çalışmada hastalara en sık koledokolitiazis ve biliyer striktür nedeniyle ERKP yapıldığı rapor edilmiştir [66]. ERKP ile pankreatik kanal sistemi detaylı şekilde görüntülenebilirken, kontrast verilerek duktal hasar, sızıntı ve duktal yapılar ile ilişkili kistik lezyonlar ve koleksiyonlar da tanınabilir. Dezavantajları, invaziv olması, sedasyon gerektirmesi, floroskopik radyasyon maruziyeti ve ERKP sonrası pankreatit gibi komplikasyonlardır, ERKP geçmişte tanısal bir tetkik olarak kullanılmaktayken,

bu kısıtlamalardan dolayı günümüzde daha çok terapötik amaçlı (taş çıkarılması, balon dilatasyon, sfinkterotomi gibi) kullanılmaktadır [65].

Endoskopik US'de iyonize radyasyon maruziyeti olmayan, çocuklarda kullanımını güvenli ve faydalı bir tetkiktir. Pankreatikobiliyer kanal, pankreatik parankim ve kalsifikasyonların değerlendirilmesinde hassastır. Biyopsi alınabilir, kistik lezyonlar ve koleksiyonların drenajı yapılabilir. Fakat sedasyon gerektirmesi, gerekli aletlerin boyutunun çocuk hastalarda kullanıma uygun olmaması ve çocuk hastalarda uzmanlaşmış ekibin olmaması nedeniyle kullanımını kısıtlıdır [65].

2.4.5. Prognoz

Akut pankreatit hayatı tehdit eden bir durum olmasına rağmen çocuklardaki ölüm oranı, erişkinlerdeki kadar sık değildir. Ağır pankreatit atağı erişkinlerde siktir, çoklu organ yetmezliği vakaların yaklaşık %40'ında görülürken, pankreas nekrozu oranı %20'dir. Toplum temelli çalışmalarda AP'li erişkin hastalarda ölüm oranı %5-10 civarındadır. Çocuk hastalarda ağır pankreatit ve ölüm oranı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. AP'li çocuk hastalarla ilgili bir derlemede ölüm oranı %9,7 olarak saptanmıştır [46]. Yoğun bakım ünitesindeki AP'li çocuk hastaları kapsayan çok merkezli bir çalışmada altta yatan hastalığı olmayan AP'li hastaların ölüm oranı %0,3, ek hastalığı olan AP gelişen hastalarda ise %6,8 olarak bulunmuştur [67]. 2012 Atlanta sınıflamasında AP vakaları klinik ve görüntüleme bulguları ile hafif, orta-ağır, ağır olarak derecelendirilmiştir (Tablo 2.3) [8].

Tablo 2.3. Akut pankreatitin klinik ve laboratuvar bulguları ile derecelendirilmesi: Atlanta Sınıflaması

Hafif pankreatit
Organ yetmezliği yok
Lokal ya da sistemik komplikasyon yok
Orta-ağır pankreatit
48 saat içinde düzelen organ yetmezliği varlığı
Kalıcı organ yetmezliği olmadan lokal ya da sistemik komplikasyon varlığı
Ağır pankreatit
48 saatten uzun süren organ yetmezliği varlığı

AP'li çocuk hastaların prognozlarını öngörmek amacıyla skora sistemleri geliştirilmektedir. DeBanto ve ark. 2002 yılında Ranson ve Glasgow kriterlerini geliştirilerek çocuk AP'li vakalara uyarlamışlardır. DeBanto kriterleri ile hasta tanı anında ve klinik izleminin 48. saatinde değerlendirilmektedir. DeBanto skora sistemi ile değerlendirilen kriterler:

1. <7 yaş,
2. Vücut ağırlığı <23 kg,
3. Başvuru anında tam kan sayımında lökosit sayısı $>18.500 \times 10^3/L$,
4. Başvuru anında LDH $>2000 IU/L$,
5. 48. saatte kan kalsiyum düzeyi $<8,3 mg/dL$,
6. 48. saatte albumin $<2,6 g/dL$,
7. 48. saatte sıvı sekestrasyonu $>75 ml/kg/48 saat$
8. 48. saatte kan üre azotunda $>5 mg/dL$ yükselme olması.

Her kriter varlığı "1" puan verilerek hasta değerlendirilmekte;

- 0-2 puan alan hastalar %8,6 ciddi AP ve %1,4 ölüm
- 3-4 puan alan hastalar %38,5 ciddi AP ve %5,8 ölüm
- 5-7 puan alan hastalar %80 ciddi AP ve %10 ölüm riski taşımaktadır [31].

Japonya'da geliştirilen JPN skora sisteminin (severity scoring system Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan) diğer skora sistemlerine göre daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. JPN skora sisteminde yer alan dokuz parametre;

1. Baz açığı $<-3mEq$ ya da şok tablosu (sistolik kan basıncı düşüklüğü),
2. $PaO_2 \leq 60 mmHg$ ya da solunum yetmezliği,
3. Kan üre azotu $\geq 40 mg/dL$ (ya da kreatinin $\geq 2 mg/dL$) ya da oligüri ($<0,5 cc/kg/sa$),
4. LDH $\geq 2x$ normalin üst limiti,
5. Trombosit sayısı ≤ 100.000 ,
6. Total kalsiyum $\leq 7,5 mg/dL$,
7. Pediatrik SIRS skorlamasında (Tablo 2.4) üçten fazla maddeye sahip olmak,
8. Yaşın 7'nin altında ya da vücut ağırlığının 23 kg'ın altında olması,
9. CRP $>15 mg/dL$ 'dir.

JPN skora sistemi ile hastalar başvuru anında değerlendirilir, parametrelerden en az üçüne sahip olan vakalar ağır pankreatit olarak sınıflandırılır.

JPN skorlama sisteminin değerlendirildiği çalışmada ağır pankreatit sıklığı 0-2 puan alanlarda %1,5; 3-4 puan alanlarda %50; 5-9 puan alanlarda %100 olarak saptanmıştır.

Tablo 2.4. Pediatrik SIRS kriterleri

SIRS tanısı için dört kriterden ikisi bulunmalıdır.
1. Vücut sıcaklığı $<36^{\circ}\text{C}$ ya da $>38^{\circ}\text{C}$ olması
2. Kalp hızı yaşa göre 2SD'nun üzerinde (bir yaşın altında bradikardi) olması
3. Solunum sayısı yaşa göre 2SD'nun üzerinde olması
4. Beyaz küre <4.000 ya da >12.000 ya da periferik yaymada $>\%10$ çomak

Hastaların bu skorlama sistemleri ile prognozu hakkında bilgi edinilmesi hastanın uygun yönetimini sağlamada yararlı olacaktır [32].

CRP düzeyi de hastalığın prognozunu göstermede önemli bir tetkik olarak gösterilmektedir. AP atağının 48. saatinde bakılan CRP düzeyinin 15 mg/dL'nin üstünde olması kötü prognoz göstergesidir [32].

2.4.6. Komplikasyonlar

Akut pankreatit komplikasyonları erken ya da geç başlangıçlı olmak üzere iki gruba ayrılır. Erken sistemik komplikasyonlar; akut respiratuar distres sendromu, pnömoni, pulmoner efüzyon, şok ve renal yetmezlik olup, hastaların %6'sından azında görülmektedir. Pankreatit başlangıcından sonra ortaya çıkan ateş, lökositoz, devam eden karın ağrısı, amilaz ve lipazda yükselme lokal komplikasyonlar açısından uyarıcı olmalıdır. Geç komplikasyonlar pankreatik nekroz ve psödokistleri içerir. Yaklaşık vakaların %10-20'sinde, özellikle travmatik pankreatitlerde, hastalık başlangıcından dört hafta sonra psödokist gelişimi görülebilir. Komplike olmayan psödokistlere seri US monitorizasyonu ile takip önerilir. Fakat komplike olmuş, enfekte ya da hemorajik psödokistlere drenaj ve antibiyotik tedavisi verilmesi gereklidir [68]. Çocukluk çağı AP komplikasyonlarının izlemi ile ilgili retrospektif bir çalışmada akut sıvı koleksiyonlarının erişkinlerde olduğu gibi spontan gerilediği, psödokistlerin enfekte olduğunda ya da semptomatik hale geldiğinde müdahale gerektirdiği gösterilmiştir [69]. Akut nekrotik koleksiyonlara erken müdahale edildiğinde mortalite ve morbidite oranlarının arttığı görülmüştür. Bu nedenle enfekte olsalar bile dört haftaya kadar

müdahale edilmeden konservatif izlemi önerilmektedir. Drenaj ya da nekrozektomi gerektiğinde de endoskopik (EUS, ERKP) ya da perkütan yöntemler laparotomiye tercih edilmelidir [70].

Pankreatik abselere de perkütan endoskopik ya da cerrahi müdahale gerekmektedir. Tablo 2.5'te akut pankreatitin komplikasyonları özetlenmiştir.

Tablo 2.5. Akut pankreatit komplikasyonları [71]

Pankreatik	Gastrointestinal/Metabolik	Sistemik
Asit	Biliyer obstrüksiyon	Şok
Ödem	Bağırsak enfarktı	Adult respiratuvar distres sendromu
Yağ nekrozu	Gastritis	Yaygın damar içi pıhtılaşma
Pankreas nekrozu	Gastrointestinal fistül	Elektrokardiografik değişiklikler
Steril	Kanama	Ensefalopati
Enfekte (E. coli, klebsiella)	Hepatik ven trombozu	Yağ embolisi
Pankreas apsesi	Hiperlisemi	Uzak yağ nekrozu
Kanama	Hiperkalemi	Hipotansiyon
Pankreatik kanal yapışiklıkları	Hipertrigliseridemi	Mediastinal apse
Sıvı birikimleri	Hipoalbuminemi	Perikardial efüzyon
Pankreatik fistül	Hipokalsemi	Plevral efüzyon (sol), atelektazi
Pankreatik flegmon	İleus	Pnömoni
Pankreatik psödokist	Sarılık	Psikoz
Komşu organlara yayılım	Metabolik asidoz	Akut böbrek yetmezliği, Koagülopati
	Peptik ülser hastalığı	Renal ven trombozu
	Portal ven trombozu	Solunum yetmezliği
	Hipermetabolik durum	Sepsis, bakteriyemi
		Ani ölüm
		Tromboz
		Çoklu organ yetmezliği
		Vasküler kaçış sendromu
		Hemokonsantrasyon

2.4.7. Tedavi

AP'in tedavisi daha çok destekleyici yaklaşımlardan oluşur. Prognostik değerlendirmeye göre hafif pankreatit düşünülenler normal servise yatırılırken, orta-ağır pankreatit düşünülen hastalar yoğun bakım koşullarında, yakın gözlem altında tedavi edilmelidir. Destek tedavisinin başlıca hedefleri ağrının giderilmesi ve metabolik dengenin düzeltilmesidir.

AP yönetiminde en önemli basamak sıvı tedavisidir. İdame sıvı miktarı pankreatit komplikasyonlarının önlenmesi açısından önemlidir. AP'in ağır formuna ilerlemesinin nedeni olarak; pankreasın mikrosirkülasyonunda meydana gelen hipovolemi, mikrotrombüs ve kapiller geçirgenlikte artış suçlanmaktadır. Sıvı resüsitasyonu ile sadece hipovoleminin giderilmesi değil aynı zamanda mikrotrombüs gelişiminin önüne geçilerek komplikasyonlar engellenebilmektedir [72]. Erişkin rehberlerinde kristaloid sıvılar (serum fizyolojik, ringer laktat gibi) önerilirken, çocuk

vakalar için optimum mayi içeriği ve miktarı ile ilgili ortak bir görüş yoktur. Kristaloit sıvılardan serum fizyolojik tercih edilmekle birlikte bazı çalışmalarda ringer laktat tedavisinin optimal olduğu rapor edilmiştir. AP'li 40 erişkin hastada yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ringer laktat verilen vakalarda serum fizyolojik alan gruba göre SIRS gelişimi ve 24. saatte bakılan CRP değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür [73]. 103 hastalık retrospektif başka bir çalışmada serum fizyolojik ve ringer laktat alan grupların klinik izlemlerinde belirgin farklılık görülmemiştir [74]. Pediatrik vakalarda ise ilk 24 saatlik hidrasyonda serum fizyolojik güvenli bulunmakla birlikte diğer kristaloit sıvılarla karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmamıştır. *The North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN) pankreas komitesi başlangıç tedavi olarak 10-20 cc/kg bolus kristaloit mayi verilmesini ve iki gün boyunca idame sıvı tedavisinin 1,5-2 katı mayi ile devam edilmesini önermektedir [70].

AP'de çoklu organ yetmezliği (ÇOY) ile ilgili pediatrik hastalarda çalışma olmasa da, erişkin çalışmalarında ÇOY'un prognozu kötüleştirdiği ve ölümlerin yarısının ilk hafta içinde ÇOY'a bağlı olduğu gösterilmiştir [75]. Erişkin skorlama sistemlerinde kardiyak, pulmoner ve renal komplikasyonlar prognozu etkileyen önemli etkenlerdir. SIRS'a bağlı kapiller geçirgenlikte artış olması, sitokin salınımı ve agresif sıvı tedavisi üçüncü boşluğa sıvı kaçışını artırmakta, pankreas dışında komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle, kardiyak, pulmoner ve renal komplikasyonların önüne geçilebilmesi için vital ve yakın idrar çıkarımı takibi ile uygun hidrasyon ayarlanmalıdır. İdrar çıkarımı uygun hidrasyon takibi için önemli bir göstergedir. Erişkin rehberlerine göre saatte $>0,5-1$ cc/kg idrar çıkarımı sağlanmalıdır. NASPGHAN pankreas komitesi, hastaneye başvuru sonrası 48 saat boyunca ve agresif sıvı tedavisi verildiği sürece dört saatlik aralıklarla vital takibini (oksijen saturasyonu, solunum sayısı, kan basıncı monitörizasyonu), ayrıca renal komplikasyonlara yönelik ilk iki gün kan üre azotu, kreatinin ve idrar çıkarımı takibini önermektedir [70].

Geleneksel olarak AP hastalarının ağızdan beslenmesine ara verilerek total parenteral nutrisyona geçilmesi öneriliyordu. Bu şekilde kolesistokinine bağlı pankreatik enzim stimülasyonu engellenerek pankreas hasarının azalması amaçlanıyordu [76, 77]. Ancak erişkin hastalar ile yapılan kontrollü çalışmalarda hastaların fistül, asit, psödokist gibi komplikasyonları olsa dahi enteral nutrisyonun

(EN) parenteral nutrisyondan (PN) daha üstün olduğu bildirilmiştir [78, 79]. EN ile bakteriyel translokasyon ve SIRS gelişimi riskinin azaldığı, bu nedenle EN'ye en kısa süre başlanması gerektiği düşünülmektedir. Erken nutrisyonel tedavi ile sitokin cevabı, gastroparezi ve intestinal ileus insidansı düşmektedir. *The American Collage of Gastroenteroloji* hafif AP'li vakalarda hastanın semptomları gerilediğinde yağlı gıdalardan kısıtlı diyet ile beslenmeye başlanmasını önermektedir. 2008'de yapılan bir meta-analizde 11 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiş, 48 saatte içinde EN başlanması durumunda PN verilen gruba göre enfeksiyon, çoklu organ yetmezliği ve ölüm oranının azaldığı görülmüştür [80]. 2011'de yapılan başka bir derlemede 72 saat içinde başlanan erken nutrisyonel desteğin (enteral ya da parenteral) komplikasyonları azalttığı ve prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir. AP'li çocuk hastalara verilmesi gereken nutrisyonel destek ile ilgili rehber bulunmamaktadır. Abu-El-Haija ve ark.nın yaptığı retrospektif başka bir çalışmada ağızdan beslenmesine ara verilen hastalar ile enteral beslenen hastalar karşılaştırıldığında ağrı skorlarında fark bulunmamış, erken EN'nin çocuk hastalar için uygun olacağı savunulmuştur [81]. Yine aynı merkezden yapılan retrospektif bir çalışmada erken EN (<48 saat) başlanan ve ilk 24 saatte idame sıvı tedavisinin >1,5-2 katı mayi verilen vakaların hastanede kalış sürelerinin daha kısa olduğu ve ağır hastalık gelişiminin daha az görüldüğü saptanmıştır [82]. NASPGHAN pankreas komitesi pediatrik hafif AP vakalarında, sindirim sistemi ile ilgili kontraendikasyon yoksa, ilk 48-72 saat içinde EN'ye başlamanın hastanede kalış süresini kısalttığı ve organ yetmezliği riskini azalttığı görüşündedir. PN'nin ise uzun süre (5-7 günden fazla) EN verilemeyecek olan (abdominal kompartman sendromu, fistül, ileus gibi) vakalarda başlanması önerilmektedir [70].

Karın ağrısı AP'nin en sık bulgusudur, pediatrik çalışmalarda hastaların %85-90'ının karın ağrısı ile bulgu verdiği gösterilmiştir. AP'de görülen inflamatuvar sürece bağlı olarak visseral ve peritoneal somatik ağrı reseptörleri uyarılır [83]. Ağrıya neden olan diğer mekanizmalar pankreatik kanallardaki yüksek basınç, pankreas iskemisi, kalsitonin gen ilişkili peptid salınımıdır. AP tedavisinde ağrı kontrolü önemlidir. Çocuklarda optimal ağrı kontrolü ile ilgili veri yoktur ve erişkin çalışmalarında da ilaçların birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Periferik etkili asetaminofen gibi ilaçlar yetersiz kaldığı için genellikle opioidler kullanılmaktadır. 2012'de INSPPIRE tarafından yapılan bir ankete göre, hekimlerin %94'ü ağrı yönetiminde morfin ve

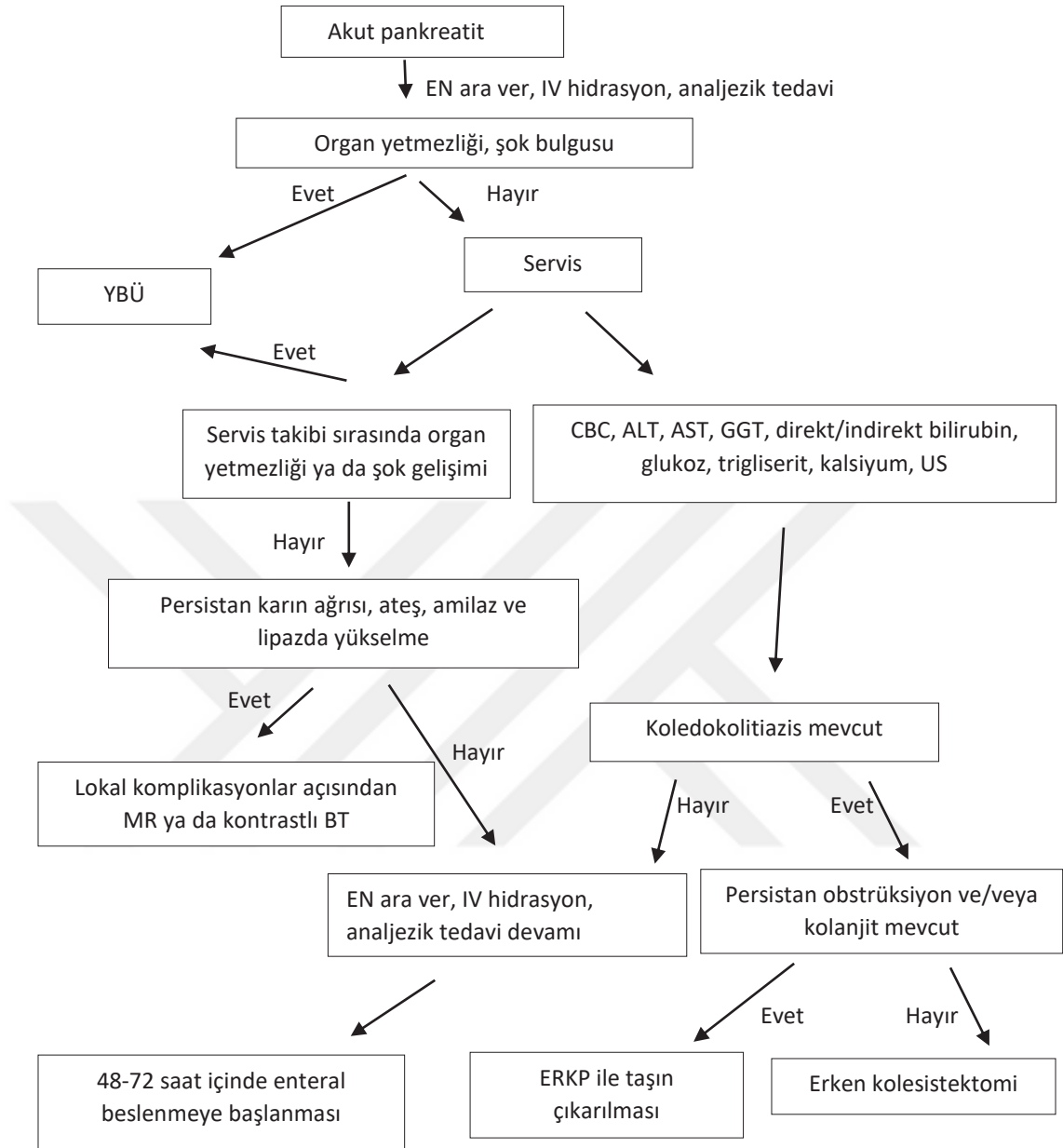
türevi opioidleri kullanmaktadır [59]. Bazı çalışmalarda morfinin Oddi sfinkteri disfonksiyonuna neden olduğu rapor edilmişse de bu konuda kanıtlanmış bir veri yoktur ve AP ağrı tedavisinde güvenli şekilde kullanılabilir [84]. Meperidin erişkin hastalarda kullanılmakta olup, kısa ömürlü olması ve nörotoksositeye yol açması dezavantajlarıdır. Oddi sfinkteri üzerine meperidin ve morfinin etkilerini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. 2013'te yapılan, opioidlerin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili beş çalışmayı içeren Cochrane derlemesine göre buprenorfin, petidin, pentazosin, fentanil ve morfin kullanımı AP ağrısında kullanılacak uygun seçeneklerdir. AP komplikasyon riskine bakıldığında opioidler ve diğer analjeziklerin arasında fark görülmemiştir [85]. Steroid dışı anti-inflamatuar ilaçlar da (NSAİİ) AP'ye bağlı ağrı yönetiminde etkilidir. Proflaktik indometazin ve diklofenak kullanımının pankreatit nedeni ile opere edilen hastalarda operasyon sonrası dönemde ağrıyı azalttığı gösterilmiştir [86, 87]. NASPGHAN pankreas komitesi çocuk hastalarda NSAİİ ya da asetaminofen ile düzelmeyen AP ağrısında intravenöz morfin ya da diğer opioidlerin kullanılmasını önermektedir [70].

Antibiyotik kullanımı ile ilgili pediatrik AP vakalarında yeterli veri ve öneri bulunmamaktadır. Erişkin AP hastalarında hafif vakalarda antibiyotik verilmesi önerilmemektedir. Daha önce ağır AP vakalarına proflaktik antibiyotik tedavisi verilmekteyken, yapılan çalışmalar ile kanıtlanmış enfeksiyon yok ise antibiyotik tedavisinin faydasının olmadığı gösterilmiştir. Güncel erişkin rehberler enfekte pankreas nekrozunda ya da kliniği düzelmeyen nekrotizan AP durumunda, cerrahi ihtiyacını, morbidite ve mortaliteyi azaltması nedeniyle antibiyotik tedavisini önermektedir [70]. Antibiyotik tedavisinde nekrotize pankreas dokusuna geçişi iyi olan karbapenem ya da kinolon grubu ile metronidazol önerilmektedir.

Oktreotid kolesistokinin üretimini inhibe ederek ekzokrin pankreatik salgının azalmasını sağlamaktadır. Yaklaşık kırk yıl önce oktreotidin pankreatit tedavisinde etkili olabileceği fikri oluşmuşsa da çocuk hastalarda yapılan çalışmalara kısıtlıdır. Oktreotidin erişkin hastalarda sağkalımı artırdığı, mortalite ve komplikasyonları azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır [88]. Oktreotidin çocuk hastalarda ERKP sonrası pankreatit gelişimini azalttığını ve pankreatikoduodenektomi, pankreatik transplantasyon gibi operasyonlardan sonra gelişen pankreatik kanal fistülü benzeri komplikasyonları azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. AP'te komplikasyonları

önleme de etkili olduğu gösteren kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Fakat AP’de gelişen pankreatik psödokist ve L-aspa ilişkili pankreatit tedavisinde etkin olduğunu gösteren vakalar bildirilmiştir [30]. Travmaya bağlı gelişen pankreatik psödokist tedavisinde oktreotid tedavisinin etkili olduğunu gösteren vaka raporları mevcuttur [89, 90].

AP tedavisinde uygulanan endoskopik işlemler endoskopik US ve ERKP’dir. Safra taşına bağlı gelişen pankreatit durumunda ya da biliyer tıkanıklık düşünüldüğünde ERKP yapılması önerilmektedir. Pankreatik psödokist ve nekrozun endoskopik US ile drenajı standart tedavi haline gelmiştir. AP’te cerrahi sık uygulanmamakla birlikte psödokist drenajı, nekroz debridmanı ve kolesistektomi yapılabilmektedir. Biliyer sistem tıkanıklığına bağlı hafif pankreatit atağı geçiren hastalarda erken kolesistektominin güvenli olduğu ve pankreatit atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir [8]. Akut pankreatit yönetimi algoritması Şekil 2.3’te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Akut pankreatit yönetimi algoritması [8]

2.5. Akut Rekürren ve Kronik Pankreatit

2.5.1. Tanım ve insidans

Pankreas hastalıklarının fizyopatogenezinin anlaşılması, tanısal yöntemler konusunda kaydedilen gelişmeler ve hekimlerin artmış farkındalığına bağlı son yıllarda pankreatit tanısı alan hasta sayısı giderek artmaktadır. AP vakaları genellikle komplikasyon gelişmeden düzelirken, bazı AP vakalarında tekrarlayan pankreatit atakları (ARP) görülüp, KP gelişimine neden olabilmektedir. Yapılan tek merkezli çalışmalara göre akut pankreatitli hastaların %9-35'inde rekürren ataklar görülürken, genç erişkinlerde kronik pankreatit yıllık insidansı 100.000'de 0,5 olarak saptanmıştır [3-7]. ARP tanılı hastalarda zamanla KP gelişebilmekte olup, ne kadar zamanda kronik sürece ilerleyeceği ise belirsizdir. INSPPIRE grubunun yaptığı 300 vakalık bir çalışmada KP'li hastaların %84'ünün daha önce rekürren pankreatit atakları geçirdiği ve pankreatit atağı başladıktan sonra ortalama bir yılda (1,5 ay-14,3 yıl) KP tanısı aldığı saptanmıştır [91].

Pediyatrik vakalarda akut rekürren pankreatit ve kronik pankreatit tanımlamaları için INSPPIRE kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 2.6) [59].

Tablo 2.6. Akut rekürren pankreatit ve kronik pankreatit tanımı

	Klinik
Akut Rekürren Pankreatit	En az iki ayrı AP atağı geçirmiş olmak ve; 1. Ataklar arasında en az bir ay ağrısız geçirilen dönem olması ya da 2. Ataklar arasında enzim düzeylerinin tamamen normale dönmesi
Kronik Pankreatit	Üç kriterden en az birinin olması 1. Pankreasta kaynaklanan karın ağrısı ve kronik pankreatik hasar ile uyumlu görüntüleme bulguları 2. Ekzokrin pankreas yetmezliği ve kronik pankreatik hasar ile uyumlu görüntüleme bulguları 3. Endokrin pankreas yetmezliği ve kronik pankreatik hasar ile uyumlu görüntüleme bulguları

2.5.2. Patofizyoloji

Kronik pankreatitin erken dönemlerinde bile pankreasta duktal yapılara kadar uzanan fibrozis görülebilir. Lobüllerde fibrotik alanlar ve lenfosit, plazma hücresi ile makrofaj infiltrasyonu mevcuttur. Kanallar içinde eozinofilik protein tıkaçları bulunabilir. Ödem, akut inflamasyon ve yağ nekrozu gibi akut pankreatit bulgularıyla

da karşılaşılabılır. Hastalığın ilerlemesiyle lobül içi ve lobüller arası fibröz doku yaygınlaşır. Pankreatik kanallarda progresif fibrozis, daralma ve dilatasyon gelişebilir. Kanallar içindeki protein tıkaçları kalsifiye olarak büyük pankreatik kanallarda tıkanıklığa yol açabilir. Endokrin adacıklar, hastalığın geç dönemine dek etkilenmeden kalır [92].

Kronik pankreatitin kendi başına ayrı bir patolojik süreç olarak mı geliştiği yoksa akut pankreatitin ağır seyretmesi ya da yinelemesi sonrasında aynı patolojik sürecin bir devamı mı olduğu konusu halen tartışılmaktadır. Patogenezin anlaşılması, tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve hastalıktan korunma konusunda önemlidir. Kronik pankreatitin patogenezi ile ilgili dört önemli teori tanımlanmıştır [93];

1. Oksidatif stres teorisi
2. Toksik-metabolik teori
3. Taş ve buna bağlı pankreatik kanal obstrüksiyonu teorisi
4. Nekroz-fibroz teorisi

Son yıllarda bu dört teorinin kronik pankreatit patogenezinde birlikte de etkili olabileceği dikkate alınarak iki yeni görüş ortaya atılmıştır.

1. Primer kanal hipotezi: Kanal epiteline karşı gelişen immunolojik saldırı, olayları başlatan temel patolojidir. Kronik pankreatitli hastalarda, pankreatik kanal epiteline bulunan karbonik anhidraz I ve II'ye karşı gelişen antikörlerin saptanması bu antikörlerin immunolojik bir hedef oluşturabileceğini akla getirmektedir. Bu görüşe göre primer sklerozan kolanjitin patogenezinin benzer şekilde kronik pankreatit de doğrudan kanal hasarı ile başlayan otoimmün bir hastalıktır [94].
2. SAPE (*Sentinel Acute Pancreatitis Event*) hipotezi: Alkol, oksidatif stres yaratan durumlar ya da herediter özellikler gibi pankreatit için bilinen risk faktörlerini taşıyan kişilerde kontrolsüz tripsin aktivasyonunun tetiklenmesinden sonra ilk akut pankreatit atağı (tetikleyici olay) gerçekleşir. Bu tetikleyici olay yoğun bir inflamatuvar yanıt oluşturur. Erken dönemde görülen nötrofil, lenfosit gibi proinflamatuvar hücrelerden açığa çıkan TGF- β (*transforming growth factor beta*), TNF- α , IL-6 (interlökin-6) gibi sitokinler, inflamasyonun geç döneminde baskın olan anti-inflamatuvar hücre (makrofaj) infiltrasyonunu başlatır ve profibrotik hücreler ortamda toplanır. Profibrotik

hücreler arasında yer alan pankreatik yıldız hücrelerin aktivasyonu pankreatik fibroz gelişimine zemin hazırlar. Akut pankreatit atağını başlatan risk faktörü uzaklaştırılabilirse pankreas iyileşir. Ancak asiner hücrelerden sitokin salınımını uyaran faktörlerin devam etmesi durumunda, ortamda mevcut bulunan aktive olmuş yıldız hücrelerde tip I ve III kollajen ile fibronektin sentezinin başlaması kollajen birikimine, periasiner fibroz ve sonunda kronik pankreatit gelişimine yol açar. Bu hipoteze göre toksik metabolik nedenler, oksidatif stres ya da genetik yatkınlık gibi akut pankreatit olayını başlatabilecek hangi neden olursa olsun inflamasyon sonrası nekroz ve fibröz doku gelişimi, kronik pankreatit patogenezinde son ortak yolu oluşturmaktadır [95].

2.5.3. Etiyoloji

ARP ve KP'li hastalar ortak etiyolojik nedenlere sahiptir ve aynı anda birden fazla risk faktörü hastalık gelişimine neden olabilir [8]. TİGAR-O sınıflandırma sisteminde yer alan Toksik/metabolik, İdiopatik, Genetik, Otoimmün, Rekürren pankreatit, Obstruktif nedenlerin etkileşimi sonucunda ARP ve KP gelişebilmektedir (Tablo 2.7). Erişkin hastalarda ARP ve KP gelişimine neden olan majör etiyolojik faktörler sigara ve alkol kullanımı iken, erişkin vakaların aksine ARP'li ve KP'li çocuk hastalar genellikle genetik mutasyona (PRSS-1, SPINK-1, KFTR gibi) sahiptir, çevresel etkenler (ilaç, alkol, sigara gibi) nadir görülmektedir. Akut rekürren pankreatit (ARP) tanılı 93 pediatrik hastanın 13 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada hastaların %42'sinde KP geliştiği ve SPINK-1 (serin proteaz inhibitör kazal tip 1) mutasyonunun KP gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [96].

Tablo 2.7. Kronik pankreatit etiyolojisi, TİGAR-O sınıflandırma sistemi

Genetik Hereditör pankreatit-PRSS-1 mutasyonu CFTR mutasyonu SPINK-1 mutasyonu CTCR mutasyonu	Otoimmün İzole otoimmün pankreatit IgG4 ilişkili pankreatit
İdiopatik	Rekürren/ağır pankreatit
Toksik-metabolik Hiperkalsemi Hiperlipidemi Kronik böbrek yetmezliği Sigara İlaçlar/toksinler	Obstruktif Pankreas divisum Ampullada tümör/taş Post-travmatik pankreatik kanal hasarına bağlı skar

PRSS-1: katyonik tripsinojen tip 1

SPINK-1: serin proteaz inhibitör kazal tip 1

CFTR: kistik fibrozis transmembran regülatör

CTRC: kimotripsin C

Genetik

Genetik nedenler en sık saptanan risk faktörleridir. INSPPIRE grubunun yaptığı çok merkezli kohort çalışmada PRSS-1 (katyonik tripsinojen), CFTR, SPINK-1, CTRC (kimotripsin C) genlerine bakılmış ve ARP'li hastaların %50'sinde ve KP'li hastaların %75'inde genetik mutasyon saptanmıştır [91, 97]. Ayrıca CPA (karboksipeptidaz A1) mutasyonu erken başlangıçlı KP ile ilişkili bulunup, CEL (karboksil ester lipaz) ve CEL-hybrid genlerindeki varyasyonların erişkin kronik pankreatit riskini arttırdığı gösterilmiştir [98-100].

Hereditör pankreatit, iki ya da daha fazla jenerasyondaki iki birinci derece akrabanın ya da en az üç ikinci derece akrabanın diğer etiyolojilerden kaynaklanmayan kronik pankreatit olması durumudur [101]. İlk olarak Whitcomb ve ark. tarafından PRSS-1 mutasyonu tanımlandıktan sonra kronik pankreatitle ilgili diğer mutasyonlarda tanımlanmıştır. Otozomal dominant formu PRSS-1 genindeki fonksiyon kazandırıcı mutasyonlar (p.N29I, p.R122H) sonucu oluşur ve yüksek penetrans (genetik geçişi %80) gösterir. Başlangıç yaşı yaklaşık 10'dur ve akut rekürren pankreatit atakları görülür. Hastalarda 20 yaş civarında kronik pankreatit

gelişebilir ve 50 yaşından sonra pankreas kanseri riski artar. Tanı konulduktan sonra hasta ve ailesine genetik konsültasyon verilmelidir [102].

Klasik kistik fibrozisli hastalar genellikle ekzokrin pankreas yetmezliği bulguları gösterirler. Ekzokrin pankreas fonksiyonları yeterli olan kistik fibrozis hastalarında ise % 0,5-1,7 oranında akut tekrarlayan veya kronik pankreatit gelişebilir. Sıklıkla adolesan ve erişkin dönemde görülmektedir. Klinikte epigastrik, sol üst kadranda ağrısı, iştahsızlık, kusma ve serum amilaz-lipaz yüksekliği görülür. Kronik pankreatit ile KFTR gen mutasyonu arasında sıkı bir ilişki mevcut olup,

- Kronik pankreatitli hastalarda KFTR gen mutasyonunun gösterilmesi,
- KFTR disfonksiyonunun kronik pankreatite yakınlığa yol açması,
- KF hastalığının tek bulgusunun pankreatit olabilmesi,

bu ilişkiyi desteklemektedir [103].

SPINK-1 geni pankreatik sekretuar tripsin inhibitörünü kodlar. Normal şartlarda SPINK-1 ekspresyonu azdır, inflamasyon durumlarında artış göstermektedir. Tek başına pankreatit nedeni olması konusunda yeterli kanıt yoktur. Yapılan çalışmalarda SPINK-1 mutasyonunun tek başına risk faktörü olmadığı, fakat kronik pankreatit gelişimini hızlandırdığı gösterilmiştir [104].

Toksik-metabolik

Toksik-metabolik nedenler arasından hiperkalsemi, kronik böbrek yetmezliği, hiperlipidemi, ilaçlar, metilmalonik asidemi, propiyonik asidemi gibi bazı metabolik hastalıklar ARP ve KP'e neden olmaktadır.

1000 mg/dl ve üzeri serum trigliserit düzeyinin neden olduğu hiperviskozitenin küçük pankreatik damarlarda tıkanıklığa ve iskemiye yol açarak pankreatit atağını tetiklediği düşünülmektedir. Kontrol altına alınamayan hipertrigliseridemi sonucu ARP ve KP gelişmektedir. Rekürren pankreatit atakları ve familial hipertrigliseridemi öyküsü olan hastalar lipoprotein lipaz (LPL) ve apolipoprotein C-II genetik mutasyonları açısından araştırılmalıdır [105].

Hiperkalsemi de pankreatite yol açabilen bir diğer nedendir. En sık hiperkalsemi nedeni paratiroid adenomudur. Primer hiperparatiroidili hastaları içeren sekiz çalışmayı kapsayan bir derlemede pankreatit sıklığı %3 ile %15 arasında

değişmektedir. Hastaların %70'inde hastada akut ya da akut rekürren pankreatit görülürken, %30'unda kronik pankreatit geliştiği görülmüştür [105].

Otoimmün pankreatit

Kronik pankreatitin yoğun lenfosit infiltrasyonu ve hipergamaglobulinemi ile seyreden bir formu ilk kez 1961 yılında Sarles ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Otoimmün pankreatit (OİP) terimi ise ilk kez 1995 yılında Yoshida ve ark. tarafından kullanılmıştır. Erişkin OİP'ler epidemiyoloji, histopatoloji, klinik profil, hastalığın izlemindeki farklılıklara bağlı olarak iki alt gruba ayrılır. Tip 1 OİP IgG4 ilişkili sistemik hastalığın parçasıdır, relaps sıklığı Tip 2'ye göre daha fazladır. Tip 2 OİP'de ise sistemik tutulum görülmez ve histopatolojisinde IgG4 pozitif hücreler yer almaz [106].

Erişkin OİP vakaları için tanı kriterleri 2011 yılında belirlenmiş olup, pankreas histopatolojisi, görüntüleme bulguları, pozitif seroloji, diğer organların otoimmün hastalıkları ve steroid tedavisine yanıt olmak üzere beş ana maddeye dayanır [106]. Erişkin OİP vakaları için geliştirilmiş Mayo klinik HISORt tanı kriterleri Tablo 2.8'de gösterilmiştir [107].

Tablo 2.8. Mayo klinik HISORt tanı kriterleri [107]

<p>A. Histoloji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tanı koydurucu <ol style="list-style-type: none"> a. Lenfoplazmositik sklerozan pankreatit b. Pankreasta yoğun (>10 hücre/HPF) IgG4 pozitif hücrelerle birlikte lenfoplazmositik infiltrasyon 2. Destekleyici <ol style="list-style-type: none"> a. Pankreas dışı organlarda yoğun (>10 hücre/HPF) IgG4 pozitif hücrelerle birlikte lenfoplazmositik infiltrasyon b. Pankreasta lenfoplazmositik infiltrasyon ve fibrozis
<p>B. Görüntüleme Yöntemleri</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tipik özellikler: <ol style="list-style-type: none"> a. BT\MRG: Gecikmiş tutulum olan diffüz büyümüş bez b. ERKP: Diffüz irregüler ana pankreatik kanal 2. Atipik özellikler: Pankreatit, fokal pankreatik kitle, pankreatik kanalda fokal darlıklar, pankreatik atrofi, pankreatik kalsifikasyonlar
<p>C. Seroloji Serum IgG4 düzeylerinde artış</p>
<p>D. Diğer Organ Tutulumları Hiler\intrahepatik safra kanallarında darlıklar, distal safra kanallarında persistan darlıklar, parotid\lakrimal bez tutulumu, mediastinal lenfadenopati, retroperitoneal fibrozis</p>
<p>E. Steroid Tedavisine Yanıt Pankreatik\ekstrapankreatik hastalıkların steroid tedavisi ile rezolüsyonu ya da belirgin düzelmesi</p>
<p>TANI Üç maddeden birini karşılıyorsa tanı koydurucudur.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tanı koydurucu histolojik kriterlerin bulunması 2. Tipik görüntüleme özelliklerinin bulunması ve artmış serum IgG4 düzeyleri 3. Tanımlanamayan pankreas hastalığının pozitif seroloji ya da diğer organ tutulumları ile birlikte bulunması ve steroide yanıt vermesi

Çocukluk çağı OİP doğru tanınması ve yönetimi amacıyla INSPPIRE tarafından literatür araştırılması yapılarak tanımı, tanısal tetkikleri ve tedavisi ile ilgili önerilerde bulunulmuştur. Çocukluk çağı OİP lenfoplazmositik ve/veya nötrofilik infiltrasyonun ve/veya parankimal fibrozis gibi pankreatik parankimal değişikliklerin görüldüğü pankreatit alt tipidir. Hastalık steroid tedavisine hızlı yanıt verir. Erişkin OİP hastaları daha çok karın ağrısı olmadan, sarılık semptomu ile prezente olurken, çocuklarda genelde karın ağrısı da sarılığa eşlik etmektedir. Diğer sık görülen şikayetler kilo kaybı, halsizlik ve kusmadır. OİP’li çocuk hastaların %46-57’sinde serum amilaz ve lipaz değerleri normal seviyelerdedir. OİP’li erişkin hastalarda yüksek IgG4 seviyesi önemli bir tanısal kriterken (tip 1 OİP’te %68-92, tip2 OİP’te %25 pozitif), çocuk hastalarda pozitifliği nadirdir (%22). Abdominal US’de OİP’de sık görülen hipoekoik parankim, diffüz ya da fokal pankreatik kalınlaşma, kitle

lezyonu, safra taşı olmadan görülen dilate koledok bulguları mevcutsa MRG/MRKP ile OİP açısından değerlendirilmelidir. Fokal ya da diffüz pankreatik büyüme, T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens pankreas, T2 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens halo işareti, ana pankreatik kanalda irregülarite veya darlık, pankreas başındaki büyüme ve itilmeye bağlı koledokta genişleme ya da darlık, çocukluk çağı OİP olgularındaki MRG/MRKP bulgularıdır. Bu bulgular OİP için spesifik olmasa da, birden fazla bulgunun saptanması şüphe uyandırıcı olmalıdır [108].

Erişkin OİP’li hastalar histopatolojik bulgularına göre iki alt tipe ayrılırken çocuk hastalarda her iki tipin bulguları birarada görülmektedir (granülositik epitelyal lezyonlar ve lenfoplazmositler). Pankreatik asini ve pankreatik kanal etrafında akut ve/veya kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu, IgG4 pozitif plazma hücrelerinin varlığı, pankreatik fibrozis tanısallı bulgulardır. İdeal olarak tedavi başlanmadan önce biyopsi alınması gereklidir. Fakat çocuklardan endoskopik US ile biyopsi alınması konusunda bazı kısıtlamalar bulunmaktadır (endoskopik US ile biyopsi yapan uzman azlığı, yetersiz biyopsi iğneleri, patolojiyi değerlendirecek olan deneyimli pediatrik patolog olmaması gibi). Bu kısıtlamalardan dolayı klinik ve görüntüleme bulguları ile tanı konulması önerilmektedir.

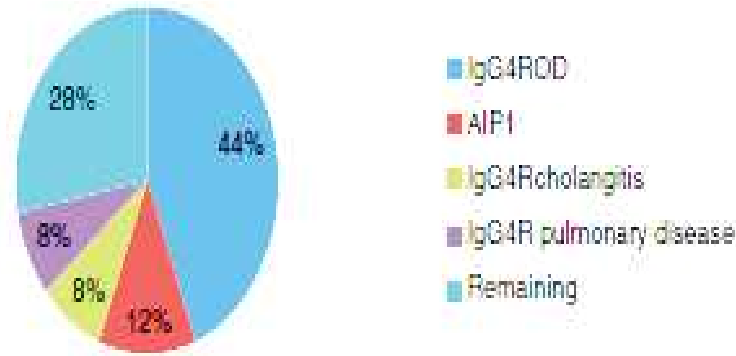
Steroid (prednizolon ya da metilprednizolon) kullanımını ilk tedavi seçeneği olarak önermekte olup, oral prednizolon dozu 1-1,5 mg/kg/gün (maks. 40-60 mg/gün) olarak başlanır ve iki-dört hafta devam edildikten sonra azaltılarak kesilir. Tedaviye başlandıktan iki hafta sonra klinik bulgularda iyileşme varsa ve üç ay sonra yapılan transabdominal US, MRG/MRKP, endoskopik US’de önceki radyolojik bulgularda düzelme varsa iyi yanıt olarak değerlendirilir. Relaps olması durumunda tekrar steroid tedavisi denenebilir. İdame tedavi gerekliliği varsa, biyopsi ile tanı almış vakalarda prednizolon tedavisine alternatif olarak 6-merkaptopurin, azatioprin, mikofenolat mofetil ya da infliksimab (aynı zamanda İBH tanısı varsa) gibi immunmodülatör tedaviler verilebilir [108].

OİP’te diğer otoimmün-otoinflamatuvar hastalıkların (Crohn, ülseratif kolit, çölyak hastalığı gibi) görülme sıklığı artmıştır. OİP’li çocuk hastalarda şüpheyandıran klinik bulgular olması halinde diğer otoimmün hastalıklar açısından ek değerlendirme yapılması önerilir [108].

Çocuk vakalarda hastalığın seyri ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Relaps oranı %25 olarak bulunmuştur. Ekzokrin pankreatik yetmezlik, diabetes mellitus ve pankreas kanseri gibi komplikasyonlar açısından düzenli takip edilmelidir [108].

İmmünglobülin G4 (IgG4) ilişkili hastalık, artmış serum IgG4 düzeyleri ve tipik histopatolojik bulguları olan, steroide iyi yanıt vermesi ile bilinen sistemik bir hastalıktır. Tipik histopatolojik bulgular IgG4 pozitif plazma hücre infiltrasyonu, fibrozis ve obliteratif flebittir [109]. 2016'da yapılan çocuk hastaları kapsayan bir derlemede ortanca hastalık yaşı 13 (yaş aralığı 22 ay-17 yaş) bulunmuştur ve hastaların %64'ü kızdır [110]. Tüm organlar etkilenebilir, en sık tutulan organlar; pankreas, hepatobiliyer sistem, tükürük bezleri, orbita ve lenf nodlarıdır. Çocuk hastalarda en sık IgG4 ilişkili orbital hastalık ve IgG4 ilişkili pankreatit organ tutulumları görülmüştür (Şekil 2.4). Erişkin vakalarda otoimmün pankreatitli olguların %40–60'ı IgG4-İH'nin pankreatik tutulumunu temsil eder ve tip 1 OİP olarak da adlandırılır [110].

IgG4 ilişkili hastalığın organ tutulumları (%)



Şekil 2.4. Çocuklarda IgG4 ilişkili hastalığın organ tutulumları [110]

Hastalığın tanısı biyopsi ve histolojik tanı ile doğrulanır, serolojik tetkikler, radyolojik ve klinik bulgular destekleyicidir. Tipik histopatolojik bulgular lenfoplazmositik infiltrasyon, storiform fibrozis ve obliteratif flebittir. IgG4 pozitif plazma hücrelerinin IgG pozitif plazma hücrelere oranı 0,4'ün üzerindedir ve her

alanda IgG4 pozitif plazma hücre sayısı artmıştır. Serum IgG4 düzeyi çocuk hastaların %70'inde yüksek saptanmıştır (IgG4 normal seviyesi 2-93 mg/dl) [110].

IgG4 ilişkili pankreatit hastalarının erken ve agresif tedavi edilmesi gereklidir. Tedavisiz vakalarda geri dönüşümsüz fibrozis ve buna bağlı organ hasarı gelişebilmektedir. Çocuklarda IgG4 ilişkili hastalıkta ilk kullanılan tedavi prednizondur ve 1-2 mg/kg/gün dozunda tedavi başlanması uygun bulunmaktadır. Tedaviye cevap hızlıdır ve 2-4 hafta devam edildikten sonra azaltma planına geçilmelidir. Steroid tedavisi ile düzelmeyen ya da relaps olan, idame tedavi gerektiren vakalarda rituksimab tedavisinin etkili olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır. Mikofenolat mofetil, azatioprin, metotreksat kullanılan ve başarı sağlanan vakalar bildirilmiştir. Hastalığın tedaviye cevabının izleminde serum IgG4 seviyesi takip edilebilir [110].

Obstrüktif nedenler

Obstrüktif faktörler ve pankreatik divisumun (PD) tek başına ARP ve KP risk faktörü olması konusu tartışmalıdır. PD, ventral ve dorsal tomurcukların birleşme anomalisi sonucunda olup, ventral ve dorsal pankreas ayrı ayrı drene olmaktadır. Sık görülen bir konjenital anomalidir. 23 otopsi çalışmasının incelendiği bir derlemede PD insidansı %7,8 olarak saptanmıştır [111]. Yapılan erişkin çalışmalarda, idiopatik pankreatitli vakalarda PD'nin normal popülasyona göre artmış sıklıkta saptanması, pankreatit gelişiminde risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür. Patogenezinde PD'nin minör papillada fonksiyonel obstrüksiyon yaratarak intraduktal basınç artışına yol açtığı ve buna bağlı olarak pankreatit gelişebileceği düşünülmektedir. Terapötik drenaj uygulanan hastaların klinik olarak düzelmesi de bu teoriyi desteklemektedir. Fakat bazı çalışmalar ARP ve KP gelişiminde PD'nin tek başına risk faktörü olmayıp, kofaktör olduğunu savunmuştur. Pankreatitli hastalarda PD sıklığı normal popülasyon ile aynı bulunurken (%7), PD'li hastalarda artmış KFTR mutasyonunun saptanması, bu iki kofaktörün birlikte pankreatit riskini artırdığını düşündürmektedir [112]. INSPPIRE tarafından yapılan bir çalışmada ARP ve KP'li hastalarda PD prevalansı normal popülasyona göre artmış olarak saptanmış, pankreatit gelişimindeki rolü ile ilgili ek çalışmalar yapılması önerilmiştir [113].

2.5.4. Klinik

ARP'li çocuk hastalar pankreatit atakları sırasında bulgu verirken, atakların arasında asemptomatiktir. KP'li çocuk hastalar ise ataklar halinde ya da sürekli, hafif ya da ağır şiddette karın ağrısına sahiptir. Diğer bulgular arasında bulantı, kusma, kilo kaybı, büyüme geriliği ve yağlı gaita yer alır. KP'li hastalarda zaman içerisinde ekzokrin pankreatik yetmezlik ve Tip3cDM gelişmektedir. Herediter pankreatitli hastalarda diyabet, %5'inde semptomların başlamasından 10 yıl sonra, %18'inde semptomların başlamasından 20 yıl sonra gelişmektedir. Diyabet gelişim mekanizması bilinmese de, parsiyel ya da tamamen insülin eksikliği gelişmektedir. INSPPIRE tarafından yapılan bir çalışmada KP'li hastaların ağrı kesici ilaç ihtiyacı, hastalığın getirdiği yükler (acil başvuruları, okul devamsızlığı, tıbbi, endoskopik, cerrahi gereksinimler) ve sağlık harcamaları ARP'li hastalardan daha fazla olduğu bildirilmiştir.

2.5.5. Tanı

ARP ve KP'li hastalarda yapılacak olan öncelikli tetkikler ALT, AST, GGT, direkt/indirekt bilirubin, lipid profili ve total kalsiyum düzeyidir. İmmun yetmezlikli ve *Ascaris lumricoides* ile *Strongyloides stercoralis*'in endemik olduğu bölgelere seyahat eden, tam kan sayımında eozinofilisi olan hastalardan gaitada amip ve parazit tetkiki istenmelidir. Metabolik hastalık şüphesi uyandıran öykü ve kliniğe sahip hastalardan amonyak ve idrar organik asit düzeyi bakılmalıdır [114].

Öncelikli yapılacak tetkikler pankreas görüntülenmesini de içermelidir. Schwarzenberg ve ark.nın yaptığı derlemede ARP'li ve KP'li hastaların %33'ünde pankreasta obstrüktif lezyon saptanmış olup, bunların çoğunluğunda konjenital nedenler saptanmıştır (PD, pankreatik kanal birleşme anomalisi gibi) [97]. ARP ve KP'li çocuk hastalarda obstrüktif lezyonların sık görülmesi ve minimal radyasyon teması nedeniyle öncelikle abdominal US ve MRKP ile değerlendirme önerilmektedir. MRKP ile pankreas atrofisi, duktal dilatasyon, küçük kanal dolmuş defektleri, pankreatik kanalda darlık ve irregülarite görülebilir. Sekretin MRKP küçük kanalların değerlendirilmesinde daha hassastır. ERKP ve EUS, abdominal US ve MRKP ile yeterli değerlendirme yapılamayan vakalarda alternatif görüntüleme yöntemleridir [114]. EUS ile mikrolitiazis ve pankreatik anomaliler görülebilir. BT ile pankreas

atrofisi, yağlanma, kalsifikasyon görülebilir fakat pankreatik kanallardaki anomalilerin değerlendirilmesinde hassas değildir [8].

Schwarzenberg ve ark.nın yaptığı derlemede KP'li hastaların %67'sinde, bir ya da daha fazla pankreatit ilişkili gen mutasyonu saptanmıştır [97]. Genetik tetkiklerden öncelikle PRSS-1 geni mutasyonu bakılmalıdır. Kistik fibrozis tanısı için öncelikle ter testi yapılmalıdır. SPINK-1, KFTR, CTRC genlerinde mutasyon taraması, risk faktörü belirlenmesi için önerilir [114].

Geniş çaplı toplum temelli bir çalışmada çölyak hastalığı tanısı alan hastalarda ARP ve KP gelişme riskinin 2,6 kat arttığı görülmüştür. Çölyak hastalığı erken tanısı, hem pankreatit ataklarının ve kronik pankreatit gelişiminin, hem de büyüme geriliği ve genel sağlık problemlerinin önlenmesi açısından önemlidir. Bu nedenle ARP ve KP tanılı hastalarda çölyak hastalığı taraması gereklidir [114].

KP ve ARP'li hastalarda, ekzokrin ve endokrin pankreatik yetmezlik gelişimi açısından, yılda bir kez yağda çözünen vitamin düzeyleri, HbA1c, açlık glukozu, fekal elastaz bakılması önerilmektedir [114].

Ekzokrin pankreas yetmezliği tanısında direkt ve indirekt testler kullanılmaktadır. Direkt testlerde pankreas salgısı uyarıldıktan sonra duodenal sıvı toplanır, pankreatik enzimler (asiner hücre fonksiyonu), sıvı hacmi, elektrolitler (kanal hücre fonksiyonu) analiz edilir. Direkt testler, indirekt testlere göre daha duyarlı ve özgündür fakat invaziv olması nedeniyle uygulanması zordur. İndirekt testlerin kullanımı ve erişimi kolaydır fakat asiner hücre rezervi ve kanal hücrelerin fonksiyonlarını kesin olarak ölçemezler [8].

Direk testler:

1. Sekretin MRKP
2. Dreiling tüp metodu
3. Endoskopik pankreatik fonksiyon testi

İndirek testler:

1. Gaitada kantitatif yağ analizi (72 saat)
2. Fekal elastaz
3. ¹³C-işaretlenmiş trigliserit nefes testi

Bir ay arayla iki kez bakılan fekal elastaz düzeyinin <100 mcg/g olması ya da 72 saatlik gaita yağ miktarının diyet içeriğinin %90'ının altında olması ekzokrin pankreatik yetmezlik tanısı koyulur [59].

2.5.6. Tedavi

Kronik pankreatit, pankreasın asiner ve daha ileriki dönemde de adacık hücrelerinin sürekli ve geri dönüşümsüz tahribatı ile karakterizedir. En önemli semptom ağrıdır ve tedavinin en önemli hedefi ağrıyı gidermektir. Kronik pankreatitin ilerlemesi ve tahribatın artması ile ağrı gitgide azalmakta ve onun yerini asiner hücre yetersizliğinin artması sonucu gelişen malabsorpsiyon ve adacık hücre tahribatının sonucu olan diabetes mellitus almaktadır. Tedavi edilebilen etiyojiler arasında hiperlipidemi, otoimmün pankreatit, ilaç ve toksin maruziyeti, anatomik anomaliler, hiperkalsemi gibi nedenler yer almaktadır. Etiyojik nedenlere yönelik verilen tedavilerin dışında KP'nin tedavisi üç ana başlık altında özetlenebilir [92];

- A. Ağrı tedavisi
- B. Pankreatik yetmezlik tedavisi (malabsorpsiyon ve DM'ye yönelik)
- C. Komplikasyonların tedavisi

Kronik pankreatit komplikasyonları Tablo 2.9'da gösterilmiştir.

Tablo 2.9. Kronik pankreatit komplikasyonları

- Pankreatik psödokist
- Kanama (psödokist duvarı, psödoanevrizmalar, splenik ven trombozuna bağlı varisler)
- Ana safra kanalı tıkanması
- Duodenal tıkanıklık
- Pankreatik fistüller
- Pankreatik kanser
- Dismotilite (gastroparezi, antroduodenal dismotilite)

Ağrı Tedavisi

INSPPIRE grubunun yaptığı kohort çalışmalarda, kronik pankreatitli hastaların %80'inde ağrı görüldüğü ve bu hastaların üçte birinin narkotik ilaç kullandığı

saptanmıştır. KP ve ARP'li çocuk hastalarda ağrı yönetimi konusunda bilgi ve deneyim sınırlıdır. Ağrının hem nörolojik hem de inflamatuvar kökeni bulunmaktadır. Pankreatik kanal obstrüksiyonu ve buna bağlı yüksek kanal basıncına bağlı ağrı geliştiği düşünülmektedir, fakat yapılan bazı çalışmalarda kanal basıncına düşürmeye yönelik yapılan dilatasyon işlemi sonrası ağrının tam olarak düzelmediği görülmüştür [115]. Fibrozis ve inflamasyona bağlı intrapancreatik sinir hipertrofisi ve dansitesinde artışın ağrıya neden olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda opioid dışı tedaviler araştırılmakta olup, GABA-analoglarının üzerinde çalışmalar yapılmaktadır [8].

Ağrının önlenmesinde alınacak önlemlerden biri de diyet düzenlemesidir. İntestinal lümeninde yağ bulunması pankreas sekresyonunu indükleyen önemli bir faktördür. Diyetteki yağ miktarının azalması pankreasın daha az sekresyon yapması ve dolayısıyla duktal basıncın azalmasıyla sonuçlanacaktır.

KP'de pankreas enzimlerini içeren tedavilerin ağrı için kullanılmasının temel nedeni post-prandial dönemde endojen pankreas sekresyonunun baskılanması ve böylelikle duktal hipertansiyonun veya eğer ekzokrin yetmezliği yoksa intraasiner enzim aktivasyonunun engellenmesidir. Enzim preparatlarının ağrı sıklığını azalttığını gösteren çalışmaların yanında, hiçbir yararı olmadığını gösterenler çalışmalar da mevcuttur.

Pankreas sekresyonunu uyaran bir başka faktör intestinal lümendeki sekresyonun pH'sının asidik olmasıdır. Bu nedenle H₂ reseptör blokerleri veya PPI (proton pompa inhibitörleri) kullanılmaktadır. Asid blokajının ağrıya ne kadar yararlı olduğu da henüz kesin olarak saptanmamıştır.

Ağrının medikal tedavisinin önemli bir parçası analjeziklerin kullanılmasıdır. Parasetamol seyrek olarak ağrıyı kontrol altına alabilmektedir. Eğer etkili olmazsa NSAİİ'ler parasetamol ile kombine olarak kullanılabilir. Bunlar da etkili olmazsa opioid analjeziklere sıra gelmektedir. Öncelikle hafif etkili (tramadol gibi) opioidler denenmeli, etki görülmezse daha güçlü opioidlere (morfin, hidromorfin gibi) geçilmelidir. Opioid tedavilerin uzun süre kullanımında tolerans ve bağımlılık görülmektedir. Antidepresanlar, antioksidanlar, oktrotid ve pankreatik enzim replasman tedavisi de tekli ya da diğer tedaviler ile kombine olarak kullanılabilir [116].

Ağrı yönetiminde endoskopi bir diğer tedavi yöntemidir. Pankreatik sfinkter stenozu, Wirsung kanalında darlık ve taşlar, psödokist, ana safra kanalı distalinde darlık olması durumunda endoskopik tedavi yapılması uygundur [116].

1. Pankreatik sfinkter stenozu: Kronik pankreatit tanısı konulan hastaların bazılarında Wirsung kanalı dilatedir. Bu hastalarda pankreatik sfinkterin endoskopik sfinkterotomi (ES) ile ablasyonu, ağrıda azalma ve hatta dispeptik semptomlarda gerileme sağlayabilmektedir.

2. Wirsung kanalında major striktür: Kronik pankreatit seyrinde Wirsung kanalında stenoz gelişebilmektedir. Bu hastalarda ES sonrasında balon veya mekanik dilatatör ile dilatasyon yapıp geçici olarak stent yerleştirilerek iyileşme sağlanabilmektedir.

3. Pankreas kanal taşları: Pankreas taşları seyrekdir. Ancak tedavileri, ana safra kanalı taşları kadar kolay değildir. Pankreatik ES sonrası küçük taşlar basket ve balon ile çıkartılabilir. Ancak bu taşların bir kısmı stenozların distalindeki laküner genişlemelerde yerleşmişlerdir ve ancak nazo-pankreatik dren takılmasından sonra *extra-corporeal shock wave lithotripsy* ile parçalanabilmektedirler.

4. Psödokistler: Psödokistler akut pankreatite özgü değildir. Kronik pankreatitin akut alevlenmeleri esnasında da psödokistler görülebilir. Bunların bir kısmı spontan olarak rezorbe olabilmektedir. Rezorbe olmayanlarda en uygun tedavi yöntemi Wirsung kanalı ile ilişkili olmaları halinde ES yapılması ve kistin içine girecek şekilde stent yerleştirilmesidir.

5. Ana safra kanalı distalinde striktürler: Kronik pankreatitin sonucu olarak ana safra kanal distalinde striktür oluşabilmektedir. ES yapılması, dilatasyon ve kalibrasyon için stentleme ile başarılı sonuçlar alınabilmektedir.

6. Pankreatik divisum: İntrauterin hayatta ventral ve dorsal pankreatik kanalların füzyonunun gerçekleşmemesinin sonucunda ana pankreatik kanal minör papilla'ya açılmaktadır. Hastaların bir kısmında minör papilla ana pankreatik kanalın drenajında yetersiz kalmakta ve kronik pankreatit oluşmaktadır. Bu olgularda minör kanala ES ve geçici stentleme ile KP kontrol altına alınabilir.

Cerrahi işlemler; drenaj prosedürleri, parsiyel ya da total rezeksiyonları içerir. Cerrahi drenaj işlemi >5-6 mm dilate pankreatik kanallara uygulanır. Vakaların büyük

çoğunluğunda Puestow tipi prosedür (pankreatik kanalın tüm gövde ve kuyrukta açılmasını içeren pankreatikojejunostomi) uygulanır [8].

Total pankreatektomi ve adacık hücre ototransplantasyonu (TPIAT) diğer tedavilere cevap vermeyen ARP/KP'li hastalarda giderek artan sıklıkta uygulanmaktadır. Asıl amaç ağrıyı azaltmak ve yaşam kalitesini artırmaktır. Operasyon sonrası hastaların %50-80'inde narkotik bağımlılığının ortadan kalktığı görülmüştür. Aynı şekilde izleyen 10 yıllık süreçte insülin ihtiyacının %40 hastada ortadan kalktığı saptanmıştır. TPIAT sonrası, hem erişkin hem de çocuk hastalarda fiziksel ve mental iyileşme görülmüştür [8].

Çocuk hastalarda TPIAT şartları:

1. 6 aydan uzun süren opioid bağımlılığı ya da yaşam kalitesinde düşme (okula devam edememe ya da sık hastanede yatış) ile kendini gösteren 6 aydan uzun süren ağrı ya da güçten düşme,
2. Medikal ve endoskopik tedavilerden fayda görmeme,
3. KP ve ARP'in tedavi edilebilir nedeninin olmaması,
4. Fizyolojik, psikososyal kontraendikasyonların olmaması,
5. Yaşam boyu diyabet riskinin göze alınması,
6. Yeterli adacık hücre fonksiyonudur (C-peptid negatif diyabetin olmaması).

Pankreatik Yetmezlik Tedavisi

Kronik pankreatitte görülen fibrozise bağlı pankreasın ekzokrin salgı kapasitesi azalır ve ekzokrin pankreatik yetmezlik gelişir. Kronik pankreatit geliştikten ne kadar süre sonra ekzokrin yetmezliğin gelişeceği belirsizdir. INSPPIRE tarafından yapılan çalışmada KP'li hastaların %34'ünde ekzokrin yetmezlik görülmüştür. Ekzokrin yetmezlik geliştikten sonra pankreatik enzim replasman tedavisine başlamak ve esansiyel besinlerin emilimini sağlamak büyüme çağındaki çocuklar için çok önemlidir [117]. Pankreatik enzim replasmanında dozlama lipaz ünitelerine göre ayarlanır (Tablo 2.10) Kapsül yutamayan çocuklar için enterik kaplı mikrotabletler içeren kapsüller açılarak, pH'sı düşük yumuşak gıdalar (elma püresi, kayısı püresi, muz ya da patetes gibi) ile verilmesi uygundur. 7,3'ün üzerindeki pH'ya sahip gıdalar (süt, dondurma, muhallebi gibi), enterik kaplamanın çözünmesine ve gastrik asitle enzimin yıkılmasına neden olabilir. Pankrealipaz tabletler ezilmemeli ve

çiğnenmemelidir. H2 antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri ile alımı enzimin etkinliğini artırır [8].

Tablo 2.10. Ekzokrin pankreatik yetmezlikte pankreatik enzim tedavisi

Bebek	Her 120 ml infant formula ya da her emzirme için 2.000-4.000 ünite
<4 yaş	Her öğün için 1.000 lipaz ünite/kg ve her ara öğün için 500 lipaz ünite/kg
>4 yaş	Her öğün için 500 lipaz ünite/kg ve her ara öğün için 250 lipaz ünite/kg

Ekzokrin pankreatik yetmezliği olan hastalarda yağ malabsorbsiyonuna bağlı yağda çözünen vitaminlerinde (A,D,E,K) emilimi bozulmuştur, takviye edilmesi önerilir [8].

KP'li çocuk hastalarda DM riski ve yönetimi ile ilgili rehber yoktur. Pankreatite bağlı Tip3C DM'nin tedavisi ve olası sonuçları diğer DM tiplerine göre farklılık göstermektedir. Tip3C DM hastalarında pankreas adenokarsinomu riski artmıştır [118].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Çalışma Protokolü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji-Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı tarafından 01 Ocak 2016 ve 01 Eylül 2018 tarihleri arasında akut pankreatit (AP), akut rekürren pankreatit (ARP), kronik pankreatit (KP) tanıları ile takip edilmiş 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubundaki hastalara ait bilgiler hasta dosyaları ve hastane bilgisayar sistemindeki kayıtları incelenerek retrospektif olarak tarandı.

Hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşları, takipli oldukları kronik hastalıkları, aile öyküleri, başvuru yaptıkları poliklinikler (Çocuk Acil Polikliniği, Çocuk Gastroenteroloji-Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Çocuk Cerrahisi Polikliniği) ve takip edildikleri servisler (Genel Pediatri Servisi, Çocuk Cerrahisi Servisi), pankreatit tipleri (AP, ARP, KP), saptanabilen pankreatit etiyojileri kayıt edildi. Hayatları boyunca poliklinik başvuru sayısı, hastaneye yatış sayısı ve pankreatit atak sayısına bakıldı. 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 ARP; ekzokrin pankreas yetmezliği, endokrin pankreas yetmezliği ya da karın ağrısından en az biri ve KP ile uyumlu görüntüleme bulgularının olması KP olarak kabul edildi. Safra yolunda ya da safra kesesinde taş olanlar biliyer kaynaklı; pankreatik divisum, koledok kisti, ventral kanal yokluğu, pankreatikobiliyer birleşim anomalisi olanlar pankreatikobiliyer sistem anomalisi olarak; hiperlipidemi ve trigliserit yüksekliği olan hastalar hiperlipidemiye bağlı; hematopoetik kök hücre transplantasyonu öyküsü, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ve anoreksia nervosa gibi hastalığı olanlar sistemik hastalık olarak; ilaç kullanımını dışında bir neden saptanmayanlar ilaca bağlı; düşme, bisiklet kazası, pankreas operasyonu sonrası ya da endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERKP) sonrası pankreatit gelişenler travmaya bağlı; KFTR ve SPINK-1 mutasyonu saptanan hastalar genetik nedenli pankreatit; herhangi bir belirleyici faktörü olmayanlar idiopatik olarak değerlendirildi.

Hastaların başvuru şikayetleri ve klinik bulgularına bakıldı. Başvuru anındaki kilo ve boy, vücut kitle indeksi (VKİ) z skoru, vital bulguları (vücut sıcaklığı, solunum sayısı, kan basıncı değeri) kayıt edildi. Vücut kitle indeksi z skoru 2-3 arasında olanlar obez, 1-2 arasında olanlar aşırı kilolu, 1-(-2) arasında olanlar normal kilolu olarak gruplandırıldı. Hasta dosyalarından ve hastane laboratuvar veri tabanından; amilaz, lipaz, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, total bilirubin, direk bilirubin, hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, CRP, LDH, albümin, kan üre azotu, kreatinin, trigliserit, kalsiyum, fosfor, kan gazı değerleri, yapılabilen hastalarda metabolik tetkikler (idrar ve kan aminoasit kromatografisi, idrar organik asit, tandem kitle spektrometresi) ve ter testi (terde kantitatif klor ölçümü) sonuçları kaydedildi. Solunum sayısı ve kan basıncı değerleri hastaların yaş gruplarına göre değerlendirildi. 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. Hb 11-14 gr/ dL, Hkt %34-40, trombosit 200-450.000/ μ L normal aralıklardı. Lökosit değeri 15.000/ μ L üzeri lökositoz, CRP 0,8 mg/dL'nin üzerinde olması CRP yüksekliği olarak kabul edildi. ALT 39 U/L, AST 56 U/L, ALP 345 U/L, GGT 22 U/L, direkt bilirubin 0,2 mg/dL, total bilirubin 1,2 mg/dL değerleri normal aralığın üst sınırlarıydı. Böbrek fonksiyon testi için bakılan kan üre azotu 5-18 mg/dL, kreatinin 0,26-0,77 mg/dL aralığı normaldi. Kalsiyum 8,8-10,8 mg/dl, fosfor 3,1-6 mg/dl, LDH 143-290 U/L aralığı normal kabul edildi. Kan gazı sonuçları incelenirken bakılan referans değerler pH 7,35-7,45, pCO₂ 35-45 mmHg, pO₂ 80-100 mmHg, HCO₃ 22-26 mEq/L, baz açığı \pm 3 mmol/L idi. Ekzokrin pankreas yetmezliği açısından fekal elastaz ve steatokrit bakıldı. Fekal elastaz değerine enzim immün assay yöntemi ile gaitadan pankreatik elastaz bakılarak ulaşıldı. Fekal elastazın iki kez <100 mcg/g saptanması ekzokrin pankreatik yetmezlik olarak kabul edildi. Steatokrit için gaita santrifüj edilerek yağlı katmanın oranına bakıldı, %20'nin üzeri pozitif kabul edildi. Tüm gen dizi analizi ile KFTR, PRSS-1, SPINK-1 mutasyonlarına bakılan hasta sayısı ve pozitif çıkan mutasyonlar kayıt edildi. Hastaların yatışları süresince yapılan abdominal ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRKP), endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERKP) incelemelerinde pankreatit

bulguları, komplikasyon (nekroz, abse, psödokist) olup olmadığı kaydedildi. ERKP'de duodenoskop ile girilip, koledok ve pankreatik kanal kanüle edilerek, safra yollarına ve pankreatik kanala kontrast madde enjekte edilip, skopi altında safra taşı, kanal darlığı, yapısal anatomik anormallikler ve pankreatik kanal hasarı açısından bakıldı. ERKP ile papillotomi, taş çıkarılması ve stent konulması gibi işlemler uygulandı. Safra yollarını ilgilendiren patoloji şüphesi olduğunda MRKP görüntülemesi yapılırken kontrast madde (gadoksetat disodyum) verilerek 20. dakikada biliyer sistem görüntülemesi yapıldı. Hastalar JPN skorlama sisteminde [32] yer alan dokuz parametre (baz açığı<-3 mEq ya da sistolik kan basıncı düşüklüğü, PaO₂<60 mmHg ya da solunum yetmezliği bulguları, kan üre azotu >40 mg/dl ya da kreatinin >2 mg/dl, LDH'nın üst limitin iki katında yüksek olması, trombosit sayısının 100.000'nin altında olması, total kalsiyumun 7,5 mg/dl'in altında olması, pediatrik SIRS skorlamasında üçten fazla maddeye sahip olmak, yaşın yedinin altında ya da vücut ağırlığının 23 kg'ın altında olması, CRP'nin 15 mg/dl'nin üstünde olması) açısından değerlendirildi; üçten fazla parametreyi sağlayanlar ağır pankreatit olarak gruplandırıldı. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterleri [32] olarak; vücut sıcaklığı (<36°C ya da >38°C), kalp hızı (yaşına göre 2SD'nun üzerinde olması ya da bir yaşın altında bradikardi), solunum sayısı (yaşa göre 2SD'nun üzerinde olması), beyaz küre sayısı (<4.000 ya da >12.000 ya da periferik yaymada >%10 çomak olması) değerlendirildi. Revize Atlanta kriterlerine [8] göre, organ yetmezliği ya da lokal ya da sistemik komplikasyonu olmayanlar hafif; 48 saat içinde düzelen organ yetmezliği olan ya da kalıcı organ yetmezliği olmadan lokal ya da sistemik komplikasyonu olanlar orta-ağır; 48 saatten uzun süren organ yetmezliği olanlar ağır olarak kabul edildi. Olguların takiplerinde apse, nekroz, şok, psödokist, akut böbrek yetmezliği, akciğer komplikasyonu gelişip gelişmediği kaydedildi.

Pankreatit atağı sırasında enteral nutrisyon (EN) verilmeyen izlem süreleri, total parenteral nutrisyon (TPN) ve parsiyel parenteral nutrisyon (PPN) verilme oranı, TPN'ye kaçınıcı gün başlandığı ve devam edilme süresi kayıt edildi. Oktreotid intravenöz yoldan sürekli infüzyon halinde 1 mcg/kg/sa dozunda verildi. Oktreotid verilme oranı, seçilen analjezik ilaçlar, seçilen antibiyotikler, antibiyotik tedavisinin tekli ya da çoklu verilmesi, verilen mayi türü (serum fizyolojik ya da ringer laktat) ve miktarı (1500 cc/m²/gün ya da 2000 cc/m²/gün ve üzeri) kayıt edildi. Hastanın

şikayetlerinde ve serum amilaz, lipaz değerlerinin normal seviyelerine düzelme süresine bakıldı. Endokrin yetmezlik gelişimi öyküsü kayıt edildi.

3.2. İstatistik

Bütün istatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 22.0 paket programı aracılığıyla yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, medyan [minimum – maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Kategorik değişkenler arasında fark olup olmadığı Pearson Ki-kare testi ile, sayısal değişkenler bakımından iki grup arasında fark olup olmadığı ise Mann Whitney U testi ve ikiden fazla grup olduğu durumlarda da Friedman testi ile araştırıldı. Farklı değişkenler arasındaki korelasyonun incelenmesi için Spearman ve Pearson korelasyon katsayıları kullanıldı. Pearson ve Spearman korelasyon analizlerinde elde edilen korelasyon katsayısı (r) 0-0,25 zayıf, 0,26-0,50 orta, 0,51-0,75 güçlü, 0,76-1 çok güçlü derecede korelasyon kabul edildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

3.3. Etik Kurul Onayı

Çalışma için etik kurul onayı Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 24.10.2018 tarih ve GO 18/961-22 karar numarasıyla verilmiştir. (Ek-1)

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Toplam 52 hastanın verileri çalışmaya alındı. INSPPIRE tarafından kabul edilen tanı kriterlerine göre çalışmaya alınan 23 hasta (%44,3) AP, 20 hasta (%38,4) ARP, 9 hasta (%17,3) KP idi. Çalışmadaki 10 ARP'li hastanın iki yıllık süreçte tekrarlayan pankreatit ataklarının geliştiği, 1 KP'li hastanın iki yıllık süreçte ARP iken KP tanısı aldığı görüldü. Çalışmaya alınan 33 hasta (%63,5) kız, 19 hasta (%36,5) erkekti. Hastaların tanı yaşları 1-17 yıl arasında değişmekteydi. Tüm hastalara bakıldığında tanı yaşı ortalaması $9,1\pm 4,9$ yıl olarak saptandı. Pankreatit tiplerine göre tanı yaşı ortalaması AP'de $11,2\pm 5$ yıl (2-17 yıl), ARP'de $8,4\pm 4$ yıl (1-17 yıl), KP'de $7\pm 2,5$ yıl (3,5-14 yıl) olarak bulundu. AP'li hastaların tanı yaşı ARP ve KP'li hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,02$). AP tanılı hastaların %91,3'ü beş yaşından sonra tanı alırken, tanı sıklığının yaş ile arttığı görüldü ($p<0,05$).

Hastaların ilk başvuru yaptığı poliklinik açısından değerlendirildiğinde, 30 (%57,7) hastanın Çocuk Acil Polikliniği'ne, 10 (%19,2) hastanın Çocuk Gastroenteroloji-Hepatoloji ve Beslenme Bölümü'ne, üç (%5,8) hastanın Çocuk Cerrahisi Bölümü'ne direkt başvuru yaptığı; dokuz (%17,3) hastanın Genel Pediatri Servisi'nde yatmaktayken pankreatit tanısı aldığı görüldü. Hastaların tümü tanı sonrası izlem ve tedavi amaçlı serviste takip edildi. 32 (%61,5) hasta Genel Pediatri Servisi'nde, 17 (%32,7) hasta Çocuk Cerrahisi Servisi'nde, üç (%5,8) hasta Çocuk Acil Gözlem Odası'nda takip edildi.

Bir AP'li, iki ARP'li, bir KP'li olmak üzere dört (%7,7) hastanın aile öyküsünde pankreatit olduğu görüldü.

Pankreatit atağı nedeniyle hastanede kalış süresi ortalama $13,4\pm 13,1$ gün (3-72 gün) olarak saptandı. Hayat boyu hastanede yatış sayısı ortalama $2,2\pm 2,3$ (1-12), pankreatit atağı sayısı ortalama $3,5\pm 4,9$ (1-25), pankreatit nedeniyle polikliniklere (Çocuk Acil, Çocuk Gastroenteroloji-Hepatoloji ve Beslenme, Çocuk Cerrahisi) başvuru sayısı ortalama $10,8\pm 13,7$ (1-57) olarak bulundu. Pankreatit türlerine göre bakıldığında KP'li ve ARP'li hastaların hastanede yatış, pankreatit atağı sayısı ve poliklinik başvuru sayıları AP'li hastalara göre anlamlı olarak artmış saptandı ($p=0,001$) (Tablo 4.1) Çocuk Cerrahisi Servisi'nde yatan hastaların hastanede kalış

süreleri Genel Pediatri Servisi'nde yatan hastalara göre anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p=0,018$).

Tablo 4.1. Pankreatit türlerine göre atak sayısı ve hastane başvuru değerlendirilmesi

	AP			ARP			KP			p değeri
	Ortalama	±	SS	Ortalama	±	SS	Ortalama	±	SS	
Hastanede kalış süresi (gün)	15,5	±	16,7	10,7	±	8,2	13,7	±	9,8	,760
Hastanede yatış sayısı	1,1	±	0,4	3,0	±	2,2	3,8	±	3,8	,001
Pankreatit atak sayısı	1,0	±	0,0	5,3	±	5,0	6,4	±	7,7	,001
Poliklinik başvuru sayısı	4,2	±	3,4	12,9	±	14,	24,1	±	19,1	,001

4.2. Etiyoloji

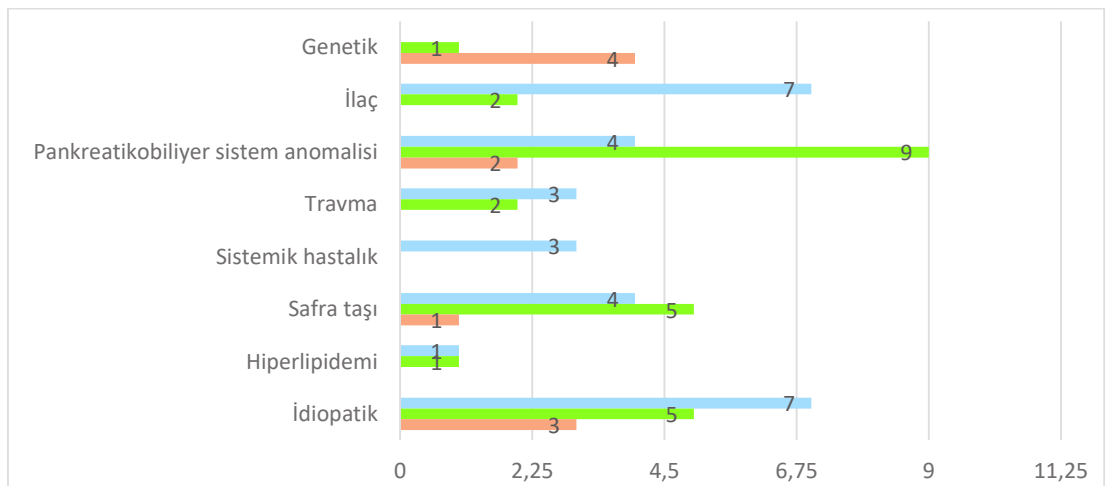
Tüm hastalara bakıldığında en sık saptanan etiyolojik neden pankreatikobiliyer sistem anomalisi olup, 15 (%28,8) hastada saptandı. Diğer nedenlerden safra taşı 10 (%19,2), ilaç dokuz (%17,3), genetik ve travma beşer (%9,6), sistemik hastalık üç (%5,7), hiperlipidemi iki (%3,8) hastada pankreatit nedeni olarak bulundu. Tüm hastaların 15'i (%28,8) idiopatikti. Aynı anda birden fazla etiyolojik nedene sahip hastalar mevcuttu.

Pankreatit türüne göre etiyolojik nedenler gruplandırıldığında AP'li 7 (%30) hastada ilaç kullanımı pankreatit atağından sorumlu bulundu. AP'li ikişer (%8,6) hastada L-aspa ve sertralin, birer (%4,3) hastada enalapril, teriflunamid, metilfenidat tedavisi pankreatit nedeni olarak saptandı. AP'nin diğer nedenleri pankreatikobiliyer sistem anomalisi (bir hastada pankreatik divisum, birer hastada koledok kisti, pankreatikobiliyer birleşim anomalisi, bir hastada eş zamanlı pankreatik divisum ve ventral kanal yokluğu) dört (%17,3), safra taşı dört (%17,3), travma (bisiklet kazası, sandalyeden düşme, pankreas cerrahisi sonrası), üç (%13), sistemik hastalıklar üç

(%13), hiperlipidemi bir (%4,3) hastada pankreatit nedeni olarak bulunurken, yedi (%30) hasta idiopatikti (Şekil 4.1). Sistemik hastalık grubunda anoreksia nervosa tanılı iki hasta ile DOCK-8 eksikliğine bağlı immün yetmezlik ve İBH tanılı hematopoetik kemik iliği transplantasyonu yapılan bir hasta mevcuttu. Birden fazla etiyolojik neden görülen hastalardan üçünde pankreatikobiliyer sistem anomalisi ve safra taşı, ikisinde pankreatikobiliyer sistem anomalisi ve ilaç, birinde hiperlipidemi ve safra taşı saptandı.

ARP'li dokuz (%45) hastada pankreatikobiliyer sistem anomalisi (dört hastada PD, beş hastada pankreatikobiliyer birleşim anomalisi) neden olarak bulundu. Beş (%25) hastada safra taşı, iki (%10) hastada ilaç (L-aspa), iki (%10) hastada travma (ERKP sonrası), birer (%5) hastada genetik (SPINK-1 mutasyonu) ve hiperlipidemi pankreatit nedeni olarak saptandı, beş (%25) hastada neden bulunamadı (Şekil 4.1). Birden fazla etiyolojik neden görülen hastalardan birinde pankreatikobiliyer sistem anomalisi ve travma, dördünde pankreatikobiliyer sistem anomalisi ve safra taşı saptandı.

KP'li dört (%44) hastada KFTR mutasyonu saptandı. Safra taşı bir (%11), pankreatikobiliyer sistem anomalisi (PD, pankreatikobiliyer birleşim anomalisi) iki (%22) hastada pankreatit nedeniydi, üç hastada (%33) neden bulunamadı (Şekil 4.1). Bir hasta birden fazla etiyolojik nedene sahip olup, KFTR gen mutasyonu ve pankreatikobiliyer sistem anomalisi mevcuttu.



Şekil 4.1. Pankreatit türlerine göre etiyolojik nedenlerin görülme sıklıkları

Hastaların takipli oldukları ek hastalıklarına baktığımızda; 24 (%46) hastada ilave hastalık mevcuttu. En sık görülenler ise; dört (%7,7) hastada kistik fibrosis; dört (%7,7) hastada lösemi; ikişer (%3,8) hastada anoreksia nervosa, hiperlipidemi, astım, ve major depresyondu (Tablo 4.2). Etiyolojik nedenler gruplandırılırken kistik fibrosis tanılı hastalar KFTR mutasyonu nedeniyle genetik; lösemi tanılı hastalar L-aspa kullanımını nedeniyle ilaç ilişkili pankreatit grubuna dahil edildi. Ek hastalığı olan hastaların hastanede kalış süreleri ek hastalığı olmayanlardan daha uzun olmakla birlikte anlamlı fark saptanmadı (p=0,21).

Tablo 4.2. Hastaların takipli olduğu ek hastalıklar (n=52)

	Hasta sayısı (%)		Hasta sayısı (%)
Kistik fibrosis	4 (7,7)	Pankreasta psödopapiller neoplazi	1 (2)
Lösemi	4 (7,7)	Karaciğerde fokal nodüler hiperplazi	1 (2)
Astım	2 (3,8)	Epilepsi	1 (2)
Anoreksia nervosa	2 (3,8)	Vezikoüreteral reflü, nefrolitiasis	1 (2)
Hiperlipidemi	2 (3,8)	Polikistik over sendromu, obezite	1 (2)
Major depresyon	2 (3,8)	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu	1 (2)
Infektif endokardit, akut tübüler nekroz	1 (2)	DOCK-8 eksikliği, inflamatuvar bağırsak hastalığı, hematopoetik kemik iliği transplantasyonu	1 (2)
Cd40 ligand eksikliği	1 (2)	Multipl skleroz	1 (2)

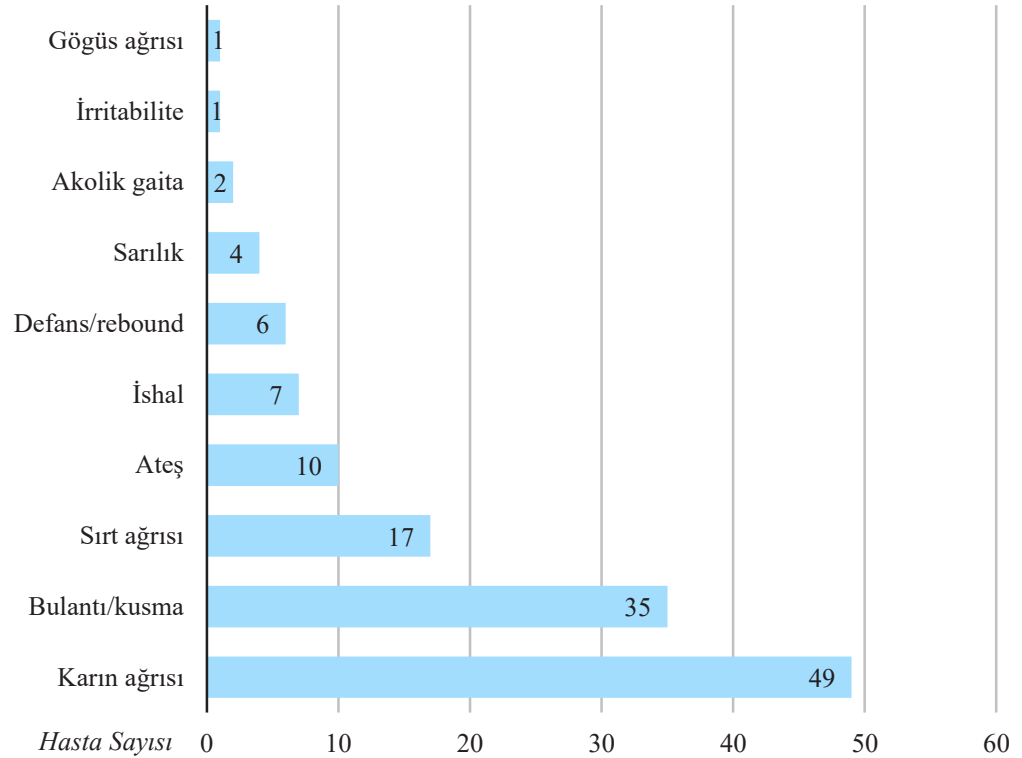
Tüm pankreatit hastalarına bakıldığında dokuz (%17,3) hasta pankreatit atağı öncesi pankreatit ile ilişkili ilaç kullanmaktaydı. En sık kullanılan ilaçlar L-aspa ve sertralin olarak saptandı (Tablo 4.3). Lösemi tanılı hastalar L-aspa; major depresyon tanılı iki hasta sertralin; akut tübüler nekroz ve infektif endokardit tanılı hasta enalapril; dikkat eksikliği tanılı bir hasta da metilfenidat kullanmaktayken pankreatit atağı geçirdiği görüldü. DOCK-8 eksikliği ve İBH tanılı olan hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan bir hasta siklosporin, steroid, mikofenolat mofetil, azatioprin, mesalazin almaktayken pankreatit atağı geçirmekle birlikte ilaç dozları azaltılmadan pankreatit tablosu düzeldiği için ilaç ilişkili pankreatit olarak değerlendirilmemiştir.

Tablo 4.3. Hastaların kullanmakta olduğu pankreatit ile ilişkili ilaçlar (n=52)

	Hasta sayısı (%)
L-asparaginaz	4 (7,7)
Sertralin	2 (3,8)
Metilfenidat	1 (2)
Enalapril	1 (2)
Teriflunamid	1 (2)

4.3. Klinik Bulgular

Karın ağrısı en sık başvuru şikayeti idi. Karın ağrısı ile başvuran 49 (%94) hastanın 21'i (%40) epigastrik bölgede ağrı ifade etti, beşinin (%9,6) sol üst kadranda ağrısı, 14'ünün (%27) alt kadranda ağrısı, dokuzunun (%17,3) tüm kadranda yaygın ağrısı mevcuttu. İkinci sıklıkta bulantı/kusma 35 (%67) hastanın, üçüncü sıklıkta sırt ağrısı 17 (%32,6) hastanın şikayetleri arasında idi. Birer (%2) hastanın göğüs ağrısı ve irritabilite gibi nadir görülen şikayetler ile başvurduğu görüldü (Şekil 4.2). Akolik gaita şikayeti olan hastaların yaşları 6 yaş 5 ay ve 16 yaş 6 ay idi.

**Şekil 4.2.** Hastaların klinik bulguları

Pankreatit türlerine göre bakıldığında AP, ARP ve KP'li hastaların başvuru

şikayetlerinde anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Pankreatit türlerine göre klinik bulgular

	Akut		ARP		Kronik		p değeri
	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	
Karın ağrısı	21	91,3	19	95,0	9	100,0	0,627
Bulantı/Kusma	14	60,9	15	75,0	6	66,7	0,615
Sırt ağrısı	7	30,4	5	25,0	5	55,6	0,255
İshal	4	17,4	3	15,0	0	0,0	0,418
Ateş	3	13,0	5	25,0	2	22,2	0,592
Sarılık	2	8,7	2	10,0	0	0,0	0,627
Defans/rebound	4	17,4	2	10,0	0	0,0	0,369
Akolik gaita	2	8,7	0	0,0	0	0,0	0,269
İrritabilite	1	4,3	0	0,0	0	0,0	0,526
Göğüs ağrısı	1	4,3	0	0,0	0	0,0	0,526

Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 1-5 yaş grubunda bulantı/kusma, ishal ve ateş şikayeti, 6-17 yaş grubuna göre artmış sıklıkta görülürken, istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların yaş gruplarına göre klinik bulgular

	12 – 60 Ay		60 – 205 Ay		p değeri
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Karın ağrısı	10	90,9	39	95,1	0,595
Bulantı/Kusma	9	81,8	26	63,4	0,248
Sırt ağrısı	3	27,3	14	34,1	0,518
İshal	2	18,2	5	12,2	0,605
Ateş	3	27,3	7	17,1	0,446
Sarılık	1	9,1	3	7,3	0,845
Defans/rebound	1	9,1	5	12,2	0,369
Akolik gaita	0	0,0	2	4,9	0,269
İrritabilite	1	9,1	0	0,0	0,526
Göğüs ağrısı	0	0,0	1	2,4	0,526

4.4. Laboratuvar Bulguları

Tanı anındaki laboratuvar bulgularına bakıldığında ortalama serum amilaz değeri $656 \pm 663,2$ U/L (136-295 U/L), serum pankreatik amilaz değeri $524,2 \pm 559,8$ U/L (83-2764 U/L), serum lipaz değeri $1182 \pm 1447,3$ U/L (83-4932 U/L) olarak saptandı. Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 4.6.'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Pankreatit türlerine göre laboratuvar bulguları

	Tüm Vakalar			AP			ARP			KP			P Değeri
	Ortalama	±	Stan. Sap.	Ortalama	±	Stan. Sap.	Ortalama	±	Stan. Sap.	Ortalama	±	Stan. Sap.	
Hb (gr/dL)	12,4	±	1,5	12,4	±	1,7	12,3	±	1,4	12,9	±	1,74	0,649
Lökosit (mm³)	9798,1	±	6556,8	9647,8	±	8527,8	10445	±	4799,5	8744,4	±	4124,4	0,195
Trombosit(mm³)	301673	±	121733	258521	±	88015	328900	±	135079	351444	±	140852	0,167
Amilaz(U/L)	656,8	±	663,2	480,2	±	461,9	949,6	±	866,9	457,2	±	289,3	0,092
Pankreatik amilaz(U/L)	524,2	±	559,8	377,7	±	364,5	763,3	±	749,6	366,9	±	255,6	0,098
Lipaz(U/L)	1182,1	±	1447,3	771,8	±	849,2	1830,9	±	1961	789,1	±	725,5	0,104
Trigliserit (mg/dL)	101,8	±	66,8	107,0	±	78,3	98,8	±	65,3	95,6	±	36,4	0,921
ALT (U/L)	63,5	±	171,4	108,4	±	250,1	34,0	±	44,2	14,3	±	4,1	0,081
AST (U/L)	49,9	±	66,6	60,7	±	85,8	47,5	±	54,5	27,8	±	8,6	0,535
ALP (U/L)	205,5	±	149,8	193,9	±	208,6	219,8	±	84,2	203,6	±	75,5	0,033
GGT (U/L)	57,1	±	104,9	95,7	±	147,4	28,4	±	31,4	22,0	±	17,0	0,093
Total bilirubin (mg/dL)	1,1	±	1,7	1,3	±	2,2	1,1	±	1,4	0,5	±	0,3	0,372
Direkt bilirubin(mg/dL)	0,5	±	1,1	0,6	±	1,3	0,4	±	0,1	0,1	±	0,1	0,266
Kan üre azotu (mg/ dL)	12,2	±	6,7	12,5	±	9,2	12,0	±	3,4	12,0	±	5,1	0,674
Kreatinin (mg/ dL)	0,5	±	0,3	0,6	±	0,4	0,4	±	0,1	0,4	±	0,1	0,078
Kalsiyum (mEq/L)	9,6	±	0,6	9,4	±	0,5	9,8	±	0,6	9,8	±	0,5	0,043
Fosfor(mEq/L)	3,5	±	0,5	3,8	±	0,6	421	±	0,5	4,1	±	0,4	0,086

Serum amilaz, pankreatik amilaz ve lipaz değeri hastaların %88,5'inde normalin üst sınırının üç katının üstünde bulundu. Serum amilaz, pankreatik amilaz ve lipaz düzeyleri ile pankreatit tipleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Pankreatik amilaz ve lipaz düzeyleri ile artmış komplikasyon riski arasında ilişki bulunmadı ($p=0,811$, $p=0,128$). Pankreatik amilaz ve lipaz düzeyleri ve hastanede yatış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p= 0,93$, $p=0,259$). Pankreatik amilaz ve lipaz düzeylerinin normal seviyeye inme sürelerine bakıldığında tüm hastalarda pankreatik amilazın ortalama 14,5 gün (2-44 gün), lipazın ortalama 20,3 günde (3-105 gün) normal düzeye gerilediği görüldü. Pankreatit türlerine göre bakıldığında pankreatik amilazın düzelme süresi ortalaması AP'de 12,3, ARP'de 16,2, KP'de 16,4

gün olarak saptandı. Lipazın normal düzeyine düşme süresi ortalaması AP’de 16, ARP’de 22,9, KP’de 25,9 gün olarak bulundu. Pankreatit tipleri ile pankreatik amilaz ve lipazın düzelme süreleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,61$, $p=0,52$).

Hastaların %17,3’ünde lökosit değeri normalin üstünde bulundu. Lökositoz ve hastanede kalış süresi ve komplikasyon gelişimi arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ortalama CRP değeri $3,24 \pm 6,64$ mg/dL olarak saptandı. 33 (%63,5) hastada CRP normal sınırın üstünde bulundu. CRP yüksekliği olan hastaların hastanede kalış süreleri CRP değeri normal olan hastalara göre anlamlı olarak uzun bulundu ($p=0,001$). Komplikasyon gelişen hastaların CRP değerleri komplikasyon gelişmeyenlere göre daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Safra taşına bağlı pankreatit olan 10 hastanın karaciğer testlerine bakıldığında GGT, total bilirubin ve direkt bilirubin değerleri diğer nedenlere bağlı pankreatit gelişen hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Safra taşına bağlı pankreatit olan hastalarda karaciğer testi değerleri

	Safra taşına bağlı pankreatit n=10 (%19,2)			Diğer nedenlere bağlı pankreatit n=42 (%80,8)			p değeri
	Ortalama	±	SS	Ortalama	±	SS	
ALT (U/L)	227,7	±	353,8	24,4	±	30,4	0,058
AST (U/L)	125,2	±	126,0	32,0	±	17,8	0,140
ALP (U/L)	230,4	±	98,5	199,6	±	160,0	0,171
GGT (U/L)	104,8	±	131,7	45,7	±	95,8	0,034
Total bilirubin (mg/dL)	2,5	±	3,2	0,8	±	0,9	0,014
Direkt bilirubin (mg/dL)	1,3	±	2,1	0,3	±	0,5	0,023

Safra taşına bağlı pankreatit ve fazla kilolu olma ilişkisi değerlendirildi. Tüm hastalara bakıldığında ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) z skoru -0,065 olarak saptandı. Dört hastanın VKİ z skoru ikiden fazla olup obez, on hastanın VKİ z skoru 1 ile 2 arasında olup fazla kilolu idi. Fazla kilolu ve obez hastalarda safra taşına bağlı pankreatit gelişimi riskinde diğer hastalara göre artış saptanmadı ($p=0,38$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Vücut kitle indeksi z skoru ile safra taşına bağlı pankreatit gelişme riski

	Safra taşı nedeniyle pankreatit olanların (%)	Diğer nedenlerle pankreatit olanların (%)	p değeri
VKİ z skoru 1'in üstünde olanlar	4	10	0,38
VKİ z skoru 1'in altında olanlar	6	32	

Hiperlipidemiye bağlı pankreatit atağı geçiren iki hastanın trigliserit düzeyleri 583 mg/dL ve 862 mg/dL olarak saptandı. Hastalardan biri AP değeri ARP tanısı ile takipliydi. ARP'li hastadan tip 1 hiperlipidemi tanısına yönelik gönderilen lipoprotein lipaz geni dizi analizi ve apolipoprotein C2 eksikliği açısından APOC2 geni dizi analizi yapıldı, mutasyon saptanmadı. HDL ve apolipoprotein A1 düşüklüğü de olan hasta tip 5 Friedreich hiperlipidemi olabileceği düşünüldü. Hiperlipidemiye bağlı AP olan hasta poliklinik takibine gelmediği için hiperlipidemi etiyojisine yönelik tetkikleri yapılamadı.

Ekzokrin yetmezlik açısından yapılan tetkikler değerlendirildiğinde; üç ARP, sekiz KP tanılı 11 hastaya fekal elastaz bakıldı, bunlardan KP tanısı ile takipli iki hastada fekal elastaz düzeyi 100 mcg/ml altında saptandı, fekal elastaz bakılan diğer hastalarda pankreatik enzim düzeyi 200 mcg/ml'nin üstünde bulundu. Yedi KP ve üç ARP tanısı ile takipli on hastaya steatokrit bakıldı, bütün hastalarda sonuç negatif olarak bulundu.

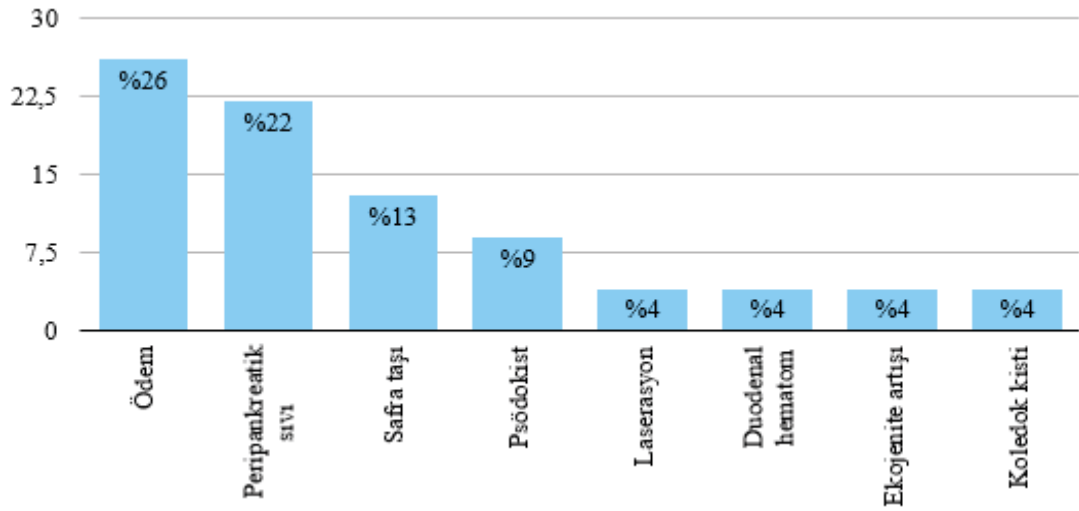
Terde kantitatif klor ölçümü 31 (%59) hastaya yapıldı. Pankreatit türlerine göre bakıldığında AP'li 10 (%19,2), ARP'li 13 (%25), KP'li sekiz (%15) hastaya ter testi yapıldığı saptandı. Ter testi yapılma oranı ARP'li hastalarda diğer pankreatit türlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,026$). Ter testi üç (3/31=%9,7) hastada pozitif bulundu ve bu hastaların hepsi KP'li hastalardı, KFTR mutasyonları da pozitif.

Genetik tetkikler değerlendirildiğinde, 10 hastaya (%20) genetik mutasyon analizi (KFTR, SPINK-1, PRSS-1) yapıldığı görüldü. Bu hastalardan beşi ARP, beşi KP tanılıydı. KP'li dört hastada KFTR mutasyonu (KFTR mutasyonu saptanan hastaların birinde ter testi negatifti), ARP'li bir hastada SPINK-1 mutasyonu

saptandığı görüldü.

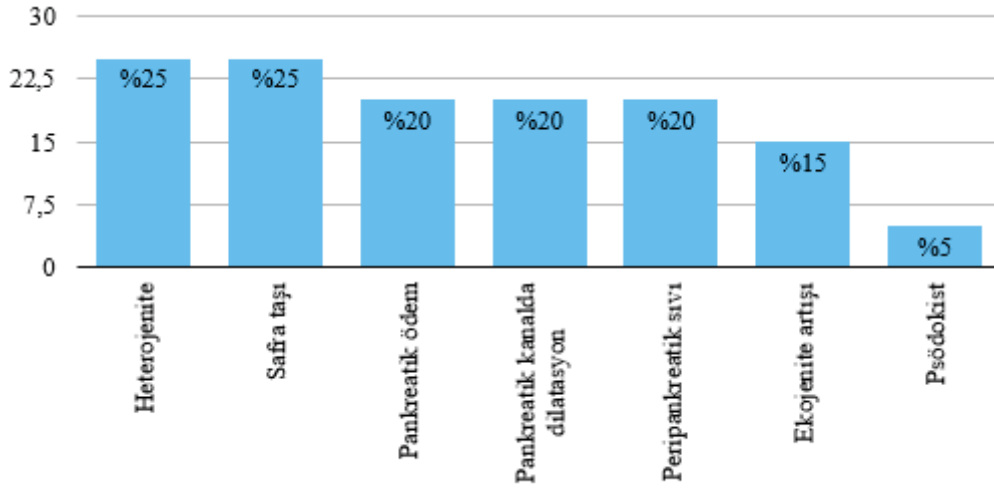
Radyolojik tetkikler değerlendirildiğinde hastaların 49'unun (%94) US, 19'unun (%36,5) BT, 43'ünün (%82,6) MRKP, 16'sının (%30,7) ERKP ile tetkik edildiği görüldü. Pankreatit türlerine göre bakıldığında ARP ve KP'li hastaların tamamına, AP'li hastaların 20'sine (%86) US yapıldığı saptandı. AP'li 9 (%39), ARP'li 8(%40), KP'li 2 (%22) hastaya BT, 15 (%65) AP'li, 19 (%95) ARP'li ve KP'li hastaların tamamına MRKP yapıldı.

Radyolojik bulgular değerlendirildiğinde US yapılan AP'li altı (%26) hastada pankreatik ödem, beş (%22) hastada peripankreatik sıvı, daha az sıklıklarda ekojenite artışı, safra taşı, psödokist, laserasyon, koledok kisti, duodenal hematom bulguları görüldü. Hastaların üçünde (%13) pankreas görüntülenemezken, sekizinde (%34,7) normal saptandı (Şekil 4.3).



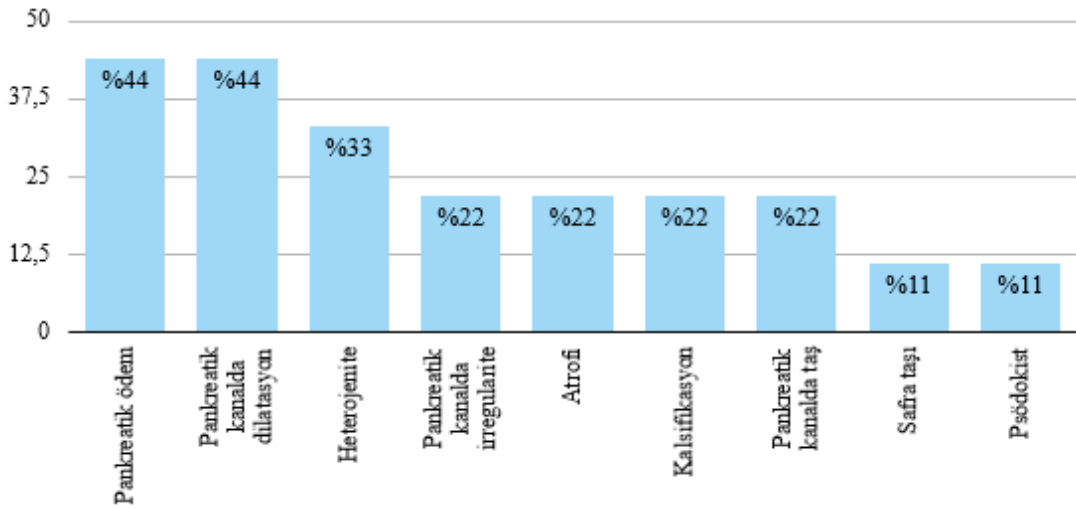
Şekil 4.3. AP'li hastaların US bulguları

ARP'li hastaların altısında (%30) US bulguları normaldi. Beşer (%25) hastada pankreatik heterojenite ve safra taşı saptandı. Ödem, pankreatik kanalda dilatasyon, peripankreatik sıvı, ekojenite artışı, psödokist diğer saptanan bulgulardı (Şekil 4.4)



Şekil 4.4. ARP'li hastaların US bulguları

KP'li bir (%11) hastada US bulguları normal saptandı, bir (%11) hastada pankreas görüntülenemedi. Pankreatit bulgularından pankreatik ödem dört (%44) ve pankreatik kanalda dilatasyon dört (%44) hastada saptandı. Diğer pankreatit bulguları pankreatik heterojenite, pankreatik kanalda irregülerite, atrofi, kalsifikasyon, pankreatik kanalda taş, psödokist ve safra taşıydı. (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. KP'li hastaların US bulguları

AP'li hastalarda en sık BT bulgusu pankreatik büyüme dört (%17) hastada saptandı. Diğer pankreatit bulgularından peripankreatik sıvı üç (%13), psödokist ve ekojenite artışı iki (%8,6), heterojenite, laserasyon, pankreas sınırlarında düzensizlik,

safra taşı birer (%4,3) hastada görüldü. Hastaların ikisinin (%8,6) BT bulguları normaldi.

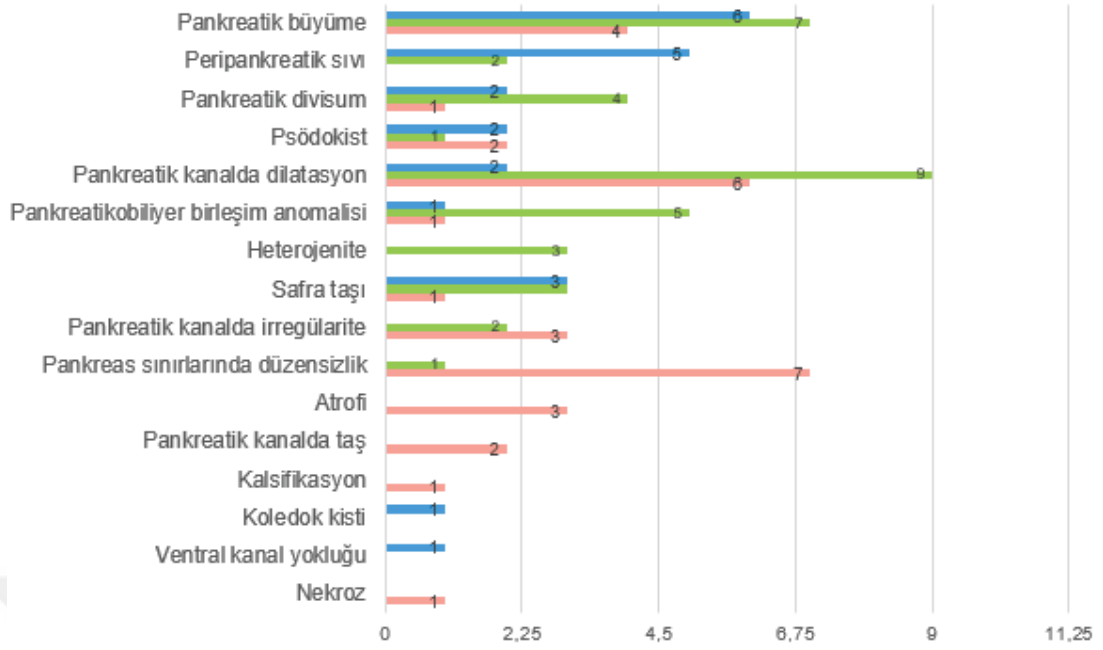
ARP'li hastaların ikisinde (%10) BT bulguları normaldi. En sık pankreatit bulgusu pankreatik büyüme beş (%25) hastada saptandı. Diğer pankreatit bulgularından peripankreatik sıvı dört (%20), psödokist, pankreatik kanalda dilatasyon, ekojenite artışı bir (%5) hastada görüldü.

KP'li 2 hasta BT ile değerlendirildi. Atrofi, kalsifikasyon, psödokist, nekroz, pankreatik kanalda genişleme, pankreatik kanalda irregülarite saptanan bulgulardı.

MRKP bulgularına bakıldığında AP'li altı (%26) hastada pankreasta büyüme saptandı. Peripankreatik sıvı beş (%21,6), safra taşı üç (%13), pankreatik divisum, psödokist, pankreatik kanalda dilatasyon ise iki (%8,6), pankreatikobiliyer birleşim anomalisi, koledok kisti ve ventral kanal yokluğu birer (%4,3) hastada saptanan diğer pankreatit bulgularıydı. Dört (%17,3) AP'li hastada MRKP bulguları normaldi.

ARP'li dokuz hastada (%45) MRKP'de pankreatik kanalda dilatasyon saptandı. Diğer pankreatit bulgularından pankreatik büyüme yedi (%35), pankreatikobiliyer birleşim anomalisi beş (%25), pankreatik divisum dört (%20), heterojenite ve safra taşı üç (%15), pankreatik kanalda irregülarite ve peripankreatik sıvı iki (%10), psödokist ve pankreas sınırlarında düzensizlik bir (%5) hastada görüldü. Üç (%15) ARP'li hastada MRKP bulguları normaldi.

Yedi (%77) KP'li hastada MRKP'de pankreas sınırlarında düzensizlik saptandı. Diğer pankreatik bulgularından pankreatik kanalda dilatasyon altı (%66), pankreatik büyüme dört (%44), irregüler pankreatik kanal ve atrofi üç (%33), pankreatik kanalda taş ve psödokist iki (%22), kalsifikasyon, nekroz, pankreatikobiliyer birleşim anomalisi ve pankreatik divisum birer (%11) hastada görüldü (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Pankreatit hastalarında MRKP bulguları

ERKP yapılan 16 (%30,7) hastanın üçü AP, sekizi ARP, beşi KP tanılı idi. ERKP yapılmış olan hastaların 15'inin daha önce MRKP ile tetkik edildiği görüldü. En sık ERKP yapılma nedeni pankreatikobiliyer sistem anomalisi olarak bulundu. Yedi (%13,4) hastaya pankreatikobiliyer sistem anomalisi, altı (%11,5) hastaya safra taşı, bir (%2) hastaya pankreas operasyonu sonrası gelişen pankreatik kanal hasarı şüphesi ve dört (%7,7) hastaya pankreatit nedeni bulunamaması nedeniyle ERKP yapıldığı görüldü. ERKP yapılan hastaların ikisinde pankreatikobiliyer sistem anomalisi ve safra taşı birlikte görülmekteydi. Hastaların 15'ine ERKP sırasında işlem yapıldığı (papillotomi, taş çıkarılması gibi) saptandı. ERKP bulgularına bakıldığında AP'li hastalarda safra taşı, koledok kisti, pankreatik kanalda hasar; ARP'li hastalarda pankreatikobiliyer birleşim anomalisi, pankreatik kanalda dilatasyon, safra taşı, pankreatik divisum; KP'li hastalarda pankreatik kanalda dilatasyon, pankreatik kanalda irregülerite, pankreatik kanalda darlık, pankreatik kanalda taş, kalsifikasyon, pankreatik divisum saptandı.

4.5. Tedavi ve Klinik İzlem

Pankreatit atağı sırasında verilen idame mayi miktarına bakıldığında hastaların %54'üne 2000 cc/m²/gün ve üzeri hacimde mayi verildiği saptandı. Tüm hastalara yaşına uygun sodyum konsantrasyonu içeren serum fizyolojik verildiği görüldü. 1500 cc/m²/gün mayi alan hastalar ile 2000 cc/m²/gün ve üzeri mayi alanlar yatış süreleri, komplikasyon gelişimi ve pankreatik amilaz ve lipaz düzelme süreleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

EN verilmeyen izlem süresi tüm hastalar için ortalama yedi gün (1-30 gün) olarak bulundu. Pankreatit türlerine göre bakıldığında ise ortalama süre AP'de 7,87 gün, ARP'de 5,89 gün, KP'de 6,57 gün olarak saptandı. Pankreatit türlerinin EN verilmeyen izlem süreleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı olarak farklılık bulunmadı (p=0,68). EN'ye 72 saatten uzun süre ara verilen 36 (%69,2) hastanın 17'si AP, 13'ü ARP, 6'sı KP tanıydı (Tablo 4.9). EN'ye 72. saatten sonra başlanan hastaların hastanede kalış süresi ortalama 16,7 gün (5-72 gün), EN'ye 72. Saatten önce başlananların ise altı gün (3-8 gün) olarak bulundu. EN'ye 72. saatten sonra başlanan hastaların hastanede kalış süresi EN 72. saatten önce başlanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı daha uzun bulundu (p=0,01). EN'ye 72. saatten sonra başlanan hastalarda komplikasyon riski EN 72. saatten önce başlanan hastalara göre artmış saptanmadı (p>0,05). EN'ye 72. saatten sonra başlanan ve EN 72. saatten önce başlanan hastalar karşılaştırıldığında pankreatik amilaz ve lipaz düzeylerinin normal seviyeye gelme sürelerinde anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Pankreatit tedavisi süresince TPN verilen 16 (%30,7) hastanın dokuzu AP, beşi ARP, ikisi KP tanıydı. PPN alan sekiz (%15,3) hastanın beşi AP, üçü ARP tanıydı. KP'li hastalar PPN almamıştı. Hastalara ortalama altıncı günde (2-33 gün) TPN başlanmış olup, ortalama 12,5 gün (5-36 gün) devam edildiği görüldü. TPN alan hastaların hastanede kalış süresi ortalama 25,6 gün (8-72 gün), TPN almayanların 8 gün (3-29 gün) olarak saptandı. Çalışmadaki hastalarda TPN'ye bağlı enfeksiyon gelişmediği görüldü. TPN alan hastaların TPN almayanlara göre yatış süreleri anlamlı olarak uzun bulundu (p=0,01). TPN alan hastalarda TPN almayanlara göre komplikasyon riski artmış saptanmadı (p=0,169). TPN alan hastaların hastanede yatış süreleri EN'ye 72. saatten önce başlanan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak uzun bulundu (p<0,05).

Pankreatit atağı sırasında AP'li hastaların % 69,5'inin, ARP'li hastaların %50'sinin, KP'li hastaların %33,3'ünün ağrı kesici ihtiyacı olduğu görüldü. AP'de %60, ARP'de %40, KP'de %22 sıklıkta olmak üzere en sık kullanılan ağrı kesici parasetamol olarak saptandı. NSAİİ kullanımı tüm hastalarda %11,5 sıklıkta bulundu. Kullanılan diğer ağrı kesici ilaçlar fentanil, meperidine, tramadol idi. Opioid kullanım sıklığı tüm hastalarda %9,6 olarak saptandı.

Oktreotid verilen sekiz (%15,3) hastanın dördü AP, üçü ARP, biri KP'li idi. Oktreotid verilen hastaların pankreatit nedenleri iki hastada L-aspa kullanımı, birer hastada travma, teriflunamid kullanımı, pankreatikobiliyer sistem anomalisiydi. Diğer üç hasta ise idiopatik gruptaydı. Bu hastalara baktığımızda; takiplerinde pankreatik amilaz/lipaz düzeyleri gerilemeyen ve komplikasyon (nekroz ve psödokist) geliştiren hastalar olduğu ve bu nedenle oktreotid tedavisi başlandığı görüldü. Beş hastada oktreotid tedavisi başlanmadan önce psödokist ve bir hastada nekroz mevcuttu. Oktreotid alan hastaların hastanede kalış süresi ortalama 30,6 gün (8-72 gün), oktreotid almayanların 10,2 gün (3-29 gün) olarak saptandı. Oktreotid alan hastaların hastanede kalış süreleri ve komplikasyon sıklığı oktreotid almayanlarla karşılaştırıldığında anlamlı daha yüksekti. (p=0,01). Bu durum oktreotid tedavisinin komplikasyon gelişen ve orta- ağır prognostik grupta yer alan hastalara başlanmasıyla ilişkilendirildi.

Pankreatit nedeniyle antibiyotik verilme sıklığına bakıldığında 32 (%61,5) hastanın tekli ya da çoklu, 23 (%42) hastanın çoklu antibiyotik tedavi aldığı görüldü. Pankreatit türlerine göre bakıldığında 15 (%28,8) AP'li, 13 (%25) ARP'li, 4 (%7,7) KP'li hastaya antibiyotik tedavisi verildiği görüldü. Yatış yapılan servislere bakıldığında Çocuk Cerrahisi Servisi'nde yatan hastaların %88'ine (15/17 hasta) ve Genel Pediatri Servisi'nde yatan hastaların %53'üne (17/32 hasta) antibiyotik verildiği saptandı. Çocuk Cerrahisi Servisi'nde yatan hastaların antibiyotik alma sıklığı Genel Pediatri Servisi'nde yatan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,03). En sık kullanılan antibiyotik sulperazon (%62) olarak saptandı. İkinci sıklıkta amikasin (%51,4), üçüncü sıklıkta ornidazol (%28,8) verildiği görüldü. Pankreatit nedeniyle kullanılan diğer antibiyotikler meropenem, vankomisin, teikoplanin, klindamisin, gentamisin, flukonazol idi.

Tablo 4.9. Pankreatit hastalarının klinik izlem sonuçları

		Akut n (%)		ARP n (%)		Kronik n (%)		p değeri
Enteral nutrisyon (EN) verilmeyen izlem süresi (gün) (ortalama)		7,87		5,89		6,57		0,680
Minimum	Maksimum	2	30	2	27	2	9	
EN verilmeyen izlem süresi 72 saatten uzun olan vaka sayısı		17 (32)		13 (52)		6 (11)		0,674
EN verilmeyen izlem süresi 72 saatten kısa olan vaka sayısı		6 (11)		7 (13)		3 (5,7)		
Antibiyotik tedavisi alan vaka sayısı		15 (28,8)		13 (25)		4 (7,6)		0,866
Cerrahi müdahale yapılan vaka sayısı		7 (13)		3 (5,7)		0		0,154
Total parenteral nutrisyon alan vaka sayısı		9 (17)		5 (9,6)		2 (3,8)		0,657
Parsiyel parenteral nutrisyon alan vaka sayısı		5 (9,6)		3 (5,7)		0		0,394
Oktreotid alan vaka sayısı		4 (7,6)		3 (5,7)		1 (2)		0,948
1500 cc/m2 idame mayi verilen hasta sayısı		12		9		3		0,956
2000 cc/m2 ve üstünde idame mayi verilen hasta sayısı		13		11		4		0,973

4.6. Komplikasyon ve Prognoz

Hastaların altısında (%11,5) lokal komplikasyon (dört hastada psödokist, iki hastada psödokist ve nekroz) geliştiği görüldü. Psödokist gelişen bir AP'li hastaya cerrahi müdahale (kist drenajı) gerekti, diğer hastalarda konservatif izlem ile psödokist ve nekroz geriledi. Komplikasyon gelişen hastaların ikisi AP, üçü KP, biri ARP tanısı ile takipliydi (Tablo 4.10). Cinsiyet ve komplikasyon gelişimi riski arasında ilişki bulunmadı (p=0,249).

Hastalarda pankreatite bağlı sistemik komplikasyon, organ yetmezliği veya mortalite görülmedi. 2012'de revize edilen Atlanta hastalık ağırlığı skorlamasına göre hastaların altısı (lokal komplikasyon gelişenler) orta-ağır hastalık grubunda, diğerleri hafif pankreatit grubundaydı. Hastaların prognozu hakkında fikir sağlanamak için yapılan JPN skorlamasında üçten fazla parametreyi sağlayan, ağır pankreatit olarak öngörülen hasta yoktu. Dört (%7,6) hastanın skoru iki, 21 (%40,4) hastanın skoru bir, 27 (%52) hastanın skoru sıfır olarak bulundu. JPN skoru iki olan hastaların üçü AP,

biri ARP'li idi.

Tablo 4.10. Pankreatit hastalarında görülen lokal komplikasyonlar

	Lokal Komplikasyonlar	Pankreatit türü	Etiyoloji	Tedavi
<i>1. Hasta</i>	Psödokist	AP	Travma	İzlem
<i>2. Hasta</i>	Psödokist	AP	İdiopatik	Kist drenajı
<i>3. Hasta</i>	Psödokist + nekroz	KP	İdiopatik	İzlem
<i>4. Hasta</i>	Psödokist + nekroz	KP	İdiopatik	İzlem
<i>5. Hasta</i>	Psödokist	KP	Pankreatik divisum	İzlem
<i>6. Hasta</i>	Psödokist	ARP	L- aspa	İzlem

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında pankreatik hastalıkların görülme sıklığı, hekimlerin farkındalığının artmasına bağlı olarak giderek artmaktadır. Erişkin AP insidansına (9/100.000) benzer şekilde çocuklarda AP insidansının, yılda 100.000 çocukta 3,6 ile 13,2 olduğu tahmin edilmektedir [2, 119]. Hastaların büyük çoğunluğunda komplikasyon gelişmeden iyileşme görülürken, %15-35 hastada rekürren pankreatit atakları (ARP) görülür ve KP gelişebilir. Kronik pankreatit insidansı 100.000 hastada 0,5 olarak tahmin edilmektedir [8]. Poddar ve ark.nın yaptığı çalışmada pankreatit tanılı hastaların %50'sinin AP, %21'inin ARP, %29'unun KP tanıları ile takip edildiği, AP tanılı hastaların %21'inde rekürren pankreatit atakları geliştiği bildirilmiştir [69]. Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %44,3'ü AP, %38,4'ü ARP, %17,3'ü ise KP idi.

Çocukluk çağında AP, ARP, KP her iki cinsiyet için benzer sıklıkta görülmekteyken, bazı çalışmalarda kız hastalarda daha sık görüldüğü saptanmıştır [91, 97, 120, 121]. Cinsiyetin pankreatit şiddetinde veya mortalitede artışa neden olmadığı bilinmektedir [122]. Çalışmamızda da kız hastalar daha fazla oranda (K/E=1,73) saptanırken, cinsiyetin komplikasyon gelişimi üzerine etkisi olmadığı görüldü (p=0,249).

AP çocukluk çağında her yaş grubunda görülebilmektedir. Amerika'da yapılan 55.000 AP'li hasta içeren bir çalışmada hastaların beş yaşından sonra daha fazla tanı aldığı ve ortanca yaşın 17 olduğu bulunmuştur [123]. 589 hastayı içeren bir meta-analizde ise hastaların yaşı 1 hafta ile 18 yaş arasında değişmektedir ve ortalama yaş $9,2 \pm 2,4$ olarak saptanmıştır [124]. KP insidansı ise yaş ile artmaktadır, 20 yaş altında insidans 100.000'de 0,5 iken, 70 yaş üstünde 100.000'de 5,2'ye arttığı gösterilmiştir. INSPPIRE tarafından KP'li hastaların median tanı yaşının 9,9 yaş olduğu, ilk pankreatit atağı ile KP tanısı arasında geçen zamanın ise ortalama 7 ay olduğu bildirilmiştir [97]. Çalışmamızda hastaların tanı yaşları 1-17 yıl arasında değişmekteydi. Tüm hastalara bakıldığında tanı yaşı ortalaması $9,1 \pm 4,9$ yıl olarak saptandı. Pankreatit türlerine göre ayırdığımızda AP'de tanı yaşı ortalaması $11,2 \pm 5$ yıl, ARP'de $8,4 \pm 4$ yıl, KP'de $7 \pm 4,5$ yıl olarak bulundu. AP'li hastaların tanı yaşı ARP ve KP'li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu (p=0,02). AP tanılı hastaların %91,3'ü beş

yaşından sonra tanı alırken, tanı sıklığının yaş ile arttığı görüldü ($p<0,05$). Ancak artan yaş ile KP sıklığında artış çalışmamızda gösterilemedi.

Erişkin hastalarda en sık AP nedeni alkol ve safra taşı olup, cinsiyet ve etnik kökene bağlı etiyolojik nedenler farklılık gösterse de, erişkin vakaların %60'ında bu iki neden görülmektedir [22, 23]. Çocuklarda ise sistemik hastalıklar, ilaçlar, travma ve konjenital anomaliler (koledok kisti ve pankreatikobiliyer bileşke anomalileri gibi) en sık görülen nedenlerdir. Genetik mutasyonlar, metabolik faktörler ve alkol nadir görülen sebeplerdendir. Çalışmamızda AP'li hastaların %30'unda pankreatit atağı nedeni olarak ilaç kullanımı bulundu. Pankreatikobiliyer sistem anomalisi %17, safra taşı %17, travma %13, sistemik hastalıklar %13, hiperlipidemi %4 sıklıkta görülürken, vakaların %30'u idiyopatiktir.

İlaçlar AP'nin majör nedenlerinden olmakla birlikte çocukluk çağında görülen ilaç ilişkili pankreatit ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Amerika'da yapılan bir çalışmada 271 AP'li çocuk hastanın %25'inde ilaçlar neden olarak saptanmış olup, en sık VPA ve steroid tedavisi pankreatit ile ilişkili bulunmuştur [43]. Avustralya'da yapılan bir çalışmada ise ilaçlar (en sık L-aspa, VPA ve azatioprin) %3,2 hastada AP'den sorumlu olarak bulunmuştur [21]. Amerika'da 403 lösemi hastasını içeren çalışmada L-aspa'ya bağlı pankreatit hastaların %7'sinde görülürken, pankreatit kliniği düzeldikten sonra tekrar L-aspa verilen hastaların %63'ünde pankreatit atağının tekrarladığı gösterilmiştir [125]. L-aspa'nın ilk dozundan sonra pankreatite neden olduğu görülmüş; pankreatite neden olan etkinin kümülatif ilaç toksisitesinden çok yatkınlığa neden olan altta yatan sebeplere bağlı pankreatite yol açtığı düşünülmüştür [125]. L-aspa ilişkili pankreatite bağlı komplikasyon riskinin %25 olduğu ve komplikasyon gelişme riskinin yaş ile arttığı bildirilmiştir [126]. Çalışmamızda AP'li hastalarda ilaç kullanımı %30 sıklıkla pankreatit atağından sorumlu bulundu. En sık AP nedeni olan ilaçlar L-aspa ve sertralin olarak saptandı. Diğer çalışmalarda ki [125] gibi, hastalarımızda da L-aspa'nın ilk dozundan sonra pankreatit geliştiği görüldü. AP'li hastaların %10'unda L-aspa'ya bağlı tekrarlayan pankreatit atakları mevcuttu. L-aspa ilişkili pankreatiti olan hastaların %25'inde psödokist gelişimi saptandı.

Sertralin kullanımının pankreatite neden olduğunu savunan vaka bildirimleri bulunmaktadır [127]. Patogenezi net değildir [128]. Seçici serotonin geri alım inhibitörü ve AP ilişkisi ile ilgili erişkin çalışmalarda ilacı kullananlarda pankreatit sıklığında artış

olmasının hastaların alkol kullanımı, altta yatan depresyon gibi faktörlere bağlı olduğu savunulmuştur [129, 130]. Çalışmamızda iki AP'li vakada sertralin kullanımına bağlı AP gelişmiştir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinden enalaprilin akut pankreatit ilişkisi ilk kez 1988'de tanımlanmıştır. Yapılan kontrollü çalışmalarda ACE inhibitörü kullanan hastalarda AP riski 1,5 ile 2,1 kat artmaktadır [131]. Çalışmamızda Yoğun Bakım Ünitesi'nde infektif endokardit ve akut tübüler nekroz tanıları ile takip edilen, enalapril kullanım öyküsü olan hastada AP gelişmiştir.

Metilfenidat kullanımına bağlı AP gelişebilmektedir. 2013 yılında yayınlanan FDA raporuna göre metilfenidat başlanan hastaların %0,47'sinde ilaç başlandıktan sonra bir ay içerisinde pankreatit atağı görülmüştür [132]. Çalışmamızda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı ile takipli hastada metilfenidat kullanımını sonrası üçüncü haftada AP geliştiği görülmüştür.

Teriflunomid, multipl sklerozun ataklarla seyreden tiplerinde kullanılan, primidin sentezini inhibe eden anti-inflamatuar, anti-proliferatif bir ilaçtır ve nadir görülen yan etkilerinde pankreatit bulunmaktadır [133]. Çalışmamızda multipl skleroz tanısı ile takip edilen teriflunomid tedavisi başlandıktan sonra pankreatit atağı gelişmiş hastamız mevcuttu. Görüntüleme tetkikleri, ter testi ve genetik testlerinde pankreatit nedeni olabilecek başka neden bulunamamıştır. İlaç ilişkili pankreatit gelişen hastaların hiçbirinde ilaç kesildikten sonra pankreatit tekrarlamamıştır.

Pankreatikobiliyer nedenlere bakıldığında, İngiltere'de yapılan 0-14 yaş grubu AP'li çocuk hastaları içeren çalışmada safra taşı vakaların %13'ünde neden olarak saptanmıştır [36]. Amerika'da yapılan başka bir çalışmada ise AP'li çocuk vakalarda safra taşı sıklığı %11,8, yapısal anomaliler (koledok kisti, pankreatik divisum, anüler pankreas) %5,2 oranında görülmüştür. Biliyer nedenlerle gelişen AP hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada, safra taşı %55, safra çamuru %21, yapısal anomaliler (Oddi sfinkteri disfonksiyonu, pankreatik divisum, pankreatik kanala darlığı, anüler pankreas gibi) %24 sıklıkta saptanmış olup, obezite safra taşına bağlı pankreatit için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir [134]. Çalışmamızda AP'in en sık ikinci ve üçüncü nedeni safra taşı (%17) ve pankreatikobiliyer sistem anomalisi (%17) (pankreatik divisum, koledok kisti, pankreatikobiliyer birleşim anomalisi) olarak bulundu. İki hastanın VKİ>25 olup, fazla kilolu idi. Bu hastalardan birinde safra taşına

bağlı pankreatit geliştiği görüldü. Fazla kilolu olanlarda safra taşına bağlı pankreatit gelişimi riskinde artış saptanmadı ($p=0,35$).

Travma (künt travma, istismar, ERKP sonrası, pankreatikobiliyer cerrahi sonrası gibi) çocukluk çağı AP vakalarının önemli bir nedenidir. İngiltere’de yapılan, 589 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada, travmaya bağlı pankreatit sıklığı %22 olarak bulunmuştur [46]. Pankreatikobiliyer cerrahi sonrası travma sonucunda da pankreatit görülebilmektedir. ERKP’nin en sık komplikasyonu pankreatittir ve ERKP sonrası %9,2 oranında görüldüğü bildirilmiştir [66]. Çalışmamızda AP’li hastalarda travma sıklığı %13 iken, ARP’li hastalarda bu oran %10 olarak bulunmuştur. AP’li hastalarda bisiklet kazası, sandalyeden düşme sonrası duodenal hematoma ve pankreas cerrahisi sonrası pankreatik kanal hasarına bağlı pankreatit gelişmiştir. ARP’li hastalarda ise ERKP sonrası pankreatik kanal hasarına bağlı pankreatit görülmüştür.

Sistemik hastalıklar çocukluk çağı AP vakalarının sık görülen nedenlerinden olup, yapılan çalışmalarda sıklığı %34-53 arasında bildirilmiştir [48]. Bebeklik ve oyun çağı yaş grubunda en sık pankreatit nedeni olarak sistemik hastalıklar saptanmıştır [48]. Çalışmamızda AP nedeni olan sistemik hastalık sıklığı %13 olarak saptanmış olup, anoreksia nervosa %8,6, hematopoetik kök hücre transplantasyonu, İBH ve DOCK-8 eksikliği % 4,3 sıklıkta görüldü.

Literatürde yeme bozukluğuna (anoreksia nervosa, bulimia nervosa) bağlı protein enerji malnutrisyonu olan vakalarda AP gelişimi bildirilmiştir. Değişen pankreas yapısı (superior mezenterik arter sendromuna bağlı gelişen duodenal dilatasyonun pankreasa uyguladığı bası), yüksek tripsinojen seviyesi, artmış pankreatik kanal basıncının tripsinojenin tripsine dönüşümüne ve diğer proteazların aktivasyonuna neden olarak pankreatite neden olduğu düşünülmektedir [135]. Çalışmamızda AP’li iki hastada anoreksia nervosa pankreatit nedeni olarak saptandı.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonunun AP’ye neden olduğu ilk olarak 1990’lı yılların başında anlaşılmıştır. Transplantasyon aşamasında uygulanan tedaviler (siklosporin, takrolimus gibi immünesupresif ilaçlar, sidofovir, foskarnet, gansiklovir gibi antiviral ilaçlar), geçirilen enfeksiyonlar (CMV, adenoviral enfeksiyonlar) ve komplikasyonların (graft versus-host hastalığı gibi) pankreatit gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası AP sıklığı %3,5- %3,9 olarak bulunmuştur [136]. Çalışmamızda bir hastada hematopoetik kök hücre

transplantasyonu sonrası AP geliştiği görüldü. Hastamız DOCK-8 eksikliğine bağlı immün yetmezlik ve İBH tanıları ile takipli olup, pankreatit atağı öncesi azatioprin, siklosporin, mikofenolat mofetil, steroid, mesalazin, gansiklovir kullanımı öyküsü mevcuttu. Özellikle İBH'da kullanılan azatioprin, merkaptopürin, siklosporin, sülfasalazin, metronidazol, steroid gibi ilaçların AP gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir [137]. Ancak hastamızın kullanmakta olduğu pankreatit ilişkili ilaçlar kesilmeden pankreatit tablosu düzeldiğinden takipli olduğu ek hastalıkların pankreatit gelişimine katkısı olduğu düşünülmüştür.

Hiperlipidemi çocukluk çağı AP vakalarının nadir görülen nedenlerindedir ve sıklığı %2 olarak saptanmış olup [138], çalışmamızda bu oran %5 olarak bulunmuştur. Kesin mekanizma bilinmese de TG'den zengin şilomikronların pankreastaki mikrosirkülasyonu bozduğu, buna bağlı iskemi ve inflamatuvar cevaba neden olduğu düşünülmektedir. Kontrol altına alınamayan hipertrigliseridemi sonucu ARP ve KP gelişmektedir. Rekürren pankreatit atakları ve familial hipertrigliseridemi öyküsü olan hastalar lipoprotein lipaz ve apolipoprotein C2 genetik mutasyonları açısından araştırılmalıdır [105]. Çalışmamızda AP'li ve ARP'li birer hastada hiperlipidemi pankreatit nedeni olarak bulundu. Trigliserit düzeyi AP'li hastada 583 mg/dL, ARP'li hastada 862 mg/dL olarak bulundu. ARP'li hastadan tip 1 hiperlipidemi tanısına yönelik gönderilen lipoprotein lipaz geni dizi analizi ve apolipoprotein C2 eksikliği açısından APOC2 geni dizi analizi yapıldı, mutasyon saptanmadı. HDL ve apolipoprotein A1 düşüklüğü de olan hasta tip 5 Friedreich hiperlipidemi olabileceği düşünüldü.

ARP ve KP'li hastalar ortak etiyolojik nedenlere sahiptir ve aynı anda birden fazla risk faktörü hastalık gelişimine neden olabilir [8]. TİGAR-O sınıflandırma sisteminde yer alan Toksik/metabolik, İdiopatik, Genetik, Otoimmün, Rekürren pankreatit, Obstrüktif nedenlerin etkileşimi sonucunda ARP ve KP gelişebilmektedir. Erişkin hastalarda ARP ve KP gelişimine neden olan majör etiyolojik faktörler sigara ve alkol kullanımı iken, ARP'li ve KP'li çocuk hastalar genellikle genetik mutasyona (PRSS-1, SPINK-1, KFTR gibi) sahip olup, çevresel etkenler (ilaç, alkol, sigara gibi) nadir görülmektedir. INSPPIRE grubunun yaptığı çok merkezli kohort çalışmada PRSS-1, KFTR, SPINK-1, CTRC genlerine bakılan ARP'li hastaların %50'sinde ve KP'li hastaların %75'inde genetik mutasyon saptanmıştır [91, 97]. Yapılan başka bir çalışmada ise KP'li hastaların %67'sinde genetik nedenler görülürken, en sık PRSS-1

(%43), ikinci sıklıkta SPINK-1 (%19), üçüncü sıklıkta KFTR (%14) mutasyonu saptanmıştır. INSPPIRE grubu tarafından çocukluk çağı ARP ve KP risk faktörlerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ARP'li hastaların %34'ünde KFTR, %13'ünde SPINK-1, KP'li hastaların ise %23'ünde KFTR, %25'inde SPINK-1 mutasyonu bildirilmiştir. SPINK-1 mutasyonu genel popülasyonda %1-3 oranında görülmekte olup, tek başına pankreatite neden olduğu konusu tartışmalıdır. Ancak yapılan çalışmalarda SPINK-1 mutasyonu sıklığının ARP ve KP'li hastalarda genel popülasyona göre artmış sıklıkta saptanmıştır [139]. Ayrıca KFTR ve SPINK-1 mutasyonu birlikteliği görülen durumlarda pankreatit sıklığının 900 kat arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle SPINK-1 mutasyonunun tek başına ya da diğer risk faktörleriyle birlikte çocukluk çağı ARP ve KP gelişiminde etken olduğu düşünülmektedir [91]. Çalışmamızda dört KP'li hastada KFTR, bir ARP'li hastada SPINK-1 mutasyonu saptanmıştır.

INSPPIRE tarafından yapılan ARP ve KP nedenlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, genetik nedenler KP'li hastalarda daha sık görülürken, pankreatikobiliyer nedenler (safra taşı, konjenital anomaliler gibi) (yaklaşık %20) ve toksik-metabolik nedenler (yaklaşık %30) benzer sıklıkta görülmektedir [140]. Çocukluk çağı ARP'li hastalarda pankreatikobiliyer yapısal anomaliler ve safra taşı en sık neden olarak saptanmıştır [141]. ARP-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 [113, 140, 142]. Çalışmamızda ARP'li hastaların %45'inde pankreatikobiliyer anomaliler (PD %25, pankreatikobiliyer sistem birleşme anomalisi %20), %25'inde safra taşı pankreatit nedeni olarak bulunmuştur. KP'li hastalarda pankreatikobiliyer sistem anomalisi (PD, pankreatikobiliyer birleşim anomalisi) %22 sıklıkta saptanmış olup, safra taşı görülme sıklığı %11 idi. Hem ARP'li hem KP'li hastalarda PD sıklığı normal popülasyona göre artmış olarak saptandı.

Akut pankreatitin tanısı klinik şüphe ile başlamaktadır. Başvuru şikayeti ve klinik bulgular hastanın yaş grubuna göre değişebilmektedir. Weizman ve ark.nın yaptığı çalışmada AP'li tüm hastalarda karın ağrısı olup, bulantı/kusma %70, epigastrik ağrı %30, sırta vuran ağrısı %30, sağ üst kadranda ağrısı %22, alt kadranda hassasiyeti %22, göğüs ağrısı %16 sıklıkta bildirilmiştir [143]. Park ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada da 0-2 yaş grubunda karın ağrısı %42,9, epigastrik hassasiyet %57,1,

bulantı/kusma %28,6 sıklığında saptanmış olup, 11-20 yaş grubunda karın ağrısı %93,4, epigastrik hassasiyet %87,2, bulantı/kusma %78,1 sıklığında görülmüştür [144]. KP'li hastaların klinik bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada ise karın ağrısı bütün hastalarda görülürken, epigastrik ağrı %75, sırta vuran ağrı %58, bulantı/kusma %79, ateş %51, yağlı dışkı %24 sıklıkta görülmüştür [145]. Çalışmamızda hastaların en sık başvuru şikayeti karın ağrısı (%94) olarak saptandı. İkinci sıklıkta bulantı/kusma (%67), üçüncü sıklıkta epigastrik hassasiyet (%40) bulundu. Erişkin pankreatit hastalarında sık görülen bir bulgu olan sırt ağrısı hastaların %32,6'sının başvuru şikayetlerinden biri olarak görüldü. Pankreatit türlerine göre bakıldığında AP, ARP ve KP'li hastaların başvuru şikayetlerinde anlamlı farklılık bulunmadı. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, 1-5 yaş grubu ve 6-17 yaş grubu karşılaştırıldığında bulantı/kusma, ishal ve ateş şikayeti 1-5 yaş grubunda artmış sıklıkta saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Pankreatit tanısı için kullanılan en değerli biyokimyasal belirteçler amilaz ve lipaz yüksekliğidir. Pediatrik çalışmalarda pankreatit tanısında amilaz yüksekliğinin duyarlılığı %50 ile %85 arasında değişmektedir. Lipaz yüksekliğinin amilaza göre daha duyarlı olduğu düşünülmele birlikte bazı pankreatit vakalarında ise sadece amilaz yüksekliği saptanmıştır [146]. Normalin üst sınırının üç katı kadar artmış olan serum amilaz ve lipaz değerleri her zaman anlamlıdır. Ancak inflamatuvar sürecin şiddeti ve prognoz ile amilaz ve lipaz düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır [63]. Serum amilaz düzeyi normal olan ağır pankreatit olgularına da rastlanabilir. Komplikasyonsuz olgularda, ağrı devam etse bile amilaz düzeyi ortalama yedi günde normale dönmektedir [62]. Serum lipaz düzeyleri, 8-14 güne kadar yüksek kalabilmektedir [62]. AP'li hastaların laboratuvar bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada %83 hastada amilaz değeri, %82 hastada lipaz değeri normalin üç katının üzerinde saptanmış olup, median enzim düzeyi amilaz için 485 IU/L, lipaz için 1841 IU/L olarak bildirilmiştir [4]. Çalışmamızda ortalama pankreatik amilaz düzeyi $524,2\pm559,8$, ortalama lipaz düzeyi $1182,1\pm1447,3$ olarak saptanmış olup, hastaların %88,5'inde enzim düzeyi üst sınırın üç katının üstünde bulunmuştur. Pankreatit türlerine göre enzim düzeyleri değerlendirildiğinde aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Pankreatik amilaz ve lipaz düzeyleri ile artmış komplikasyon riski arasında ilişki bulunmadı ($p=0,811$, $p=0,128$). Pankreatik amilaz ve lipaz enzim

düzeyleri ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p= 0,93$, $p=0,259$). Pankreatik amilaz ve lipaz düzeylerinin normal seviyeye inme sürelerine bakıldığında tüm hastalarda pankreatik amilazın ortalama 14,5 gün (2-44 gün), lipazın ortalama 20,3 günde (3-105 gün) normale düzeye gerilediği görüldü. Pankreatit tipleri ile enzimlerin düzelme süreleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,61$, $p=0,52$).

Akut pankreatitli hastalarda hematokritte artış, hiperglisemi, hipokalsemi, lökositoz, karaciğer testlerinde hafif artış görülebilen laboratuvar anomalileridir. Yapılan bir çalışmada AP'li hastalarda lökositoz görülme sıklığı %32,9 olarak bulunmuştur [147]. Lökositoz hastalığın prognozunu öngörmeye değerli bir laboratuvar bulgusudur. Popa ve ark.nın yaptığı çalışmada 30 ağır AP'li hastanın hepsinde lökositoz görülürken, hafif AP'li hastalarda lökosit sayısı normal bulunmuştur [148]. Çalışmamızda hastaların %17,3'ünde lökosit değeri normalin üstünde bulundu. Lökositoz ve hastanede kalış süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,07$). Lökositoz ve komplikasyon gelişimi arasında da ilişki saptanmadı ($p=0,47$).

Biliyer nedenlere (safra taşı, safra çamuru, Oddi sfinkter disfonksiyonu gibi) bağlı pankreatit gelişen hastalarda ALT, AST, bilirubin, ALP, GGT değerleri yüksek olabilmektedir. Ma ve ark.nın yaptığı çalışmada biliyer nedenlere bağlı pankreatit atağı geçiren hastaların amilaz, lipaz, AST değerleri, diğer nedenlere bağlı pankreatit olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur [134]. Biliyer nedenlere bağlı pankreatit olan hastalarda bilirubin, ALT, AST, ALP değerlerini %14,5, %12,3, %11,2, %26,4 oranında normal bulmuşlardır [149]. Çalışmamızda safra taşına bağlı pankreatit olan hastalarda karaciğer testlerinin ortalama değerleri; ALT 227 ± 353 U/L, AST 125 ± 126 U/L, ALP 230 ± 98 U/L, GGT $104,8\pm 131,7$ U/L, total bilirubin $2,5\pm 3,2$ mg/dL, direkt bilirubin $1,3\pm 2,1$ mg/dL olarak bulundu. ALT %46, AST %36, ALP %10, GGT %46, total bilirubin %46, direkt bilirubin %27 oranında normal aralıkta saptandı. Safra taşına bağlı pankreatit olan hastaların GGT, total bilirubin ve direkt bilirubin değerleri, diğer nedenlere bağlı pankreatit geçiren vakalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).

Akut pankreatit tanısı ve şiddetinin belirlenmesinde radyolojik görüntüleme önemlidir. Kılavuzlar basit, ucuz ve güvenilir olması nedeniyle tüm pankreatit ön tanılı hastalara US yapılmasını önermektedir. %6-14 vakada ileus veya gaz distansiyonuna

bağlı pankreas görüntülenememektedir. Bizim çalışmamızda da hastaların %13'ünde pankreas US ile görüntülenememiştir. Bu sonuç da yukarıda bahsettiğimiz US duyarlılığının düşebileceği bilgisiyle uyumludur. Werlin ve ark.nın yaptığı çalışmada AP ve ARP'li hastaların %50'sine US yapılmış ve %75'inde normal bulgular saptanmış olup, en sık saptanan pankreatit bulguları sırayla pankreatik ödem, peripankreatik sıvı, safra taşı ya da çamuru olarak bildirilmiştir [4]. Bizim çalışmamızda hastaların %94'üne US yapılmıştır. Pankreatit tiplerine göre bakıldığında AP'li hastaların %86'sı ve ARP'li hastaların tamamının US ile tetkik edildiği görüldü. Radyolojik bulgular değerlendirildiğinde US yapılan AP'li hastalarda en sık pankreatik ödem (%26), daha az sıklıklarda peripankreatik sıvı, ekojenite artışı, safra taşı, laserasyon, psödokist, koledok kisti, duodenal hematoma bulguları saptandı. ARP'li hastalarda en sık saptanan pankreatit bulguları heterojenite ve safra taşıyken, ödem, pankreatik kanalda dilatasyon, peripankreatik sıvı, ekojenite artışı, psödokist diğer saptanan bulguları. AP'li hastaların %13'ünde pankreas görüntülenemezken, %34,7'si normal bulgular saptandı. ARP'li hastaların %30'unun US bulguları normaldi.

AP'li hastalarda BT tetkikinin uygulanma sıklığı %60 olarak bildirilmiş olup, hastaların iyonize radyasyondan korunması amacıyla BT ile görüntüleme kaçınılmaktadır [147]. Polonya'da yapılan bir çalışmada hastaların %73'ü BT ile değerlendirilmiş ve bu hastaların %60'ında pankreatit bulgusu saptanmış olup, en sık bulgular pankreatik ödem, safra taşı, nekroz olarak bildirilmiştir [147]. Werlin ve ark.nın yaptığı çalışmada AP ve ARP'li hastaların %46'sı BT ile tetkik edilmiş, bu hastaların %52'sinde pankreatit bulgusu saptanmış olup en sık pankreatik ödem, peripankreatik sıvı ve safra taşı saptanmıştır [4]. Bizim çalışmamızda AP'li hastaların %39'una, ARP'li hastaların %40'ına BT ile görüntüleme yapıldı. AP'li hastalarda en sık görülen BT bulgusu pankreatik büyüme (%17) olarak görüldü. Diğer pankreatit bulgularından psödokist ve peripankreatik sıvı, laserasyon ve ekojenite artışı, heterojenite, pankreas sınırlarında düzensizlik, safra taşı saptandı. Hastaların %8,6'sının BT bulguları normaldi. ARP'li hastaların %10'unda BT bulguları normaldi. En sık pankreatit bulgusu pankreatik büyüme (%25) olarak saptandı. Diğer pankreatit bulgularından peripankreatik sıvı, psödokist, pankreatik kanalda dilatasyon, ekojenite artışı görüldü.

MRG/MRKP genel olarak AP'li hastalarda istenen tetkikler değildir. Daha çok tekrarlayan pankreatit atağı görülen hastalarda altta yatan pankreatikobiliyer yapısal anomali, safra taşı gibi nedenleri açığa çıkarmak için kullanılmaktadır. Japonya'da yapılan AP ve ARP'li hastaları içeren bir çalışmada MRKP ile değerlendirilen hastaların %50'sinde koledok kisti, %50'sinde safra taşı, %20'sinde pankreatikobiliyer birleşme anomali, %10'unda psödokist saptanmıştır [150]. Bizim çalışmamızda AP'li hastaların %65'inin, ARP'li hastaların %95'inin MRKP ile tetkik edildiği görüldü. MRKP bulgularına bakıldığında AP'li hastalarda en sık pankreasta büyüme (%26) saptandı. Peripankreatik sıvı %21,6; pankreatik divisum, psödokist, pankreatik kanalda dilatasyon %8,6; pankreatikobiliyer birleşim anomali, ventral kanal yokluğu, koledok kisti %4,3 sıklıkta saptanan diğer pankreatit bulgularıydı. %17,3 AP'li hastada MRKP bulguları normaldi. ARP'li hastalarda en sık saptanan MRKP bulgusu pankreatik kanalda dilatasyon (%45) olarak bulundu. Diğer pankreatit bulgularından pankreatit büyüme %35, pankreatikobiliyer birleşim anomali %25, pankreatik divisum %20, heterojenite ve safra taşı %15, pankreatik kanalda irregülerite ve peripankreatik sıvı %10, psödokist ve pankreas sınırlarında düzensizlik %5 sıklıkta görüldü. %15 ARP'li hastada MRKP bulguları normaldi.

KP'li hastalarda US bulguları genellikle spesifik değildir. Pankreas boyutlarında artış ya da atrofi, kalsifikasyon, pankreatik kanal dilatasyonu ya da irregülerite, psödokist ve safra kanalında dilatasyon görülebilen bulgulardır [151]. Alpern ve ark.nın yaptığı çalışmada KP'li hastaların US bulguları değerlendirilmiş, %53 heterojenite ve ekojenite artışı, %41 fokal ya da diffüz büyüme, %21 psödokist, %7 pankreas başında hipoekoik kitle saptanmıştır [152]. Çalışmamızda KP'li hastaların tamamına US yapıldığı görüldü. Hastaların %11'inde US bulguları normaldi, %11'inde pankreas görüntülenemedi. Pankreatit bulgularından en sık ödem (%44) ve pankreatik kanalda dilatasyon (%44) saptandı. Diğer pankreatit bulguları heterojenite, safra taşı, kalsifikasyon, pankreatik kanalda irregülerite, atrofi, pankreatik kanalda taş ve psödokistti.

BT'de görülen pankreatik ya da intraduktal kalsifikasyonlar KP'nin patognomik bulgularıdır. Dilate ya da irregüler pankreatik kanal %70 sıklıkta görülmektedir [153]. INSPPIRE tarafından yapılan bir çalışmada KP'li hastaların %60'ına BT çekilmiş olup, %61 pankreatik kanalda dilatasyon, %55 kanal irregüleritesi, %38 atrofi, %14

kalsifikasyon saptanmıştır [140]. Bizim çalışmamızda hastaların %22'sinin BT ile tetkik edildiği görüldü. Atrofi, kalsifikasyon, psödokist, nekroz, pankreatik kanalda genişleme saptanan bulgularıdır.

INSPPIRE tarafından yapılan çalışmada KP'li hastaların %76'sına MRKP yapılmış olup, %29'unda pankreatik kanalda darlık, %29'unda intraduktal dolma defekti, %24'ünde dilate ana safra kanalı, %8'inde safra taşı saptanmıştır [91]. Bizim çalışmamızda KP'li hastaların tamamı MRKP ile tetkik edildiği görüldü. KP'li hastalarda MRKP'de en sık saptanan bulgu pankreas sınırlarında düzensizlikti. Diğer pankreatik bulgularından pankreatik kanalda dilatasyon, pankreatik büyüme, irregüler pankreatik kanal, atrofi, pankreatik kanalda taş, nekroz, psödokist, kalsifikasyon ve pankreatik divisum, pankreatikobiliyer birleşim anomalisi saptandı.

ERKP geçmiş yıllarda pankreatik kanal görüntülemesinde standart tanı yöntemi olarak görülmekteyken günümüzde pankreatik kanalların görüntülenmesinde sıklıkla non-invaziv bir tetkik olan MRKP tercih edilmektedir. Batı ülkelerinde en sık ERKP endikasyonu koledokolitiazis, doğu ülkelerinde koledok kisti olarak saptanmıştır. Türkiye'de yapılan tek merkezli bir çalışmada hastalara en sık koledokolitiazis ve biliyer striktür nedeniyle ERKP yapıldığı rapor edilmiştir [66]. Çalışmamızda en sık ERKP yapıma nedeni pankreatikobiliyer sistem anomalisi (%13,4) olarak bulundu. Diğer ERKP yapıma endikasyonları safra taşı (%11,5), pankreas operasyonu sonrası gelişen pankreatik kanal hasarı şüphesi (%2) ve pankreatit nedeni bulunamaması (%7,7) idi. ERKP yapılan hastaların ikisinde pankreatikobiliyer sistem anomalisi ve safra taşı birlikte görülmekteydi.

JPN skorlama sisteminde yer alan CRP'nin tek başına da prognostik öneme sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. İtalya'da yapılan erişkin AP'li hastaları içeren çalışmada CRP değerinin başvuru anında 90 mg/dL'den ya da 48. saatte 190 mg/dL'den yüksek olmasının kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir [154]. Çeşitli erişkin rehberler de 15 mg/dL'den yüksek CRP değerinin kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir [32]. Bizim çalışmamızda ortalama CRP değeri $3,24 \pm 6,64$ mg/dL olarak saptandı. 33 hastada (% 63,5) CRP normal sınırın üstünde bulundu. CRP yüksekliği olan hastaların hastanede kalış süreleri anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p=0,01$). Komplikasyon gelişen hastaların CRP değerleri komplikasyon gelişmeyenlere göre daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı

($p>0,05$).

AP genellikle hafif seyirli olup, önemli komplikasyon görülmeden iyileşme görülse de bazen lokal (peripankreatik sıvı koleksiyonu, abse, psödokist, nekroz gibi) ya da sistemik komplikasyonlar (solunumsal, kardiyovasküler, renal organ yetmezliği) gelişebilir. Pankreatik psödokist, pankreatik hemoraji, pankreatik nekroz gibi komplikasyonların görülme sıklığı %5'in altındadır. Weizman ve ark.nın yaptığı çalışmada AP'li hastalarda psödokist sıklığı %10 olarak bildirilmiştir [143]. Pankreatik psödokistin en sık nedeni travmadır (%60). Teh ve ark.nın yaptığı çalışmada pankreatik psödokistlerin %29'u spontan gerilerken, %71'i cerrahi müdahale gerektirmiştir [155]. Çalışmamızda tüm hastaların %11,5'inde lokal komplikasyon (psödokist %11,5, nekroz %2 sıklıkta) geliştiği görüldü. Psödokist gelişen hastaların %16,6'sında pankreatit nedeni travma, %16,6'sında L-aspa, %16,6'sında PD olarak saptandı, %50'si idiyopatikti. Psödokistlerin %66'sı kendiliğinden gerilerken, geriye kalan %34'üne cerrahi müdahale gerekti. Hastalarda pankreatite bağlı sistemik komplikasyon, organ yetmezliği, mortalite görülmedi.

2012 Atlanta klasifikasyonu ile AP vakaları klinik (organ yetmezliği ya da sistemik komplikasyon varlığı) ve radyolojik bulgularına (lokal komplikasyon varlığı) göre hafif, orta-ağır, ağır olarak sınıflandırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda ağır pankreatit sıklığı %6-25 arasında değişmektedir [156]. Çalışmamızdaki hastaların %11,5'i 2012'de revize edilen Atlanta hastalık ağırlığı skorlamasına göre (lokal komplikasyon gelişen) orta-ağır hastalık grubunda, diğerleri hafif pankreatit grubundaydı. Hastaların prognozunu öngermek için yapılan JPN skorlamasında bütün hastaların skoru için altındaydı.

Pankreatit atağı nedeniyle hastanede kalış süreleri ile ilgili literatür bilgisi kısıtlıdır. Weizman ve ark.nın yaptığı çalışmada AP ve ARP'li hastaların hastanede kalış süresi ortalama 15 gün (3-90 gün) olarak bildirilmiştir [143]. Literatürdeki diğer çalışmalarda AP'li hastaların hastanede kalış süreleri ortalama 2,8 ile 8 gün arasında değişmekte olup, bebek ve oyun çağı yaş grubunda yatış süreleri daha uzundur (ortalama 19,5 gün) [70]. AP ve ARP'li hastaları içeren başka bir çalışmada median yatış süresi sekiz gün, ortalama yatış süresi 24 gün olarak bildirilmiştir [4]. Çalışmamızda tüm hastalarda ortalama hastanede kalış süresi $13,4\pm 13,1$ gün olarak

saptandı. Pankreatit türlerine göre bakıldığında ortalama hastanede kalış süresi AP'de $15,5 \pm 16,7$, ARP'de $10,7 \pm 8,2$, KP'de $13,7 \pm 9,8$ olarak saptandı ($p=0,760$).

INSPPIRE tarafından yapılan çalışmada, KP'li hastaların hastane başvuru ve yatış sayısı ARP'li hastalara göre daha fazla bulunmuştur. KP'li hastaların hastane başvuru ve yatış sayısı 1-300 arasında (median 4,5) değişirken, ARP'li hastaların hastane başvuru ve yatış sayısı 1-30 arasında (median 2) değişmektedir [140]. Çalışmamızda hasta başı yatış sayısı ortalama $2,2 \pm 2,3$, hasta başı atak sayısı $3,5 \pm 4,9$, pankreatit nedeniyle polikliniklere başvuru sayısı ortalaması $10,8 \pm 13,7$ olarak saptandı. Pankreatit türlerine göre bakıldığında KP'li ve ARP'li hastaların hastanede yatış, pankreatit atak sayısı ve poliklinik başvuru sayılarında AP'li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış mevcuttu ($p=0,001$).

KP'li hastalarda aile öyküsü %36 iken, ARP'li hastalarda %16 olarak bulunmuştur [140]. Çalışmamızda AP'li hastaların %4,3'ünün, ARP'li hastaların %10'unun, KP'li hastaların %11'inin aile öyküsünde pankreatit olduğu görüldü.

Ekzokrin pankreatik yetmezlik bulguları pankreatik asiner hücrelerin %90'ından fazlasının hasar görmesi sonrası ortaya çıkmaktadır. Erişkin KP'li hastalarda tanı sonrası 5,6 ile 13,1 yıl sonrası ekzokrin pankreatik yetmezlik gelişmektedir. Pediatrik KP'li hastalarda ekzokrin yetmezlik prevalansı tam olarak bilinmese de INSPPIRE tarafından yapılan kohort çalışmada KP'li çocuk hastaların %34'ünün tanı anında pankreatik ekzokrin yetmezliği olduğu bildirilmiştir [8]. Çalışmamızda ekzokrin yetmezlik açısından yapılan tetkikler değerlendirildiğinde; üç ARP, sekiz KP tanısı ile takipli 11 hastaya fekal elastaz bakılmış, KP'li hastaların ikisinde fekal elastaz düzeyi 100 mcg/ml'nin altında bulunmuştur.

KP'li çocuk hastalarda zamanla DM gelişmektedir (Tip3cDM). Herediter pankreatitli hastalarda semptomlar başladıktan 10 yıl sonra %5 sıklıkta DM görülmektedir. INSPPIRE tarafından yapılan kohort çalışmada KP'li çocuk hastalarda %1 sıklıkta DM görüldüğü bildirilmiştir [8]. Çalışmamızda DM gelişen KP'li hasta bulunmamaktaydı.

AP yönetiminde en önemli basamak sıvı tedavisidir. İdame sıvı miktarı pankreatit komplikasyonlarının önlenmesi açısından önemlidir. AP'in ağır formuna ilerlemesinin nedeni olarak; pankreasın mikrosirkülasyonunda meydana gelen hipovolemi, mikrotrombüs ve kapiller geçirgenlikte artış suçlanmaktadır. Sıvı

resüsitasyonu ile sadece hipovoleminin giderilmesi değil aynı zamanda mikrotrombüs gelişiminin önüne geçilerek komplikasyonlar engellenebilmektedir [72]. Erişkin rehberlerinde kristaloid sıvılar (serum fizyolojik, ringer laktat gibi) önerilirken, çocuk vakalar için optimum mayi içeriği ve miktarı ile ilgili ortak bir görüş yoktur. Erişkin çalışmalarda ilk 24 saatte verilen agresif sıvı tedavisinin prognozu iyileştirdiği savunulmaktadır. Gardner ve ark. tarafından ağır AP'li hastalar iki gruba ayrılıp, başvuru sonrası ilk 24 saatte ilk gruba 200 cc/sa, ikinci gruba 70 cc/sa hızda serum fizyolojik verilmiş, ilk grupta mortalite, ÇOY oranlarının daha az olduğu ve hastanede daha kısa süre kaldıkları saptanmıştır [157]. Çocuk hastalarda sıvı tedavisi miktarı ile ilgili literatürde bir çalışma bulunmaktadır. Szabo ve ark. tarafından yapılan 201 AP'li hasta içeren çalışmada, ilk 24 saat agresif sıvı tedavisi (idame sıvı tedavisinin 1,5-2 katı) verilen ve 48 saat içinde beslenen hasta grubunda hastanede kalış sürelerinin daha kısa, yoğun bakım ihtiyacı ve ağır pankreatit görülme sıklığının daha az olduğu bildirilmiştir [82]. Çalışmamızda pankreatit atağı sırasında verilen idame mayi miktarına bakıldığında hastaların %54'üne 2000 cc/m²/gün ve üzeri hacimde mayi verildiği görülmüştür. Tüm hastalara yaşına uygun sodyum konsantrasyonu içeren serum fizyolojik verilmiştir. 1500 cc/m²/gün alan ve 2000 cc/m²/gün ve üzeri mayi alan hastalar yatış süreleri ve komplikasyon gelişimi açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,376).

Geleneksel olarak AP hastalarının ağızdan beslenmesine ara verilerek total parenteral nutrisyona geçilmesi öneriliyordu. Bu şekilde kolesistokinine bağlı pankreatik enzim stimülasyonu engellenerek pankreas hasarının azalması amaçlanıyordu [76, 77]. Ancak erişkin hastalar ile yapılan kontrollü çalışmalarda hastaların fistül, asit, psödokist gibi komplikasyonları olsa dahi enteral nutrisyonun (EN) parenteral nutrisyondan (PN) daha üstün olduğu bildirilmiştir [78, 79]. EN ile bakteriyel translokasyon ve SIRS gelişimi riskinin azaldığı, bu nedenle EN'ye en kısa süre başlanması gerektiği düşünülmektedir. Erken nutrisyonel tedavi ile sitokin cevabı, gastroparezi ve intestinal ileus insidansı düşmektedir. Çocuk hastalarda erken enteral nutrisyonel tedavi ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Cincinnati Çocuk Hastanesi'nde yapılan ankete göre AP hastalarının yönetiminde ağızdan beslenmeye başlanması için hastaların ağrılarının ve opioid tedavi ihtiyacının düzelmesi beklenmekte olup, erken enteral nutrisyonun çocuk hastalarda uygulanamadığı

gösterilmiştir [82]. Tayvan'da yapılan çalışmada, bütün hastalarda EN'ye ortalama dört gün (2-30) ara verilip, vakaların %20'sine, ortalama sekiz gün (3-21) TPN verildiği bildirilmiştir [158]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada başvuruda bütün hastalarda EN'ye ara verilip, median dört gün içinde (2-48 gün) beslenmelerine başlanmıştır [159]. Çalışmamızda EN verilmeyen izlem süresi tüm hastalar için ortalama yedi gün olarak bulundu. Pankreatit türlerine göre bakıldığında ise AP'de 7,87 gün, ARP'de 5,89 gün, KP'de 6,57 gün olarak saptandı. Pankreatit türleri ve EN verilmeyen izlem süresi arasında belirgin farklılık bulunmadı.

Abu-El-Haija ve ark.nın yaptığı çalışmada, başvurunun ilk günü EN verilmeyen ve beslenmesine devam edilen hastalar karşılaştırıldığında, EN'ye devam edilen hastaların hastaneye yatış sürelerinin daha kısa olduğu bulunmuştur [81]. Yine aynı merkezden yapılan retrospektif bir çalışmada erken EN (<48 saat) başlanan ve ilk 24 saatte idame sıvı tedavisinin >1,5-2 katı mayi verilen vakaların hastanede kalış sürelerinin daha kısa olduğu ve ağır hastalık gelişiminin daha az görüldüğü saptanmıştır [82]. NASPGHAN pankreas komitesi pediatrik hafif AP vakalarında, sindirim sistemi ile ilgili kontraendikasyon yoksa, ilk 48-72 saat içinde EN'ye başlamanın hastanede kalış süresini kısalttığı ve organ yetmezliği riskini azalttığı görüşündedir Khan ve ark.nın yaptığı çalışmada başvuru sonrası 12 saat içinde beslenen ve 12. saatten sonra beslenen hastalar karşılaştırıldığında erken beslenen hastaların hastanede kalış sürelerinin daha kısa olduğu saptanmıştır [160]. Çalışmamızda EN'ye 72 saatten uzun süre ara verilen hasta sıklığı tüm hastalarda %69,2 iken, pankreatit türlerine göre bakıldığında AP'de %74, ARP'de %65, KP'de %66 olarak saptandı. EN'ye 72. saatten sonra başlanan hastaların hastanede kalış süresi EN'ye 72. saatten önce başlanan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p=0,01$). EN'ye 72. saatten sonra başlanan hastalarda komplikasyon riski artmış bulunmadı ($p<0,05$). EN'ye 72. saatten önce başlanan ve EN'ye 72. saatten sonra başlayan hastalar karşılaştırıldığında pankreatik amilaz ve lipazın düzelleme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

PN uzun süre (5-7 günden fazla) EN verilemeyecek olan (abdominal kompartman sendromu, fistül, ileus gibi) vakalarda başlanması önerilmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada total parenteral nutrisyon hastaların %32,2'sine başlanıp ortalama $15,1 \pm 12,6$ gün devam edilmiştir [159]. Fizev ve ark. tarafından

yapılan bir çalışmada yoğun bakım hastaları iki gruba ayrılıp, bir gruba ilk 24 saat içinde, diğer gruba ise sekizinci gün PN başlanmıştır. Geç PN başlanan hasta grubunda enfeksiyon gelişimi, renal replasman tedavisi ve mekanik ventilatör ihtiyacı daha az görülüp, hastanede kalış süreleri daha kısa olduğu bildirilmiştir [161]. Çalışmamızda total parenteral nutrisyon (TPN) verilme sıklığı tüm hastalarda %30 iken, AP'de %39, ARP'de %25, KP'de %22'dir. Hastaların %56'sına başvuru sonrası 72 saatten önce TPN başlanmıştır. 72 saatten önce TPN başlanan ve 72 saatten sonra TPN başlanan hastalar karşılaştırıldığında hastanede kalış süresi ve komplikasyon gelişimi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Parsiyel parenteral nutrisyon (PPN) sıklığı tüm hastalarda %15 iken AP'de %21,7, ARP'de %15'dir, KP'li hastalar PPN almamıştır. Çalışmadaki hastalarda TPN'ye bağlı enfeksiyon gelişmemiştir.

AP'li erişkin hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda EN ve PN karşılaştırıldığında, EN alan hastaların PN alan hastalara göre enfeksiyon, mortalite ve ÇOY oranlarının düşük olduğu, hastanede yatış sürelerinin daha kısa olduğu bildirilmiştir. Ağır AP'li hastaları içeren bir çalışmada, sadece PN alan, PN ve EN alan ve sadece EN alan hastalar karşılaştırıldığında EN alan gruplarda komplikasyonların (süperenfeksiyonlar, hepatik yetmezlik, intraperitoneal enfeksiyon gibi) daha düşük olduğu ve hastanede kalış sürelerinin daha kısa olduğu görülmüştür. Çalışmamızda TPN alan hastaların almayanlara göre yatış süreleri istatistiksel anlamlı uzun bulunmuştur. TPN alan hastalarda komplikasyon riski artmış olarak bulunmamıştır. TPN alan hastaların hastanede yatış süreleri EN'ye 72. saatten önce başlanan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak uzun bulunmuştur ($p<0,05$).

Pankreatit atağında görülen karın ağrısına yönelik çocuk hastalarda etkinliği kanıtlanmış optimal analjezikle ilgili veriler yetersizdir. INSPPIRE tarafından yapılan ankete göre çocuk AP vakalarının %94'ünde morfin ve diğer opioidlerin kullanıldığı saptanmıştır [70]. INSPPIRE tarafından yapılan başka bir çalışmada KP'li hastaların %57'sinin (daha çok asetaminofen ve *hydrocodone bitartrate* (opioid agonist)), ARP'li hastaların ise %36'sının (daha çok parasetamol ve ibuprofen) ağrı kesici kullandığı bildirilmiştir [140]. Çalışmamızda pankreatit atağı sırasında AP'li hastaların % 69,5'inin, ARP'li hastaların %50'sinin, KP'li hastaların %33,3'ünün ağrı kesici ihtiyacı olduğu görüldü. En sık kullanılan ağrı kesici parasetamol olarak

saptandı. Kullanılan diğer ağrı kesici ilaçlar NSAİİ, fentanil, meperidine, tramadol olup, opioid kullanım sıklığı %9,6 olarak bulundu.

Oktreotid kolesistokinin üretimini ve ekzokrin pankreas salgısını inhibe etmektedir. Oktreotidin pankreas psödokist tedavisinde ve L-aspa'ya bağlı pankreatit tedavisinde etkin olduğunu bildiren vaka raporları mevcuttur [30]. Çalışmamızda oktreotid verilme sıklığı tüm hastalarda %15,3 olarak bulundu. AP'de %17,3, ARP'de %15, KP'de %11 sıklıkta oktreotid verildiği saptandı. Oktreotid verilen ve verilmeyen hastalar karşılaştırıldığında oktreotid alan hastaların hastanede kalış süreleri ve komplikasyon sıklığı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,01$). Oktreotid alan hastaların pankreatik amilaz ve lipaz düzeylerinin normal seviyeye inme süreleri istatistiksel anlamlı daha uzun bulundu ($p=0,038$). Bu durum komplikasyon gelişen ve uzun süre enzim düzeyleri gerilemeyen hastalara oktreotid verilmesi ile ilişkilendirildi.

Sonuç olarak, pankreatit hastaları her yaş grubunda tanı almakta ve başvuru şikayetleri yaş grubuna göre değişiklik gösterebilmektedir. Tanı konulması için öncelikle pankreatit tanısından şüphe duyulması gerekmektedir. Başvuru anında bakılan laboratuvar bulguları ve radyolojik görüntülemeler pankreatit ayırıcı tanısında ve hastalığın prognozu konusunda ipucu vermektedir. ARP ve KP hastalarının hastalık yükü nedeniyle hastalara akut dönemde tanı konulması ve rekürren atakların önlenmesi önem taşımaktadır. Hastaların erken tanı ve tedavisi konusunda standart yaklaşımların oluşturulması ve bunların uygulanması prognozu iyileştirici ve komplikasyonları önleyici etkilere yol açacaktır.

6. SONUÇLAR

Bu retrospektif çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji-Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı tarafından 01.01.2016 ile 01.09.2018 tarihleri arasında takip edilen AP, ARP, KP tanılı hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri ve klinik izlem sonuçları incelenmiştir. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Çalışmaya alınan 33 hasta (%63,5) kız, 19 hasta (%36,5) erkektir.
2. INSPPIRE tarafından kabul edilen tanı kriterlerine göre çalışmaya alınan 23 hasta (%44,3) AP, 20 hasta (%38,4) ARP, 9 hasta (%17,3) KP'dir.
3. Hastaların tanı yaşları 1-17 yıl arasında değişmektedir. Tüm hastalara bakıldığında tanı yaşı ortalaması $9,1 \pm 4,9$ yıl olarak saptanmıştır. Pankreatit tiplerine göre tanı yaşı ortalaması AP'de $11,2 \pm 5$, ARP'de $8,4 \pm 4$, KP'de $7 \pm 4,5$ yıl olup, AP tanılı hastaların %91,3'ü beş yaşından sonra tanı alırken, tanı sıklığı yaş ile artmaktadır ($p < 0,05$).
4. Pankreatit atağı nedeniyle hastanede kalış süresi ortalama $13,4 \pm 13,1$ gün (3-72 gün) olarak saptanmıştır. Pankreatit türlerine göre bakıldığında KP'li ve ARP'li hastaların hastanede yatış, pankreatit atağı ve poliklinik başvuru sayıları AP'li hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p = 0,001$). Çocuk Cerrahisi Servisi'nde yatan hastaların Genel Pediatri Servisi'nde yatan hastalara göre hastanede kalış süreleri istatistiksel anlamlı olarak daha uzundur ($p = 0,018$). Bu durum komplikasyon gelişen hastaların Çocuk Cerrahisi Servisi'nde yatmasına ve bazı hastalara cerrahi tedavi uygulanmasına bağlanmıştır.
5. Tüm hastalara bakıldığında en sık saptanan etiyolojik neden pankreatikobiliyer sistem anomalisi olup, 15 (%28,8) hastada saptandı. Diğer nedenlerden safra taşı 10 (%19,2), ilaç dokuz (%17,3), genetik ve travma beşer (%9,6), sistemik hastalık üç (%5,7), hiperlipidemi iki (%3,8) hastada pankreatit nedenidir. Tüm hastaların 15'i (%28,8) idiopattir.
6. Pankreatit türlerine göre en sık etiyolojik nedenlere bakıldığında AP'li 7 (%30) hastada ilaç kullanımı pankreatit atağından sorumlu olup, ikişer (%8,6) hastada L-aspa ve sertralin, birer (%4,3) hastada enalapril, teriflunamid, metilfenidat tedavisi pankreatit nedeni olarak saptanmıştır. ARP'li dokuz (%45) hastada

pankreatikobiliyer sistem anomalisi (PD, pankreatikobiliyer birleşim anomalisi) neden olarak bulunmuştur. KP'li hastalarda en sık neden genetik olup, dört (%44) hastada KFTR mutasyonu saptanmıştır.

7. 24 (%46) hastada ek hastalık mevcut olup, ek hastalığı olan hastaların hastanede kalış süreleri ek hastalığı olmayanlardan daha uzun olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,21$). Ek hastalığı olan hastaların hastanede yatış sürelerinin uzun olmasının ek hastalıkları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.
8. Tüm pankreatit vakaları içinde dokuzu (%17,3) pankreatit atağı öncesi pankreatit ile ilişkili ilaç kullanmıştır. En sık kullanılan ilaçlar L-aspa (%7,7) ve sertralin (%3,8) olarak saptanmıştır. Lösemi tanılı dört hastanın L-aspa; major depresyon tanılı iki hastanın sertralin; akut tübüler nekroz ve infektif endokardit tanılı hastanın enalapril; dikkat eksikliği tanılı bir hastanın da metilfenidat kullanmaktayken pankreatit atağı geçirdiği görülmüştür.
9. Karın ağrısı 49 (%94), bulantı/kusma 35 (%67), sırt ağrısı 17 (%32,6) hastaların şikayetleri arasında olup, birer (%2) hastanın göğüs ağrısı ve irritabilite gibi nadir görülen şikayetler ile başvurduğu görülmüştür. Hastalar atipik şikayetler ile başvurabilmektedir.
10. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 1-5 yaş grubunda bulantı/kusma, ishal ve ateş şikayeti, 6-17 yaş grubu ile karşılaştırıldığında artmış sıklıkta görülürken, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Daha küçük yaştaki hastalar pankreatit atağı sırasında atipik semptomlar gösterebilmektedir.
11. Serum amilaz, pankreatik amilaz ve lipaz değeri hastaların %88,5'inde normalin üst sınırının üç katının üstünde saptanmıştır. Serum amilaz, pankreatik amilaz ve lipaz düzeyleri ve pankreatit tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur. Pankreatik amilaz ve lipaz düzeyi ile artmış komplikasyon riski ve hastanede kalış süresi arasında ilişki bulunmamıştır. Yüksek enzim düzeyi kötü prognoz hakkında bilgi vermemektedir.
12. Pankreatik amilaz ve lipaz düzeylerinin normal seviyeye inme sürelerine bakıldığında tüm hastalarda pankreatik amilazın ortalama 14,5 gün, lipazın ortalama 20,3 günde normal düzeye gerilediği görülmüştür. Pankreatit tipleri

ile pankreatik amilaz ve lipazın düzelme süreleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

13. Hastaların %17,3'ünde lökosit değeri normalin üstündedir. Lökositoz ile hastanede kalış süresi ve komplikasyon gelişimi arasında ilişki yoktur.
14. Ortalama CRP değeri $3,24 \pm 6,64$ mg/dL olarak saptanmıştır. 33 (%63,5) hastada CRP normal sınırın üstündedir. CRP yüksekliği olan hastaların hastanede kalış süreleri CRP değeri normal olan hastalara göre anlamlı olarak uzun bulunmuştur. CRP'nin prognostik değeri olduğu görülmüştür.
15. Safra taşına bağlı pankreatit olan 10 hastanın karaciğer testlerine bakıldığında GGT, total bilirubin ve direkt bilirubin değerleri diğer nedenlere bağlı pankreatit gelişen hastalara göre anlamlı olarak yüksektir. Karaciğer testlerinde anormal değerler saptanan hastalar safra taşı açısından tetkik edilmelidir.
16. Genetik tetkik yapılan beş KP'li hastanın dördünde KFTR mutasyonu, beş ARP'li hastanın birinde SPINK-1 mutasyonu saptandığı görülmüştür. Özellikle KP'li hastalar genetik nedenler açısından araştırılmalıdır.
17. AP'li sekiz, ARP'li altı, KP'li bir hastada US bulguları normal saptanmıştır. En sık görülen pankreatit bulguları AP'de pankreatik ödem, ARP'de pankreatik heterojenite ve safra taşı, KP'de pankreatik ödem ve pankreatik kanalda dilatasyondur.
18. En sık MRKP bulgularına bakıldığında AP'li altı hastada pankreasta büyüme, ARP'li dokuz hastada pankreatik kanalda dilatasyon, KP'li yedi hastada pankreas sınırlarında düzensizlik saptanmıştır.
19. ERKP yapılan 16 (%30,7) hastanın üçü AP, sekizi ARP, beşi KP tanısı ile takipli olup, en sık ERKP yapılma nedeni pankreatikobiliyer sistem anomalisi olarak bulunmuştur.
20. Pankreatit atağı sırasında hastaların %54'üne 2000 cc/m²/gün ve üzeri hacimde mayi verildiği saptanmıştır. 1500 cc/m²/gün mayi alan hastalar ile 2000 cc/m²/gün ve üzeri mayi alanlar yatış süreleri, komplikasyon gelişimi ve pankreatik amilaz ve lipaz düzelme süreleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).
21. EN verilmeyen izlem süresi tüm hastalarda ortalama yedi gün olup, pankreatit türlerinin EN verilmeyen izlem süreleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı

fark bulunmamıştır. EN'ye 72. saatten sonra başlanan hastaların hastanede kalış süresi EN 72. saatten önce başlanan hastalara göre anlamlı olarak daha uzundur. Yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu şekilde EN erken başlanan hastaların prognozunun daha iyi olduğu görülmüştür.

22. Pankreatit tedavisi süresince 16 (%30) hastaya TPN, sekiz (%15) hastaya PPN verildiği saptanmıştır. TPN alan hastaların TPN almayanlara göre hastanede yatış süreleri istatistiksel olarak anlamlı uzundur. TPN alan hastalarda TPN almayanlara göre komplikasyon riski artmamıştır. TPN alan hastaların hastanede yatış süreleri EN'ye 72. saatten önce başlanan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak uzun bulunmuştur. TPN alan hastaların ek hastalıklarının yatış sürelerinin uzun olmasına katkı sağladığı düşünülmüştür.
23. En sık kullanılan ağrı kesici %46 oranla parasetamol olarak saptanmıştır. NSAİİ kullanım oranı %11,5 olup, kullanılan diğer ağrı kesici ilaçlar fentanil, meperidine, tramadol olup, opioid kullanım sıklığı tüm hastalarda %9,6 olarak saptanmıştır.
24. Pankreatit nedeniyle antibiyotik verilme sıklığına bakıldığında 32 (%61,5) hastanın tekli ya da çoklu antibiyotik tedavi aldığı görülmüştür. Çocuk Cerrahisi Servisi'nde yatan hastaların antibiyotik alma sıklığı Genel Pediatri Servisi'nde yatan hastalara göre anlamlı olarak yüksektir.
25. Hastaların altısında (%11,5) lokal komplikasyon (dört hastada psödokist, iki hastada psödokist ve nekroz) geliştiği görülmüştür. Psödokist gelişen bir AP'li hastaya cerrahi müdahale (kist drenajı) gerekirken diğer hastalardaki komplikasyonlar konservatif izlem ile gerilemiştir. Cinsiyet ve komplikasyon gelişimi riski arasında ilişki bulunmamıştır.
26. Hastalarda pankreatite bağlı sistemik komplikasyon, organ yetmezliği veya mortalite görülmemiştir. 2012'de revize edilen Atlanta hastalık ağırlığı skorlamasına göre altı (%11,5) hasta orta-ağır hastalık grubunda, diğerleri hafif pankreatit grubundadır. JPN skorlamasında dört (%7,6) hastanın skoru iki, 21 (%40,4) hastanın skoru bir, 27 (%52) hastanın skoru sıfır olarak bulunup, ağır pankreatit olarak öngörülen hasta yoktur.

7. KAYNAKLAR

1. Pandol SJ, Acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 538-543.
2. Morinville VD, Barmada MM, and Lowe ME, et al. Increasing Incidence of Acute Pancreatitis at an American Pediatric Tertiary Care Center: Is Greater Awareness Among Physicians Responsible?. *Pancreas* 2010; 39: 5-8.
3. 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: 316-322.
4. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 591-595.
5. Minen F, Cunto A, Martelossi S, et al. Acute and recurrent pancreatitis in children: exploring etiological factors. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1501-1504.
6. Yadav D, Timmons L, Benson JT, et al. Incidence, Prevalence, and Survival of Chronic Pancreatitis: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2192-2199.
7. Spanier BWM, Bruno MJ, and Dijkgraaf MGW et al. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: a nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3018-3026.
8. Uc A, Fishman DS. Pancreatic Disorders. *Pediatr Clin North Am* 2017; 64: 685-706.
9. Tarhan ÖR. Pankreas anatomisi, embriyolojisi, gelişimi (İnternet). 2018. (Erişim tarihi: 09.01.2019) Erişim adresi: <http://www.turkcerrahi.com/makaleler/pankreas/pankreas-anatomisi-embriyolojisi-gelisimi/>
10. Pansky B. Anatomy of the pancreas. Emphasis on blood supply and lymphatic drainage. *Int J Pancreatol* 1990; 7: 101-8.
11. Bradley EL, Zeppa RB. The Pancreas in Textbook of Surgery. Philadelphia: WB Saunders CO; 1986: 1170-1187
12. Pandol SJ, Pancreatic Embriology and Development (İnternet). 2010. (Erişim Tarihi: 09.01.2019) Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54135/>
13. Junqueira LC, Carneiro J, and Kelley RO. Basic Histology. Stamford: The McGraw-Hill Publishing Co; 2013: 326-329.
14. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: Elsevier Inc; 2007: 833-841
15. Forsmark CE and Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2022-2044
16. Gloor B, Müller CA, Molli B, et al. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88: 975-979

17. Trapnell JE, Duncan EH. Patterns of incidence in acute pancreatitis. *BMJ* 1975; 2: 179-83
18. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC, et al. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut* 1985; 26:724-729
19. Goldacre MJ, Roberts SE, Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963-98: database study of incidence and mortality. *BMJ* 2004; 328: 1466-9
20. Gislason H, Horn A, Hoem D, et al. Acute pancreatitis in Bergen, Norway. A study on incidence, etiology and severity. *Scand J Surg* 2004; 93: 29-33
21. 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; 22:1313-1316
22. Banks PA, Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 226-230
23. Yadav D and Lowenfels AB. Trends in the Epidemiology of the First Attack of Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Pancreas* 2006; 33: 323-330.
24. Sag E, Kaya G, Ozdogan E, et al. Acute pancreatitis in children: A single center experience over ten years. *Turk J Pediatr* 2018; 60: 153-158.
25. Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *J Pediatr* 2008; 152:106-111
26. DeBanto JR, Goday PS, Pedrosa MR, et al. Acute pancreatitis in children. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1726-1731
27. Nydegger A, Couper RTL, Oliver MR, et al. Childhood pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 499-509
28. Benifla M, Weizman Z. Acute Pancreatitis in Childhood: Analysis of Literature Data. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37:169-172
29. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:591-595
30. Suzuki M, Sai JK, Shimizu T. Acute pancreatitis in children and adolescents. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 416-426
31. DeBanto JR, Goday PS, Pedrosa MR, et al. Acute pancreatitis in children. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1726-1731
32. Suzuki M, Sai JK, Shimizu T. Scoring System for the Severity of Acute Pancreatitis in Children. *Pancreas* 2008; 37: 222-223
33. Sibert JR. Pancreatitis in childhood. *Postgrad Med J* 1979; 55: 171-175.
34. Suzuki R, Suzuki M, Shimizu T, et al. Detection of abnormal union of pancreaticobiliary junction by magnetic resonance cholangiopancreatography in a girl with acute pancreatitis. *Pediatr Int* 2002; 44: 183-185

35. Suzuki M, Suzuki R, Shimizu T, et al. Usefulness of Nonbreath-hold 1-Shot Magnetic Resonance Cholangiopancreatography for the Evaluation of Choledochal Cyst in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 539-544.
36. Majbar AA, Cusick E, Johnson P, et al. Incidence and Clinical Associations of Childhood Acute Pancreatitis. *Pediatrics* 2016; 138
37. Mårdh PA and Ursing B. The Occurrence of Acute Pancreatitis in *Mycoplasma Pneumoniae* Infection. *Scand J Infect Dis* 1974; 6: 167-171
38. Khuroo MS, Zargar SA, Yattoo GN, et al. Ascaris-induced acute pancreatitis. *Br J Surg* 1992; 79: 1335-1338
39. Flores Calderón J, Exiga González E, Morán-Villota S, et al. Acute Pancreatitis in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With L-Asparaginase. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 790-793
40. Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *Br J Haematol* 2012; 159: 18-27
41. Shimizu T, Yamashiro Y, Igarashi J, et al. Increased serum trypsin and elastase-1 levels in patients undergoing L-asparaginase therapy. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 561-563.
42. Minowa K, Suzuki M, Fujimura J, et al. L-Asparaginase-Induced Pancreatic Injury is Associated with an Imbalance in Plasma Amino Acid Levels. *Drugs R D* 2012; 12: 49-55.
43. Bai HX, Ma MH, Orabi AI, et al. Novel characterization of drug-associated pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 423-428.
44. Werlin SL, Fish DL. The Spectrum of Valproic Acid-Associated Pancreatitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1660-1663.
45. Ray S, Khamrui S, Kataria M, et al. Valproic Acid-Induced Severe Acute Pancreatitis with Pseudocyst Formation: Report of a Case. *Cureus* 2015; 7: 297-297.
46. Benifla M and Weizman Z. Acute pancreatitis in childhood: analysis of literature data. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 169-72.
47. Callahan K and Knight LD. The Pancreas in Child Abuse. *Acad Forensic Pathol* 2018; 8: 219-238.
48. Kandula L, Lowe ME. Etiology and Outcome of Acute Pancreatitis in Infants and Toddlers. *J Pediatr* 2008; 152: 106-110
49. Siwach V, Bansal V, Kumar A, et al. Post-renal transplant azathioprine-induced pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2495-2498.
50. Eghtesad B, Reyes JD, Ashrafi M, et al. Pancreatitis after liver transplantation in children: a single-center experience. *Transplantation* 2003; 75: 190-193.
51. Singh NP, Aggarwal NP, Shah HR, et al. Hemolytic-uremic Syndrome Complicating Acute Pancreatitis. *Indian J Crit Care Med* 2017; 21: 534-536.
52. Daryanani S, Wilde JT. Relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura in association with recurrent pancreatitis. *Clin Lab Haematol* 1998; 20: 317-318.

53. Kelly T, Buxbaum J. Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1903-1913.
54. Lopez MJ. The changing incidence of acute pancreatitis in children: a single-institution perspective. *J Pediatr* 2002; 140: 622-624.
55. Coskun T, Göğüş S, Akçören Z, et al. Acute pancreatitis in a patient with glutaric acidemia type II. *Turk J Pediatr* 1997; 39: 379-85.
56. Shah AS, Wilson DP. Genetic Disorders Causing Hypertriglyceridemia in Children and Adolescents. (İnternet) 2016 (Erişim tarihi 09.01.2018) Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395571/>
57. Feyles F, Peiretti V, Santanera A, et al. Iatrogenic acute pancreatitis due to hypercalcemia in a child with pseudohypoparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 149-152.
58. Karne S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 699-710.
59. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 261-265.
60. DC Whitcomb, Lowe ME. Pankreatitis. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Sanderson IR, et al. (ed). *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease (5. ed)* Vol. 1. Ontario: BC Decker Inc; 2008: 1213-1225.
61. Srinath AI and Lowe ME. Pediatric pancreatitis. *Pediatr Rev* 2013; 34: 79-90.
62. Munoz A, Katerndahl DA. Diagnosis and management of acute pancreatitis. *Am Fam Physician* 2000; 62: 164-174.
63. Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Lehnick D. Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. *Gut* 1999; 44: 542-544.
64. Gumaste VV, Roditis N, Mehta D, et al. Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2051-2055.
65. Lin TK, Troendle DM, Wallihan DB, et al. Specialized Imaging and Procedures in Pediatric Pancreatology: A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Clinical Report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 472-484.
66. Yıldırım AE, Altun E, Ocal S, et al. The safety and efficacy of ERCP in the pediatric population with standard scopes: Does size really matter?. *Springerplus* 2016; 5: 128-128.
67. Goday PS, Wakeham M, Khun M, et al. Acute Pancreatitis in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61: 108-112.
68. Shukla-Udawatta M, Madani S, Kamat D. An Update on Pediatric Pancreatitis. *Pediatr Ann* 2017; 46: 207-211.

69. Poddar U, Borkar V, Yaccha SK, et al. A Report of 320 Cases of Childhood Pancreatitis: Increasing Incidence, Etiologic Categorization, Dynamics, Severity Assessment, and Outcome. *Pancreas* 2017; 46: 110-115.
70. Abu-El-Hajja 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: 159-176.
71. Öztürk Y. Çocukluk çağında akut pankreatitler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50: 146-153.
72. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, et al. Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008. 6: 1070-1076.
73. 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: 710-717.
74. Lipinski M, Rydzewska-Rosolowska A, Rydzewski A et al. Fluid resuscitation in acute pancreatitis: Normal saline or lactated Ringer's solution?. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9367-9372.
75. Mentula P, Leppäniemi A. Position paper: timely interventions in severe acute pancreatitis are crucial for survival. *World J Emerg Surg* 2014; 9: 15.
76. Leach SD, Modlin IM, Scheele GA, et al. Intracellular activation of digestive zymogens in rat pancreatic acini. Stimulation by high doses of cholecystokinin. *J Clin Invest* 1991; 87: 362-366.
77. Halangk W, Lerch MM. Early events in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 717-731.
78. Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA et al. International Consensus Guidelines for Nutrition Therapy in Pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 284-291.
79. Lodewijkx PJ, Besselink MG, Witteman BJ et al. Nutrition in acute pancreatitis: a critical review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 571-580.
80. Petrov MS, Pylypchuk RD, Emelyanov NV. Systematic review: nutritional support in acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 704-712.
81. Abu-El-Hajja M, Wilhelm R, Heinzman C, et al. Early Enteral Nutrition in Children With Acute Pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 453-456.
82. Szabo FK, Fei L, Cruz LA, et al. Early Enteral Nutrition and Aggressive Fluid Resuscitation are Associated with Improved Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis. *J Pediatr* 2015; 167: 397-402.
83. Glasbrenner B, Adler G. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Hepato-gastroenterology* 1993; 40: 517-521.
84. Peiró AM, Martinez J, Martinez E et al. Efficacy and Tolerance of Metamizole versus Morphine for Acute Pancreatitis Pain. *Pancreatology* 2008; 8: 25-29.

85. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: 1-44
86. Akshintala VS, Hutfless SM, Colantoni E, et al. Systematic review with network meta-analysis: pharmacological prophylaxis against post-ERCP ancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1325-1337.
87. Pezzilli R, Morselli-Labate MA, Corinaldesi R. NSAIDs and Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Pharmaceuticals* 2010; 3: 558.
88. Heikenen JB, Pohl JF, Werlin SL, et al. Octreotide in Pediatric Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 600-609.
89. Wensil AM, Balasubramanian SA, Bell TL. Resolution of a posttraumatic pancreatic pseudocyst with octreotide acetate in a pediatric patient. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 924.
90. Gullo L, Barbara L. Treatment of pancreatic pseudocysts with octreotide. *Lancet* 1991; 338: 540-541.
91. Kumar S, Ooi CY, Werlin SL, et al. Risk factors associated with pediatric acute recurrent and chronic pancreatitis: Lessons from inspire. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 562-569.
92. Forsmark CE. Chronic pancreatitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (ed). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease : Pathophysiology, Diagnosis, Management* (7. ed) Vol 1. Philadelphia: Saunders; 2002: 943-969.
93. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2256-2270.
94. Cavallini G, Frulloni L. Autoimmunity and chronic pancreatitis: a concealed relationship. *JOP* 2001; 2: 61-68.
95. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 1999; 45: 317-322.
96. Poddar U, Yachha SK, Borkar V, et al. Is acute recurrent pancreatitis in children a precursor of chronic pancreatitis? A long-term follow-up study of 93 cases. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 796-801.
97. Schwarzenberg SJ, Bellin M, Husain SZ, et al. Pediatric Chronic Pancreatitis Is Associated with Genetic Risk Factors and Substantial Disease Burden. *J Pediatr* 2015; 166: 890-896
98. Witt H, Beer S, Roshendal J, et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2013; 45: 1216-1220.
99. Fjeld K, Weiss FU, Lasher D et al. A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudogene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2015; 47: 518-522.
100. Ragvin A, Fjeld K, Weiss FU, et al. The number of tandem repeats in the carboxyl-ester lipase (CEL) gene as a risk factor in alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: 29-32.

101. Kargl S, Kienbauer M, Duba HC et al. Therapeutic step-up strategy for management of hereditary pancreatitis in children. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 511-514.
102. Guda NM, Muddana V, Whitcomb DC, et al. Recurrent Acute Pancreatitis: International State-of-the-Science Conference With Recommendations. *Pancreas* 2018; 47: 653-666.
103. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, et al. Pancreatitis Among Patients With Cystic Fibrosis: Correlation With Pancreatic Status and Genotype. *Pediatrics* 2005; 115: 463-469.
104. Raphael KL, Willingham FF. Hereditary pancreatitis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2016; 9: 197-207.
105. 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: 609-617.
106. Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, et al. Autoimmune Pancreatitis in Children: Characteristic Features, Diagnosis, and Management. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1604.
107. Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria. *J Gastroenterol* 2007; 18: 39-41.
108. Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, et al. Recommendations for Diagnosis and Management of Autoimmune Pancreatitis in Childhood: Consensus From INSPPIRE. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67: 232-236.
109. Yargucu Zihni F, G Keser. Immunoglobulin G4-related disease. *Ulusal Romatoloji Dergisi* 2014; 6: 53-61.
110. Karim F, Loeffen J, Bramer W, et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol* 2016; 14: 18.
111. Fogel EL, Toth TG, Lehman GA, et al. Does Endoscopic Therapy Favorably Affect the Outcome of Patients Who Have Recurrent Acute Pancreatitis and Pancreas Divisum?. *Pancreas* 2007; 34: 21-45.
112. Bertin C, Pelletier AL, Vullierme MP, et al. Pancreas Divisum Is Not a Cause of Pancreatitis by Itself But Acts as a Partner of Genetic Mutations. *Am J Gastroenterol* 2011; 107: 311-317.
113. 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*. (in press). 2018. doi: 10.1097/MCG.0000000000001063
114. Garipey CE, Heyman MB, Lowe ME, et al. Causal Evaluation of Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis in Children: Consensus From the INSPPIRE Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 95-103.
115. Pham A, Forsmark C. Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management. *F1000Res* 2018; 7: 607.

116. Anderson MA, Akshintala V, Albers KM et al. Mechanism, assessment and management of pain in chronic pancreatitis: Recommendations of a multidisciplinary study group. *Pancreatology* 2016; 16: 83-94.
117. Abu-El-Haija M, Nathan JD. Pediatric chronic pancreatitis: Updates in the 21st century. *Pancreatology* 2018; 18: 354-359.
118. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 226-237.
119. Xiao AY, Tan MLY, Wu LM, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 45-55.
120. Buntain WL, Wood JB, Woolley MM. Pancreatitis in childhood. *J Pediatr Surg* 1978; 13: 143-149.
121. Restrepo R, Hagerott HE, Kulkarni SE, et al. Acute Pancreatitis in Pediatric Patients: Demographics, Etiology, and Diagnostic Imaging. *Am J Roentgenol* 2016; 206: 632-644.
122. Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D, et al. Acute pancreatitis: does gender matter?. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2470-2474.
123. 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: e95552
124. Restrepo R, Hagerott HE, Kulkarni S, et al. Acute Pancreatitis in Pediatric Patients: Demographics, Etiology, and Diagnostic Imaging. *Am J Roentgenol* 2016; 206: 632-644.
125. Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, et al. Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 162-167.
126. Wolthers BO, Frandsen TL, Baruchel A, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1238-1248.
127. Malbergier A, Oliveira HP. Sertraline and acute pancreatitis: a case-report. *Braz J Psychiatr* 2004; 26: 39-40.
128. Książczyńska D. Drug-induced acute pancreatitis related to medications commonly used in gastroenterology. *Eur J Intern Med* 2011; 22: 20-25.
129. Norgaard M, Jacobsen J, Gasse C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 259-262.
130. Ljung, R, Rück C, Mattsson F et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of acute pancreatitis: a Swedish population-based case-control study. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 336-40.

131. Kuoppala J, Enlund H, Pulkkinen J, et al. ACE inhibitors and the risk of acute pancreatitis—a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26: 853-857.
132. Artul S, Artoul F, Habib G, et al. Severe recurrent pancreatitis in a child with ADHD after starting treatment with methylphenidate (Ritalin). *Case Rep Gastrointest Med* 2014; 2014: 319162.
133. Chan A, Seze J, Comabella M. Teriflunomide in Patients with Relapsing-Remitting Forms of Multiple Sclerosis. *CNS drugs* 2016; 30: 41-51.
134. Ma MH, Bai HX, Park AJ, et al. Risk factors associated with biliary pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 651-656.
135. Watanabe T, Fujita M, Hirayama Y, et al. Superior mesenteric artery syndrome and acute pancreatitis in a boy with eating disorder: case report. *Open Journal of Pediatrics* 2011; 94-97.
136. Stefanović M, Jazbec J, Lindgren F, et al. Acute pancreatitis as a complication of childhood cancer treatment. *Cancer Med* 2016; 5: 827-836.
137. Antonini F, Pezzilli R, Angelelli L, et al. Pancreatic disorders in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016; 7: 276-282.
138. Lukacs K, Jozsef Barkai L, Hosszifulusi N, et al. Primary Hyperlipidemia, Acute Pancreatitis and ketoacidosis in an Adolescent with Type 2 Diabetes. *Journal Of Diabetes and Metabolism* 2016; 7: 651
139. Whitcomb DC. How to think about SPINK and pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1085-1088.
140. 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: 562-569.
141. Su WJ, Chen HL, Lai HS, et al. Pancreaticobiliary anomalies is the leading cause of childhood recurrent pancreatitis. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: 119-125.
142. Neblett WW, O'Neill JA. Surgical management of recurrent pancreatitis in children with pancreas divisum. *Ann Surg* 2000; 231: 899-908.
143. Weizman Z, Durie PR. Acute pancreatitis in childhood. *J Pediatr* 1988; 113: 24-29.
144. Park AJ, Su L, Mu A, et al. A comparison of presentation and management trends in acute pancreatitis between infants/toddlers and older children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 167-170.
145. Fayyaz Z, Cheema Ha, Suleman H, et al. Clinical presentation, aetiology and complications of pancreatitis in children. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015; 27: 628-632.
146. Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(3): p. 262-270.

147. Grzybowska-Chlebowczyk U, Jasielska M, Flak-Wancers A, et al. Acute pancreatitis in children. *Prz Gastroenterol* 2018; 13: 69-75.
148. Popa CC. Prognostic biological factors in severe acute pancreatitis. *J Med Life* 2014; 7: 525-528.
149. Dholakia K, Pitchumoni CS, Agarwal N. How often are liver function tests normal in acute biliary pancreatitis?. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 81-83.
150. Hirohashi S, Hirohashi R, Uchida H, et al. Pancreatitis: evaluation with MR cholangiopancreatography in children. *Radiology* 1997; 203: 411-415.
151. Remer EM, ME Baker. Imaging of chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 1229-1242
152. Alpern MB, Sandler MA, Kellman GM, et al. Chronic pancreatitis: ultrasonic features. *Radiology* 1985; 155: 215-219.
153. Dimcevski G, Erchinger FG, Havre R, et al. Ultrasonography in diagnosing chronic pancreatitis: new aspects. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7247-7257.
154. Coffey MJ, Nightingale S, Ooi CY, et al. Serum lipase as an early predictor of severity in pediatric acute pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 602-608.
155. Khalifa M, Gobran T, Shreef KS, et al. Pancreatic pseudocyst in children: a single-institute experience. *Ann Pediatr Surg* 2015; 11: 127-131.
156. Uc A. Predicting the Severity of Pediatric Acute Pancreatitis: Are We There Yet? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 584-585.
157. Gardner TB, Vege SS, Chari T, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology* 2009; 9: 770-776.
158. Yeung CY, Huang FY, Lee HC, et al. Pancreatitis in children-experience with 43 cases. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 458-463.
159. Appak YC, Karakoyun M, Cetin G, et al. Diagnosis and Management of Pancreatitis in Childhood: A Single-Centre Experience. *Iran J Pediatr* 2018; 28: 1-6.
160. Khan S, Ranjha WA, Tariq H, et al. Efficacy of early oral refeeding in patients of mild acute pancreatitis. *Pak J Med Sci* 2017; 33: 899-902.
161. Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children. *N Engl J Med* 2016; 374: 1111-1122.



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557- ~~1897~~

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 24 EKİM 2018 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2018/25
Proje No : GO 18/961 (Değerlendirme Tarihi: 09.10.2018)
Karar No : GO 18/961-22

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Hülya DEMİR'in sorumlu araştırmacı olduğu, Arş. Gör. Dr. Emine Özlem BOSTANCI'nın uzmanlık tezi olan, GO 18/961 kayıt numaralı "**Çocukluk Çağı Pankreatit Hastalarının Tanı, Tedavi ve Klinik İzlem Sonuçları**" başlıklı proje önerisi araştırmannın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2016 – 01 Eylül 2018 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 01 Kasım 2018 – 01 Şubat 2019 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | | | |
|-----------------------------------|----------|-----------------------------------|-------|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU | (Başkan) | 10 Doç. Dr. Gözde GİRGİN | (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU | (Üye) | 11 Doç. Dr. Fatma Visal OKUR | (Üye) |
| İZİNLİ | | 12. Doç. Dr. Can Ebru KURT | (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA | (Üye) | İZİNLİ | |
| İZİNLİ | | 13. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL | (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM | (Üye) | 14. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ | (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZUGLU | (Üye) | 15. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR | (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL | (Üye) | İZİNLİ | |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN | (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN | (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL | (Üye) | 17. Av. Meltem ONURLU | (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU | (Üye) | | |