

# Çocukluk Çağında Kronik Pankreatit

Dr. Buket DALGIÇ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

**K**ronik pankreatit, pankreas dokusunda kronik inflamasyon ve fibrozis sonucu gelişen ve sonuçta ekzokrin ve endokrin pankreas yetmezliğine yol açan geri dönüşümsüz hasarlanma olarak tanımlanır. Pankreas dokusundaki histolojik ve morfolojik değişiklikleri temel alan bu tanımlama, pankreastan doku elde etme güçlüğü ve görüntüleme yöntemlerinin tanısal duyarlılıklarının düşük olması nedeni ile klinikte sınırlı kullanım alanına sahiptir. Bu nedenle son yıllarda kronik pankreatit tanımlaması ve sınıflandırmasında etyoloji esas alınmaktadır (1).

Erişkinlerde otopsi çalışmalarında, kronik pankreatit oranı %0.04-%5 olarak bildirilmektedir (2). Ancak klinik bulgu veren kronik pankreatit prevalansı 30/100.000, yıllık insidansı ise 3-9/100.000 dir. Çocukluk çağında ise pankreatik hastalıklar nadir olup, kronik pankreatit sıklığı konusunda veri yoktur (3, 4).

## PATOGENEZ

Kronik pankreatit gelişiminde etkili patogenetik mekanizmalar, kanal tıkanması (litojenik pankreatit, tıkaçıcı pankreatit), toksik-metabolik nedenler ve nekroz-fibrozis olarak tanımlanabilir.

Kanal tıkanma hipotezinde pankreatik kanallarda oluşan protein çöküntüleri, tıkaçlar ve taşlar hastalığın temel nedeni olarak kabul edilir. Özellikle kronik alkol alımı olan olgularda geçerli olan bu hipotezde, protein açısından zengin, bikarbonat ve volüm açısından fakir bir pankreas salgısının kanallarda protein çöküntüsüne neden olduğu, zamanla bu çöküntülerin kalsifikasyona uğrayarak küçük kanalların tıkanmasına ve hasarına yol açtığı,

ardından fibrozis ve skarlaşmanın parankim hasarını oluşturduğu öngörülmektedir. Pankreas kanallığında taş oluşumu, alkolik kronik pankreatit, tropikal pankreatit, herediter pankreatit ve idiopatik pankreatit olgularında görülür. Bu olgularda, pankreatik sıvıda kalsiyum karbonatın çöküntü oluşturmasını engelleyici bir faktör olan Lithostathine eksikliği olduğu bildirilmiştir. Pankreas kanallarının tıkanması sonucu, kanalda basınç artışı olur ve gelişen iskemi, inflamasyon, nekroz ve sonuçta asiner hücre zedelenmesini doğurur (5).

Kronik pankreatit etyolojisinde tartışılan ikinci bir hipotez, nekrozis ve fibrozis teorisi dir. Bu hipotezde tekrarlayan akut pankreatit ataklarının hücre nekrozuna yol açtığı ve iyileşmeler sırasında nekrozun yerini fibrozisin alması ile kronik değişikliklerin geliştiği öngörülür. Kronik inflamasyon sırasında salgılanan TGF-beta, epidermal growth faktör, trombosit derive growth faktör gibi hücre dışı dokuda matris sentezini uyaran ve kollajen sentezini arttıran mediatörlerin önemli rolü vardır (5).

Toksik-metabolik hipotez, özellikle alkol ve metabolitleri için geçerli olup, pankreasa ilişkin sitokrom p450 enzimlerinin uygunsuz aktivasyonu, serbest radikal oluşumu, membran lipid peroksidasyonunda artma, kemokinler aracılığı ile inflamatuvar sürecin başlaması sonucu dokuda kronik değişikliklerin geliştiğini varsayar (5).

Kronik pankreatit patogenezindeki son gelişmeler ise idiopatik kronik pankreatitli olgularda kistik fibrozis transmembran konduktans regülatör (CFTR), mutasyonlarının, Herediter pankreatit olgularında ise katyonik tripsinojen gen mutasyonlarının bildirilmesidir. Bu mutasyonlar sonucu, tripsinojen trip-

sin tarafından aktive edildikten sonra inaktivasyona karşı direnç kazanmakta, klinik ve subklinik akut pankreatit atakları sonrası kronik pankreatit gelişmektedir (6, 7). Bu patofizyolojik açıklama ile nekrozis- fibrozis teorisi desteklenmektedir. Pankreas hastalıklarının anlaşılmasında moleküler genetik alanındaki gelişmeler hastalığa yeni yaklaşımlar sağlamıştır. Yapılan genetik analizler ile akut ve kronik pankreatite eğilim yaratan mutasyonlar belirlenmiştir. Bu çalışmalarla etyolojinin sınıflandırılması ve risk faktörlerinin belirlenmesi yanısıra hastalığın klinik bulgular ortaya çıkmadan önce tanımlanması olası kılınmaktadır. En iyi tanımlanmış genetik mutasyonlar katyonik tripsinojen geninde, pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü (PST1), gen ve CFTR mutasyonlarıdır. Bu genetik mutasyonlar, herediter, ailesel ve idiopatik kronik pankreatit olgularında bildirilmiştir. Herediter pankreatitli olgularda katyonik tripsinojen gende (PRSS1), bazı mutasyonlar belirlenmiş, ek olarak ailesel pankreatitte ve bazı idiopatik pankreatit olgularında SPINK1/PST1 mutasyonları bildirilmiştir (8, 9).

## ETYOLOJİ

Erişkin yaş grubunda kronik pankreatit etyolojisinde alkol ve alkol kullanımına ek faktörler birincil neden olmakla beraber, çocukluk çağında kalıtsal nedenler (kistik fibrozis, herediter pankreatit), pankreatik kanal anormallikleri, metabolik hastalıklarla birliktelik sık görülen nedenlerdir (10) (Tablo 1).

## KALITSAL FAKTÖRLER

### HEREDİTER PANKREATİT

Herediter pankreatit %80 penetrans ile geçiş gösteren otozomal dominant bir hastalıktır ve ilk kez 1952 yılında Comfort ve Steinberg tarafından tanımlanmıştır. 7q 35 de katyonik tripsinojeni kodlayan bölgede yukarıda da tanımlanan mutasyonlar (SPINK1, R117H, N291), sonucu pankreas asiner hücrelerinde tripsinojenden tripsin oluşumu ve diğer proenzimlerin aktivasyonunun kontrol edilememesi nedeni ile otodijesyon ve inflamasyon gelişmektedir. Herediter pankreatitli olguların yansından fazlası akut pankreatit atakları gösterir. Güçlü aile öyküsünün olması, klinik bulguların genellikle 20 yaştan önce ortaya çıkması ve pankreatite neden olabilecek bir başka nedenin bulunamaması Herediter pankreatit'i akla getirmelidir. Bu olgular artmış pankreas kanseri riski taşırlar (8, 11).

**Tablo 1.** Çocukluk çağında kronik pankreatit etyolojisi

<b>GENETİK</b>
Herediter pankreatit
Kistik fibrozis
<b>TIKAYICI KANAL PROBLEMLERİ</b>
Anatomik anormallikler
Pankreas divisium
Oddi sfinkter anomalileri, koledok kisti
Duodenal duplikasyon
Annüler pankreas
Travmatik darlık
Oddi sfinkter fonksiyon bozukluğu
Taş
Parazit
Sklerozan kolanjit
Malign darlıklar
<b>METABOLİK</b>
Hiperparatroidizm
Ailesel Hiperlipidemi (Tip I, IV, V)
<b>TROPİKAL</b>
Tropikal kalsifikasyon gösteren pankreatit
Fibrokalkuloz pankreatik diabet
<b>OTOİMMÜN</b>
İzole otoimmün kronik pankreatit
Diğer otoimmün hastalıklarla birlikte kronik pankreatit
<b>İLAÇLAR</b>
<b>İDİOPATİK</b>
<b>BİRLİKTE GÖRÜLEN DURUMLAR</b>
Wilson hastalığı, Hemokromatozis, ALFA-1- antitripsin eksikliği

## KİSTİK FİBROZİS

Klasik kistik fibrozisli hastalar genellikle ekzokrin pankreas yetmezliği bulguları gösterirler. Hastalık ilerledikçe pankreas küçülür, kistik ve fibrotik bir görünüm alır. 30 yaş üstündeki olgularda %2-4 oranında pankreatit görülebilir. Ancak hastalık görülen mutasyon tipleri ile ilişkili olarak da değişik klinik tablolar gösterebilir. 1998 yılında iki grup tarafından çeşitli CFTR mutasyonları ile idiopatik kronik pankreatit arasında birliktelik tanımlanmıştır (6, 12). Ter testleri normal fakat serum immünoaktif tripsinojen seviyeleri yüksek olan ve bu nedenle F508 mutasyonu yönünden heterozigot ol-

duğu düşünölen hastalarda %9 oranında R117H mutasyonu ve %20 oranlarında IV8 5T alleli bulunmuştur (13). Bu veriler tek mutant CFTR. alleli taşıyan bireylerin semptomsuz taşıyıcılar, iki şiddetli allel taşıyan bireylerin klasik kistik fibrozis ve şiddetli ve hafif mutasyonlar gösteren compound heterozigot CFTR genotipinin pankreatit ve kistik fibrozisin diğer atipik bulgularını gösterebileceğini düşöndürmektedir (6, 12).

## İDİOPATİK

Tüm kronik pankreatit olgularının% 10-30'unu oluşturur.Ancak bazı olgularının eksik değerlendirme nedeni ile (örneğin kistik fibrozise ilişkin mutasyonların bakılmaması). idiopatik gruba dahil edildiği de bir gerçektir. İdiopatik kronik pankreatitin erken ve geç başlangıçlı olmak üzere iki tipi vardır.Erken başlangıçlı idiopatik kronik hepatit yaklaşık 20 yaş civarında bulgu verir. Kalsifikasyon gelişmesi, ekzokrin ve endokrin yetmezlik gelişimi ise 25 yıl civarında gerçekleşir.Bu nedenle çocukluk çağında tanısıl güçlükler yaşanabilir (14).

## PANKREAS KANALI PATOLOJİLERİ

### TIKAYICI KRONİK PANKREATİT

Ana pankreas kanalının kist, skar , taş, parazit, tümörle tıkanması , koledok kisti, duedonal duplikasyon, annuler pankreas, konjenital oddi sfinkter anormallikleri veya pankreatik divisium gibi pankreatik sıvıların yeterince drene olamayıp, parankimde basınç artışı ve buna ikincil gelişen patolojilere neden olan durumlar sonucu akut ve kronik pankreatit gelişebilir (15).

### HİPERLİPİDEMİ

Serum trigliserit değerinin 1000mg/dl ve üzerinde olması akut pankreatit oluşturan bir faktördür. Ailesel hiperlipidemilerde tip I olgularda %35, tip IV olgularda %15, tip V de ise % 30-40 oranlarında akut pankreatit bildirilmektedir. Tekrarlayan akut pankreatit atakları sonrasında bazı olgularda kronik pankreatit gelişimi bildirilmiştir. Bu olgularda fazla trigliseridin pankreasta yıkımı ve serbest yağ asitlerinin salınımı sonucunda lipid peroksidasyonu ve serbest radikallerin oluşturduğu membran hasan suçlanmaktadır (16).

### HİPERPARATROİDİZM

Kalsifikasyon gösteren kronik pankreatitte neden uzun süreli tedavi edilmemiş hiperparatroidizm

olabilir. Hiperkalsemi de pankreatit'in tripsinogen aktivasyonu ve tripsin stabilizasyonu yolu ile oluştđu öngörülmektedir (17).

## TROPİKAL PANKREATİT

Hindistan'ın bazı bölgeleri, Afrika, güney Asya ve Brezilya da görölebilen kronik pankreatit biçimidir.Erken yaşlarda ortaya çıkar. Hastalık kann ağrısı, şiddetli malnütrisyon, ekzokrin ve endokrin pankreas yetmezliği bulgular ile seyrederek. Olguların yaklaşık %90 ında kalsifikasyonlar gelişir. Hastalığın etyolojisinde malnütrisyon, iz element ve mikronütrientlerin eksikliği ve diyete ilişkin faktörlerin sorumlu olabileceği düşünölmektedir (18).

## OTOİMMÜN PANKREATİT

Bazı kronik pankreatit olguların, otoantikör pozitifliği, immunglobulin yüksekliği ve yoğun lenfositik infiltrasyon gösterme özelliği ile otoimmün pankreatit olarak sınıflanabilir. Olgularda pankreasta yer yer genişlemeler ve pankreas kanallarında darlıklar bildirilmiştir. %60 olgu sistemik lupus gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte olup, bazıları steroid tedavisine yanıt verir (19).

Kronik pankreatitin nadir bir nedeni olarak Radyoterapi bildirilmiştir (20).

## KLİNİK

Kronik pankreatitin başlıca klinik bulguların, kann ağrısı, malabsorbsiyon-steatore ve diabet'tir.

**Kann ağrısı:** Kronik pankreatit olgularının en ciddi klinik problemidir.Erişkinlerde iyi tanımlanmış olan ağrı özellikleri çocuklarda da benzer özellikler gösterir.Ağrı hastaların %50-90'ında görülür ve genellikle tanısıl bir karakteri yoktur.Epigastriunda hissedilir, kann sağ ve sol üst bölgesine ve sırtta doğru yayılabilir. Ağrıya bulantı-kusma eşlik edebilir. Ağrı oturma ve eğilme ile azalır (diz-göğüs pozisyonu), yemek sonrası ve gece artış gösterir.Başlangıçta ataklar halinde olabilen ağrı zamanla sürekli hal alır. Bazı olgularda ise hastalığın ileri evrelerinde ağrı ataklarının arası uzar ve azalabilir (21). Ağrıyı oluşturan nedenler; kanal ve parankimde basınç artışı, inflamasyon, iskemi, perinöral dokunun inflamasyonu ve enzimatik harabiyeti, psödo-kist, ortak safra kanalı tıkanıklığı, gastroparezis ve malignite gelişimi olarak sıralanabilir. Ağrı nedeni ile iştah azalır, kilo kaybı ve malnütrisyon gelişir, yaşam kalitesi düşer. Kronik pankreatitte en sık cerrahi girişim nedeni ağrıdır (21, 22, 23).

**Steatore ve kilo kaybı:** Pankreasın ekzokrin rezervi oldukça iyidir ve pankreas sekresyonu normalin %10 ve altına düşmediği sürece steatore gelişmez (24). İlerlemiş pankreatit olgularında yağ yanısıra protein ve karbonhidrat emilim bozuklukları da gelişir. Ancak yağ emilim bozukluğu diğerlerine göre daha erken gelişmektedir. Yağ emilim bozukluğunun ön planda olmasının nedenleri; Mide lipazının diyetteki yağın yalnızca %20 sini hidrolize etmesi, diğer pankreatik enzimlere göre lipaz sekresyonunun daha erken azalması, lipazın asit ortama diğer enzimlerden daha az dayanıklı olması ve kronik pankreatitte duodenuma bikarbonat salınımının azalması, oluşan asit ortamda lipazın inaktive olması gibi faktörlerdir. Ekzokrin yetmezliğin ortalama 10-25 yıl, en erken 5-6 yılda gelişeceği gözönüne alınırsa, çocukluk çağında nadirde olsa steatore ve kilo kaybı görüleceği söylenebilir (25). Hastalarda günde 2-3 kez bol-yavaş dışkılama vardır. Suda eriyen vitamin eksikliği, D vitamini eksikliğine bağlı osteoporoz ve osteopeni görülebilen bulgulardır (26).

**Diabetes mellitus:** Kronik pankreatit olgularında diabet gelişimi 10-27 yıllık bir süre alabilir. Uzun süreli izlemlerde hastaların %20-40'ının diabet geliştirdiği bilinmektedir (25). Kronik pankreatit'e ikincil gelişen diabet olgularında beta ve alfa hücrelerde harabiyet var iken idiopatik diabet olgularında sadece beta hücrelerde harabiyet söz konusudur (27).

## FİZİK MUAYENE

Çocukluk çağında kronik pankreatit'e özgü ve tanısal fizik muayene bulgusu yoktur. Kronik pankreatit nedeni olan başka bir sistemik hastalık söz konusu ise (örneğin; Kistik Fibrozis, otoimmün hastalık vs). bu hastalığa ilişkin diğer fizik muayene bulguları saptanabilir. Hastalarda fizik muayene bulguları ileri evrede ve komplikasyonlarla ilişkili olarak ortaya çıkar. Kilo kaybı, malnütrisyon ileri evre bulgudur. Psödokist gelişimi ile karında kitle palp edilebilir.

## TANI

Kronik pankreatit tanısı temel olarak klinik bulgulara bağlıdır. Rutin olarak yapılabilen testler genellikle tanıda yardımcı değildir. Serum amilaz ve lipaz değerleri akut alevlenmeler sırasında yükselir, kronik pankreatitli hastaların çoğunda normal veya düşüktür. Psödokist, kanal darlıkları ve ya fistül gibi komplikasyonların gelişimi ile serum

amilaz ve lipaz değerleri yükselir. Tanısal testler, pankreas fonksiyon bozukluklarını saptayan testler ve yapısal bozuklukları saptayan testler olarak iki grupta incelenebilir. Her iki grup testler hastalığın ilerlemiş evresinde bilgi verici olmaktadır.

**Fonksiyonel testler:** Uyanılmış sekresyon kapasitesinde azalmayı gösteren testler, ekzokrin yetmezlik (maldijasyon ve steatore) ve endokrin yetmezlik sonuçlarını değerlendiren testlerdir. Kolesistokinin ile veya tek başına sekretin verilerek yapılan direkt hormonal uyan testleri kronik pankreatit tanısı için en duyarlı testler olsada erişkin yaş grubunda bile yapılabilen merkez sayısı oldukça azdır. Bu test pankreas sıvısında miktar, amilaz ve bikarbonat ölçümünün bazal ve intravenöz kolesistokinin-sekretin verilmesinden 30-60 dk sonra yapılan ölçümleri ile gerçekleştirilir. Duyarlılığı %74-97, özgüllüğü %80-90 civarındadır. Henüz pankreatogramlarında değişiklik olmamış olguların tanımlanmasında yardımcı olabilir, bu oran %10 dur. Ancak testlerin duyarlılığı ilerlemiş pankreas hasarı varsa artar. Pozitif sonuç elde edebilmek için pankreasın %30-50 oranında hasarlanması gerekmektedir. Direkt hormonal uyan testleri her merkezde yapılamaması, standardizasyon zorluğu, pahalı ve zaman alıcı oluşu, diabet, çölyak, siroz gibi hastalıklarda yanlış pozitiflik göstermesi nedeni ile geniş kullanım alanı bulamamıştır. Endoskopik retrograd pankreatografi sırasında, pankreas kanalına bir kateter yerleştirilerek uyan testleri için sekresyon toplanabilir. Pankreas fonksiyonlarını dolaylı yoldan gösteren testler pankreas enzimlerinin kan ve dışkıda ölçülmesi veya ağızdan verilen bazı maddeler üzerinde pankreas enzimlerinin etkilerinin ölçülmesine dayanan testlerdir. Serum tripsinogen tayini, dışkıda kimotripsin veya pankreatik elastaz ölçümü, kalitatif veya kantitatif olarak dışkı ile yağ kaybının ölçümü, bentromide veya pankreolauryl testleri gibi barsakta kimotripsin veya aryl esterazların varlığını ölçmeye dayanan bu testlerin hemen hepsi hastalığın oldukça ilerlemiş dönemlerde pozitif sonuçlar verir (28, 29, 30). İdeal pankreas fonksiyon testi ucuz ve kolay tekrarlanabilir, güvenilir, pankreas hastalıklarına özgü, pankreas fonksiyonlarının düzeyini belirleyebilen, diğer dijestif hastalıkları dışlayabilen ve enzim desteğinden etkilenmeyen özellikler göstermelidir. Ancak henüz bu özelliklere sahip bir test geliştirilmemiştir.

**Yapısal testler:** Düz karni grafisi, Ultrasonografi, Tomografi, ERCP, MRI, MRCP, Endoskopik ultrasonografi pankreastaki yapısal bozuklukları tanımlayabilen testlerdir. Pankreas parankimindeki lobulaları

te, hiperekoik bölgeler, genişleme ve atrofiler, pankreas kanallarındaki genişleme, daralma, düzensizlik ve taşlar görülebilen yapısal değişikliklerdir. Direk grafilerde yaygın pankreas kalsifikasyonu görülmesi değerlidir ancak etyoloji ve hastalığın süresi ile ilişkilidir. Ultrasonografi ucuz ve risksiz bir yöntem olup, normal pankreasın tanımlanması, ilerlemiş evrenin ve komplikasyonların belirlenmesi, kronik pankreatit taklit eden durumların tesbiti konusunda oldukça yardımcıdır. CT, ilerlemiş hastalık döneminde daha tanımlayıcı ancak ultrasonografiye göre daha pahalı ve radyasyon riski olan bir yöntemdir. ERCP ise pankreatik yapıyı değerlendirmek için en duyarlı testtir. Duyarlılık ve özgüllüğü %90 değerlerine ulaşır. Hastalığın ilerlemiş dönemlerinde duyarlılığı artar. Riskli bir yöntem olmasına karşın stent yerleştirilmesi, taş çıkarılması gibi tedavi yöntemlerine de olanak sağlar. MRI, MRCP büyük kanal problemlerinde %70-80 olguda ERCP bulguları ile uyumlu bulgular sağlar. Endoskopik ultrasonografi pankreas kanal ve pankreas için daha direk görüntüleme sağlamaktadır. Bu yöntemlerin duyarlılık ve özgüllük değerleri erişkin çalışmalarında iyi belirlenmiş (tablo 2). olmasına rağmen, çocuklarda özellikle ERCP gibi girişimsel yöntemlerin, son yıllarda ve sınırlı merkezlerde uygulanabilir olması nedeni ile çocukluk yaş grubuna ilişkin veriler az sayıda olgu serilerini içermektedir (28, 31, 32, 33, 34, 35). Kronik pankreatit tanısında bazen sadece klinik bulgular yeterli olabilir. Başlangıç incelemeler için seçilecek testler serum tripsinojen, düz kan grafileri, ultrasonografi gibi ilerlemiş hastalığı gösteren testler olmalıdır. Bu testlerle tanı koyulamıyorsa, tomografi gibi daha duyarlı fakat daha riskli ve pahalı testlere geçilebilir. Tomografi tanıya yardımcı olamıyorsa ERCP ve ardından MRI, MRCP, Endoskopik USG gibi testlere başvurulabilir. Bu aşamada yaralı olacak bir diğer test, direk pankreas fonksiyon testleridir ancak çoğu merkezde yapılamamaktadır.

## TEDAVİ

Kronik pankreatit seyri sırasında en çok tedavi gerektiren problem ağrıdır. Ağrı değerlendirilirken öncelikle ağrıya yolaçan, psödokist, ortak kanal tı-

**Tablo 2.** Yapısal testlerin tanısal özellikleri

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
USG	50-80	80-90
CT	75-90	85 ve üstü
ERCP	70-90	80-90
EUS	70-75	80-85

kanması, duodenum obstruksiyonu, gastroparezis gibi özel durumlar araştırılmalıdır. Ağrı tedavisinde ağrı kesici ilaçlar (asetaminofen, asetilsalisilik asit, narkotik analjezikler), yanısıra ek olarak trisiklik antidepressanlar kullanılabilir (36). Selenyum, beta karoten, C ve E vitaminleri antioksidan amaçla kullanılabilir (37). Pankreas sekresyonlarının baskılanarak, pankreas içi basıncın azaltılması bir diğer önlemdir. Bu amaçla pankreas enzim desteği, mide asidinin baskılanması ve Octreotide kullanılabilir (38, 39). Kanal tıkanıklığı var ise, endoskopik girişimler (sfinkterotomi, taş çıkarılması, stent yerleştirilmesi) ve cerrahi olarak kanaldaki basıncı azaltmaya yönelik girişimler uygulanabilir (40, 41). Ağrının bu yöntemlerle kontrol edilemediği durumlarda çölyak pleksus bloğu veya torakoskopik splanktiotomi ile nöral iletinin değiştirilmesi denebilir (42). Ağrı tedavisinde pankreas başı rezeksiyonu ve subtotal, total pankreatektomi uygulanabilir (43). Ağrı için tedavi seçimi, kronik pankreatit etyolojisi, ağrının şiddeti, pankreas kanal anatomisi ve bahsi geçen özel tedavilere ulaşılabilirliğe göre seçilmelidir. Büyük kanalları ilgilendiren olgularda endoskopik ve cerrahi drenajlar ve rezeksiyon seçilirken, küçük kanalların hastalığında yüksek doz pankreas enzim desteği, octreotide, sinir ablasyonu ve rezeksiyon gündeme gelebilir. Pankreas enzim desteği amacı ile Creon kullanılmaktadır. Creon 5, 10, 20 lik formlarda olup, kapsül başına 5000, 10.000, 20.000 ünite lipaz içermektedir. Kronik pankreatitli çocuk olgularda 10.000 ünite/kg/gün dozu uygun olup 25.000 ünite/kg/gün ve üstündeki dozlar fibrozis kolonopati'ye yolaçmaktadır. Somatostatatinin sentetik analogu olan Octreotide tedavisinin çocukluk çağı kronik pankreatitinde kullanımına ilişkin olgu takdimleri dışında fazla veri yoktur (44). Erişkinlerde günde üç kez 200 mikrogram deri altı enjeksiyon önerilmektedir.

Maldijesyon ve steatore tedavisinde; Pankreas enzim desteği, mide asidinin baskılanması, orta zincirli yağ asitleri ve A, D, E, K vitamin desteği önemlidir.

## KOMPLİKASYONLAR

Pankreas psödokisti, kanamalar, ortak kanal ve duodenum obstruksiyonu, pankreatik fistüller, motilite bozuklukları ve kanser gelişimi başlıca komplikasyonlardır. Kronik pankreatit olgularının yaklaşık %25' inde psödokist gelişir. Kann ağrısı, kitle palpasyonu, bulantı-kusma, sarılık ve kanamalar şeklinde bulgu verebilir ve %70 olguda kanalla ilişkilidir. Serum amilazının inatçı yükseklik göster-

mesi durumunda akla gelmelidir.Çocukluk yaş grubunda da erişkinlerde olduğu gibi, 6 cm den büyük kistler genellikle perkütan, endoskopik veya cerrahi boşaltma gerektirirken, daha küçük kistler konservatif tedavi ile izlenebilir (34).

Kronik pankreatitte kanama, özefajit, peptik ülser, psödokist, psödoanevrizma, portal veya splenik ven trombozları nedeni ile gelişebilir. Ortak kanalı inflamasyon, fibrozis veya bası ile tıkanması sıklıkla ağrı, karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya yol açar. Hastalığın seyri sırasında görülebilen internal veya eksternal fistüller Octreotid içeren konservatif tedaviler yanısıra cerrahi girişimler gerektirebilir (44). Kronik pankreatit olgularında kanser riski artmıştır ve yaşam boyu %4 oranındadır. Özellikle herediter pankreatitli olgularda bu risk genel popülasyona göre 50 kat yüksektir, yaşam boyu risk %40 civarındadır. Tümör belirteçlerinden CA19-9 pankreas adenoma olgularında %70 oranında yüksek bulunur. %90 olguda K-ras mutasyonu pozitifdir (45, 46).

## KAYNAKLAR

1. Chari ST, Singer MV: The problem of classification and staging of chronic pancreatitis. Proposals based on current knowledge of its natural history. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 949.
2. Olsen TS. The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1978; 86: 361.
3. Worning H. Incidence and prevalence of chronic pancreatitis. Heidelberg, Germany, Springer-Verlag, p: 8, 1990.
4. Pietzak MM, Thomas DW. Pancreatitis in childhood. *Ped Rev* 2000; 21: 406-412.
5. Sidhu SS, Tandon RK. The pathogenesis of chronic pancreatitis. *Postgrad Med J* 1995; 71: 67.
6. Sharer N, Schward M, Malone G, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998, 339: 653.
7. Whitcomb DC. Genetic predispositions to acute and chronic pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000; 84: 531.
8. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nature Genet* 1996; 14: 141-145.
9. Pfützer RH, Barmada MM, Brunskill APJ, et al. SPINK1 polymorphism act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 615-623.
10. Lopez MJ, Grand RJ: Hereditary and childhood disorders of the pancreas. In Feldman M, Scharsschmidt BF, Sleisenger MH (eds): *Sleisenger & Forrand's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 782-808.
11. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMaggio EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis study group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 442.
12. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 653-658.
13. Massie RJ, Wilcken B, Van Asperen P, et al. Pancreatic function and extended mutation analysis in delta F508 heterozygous infants with an elevated immunoreactive trypsinogen but normal sweat electrolyte levels. *J Pediatr* 2000; 137: 214-220.
14. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, et al. The different courses of early and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1481.
15. Delhaye M, Engelholm L, Cremer M. Pancreas divisum: Congenital anatomic variant or anomaly? *Gastroenterology* 1985; 89: 951.
16. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 783.

## ÇOCUKLUK ÇAĞI KRONİK PANKREATİT'İ KONUSUNDA BEKLENTİLER

Yapılacak çok merkezli epidemiyolojik çalışmalar, kronik pankreatitin etyoloji, klinik, histolojik ve genetik parametrelerini tanımlayacaktır. Hastalığın şiddetine ilişkin bir sınıflama yapılmasına gereksinim vardır. Kronik pankreatitli hastalar CFTR mutasyonları ve katyonik tripsinojen gen mutasyonları açısından taranmalıdır. Hastalığa ilişkin hayvan modelleri oluşturulmalı, bu modellerde hatalı genler, tetikleyici faktörler, inflamatuvar kemokinler ve bunlara karşı geliştirilebilecek antikörler araştırılmalıdır. Tedavide; Tripsinin katalitik etkisini inhibe etmek, özel kemokinlere karşı monoklonal antikörler vermek, pankreas yıldız hücrelerden salınan TGF-beta'ya cevap olarak oluşan kollajen sentezini azaltmak yönünde yapılacak çalışmalar umut verici olacaktır.

17. Bess MA, Edis AJ, van Heerden JA. Hyperparathyroidism and pancreatitis: Chance or acausal association JAMA 1980; 243: 246-247.
18. Mohan V, Pitchmoni CS. Tropical chronic pancreatitis. In Beger HG, Warshaw AL, Bucher MW et al(eds) The Pancreas, Malden, MA, Blacwell Science, 1998, p: 688.
19. Hourichi A, Kawa S, Akamatsu T, et al. Characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune chronic pancreatitis: Case report and review of the Japanese literature. Am J Gastroenterol 1998; 93: 260.
20. Schoo N, Broodt D, Zipf A, et al. Histological findings of chronic pancreatitis after abdominal radiotherapy. Pancreas 1996; 12: 313.
21. Lankisch PG, Lohr-Happe A, Otto J, et al. Natural course in chronic pancreatitis. Digestion 1993; 54: 148.
22. Ebbelohj N, Borly L, Bulow J, et al. Evaluation of pancreatic tissue fluid pressure and pain in chronic pancreatitis. Scand J Gastroenterol 1990; 25: 462.
23. Bockman DE, Buchler M, Malfertheiner P, et al. Analysis of nerves in chronic pancreatitis. Gastroenterology 1988; 94: 1459.
24. DiMugno EP, Go VLW, Summerskill WHJ. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. N Engl J Med 1973; 288: 813.
25. Ammann RW, Akovbiants A, Largiader F, et al. Course and outcome of chronic pancreatitis. Gastroenterology 1984; 86: 820.
26. Treversky Y, Bank S. Nutritional deficiencies in chronic pancreatitis Gastroenterol Clin North Am 1989; 18: 543
27. Linde J, Nilsson LH, Barany FR. Diabetes and hypoglycemia in chronic pancreatitis. Scand J Gastroenterol 1977; 12: 369.
28. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of chronic pancreatitis. Gastroenterology 1985; 88: 1973.
29. Brazanga JM, Hunt LP, Warwick F. Relationship between pancreatic exocrine function and ductal morphology in chronic pancreatitis. Gastroenterology 1982; 82: 1341.
30. Lambiase L, Forsmark CE, Toskes PP. Secretin test diagnoses chronic pancreatitis earlier than ERCP (abstract). Gastroenterology 1993; 104: A315.
31. Robinson PJ, Sheridan MB. Pancreatitis: Computed tomography and magnetic resonance imaging. Eur Radiol 2000; 10: 401.
32. Fosmark CE. The diagnosis of chronic pancreatitis. Gastrointest Endosc 2000; 52: 593.
33. Zuccaro G, Conwell DL, Vargo JJ et al. The role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of early and advanced chronic pancreatitis.(abstract). Gastroenterology 200; 118: A674.
34. Yachha SK, Chetri K, Saraswat VA et al. Management of Childhood Pancreatic disorders: A multidisciplinary Approach. J Ped Gastroenterol Nutr 2003; 36: 206-212.
35. Werlin SL, Kugathasan SF, Cowen B. Pancreatitis in Children. J Ped Gastroenterol Nutr 2003; 37: 591-595.
36. AGA Technical Review: Treatment of pain in chronic pancreatitis. Gastroenterology 1998; 115: 763.
37. Uden S, Bilton D, Nathan L et al. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: Placebo controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 1990; 4: 357.
38. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. Dig Dis Sci 1983; 28: 97.
39. Toskes PP, Forsmark CE, Demeo MT, et al. A multicenter controlled trial of octreotide for the pain of chronic pancreatitis(abstract) Pancreas 1993; 8: 774.
40. Kozarek RA, Traverso LW. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: An alternative to surgery. Dig Surg 1996; 13: 90.
41. Guelrud M. Endoscopic therapy of Pancreatic disease in children. Gastrointest Endosc Clin North Am 1998; 3: 195-219
42. Wong GY, Saforkas GH, Tsiotsos GG, et al. Palliation of pain in chronic pancreatitis. Use of neural blocks and neurotomy. Surg Clin North Am 1999; 79: 873.
43. Frey CF. The surgical management of chronic pancreatitis. Adv Surg 1999; 32: 41.
44. Heikenen JB, Pohl JF, Werlin SL et al. Octreotide in Pediatric Patients J Ped Gastroenterol Nutr 2002; 35: 600-609.
45. Fosmark CE, Grendell JH. Complications of chronic pancreatitis. Semin Gastroint Dis 1991; 2: 165.
46. Lowenfels AB, Masonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. N Engl J Med 1993; 328: 1433.