



Çocuklarda Pankreas Hasarında COVID-19'un Etkisi Var Mı?

Does COVID-19 Have an Effect on Pancreatic Damage in Children?

Mustafa Yasir Akyıldız¹, Emine Kübra Dindar Demiray²

¹Bitlis Tatvan Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Bitlis, Türkiye

²Bitlis Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Bitlis, Türkiye

ÖZ

Koronavirüs 2019 (COVID-19) hastalığı etkilenen hasta sayısının artması ile birlikte hastalık farklı tutulumlarla karşımıza çıkmaktadır. Gastrointestinal (GI) tutulumlar da, gerek erişkinde gerek çocuklarda görülen atipik tutulumlardandır. Hatta bazı olgular, hiçbir pulmoner tutulum olmadan sadece GI tutulumla bile baş vurabilmektedir. Çocuk vakalarda ilk zamanlarda hafif etkilenme olduğu bildirilmiş olsa da, artan sayıda komplike COVID-19 enfekte çocuk olgular da global olarak bildirilmeye başlamıştır. Bu derleme çalışmasında, çocuklarda pankreas hasarında COVID-19'un etkisinin literatür eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS COV 2, pankreas, gastrointestinal tutulum, çocuk

ABSTRACT

With the increase in the number of patients affected by the coronavirus 2019 (COVID-19) disease, the disease appears with different involvements. Gastrointestinal (GI) involvements are also atypical involvements seen in both adults and children. Some cases may even present with only GI involvement without any pulmonary involvement. Although mild effects were reported in pediatric cases at first, an increasing number of complicated COVID-19 infected pediatric cases have been reported globally. In this review study, it was aimed to review the effect of COVID-19 on pancreatic damage in children, accompanied by literature.

Keywords: COVID-19, SARS COV 2, pancreas, gastrointestinal involvement, child

GİRİŞ

Pankreatit pankreasın inflamatuvar hastalığıdır. Pankreatit etiyolojisinde en sık neden safra kesesi taşlarının sıkışması olarak bilinir. Diğer nedenler ise oldukça geniş yelpazededir. Kronik alkol kullanımı, bazı viral enfeksiyonlar, malnutrisyon, hipertrigliseridemi, bir takım metabolik bozukluklar, otoimmün hastalıklar, ilaçlar ve toksinler gibi nedenlere bağlı pankreatit geliştiği bildirilmiştir (1-4).

Virusler pankreatit etiyolojisinde yaklaşık %10 oranında sorumludur (5). Literatürde tanımlanmış pankreatite neden olduğu bildirilen virüsler ise; Kabakulak, Coxsackie, Epstein-Barr Virüsü, Kızamık, Hepatit-A ve H1N1 influenza

virüsleridir. Son yıllarda ise SARS- COV 2'nin pankreas hasarına neden olabileceği savunulmuştur (3,6,7).

Koronavirus 19 hastalığı (COVID-19) etkeni Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)'nin, bir solunum yolu patojeni olduğu ilk olgu bildirimlerine göre düşünülse de, gastrointestinal sisteme etkileri de gündem konusu olmuştur. Çin'den yapılan bir çok kesitsel çalışmada, hastaların yaklaşık %50'sinin ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı gibi semptomlar yaşadığı bildirilmiştir (7). Wang ve ark. (8) COVID-19 pnömonisi olan 52 hastayı incelemiş ve %17'sinde amilaz veya lipaz değerlerinde yükselme ve pankreas hasarı olduğunu

Corresponding Author: Mustafa Yasir Akyıldız

Address: Bitlis Tatvan Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Bitlis, Türkiye

E-mail: m_yasir_akyildiz@hotmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 12.09.2021

Kabul Tarihi/Accepted: 06.10.2021



bildirmiştir. Erişkin vakaların yanısıra pediatrik vakalarda da COVID-19 ilişkili pankreas hasarları bildirilmeye başlanmıştır (9).

Bu derleme çalışmasında, pediatrik vakalarda COVID-19 ilişkili pankreas hasarı konusunda literatürü gözden geçirmeyi amaçladık.

COVID-19 İlişkili Pankreas Hasarı Olası Mekanizması

Bu enfeksiyonun seyri sırasında pankreasın doğrudan tutulumuna bağlı hasar geliştiği konusunda kesin bilimsel kanıt henüz saptanamamıştır (3). Yapılan bir sistematik derleme çalışmasında, pankreas hasarının hem sitotoksik hem de bağışıklıkla ilgili patogeneze ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca akut pankreatitin, COVID-19 enfeksiyonunun ilk belirtisi olabileceği ve pankreas nekrozunun ise nadir olduğu bildirilmiştir (10). Diğer iki çalışmada da, benzer şekilde akut bir SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında pankreas yaralanmasının bağışıklık aracılı bir yaralanmaya ikincil olabileceği savunulmuştur (8,11,12). Ayrıca pankreasın doğrudan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörleri aracılığı ile tutulumu veya tedavide kullanılan ilaçlara sekonder pankreas enzimlerinin yükselmiş olması da olası diğer mekanizmalar olarak bildirilmiştir (3,8,13,14). Bir diğer öne sürülen mekanizma da, ACE-2 reseptörlerinin endotelial yerleşimi ve SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yanıtın, COVID-19 hastalarında pankreas damarlarında trombofilik artışına neden olup ve bu vasküler trombozun akut pankreatite yol açabileceğidir (15). SARS-CoV-2, akciğerler ve gastrointestinal sistem gibi çeşitli organlarda eksprese edilen ana reseptör olarak ACE 2 reseptörleri yoluyla konakçı hücrelere girer. Yemek borusundan kolona kadar tüm gastrointestinal kanal boyunca birçok ACE-2 reseptörü vardır. Pankreas ve kolanjiyositler ayrıca ACE-2 reseptörlerine sahiptir (8,13,14).

Liu ve ark. (14) COVID-19'daki pankreas hasarının, pankreas adacık hücrelerinde ACE 2 ekspresyonu ile bağlantılı olduğu ve COVID-19 için hedef reseptör olan ACE 2 reseptörünün ve ekspresyonunun pankreasta akciğerlerden daha yüksek olduğunu savunmuştur. Ancak tek hücreli RNA sekanslaması sonuçları, pankreas dokusundaki duktal ve asiner hücrelerde ACE-2 reseptörünün yüksek ekspresyonu hakkında farklı çalışmalarda çelişkili veriler mevcuttur (14,16,17).

Spinelli ve Pellino (18) da COVID-19 hastalarında pankreatit benzeri semptomların ilişkisinin olabileceğini ilk savunan çalışmacılardan biridir. Pezzili ve ark. (19) ise, COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda pankreatik enzimlerin serum seviyelerinde yükselme saptanabileceği, ancak akut pankreatit için tanı kriterlerini karşılamayabileceğini savunmuştur. 110 COVID-19 pozitif hastadan oluşan kohortlarında, bunların %24,5'inde amilaz seviyelerinde artış, %16,4'ünde lipaz seviyelerinde artış saptanmış, ancak yalnızca tek bir hastada (%0,9) üst sınırın üç

katının üzerinde yükselme görülmüştür ve bu hastaların hiçbirinde akut pankreatite ait klinik veya morfolojik belirtiler gelişmemiştir (19).

Brat ve ark. (17) beş ülkedeki 96 hastaneden COVID-19 klinik karakterizasyonu için elektronik sağlık kayıtlarından oluşan bir veri tabanı verilerini yayınlamıştır. 21.324 hastanın dahil edildiği bu çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların %20'si gastrointestinal semptomlarla başvurduğu ve bunların bir kısmının (34 olgu) gözden kaçan pankreatit vakaları olduğunu bildirmiştir. Bu olgular özellikle ciddi hastalık tablosunun eşlik ettiği hastalar olarak bildirilmiştir (20).

Gupta ve ark. (21) COVID-19'un ekstrapulmoner semptomatolojisine önemli ölçüde dikkat çekmiştir. Ancak bu hastalarda akut pankreatitin insidansı, seyri ve sonuçları ile ilgili bilgiler halen sınırlıdır.

Pediyatrik COVID-19 İlişkili Pankreas Hasarı Açısından Literatürün Gözden Geçirilmesi

COVID-19 ile başvuran çocukların genellikle yetişkinlerde görülen şiddetli akut solunum sendromundan ziyade belirgin gastrointestinal (GI) semptomlar gösterdiği bildirilmiştir. Çocuklar üzerinde yapılan çalışmalar ve COVID-19'un klinik belirtileri çocuklarda enfeksiyonun doğal seyrini tam olarak açıklamamaktadır ve GI tutulumun nasıl olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Çin ve Amerika Birleşik Devletleri'nden alınan verilere göre, enfeksiyon çocuklarda daha hafiftir ve yetişkinlere göre farklı klinik prezentasyonlara sahip olabilir (22-24).

Pediyatrik olgularda COVID-19 ilişkili pankreatit vakaları dünya genelinden bildirilmeye yeni yeni başlamıştır. Samies ve ark. (25) 11, 15 ve 16 yaşlarında üç olgu bildirmiştir. Bu olguların ikisinin öncesinde obez olduğu dikkat çekicidir. Bu olguların ikisi öncesinde obez olduğu dikkat çekicidir. Sunulan olguların sadece ikisinde radyolojik olarak pankreatitten şüphelenilmiştir. Nekrotizan pankreatite hiçbir olguda rastlanmamıştır. Bu olguların hem serum amilaz hem de serum lipaz değerlerinin arttığı bildirilmiştir (25). Alloway ve ark. (26) ise COVID-19 tanısından 2 hafta önce nekrotizan pankreatit nedeniyle başvuran 7 yaşındaki bir olguyu bildirmiştir. Bu olgunun serum lipaz değeri: 1672 U/L olarak saptanmıştır.

Stevens ve ark. (27) da Multisistem İnflamatuvar Sendromu (MIS-C) gelişen; karın ağrısı, lipaz yüksekliği ve bilgisayarlı tomografi bulguları ile pankreatit tanısı konulan 10 yaşında obez bir kız hasta bildirmiştir. Abbas ve ark. (28) buna benzer şekilde MIS-C ve pankreatit birlikteliği olan 13 yaşında bir kız olguyu bildirmiştir. Aslan ve ark. (29) Türkiye'den MIS-C ve pankreatit birlikteliği olan 12 yaşında bir kız olguyu bildirmiştir. Bu olgu sunumunda, pankreatitin ilaçlarla mı ilişkili olduğu yoksa COVID-19'un GI sunumunun bir parçası olarak mı geliştiğinin net olmadığı şeklinde bir ifade kullanılmıştır (29).

Bineshfar ve ark.(30) anormal amilaz seviyesi ve batın bilgisayarlı tomografisine (BT) dayanarak akut pankreatit teşhisi konan 14 yaşında bir erkek olguyu bildirmiştir.

COVID-19 ile enfekte 259 atipik prezentasyonlu çocuğun dahil edildiği bir gözlemsel kohort çalışmasında, olguların %1,25'inde akut pankreatit olduğu bildirilmiştir. Bu hastalar acil servisimize sırta yayılan epigastrik ağrı ile başvurmuş ve ateş, bulantı, kusma ve ishal ile ilişkilendirilmiştir. Başvurudan önce nazofaringeal ters transkripsiyon-(PCR) ile COVID-19 teşhisi konmuştur. Fizik muayenede ateş, taşikardi ve oda havasında hipoksi (SaO₂: %80-85) ve hışıltı ile birlikte takipne görülmüştür. Karın muayenesinde ciddi epigastrik hassasiyet saptanmıştır. Laboratuvar tetkiklerinde, yüksek lipaz ve amilaz (normal seviyenin üst sınırının > 3 katı), aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin transaminazda (ALT) hafif artış göstermiştir. Toraks BT taramalarında, iki taraflı buzlu cam opasiteleri ve karın BT'de ise normal safra kesesi, safra yolları ve olağandışı pankreas saptanmıştır (31).

Ülkemizden de vakaların bildirilmeye başlaması ile pankreatit ve COVID-19 birlikteliği konusunda ilgi artmaya başlamıştır (32). Ancak araştırmamızla ilgili olarak ülkemizdeki literatürde sıklıkla olgu sunumları mevcut olup, sadece bir tane gözlemsel çalışmaya rastlanılmıştır (31).

Akut pankreatit düşünülen (amilaz, lipaz yüksekliği, karın ağrısı olan veya görüntülemeye şüpheli pankreas tutulumu olan) vakalarda COVID-19 PCR testi istenmelidir. Ayrıca, COVID-19 enfekte olan olgularda eğer tabloya karın ağrısı semptomu eklenirse olası pankreatit açısından değerlendirilmelidir. Sonuç olarak, erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da pankreas hasarı ve COVID-19 ilişkisi henüz net anlaşılmış değildir. Gözlemsel kohort çalışmaları, deneysel çalışmalar gibi ileri çalışmalar ile bu konudaki bilimsel kanıtlar güçlendirilmelidir.

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Kutlu O, Bilgiç Y, Bahri E, Atayan Y, Çağın YF. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı rekürren akut pankreatit için bir risk faktörü müdür? *Firat Tıp Derg* 2020;25(3):135-9.

2. Tuluce ME, Barutcu A, Yavuz S, Agin M, Cetiner S, Tumgor G. Evaluation of pancreatic functions in cases of primary and secondary malnutrition. *Minerva Pediatr.* 2020;10.23736/50026-4946.20.06028-4.
3. Dindar Demiray EK, Yılmaz M, Alırcı ID, Alkan S. COVID-19-Akut Pankreatit İlişkisinin İncelenmesi. *Istanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg* 2021;(13):130-43.
4. Tatlısuluoğlu D, Bulut K, Öztaş A, Ünsel M, Turan G. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitte lipid aferezinin rolü. *Troia Med J* 2021;2(2):19-21.
5. Rawla P, Bandaru SS, Vellipuram AR. Review of infectious etiology of acute pancreatitis. *Gastroenterol Res* 2017;10:153-8.
6. Alkan S, Yılmaz M, Uyar C, Yıldırım A, Dindar Demiray EK. COVID-19 Pnömonisi Olan Bir Hastada Olası Akut Pankreatit. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Derg* 2021;12(43):136-9.
7. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol* 2020;128:104386.
8. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. *Gastroenterology* 2020;159(1):367-70.
9. Samies NL, Yarbrough A, Boppana S. Pancreatitis in Pediatric Patients With COVID-19. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021;10(1):57-9.
10. Bircakova B, Bruha R, Lambert L, Grusova G, Michalek P, Burgetova A. A bimodal pattern of the onset of COVID-19 related acute pancreatitis supports both the cytotoxic and immune-related pathogenesis - a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2021;56(7):870-3.
11. Aloysius MM, Thatti A, Gupta A, Sharma N, Bansal P, Goyal H. COVID-19 presenting as acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2020;20(5):1026-7.
12. Alkan Çeviker S, Dindar Demiray E K. SARS-CoV-2 (COVID 19) Enfeksiyonu Ayırıcı Tanı Açısından Diğer Solunumsal Virüsler. *J Biotechnol Strategic Health Res* 2020;4:45-9.
13. McNabb-Baltar J, Jin DX, Grover AS, et al. Lipase Elevation in Patients with COVID-19. *Am J Gastroenterol* 2020;115(8):1286-8.
14. Liu F, Long X, Zhang B, et al. ACE-2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2128-30.
15. Bıkdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-73.
16. Hadi A, Werge M, Kristiansen KT, et al. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: Case report on three family members. *Pancreatol.* 2020;20(4):665-7.
17. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26(5):681-7.
18. Spinelli A, Pellino G. COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis. *Br J Surg.* 2020;107:785-7.
19. Pezzilli R, Centanni S, Mondoni M, et al. Patients with COVID-19 interstitial pneumonia exhibit pancreatic hyperenzymemia and not acute pancreatitis. *Res Square.* 2020;50(5):732-5.
20. Brat GA, Weber GM, Gehlenborg N, et al. International electronic health record-derived COVID-19 clinical course profiles: the 4CE Consortium. *medRxiv* 2020.04.13.20059691
21. Gupta V. COVID-19 and Acute Pancreatitis: What Do Surgeons Need to Know? *Indian J Surg* 2020:1-4.
22. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;50016-5085:30448-0.
23. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020;145:E20200702.
24. Rohani P, Ahmadi Badi S, Moshiri A, Siadat SD. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pediatric gastroenterology. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2020;13(4):351-4.
25. Samies NL, Yarbrough A, Boppana S. Pancreatitis in Pediatric Patients With COVID-19. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(1):57-9.
26. Alloway BC, Yaeger SK, Mazzaccaro RJ, Villalobos T, Hardy SG. Suspected case of COVID-19- associated pancreatitis in a child. *Radiol Case Rep.* 2020;15(8):1309-12.



27. Stevens JP, Brownell JN, Freeman AJ, Bashaw H. COVID-19-associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Presenting as Acute Pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(5):669-71.
28. Abbas M, Törnbage CJ. Family Transmission of COVID-19 Including a Child with MIS-C and Acute Pancreatitis. *Int Med Case Rep J.* 2021;14:55-65.
29. Aslan N, Yıldızdas D, Sinanoğlu MS. A Pediatric COVID19 Case with Suspected Acute Abdomen, Hyperferritinemic Sepsis and Developing MIS-C and Pancreatitis. *Indian J Pediatr.* 2021;88(3):288.
30. Bineshfar N, Mirahmadi A, Karbasian F, Pourbakhtyaran E, Karimi A, Sarafi M. Acute Pancreatitis as a Possible Unusual Manifestation of COVID-19 in Children. *Case Rep Pediatr.* 2021;2021:6616211.
31. Saleh NY, Aboelghar HM, Salem SS, Ibrahim RA, Khalil FO, Abdelgawad AS, et al. The severity and atypical presentations of COVID-19 infection in pediatrics. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):144.
32. Gümüştekin R, Ergani AC, Gümüş M, Emiroğlu HH. COVID-19 ve Pankreas. *Pediatr Pract Res* 2021; 9(1): 50-3.