



# Rotavirüs Gastroenteritine İkincil Gelişen Akut Pankreatit: Bir Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

## Acute Pancreatitis Secondary to Rotavirus Gastroenteritis: Case Report and Review of the Literature

Eda Karadağ Öncel<sup>1</sup>, Dilek Yılmaz Çiftdoğan<sup>1</sup>, Kader Vardı<sup>2</sup>, Maşallah Baran<sup>3</sup>

<sup>1</sup> İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Özet

Akut gastroenterit sırasında serum amilazı yükselebilir ancak akut pankreatit nadirdir. Rotavirüs enfeksiyonu ile pankreatit birlikteliği oldukça nadir görülür. Burada daha önceden sağlıklı olan, rotavirüs gastroenteritine ikincil olarak meydana gelen akut pankreatitli bir olgu sunulmuştur. Burada uluslararası literatür ışığında rotavirüs gastroenteriti ile ilişkili pankreatitli 8 olgunun klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri irdelenmiş ve tartışılmıştır. Bu sekiz olgunun hiçbirinin yoğun bakım ihtiyacı olmamış ve tümünün pankreas enzimleri 5-13 günde normale dönmüştür. Bu nadir ilişkinin patogenezini net değildir ve gerçek insidansı raporlanandan daha fazla olabilir. Rotavirüs gastroenteritine ikincil akut pankreatit hafif hastalığa neden oluyor gibi görünmesine rağmen, olası komplikasyonlar nedeniyle klinisyenler bu duruma dikkat etmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Pankreatit, gastroenterit, rotavirüs, çocuk

### Abstract

Serum amylase levels may increase during acute gastroenteritis; however, acute pancreatitis is a rare occurrence. Rotavirus infection is rarely accompanied by pancreatitis. The case described here involves a previously healthy patient with acute pancreatitis secondary to rotavirus gastroenteritis. Laboratory findings and radiological characteristics of eight cases of pancreatitis associated with rotavirus gastroenteritis have been reviewed and discussed here in the light of the international literature. None of those eight cases required intensive care, and pancreas enzymes returned to normal levels within 5-13 days in all cases. The pathogenesis of this rare coexistence remains unclear, and its actual incidence may be higher than reported. Although acute pancreatitis secondary to rotavirus gastroenteritis seems to be a mild disease, the clinicians must pay attention to avoid possible complications.

**Keywords:** Pancreatitis, gastroenteritis, rotavirus, child

### Giriş

Akut pankreatit, çocuklarda oldukça nadir görülmektedir, ancak insidansı son iki dekada artış göstermiştir. Her yıl 100.000 çocuğun 2 ile 13'ünde akut pankreatit geliştiği bildirilmektedir (1,2). Çocukluk çağında etyolojide travma (%22), yapısal anomaliler (%15), multisistem hastalıklar (%14), ilaç ve toksinler (%12), viral enfeksiyonlar (%10), herediter nedenler (%2), metabolik bozukluklar (%2) yer alırken, olguların büyük

kısmı idiyopatiktir (%23) (3). Bazı virüsler, bakteriler, mantarlar ve parazitlerin akut pankreatite neden olabileceği gösterilmiştir (3). Çocuklarda hem nadir görülmesi hem de semptomların heterojen yapıda olması nedeniyle tanı gözden kaçabilmektedir. Akut pankreatit tanısı için aşağıdaki durumlardan ikisinin varlığı gereklidir; akut pankreatit ile uyumlu karın ağrısı, serum amilaz ve/veya lipaz değerinin normalin üst sınırının en az üç katına çıkması, akut pankreatit ile uyumlu görüntüleme bulgularının varlığıdır (4).

### Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Eda Karadağ Öncel

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir-Türkiye

E-mail: dredakaradag@gmail.com

©Telif Hakkı 2018  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği -Makale metnine  
www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Pediatric  
Infectious Diseases Society -Available online at  
www.cocukenfeksiyon.org

Tüm dünyada oldukça yaygın görülen rotavirüs enfeksiyonu özellikle iki yaş altı infant ve küçük çocuklarda tek başına en önemli ağır gastroenterit etkenlerindedir. Neredeyse dünyadaki her çocuk beş yaşına geldiğinde en az bir kez rotavirüs ile enfekte olur. Rotavirüs gastroenteriti gelişmiş ülkelerde yüksek morbiditeye ve gelişmekte olan ülkelerde yüksek mortaliteye neden olmaktadır (5). Rotavirüs gastroenteriti sırasında çeşitli komplikasyonlar görülse de akut pankreatit oldukça nadir bir durumdur, uluslararası literatürde yedi vaka bulunmaktadır (6-12).

Burada rotavirüs gastroenteritini takiben akut pankreatit gelişen bir olgu sunulmuştur. Ayrıca bu olgu ile birlikte uluslararası literatürde çocukluk yaş grubunda rotavirüs enfeksiyonu sonrasında akut pankreatit gelişen olgular irdelenmiş ve tartışılmıştır.

### Olgu Sunumu

Daha önceden sağlıklı olduğu bilinen üç yaşındaki erkek hasta çocuk acil servise üç gündür kusma ve günde 20'yi bulan sulu, sarı renkli, mukussuz ve kansız ishali olması ve başvuru günü başlayan karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. Konuşma geriliği nedeniyle takip edildiği, 3 aylıkken pnömoni nedeniyle hospitalize edildiği öğrenildi. Soygeçmişinde anne ve babanın sağlıklı olduğu, aralarında akrabalık olmadığı, ailede metabolik hastalık öyküsü olmadığı, dedesinin diyabet nedeniyle izlendiği belirtildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı: 14.5 kg (25-50 p), boyu: 104 cm (50-75 p), vital bulguları stabildi. Orta derecede dehidratasyonu olan hastanın bağırsak sesleri artmıştı ve epigastrik bölgede hassasiyeti vardı. Laboratuvar tetkiklerinde Hb: 11.6 g/dL, lökosit: 5300/mm<sup>3</sup>, trombosit: 193.000/mm<sup>3</sup>, üre: 25 mg/dL (10-38), kreatinin: 0.5 mg/dL (0.5-1.2), sodyum: 132 mmol/L (134-150), potasyum: 3.1 mmol/L (3.5-5), alanin transaminaz: 24 U/L (0-50), aspartat transaminaz: 40 U/L (0-50), total bilirubin: 0.66 mg/dL, direkt bilirubin: 0.13 mg/dL, C-reaktif protein: 17 mg/L (0-5) idi. Gaita mikroskopik incelemesinde her sahada 4-6 lökosit görüldü, gaitada viral antijen taranmasında rotavirüs antijeni pozitif saptandı, gaita kültüründe salmonella ve şigella türleri üremedi. Hastanın karın ağrısı ve epigastrik hassasiyeti olduğundan istenen amilaz: 74 U/L (28-100) ve lipaz 236 U/L (5-31) bulundu. Akut pankreatit düşünülerek abdominal ultrasonografi istendi ve akut pankreatit lehine bulgu saptanmadı. Akut pankreatit ile uyumlu olabilecek karın ağrısı ve hiperlipazemi saptanan hastaya akut pankreatit tanısı konuldu. Etiyolojiye yönelik yapılan lipit paneli normal, hepatit ve diğer virüs taramaları negatifti. Oral alımı kesildi, intravenöz sıvı ve ranitidin tedavisi başlandı. Hastanın izleminde lipaz en yüksek 380 U/L, amilaz 190 U/L saptandı. Hasta komplikasyonsuz olarak izleminin 6. günde taburcu edildi, bir hafta sonra bakılan amilaz ve lipazın normale döndüğü görüldü.

### Tartışma

Akut pankreatit çocuklarda erişkinlere göre oldukça nadir görülen bir durumdur ve çocuk hastalarda tanı koymak oldukça güçtür. Özellikle çocuklarda semptomlar genellikle nonspesifiktir, ancak hafif karın ağrısından metabolik bozuklukların ve şok tablosunun eşlik ettiği ciddi sistemik tutulumlara da varan geniş bir hastalık spektrumu vardır. Çocukluk çağında akut pankreatitli olguların yaklaşık olarak dörtte birinde ciddi komplikasyon gelişirken, bu hastalıkta tedavi konusunda ileri gelişmeler olmasına rağmen olguların yaklaşık olarak %4'ü kaybedilmektedir (1,13). Ancak ağır hastalık çocuklarda erişkinlere göre daha nadir gelişmektedir (14). Olgumuzda da akut pankreatit kliniği hafif seyretmiş ve hasta herhangi bir komplikasyon gelişmeden tamamen düzelmiştir.

Bazı enfeksiyöz etkenlerle daha ön planda bildirilmekle birlikte akut gastroenterit sonrası hiperamilazemi gelişebilmektedir ancak akut pankreatit nadir görülmektedir (15). Tositti ve arkadaşlarının 507 erişkin gastroenteritli hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında; olguların %10.2'sinde hiperamilazemi bulunduğu ve bunların içinde sadece bir olguda akut pankreatit geliştiği gösterilmiştir (15). Gaita örneklerinde herhangi bir mikroorganizma tespit edilen 164 olgunun %17'sinde hiperamilazemi olduğu bildirilmiştir. Özellikle hem etken tespit edilen hem de hiperamilazemi tespit edilen vakaların daha şiddetli gastroenterit geçirdikleri, Goodman ve arkadaşları tarafından oluşturulan günlük ishal sayısı ve eşlik eden sistemik semptomların varlığına göre belirlenen gastroenterit ağırlık skorunun daha yüksek olduğu belirtilmiştir (15,16). Hiperamilazeminin en fazla *Salmonella* türlerine bağlı gelişen gastroenteritlerde görüldüğü, bunu rotavirüs, *Clostridium difficile* ve *Campylobacter* türlerinin izlediği bildirilmiştir. Ancak bu seride rotavirüs gastroenteriti gösterilen (n= 29) hiçbir erişkin olguda akut pankreatit saptanmamıştır (15). Çocuklarda uluslararası literatürde rotavirüs enfeksiyonu sonrasında akut pankreatit gelişen olgu sayısı oldukça azdır. Bu olgular Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu olguların ortalama yaşı 42 aydır ve %87.5'u erkektir. Akut pankreatit de belirgin bir cinsiyet eğilimi yoktur ancak biliyer hastalık, ilaç kullanımı, sistemik hastalıklar, abdominal travma, metabolik hastalıklar gibi bazı durumlar bildirilen risk faktörlerindedir (17). Bizim olgumuzda olduğu gibi literatürdeki olguların tamamı olası risk faktörleri açısından taranmış ve etyolojide rotavirus gastroenteriti dışında bir neden saptanmamıştır. Özetlenen olguların en sık başvuru şikayeti rotavirüs gastroenteritin yaygın semptomları olan kusma, sulu ishal ve ateştir. Rotavirüs gastroenteritinde çok sık beklenmeyen karın ağrısının olguların beşinde bulunduğu dikkati çekmiştir (17-19). Bizim olgumuzun izleminde de özellikle üst kadranda şiddetli olan karın ağrısı gelişmiştir ve bu nedenle gönderilen amilaz ve lipaz yüksek bulunmuştur. Tanıda amilaz veya lipazın üst sınırın en az üç katına çıkması yaygın olarak kabul

**Tablo 1.** Rotavirüs gastroenteritine ikincil akut pankreatit gelişen olguların klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri

Yazar/yıl	Ülke	Yaş/ cinsiyet	Belirti ve bulgular	Amilaz/ Lipaz (U/L, en yüksek değer)	Radyolojik bulgular	Tedavi	Sonuç
Nigro ve ark, 1991 (6)	İtalya	2 yaş 8 ay, K	Kusma, ishal, konvulsiyon ve hipoglisemi	840/382	USG: Orta derecede genişlemiş pankreas	Belirtilmemiş	Komplikasyonsuz iyileşmiş, pankreas enzimleri 1 haftada normale dönmüş
De La Rubia ve ark, 1996 (7)	İspanya	10 yaş 6 ay, E	Akut gastrik ağrı, sulu ishal	872/1478	USG: Normal	Rehidratasyon, ranitidin	Komplikasyonsuz iyileşmiş, 9 günde taburcu olmuş
Kumagai ve ark, 2009 (8)	Japonya	< 1 yaş, E	İshal, taşikardi, ateş, dehidratasyon	322/41	BT: Hafif derecede genişlemiş ve çevresinde az miktarda sıvı birikimi olan pankreas	IV rehidratasyon	Komplikasyonsuz iyileşmiş, pankreas enzimleri 10 günde normale dönmüş
Parri ve ark, 2010 (9)	İtalya	2 yaş, E	Ateş, kusma, sulu ishal, halsizlik, karın ağrısı	1037/236	USG: Yoğun gaz nedeniyle pankreas değerlendirilememiş	IV rehidratasyon	Komplikasyonsuz iyileşmiş, 5 günde taburcu olmuş
Giordano ve ark, 2013 (10)	İtalya	2 yaş, E	Kusma, halsizlik, karın ağrısı, sulu ishal	197/239	USG: Hafif derecede genişlemiş pankreas	IV rehidratasyon, ranitidin	Komplikasyonsuz iyileşmiş, 5 günde taburcu olmuş
Çay ve ark, 2014 (11)	Türkiye	2 yaş 6 ay, E	İshal, halsizlik, karın ağrısı, kusma	141/717	USG: Normal	IV rehidratasyon	Komplikasyonsuz iyileşmiş, pankreas enzimleri 12 günde normale dönmüş
Baştürk ve ark, 2017 (12)	Türkiye	5 yaş, E	Karın ağrısı, kusma, ishal	1230/810	USG: Hafif derecede genişlemiş pankreas	IV total parenteral nutrisyon, lansoprazol	Komplikasyonsuz iyileşmiş
Olgumuz	Türkiye	3 yaş, E	Kusma, ishal, karın ağrısı	190/380	US: normal	IV rehidratasyon, ranitidin	Komplikasyonsuz iyileşti, pankreas enzimleri 13 günde tamamen normale döndü

USG: Ultrasonografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, IV: İntravenöz, E: Erkek, K: Kadın.

edilen bir durum olmasına rağmen çocuklarda akut pankreatit için doğrulanmış kesin eşik değerler bulunmamaktadır (20). Tüm pediatrik yaş gruplarında serum lipaz değerinin amilazdan hem daha duyarlı hem de daha özgün bir yöntem olduğu bildirilmektedir (21). Bunun da daha çok geç infantil döneme kadar pankreatik amilaz ekspresyonunun maturasyonunu tam olarak tamamlayamamasına bağlı olduğu belirtilmiştir (22). Özellikle amilazın lipaza göre infantil dönemdeki akut pankreatitli hastaların üçte birinde negatif saptanabileceği ve hastaların tanısının gözden kaçırılmasına neden olabileceği gösterilmiştir (23). Bizim hastamızda da lipazın amilaza göre daha fazla arttığı gözlenmiştir. Akut pankreatit tanı kriterlerinden biri olan radyolojik bulgu pozitifliği olguların yarısında saptanırken, bizim olgumuza benzer şekilde iki çocukta pankreas normal olarak değerlendirilmiştir. Abdominal ultrasonografi

komplikasyon beklenmeyen, hafif klinik bulguları olan olgularda radyasyon riski de taşımadığından en sık tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ancak pankreasın ultrasonografi ile görüntülenemediği, komplikasyon olasılığı yüksek ve klinik bulguları ağır olan olgularda bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi olarak tercih edilebilir (4). Rotavirüs enfeksiyonu ilişkili akut pankreatitin genel olarak hafif hastalık tablosuna neden olduğu bildirilmiştir (10). Literatürdeki tüm olguların komplikasyonsuz olarak iyileştiği ve pankreas enzimlerinin 5-12 günde tamamen normale döndüğü görülmüştür. Olgumuzun da karın ağrısı üç günde gerilemiş, altıncı günde taburcu edilmiş ve pankreas enzimleri 13 günde normale dönmüştür.

Akut gastroenteritler sırasında hiperamilazeminin nedenleri ile ilgili çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Bunlardan

biri enfeksiyöz diyare sırasında intestinal mukozada bariyer disfonksiyonu gelişerek, amilaz gibi makromoleküllerin reabsorbsiyonunun artmasıdır. Bu durum Gnadinger ve arkadaşları tarafından *Salmonella* enteriti olan, ultrasonografisi normal olup serum amilaz ve lipazı yüksek olan iki hastada tanımlanmıştır (24). Akut gastroenteritli hastalarda sıklıkla görülen dehidratasyonun geçici renal disfonksiyona neden olarak, amilaz ve lipaz ekspresyonunu azalttığı ve buna bağlı olarak da hiperamilazemi ve hiperlipazeminin geliştiği de bir diğer hipotezdir (25,26). Rotavirüsün ince bağırsaklarda matür ve differansiasyonunu tamamlamış enterositleri enfekte ederek, gastrointestinal sistemden kaçabileceği ve viremi yapabileceği de gösterilmiştir (27). Bir rotavirüs ile enfekte yenidoğan rat modelinde rotavirüsün diğer organlara yayılım gösterebileceği, karaciğer, akciğer, dalak, böbrek, timus, kalp, pankreas ve mesanede replike olabileceği gösterilmiştir (27). Aynı çalışmada histopatolojik incelemelerle rotavirüs enfeksiyonunun portal sistem ve safra yollarında akut inflamasyona neden olduğu ortaya konmuştur (27). Ancak hastamızda laboratuvar ve radyolojik yöntemler ile safra kesesinde obstrüksiyon veya pankreasta dilatasyon bulgularına rastlanmamıştır.

Rotavirüs hastalığının patogeneğinde birçok faktör etkilidir. Rotavirüs enfeksiyonu sırasında nükleer faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)'nin hızlı bir şekilde aktive olduğu özellikle NF- $\kappa$ B interlökin-8 (IL-8)'in de yer aldığı birçok kemokini etkilediği gösterilmiştir (28). NF- $\kappa$ B hızlı bir transkripsiyonel aktivatördür (10,28,29). IL-8 kemotaktik sitokin ailesindedir ve özellikle inflamasyon bölgesine nötrofil, monosit, makrofaj ve lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerin toplanmasında kritik rol oynamaktadır (10,28,29). IL-8 aynı zamanda akut gastroenterit patogeneğinde immün yanıtı bağımlı gelişen hasarda da önemlidir (28,30). Bu nedenle rotavirüs enfeksiyonunda IL-8 klinik değerlendirmede bir belirteç olarak kullanılmıştır (29). Özellikle serum IL-8 düzeyinin rotavirüs gastroenteritleri ile diğer viral gastroenteritleri ayırmada duyarlı olduğu gösterilmiştir (29). IL-8 aynı zamanda akut pankreatitte görülen akut inflamatuvar reaksiyonun başlangıcı ve artışında da yer almaktadır (31). Dıgalakis ve arkadaşları bu nedenle IL-8 düzeyinin ölçümü ve izlemde kullanımının akut pankreatitin varlığı ve persiste etmesinin değerlendirilmesinde doğru bir yöntem olduğunu belirtmiştir (31). Rotavirüs gastroenteritinde düzelleme hastanın gösterdiği immün yanıtı bağımlıdır (32-34). Interferon-gama (IFN- $\gamma$ )'nin rotavirüs replikasyonunu direkt olarak inhibe eden tek sitokin olduğu ve enfeksiyonun kontrolünde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (32-35). Yenidoğanlarda, çocuklarda ve erişkinlerde yaşa bağlı olarak IFN- $\gamma$  salınımı ile ilgili farklılıklar vardır ve matür aktif T hücreleri tarafından IFN- $\gamma$  üretimi hayatın ikinci dekatına kadar uzayan bir süreçtir (36). Sağlıklı yenidoğanlarda erişkinlere göre T hücrelerden IFN- $\gamma$  salınımı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (36,37). İn-

fantlarda da immün yanıtta hem fenotipik hem de fonksiyonel kısıtlılıklar gösterilmiş ve yaşla birlikte immün yanıtın iyileştiği görülmüştür (37). IFN- $\gamma$ 'nın akut pankreatite karşı koruyucu etkisi olduğu da gösterilmiştir, ayrıca NF- $\kappa$ B'nin aktivasyonu ile eksprese edilen IL-8'in proinflamatuvar sonuçlarının baskılanmasında önemli antiinflamatuvar etkisinin olduğu vurgulanmıştır (34,38). Tüm bu immünolojik mekanizmalarla Mormile tarafından yaşa bağlı olarak T hücrelerden üretilen IFN- $\gamma$ 'nın maturasyonunu tamamlayamamasının infantlarda ve küçük çocuklarda rotavirüs gastroenteritinin daha şiddetli geçmesine ve akut pankreatite neden olduğu speküle edilmiştir (39). Hastamızda IFN- $\gamma$  ve IL-8 düzeyleri çalışılmamıştır ancak prospektif çalışmalarla bu sitokinlerin etyopatogenezdeki rolü daha net olarak ortaya konabilecektir.

Akut gastroenteritler sırasında hiperamilazemi ve hiperlipazemi görülebilir bir bulgu olsa da akut pankreatit gelişimi oldukça nadir görülen bir durumdur. Özellikle rotavirüs gastroenteriti sırasında hastalarda epigastrik veya üst kadranda karın ağrısı gelişirse akut pankreatit akılda tutulmalıdır. Genellikle iyi seyirli olan bu durumun ortaya konulması tedavi yaklaşımı ve hasta izlemi açısından önemlidir.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - EKÖ, DYÇ; Tasarım - EKÖ, DYÇ; Denetleme - EKÖ, DYÇ, MB; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - EKÖ, KV; Analiz ve/veya Yorum - EKÖ, DYÇ, MB; Literatür Taraması - EKÖ, KV; Yazıyı Yazan - EKÖ, MB; Eleştirel İnceleme - DYÇ, MB.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.

## Kaynaklar

1. Lautz TB, Chin AC, Radhakrishnan J. Acute pancreatitis in children: spectrum of disease and predictors of severity. *J Pediatr Surg* 2011;46:1144-9.
2. Morinville VD, Barmada MM, Lowe ME. Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: is greater awareness among physicians responsible? *Pancreas* 2010;39:5-8.
3. Benifla M, Weizman Z. Acute pancreatitis in childhood: analysis of literature data. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:169-72.
4. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, et al; INSPPIRE Group. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:261-5.
5. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD; WHO-coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:136-41.

6. Nigro G. Pancreatitis with hypoglycemia-associated convulsions following rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:280-2.
7. De La Rubia L, Herrera MI, Cebrero M, De Jong JC. Acute pancreatitis associated with rotavirus infection. *Pancreas* 1996;12:98-9.
8. Kumagai H, Matsumoto S, Ebashi M, Ohsone T. Acute pancreatitis associated with rotavirus infection. *Indian Pediatr* 2009;46:1099-101.
9. Parri N, Innocenti L, Collini S, Bechi F, Mannelli F. Acute pancreatitis due to rotavirus gastroenteritis in a child. *Pediatr Emerg Care* 2010;26:592-3.
10. Giordano S, Serra G, Dones P, et al. Acute pancreatitis in children and rotavirus infection. Description of a case and minireview. *New Microbiol* 2013;36:97-101.
11. Cay P, Elif Uzlu S, Esra Yilmaz A, Bakan V. Acute pancreatitis: a rare but important complication of rota virus gastroenteritis in children. *Minerva Pediatr* 2014;66:587-8.
12. Basturk A, Artan R, Yilmaz A. Rotavirus gastroenteritis and a rare case accompanying acute pancreatitis. *Prz Gastroenterol* 2017;12:68-9.
13. DeBanto JR, Goday PS, Pedroso MR, et al; Midwest Multicenter Pancreatic Study Group. Acute pancreatitis in children. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1726-31.
14. Nydegger A, Couper RT, Oliver MR. Childhood pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:499-509.
15. Tositti G, Fabris P, Barnes E, et al. Pancreatic hyperamylasemia during acute gastroenteritis: incidence and clinical relevance. *BMC Infect Dis* 2001;1:18.
16. Goodman J, Trenholme G. Infectious diarrhea. *Current Practice of Medicine* 1999;4:583-9.
17. Albano F, Bruzzese E, Bella A, et al. Rotavirus and not age determines gastroenteritis severity in children: a hospital-based study. *Eur J Pediatr* 2007;166:241-7.
18. Cascio A, Vizzi E, Alaimo C, Arista S. Rotavirus gastroenteritis in Italian children: can severity of symptoms be related to the infecting virus? *Clin Infect Dis* 2001;32:1126-32.
19. De Grazia S, Martella V, Giammanco GM, et al. Canine-origin G3P[3] rotavirus strain in child with acute gastroenteritis. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1091-3.
20. Husain SZ, Srinath AI. What's unique about acute pancreatitis in children: risk factors, diagnosis and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:366-72.
21. Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:262-70.
22. Ip WF, Dupuis A, Ellis L, et al. Serum pancreatic enzymes define the pancreatic phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *J Pediatr* 2002;141:259-65.
23. Park AJ, Latif SU, Ahmad MU, et al. A comparison of presentation and management trends in acute pancreatitis between infants/toddlers and older children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:167-70.
24. Gnädinger MP, Eigenmann F, Bekier A, Galeazzi RL. Pseudopancreatitis in entero-invasive salmonellosis. *Schweiz Med Wochenschr* 1993;123:1482-6.
25. Pezzilli R, Andreone P, Morselli-Labate AM, et al. Serum pancreatic enzyme concentrations in chronic viral liver diseases. *Dig Dis Sci* 1999;44:350-5.
26. Schmid SW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Büchler MW. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut* 1999;45:311-6.
27. Crawford SE, Patel DG, Cheng E, et al. Rotavirus viremia and extraintestinal viral infection in the neonatal rat model. *J Virol* 2006;80:4820-32.
28. Casola A, Garofalo RP, Crawford SE, et al. Interleukin-8 gene regulation in intestinal epithelial cells infected with rotavirus: role of viral-induced I $\kappa$ B kinase activation. *Virology* 2002;298:8-19.
29. Chen SM, Lin CP, Tsai JD, Chao YH, Sheu JN. The significance of serum and fecal levels of interleukin-6 and interleukin-8 in hospitalized children with acute rotavirus and norovirus gastroenteritis. *Pediatr Neonatol* 2014;55:120-6.
30. Al-Barzinji RM. Estimation of interleukin-8 level in diarrheic children infected with rotavirus. *Zanco J Med Sci* 2010;14:1-7.
31. Digalakis MK, Katsoulis IE, Biliri K, Themeli-Digalaki K. Serum profiles of C-reactive protein, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in patients with acute pancreatitis. *HPB Surg* 2009;2009:878490.
32. Jaimes MC, Rojas OL, González AM, et al. Frequencies of virus-specific CD4(+) and CD8(+) T lymphocytes secreting gamma interferon after acute natural rotavirus infection in children and adults. *J Virol* 2002;76:4741-9.
33. McNeal MM, Stone SC, Basu M, Clements JD, Choi AH, Ward RL. IFN-gamma is the only anti-rotavirus cytokine found after in vitro stimulation of memory CD4+ T cells from mice immunized with a chimeric VP6 protein. *Viral Immunol* 2007;20:571-84.
34. Yuan L, Wen K, Azevedo MS, Gonzalez AM, Zhang W, Saif LJ. Virus-specific intestinal IFN-gamma producing T cell responses induced by human rotavirus infection and vaccines are correlated with protection against rotavirus diarrhea in gnotobiotic pigs. *Vaccine* 2008;26:3322-31.
35. Wilson CB. The ontogeny of T lymphocyte maturation and function. *J Pediatr* 1991;118:4-9.
36. Buck RH, Cordle CT, Thomas DJ, Winship TR, Schaller JP, Dugle JE. Longitudinal study of intracellular T cell cytokine production in infants compared to adults. *Clin Exp Immunol* 2002;128:490-7.
37. Härtel C, Adam N, Strunk T, Temming P, Müller-Steinhardt M, Schultz C. Cytokine responses correlate differentially with age in infancy and early childhood. *Clin Exp Immunol* 2005;142:446-53.
38. Hayashi T, Ishida Y, Kimura A, Iwakura Y, Mukaida N, Kondo T. IFN-gamma protects cerulein-induced acute pancreatitis by repressing NF-kappa B activation. *J Immunol* 2007;178:7385-94.
39. Mormile R. Severe gastroenteritis and acute pancreatitis following rotavirus infection in children: The age-related failure of IFN- $\gamma$ ? *Immunol Lett* 2016;175:58-9.