

# EKZOKRİN PANKREAS FİZYOLOJİSİ VE FİZYOPATOLOJİSİ

**Prof. Dr. Nuray YAZIHAN, Prof. Dr. İ. Ethem AKÇIL**

**Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Fizyopatoloji Bilim Dalı, Ankara**

**nurayyazihan@yahoo.com**

Pankreas; ekzokrin-endokrin fonksiyona sahip karaciğerden sonra sindirim sisteminin ikinci büyük salgı organıdır. Ekzokrin pankreas ince barsağa sindirim enzimlerini salgılayarak endokrin pankreas başta glukoz metabolizmasını düzenleyen hormonlar olmak üzere dolaşıma pek çok hormonu sekrete eder.

Ekzokrin pankreas; duodenuma günlük yaklaşık 1500-2000 ml bikarbonattan zengin, pek çok sindirim enziminin inaktif (proenzim) formlarını içeren bir sıvı salgılar. Endokrin pankreas; öncelikle kan glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde yer alan insulin ve glukagon gibi en önemli iki hormonun üretim ve salgı regulasyonunda rol alır. Bunun yanı sıra; pankreatik polipeptid, gastrin, ghrelin gibi diğer endokrin salgıları da mevcuttur.

Pankreas karın boşluğunda retroperitoneal yerleşim gösterir. Anatomik olarak başlıca baş, boyun, gövde ve kuyruk bölümlerine ayrılmıştır. Pankreasın etrafı konnektif doku ile çevrilmiş olmasına rağmen gerçek bir fibröz kapsule sahip değildir. Pankreasın ana kanalı Wirsung, bez boyunca uzanır, karaciğer ve safradan gelen ortak sıvıyı taşıyan koledok kanalı ile birleşerek duodenumun ampulla bölgesine açılır. Gestasyonel periodun 4. haftasında pankreas duodenal bölgeden gelişmeye başlar. Dorsal pankreas ventral pankreastan daha hızlı gelişir. Gebeliğin 7. haftasında pankreasın iki bölümü birleşir ve ana pankreatik kanal oluşur. Dorsal pankreatik kanalın proksimal parçası genellikle ana kanalla birleşmez ve aksesuar kanalı oluşturur. Bu iki kanalın gelişimsel varyansları annular pankreas, pankreas divisum gibi bazı hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır.

Histolojik olarak değerlendirildiğinde ekzokrin ve endokrin fonksiyon gösteren farklı yapılara sahip olduğu görülmektedir. Gebeliğin 3. ayından itibaren hem endokrin hem ekzokrin hücre gelişimleri oluşmaya başlar. Pankreasın yaklaşık % 90'ı ekzokrin hücrelerden oluşurken % 10'u endokrin hücre fonksiyonu gösterir. İçerdiği farklı hücre tipleri farklı ekzokrin ve endokrin salgı özelliğine sahiptir.

Pankreasta 2 farklı tipte doku vardır:

1 – Pankreatik duktal yapı ve asiniler (Ekzokrin pankreas yapısı) : Duodenuma sindirim için gerekli sıvıyı salgılayan ve hücrelerin % 75-90'ını oluştururlar. Pankreatik duktal yapı; içinde asinileri barındırır, sekresyon fonksiyonu gösterir, aynı zamanda pankreas içindeki taşıyıcı duktal yapıyı da oluşturur. Plazmanın 5-6 katı fazla konsantrasyonda HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> sekrete edebilme kapasitesi vardır. Kistik fibrosis gibi bazı hastalıklar duktal sekresyon bozukluklarından kaynaklanır. Ayrıca pankreas kanserlerinin de çoğunluğu duktal kökenlidir.

2 – Langerhans adacıkları (Endokrin pankreas yapısı): Salgıladıkları hormonları doğrudan kana verirler. İnsan pankreasında, küçük kapillerler etrafına yerleşmiş, her biri yaklaşık 100 mikron çapında, bir milyon civarında Langerhans adacığı vardır ve farklı sekresyon özelliklerine sahip hücreler içerir. Alfa hücrelerinden glukagon salgılanır ve toplam hücrelerin %25'ini oluştururlar. Beta hücreleri insulin, proinsulin, C peptide, ve amylin salgılar ve toplam hücrelerin %60'ını oluştururlar. Somatostatin endokrin pankreasın yaklaşık % 10'unu oluşturan delta hücrelerinden salgılanır. Bunun yanı sıra adacıkların bazılarında pankreatik polipeptid salgılayan PP hücreleri (F hücreleri) bulunur. Ayrıca; VIP salgılayan D1, serotonin salgılayan enterokromafin hücreleri ve ghrelin salgılayan epsilon hücreleri pankreatik dokuda yer alır. Endokrin salgı hem sistemik dolaşıma katılır hem de ekzokrin salgıyı kontrol eder (parakrin etki).

Pankreas bezinin ekzokrin kısmı saf seröz yapıdadır. Asinüslerin iç kısmında sentriasiner hücreler yer alır. Kısa interkalar duktuslar birleşerek intralobüler toplayıcı kanalları oluştururlar ve ana pankreatik kanala açılırlar. Pankreatik kanal tüm pankreas bezi boyunca yer alır. Pankreatik asinüslerinden pankreas sindirim enzimleri salgılanırken, asinüslerden çıkan küçük kanalcıklardan ve daha büyük kanallardan bol miktarda sodyum bikarbonat salgılanır. Bu karışım daha sonra uzun pankreatik kanal içine akar. Bu kanal sıklıkla oddi spinkteri ile çevrili vater ampullası içinden duodenuma açılmadan hemen önce hepatik kanala katılır.

Pankreatik sıvılar; ince barsağın üst bölümlerinde kimus varlığında bol miktarda salgılanır ve sıvının özelliğini büyük ölçüde kimusta bulunan besinlerin tipi (yağ, protein, karbonhidrat gibi) asiditesi ve diğer özellikleri belirler. İnsulin gibi endokrin salgılar ise pankreatik kanala değil doğrudan kana ve sistemik dolaşıma geçer

### **Ekzokrin pankreas:**

Pankreas; karaciğerden sonra sindirim sisteminin ikinci büyük salgı organıdır. Bikarbonattan zengin, pek çok sindirim enziminin inaktif (proenzim) formlarını içeren bir sıvı salgılar.

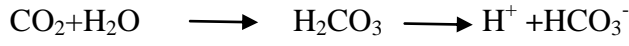
Pankreasın ekzokrin kısmı; bileşik tubulo-asiner bir bezdir, seröz salgılıdır ve salgı özellikleri parotis bezine çok benzer.

Ekzokrin pankreas sekresyonu; temelde sindirimi kolaylaştırma ve sindirim kanalını koruma fonksiyonu içerir. Günlük 1500-2500 ml, berrak, kokusuz, pH 8 civarı, plazma ile izotonik salgı gerçekleşir. Pankreas salgısı; protein, karbonhidrat ve yağların sindirimi için gerekli enzim/enzim öncülerini içerir. Buna ek olarak; mideden duodenuma boşalan asit kimusun nötralle edilmesinde önemli rol oynayan bikarbonat iyonları da bol miktarda bulunur. Pankreas sıvısı plazma ile eşdeğer  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  iyonu içerir.  $\text{HCO}_3^-$  konsantrasyonu plazma konsantrasyonunun yaklaşık 5 katıdır.

Pankreas salgı hızı; yemekler arasında dinlenme durumunda 0.2-0.3 ml/ dk, sekretin stimülasyonu ve muhtemelen normal bir yemeği takiben 3.5-4 ml/ dk, akım hızı arttıkça  $\text{HCO}_3^-$  konsantrasyonu artar (50-140 mEq/lt).

Pankreasta enzimler asinüslerden iyonlar ise kanal ve kanalcıklardan salgılanır. Pankreatik salgı plazma ile izotoniktir. Pankreas uyarıldığı zaman, pankreas sıvısı salgılanırken bikarbonat iyon konsantrasyonu da artar (140 mM). Bu alkali sıvı, mideden duodenuma geçen asiti nötralize eder.

Kanalda yapılan  $\text{HCO}_3^-$ 'ün kaynağı kandan alınan  $\text{CO}_2$ 'dir. Karbanik anhidraz enzimi ile yapılır.



Lumende  $\text{HCO}_3^-$  ve  $\text{Cl}^-$  değiştirilir. (Kistik fibrosis transmembran konduktör regülatuar-CFTR; cAMP ile regüle edilir.)

### **Pankreastan salgılanan başlıca enzimler:**

1. Amilaz; karbonhidratların parçalanması için gerekli esas enzimdir. Nişasta, glikojen, ve diğer karbonhidratları disakkarid ve trisakkaridlere parçalar.
2. Lipaz; Esteraz etkisine sahip pankreatik lipaz enzimi triaçilgliserolün 1 ve 3 karbonlarına bağlı yağ asitlerini hidrolize eder, nötral yağları yağ asitleri ve monogliseritlere parçalar.
3. Pankreatik Kolesterol Ester Hidrolaz; kolesterol esterlerin yıkımını regüle eder. Diyetle alınan kolesterolün büyük bir kısmı serbest (non-esterifiye) formdadır. Kolesterol esterleri "Pankreatik Kolesterol Ester Hidrolaz (Kolesterol Esteraz)" tarafından hidrolize edilirler. Böylece kolesterol ve serbest yağ asitleri meydana gelir. Kolesterol ester hidrolaz aktivitesi safra tuzları varlığında artar.
4. (pro) Fosfolipaz A2 ve fosfotaz; fosfolipidlerden yağ asitlerinin hidrolizini sağlar. gliserol-3-fosforil kolin, gliserol-3-fosforil etanolamin, gliserol-3-fosforil serin gibi ara ürünler oluşturur. Fosfodiesteraz, fosfolipiddeki amino alkolü ayırır, fosfataz da fosfatı ayırır ve gliserolü serbestleştirir.
5. Kolipaz; lipazın safra asitlerinin etkisiyle inaktivasyondan korunması. Ko-lipaz, misellerin iç yüzüne bağlanır ve lipazın yüksek affinite ile bağlanabileceği bir yer oluşturur.
6. Tripsin (ojen); peptidlerin parçalanmasını ve diğer enzimlerin aktivasyonunu sağlar.
7. Kimotripsin (ojen) (pro) : Kimotripsin, bir endopeptidazdır; aktif merkezinde serin histidin ve aspartat bulunur. Kimotripsin, peptonlardaki fenilalanin, tirozin, lösin ve triptofanın oluşturduğu peptit bağlarını parçalar.
8. Elastaz. (pro) Elastaz, elastindeki nötral alifatik zincirli amino asitlerin oluşturduğu peptit bağlarını parçalar.
9. Karboksipeptidaz A, bir ekzo-peptidazdır; oligopeptitlerin karboksil ucunda aromatik ve alifatik zincirli nötral amino asitlerin oluşturduğu peptit bağlarını ve dipeptitleri parçalar.

10. Karboksipeptidaz B, bir ekzopeptidazdır; oligopeptitlerin karboksil ucunda arjinin ve lizin gibi bazik amino asitlerin oluşturduğu peptit bağlarını parçalar.
11. Aminopeptidaz, oligopeptitlerin amino ucundaki peptit bağlarını ve dipeptitleri parçalar.
12. Diğerleri; glikoproteinler, tripsin inhibitörü, kallikrein, lizozomal enzimler, nükleazlar (RNAaz, DNAaz), immünoglobülinler vb.

Proteolitik enzimler arasında en önemlileri tripsin, kemotripsin, karboksipolipeptidazdır. Pankreastan salgılanan proteolitik enzimler ilk sentez edildiklerinde inaktiftir.

Tripsin, pankreastan 24500 molekül ağırlıklı inaktif tripsinojen şeklinde salgılanır. Tripsinojen, ince bağırsakta enteropeptidaz veya tripsin etkisiyle aktif tripsin haline dönüştürülür. Tripsin, bir endopeptidazdır; aktif merkezinde serin ve histidin bulunur. Tripsin, peptonlardaki arjinin ve lizin gibi bazik amino asitlerin oluşturduğu peptit bağlarını parçalar. Salgı hücreleri, salgıladığı proteolitik enzimle birlikte tripsin inhibitörü de salgılar. Tripsin inhibitörü diğer enzimlerin aktivasyonunu önler. Pankreastan salgılanan tripsin inhibitör mekanizmalar pankreatitten koruyucu mekanizmaların başında gelir.

Mideden ince bağırsağa gelen **polipeptitler**, ince bağırsak lümeni içinde tripsin, kimotripsin, elastaz gibi **endopeptidazlar**; karboksipeptidaz A, karboksipeptidaz B, aminopeptidaz gibi **ekzopeptidazların** etkisiyle **oligopeptitlere, dipeptitlere ve amino asitlere parçalanırlar**.

Ekzokrin pankreasın enzimler dışında; glikoprotein II (GP 2), litostatin ve pankreatit ilişkili protein gibi protein sekresyon özelliği vardır. GP2 yapısal olarak Tamm-Horsfall proteine benzer ve N-terminal glikosil fosfotidilinositol yapısına sahip bir proteindir ve zimogen granüllerinin iç kısmına bağlanır. GP2'nin endositozun regulasyonunda yer aldığı, ekzositozdan sonra zimogen granüllerinin plasma membranından hücre içine geri alımında rol aldığı gösterilmiştir. Farklı durumlarda GP2 ve litostatin pankreatik sıvılarda birikebilmektedir. Kronik pankreatit, kistik fibrosis gibi bazı patolojik durumlardaki asinüs kanallarındaki protein tıkaçlarda yer aldığı gösterilmiştir (Kaneko ve ark. 2009).

Pankreatik dokuda; dokunun salgılanan enzimlerin hasar vermesini engelleyen mekanizmalar bulunmaktadır. Pankreatik enzimler aktif veya enzimlerin inaktif öncüleri olan zimogenler şeklinde salgılanırlar, zimogenler ince barsakta aktif formlarına dönüşürler. Zimogenler sekretuar asiner hücrelerde yapıldıktan sonra zimogen granüllerinde depolanırlar. Uyarım sonrası enzimler asiner hücrelerden sekrete olurlar ve interkalar duktuslarda eklenen yüksek alkali bir sıvı içinde duodenuma geçerler. Burada tripsinojen aktif tripsine dönüşür. tripsin yüksek proteolitik aktiviteye sahip bir enzimdir ve diğer zimogenlerin aktivasyonunu sağlar. Bunun yanı sıra, dokuda bulunan tripsin inhibitörleri ve enzimlerin hızla inaktivasyonunu sağlayan mekanizmaların doğru çalışması pankreas hasarı ve pankreatit gelişiminin engellenmesi açısından kritik önem taşır (Tablo 3).

**Ekzokrin Pankeas Ssalgısının Kontrolü:**

Ekzokrin salgısı daha çok gastrointestinal sistemin işleyişi ile ilgilidir. Sindirim işlevine ek olarak bazı hormonlar da salgılanmaktadır.

Sindirim kanalı vücut için gerekli olan elektrolitler, su ve gıdaları sisteme sağlamaya çalışır. Bunu sağlayabilmek için GIS hareketleri, sindirim enzimleri, sindirilen besinin geçtiği bölgelere uygun hale getirilmesi, emiliminin sağlanması, farklı pH ve özelliklere sahip besin GIS kanaldan geçerken ağızdan anüse kadar yerleşim ve farklı dağılım gösteren mukoz bezlerin sayesinde sindirim kanalının kayganlaştırılması ve korunması gerekir. Bu durum lokal ve sistemik endokrin, ekzokrin salgı (humoral kontrol) ve nöronal kontrollerle gerçekleşir.

**1. Hormonal/humoral kontrol:** Duodenüm lümenindeki yağ asitleri ve peptidlerin yanı sıra duodenal pH'nın 3'ün altına düştüğü durumlarda duodenum ve üst jejunumda bulunan "I" hücrelerinden kolesistokin (CCK) ve duodenal kriptlerde ve daha az olarak da jejunumda bulunan "S" hücrelerinden sekretin salgısı artar. Sekretin; duodenumun asidifikasyonu sonucu proksimal ince barsaktaki yüzey epitel hücrelerinden  $\text{HCO}_3$  salınımını kuvvetli, enzim salınımını zayıf uyarır. CCK; üst ince barsak endokrin hücrelerinin aminoasitlerle karşılaşması sonucu enzimden zengin, bikarbonat salınımı zayıf bir salgıya neden olur. VIP, gastrin, glukagon, nörotensin etkileri oldukça azdır. Hormonal inhibisyon; somatostatin ve pankreatik polipeptitler ile gerçekleşir.

**2. Sinirsel kontrol:** Pankreasın hem sempatik hem de parasempatik inervasyonu vardır. Pankreas sekresyonu doğrudan vagusun parasempatik etki ile uyarılması sonucunda veya mideden asit salınımının artmasına bağlı olarak dolaylı olarak gerçekleşir.

Beyin sapında bulunan dorsal vagal kompleks vagusun dorsal motor nükleusu ve soliter traktus solitariusdan oluşur ve pankreas sekresyonunun parasempatik kontrolünü sağlar. Preganglionik vagal efferent fibriller pankreası inerve eden postganglionik sinirleri asetil kolin (Ach) aracılığı ile inerve ederler. Vagus aracılı uyarımda grup II/ III metabotropik glutamat ve GABA reseptörlerinin de yer aldığı gösterilmiştir. Dorsal motor nükleus hipotalamus gibi beynin diğer bölgelerinden gelen uyarılara ve farklı hormonların, peptidlerin, elektriksel ve kimyasal uyarımların etkilerine de açıktır.

Pankreasın sempatik inervasyonu splenik sinirlerle gerçekleşir ve T5-10'dan köken alır.

Embriyolojik gelişime bağlı olarak gastrointestinal sistemi oluşturan birçok organ iki taraflı (bilateral) simetrik nöral inervasyona sahip olduğundan bu organlara ait viseral ağrı karnın orta kısımlarında hissedilir. Visseral ağrı esas olarak az miyelinize ince C lifleri aracılığı ile iletilir. Genellikle iyi lokalizedilemez ve karnın orta kısımlarında künt veya kramp tarzında bir ağrı, acı veya rahatsızlık hissi şeklinde tarif edilir. Pankreasa bağlı patolojilerde ağrı karnın ve sırt gibi farklı alanlarda yansıyan ağrı şeklinde hissedilir.

**Her iki mekanizma da göz önünde tutulduğunda pankreas salgısının üç temel uyararı vardır :**

1. **Vagal uyarım:** vagus sinir uçlarından ve enterik sinir sistemindeki kolinerjik sinirlerden Ach salınarak pankreas salgısını uyarır.
2. **CCK:** besin maddesinin mideden ince barsağa geçmesi ile duodenum ve jejunum mukozasından salgılanır. Zimogenlerin salgısını uyarır.
3. **Sekretin:** HCO<sub>3</sub>'den zengin pankreas sıvısı oluşumunda en önemli uyarandır. İnce barsağa asitli besinin girmesi ile duodenum ve jejunumdan salgılanır.

**Ach** ve **CCK** daha çok **asini hücrelerini** uyararak **sindirim enzimleri, su ve elektrolit** yapımını arttırır.

\***Sekretin kanal epitel hücreleri**nden **sodyum bikarbonat** salgısını uyarır.

\* Somatostatin, glukagon, pankreatik polipeptid tarafından inhibe olur, insulin pankreatik salgıyı arttırır.

### **Ekzokrin Pankreas Sekresyonunun Fazları:**

Mide salgısına benzer şekilde üç evrede gerçekleşir:

**Sefalik ve Gastrik evre:** Midede sekresyona yol açan aynı uyaranlar vagus sinir uçlarından Ach salınımına yol açar ve asinüslerden orta derecede enzim salgılanır. **Salgı miktarının az olması nedeniyle** salgının çok az bir bölümü duodenuma ulaşır

**İntestinal evre:** Kimusun ince barsağa girmesi ve *sekretilin* etkisi ile salgı artar.

Ayrıca açlık ve yemeğe cevap olarak da pankreatik salgı 2 farklı grupta değerlendirilebilir:

1-Açlık sekresyonu: Acıkma hissinin yanı sıra, uyaran görme ve düşünme gibi beyinsel fazları da içerir. Bu fazda pankreasın bazal salgısı çok düşüktür. Maksimal bikarbonat salgısı %2, enzim salgısı ise %15 civarındadır.

2-Yemeğe cevap:

a. Sefalik faz; enzim salgısı maksimum sekresyonun %90'ına ulaşır, Vagus yolu ile asiner hücrelerden, bikarbonat % 50'sine ulaşır (mide asid artışının sekretini uyarması buna neden olur).

b. Gastrik faz; zayıf bir pankreas salgısı uyararı (CCK'nin 1/100'ü).

c. İntestinal faz; en önemli faz, CCK ve sekretin salınımına bağımlıdır.

## **Pankreatit:**

Pankreasın genellikle mikrobiyal olmayan inflamasyonunu takiben parenkimal hasarla ortaya çıkan tabloya verilen durumdur. Bulgular parenkimal ödemden, nekroza, fibrozise kadar değişik şiddette patolojik değişiklikler ile seyredebilir. Pankreatit klinik, morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere göre akut ve kronik olmak üzere iki grupta toplanmıştır.

Akut pankreatit tipik olarak karın ağrısı ile başlayan ve genellikle pankreasın inflamatuvar hastalığı sonucu kan ve idrarda pankreas enzimlerinin yüksekliği ile birlikte seyreden akut bir klinik tablodur. Pankreatit; organ içinde aktive olan proteolitik ve lipolitik enzimlerle pankreasın otodigesyonu ile sonuçlanan “kimyasal enflamasyon” olarak da tanımlanmaktadır.

Fizyolojik koşullarda pankreas bezi içinde yer alan enzimlerin aktive olarak pankreasa zarar vermesini engelleyen koruyucu mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalarda bozulmaya neden olabilecek herhangi bir durum pankreasın ekzokrin fonksiyonlarında bozulmaya ve parenkimal hasara neden olabilir. Pankreas dokusunu enzim aktivasyonu ve sindiriminden koruyan önemli mekanizmalar vardır.

Pankreasta otodigesyona karşı koruyucu önlemler temelde enzimlerin üretim süreci, paketlenmesi ve sekresyonunun inaktif olarak yapılması şeklindedir. Asiner hücrelerde zimogenler kalsiyum iyonları ile sıkıca bağlı olarak depolanırlar. İnaktif enzimler ancak barsak epitelyum hücrelerinden salgılanan enterokinaz ile aktive olurlar. Ayrıca erken aktivasyona uğramış enzimleri nötralizeetmek için aynı zamanda proteaz inhibitörleri salgılanır.

Fosfoinozitol 3 kinaz (PI3K) veziküllerde trafiği, sekretuar ve endozolizozomal sekresyonu kontrol eder. PI3K inhibitörü wortmanninin endozom füzyonunu bloke ettiği, lizozomlara katepsin D transportunu engelleyerek enflamasyonu azalttığı gösterilmiştir.

Akut pankreatitte olaylar tripsinin çeşitli proteolitik enzimleri aktive etmesi ile başlamaktadır. İn vitro çalışmalarda uyarılan asiner hücrelerde katepsin B düzeyinin arttığı ve tripsini aktive ettiği gözlenmiştir. Katepsin B pankreatik dokuda sekretuar granüllerde tripsinojen ile kolokalizdir. Tripsin ve kemotripsin başlangıç enzimleridirve diğer proteolitik enzimlerin açığa çıkışı diğer proenzimlerin (proelastaz, prokollajenaz ve fosfolipaz) aktivasyonu ile sonuçlanır. Tripsin endotel ve mast hücrelerinden histamin açığa çıkışı ödem kanama ve vasoaktif peptid ve kinin üretimiyle sonuçlanan kallikrein sisteminin aktivasyonuna yol açar. Daha sonra ağrı nedeni olduğu düşünülen inflamatuvar yanıt alevlenir ve hipovolemi ile hipotansiyon gelişir.

Tripsin tarafından aktive edilen Kallikrein-Kinin sistemi vazodilatasyona, vasküler permeabilite artışına ve lökosit aktivasyonuna neden olur. Tripsin tarafından aktive edilen elastaz, kan damarlarının elastik fibrillerini çözer, vasküler hasar ve hemorajiye yol açar. Lipolitik enzim fosfolipaz A safra asitlerinin varlığında pankreatik parankimal nekroza yol açar ve hücre membranlarını tahrip eder. Fosfolipaz A ve çeşitli toksik hücre membran fosfolipitleri kan dolaşımına karışınca çeşitli sistemik olaylara neden olurlar. Bunlardan en

önemlisi respiratuar distress sendromudur. Safra asitlerinin varlığında aktive olan lipaz otodigesyon sürecinde rol alır ve yağ nekrozuna neden olur.

### **Akut pankreatit etyolojisi:**

Akut Pankreatitin ~ %10-30'unun sebebi bulunamaz. Safra yolları taşları ve alkol alışkanlığı akut pankreatite yol açan en önemli nedenlerdir ve etyolojiden %65-85 arasında sorumludur. Özellikle alkol tüketim alışkanlığının fazla olduğu batı ülkelerinde alkol, ülkemizde ise safra yolları hastalıkları ön sırayı almaktadır.

Alkolün proteolitik enzimlerle proteaz inhibitörleri arasındaki dengeyi bozarak tripsin gibi aktive edilmiş proteolitik enzimlerin sentezini artırarak etkili olduğuna inanılmaktadır.

### **Akut pankreatit fizyopatolojisi**

#### **1. Alkolizm:**

Alkol; akut pankreatitin en sık sebeplerindendir. Alkole bağlı pankreatit gelişimi kompleks bir süreçtir ve pek çok mekanizma rol alır. Alkole bağlı pankreatit gelişiminde genetik, çevresel faktörler önemli etkenlerdir. Alkole bağlı pankreatit gelişim mekanizmalarının başlıcaları aşağıda listelenmiştir:

1-Alkol metabolitlerinde artış ve metabolitlere bağlı enflamasyon gelişimi: Pankreatit etyolojisinde alkolün veya metabolitlerinden birisinin direkt veya indirekt toksik etkisi olduğuna dair veriler mevcuttur. Etanol metabolizması başlıca karaciğerde gerçekleşir. Karaciğerde etanol oksidatif mekanizmalarla önce asetaldehite sonra alkol dehidrogenazın etkisiyle asetata dönüşür. Alkol metabolizmasının diğer bir alternatif yolu da geçici yağ asidi etanol esterleri (FFEE) oluşumudur. Bu yol pankreas dahil olmak üzere bazı organlarda gerçekleşir ve pankreasta karaciğere göre daha belirgindir. Ayrıca, pankreasta yer alan birden fazla enzimin aktivasyonunu gerektirir. Oluşan FFEE'ler aynı zamanda pankreas için de patolojik sonuçlara neden olurlar. Proenflamatuar transkripsiyon faktörleri aktive olur, lizozomal fragilite artar, hücre içi ve mitokondrial kalsiyum düzeyi artar, hücredeki sindirim enzimlerinin aktive olmasına neden olarak hücre ölümüne ve nekroza neden olur. Aşırı alkol kullanımında FFEE oluşumunun artışı alkole sekonder pankreatit gelişiminde önemli bir mekanizmadır.

2-Oddi sfinkterinin spazmı: Sfinkterin spazmına pankreatik kanala safra reflüsü de eşlik eder.

3- İntraduktal proteinlerin presipitasyonu: Pankreatik kanallarda tıkaçlara ve duktal taş oluşumuna neden olabilir.



4- Sekretin salgısı: Alkol; midede hem asit salgısının hem de buna bağlı sekretin salgısının artışına neden olur. Sekretin, pankreatik sekresyonları artırır ve sonuçta intrapancreatik basınç artar.

5-Asinar hücre hasarı: Alkol asiner hücrelere etki eder, hücre membranının geçirgenliğini artırır, sitoskeletal fibriller bozulur. Bu durum hücrelerin aktive olmuş enzimlerle daha kolay otolizine ve duyarlı olmasına neden olur.

6- Litostatin sekresyonunun inhibisyonu: Litostatinler asiner hücrelerden sekrete olurlar. Temel fonksiyonları kalsiyum karbonat kristallerinin birikmesinin engellenmesi, taş oluşumunun önlenmesidir. Litostatin yokluğunda veya fonksiyonunun yetersizliğinde duktal alanda taş ve tıkaç oluşumu ile birlikte duktal basınç artar.

## **2. Enflamasyon ve ödem oluşumu:**

Akut pankreatitte erken dönemde aktive olan mekanizmalardan birisi enflamatuar transkripsiyonel faktörlerin artışı ve sinyal yollarının aktive olmasıdır. Parenkimal dokuda nükleer faktör kapa B (NF-kb) , aktivasyon protein-1 (AP-1), p38 mitojen aktive kinaz (p38 MAPK) düzeyleri artar. Moleküllerin fosforilasyonu ile hücrede enflamatuar süreç başlar. Bu durum parenkimal dokuda ve vasküler yapıda sitokin/kemokin yapımının artışına neden olur. Dokuda TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, trombosit aktive faktör (PAF), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), makrofaj migrasyon inhibitör faktör, nitrik oksit (NO), intersellüler adhezyon molekülü (ICAM-1) gibi moleküllerin düzeyi artar.

Akut pankreatit etyopatogenezinde tripsine bağlı enflamasyon ve hasarın erken dönemde etkin olduğu, takip eden dönemlerde tripsine bağlı veya diğer hücre içi sinyal yollarının aktivasyonuna bağlı mekanizmaların etken olduğu düşünülmektedir. Pankreatik dokuda hasarlanma kallikrein –bradikinin sistem aktivasyonu ve fosfolipaz C enzim aktivasyonuna neden olur. Hücre geçirgenliğini ve ödemi artıracak moleküllerin sentezi artar. Hücre hasarı belirginleşir.

DeneySEL ve klinik çalışma sonuçları akut pankreatitteki enflamasyonun akciğerde mikrosirkülasyonu bozarak akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS) gibi ciddi sistemik etkilere neden olabilecek düzeyde olduğunu göstermektedir. Enflamasyona doku ödemi de eşlik edebilmektedir.

## **3. Hücre ölümü (Nekroz/Apoptosis)**

Pankreas dokusunda gelişen nekroz ve apoptosisın artışı ciddi pankreatit ve kötü prognoz lehine değerlendirilir. Aşırı enflamasyon, sindirim enzimlerinin yarattığı doku hasarı ile ortaya çıkan hücre artıkları enflamasyonu daha fazla arttırıcı etki gösterirler. Pankreatik dokuda aşırı stimülasyon, alkol metabolitleri, safra asitleri, duktal hipertansiyon gibi pek çok neden hücre içi kalsiyum artışına neden olur. Hücrelerde mitokondrial disfonksiyon, redoks sisteminde bozulma, mitokondrial

permeabilizasyonun değişimi, apoptotik genlerin aktivasyonu (bcl-2 vb), lizozomal disfonksiyon, otofajik sürecin başlaması, enzim aktivasyonu, p38 MAPK aktivasyonu, sitoskeleal yapı bozulması ile hücre hasarı başlar. Aktive olmuş enzimler, p38MAPK doğrudan veya NfKb ile ilgili hücre hücre içi sinyal yollarını aktive ederek lökosit aktivasyonuna ve doğrudan hücre hasarına neden olabilir. TNF- $\alpha$ , kolesistekinin-oktapeptidin aşırı artışının pankreatik asiner hücrelerde apoptosis ve hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir. Fosfolipaz C yolunun aktivasyonu hücre ölümüne neden olabilecek mekanizmaları aktive eder.

#### **4. Sindirim enzimlerinin hücre içinde aktivasyonu**

Tripsinin pankreas içinde aktivasyonu tam olarak açıklanamamıştır. Bu konuda 4 teori ortaya atılmıştır. Bunlar;

**1. Obstrüksiyon-hipersekrezyon teorisi.** Pankreatik duktuslardaki obstrüksiyona bağlı pankreas içinde basınç artar. Duodenal bölgede pH düşer. Duodenal asiditeye bağlı olarak CCK ve sekretin salgısı aşırı uyarılır.

**2. Safranin pankreas kanalına reflüsü veya ortak kanal teorisi.** İlk kez Opie tarafından tanımlanmış olan bu teoride safra kanalında taşa bağlı obstrüksiyon durumunda safra pankreatik kanala geri akar. Safranin geri akımına bağlı olarak bir süre sonra pankreatik kanaldaki basınç safra kanalından fazla olur ve pankreatik sıvıları da içeren safra; safra kanalına akmaya başlar. Bu teorinin safra taşına bağlı pankreatit olgularında geçerli olabileceği düşünülmektedir.

**3. Duodenum içeriğinin pankreas kanalına reflüsü teorisi.** Safra taşına bağlı pankreatiti açıklamaya dair diğer bir teoridir. Bu teoride taş oddi sfinkterini geçmiştir. Taşın sfinkteri gevşetmesi ile duodenumda aktive olmuş pankreatik enzimler bulunan içeriğin ampulla Vater'de reflüsü ile pankreatik kanala geçtiği ve pankreasda hasarlanmaya neden olduğu düşünülmektedir. Enterokinaz tarafından aktif hale geçen pankreatik enzimler pankreatite neden olabilir.

**4. Proteolitik enzimlerin intrasellüler aktivasyonu teorisi.**

#### **5. Sekrezyonun inhibisyonu**

#### **6. Vasküler cevap**

#### **7. Nöronal uyarım**

#### **8. Diğer sebepler**

Pankreatik anomaliler özellikle Pankreas Divisium; normal populasyonun %5-11'inde görülür. Dorsal ve ventral pankreas kanalları arasında birleşme olmamasından kaynaklanan konjenital bir anomalidir.

Pankreas kanalını tıkayan tümör, yabancı cisim ve parazitler akut pankreatite neden olabilir. Kabakulak, koksaki virus, herpes, HIV, sitomegalovirus, hepatit B gibi viral enfeksiyonlar, mikoplazma, lejionella, leptospira, salmonella, asperjillus, toksoplazma, kriptosporium ve askaris gibi pek çok patojen organizma akut pankreatit etkeni olabilir.

Çoğu ilaçlar pankreatit yapabilir. Akut pankreatitle kesin olarak ilişkili olduğu bilinen ilaçların alımı kesilince klinik belirtiler düzelmekte, ilaç tekrar alındığında ise akut pankreatit tablosu tekrar ortaya çıkmaktadır. Metil alkol, organik fosforlu insektisitler ve bazı tür akrep sokmaları da direkt toksik etki ile akut pankreatite neden olabilmektedir. İlaça bağlı pankreatitler yarattıkları klinik tablonun görülme sıklığı ve klinik bulguların ciddiyetine göre sınıflandırılabilirler gibi (sınıf I-IV); oluşturdukları hasar mekanizmasına göre de gruplandırılabilirler. İlaça bağlı akut pankreatit gelişiminde temelde duktal obstruksiyon (safra taşı oluşumu veya ödem gibi), asiner hücre hasarı ve transport sisteminin bozulması en sık görülen mekanizmalar olarak kabul edilmektedir.

Lipid metabolizması bozuklukları da doğrudan veya dolaylı olarak pankreatit gelişimine neden olabilirler. Serum trigliserit düzeyinin 1000 mg/dl'nin üstünde olduğu durumlarda akut pankreatit görülebilmektedir (%1-4).

Serum kalsiyum düzeyinin yüksek seyrettiği durumlarda pankreatit gelişebilmektedir. Hiperparatiroidi de seyrek olarak hiperkalsemiye bağlı akut pankreatite neden olabilir. (%0.5).

Özellikle pankreas ve safra yollarını içine alan abdominal cerrahi sonucu pankreatit oluşmaktadır. ERCP sonrası %1-7 oranında akut pankreatit gelişir. Bu komplikasyonun sıklığı verilen kontrast maddenin miktarına, yoğunluğuna ve verilmiş hızına bağlıdır. Pankreatit, kontrast maddenin pankreas kanallarında neden olduğu gerilme ve asinüslere kadar ulaşması sonucunda meydana gelir.

### **Kronik pankreatit**

Kronik pankreatit, pankreas dokusunun progresif olarak hasarlanması, parenkimal nekroz ve fibrosis gelişmesidir. Akut pankreatite neden olan pek çok faktör ve mekanizma kronik pankreatit patogeneğinde de yer alır. Genellikle akut ataklar arasında sessiz dönemler şeklinde klinik bulgu verir. Kronik alkolizm en sık sebeplerindendir. Kronik pankreatit etyolojisi; TIGOR-A ve M-ANNHEIM gibi farklı şekillerde sınıflandırılabilir (Tablo 4-5).

### **Akut ve kronik pankreatit gelişiminde genetik risk faktörleri**

Tekrarlayan akut pankreatit atakları ve kronik pankreatite yatkınlığın belirlenmesi amacıyla 1990'lı yıllarda bu hastalarda olası genetik yatkınlık ve epigenetik değişimlerin belirlenmesine yönelik çalışmalar başlamıştır. İlk olarak Whitcomb ve ark. (1996) katyonik tripsinojen (*PRSS1*) gen mutasyonunun herediter pankreatite neden olduğunu göstermişlerdir. Pek çok çalışmada akut pankreatitte asiner hücrelerdeki tripsinin erken aktivasyonunun hücreleri hasarladığı, diğer enzimlerin aktivasyonuna sebep olduğu ve olaya enflamatuar cevabın katıldığı gösterilmiştir. Katyonik tripsinojen (*PRSS1*) ve anyonik tripsinojen (*PRSS2*) pankreasta en sık bulunan formlardır. *PRSS1* daha kolay aktive olur ve tripsinojen aktivasyon peptidinin ayrılarak 8 amino asitli N terminal bölgeye sahip ve kalsiyuma kolay bağlanabilen bir bölge oluşmasını sağlar. Bu bölge pH bağımlıdır ve uygun pH yoksa N-terminal bölge yeniden kıvrılarak globuler bir yapı oluşturur. pH 7-8 düzeyleri tripsinojen aktivasyon peptidinin maksimum aktivasyon gösterdiği pH düzeyleridir. Bu durum en sık olarak diabetle

ilişkili asidozlarda özellikle de ketoasidozda görülür. Kalsiyum konsantrasyonunun artışı da tripsinojen aktivatör peptidin ayrılmasını sağlar. Bu nedenle yüksek kalsiyum konsantrasyonunun da tripsin aktivasyonu ve pankreatit gelişimiyle ilişkisi olduğu düşünülmektedir.

*Proteaz, serin (PRSS)1-PRSS2, ve claudin (CLDN)2* lokusundaki genetik varyasyonlar pankreatit gelişiminde sıklıkla karşılaşılan durumlardır. PRSS1 heterozigot varyantı otozomal dominant herediter pankreatite neden olur ve bu hastalarda tripsinin erken aktivasyonu, degradasyon ve inhibisyonda azalmayla beraber bazal tripsin düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Bunun yanı sıra daha nadir görülen *PRSS1, SPINK1, kistik fibrosis transmembran akım düzenleyicisi (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, ATP-binding cassette subfamily C, member 7; CFTR), kimotripsin (CTR)C* ve kalsiyum duyarlı reseptör (*calcium-sensing receptor, CASR*), kimotripsin C (caldecrin, CTRC) gibi varyantlar da gösterilmiştir. Pankreatik kanalların en önemli fonksiyonu  $\text{HCO}_3^-$ 'den zengin sekresyon yapmaktır. Kanalda  $\text{Cl}^-$  ve  $\text{HCO}_3^-$ transportunu sağlayan en önemli anyonik kanal *CFTR* dir. Akut pankreatit riski duktal sorunlardan daha çok duktuslar içinde bulunan zimogenlerle ilişkilidir. Duktal hücreler luminal yüzeyde tripsin aktivitesini kontrol eden proteazla aktive olan reseptörler (PAR1, PAR2) gibi çok sayıda sensöre sahiptirler. Purinerjik reseptörler (P2Y2, P2X4) ise ortamdaki adenosin ve kalsiyum konsantrasyonuna duyarlıdır. Başta *CFTR* olmak üzere bu reseptörlerdeki değişimler duktal fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir.

Herediter pankreatit fenotiplerinde akut pankreatite yatkınlığın artmasının yanı sıra hastaların yaklaşık yarısında kronik pankreatitin sekonder özellikleri de (pankreatik fibrosis, kronik ağrı, malabsorpsiyon sendromları ve diabetes mellitus -tip 3c) gözlenebilir. Aynı zamanda bu hastalarda pankreatik karsinom gelişme riski de yüksek olup daha kötü prognozludur.

*SPINK1* geni Kazel-tip 1 serin proteaz inhibitörü kodlar ve otozomal resesif pankreatite neden olur. *SPINK1* tripsin inhibitör fonksiyonu nedeniyle akut enflamasyon sürecinde pankreasın korunması azalır, özellikle kronik pankreatit sürecinde akut pankreatit gelişimi tablosuna eşlik eder.

CEL. Karboksil ester lipazı kodlayan gen varyantı varlığında MODY tip diabet, pankreatik lipomatosis ve ekzokrin disfonksiyonu gözlenebilir.

*UBR1* gen bozukluğu sonucu ortaya çıkan Johanson-Blizzard sendromu konjenital ekzokrin pankreas enflamasyonu ve yetmezliği ve eşlik eden çoklu malformasyonlarla gözlenir.

*CASR* gibi kalsiyum sensör reseptörlerini kodlayan genlerin bozuklukları paratiroid bezini de etkileyen kalsiyum sendromlarına neden olabilir. *CASR* varyantlarının *CFTR* patojenik varyantları ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir.

*CLDN2* geni; proksimal pankreatik kanalda su ve sodyum transportunda rol oynamaktadır ve hücreler arası bir adhezyon proteini olan claudin-2'yi kodlamaktadır. *CFTR* fonksiyonlarının düzenlenmesinde iyon değişimindeki rolü nedeniyle önemlidir. Ayrıca *CLDN2* gen ekspresyonunun pankreatik enflamasyonda arttığı gösterilmiştir.

Bunun yanı sıra otosomal resesif nadir bir hastalık olan Shwachman-Diamond sendromu, mitokondrial DNA delesyonu ile seyreden ve oksidatif fosforilasyonda defekt sorunu olan Pearson pankreas sendromu gibi genetik hastalıklar da ekzokrin pankreas bozukluğu ve eşlik eden diğer sistemik bulgularla ortaya çıkabilmektedir.

## MALABSORBSİYON FİZYOPATOLOJİSİNDE PANKREAS:

Bir veya birden çok besin maddesinin sindiriminin ve absorpsiyonunun bozulmasına “malabsorbsiyon” denir.

Gıdaların normal sindirim emilimi birbirini izleyen 3 evrede gerçekleşir.

### I - İnteraluminal evre:

Yağ ve proteinler barsak lümeninde pankreatik enzimler etkisi ile hidrolize edilir ve yağlar , safra tuzları tarafından solube hale getirilir.

### II- İntestinal evre :

A- Karbonhidratlar, fırçamsı kenar disakkaridazları tarafından hidrolizi sonucu, monosakkaritlere parçalanır.

B- Monosakkaritler, ve yağ asitleri, monogliseritler, küçük peptidler (di ve tri peptid) ve aminoasitlerin epitel hücrelerine transportu gerçekleşir.

C- Epitel hücrelerinde, yağ asitleri ve monogliseritlerden, trigliseritler sentez edilir . Trigliserit; kolesterol, ester kolesterol, fosfolipit ve b-protein ile birleşerek şilomikron sentezi olur.

### III- Lenfatik transport evresi

Bu evrede, emilim ve sindirim ürünlerinin, epitel hücrelerinden metabolize edilmek veya depolanmak üzere diğer organlara taşınması.

Bu evrelerin herhangi birinde olan bozukluk, MALABSORBSİYONUN ortaya çıkmasına neden olur.

Pankreasa bağlı sindirim bozuklukları ve malabsorbsiyon durumlarında özellikle intraluminal evrede HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> sekresyon yetersizliklerine bağlı pankreatik enzimlerin aktivasyonunda yetersizlik (kronik pankreatit, kistik fibrosis, pankreatik malignansiler), aşırı asit sekresyonuna bağlı pankreatik enzim inaktivasyonda artış olması (Zollinger Ellison Sendromu gibi) protein ve yağların sindirimini bozabilmektedir. Ayrıca postgastrektomi gibi nedenlerle besinlerin intestinal lümene hızlı transportu da malabsorbsiyon sendromlarına neden olur.

Bilier obstruksiyon, safranin entero hepatik sirkulasyonunun bozulması, ileal rezeksiyonlar, kolestatik karaciğer hastalıklarında kolesistokinin ve diğer gastroenterol hormon sekresyonlarında bozulmaya neden olması ile intraluminal sindirim bozularak malabsorsiyona neden olur.

Pankreatik sekresyonda Na, K, Cl, Mg, Ca iyonları ve tuzları ile sodyum bikarbonat (NaHCO<sub>3</sub>) bulunur. Ca<sup>++</sup> iyonu enzimlerin stabilitesini sağlar, Cl- iyonu amilazı aktive etmektedir.

Sodyum Bikarbonat; pankreas salgısının alkalen reaksiyonu sağlayarak, mideden duodenuma geçen HCl nötralize edilir. Böylece salgılanan pankreas enzimlerinin aktivitesi mümkün olur. Pankreas salgısındaki su ve inorganik maddeler kanalikül ve birleştirici kanalları çevreleyen hücreler tarafından sekrete edilir.

Pankreas sıvısında bulunan alfa-amilaz; nişastayı ve glikojeni, maltoza kadar parçalar. Alfa-amilaz aktif olarak sekrete edilir. Tükürük amilazından farkı, pişmemiş nişastaya da etkili olmasıdır. Hafif asit, alkalen ve nötral ortamda etkidir. Optimal pH 6,5 -7,2 dir. Mukoproteinlerle birleşmesi pankreatik amilazın aktivitesini azaltır. Sodyum klorür ve özellikle klor iyonu bu birleşmeyi önleyerek aktivitesini artırır.

Nötral yağlar; yağ asitleri ve gliserolden oluşur. Duodenomda, nötral yağlardan yağ asitleri ve monogliseritlerin oluşması için pankreatik lipaz ve kolipaza gereksinim vardır. Bu nedenle pankreas enzim yetersizliğinde; yağların digesyonu ( sindirimi ) bozulur . Yağlar absorbe olabilecek hale dönüşmediğinden sonuç olarak absorbsiyonuda gerçekleşmez ve yağ malabsorsiyonu olur. Pankreas enzimlerinin yeterli miktarda duodenuma geçmediği durumlarda, meydana gelen tabloya “pankreatik maldigesyon” denir.

Pankreas dış sekresyonunun %10 u normal digesyon için yeterli olduğu bilinir. Pankreas dış sekresyonunun %10 unun altına düşmesi MALDİGESYONA neden olmaktadır. Çeşitli nedenlerle yağ digesyonun bozulması sonucu, feçesle atılan yağ miktarı artar. Yağlı diyare veya STEATORE’ ye yol açar.

Yağ absorbsiyonu bozulması yağda eriyen vitaminler olan vitamin A, D, E, K ‘ nin yetersizliğine yol açar. K vitamini eksikliği, erken bulgu vererek peteşi, purpura ekimozlara sebep olur.

Vitamin B<sub>12</sub> nin absorbsiyonunda pankreatik proteazlarında rolü vardır. Pankreatik proteazlar, vitamin B<sub>12</sub> nin R proteininden ayrılmasını sağlayarak , intrensek faktör ( IF ) ile birleşmesine katkı sağlarlar. Pankreatik yetmezlikte; vitamin B<sub>12</sub>, R proteininden ayrılamaz ve IF ile birleşerek Vit B<sub>12</sub> absorbsiyonu gerçekleşmez. Vit B<sub>12</sub> malabsorsiyonu olur.

**MALABSORBSİYON’A NEDEN OLAN HASTALIKLARIN FİZYOPATOLOJİK SINIFLANDIRILMASI:**

## I- İNTRALUMİNAL NEDENLER :

### A- YETERSİZ SİNDİRİM ( MALDİGESYON ):

1-Pankreas Dış Salgısı Yetersizliği

(Kronik Pankreatit , Pankreas CA, Pankreas Kisti , kolelithiasis)

2-Gastrik Rezeksiyon ( Cerrahi ) veya Gastroenterostomi

3-Asit Hipersekresyonu(Zollingen-EllisonSendrom:Gastrinoma)

### B- SAFRA TUZU METABOLİZMASI DEĞİŞMELERİ:

1 - Safra yolları obstrüksiyonu

2 - Hepatobiliyer Hastalık

3 - Barsakta bakterilerin aşırı çoğalması

4 - İleal rezeksiyon ve hastalıklar

## II- BARSAK MUKOZA TRANSPORT'UNUN ANORMALLİKLERİ:

### A- GENEL DEFEKTLER

1- Non -Tropikal Sprue ( Çöliak Hastalığı: İdiopatik Steatore )

2- Tropikal Sprue

3- Crohn Hastalığı

4- İntestinal rezeksiyon veya jejunoileal bypass

5- Non - granülomatoz ileo - jejunitis

6- Radyasyon enteriti

7- Whipple Hastalığı

8- İlaçlara bağlı ( Colchicine, Neomycine )

9- Paraziter Hastalıklar ( Giardia Lamblia, Diphyllotrium Latum, Strongyloides Stercoralis)

10- Eozinofilik Enteritis

## B- SELEKTİF DEFEKTLER:

- 1- Abetalipoproteinemi
- 2- Disakaridaz Yetmezliği
- 3- Hartnup Hastalığı
- 4- Sistinüri
- 5- Vitamin B<sub>12</sub> Malabsorbsiyonu
- 6- Folat Malabsorbsiyonu

## III-LENFATİK TRANSPORT ANORMALLİKLERİ:

- 1- Primer İntestinal Lenfanjektazi
- 2- İntestinal Lenfoma
- 3- İntestinal Tüberküloz
- 4- Konjestif Kalb Yetmezliği
- 5- Konstriktif Perikardit
- 6- Crohn Hastalığı
- 7- Whipple Hastalığı

## IV - AÇIKLANAMAYAN NEDENLER:

- 1 - Karsinoid Sendrom
- 2 - Diabetes Mellitus
- 3 - Adrenal Yetmezliği
- 4 - Hiper ve Hipotiroidizm
- 5 - Hipogamaglobulinemi
- 6 - Amiloidoz
- 7 - AIDS



**TABLO 1: PANKREAS SALGISININ BİLEŞİMİ :****pH:** 8-8.5**Miktarı :** ~ 1500 ml/gün**Densite :** 1010-1018**Sekresyon hızı:**

0.2-0.3 ml/dk (dinlenim halinde)

3.5-4 ml/dk (yemek sonrası)

**Katyonlar:** Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>**Anyonlar:** HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>-</sup>, HPO<sub>4</sub><sup>-</sup>, albumin ve globulin**TABLO 2: BAŞLICA PANKREATİK ENZİMLER:**

**A-Proteolitik enzimler**

1. Tripsinojen
2. Kimotripsinojen
3. Proelastaz
4. Prokarboksipeptidaz A ve B

**B-Lipolitik enzimler**

1. Lipaz
2. Fosfolipaz A2
3. Karboksiesterlipaz
4. Kolipaz
5. Pankreatik Kolesterol Ester Hidrolaz

**C-Amilolitik enzimler**

1. Amilaz

**D-Nükleazlar**

1. RNaz
2. DNaz

**E-Diğerleri;** Glikoproteinler, tripsin inhibitörü, kallikrein, lizozomal enzimler, immünoglobülinler vb.

### **TABLO 3: PANKREAS İÇİNDEKİ ENZİMLERİN OTO-AKTİVASYONUNU ENGELLEYEN MEKANİZMALAR**

- Pankreas enzimleri inaktif şekilde tutulur
- Enzimler ayrı organeller içinde tutulur
- Tripsin inhibitörleri: Tripsin aktivitesini yaklaşık % 20 inhibe eden Kazal tip 1 (SPINK1), ve diğer moleküller bulunur
- Aktive olmuş tripsin; mezotripsin ve enzim Y aktivitesi sayesinde deaktive olur
- Duktal epiteldeki sensörler

### **TABLO 4. TIGAR-O KRONİK PANKREATİTİN ETYOPATOLOJİK RİSK FAKTORLERİNE GÖRE SINIFLANDIRILMASI**

#### **1-Toksik metabolik nedenler**

Alkol

Sigara

Hiperkalsemi

Hiperlipidemi

Kronik böbrek yetmezliği

#### **2-Idiopatik nedenler**

Tropik

Bilinmeyen sebepler, genellikle genetik etkenler

#### **3-Genetik nedenler**

Otozomal dominant

Katyonik tripsinojen

Otosomal resesif/modifiye edici genler

CFTR mutasyonları

SPINK1 mutasyonları

Alpha-1-antitripsin eksikliği

#### **4- Otoimmün nedenler**

Izole otoimmün kronik pankreatit

Alttaki hastalıklarla kombine:

Primer sklerozan kolanjit

Sjögren's sendrom

Primer bilier bozukluklar

Tip 1 diabetes mellitus

### **5-Rekurran ve ciddi akut pankreatit**

Postnekrotik (ciddi akut pankreatit)

Vasküler hastalıklar/iskemi

Radyasyon sonrası

### **6-Obstruktif nedenler**

Pankreas divisum

Oddi sfinkter disfonksiyonu

Duktal obstruksiyon (tümör, post-travmatik-taş vb )

### **TABLO 5: M-ANNHEIM ETYOLOJİK SINIFLANDIRMASI:**

- Alkol
- Nikotin
- Nutrisyonel
- Herediter
- Efferent duktus
- İmmunolojik
- Bilinmeyen (Miscellaneous)

### **KAYNAKLAR:**

- 1) Aoun E, Muddana V, Papachristou GI, Whitcomb DC. SPINK1 N34S is strongly associated with recurrent acute pancreatitis but is not a risk factor for the first or sentinel acute pancreatitis event. Am J Gastroenterol. 2010;105(2):446-51.
- 2) Apte MV, Pirola RC, Wilson JS Mechanisms of alcoholic pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25 (12):1816-26.

- 3) Bai HX, Giefer M, Patel M, Orabi AI, Husain SZ. The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(8):656-61
- 4) Braganza JM, Dormandy TL. Micronutrient therapy for chronic pancreatitis: rationale and impact. *JOP.* 2010;11(2):99-112.
- 5) Brock C, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(42):7231-40.
- 6) Cecil Textbook of Medicine, Goldman and Ausiello, 22nd Edition, 2004
- 7) Chandra R, Liddle RA. Modulation of pancreatic exocrine and endocrine secretion. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(5):517-22.
- 8) Chandra R, Liddle RA. Neural and hormonal regulation of pancreatic secretion. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25(5):441-6
- 9) Chandra R, Liddle RA. Recent advances in pancreatic endocrine and exocrine secretion. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011;27(5):439-43.
- 10) De Waele JJ. Acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(2):189-95.
- 11) Escobar J, Pereda J, Arduini A, Sandoval J, Sabater L, Aparisi L, Vento M, López-Rodas G, Sastre J. Role of redox signaling, protein phosphatases and histone acetylation in the inflammatory cascade in acute pancreatitis. Therapeutic implications. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2010;9(2):97-108.
- 12) Gastroenteroloji, Editör: H. Teletar, H. Şimşek, Cilt 1, Bölüm 7 Malabsorbsiyon ,Cilt 2 Bölüm 102 , Pankreas Fizyolojisi, Hekimler Yayın Birliği,1993
- 13) Golstein PE, Askenasi R, Cremer M. Abdominal pain. In: *Gastroenterology and hepatology.* Eds: Cremer M, Krejs G, Ramadori G, Madson JR. McGraw Hill, London , 1999, pp: 351-47.
- 14) Gukovsky I, Pandol SJ, Gukovskaya AS. Organellar dysfunction in the pathogenesis of pancreatitis. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(10):2699-710.
- 15) Gukovsky I, Pandol SJ, Mareninova OA, Shalbueva N, Jia W, Gukovskaya AS. Impaired autophagy and organellar dysfunction in pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27 Suppl 2:27-32
- 16) Haldorsen IS, Ræder H, Vesterhus M, Molven A, Njølstad PR. The role of pancreatic imaging in monogenic diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(3):148-59
- 17) Harrison's Principles of Internal Medicine, 18 th Edition, 2011.
- 18) Hung WY, Abreu Lanfranco O. Contemporary review of drug-induced pancreatitis: A different perspective. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(4):405-15.
- 19) Ji B, Gaiser S, Chen X, Ernst SA, Logsdon CD. Intracellular trypsin induces pancreatic acinar cell death but not NF-kappaB activation. *J Biol Chem.* 2009 ; 284(26):17488-98.
- 20) Ji B, Logsdon CD. Digesting new information about the role of trypsin in pancreatitis. *Gastroenterology.* 2011;141(6):1972-5.
- 21) Kaneko K, Ono Y, Tainaka T, Sumida W, Ando H. Acidic and basic solutions dissolve protein plugs made of lithostathine complicating choledochal cyst/pancreaticobiliary maljunction. *Dig Dis Sci.* 2009;54(7):1475-80.
- 22) Kapica M, Puzio I, Kato I, Kuwahara A, Zabielski R. Role of feed-regulating peptides on pancreatic exocrine secretion. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59 Suppl 2:145-59.

- 23) Klinik Bilimlere Giriş 5, A.Özden, Maldigesyon ve Malabsorbsiyon . Antıp A.Ş Yayını,2000. s:113-128
- 24) Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji, MN Medikal ve Nobel Kitapevi. Ed: Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. 2007 s: 143-200;
- 25) LaRusch J, Solomon S, Whitcomb DC. Pancreatitis Overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. 2014 Mar 13.
- 26) LaRusch J, Whitcomb DC. Genetics of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011;27(5):467-74.
- 27) Matej R, Housa D, Olejár T. Acute pancreatitis: proteinase-activated receptor-2 as Dr. Jekyll and Mr. Hyde. *Physiol Res.* 2006;55(5):467-74
- 28) Mounzer R, Whitcomb DC. Genetics of acute and chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(5):544-51.
- 29) Mussa BM, Verberne AJ. The dorsal motor nucleus of the vagus and regulation of pancreatic secretory function. *Exp Physiol.* 2013;98(1):25-37.
- 30) Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2795-800
- 31) Pandol SJ, Raraty M. Pathobiology of alcoholic pancreatitis. *Pancreatology.* 2007;7(2-3):105-14.
- 32) Pandol SJ. The Exocrine Pancreas. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. Water and Ion Secretion from the Pancreatic Ductal System. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54130/>
- 33) Pathophysiology of Disease S.J.McPhee, V.R.Lingappa, W.F.Ganong Lange Medical Book, 2003,pp 420-443
- 34) Pezzilli R, Zerbi A, Di Carlo V, Bassi C, Delle Fave GF; Working Group of the Italian Association for the Study of the Pancreas on Acute Pancreatitis. Practical guidelines for acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2010;10(5):523-35.
- 35) Pidasheva S, D'Souza-Li L, Canaff L, Cole DE, Hendy GN. CASRdb: calcium-sensing receptor locus-specific database for mutations causing familial (benign) hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mutat.* 2004;24(2):107-11.
- 36) Raraty MG, Murphy JA, Mcloughlin E, Smith D, Criddle D, Sutton R. Mechanisms of acinar cell injury in acute pancreatitis. *Scand J Surg.* 2005;94(2):89-96.
- 37) Ravi Kanth V, Nageshwar Reddy D. Genetics of acute and chronic pancreatitis: An update. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(4):427-37.
- 38) Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(5):523-30.
- 39) Singer MV, Niebergall-Roth E. Secretion from acinar cells of the exocrine pancreas: role of enteropancreatic reflexes and cholecystokinin. *Cell Biol Int.* 2009;33(1):1-9.
- 40) 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(11):2256-70.

- 41) Updates in Surgery: Surgical Treatment of Pancreatic Diseases Walter Siquini 2008, Springer
- 42) Vonlaufen A, Wilson JS, Apte MV. Molecular mechanisms of pancreatitis: current opinion. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(9):1339-48.
- 43) Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK Jr, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet.* 1996;14(2):141-5.