

kistler ultrasonografide anekoik olup genellikle unilokulerdirler. Boyutları mikroskobikten 5 cm'ye kadar değişir (18). Genellikle asemptomatik olup sıklıkla görüntüleme tesadüfen tanı alırlar. Büyük kistler çevresindeki dokuya bası yaparak abdominal distansiyon, kusma, biliyer obstrüksiyon veya akut pankreatite neden olabilir. Tekli pankreatik kistler sıklıkla pankreas parankimi içerisinde yerleşen ve pankreas kanalı ile ilişkisi olan enterik duplikasyonlardır. Çoğul pankreatik kistler Von Hippel-Lindau Sendromu, Ivemark sendromu II ve polikistik böbrek hastalığı gibi sistemik hastalıklar veya bazı anomalilerle birlikte olabilir. Pankreas başındaki kistler endoskopik veya cerrahi olarak drene edilebilirler. Cerrahi tedavi mümkünse total eksizyon yapılmalıdır (6).

Pankreatobiliyer Bileşke Anomalileri

Duktuslar arasında septum yokluğuna bağlı olarak meydana gelen ana safra kanalının konjenital malformasyonudur. Duodenum duvarı dışında birleşim anormal olduğundan Oddi sfinkter kaybına sebep olur (6). Pankreas kanalında safra kanalına kıyasla daha yüksek basınç olduğundan ekzokrin sistem salgılarının biliyer sistem içine reflü olması nadiren meydana gelir (19). Ana safra kanalı ≥ 5 mm ise amilaz yüksek görülmektedir. Biliyer safra reflüsü akut pankreatit riskini artırmaktadır. Üç tipi vardır: 1) pb tip: Pankreatik kanal safra kanalı içerisine açılmaktadır, 2) bp tip: Safra kanalı pankreatik kanal içerisine yerleşmektedir, 3) y tipi: Ana ortak kanal 15 mm'den uzundur. Pb ve bp en sık görülen tiplerdir. Tekrarlayan pankreatitli çocukların %15'inde pankreatobiliyer bileşke anomalileri görülmektedir. Ayrıca koledok kistleri pankreatobiliyer bileşke anomalileri ile ilişkilidir. Genellikle kolanjiografi (ERCP, intraoperatif kolanjiografi, perkutanöz kolanjiografi), MRCP veya helikal BT taraması ile tanı almaktadır. Tanıda altın standart geleneksel kolanjiografidir. Pankreatobiliyer bileşke anomalileri olan hastalarda biliyer traktus malignite riski bulunmaktadır. Bu nedenle hastaların kolesistektomi, safra kanal rezeksiyonu ve hepatikojejunostomi yapılması önerilmektedir (6).

5.2. PANKREAS FİZYOLOJİSİ VE FONKSİYONLARI

Bilge Şahin Akkelle, Engin Tutar

Pankreas sindirim için gerekli sıvı, elektrolit ve enzimlerin salgılanmasından sorumlu ekzokrin ve glukoz homeostazı başta olmak üzere enerji metabolizması üzerine etki eden hormonların salgınmasından sorumlu endokrin görevleri olan bir karma glandüler organdır. Pankreasın %85'i ekzokrin, %2'si endokrin hücrelerden oluşur.

EKZOKRİN PANKREAS

Ekzokrin pankreas tubulo-asiner karakterde bir salgı bezidir. Asinüs ve duktuslardan oluşur, asinüs ekzokrin pankreas işlevsel birimidir (Şekil 1). Asinüs yapısında bulunan asiner hücrelerden sindirim enzimleri, sentroasiner hücrelerden ise sıvı ve elektrolitler salgılanır. Asiner hücreler, apikal kısmında bulunan zimojen granüller ile ayırt edilirler. Zimojen granüller, proenzim veya zimojen olarak adlandırılan inaktif enzimlerin depolandığı sekretuar organellerdir. Hücrelerin bazal kısmında ise hücre çekirdeği ve endoplazmik retikulum yerleşiktir (1). Endoplazmik retikulum enzimlerin sentezlenmesi esnasında gerçekleşen protein translayonundan sorum-

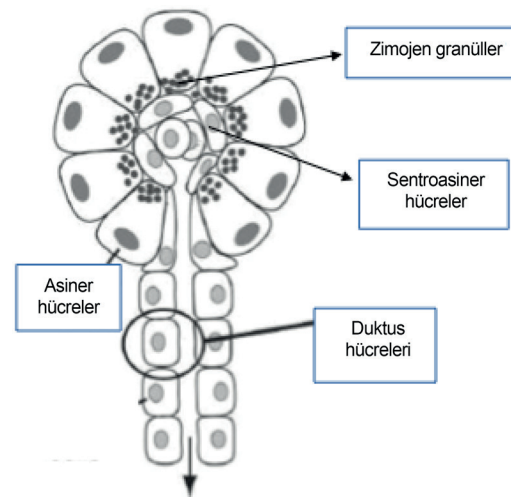
ludur. Ayrıca duktus lümenine enzimlerin salgılanmasında rol alan kalsiyumun (Ca) depolandığı organeldir. Golgi organeline ise glukozilasyon işlemi gerçekleşir. Pankreatik salgılar asinüsü interkalar duktuslar aracılığı ile terk ederler. Küçük bir boşluk olarak asinüs içinde başlayan interkalar duktusların intraasiner kısmı, tek katlı, skuamöz epitel hücreleri olan sentroasiner hücrelerle kaplıdır. Ekzokrin pankreas duktal sisteminin başlangıcını oluşturan sentroasiner hücreler, interkalar kanalların asinüs dışı kısmının çeperini döşeyen duktal hücrelerle devam eder. Salgıların taşınmasında görev alan duktus yapıları az miktarda sıvı ve elektrolit sekresyonu da yapar. İnterkalar duktuslar kolumnar epitelle döşeli intralobuler duktuslara drene olurlar. İnterlobuler duktuslar birleşerek interlobular duktusları oluştururlar ve çok katlı, kolumnar epitelle döşeli ana pankreatik kanala açılırlar (1,2,3).

Ekzokrin pankreastan günlük 1500-2000 mL, seröz, izotonik, alkali karakterde (pH=8,0-8,3) sıvı salgılanır. Pankreas salgısında başlıca sodyum (Na), potasyum (K), Ca ve magnezyum (Mg) kanyonları ile klor (Cl) ve bikarbonat (HCO_3^-) anyonları bulunur. İçeriğinde yüksek konsantrasyonda HCO_3^- bulunan pankreatik sıvı, mideden duodenuma geçen asit özellikteki kimusun nötralize edilmesini ve pankreatik enzimlerin aktivitesi için en uygun ortamı sağlar. Bikarbonat oluşumunda asinüslerdeki karbonik anhidraz enzimi rol alır. Ayrıca duktus hücrelerinin bazolateral yüzlerinde bulunan Na/HCO_3^- kotransporter hücre içine HCO_3^- alımında rol oynar. HCO_3^- 'in duktus lümenine salınmasından temel olarak Cl/HCO_3^- antiporter kanalı sorumludur (1,2,4). Duktus hücrelerinin apikal membranında yüksek Cl konsantrasyonunun sağlanmasında cAMP ve Ca bağımlı Cl kanalı olan kistik fibroz transmembran regülatör (CFTR) proteini etkilidir.

Pankreas salgısında bulunan enzimler ise besinlerin sindirimini kolaylaştırır ve emilime hazır hale getirir.

Ekzokrin pankreas enzimleri ve fonksiyonları

Ekzokrin pankreas salgısında bulunan amilolitik, lipolitik ve proteolitik enzimler karbonhidrat, yağ ve protein sindiriminden sorumludur. Nükleazlar (RNAaz, DNAaz), glikoproteinler, tripsin inhibitörü, kallikrein, lizozomal enzimler, immünoglobülinler salgı içeriğinde bulunan diğer protein yapısındaki maddelerdir (5,6). Enzimlerin pankreas salgısı



Şekil 1. Asinüs yapısı

içindeki görece yoğunluğu, alınan gıdanın içeriği tarafından etkilenmektedir.

Amilolitik enzimler: Karbonhidratların sindiriminde rol alan temel amilolitik enzim amilazdır. Aktif formda salgılanır ve karbonhidratları disakkaritlere ve trisakkaritlere parçalar.

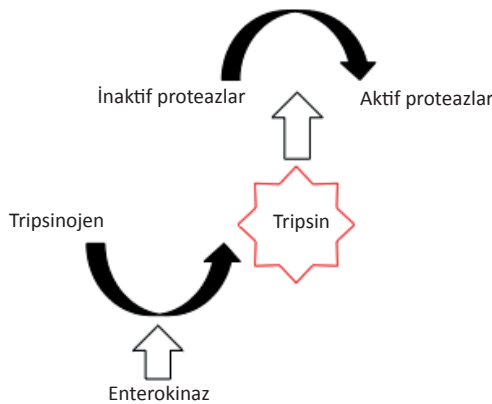
Lipolitik enzimler: Lipaz, fosfolipaz A2, karboks ester lipaz, pankreatik kolesterol ester hidrolaz pankreas sıvısındaki lipolitik enzimleri oluşturur. En sık bulunan lipolitik enzim olan lipaz enzimi etkinleşmek için pankreas salgısında bulunan bir koenzim olan kolipaza ihtiyaç duyar. Lipolitik enzimler nötral yağların yağ asitleri ve monogliseritlere hidrolizini gerçekleştirir.

Proteolitik enzimler: Polipeptitlerin oligopeptitler, dipeptitler ve aminoasitlere parçalanmasından sorumludurlar. Proteazlar tripsinojen, kimotripsinojen, proelastaz, prokarboksipeptidaz A ve B'den oluşur. Ekzokrin pankreas salgısında en yüksek oranda bulunan proteaz olan tripsinojen pankreas salgısı protein içeriğinin %19'unu oluşturur. Tripsinojenin katyonik (PRSS1), anyonik (PRSS2) ve mezotripsinojen (PRSS3) olmak üzere 3 alt tipi vardır. Proteazlar, inaktif formda enzim öncülleri (proenzim) şeklinde salgılanırlar. Asiner hücrelerde sentezlenen ve zimogen granüllerde depolanan enzim öncülleri, uyarı sonrası hücrelerden salgılanır ve duodenumun alkali ortamında aktifleşirler. Duodenumdan salgılanan enterokinaz enzimi etkisi ile tripsinojen aktif formu olan tripsine dönüşür. Diğer pankreatik inaktif proteazların duodenumda aktivasyonu da tripsin tarafından sağlanır (Şekil 2).

Proteolitik enzimlerin inaktif şekilde salgılanmaları, zimogen granüller içinde depolanmaları, granüllerin endositoz ve ekzositozunun regülasyonu, enzimlerin pankreas dokusuna ve rebilecekleri hasarı önleyen mekanizmalardır. Pankreatik salgı içeriğinde bulunan ve enzimlerle birlikte salgılanan tripsin inhibitörü, tripsinojenin ve diğer inaktif proteolitik enzimlerin aktivasyonunu engelleyen ve pankreas dokusunun korunmasında kritik önem taşıyan bir diğer koruyucu faktördür (1,7). Endojen tripsin inhibitörü, diğer adıyla SPINK1, tripsinin anormal aktivasyonunun engellenmesinde rol oynar (8).

Pankreasın ekzokrin salgısı, nöronal ve humoral mekanizmalarla kontrol edilir (9-12).

1. Nöronal kontrol: Pankreas sekresyonunun parasempatik kontrolü vagal sinir tarafından sağlanır. Vagal sinir direk etki ile pankreas salgısını uyarır. Aynı zamanda mideden



Şekil 2. Proteazların aktivasyonu

asit salınımı yoluyla indirekt olarak da ekzokrin pankreas salgısı üzerine etki eder.

2. Humoral kontrol: Duodenum ve proksimal ince bağırsaktaki enteroendokrin hücrelerden kan dolaşımına salgılanan sekretin ve kolesistokinin, ekzokrin pankreas salgısının hormonal kontrolünden sorumludur. Bu intestinal hormonlar pankreatik sekresyonların primer düzenleyicisidir. Sekretin asidik mide içeriğinin duodenuma geçişi sonucu 'S' hücrelerinden salgılanır. Sekretin pankreastan HCO₃ salınımını güçlü, enzim salınımını ise zayıf şekilde uyarır, gastrik asit sekresyonunu ise baskılar. Duodenum lümenindeki peptid, aminoasit ve yağ asitlerinin uyarısı ile 'I' hücrelerinden salınan kolesistokinin, safra kesesinin kasılmasını ve pankreatik enzimlerden zengin pankreas sıvısının salgılanmasını uyarır, gastrik boşalmayı ise inhibe eder (13). Bu iki hormon dışında gastrin releasing peptid (GRP), substance P ve vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP) gibi bazı hormonlar da pankreatik ekzokrin salgının humoral kontrolünde az da olsa etki gösterirler. Pankreatik ekzokrin salgı somatostatin, glukagon, pankreatik polipeptid tarafından inhibe edilir (Tablo 1).

Pankreas ekzokrin salgısının miktarı ve içeriği açlıkta ve yemeğe cevap olarak farklılık gösterir. Açlıkta bazal salgı düzeyi çok düşük olup HCO₃ salgısı %2, enzim salgısı ise %15 düzeyindedir. Yemeğe cevap olarak ise pankreas ekzokrin salgısı sefalik, gastrik ve intestinal faz olmak üzere üç fazda gerçekleşir. Sekretin ve kolesistokinin hormonlarının etkisi ile gerçekleşen intestinal faz en önemli fazdır (12).

ENDOKRİN PANKREAS

Pankreas içerisinde dağınık halde bulunan 0,7-1 milyon küçük endokrin bezden oluşmaktadır. Bu endokrin bezler "Langerhans adacıkları" olarak adlandırılır ve pankreas hacminin ancak %2 kadarını oluştururlar. Langerhans adacıkları, endokrin hücrelerden oluşan yuvarlak kümelerdir, pankreasın daha çok kuyruk kısmında yer alırlar ve parankimin geri kalan kısmından ince, retikülün liflerden oluşan bir kılıf ile ayrıştırılırlar.

Langerhans adacıklarında farklı salgı özelliklerine sahip 4 ana hücre tipi bulunmaktadır (12).

1. A (α) hücreleri: Glukagon salgırlar ve toplam hücrelerin yaklaşık %15'ini oluştururlar. A hücreleri en sıklıkla Langerhans adacığının periferinde lokalizedirler.
2. B (β) hücreleri: Sıklıkla adacığın merkezinde lokalizedirler ve adacık hücrelerinin %60 kadarını oluştururlar. Başlıca insulin, proinsulin ve C peptid salgırlar.
3. D hücreleri: Adacık hücrelerinin %10'unu oluşturur ve somatostatin salgırlar. Adacık içinde diffüz olarak dağılmışlardır ancak daha çok adacığın periferinde yer alırlar.
4. PP (pankreatik polipeptid) hücreleri: Pankreatik polipeptid salgırlar ve adacığın %5'inden daha azını oluştururlar. Daha çok pankreasın baş kısmında lokalizedirler.

Bunun dışında endokrin pankreasta VIP, serotonin, ghrelin gibi hormonların salgılanmasından sorumlu daha az sayıda farklı hücreler de vardır.

Endokrin pankreas salgısı pankreatik kanala değil dolaşıma salgılanır ve sistemik etki oluşturur. Ayrıca endokrin pankreas salgısının parakrin etki denilen ekzokrin salgıyı kontrol etme özelliği de bulunur.

Tablo 1. Pankreatik sekresyonu düzenleyen faktörler.

Uyarıcı faktörler	İnhibe edici faktörler
Kolesistokinin	Somatostatin
Sekretin	Pankreatik Polipeptit
Vazoaktif İntestinal Peptit (VIP)	Peptit YY
Gastrin Releasing Peptit (GRP)	Nöropeptit Y
İnsülin	Calcitonin Gene Related Peptit (CGRP)
Gastrin	Glukagon
Nitrik Oksit	Serotonin
Serotonin	Enkefalinler
Substance P	Leptin
Pankreatik Fosfolipaz A2	Ghrelin
Natriüretik Peptit	
Melatonin	
Adenozin	

Endokrin pankreas hormonları ve fonksiyonları

İnsülin: Pre-prohormon şeklinde sentezlenir, önce prohormona sonra yapısındaki C-peptidin ayrılmasıyla aktif haline dönüşerek salgılanır. Kan şekeri regülasyonundan sorumlu başlıca iki hormondan biridir. İnsülin salgısının en temel uyarıcıyı kandaki artmış glukoz seviyesidir ve kan glukoz düzeyini azaltıcı yönde etki eder. Karbonhidrat kullanımını ve protein sentezini artırıcı etki gösterir, adipoz dokuda ise lipogenezi uyarır.

İnsülinin etki mekanizmaları;

- İnsülin bağımlı dokularda GLUT4 kanalları aracılığı ile glukoz alımını uyarır
- Hücre içi glikolizi aktive ederek glukoz kullanımını uyarır
- Glikojen şeklinde glukozun depolanmasını uyarır, glikojenolizi baskılar
- VLDL'den gliserol ve yağ asitlerinin serbestleşmesini uyarır, bu yolla yağ asitleri ve monogliseritler yağ dokusu içine girerek trigliserit halinde depolanırlar.
- Kas dokusunda lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini inhibe ederek gliserol ve yağ asitlerinin kullanımını önler
- İskelet kası hücreleri ve hepatositlerde protein sentezini uyarır
- Lipit oksidasyonunu ve protein katabolizmasını baskılar.

Glukagon: İnsülinin tersine, kan glukoz düzeyini artırıcı yönde etki gösterir, protein ve lipid yıkımını artırır.

Glukagonun etki mekanizmaları;

- Glikoneogenesis yoluyla glukoz sentezini artırır
- Glikojenoliz ile depolanmış glukozun salınmasını uyarır
- Yağ dokusundan yağ mobilizasyonunu uyarır
- Lipit oksidasyonunu uyarır
- Proteolizi uyarır
- Açlık esnasında kas dokusundaki LPL aktivitesini uyarır.

Somatostatin: İnhibe edici bir hormondur. İnsülin, glukagon ve büyüme hormonu salınımını azaltır. Gastrointestinal sistem sekresyon ve motilitesini azaltıcı etki gösterir.

Pankreatik polipeptit: Kolesistokinin etkilerini baskılayıcı ve ekzokrin pankreatik salgıyı azaltıcı etki gösterir.

5.3. ÇOCUKLARDA AKUT PANKREATİT

Murat Çakır, Elif Sağ

Akut pankreatit (AP); ekzokrin pankreasın asiner hücrelerindeki enzimlerin yol açtığı hasar ve buna sekonder olarak ortaya çıkan inflamasyon ile karakterize bir klinik tablodur. İnflamasyona lokal ve sistemik cevapla karakterizedir. Çocuklarda daha çok kendi kendini sınırlayan hafif pankreatik ödem ile ortaya çıkmakla birlikte bazı olgularda, pankreatik nekroz, çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar gidebilen sistemik inflamasyon gelişebilir. Son yıllarda insidansı artmaktadır. Yapılan meta analizlerde yıllık insidansı 1-13/100000 olarak rapor edilmiştir. Çocuklarda erişkinlere göre farklı etiolojik faktörler rol oynamaktadır ve klinik prezentasyonu ve prognozunda farklılık göstermektedir (1).

Klinik olarak pankreatitler AP, akut tekrarlayıcı pankreatit (ATP) ve kronik pankreatit (KP) olmak üzere üç grupta sınıflandırılırlar. Bu bölümde daha çok çocuklarda AP'in klinik bulguları, etiyojisi, radyolojik görüntüleme ve tedaviden bahsedilecektir.

ÇOCUKLARDA AKUT PANKREATİT TANII KRİTERLERİ

Ani başlangıçlı karın ağrısının cerrahi olmayan nedenleri arasında sınıflandırılan AP tanısı için üç kriterden ikisinin olması gereklidir (Tablo 1).

Karın ağrısı olguların %90-95'inde mevcuttur. Genelde epigastrik bölgeye lokalizedir. Çocuklarda bazen kuşak tarzı karın ağrısı da olabilir. Çok nadir yansıyan ağrı olarak da sırt ağrısı gözlenebilir. Bulantı kusma olguların yaklaşık yarısına eşlik eder. Nadir olarak safralı kusma da gözlenebilir.

Lipaz yüksekliği amilaz yüksekliğine göre daha duyarlıdır ve 4-8 saat içinde yükselmeye başlar. Amilaz ise daha erken yükselir (2-12 saat) ve yarı ömrü daha kısadır. Olguların bir kısmında amilaz ve lipaz değerleri normal olabilir. Seviyeleri ile histopatolojik inflamasyon skorları ve hastalığın seyri arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Radyolojik olarak ilk seçenek tüm abdominal ultrasonografisidir. Radyolojik görüntüleme hem AP tanısı, hem etiyojik nedenlerin araştırılması, hem de komplikasyonların varlığını saptamak için önemlidir. Erken evrede radyolojik bulgular normal olabilir. Diğer yandan laboratuvar olarak pankreatik enzimleri normal olan hastaların %5'ine tanı radyolojik bulguların varlığı ile konulmaktadır (2).

ÇOCUKLARDA AKUT PANKREATİT ETİYOLOJİSİ

Çocuklarda AP etiyojisi için yayınlanmış serilerde bölgesel farklılıklar mevcuttur. Bu çalışma yapılan merkezin hasta profili ve çevresel faktörlerle ilişkili olabilir. Genel olarak etiyojiden sorumlu en önemli faktörler; biliyer problemler (safra taşı), ilaçlar, travma ve enfeksiyonlardır. Tüm ileri araştırmalara rağmen olguların yaklaşık %25'inde etiyoji aydınlatılmamıştır. Etiyojisi saptanan olguların yaklaşık beşte birinde AP için birden fazla etiyojik ajan mevcuttur (Tablo 2) (3). Kendi merkezimizin 10 yıllık verilerinin paylaşıldığı bir çalışmada en sık neden olarak sistemik hastalıklar (%14,2), travma (%11,1) ve biliyer problemler (%9,5) saptanmıştır. Olguların %25,4'ünde herhangi bir etiyojik faktör saptanmamıştır (4).