

Taylan METİN¹ - Yavuz ÇAĞIR² - Muhammed Bahaddin DURAK³

DOI: 10.37609/akya.3785.c422

EKZOKRİN PANKREAS SEKRESYONU

Pankreas, gıda alımına sekonder olarak sindirim enzimleri, pankreas sıvısı ve bikarbonat salgılar. Glandüler veziküller ve pankreatik kanallar tarafından salgılanan pankreas suyu renksiz ve koksuz, alkali sıvıdır. Günlük miktarı 750-1500 mL olup pH yaklaşık 7.88 ve basıncı yaklaşık plazma eşdeğeridir (1). Ana bileşenler bikarbonat ve sindirim enzimleridir. Sindirim enzimleri pankreas tarafından salgılanan amilaz gibi karbonhidrat sindirici enzimler; tripsin, kimotripsin, aminopeptidaz, karboksipeptidaz, elastaz, kolajenaz, ribonükleaz gibi protein sindirici enzimler ve yağ sindirimi için pankreatik lipazlar ve pankreatik fosfolipaz gibi enzimlerdir (2).

Pankreas Sindirim Enzimleri

Pankreatik amilaz, oldukça etkili olan bir alfa-amilazdır, çığ veya pişmiş nişastayı hidrolize eder ve sindirim ürünü dekstrin ve maltozdur. Pankreatik amilaz etkisi için en uygun pH 6.7-7.0 aralığıdır.

Pankreatik lipaz trigliseritleri yağ asitleri, monogliserit ve gliserin olarak parçalayabilir. Optimum pH değeri 7.5-8.5'tir. Pankreatik lipazın pankreas tarafından salgılanan başka bir küçük

moleküllü proteinin varlığı ve kolipazında olması gibi koşullar altında işlev görebileceğine inanılmaktadır. Pankreatik lipaz ve kolipaz, trigliseritlerin yüzeyinde yüksek afiniteli bir bileşik oluşturur, trigliseritlerin yüzeyine sıkıca bağlanır. Yağ partikülleri, safra tuzlarının lipazın yerini almasını önler. Bu nedenle, kolipazın rolü trigliseritlerin yüzeyine bağlı "çapa"ya bağlanmaktadır. Pankreas sıvısı da belirli miktarda kolesterol ve fosfolipaz A2 içerir, sırasıyla kolesterol esterlerini ve lesitini hidrolize eder.

Tripsin ve kimotripsin; bu iki enzim pankreas sıvısında inaktif formda bulunur. Duodenumda enterosit fırçası kenarda bulunan enterokinaz tripsinojeni aktive eder ve onları aktif tripsin haline getirir (3). Ek olarak, asitler, tripsinin kendisi ve doku sıvıları da tripsinojeni aktive edebilir. Kimotripsinojen, tripsin etkisi altında aktif kimotripsine dönüştürülür. Hem tripsin hem de kimotripsin çok benzer şekilde hareket eder, proteinler üzerinde ikisi birden hareket ettiğinde proteini peptonlara ayırabilir ya da proteinleri polipeptitlere ve amino asitlere sindirebilir. Proteolitik enzimler inaktif formlarda (zimojenler) salgılanır. Midede pepsinojene dönüşür ve daha sonra diğer enzimler tarafından duodenumda aktiflenir. Bu aktivasyondaki kilit bir adım, intestinal epitelyal hücrelerin

¹ Uzm. Dr., Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Gastroenteroloji BD., Gastroenteroloji Yandal Asistanı, drtaylanmetin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3959-8348

² Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, yvzcgr@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5676-9914

³ Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Gastroenteroloji BD., doctormbd@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9047-6122

Ghrelin

Ghrelin, genellikle “açlık hormonu” olarak bilinen ve vücutta önemli bir metabolik rol oynayan bir peptid hormonudur. Ghrelin, esas olarak mide fundusunda bulunan hücreler tarafından üretilir, ancak beyin, pankreas ve ince bağırsak gibi diğer organlarda da bulunabilir (53). Ghrelin, özellikle iştahı artırma, enerji dengesini düzenleme, büyüme hormonu salınımını teşvik etme ve metabolizmanın denetlenmesi gibi çeşitli işlevlere sahiptir. Ghrelin, esas olarak midenin proksimalinde bulunan ghrelin salgılayan hücreler (özellikle midenin fundus kısmında) tarafından üretilir. Bu hormon, mide boşken en yüksek seviyelere ulaşır ve yemekten önce vücuda “açlık” sinyalleri gönderir. Yemek yedikten sonra, ghrelin seviyeleri düşer. Ghrelin, ayrıca hipotalamus, pankreas ve ince bağırsaklar gibi diğer bazı organlarda da sentezlenir, ancak esas kaynağı midneyi hedef alır. Ghrelin, pankreastan insülin salınımını inhibe eder, bu da kan glukozu seviyelerinin yükselmesine neden olabilir. Ghrelin, insülin duyarlılığını da etkileyebilir. Yüksek ghrelin seviyeleri, insülin direncine yol açabilir.

Pankreatik Polipeptid

Pankreatik polipeptid (PP), esas olarak pankreas baş kesiminin arkasında yerleşmiş olan adacıklar-daki F hücrelerinde bulunmaktadır (54). Plazma seviyesi gıda alımına yanıt olarak artmaktadır. Pankreatik polipeptid, mide asidi üretimini inhibe ederek aşırı mide asidi salınımını engeller. Bu durum, midneyi aşırı asidik hale getiren bazı durumların önlenmesine yardımcı olabilir. Pankreatik polipeptid, insülin salınımını inhibe edebilir, bu da plazma glukoz düzeyinin yükselmesine neden olabilir. Pankreatik polipeptid, glukagon salınımını uyarabilir. Glukagon, plazma glukoz seviyelerini artırarak vücudun enerji ihtiyacını karşılamasına yardımcı olur. Açlık durumunda PP seviyeleri yüksek olabilir. Bu, vücudun daha fazla yemek yemeye yönelik sinyaller gönderdiği açlık durumunda görülür. Tokluk durumunda, pankreatik polipeptid salınımı düşer ve vücut fazla enerji alımını engellemeye çalışır.

KAYNAKLAR

1. Ishiguro H, Yamamoto A, Steward, M.C. Pancreatic bicarbonate secretion. In: Kuipers EJ, ed. *Encyclopedia of gastroenterology*. Volume 4. 2nd ed. Oxford: Academic Press, 2021:24–29.
2. Ishiguro H, Steward MC, Naruse S, et al. CFTR functions as a bicarbonate channel in pancreatic duct cells. *Journal of General Physiology* 2009; 133:315–326
3. Ko SB, Yamamoto A, Azuma S, et al. Effects of CFTR gene silencing by siRNA or the luminal application of a CFTR activator on fluid secretion from guinea-pig pancreatic duct cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2011; 410:904–909.
4. Yamamoto A, Ishiguro H, Ko SB, et al. Ethanol induces fluid hypersecretion from guinea-pig pancreatic duct cells. *Journal of Physiology* 2003; 551:917–926.
5. Ishiguro H, Steward MC, Naruse S, et al. CFTR functions as a bicarbonate channel in pancreatic duct cells. *Journal of General Physiology* 2009; 133:315–326.
6. Tarhan OR. Pankreas Fizyolojisi, Histolojisi 2019. (14/12/2024 tarihinde <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/pankreas/pankreas-fizyolojisi-histolojisi/> adresinden ulaşılmıştır.)
7. Ishiguro H, Steward MC, Wilson RW, et al. Bicarbonate secretion in interlobular ducts from guinea-pig pancreas. *Journal of Physiology* 1996; 495:179–91.
8. Argent BE, Gray MA, Steward MC, et al. Cell physiology of pancreatic ducts. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the gastrointestinal tract*. 4th ed. San Diego: Elsevier, 2006:1371–1396
9. Barrett EJ: Insulin's effect on glucose production: direct or indirect? *The Journal of Clinical Investigation*. 111:434, 2003.
10. Barthel A, Schmoll D: Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 285:E685, 2003.
11. Besser GM, Thorner MO: *Comprehensive Clinical Endocrinology*, 3rd ed. Philadelphia: Mosby, Elsevier Science Limited, 2002
12. Caumo A, Luzi L: First-phase insulin secretion: does it exist in real life? Considerations on shape and function *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 287:E371, 2004
13. Lee MG, Kim Y, Jun I, et al. Molecular mechanisms of pancreatic bicarbonate secretion. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*, 2020. DOI: 10.3998/panc.2020.06.
14. Szalmay G, Varga G, Kajiyama F, et al. Bicarbonate and fluid secretion evoked by cholecystokinin, bombesin and acetylcholine in isolated guinea-pig pancreatic ducts. *Journal of Physiology* 2001; 535:795–807.
15. Ko SB, Naruse S, Kitagawa M, et al. Arginine vasopressin inhibits fluid secretion in guinea pig pancreatic duct cells. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology* 1999; 277:G48–G54
16. Sorensen CE, Novak I. Visualization of ATP release in pancreatic acini in response to cholinergic stimulus. Use of fluorescent probes and confocal microscopy. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276:32925–32932.
17. Hayashi M, Inagaki A, Novak I, et al. The adenosine A2B receptor is involved in anion secretion in human pancreatic duct Capan-1 epithelial cells. *Pflugers Archives* 2016; 468:1171–1181.

18. Kordas KS, Sperlagh B, Tihanyi T, et al. ATP and ATPase secretion by exocrine pancreas in rat, guinea pig, and human. *Pancreas* 2004; 29:53–60
19. Hegyi P, Rakonczay Z, Jr, Tiszlavicz L, et al. Protein kinase C mediates the inhibitory effect of substance P on HCO₃⁻ secretion from guinea pig pancreatic ducts. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2005; 288:C1030–C1041.
20. Suzuki A, Naruse S, Kitagawa M, et al. 5-hydroxytryptamine strongly inhibits fluid secretion in guinea pig pancreatic duct cells. *The Journal of Clinical Investigation* 2001; 108:749–756.
21. Leung PS. The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas. *Journal of Physiology* 2007; 580:31–37.
22. Czako L, Yamamoto M, Otsuki M. Pancreatic fluid hypersecretion in rats after acute pancreatitis. *Digestive Disease and Sciences* 1997; 42:265–272.
23. Kim MH, Choi BH, Jung SR, et al. Protease-activated receptor-2 increases exocytosis via multiple signal transduction pathways in pancreatic duct epithelial cells. *Journal of Biological Chemistry*; 283:18711–18720
24. Namkung W, Lee JA, Ahn W, et al. Ca²⁺ activates cystic fibrosis transmembrane conductance regulator- and Cl⁻-dependent HCO₃⁺ transport in pancreatic duct cells. *Journal of Biological Chemistry* 2003; 278:200–207.
25. Kulaksiz H, Schmid A, Honscheid Met al. Guanylin in the human pancreas: a novel luminocrine regulatory pathway of electrolyte secretion via cGMP and CFTR in the ductal system. *Histochemistry and Cell Biology* 2001; 115:131–145.
26. Pallagi P, Venglovecz V, Rakonczay Z, Jr, et al. Trypsin reduces pancreatic ductal bicarbonate secretion by inhibiting CFTR Cl channels and luminal anion exchangers. *Gastroenterology* 2011; 141:2228–2239.
27. Hamada H, Ishiguro H, Yamamoto A, et al. Dual effects of n-alcohols on fluid secretion from guinea pig pancreatic ducts. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2005; 288:C1431–C1439
28. Korpi ER, Makela R, Uusi-Oukari M. Ethanol: novel actions on nerve cell physiology explain impaired functions. *News in Physiological Sciences* 1998; 13:164–170.
29. Luo X, Zheng W, Yan Met al. Multiple functional P2X and P2Y receptors in the luminal and basolateral membranes of pancreatic duct cells.. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 1999; 277:C205–C215.
30. Novak I. Purinergic receptors in the endocrine and exocrine pancreas. *Purinergic Signal* 2008; 4:237–253.
31. Ishiguro H, Naruse S, Kitagawa M, et al. CO₂ permeability and bicarbonate transport in microperfused interlobular ducts isolated from guinea-pig pancreas. *Journal of Physiology* 2000; 528:305–315
32. Sohma Y, Gray MA, Imai Y, et al. HCO₃⁻ transport in a mathematical model of the pancreatic ductal epithelium. *The Journal of Membran Biology* 2000; 176:77–100.
33. Whitcomb DC, Ermentrout GB. A mathematical model of the pancreatic duct cell generating high bicarbonate concentrations in pancreatic juice. *Pancreas* 2004; 29:e30–e40.
34. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nature Review Genetics* 2015; 16:45–56
35. Megalaa R, Gopaloreddy V, Champion E, et al. Time for a gut check: pancreatic sufficiency resulting from CFTR modulator use. *Pediatric Pulmonology* 2019; 54:E16–E18.
36. Efrat S. Regulation of insulin secretion: insights from engineered beta-cell lines. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1014:88, 2004.
37. Hall JE, Summers RL, Brands MW, et al: Resistance to the metabolic actions of insulin and its role in hypertension. *American Journal of Hypertension* 7:772, 1994
38. DeWitt DE, Hirsch IB: Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *Journal of American Medical Association* 289:2254, 2003.
39. Hattersley AT: Unlocking the secrets of the pancreatic beta cell: man and mouse provide the key. *The Journal of Clinical Investigation* 114:314, 2004.
40. Mann GE, Yudilevich DL, Sobrevia L: Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells. *Physiology Reviews* 83:183, 2003.
41. Wilson PW, Grundy SM: The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: Part I. *Circulation* 108:1422, 2003
42. Holst JJ, Gromada J: Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 287:E199, 2004.
43. Hussain MA, Theise ND: Stem-cell therapy for diabetes mellitus. *Lancet* 364:203, 2004
44. Perseghin G, Petersen K, Shulman GI: Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with inflammation. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorder* 27(Suppl 3):S6, 2003
45. Shi Y, Taylor SI, Tan SL, et al. When translation meets metabolism: multiple links to diabetes. *Endocrinology Reviews* 24:91, 2003.
46. Bryant NJ, Govers R, James DE: Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nature Review Molecular Cell Biology* 3:267, 2002.
47. Guo XH. The value of short- and long-acting glucagon-like peptide-1 agonists in the management of type 2 diabetes mellitus: experience with exenatide. *Current Medical Research and Opinion* 2016; 32:61–76.
48. Yu Q, Shuai H, Ahooghalandari P, et al. Glucose controls glucagon secretion by directly modulating cAMP in alpha cells. *Diabetologia* 2019; 62:1212–1224.
49. Capozzi ME, Wait JB, Koeh J, et al. Glucagon lowers glycemia when β -cells are active. *Journal of Clinical Investigation Insight* 2019; 5.
50. Leibiger B, Moede T, Muhandiramlage TP, et al. Glucagon regulates its own synthesis by autocrine signaling. *Proceeding of the National Academy Sciences* 2012; 109:20925–20930.
51. Dhillon S. Semaglutide: First Global Approval. *Drugs* 2018; 78:275–284.
52. Liao Z, Li ZS, Lu Y, et al. Microinjection of exogenous somatostatin in the dorsal vagal complex inhibits pancreatic secretion via somatostatin receptor-2 in rats. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology* 2007; 292:G746–G752.
53. Tong J, Prigeon RL, Davis HW, et al. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes* 2010; 59:2145–2151.
54. McCarthy MI, Hattersley AT. Learning from molecular genetics: novel insights arising from the definition of genes for monogenic and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57:2889.