

Patogeneza i patofiziologija akutnog pankreatitisa

Badanjak, Andrija

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:576132>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Andrija Badanjak

PATOGENEZA I PATOFIZIOLOGIJA AKUTNOG PANKREATITISA

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Andrija Badanjak

PATOGENEZA I PATOFIZIOLOGIJA AKUTNOG PANKREATITISA

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: prof. dr. sc. Gordana Blagojević Zagorac, dr. med., mag. oec.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ na Katedri za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med.
2. izv. prof. dr. sc. Damir Grebić, dr. med.
3. doc. dr. sc. Tamara Gulić, mag. biol.

Rad sadrži 43 stranice, 8 slika, 2 tablice, 31 literaturni navod.

Zahvala

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Gordani Blagojević Zagorac na izvrsnoj suradnji i odličnoj komunikaciji tokom izrade ovog diplomskog rada.

Želim se zahvaliti mojim roditeljima na bez upitnoj potpori i vjeri u mene tokom ovog studija. Također veliko hvala mojim prijateljima koji su sa mnom provodili teške i lijepe trenutke studiranja.

Sadržaj

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA	1
3. GUŠTERAČA	2
3.1. Anatomija gušterače	2
3.2. Histološko fiziološka građa i funkcija gušterače	3
4. AKUTNI PANKREATITIS	6
4.1. Klasifikacija akutnog pankreatitisa	6
4.2. Klinička slika akutnog pankreatitisa	7
4.3. Epidemiologija akutnog pankreatitisa	8
4.4. Etiologija akutnog pankreatitisa	9
4.5. Patogeneza akutnog pankreatitisa	11
4.5.1. Uloga kalcijevih iona i mitohondrijske disfunkcije u akutnom pankreatitisu	
12	
4.5.2. Aktivacija tripsinogena u akutnom pankreatitisu	14
4.5.3. Uloga aktivacije transkripcijskog faktora NFkappaB u acinaranim stanicama	16
4.5.4. Pojava disregulacije autofagije u akutnom pankreatitisu	18
4.5.5. Uloga stresa endoplazmatskog retikuluma u patogenezi akutnog pankreatitisa	21
4.5.6. Uloga egzosoma u patogenezi akutnog pankreatitisa	23
4.6. Patofiziologija akutnog pankreatitisa	25

4.7.	Dijagnostika akutnog pankreatitisa	30
4.8.	Liječenje akutnog pankreatitisa	31
5.	RASPRAVA	33
6.	ZAKLJUČAK.....	34
7.	SAŽETAK.....	35
8.	SUMMARY	36
9.	LITERATURA	38
10.	POPIS SLIKA	42
11.	POPIS TABLICA	42
12.	ŽIVOTOPIS.....	43

KRATICE

ERCP - endoskopska retrogradna koledokopankreatografija

CMV – citomegalovirus

SIRS – sindrom sustavnog upalnog odgovora

IPMN – intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma

5 – ASK – 5-acetilsalicilna kiselina

ATP -adenozintrifosfat

CCK – kolecistokinin

PAF- faktor aktivacije trombocita

TNF- α – tumorski nekrotizirajući faktor alfa

ATG 5 i 7 – autofagijom povezan gen ili protein 5 i 7

LAMP2 - lizosomu pridružen membranski protein 2

IFN1 – interferon 1

SERCA - sarko edoplazmatsko retikularna kalcijeva ATPaza

UPR – odgovor ne savijenih proteina (eng. unfolded protein response)

1. UVOD

Akutni pankreatitis česta je upalna bolest gušterače. Zahvaća većinom odraslu populaciju ljudi te je najčešće uzrokovana pretjeranom konzumacijom alkohola ili žučnim kamencima. Javlja se iznenada te se može brzo razviti u teški i po život opasan oblik bolesti. Liječenje ove bolesti najčešće se provodi konzervativno što u svojoj biti znači davanje simptomatske terapije u vidu obilne hidracije i ublažavanja boli. Specifična usmjerena terapija u vidu lijeka za akutni pankreatitis još nije razvijena. Razumijevanje patogeneze i patofiziologije ove teške bolesti doprinijelo bi boljem razumijevanju biti same bolesti, a samim time i razvoju novih specifičnijih terapijskih pristupa koji bi za metu imali upravo ključne čimbenike koji su bitni za razvoj i tijek akutne upale gušterače. U ovom preglednom diplomskom radu biti će predstavljena dosadašnja saznanja o patogenezi i patofiziologiji akutnog pankreatitisa.

2. SVRHA RADA

Poznavanje mehanizama koji su ključni za nastanak, razvoj akutnog pankreatitisa te njegov utjecaj na ostale organske sustave izrazito je važno za razumijevanje same bolesti i pristupa njezinom liječenju. Kroz sveobuhvatnu analizu dostupnih preglednih članaka i istraživanja literature, rad će pružiti cjelovito razumijevanje mehanizama patogeneze i patofiziologije akutnog pankreatitisa, a što može biti korisno za razvoj novih dijagnostičkih i terapijskih pristupa. Svrha ovog diplomskog rada je na temeljit i sustavan način prikazati dosadašnja saznanja i spoznaje o patogenezi i patofiziologiji akutnog pankreatitisa.

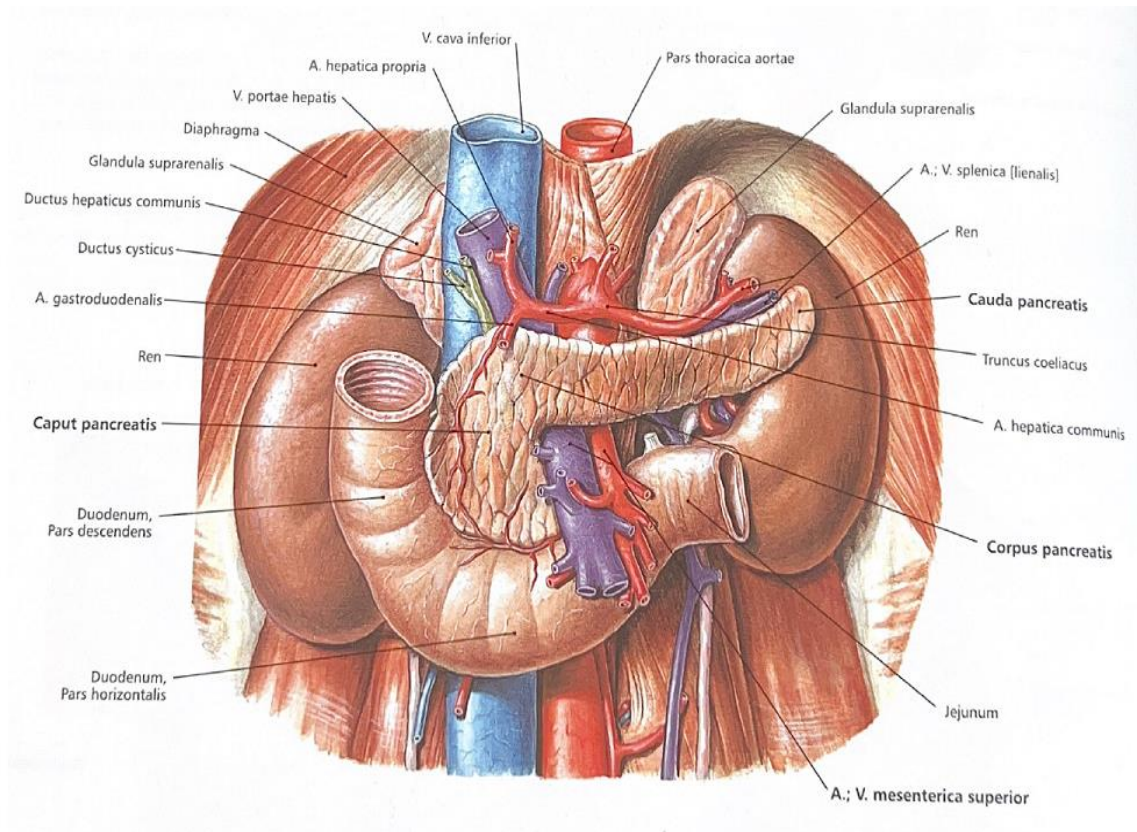
3. GUŠTERAČA

Gušterača je žlijezda s endokrinom i egzokrinom funkcijom. Egzokrini dio gušterače čini 80% gušterače i odgovoran je za proizvodnju i izlučivanje enzima koji sudjeluju u metabolizmu bjelancevina, ugljikohidrata i masti, dok endokrini dio gušterače ima neizmjerljivo važnu ulogu u metabolizmu ugljikohidrata.

3.1. Anatomija gušterače

Gušterača je žlijezda koja se sastoji od tri djela: glave, trupa i repa. Latinski naziv za gušteraču je *pancreas* te stoga razlikujemo i njezine dijelove kao *caput pancreatis*, *corpus pancreatis* i *cauda pancreatis* (slika 1). Gušterača je smještena u abdomenu iza želuca, srasla je na stražnju stijenku abdomena, a svojom građom zauzima prostor od silaznog djela dvanaesnika usmjerujući se lijevo i uzlazno prema slezeni. *Caput pancreatis* smješten je u konkavitetu duodenuma, desno od trupa drugog lumbalnog kralješka. *Corpus pancreatis* čini najveći dio gušterače i zauzima središnji dio ove žlijezde. Anatomske površine trupa gušterače se opisuju kao prednja, stražnja i donja površina. *Cauda pancreatis* nastavlja se na *corpus*, usmjerava se lijevo, uzlazno prema slezeni i nije uvijek jednako duga (slika 1). U većini slučajeva *cauda pancreatis* završava slobodno u frenikolijenalnom ligamentu, a ponekad može doseći i samu slezenu i u tom slučaju će *cauda pancreatis* na svome kraju imati trokutastu kontaktnu plohu sa slezenom. Gušterača kao žlijezda ima odvodni kanal u koji luči svoje sekrete. Glavni odvodni kanal gušterače naziva se *ductus pancreaticus* i u njega se spajaju manji kanalići žlijezde. *Ductus pancreaticus* proteže se duž cijele žlijezde u njezinoj središnjoj osi počinjući od same *caudae pancreatis* preko *corpuse* te kada se približi glavi gušterače skreće prema kaudalno približavajući se *pars descendens* duodenuma. Otprilike na ovom mjestu s njime se obično spoji *ductus choledochus* koji vodi žuč iz jetre i tako nastaje *ampula hepatopancreatica* (ampula Vateri). Nakon toga

oni zajedno probijaju stijenku dudodenuma i otvaraju se u *papili duodeni major*. Drugi naziv za *papilu duodeni major* koji se češće koristi u kliničkoj praksi je papila Vateri. Postoji još i *ductus pancreaticus accessorius* koji se nastavlja ravno kada *ductus pancreaticus* skrene kaudalno i on se smatra njegovim ogrankom. *Ductus pancreaticus accessorius* se otvara u duodenum na mjestu koje se naziva *papila duodeni minor* (1).



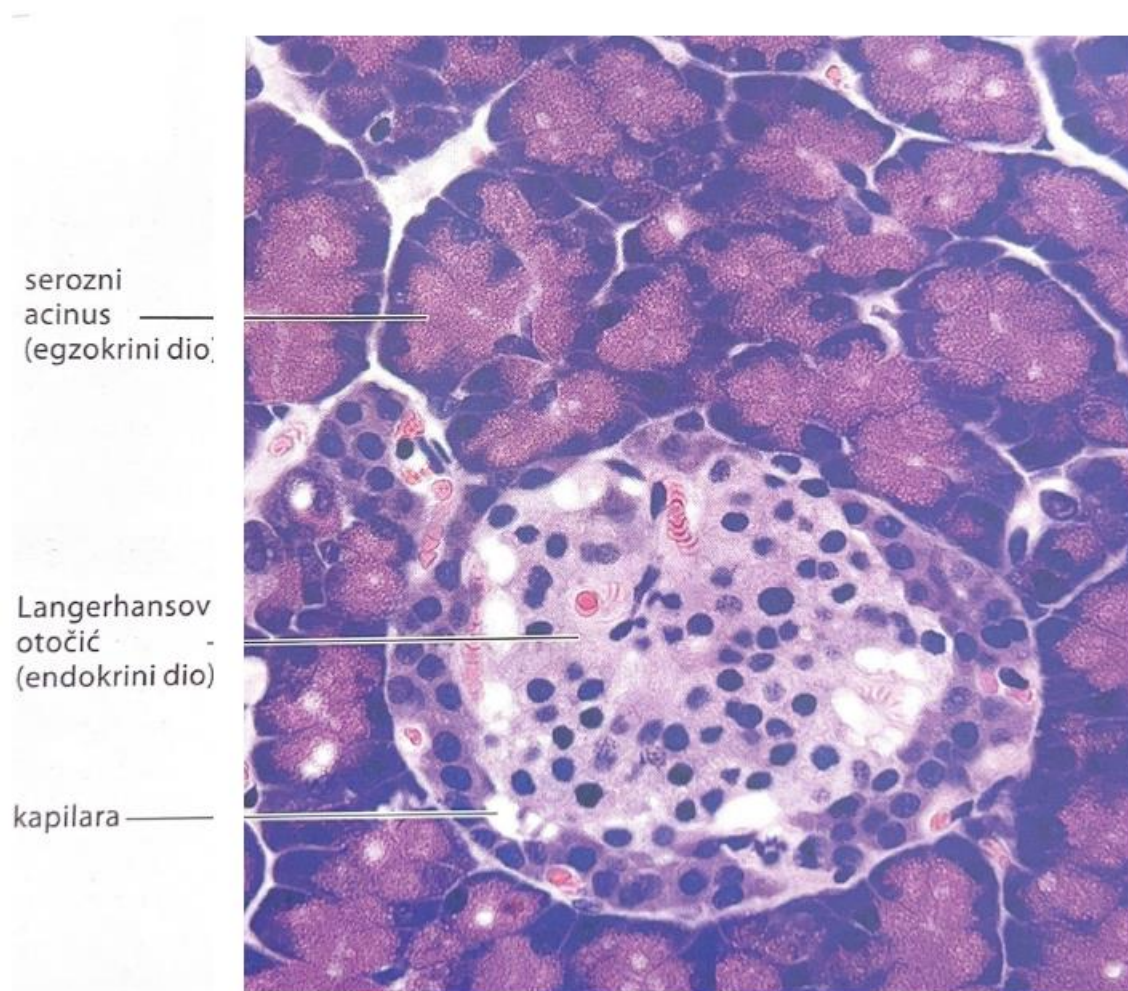
Slika 1. Građa i topografski odnosi gušterače. Preuzeto iz Paulsen i sur. (2).

3.2. Histološko fiziološka građa i funkcija gušterače

Gušterača je velika, složena, mješovita žlijezda obavijena vezivnom čahuricom koja stvara pregrade u dubini žlijezde dijeleći ju u režnjiće. Gušterača posjeduje endokrino i egzokrino lučenje kojim proizvodi probavne enzime i hormone. Acinusi čine egzokrini dio gušterače u kojima se stvaraju, skladište i luče probavni enzimi. Acinusi gušterače

građeni su od seroznih stanica koje stvaraju lumen samog acinusa (slika 2). Serozne stanice su veoma jako polarizirane, posjeduju okrugle jezgre i velik broj zimogenih zrnaca čiji broj varira ovisno u kojoj fazi se nalazi funkcija gastrointestinalnog sustava. Gušterača egzokrinno luči brojne enzime u inaktivnom obliku, odnosno u obliku proenzima koji se pretvaraju u aktivan oblik enzima tek kada se izluče u tanko crijevo jer bi u protivnome gušterača razgradila samu sebe. Enzimi koji se luče su proteaze tripsinogen 1, tripsinogen 2, tripsinogen 3, himotripsinogen, proelastaza 1, proelastaza 2, proteaza E, kalikreionogen, prokaboksilaze (A1, A2, B1, B2), amilaze, lipaze, fosfolipaza A2 i nukleaze (3). Uz brojne enzime gušterača egzokrinno luči i vodu i hidrogenkarbonatne ione. Egzokrinno lučenje gušterače reguliraju hormoni sekretin i kolecistokinin koji se stvaraju u duodenumu i jejunumu. Njihov zajednički utjecaj stvara optimalno izlučivanje sekreta egzokrinog djela gušterače. Sekretin kao hormon nastoji potaknuti količinski veliko lučenje tekućine sa bikarbonatima nastojeći osigurati optimalni pH za djelovanje enzima i također ostvaruje protektivni učinak protiv stvaranja vrijedova na dvanaesniku pod utjecajem kiselog sadržaja koji peristaltikom stiže iz želuca. Kolecistokinin djeluje na zimogena tjelešca seroznih stanica acinusa tako da pokreće masivno izlučivanje gušteračnih enzima. Izlučivanje gušteračnih sekreta potiče i podraživanje parasimpatičkog sustava putem desetog moždanog živca i acetilkolina koji potiče lučenje gušteračnih enzima (3). Stanice acinusa gušterače luče tripsinski inhibitor. Njegova je funkcija spriječiti stvaranje aktivnog oblika tripsina, a samim time i stvaranje aktivnih oblika drugih gušteračnih enzima u acinusima i kanalima gušterače. Dakle tripsinski inhibitor djeluje protektivno na samu gušteraču i sprječava autolitičku razgradnju gušterače pod utjecajem aktivnih oblika enzima koje ona prirodno stvara i luči kao inaktivne i koji se pretvaraju u aktivan oblik tek kada se izluče u probavnu cijev (4). Za endokrinu funkciju gušterače odgovorni su

Langerhansovi otočići. Oni imaju okrugli oblik i građeni su od endokrinih žljezdanih stanica koje su poredane u niti i postavljene u mrežu fenestriranih kapilara u koje onda one luče endokrine hormone. Otočići su smješteni unutar egzokrinog tkiva gušterače. Korištenjem imunocitokemijskih metoda u otočićima se mogu pronaći A, B, D i F stanice. U A stanicama luči se glukagon, B stanice luče inzulin, D stanice stvaraju somatostatin, a u F stanicama proizvodi se pankreasni polipeptid (3) (slika 2). Prethodno spomenute stanice smještene su u neposrednoj blizini i u neposrednoj su komunikaciji te stoga one djeluju usklađeno i postižu optimalnu kontrolu lučenja nad hormonima koje izlučuju (4).



Slika 2. Svjetlosnomikroskopska snimka gušterače. Preuzeto iz Junqueira i Carneiro (3).

Na slici je mikroskopski prikazana gušterača s Langerhansovim otočićem koji čini endokrini dio gušterače. U njemu su vidljive različite stanice koje imaju endokrinu funkciju. One luče glukagon, inzulin, somatostatin, pankreasni polipetid. Na slici je također prikazan acinus gušterače koji ima egzokrinu funkciju. U njemu se stvaraju i luče egzokrini hormoni gušterače kao što su proteaze, tripsinogen 1, tripsinogen 2, tripsinogen 3, himotripsinogen, proelastaza 1, proelastaza 2, proteaza E, kalikreionogen, prokaboksilaze (A1, A2, B1, B2), amilaze, lipaze, fosfolipaza A2 i nukleaze (3).

4. AKUTNI PANKREATITIS

Akutni pankreatitis predstavlja akutnu upalnu reakciju egzokrinog tkiva gušterače uz koju se često javlja bol u gornjem djelu abdomena i povećana serumska koncentracija amilaze i lipaze (5). Bolest može biti, ovisno o količini zahvaćenog tkiva, životno ugrožavajuća ili blaga. U većini slučajeva spontano regredira, ali je sklona relapsima i prelasku u kroničan oblik (6).

4.1. Klasifikacija akutnog pankreatitisa

Prema Atlanta klasifikaciji iz 2012. godine akutnu upalu gušterače dijelimo na akutni intersticijski edematozni pankreatitis i nekrotizirajući pankreatitis u kojem nekroza obuhvaća 3 cm ili 30 posto tkiva pankreasa (6). Akutni intersticijski edematozni pankreatitis blaži je oblik akutnog pankreatitisa i češće se javlja kod pacijenata. Na CT-u sa kontrastom pankreas je povećan i ima pojačan odjek bez prikaza nekroze. Peripankreatično masno tkivo također pokazuje upalne promjene te je moguće vidjeti i manju količinu peripankreatične tekućine. Sama gušterača u akutnom intersticijskom pankreatitisu je povećana. Edem i klinički simptomi u intersticijskom edematoznom pankreatitisu u većini slučajeva se povuku u razdoblju od tjedan dana. Nekrotizirajući pankreatitis teži je oblik akutnog pankreatitisa. Smatra se da 5% do 10% slučajeva akutnog pankreatitisa pripada nekrotizirajućem pankreatitisu. Nekroza može fokalno ili

difuzno zahvatiti tkivo pankreasa te uz njega može zahvatiti i peripankreatična tkiva. Postoje tri podgrupe nekrotizirajućeg pankreatitisa s obzirom na to koje je područje pankreasa obuhvaćeno nekrozom. Prva podgrupa nekrotizirajućeg pankreatitisa uključuje samo nekrozu tkiva pankreasa, druga podgrupa uključuje samo nekrozu peripankreatičnog tkiva, a treća podgrupa uključuje kombinaciju nekroze tkiva pankreasa i peripankreatičnog tkiva. Treća podgrupa nekrotizirajućeg pankreatitisa ima najveću učestalost od svih triju podgrupa (7).

4.2. Klinička slika akutnog pankreatitisa

Akutni pankreatitis najčešće se klinički prezentira jakim bolovima u epigastriju. Bol najčešće nastupa naglo nekoliko sati nakon masivnog obroka ili ekscesivnog unosa alkoholnih pića. Bol se može širiti pojasasto pod desni rebreni luk i u leđa. Pacijent se može žaliti na mučninu i ekscesivno povraćati (5, 6). U najtežim kliničkim slikama dominiraju simptomi zaduhe, tahikardije, cijanoze i poremećaja zgrušavanja krvi zbog nastupa cirkulacijskog šoka (5). Mogu biti prisutne promjene na koži u vidu plavkastih ehkimoza koje su posljedica krvarenja. Takve kožne promjene su tipične za teški oblik akutnog pankreatitisa i u literaturi se opisuju kao dva tipična znaka; Cullenov znak i Turnerov znak. Cullenov znak se prezentira plavom bojom kože u području umbilikusa. Ovaj znak nastaje kao posljedica krvarenja u trbušnu šupljinu. Turnerov znak predstavlja plavo-crveno ili zeleno smeđe obojenje kože u području slabina, a znak je razgradnje hemoglobina u tkivu tog područja (5, 6, 11). Ovisno o kliničkoj slici i težini bolesti akutni pankreatitis se može prikazati u nekoliko pod tipova i to kao: blagi akutni pankreatitis, srednje teški akutni pankreatitis i teški akutni pankretitis.

- Blagi akutni pankreatitis obilježen je patološkim intersticijskim edemom egzokrinog tkiva gušterače. U njemu se javlja neznatna disfunkcija rada

gušterače i u većini slučajeva opravak pacijenta je siguran i bez posljedica (8).

U njemu nisu prisutne niti lokalne niti sistemske komplikacije bolesti (9).

- Srednje teški akutni pankreatitis obilježen je lokalnim komplikacijama. Moguće je i zatajivanje funkcije same gušterače, ali ono mora trajati kraće od 48h (6).
- Teški akutni pankreatitis hitno je stanje. Klinički se može prezentirati znakovima šoka uz višeorgansko zatajenje i poremećajem svijesti. Zatajivanje funkcije pankreasa traje dulje od 48h i pojavljuje se u najtežih upala pankreasa u 20% slučajeva (6). Organsko zatajivanje je često udruženo sa nekrozom, pseudocistom ili apscesom pankreasa. Pseudocista pankreasa predstavlja veću akumulaciju tekućine koja je obavijena stijjenkom građenom od granulacijskog ili vezivnog tkiva. Nastaje obično kao posljedica upale, ali i traume tkiva. Apsces pankreasa označava ograničenu nakupinu gnoja koji nastaje kao posljedica upale ili nekroze, ali najčešće je posljedica sekundarne infekcije nekrotičnog područja pankreasa ili infekcije pseudociste (8). Prezentacija ovog životno ugrožavajućeg stanja odraz je pankreasne nekroze, ali može biti i odraz samog opsežnog edema u pankreasnom tkivu. Nekroza može biti praćena i infekcijom što još više komplicira ovo stanje i povećava rizik od smrtonosnog ishoda (8).

4.3. Epidemiologija akutnog pankreatitisa

Akutni pankreatitis javlja se relativno učestalo u populaciji i njegova pojavnost događa se od 5 do 35 bolesnika na sto tisuća stanovnika (6, 10). Incidencija je u porastu i povezana je sa povećanom pretilošću stanovništva. Porast incidencije akutnog pankreatitisa povezan je i sa povećanom pojavom žučnih kamenaca u populaciji (10). Primijećeno je da i pušenje može povećati rizik od akutnog

pankreatitisa koji nije uzrokovan žučnim kamencima (10). Akutni pankreatitis najčešće se javlja u odrasloj i starijoj životnoj dobi pa su tako pacijenti koji obole od akutnog pankreatitisa najčešće u dobi od 40 do 70 godina. Primijećena je također veća incidencija ove bolesti u danima blagdana ili nekoliko dana nakon njih kada su oboljeli bili konzumirali veću količinu masne hrane i alkohola (8). Smrtnost oboljelih od akutnog pankreatitisa iznosi oko 5% s time da u teškim oblicima ove bolesti postotak umrlih pacijenata značajno raste i tada on iznosi i preko 80%. U prva dva tjedna od pojave bolesti pacijenti najčešće umiru od sindroma sustavnog upalnog odgovora (SIRS) i zatajenja organa, a nakon tog perioda od sepse kao komplikacije bolesti (10).

4.4. Etiologija akutnog pankreatitisa

Kao što je ranije već rečeno, akutni pankreatitis najčešće je uzrokovan žučnim kamencima, poglavito u osoba ženskog spola, ili prekomjernom konzumacijom alkoholnih pića, što se uglavnom viđa kod osoba muškog spola. U Hrvatskoj povezanost žučnih kamenaca i akutnog pankreatitisa iznosi oko 70% posto, dok povezanost alkohola i akutnog pankreatitisa u muškaraca iznosi oko 60 posto (5). Uz alkohol i žučne kamence, u ostale uzroke akutnog pankreatitisa ubrajamo pretežito metaboličke uzroke poput hiperlipoproteinemije, hiperkalcijemije, uzimanje različitih lijekova, kao i neke genske bolesti. Od mehaničkih uzroka vrijedno je napomenuti da i trauma abdomena može biti uzrok akutnog pankreatitisa, ali se akutni pankreatitis može javiti i kao jatrogeni akutni pankreatitis, odnosno kao komplikacija endoskopske retrogradne koledokopankreatografije (ERCP). Vaskularni uzorci mogu primjerice biti šok, tromboza, embolija pankreasne arterije, te razni oblici vaskulitisa (9). Lijekovi koji mogu potaknuti razvoj akutnog pankreatitisa su azatioprin, 6-metakarptopurin,

sulfonamidi, estrogeni, tetraciklini, valproična kiselina, lijekovi protiv AIDS-a, 5- ASK, ali i neki drugi (10).

Tablica 1. Uzroci akutne upale gušterače (11).

UZROCI AKUTNE UPALE GUŠTERAČE		
Česti uzroci	Rjeđi uzroci	Uzroci koje treba uzeti u obzir kod rekurentnih upala pankreasa
<ul style="list-style-type: none"> • Žučni kamenci • Alkohol • Hipertrigliceridemija • ERCP • Lijekovi • Trauma • Postoperativni pankreatitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaskulitisi • Tromboza • Ishemija pankreasa • Bolesti veziva • Tumor gušterače • Hiperkalcijemija • Periampularni divertikul • Pancreas divisum • Nasljedni pankreatitis • Bubrežna insuficijencija • Infekcije (zaušnjaci, coxackie virus, CMV, paraziti) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bolest bilijarnog i pankreatičnog voda • Droge • Alkohol • IPMN • Nasljedni pankreatitis • Cistična fibroza • Autoimuni uzroci • Idiopatski

4.5. Patogeneza akutnog pankreatitisa

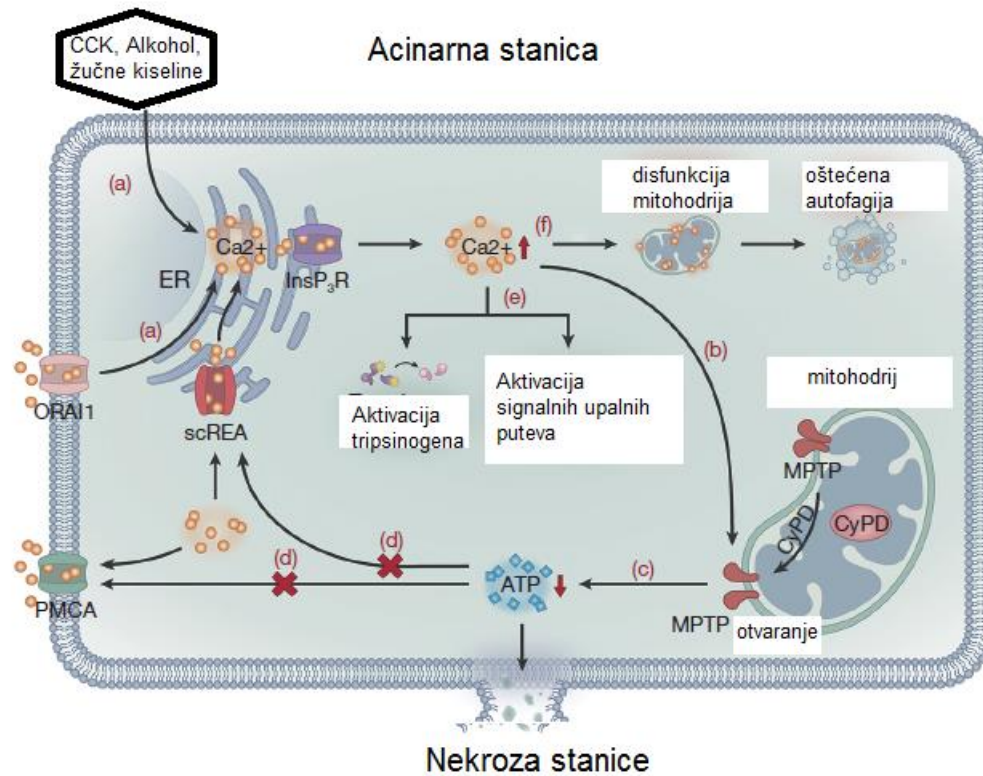
Postoje mnoge teorije o patogenezi akutnog pankreatitisa, no niti jedna od njih u potpunosti ne obuhvaća složenu patogenezu akutnog pankreatitisa. Klasična i opće prihvaćena teorija temelji se na aktivaciji tripsina u samom tkivu gušterače, odnosno prema toj teoriji patogeneza akutnog pankreatitisa temelji se na pretvorbi tripsinogena u tripsin (inaktivnog oblika tripsina u aktivan oblik) u tkivu gušterače. Smatra se da do toga dolazi uslijed djelovanja različitih noksi, kao što su primjerice ranije spomenuti žučni kamenci, alkoholizam, hiperlipidemija, povišeni tlak u kanalićima gušterače kod začepjenja Vaterove papile, oštećenje stijenke pankreatičnog kanala i drugih rjeđih noksi. Naime, uslijed djelovanja spomenutih noksi dolazi do unutarstaničnih oštećenja koja potom mogu uzrokovati stapanje lizosoma sa zimogenim tjelešcima acinusnih stanica egzokrinog djela gušterače te tako uzrokovati oslobađanje inaktivnih enzima i aktivaciju tripsinogena katepsinom D kojeg posjeduju lizosomi. Kada se skupi dovoljna količina aktivnog tripsina on pretvara ostale inaktivne oblike gušteračnih enzima u aktivne oblike enzima koji počinju razlagati samu gušteraču. Tako proteolitički enzimi razgrađuju proteine koji grade pankreas, aktivne elastaze oštećuju vezivno krvnih žila, fosfolipaza razgrađuje stanične membrane pomoću lizolecitina, dok lipaze razgrađuju masti odnosno trigliceride na masne kiseline. Produkti razgradnje zdravog tkiva gušterače privlače leukocite razvijajući upalu u tom području. Simultano se aktiviraju komplement, kalikrein, koagulacijski čimbenici i plazmin te makrofagi koji onda izlučuju proupalne citokine koji dovode do jače upalne reakcije, a moguće i u težim slučajevima i SIRS-a (12). Iz svega navedenog vidljivo je da je akutni pankreatitis složena bolest sa veoma složenom patogenezom, a što sve više dokazuju i novija istraživanja. Naime, u novije vrijeme je poznato da i drugi faktori, poput preopterećenja kalcijem, oštećene autofagije, te stresa endoplazmatskog retikuluma imaju vrlo važno mjesto u

patogenezi akutnog pankreatitisa, a ne treba zaboraviti niti otkriće sve važnije uloge egzosoma (13).

4.5.1. Uloga kalcijevih iona i mitohondrijske disfunkcije u akutnom pankreatitisu

Fiziološki gledano kolekistokinin ima važnu ulogu u oslobađanju kalcijevih iona iz endoplazmatskih retikuluma acinarnih stanica gušterače u kojima je on pohranjen. To čini pomoći InsP3 receptora (eng. *inositol trisphosphate receptor 3*) i njegovog puta aktivacije. Kao rezultat te aktivacije oslobađa se kalcij koji utječe na mitohondrije koji zatim počinju stvarati adenzin trifosfat (ATP), a usporedno s time zimogena tjelešca koja su aktivirana počinju lučiti proenzime (13). U patološkim stanjima u kojima su acinarne stanice pod utjecajem povećane količine kolekistinina, alkohola ili žučnih kiselina dolazi do pretjeranog nakupljanja kalcija u citoplazmi stanica, odnosno njegovog prezasićenja u stanicama. To prezasićenje stanica kalcijevim ionima pokazalo se ključnim u početnom razvoju akutnog pankreatitisa. Oslobođeni kalcij iz endoplazmatskog retikuluma (ER-a) aktivira kalcijske proteinske kanale 1 (ORAI 1, eng. *calcium release-activated calcium channel protein 1*) odnosno kanale na membrani acinarnih stanica koji omogućuju dodatni ulazak kalcija iz vanstanične tekućine u acinarne stanice (slika 3). Takvo stanje još više pogoršava zasićenost citosola kalcijem i uzrokuje oštećenja mitohondrijskih membrana (13). Oštećenjem mitohondrija smanjuje se proizvodnja ATP-a, a smanjenje količine ATP molekula u stanici dovodi do oštećenja acinarnih stanica uslijed nastanka hipoenergoze. Naime, u tom trenutku sa radom prestaju ATP ovisni kanali glatkog ER-a koji omogućuju transport iona kalcija iz citosola u ER. Ti kanali se nazivaju kalcijeva ATPaza sarkoendoplazmatskog retikuluma (SERCA, od eng. *sarco endoplasmic reticulum calcium ATPase*). Također s radom prestaju ATP ovisni kanali koji prenose kalcijeve ione iz citosola u izvanstaničnu tekućinu (slika 3). Ovi kanali se zovu kalcijeve ATPaze

stanične membrane (PMCA , od eng. *plasma membrane Ca²⁺ ATPase*). Prestanak rada ovih kanala uzrokuje nepravilno funkcioniranje kalcijsko-natrijeve pumpe stanične membrane i slijedom toga se još više povećava koncentracija kalcijevih iona u citoplazmi acinarnih stanica. Prezasićenost acinarnih stanica kalcijevim ionima aktivira unutarstanične enzime koji potiču razaranje acinarnih stanica i dovode do razvoja nekroze. Nadalje, prezasićenost kalcijevim ionima može aktivirati i tripsinogen koji onda dalje može aktivirati ostale proenzime i tako započeti razgradnju acinarne stanice (13). Smanjena funkcija mitohondrija, pa tako i manjak energije u obliku ATP-a smanjuje mogućnost autofagije staničnih produkata i onda se počinju proizvoditi reaktivni kisikovi spojevi, te se počinju oslobađati različiti proupalni citokini koji onda još nanose više štete acinarnim stanicama. Oštećene acinarane stanice proizvode i luče molekule koje su povezane sa staničnim oštećenjem, primjerice proteine toplinskog šoka (HSP, eng. *heat shock protein*), tkivni faktor, DNA i slične tvari koje onda aktiviraju različite proupalne signalne putove koji onda lokalnu upalu pretvaraju u sistemsku (13).



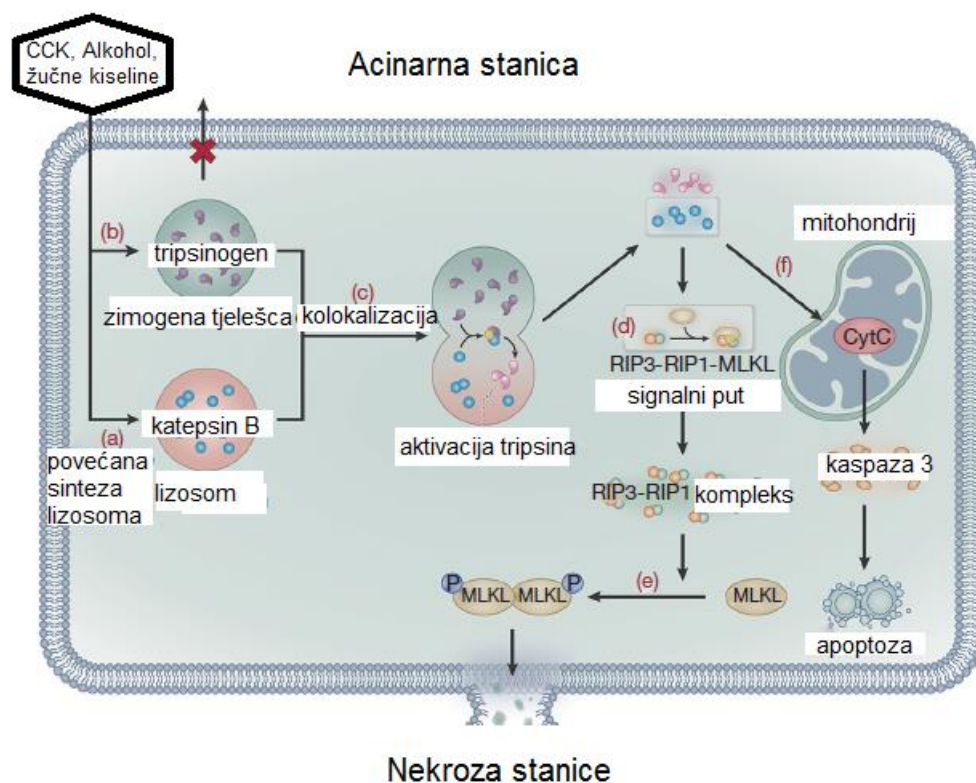
Slika 3. Uloga razine kalcijevih iona u citoplazmi acinarnih stanica gušterače u razvoju akutnog pankreatitisa. Preuzeto iz Zheng i sur. (13) i prevedeno na hrvatski jezik.

CCK, kolecistokinin; ER, endoplazmatski retikulum; ORAI, aktivirani kalcijski proteniski kanali 1; PMCA, plazma membranska kalcijeva ATPaza; Ca^{2+} , oni kalcija; MPTP, mitohondrijska permeabilizacijska pora (eng. *mitochondrial permeability transition pore*); CyPD, ciklofilin D; ATP, adenzin tri fosfat; InsP_3R , inozitolski receptor (eng. *inositol 1,4,5-trisphosphate receptors*).

4.5.2. Aktivacija tripsinogena u akutnom pankreatitisu

Kao što je već ranije rečeno, pretvorba, odnosno aktivacija tripsinogena u tripsin igra vrlo važnu ulogu u patogenezi akutnog pankreatitisa. Fiziološki tripsinogen ne bi trebao biti aktiviran prije izlučivanja u tanko crijevo gdje se pretvara u aktivni oblik pomoću enzima enterokinaze koju luče enterociti. Njegovu aktivaciju sprječavaju

tripsinski inhibitori, ali važno zaštitnu ulogu ima i proces egzocitoze zimogenih tjelešaca u području apeksa acinaranih stanica. Negativne nokse kao što su pretjerana konzumacija alkohola, žučna kiselina i ostali negativni utjecaji na pankreas povećavaju stvaranje lizosomnih i egzokrinih pankreasnih enzima u acinarnim stanicama pankreasa (slika 4). Negativne nokse također ako su izražene smanjuju mogućnost egzocitoze zimogenih tjelešaca u području apeksa acinaranih stanica, uzrokujući nakupljanje zimogenih tjelešaca i lizosoma u acinarnim stanicama te nepravilno bazolateralno izlučivanje enzima u intersticij. Kako u acinarnim stanicama nakon blokade izlučivanja i poticanja stvaranja zimogenih tjelešaca i lizosomskih enzima ima sve veći broj zimogenih tjelešaca i lizosoma tako dolazi i do njihovog spajanja odnosno fuzije. U procesu same fuzije dolazi do spajanja digestivnih enzima sa lizosomskim hidroalazama. Najvažnija lizosomska hidrolaza u patogenezi akutnog pankreatitisa je katepsin B. On u lizosomima pretvara tripsinogen u tripsin i omogućuje oslobađanje kako samog sebe, tako i tripsina iz lizosoma u citoplazmu acinaranih stanica. Novija istraživanja pokazuju da katepsin B u lizosomima djeluje i na RIP3 (eng. *receptor interacting protein kinase 3*) – RIP1 (eng. *receptor interacting protein kinase 1*) - MLKL (eng. *mixed lineage kinase domain-like*) signalni patogeni put i pomoću njega potiče stvaranje RIP3 – RIP1 kompleksa nekroze koji onda dalje djeluje na MLKL molekule tako što se one onda fosforiliraju i oligomeriziraju te se premještaju na plazmatsku membranu i svojim djelovanjem vode acinarne stanice pankreasa u nekroptozu (slika 2) (13). Tripsin uzrokuje pucanje lizosomalnih membrana, a samim time i oslobađanje citokroma C iz mitohondrija što aktivira kaspazu 3 i vodi acinaranu stanicu gušterače u apoptozu (13). Mnogobrojna istraživanja vode se na polju istraživanja aktivacije tripsinogena i iako su mnogi mehanizmi poznati, još uvijek ima mjesta za napredak (13, 8).



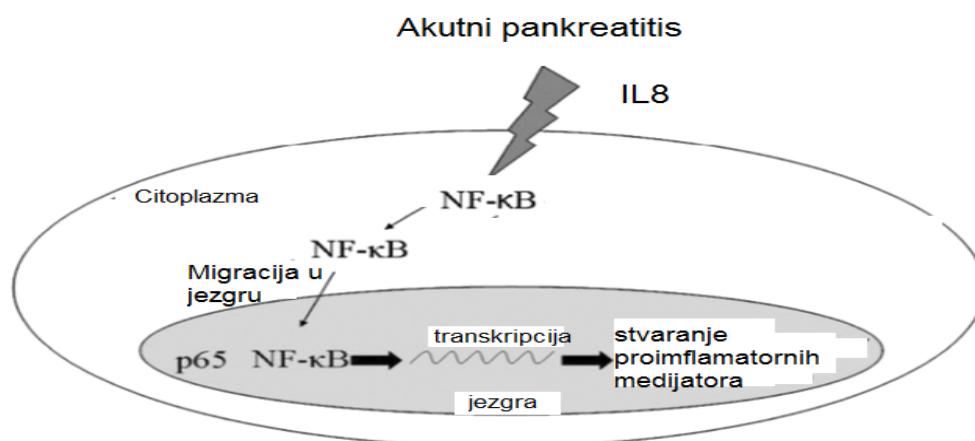
Slika 4. . Aktivacija tripsinogena u akutnom pankreatitisu. Preuzeto iz Zheng i sur. (13) i prevedeno na hrvatski jezik.

CCK – kolecsitikoinin; RIP1, eng. *receptor interacting protein kinase 1*; RIP3, eng. *receptor interacting protein kinase 3*; MLKL, eng. *mixed lineage kinase domain-like*; CytC – citokrom C.

4.5.3. Uloga aktivacije transkripcijskog faktora NFkappaB u acinaranim stanicama

Acinarne stanice gušterače specifične su jer proizvode velike količine digestivnih enzima. One također posjeduju i karakteristike koje je im omogućuju funkcioniranje, stabilnost i samozaštitu od vlastitih produkata. Specifična upalna svojstva jedna su od tih karakterstika. Provedbom mnogobrojnih istraživanja dolazi se do zaključka da aktivacija NFkappaB faktora tokom akutnog pankreatitisa ima značajnu ulogu u njegovom tijeku i manifestaciji. Istraživanja na miševima dokazala su da se aktivacija

NFkappaB faktora događa vrlo rano u akutnom pankreatitisu i da je ona neovisna o aktivaciji tripsinogena. Aktivacija NFkappaB faktora u acinarnim stanicama pokazala je sudjelovanje u težim oblicima akutnog pankreatitisa u kojima je prisutna ozljeda pankreasa i razvoj SIRS-a. Inhibicija aktivacije NFkappaB faktora u modelima u kojima se poticao razvoj jakog oblika pankreatitisa, akutni pankreatitis se u tim slučajevima pokazao blažim oblikom što pokazuje da NFkappaB ima ulogu u modeliranju težine akutnog pankreatitisa i jačine imunog odgovora organizma na njega (14). Ozljeda acinarnih stanica gušterače uzrokuje oslobađanje proupanilnih citokina i vazoaktivnih tvari koje sudjeluju i moderiraju tijek i jačinu akutne upale gušterače. Neki od proupanilnih citokina su IL -1, IL- 6, IL-8, IL- 10, PAF, TNF- α . Od vazoaktivnih tvari koje se luče tijekom akutnog pankreatitisa važni su i dušikov oksid i endotelin. Svi ovi moderatora upale djeluju na endotel krvnih žila tako što potiču aktivaciju NFkappaB faktora (slika 5). Ovaj faktor aktivira se pomoću IL-8 koji se počinje pojavljivati na endotelnim stanicama krvnih žila gušterače pod utjecajem oksidativnog stresa koji je prisutan na stanicama gušterače tijekom njezine ozljede i detektabilan je već u prvom satu kod jako izraženih oblika akutnih pankreatitisa (8).

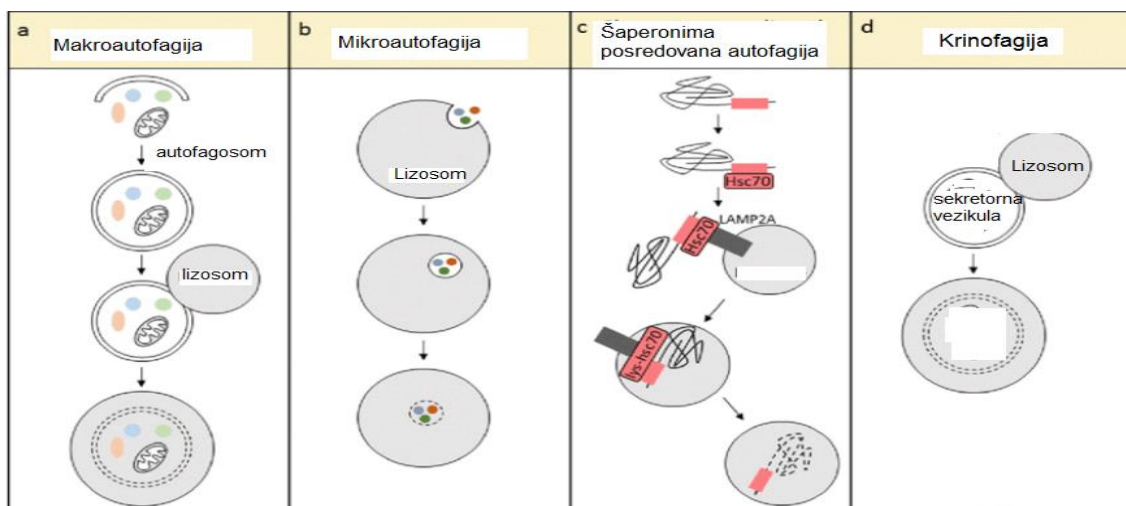


Slika 5. Pojednostavljeni shematski prikaz aktivacije i uloge NFkappaB (NF- κ B) faktora. Preuzeto iz Hyuk Do (15) i prevedeno na hrvatski jezik.

4.5.4. Pojava disregulacije autofagije u akutnom pankreatitisu

Autofagija je katabolički proces u kojem se razgrađuju oštećeni stanični organeli, nepoželjni proteini i lipidi. Autofagiju obilježava nekoliko procesa u kojima se nepotrebne ili štetne citoplazmatske molekule ili organele prenose do lizosoma i tamo se razgrađuju pomoću lizosomskih hidrolaza. U tom procesu oni se razgrađuju, a njihove biokemijske građevne jedinice kao što su primjerice aminokiseline ili masne kiseline se koriste dalje u staničnim procesima za stvaranje energije ili za potrebe stvaranja novih staničnih molekula. Osim procesa razgradnje molekula autofagija ima ulogu i u regulaciji imunskog odgovora stanica na noxsu. Ona može pojačati ili smanjiti upalne procese tako što ima utjecaj na razgradnju patogena ili na njegovu antigensku prezentaciju potičući prirodni i stečeni imunološki odgovor (16). Fiziološka autofagija ima utjecaj na stvaranje i djelovanje inflamosoma i u fiziološkim uvjetima autofagija će razgraditi štetne tvari koje potiču stvaranje inflamosoma i tako smanjiti potrebu za njihovim stvaranjem, a time i potencijalni razvitak upale. Autofagija također sudjeluje u razgradnji NLRP3 (eng. *NOD like receptor protein 3*) komponente inflamosoma te na taj način utječe na smanjenje stvaranje inflamosoma (16). Autofagija nadalje može zaustaviti i aktivaciju NFkappaB transkripcijskog faktora tako što dolazi do razgradnje proteina p62/SQSTM1 koji ima ulogu poticati aktivaciju NFkappaB (16). Na taj način autofagija zapravo smanjuje proizvodnju proupalnih citokina. Autofagija može blokirati i aktivnost TANK-vezujuće kinaze (TBK1; eng. *TANK binding kinase 1*) koja upravlja proizvodnjom IFN1 i tako smanjiti njegovu proizvodnju (16). Na osnovu svega navedenog može se zaključiti da autofagija ima vrlo bitnu ulogu u modulaciji upalnog odgovora acinarnih stanica u pankreasu. Postoji nekoliko vrsta autofagije obzirom na koji način se štetne ili suvišne molekule prenose do lizosoma. Razlikujemo makroautofagiju, šaperonima posredovanu autofagiju, mikroautofagiju i

krinofagiju (slika 6) . Makroautofagija je proces razgradnje molekula u kojima se prvo stvaraju autofagosomi. Autofagosomi svoj sadržaj prepuštaju lizosomima tako da se međusobno spoje, a vezikula koja je nastala naziva se autolizosom u kojem se sadržaj u potpunosti razgradi pomoću enzima. Mikroautofagija je proces koji započinje invaginacijom lizosoma oko molekule koja se treba razgraditi. Stvara se vezikula u kojoj se razgradi molekula pomoću enzima te se ponovno koristi dobivena energija i oslobođene gradivne jedinice tipa amino ili masnih kiselina. Šaperonima posredovana autofagija izrazito je selektivna proces koji samo određene proteine citoplazme izravno stavlja u lizosome u kojima se oni razgrađuju. Selektivnost omogućuje kontrolu mnogih metaboličkih procesa i grešaka koje nastaju pri stvaranju proteina ili tijekom odvijanja staničnih procesa (16). Krinofagija je oblik autofagije koji je prvotno zabilježena upravo tijekom proučavanja pankreatitisa. U njoj se sekretorni mjehurići spajaju sa lizosomima i potom se razgrađuju. Mehanizam spajanja još uvijek nije otkriven.



Slika 6. Shematski prikaz vrsti autofagija. Preuzeto sa:

https://www.researchgate.net/figure/The-three-different-types-of-autophagy-a-macroautophagy-b-microautophagy-and-c-fig1_329793230

(17) i prevedeno na hrvatski jezik.

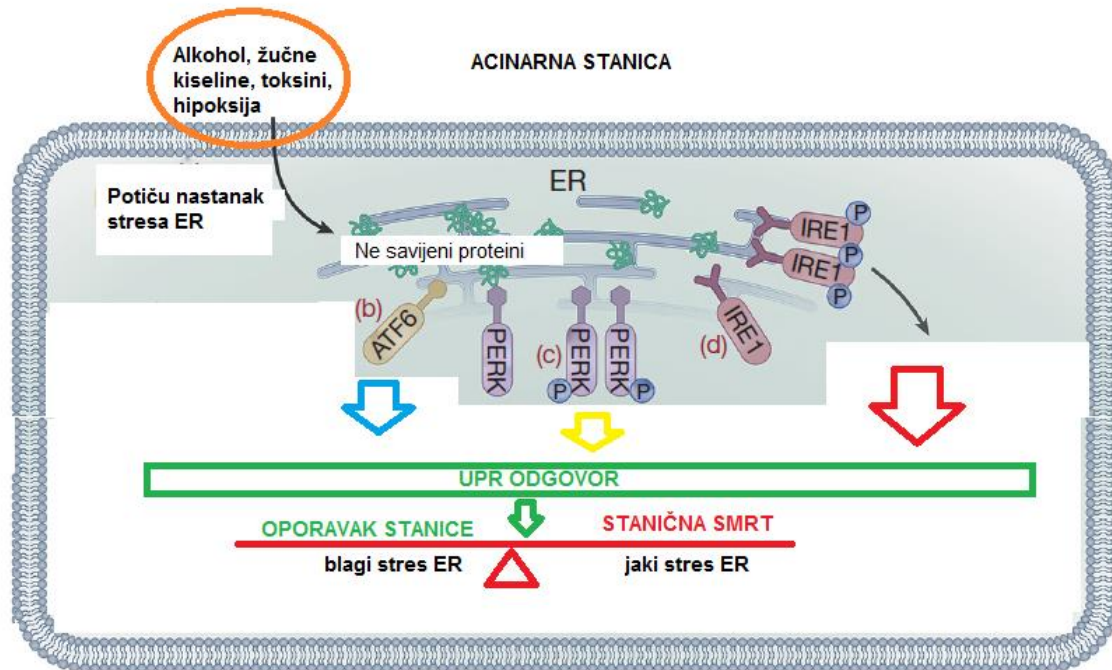
Hsc 70 – protein toplinskog šoka 70; LAMP2A- lizosomski pvezani membranski protein 2A

Istraživanja na miševima su pokazala da acinarne stanice pankreasa imaju povišenu razinu autofagije u odnosu na druge stanice u stanjima stresa kao što je primjerice dugotrajnije gladovanje. To se djelomično može objasniti njihovom funkcijom, budući da acinarne stanice proizvode velike količine proteina i tijekom tog procesa potrebna je iznimna usklađenost svih staničnih organela. Iz tog razloga povećana je i potreba za razgradnjom oštećenih organela ili štetnih produkata acinarnih stanica autofagijom. Istraživanja dokazuju da i genetske promjene koje utječu na procese autofagije i rad samih lizosoma mogu dovesti do oštećenja acinarnih stanica. Tako primjerice oštećenja gena ATG5 ili ATG7 koji kodiraju proteine koji posreduju u stvaranju autofagosoma ili gena koji kodira lizosomski povezane membranske proteine 2 (LAMP2 proteine, eng. *lysosomal-associated membrane protein 2*) za normalnu lizosomsku funkciju mogu blokirati ili negativno utjecati na samo autofagiju u acinarnim stanicama te uzrokovati upalu gušterače (16). Stoga se može zaključiti da je funkcionalna autofagija ključna za normalnu homeostazu rada acinarnih stanica pankreasa. Istraživanja na animalnim modelima odnosno miševima dokazala su da se akutni pankreatitis može razviti kod jedinki u kojima je proces odvijanja autofagije narušen uslijed poremećaja stvaranja autofagosoma ili zbog nemogućnosti dovršenja autofagije. Također animalni modeli u kojima su oštećeni geni ATG5, ATG7 te geni koji kodiraju LAMP2 proteine pokazali su povišene vrijednosti tripsina, agregate p62 proteina, proširene endoplazmatske retikulume acinarnih stanica gušterače. Također u oštećenoj ili blokiranoj autofagiji pojavljuju se nakupine oštećenih mitohondrija koji onda ne proizvode dovoljno ATP-a i tako pospješuju oštećenje procesa autofagije te još više pridonose razvoju oštećenja acinarnih stanica (16).

4.5.5. Uloga stresa endoplazmatskog retikuluma u patogenezi akutnog pankreatitisa

Endoplazmatski retikulum je izrazito važan stanični organel u kojem se stvaraju, oblikuju, prenose, preklapaju i obrađuju proteini i lipidi. Postoje dvije glavne podjedinice endoplazmatskog retikuluma, a to su glatki i hrapavi (grubi) endoplazmatski retikulum. Glatki endoplazmatski retikulum služi proizvodnji lipida i prijenosu vezikula. Grubi endoplazmatski retikulum posjeduje ribosome i služi proizvodnji i oblikovanju proteina. Savijanje proteina izrazito je bitan proces koji se odvija i u endoplazmatskom retikulumu. Tim procesom proteinski lanac sastavljen od aminokiselina se oblikuje u trodimenzionalnu strukturu u kojoj on postaje biološki aktivan. Stres endoplazmatskog retikuluma uzrokovan je pojavom nakupljanja loše ili pogrešno savijenih proteina ili uopće ne savijenih proteina u endoplazmatskom retikulumu (20). On može biti uzrokovan hipoksijom, oksidativnim stresom, pretjeranom konzumacijom alkohola, kalcijским preopterećenjem (13). Acinarne stanice pankreasa posebno su podložne stresu endoplazmatskog retikuluma zbog svoje građe budući da one sadrže izrazito puno endoplazmatskog retikuluma kojeg koriste za proizvodnju i sekreciju digestivnih enzima te endokrinih hormona. Pojava stresa endoplazmatskog retikuluma pokreće proces stanične obrane kako bi stanica preživjela. Taj proces naziva se odgovorom na savijenih proteina (UPR, eng. *unfolded protein response*). Ovisno o jačini stresa endoplazmatskog retikuluma UPR može očuvati stanicu ako je jačina stresa bila slabija, odnosno ukoliko su promjene reverzibilne ili uzrokovati staničnu smrt u vidu apoptoze ili nekroze ako je jačina stresa bila jača i promjene su bile ireverzibilne (20). Brojni eksperimentalni modeli akutnog pankreatitisa u eksperimentalnih životinja dokazali su da se u akutnom pankreatitisu pojavljuje stres endoplazmatskog retikuluma i UPR odgovor. Jedan primjer takvog eksperimenta bio je argininom izazvan

pankreatitis u kojem je dokazana pojava ranog stresa endoplazmatskog retikuluma (21). Pojava stresa endoplazmatskog retikuluma u ranim fazama akutnog pankreatitisa upućuje na njegovu važnu ulogu na razvoj samog akutnog pankreatitisa. UPR odgovor bitan je za održavanje homeostaze endoplazmatskog retikuluma u količini i kontroli stvorenih nepravilnih proteina. On se kako je već rečeno aktivira kao odgovor na stres endoplazmatskog retikuluma, a aktiviran je i upravljao pomoću tri proteina koji se nalaze na membrani endoplazmatskog retikuluma. Regulatorni proteini za UPR odgovor su IRE1a (eng. *inositol – requiring enzyme 1a*), PERK (eng. *protein kinase- like endoplasmic reticulum kinase*) i ATF 6 (eng. *activating transcription factor 6*) (13, 20) (slika 7). Svo troje su transmembranski senzorni proteini, građeni tako da imaju jednu domenu koja je okrenuta prema unutrašnjosti lumena endoplazmatskog retikuluma i ona se aktivira kada dođe u doticaj sa loše savijenim proteinima. Druga domena je efektorska i ona je okrenuta prema citosolu i signalira ostalim staničnim dijelovima o statusu savijenih odnosno ne savijenih proteina (20). Pod utjecajem stresa endoplazmatskog retikuluma sa senzornih domena navedenih proteina oslobađa se šaperon 78kDa glukozom regulirani protein (GRP78) i aktivira se UPR odgovor koji nastoji zaustaviti neadekvatno translaciju proteina, olakšati ispravno savijanje, a sve u svrhu očuvanja homeostaze endoplazmatskog retikuluma (20). Iz svega navedenog može se zaključiti da je UPR odgovor vrlo složen signalni put. Ukoliko stres endoplazmatskog retikuluma prelazi mogućnost stanice za njegovo rješavanje UPR odgovor nastoji aktivirati NFkappaB upalni signalni put koji može voditi u upalu acinarnih stanica gušterače ili njihovu nekrozu te tako izazvati akutni pankreatitis (13).



Slika 7. Pojednostavljeni shematski prikaz acinarne stanice u kojoj je prisutan stres endoplazmatkog retikuluma. Prilagođena prema Zheng i sur. (13) i Le i sur. (20).

ER, endoplazmatki retikulum; UPR odgovor, odgovor ne savijenih proteina (eng. *unfolded protein response*), IRE1a (eng. *inositol – requiring enzyme 1a*); PERK (eng. *protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase*); ATF 6 (eng. *activating transcription factor 6*).

4.5.6. Uloga egzozoma u patogenezi akutnog pankreatitisa

Egzosomi su vanstanične vezikule obavijene dvoslojnom lipidnom membranom (23). Proizvode se u endosomnom djelu eukariotskih stanica i može ih se pronaći u svim tjelesnim tekućinama. Veličine su od 30 do 150 nm. Uloga im je prenositi genetički materijal i proteine stanica od kojih su nastali. Zbog tih karakteristika znanstvenici vide njihov potencijal kao biomarkera raznih bolesti. Novija istraživanja navode da egzosomi imaju važnu ulogu u komunikaciji između stanica. Smatra se da egzosomi imaju vrijednost u tome da otkrivaju informacije o stadiju bolesti i njezinoj napredovanju, također smatra se da imaju veliki potencijal kao terapijski vektor za

mnoge kompleksne bolesti uključujući i akutni pankreatitis (23). Istraživanja su pokazala da postoji značajno povećanje količine egzosoma u perifernoj krvi pacijenata koji boluju od akutnog pankreatitisa (13), iako njihova točna uloga u regulaciji i progresiji bolesti još uvijek nije potpuno poznata te stoga pruža brojne mogućnosti za daljnja istraživanja (13). Istraživanja su pokazala da konačna jačina upale kod akutnog pankreatitisa strogo korelira sa upalnim kapacitetom egzosoma u ranim fazama bolesti. Dokazano je da egzosomi koji su detektirani kod pacijenata sa blagom kliničkom slikom akutnog pankreatitisa nemaju utjecaj na makrofage dok oni koji su detektirani kod pacijenata sa izraženijom i težom kliničkom slikom akutnog pankreatitisa potiču aktivaciju NFkappaB transkripcijskog faktora, ekspresiju TNF- α i IL -1 beta i otpuštanje slobodnih radikala (24). Smatra se da egzosomi oslobođeni u stanju akutnog pankreatitisa mogu aktivirati alveolarne makrofage tako što promjene njihov fenotip iz M2 u M1 i tako mogu potaknuti progresiju plućne ozljede kod akutnog pankreatitisa. Ovi egzosomi također mogu aktivirati NLP3 inflammosoma i započeti aktivaciju alveolarnih makrofaga i daljnju plućnu ozljedu kao komplikaciju akutnog pankreatitisa (13). Proteomička istraživanja ukazuju da egzosomi nastali u akutnom pankreatitisu mogu nastati u jetri ili u imunim stanicama. Postoje i egzosomi koji se nalaze u ascitesu koji je posljedica akutne upale gušterače (PAAF eng. *pancreatitis associated ascitic fluid*). Svi ti egzosomi putuju portalnim krvotokom i razgrađuju se u jetri. Nastanak egzosoma u različitim stanicama ili tkivima koji putuju krvotokom tijekom akutnog pankreatitisa bi mogao imati ulogu sličnu onoj upalnih faktora u razvoju upalnog odgovora (23). U ovom području postoji jako puno potencijala za istraživanje same patogeneze akutnog pankreatitisa i razvoja terapije za liječenje akutnog pankreatitisa u budućnosti.

4.6. Patofiziologija akutnog pankreatitisa

Akutni pankreatitis je životno ugrožavajuće stanje koje osim upale gušterače dovodi do niza poremećaja funkcija ostalih organskih sustava. Eksperimentalni modeli izazvanih pankreatitisa na životinjama pokazali su da se tijek akutnog pankreatitisa može podijeliti u četiri faze. One su:

1. Faza oštećenja stanica pankreasa
2. Faza lokalne upale tkiva gušterače
3. Faza sistemske upale koja se reflektira na ostale organske sustave
4. Faza u kojoj dolazi do infekcije nekrotičnog pankreatitisa (26).




U prvoj fazi akutnog pankreatitisa dolazi do oštećenja acinarnih stanica. Mehanizmi i uloge pojedinih ključnih faktora za ovu fazu akutnog pankreatitisa opisani su u prethodnom poglavlju o patogenezi akutnog pankreatitisa. Ozlijeđene acinarne stanice pankreasa potiču na lučenje različite proupalne citokine tako što aktiviraju makrofage i potiču razvoj lokalne upale koja obilježava drugu fazu. U toj fazi javlja se upalni odgovor na citokine koji privlače, aktiviraju i potiču na rad upalne stanice kao što su neutrofili, makrofagi i limfociti. Povećana je razina oslobađanja prouplanih medijatora i to IL-1, TNF- α , IL-6 i IL-8 i faktora aktivacije tromobocita (PAF, eng. *platelet activating factor*). PAF pomaže neutrofilima da dođu u oštećeno i lokalno upaljeno tkivo gušterače tako što povećava permeabilnost stijenke krvnih žila i oni potom lakše invadiraju u zahvaćeno područje. Sa druge strane počinju se izlučivati i protuupalni medijatori primjerice IL-10, IL-2 te se luče antagonisti IL-1 receptora. Smatra se da odnos odnosno količina i omjer prouplanih i protuupalnih medijatora upale moderira jačinu upale. Eksperimentalni modeli su dokazali da se davanjem protutijela na TNF- α kojim se nastoji inhibirati njegovo djelovanje zapravo postiže kontraefekt i da se upala gušterače još više pojača jer se ruši balans između proupalnih i antiinflamatornih

medijatora upale (26). ICAM 1 (eng. *intracellular adhesion molecule 1*) je glikoprotein koji se nalazi na površini endotelnih stanica. Kada se ICAM1 aktivira, on veže leukocite na sebe te ih transmigrira iz krvi u tkivo. Pokazalo se da se njegov izražaj povećava za vrijeme akutnog pankreatitisa pogotovo u težim upalama. Smatra se da ICAM 1 molekule imaju važnu ulogu u daljnjem razvoju sistemskog upalnog odgovora (26). U trećoj fazi dolazi do razvoja sistemske upale, odnosno razvija se opća upalna reakcija u tijelu. Teška posljedica te aktivacije je potencijalni razvoj SIRS-a koji je izrazito opasno stanje za pacijente jer može dovesti do razvoja zatajivanja udaljenih organa odnosno do sindroma multiorganske disfunkcije (MODS; eng. *Multiple organ dysfunction syndrome*). MODS je izrazito opasno, kritično stanje pacijenta koje zahtjeva intenzivnu medicinsku skrb i liječenje. Treća faza je karakterizirana utjecajem velike količine sistemskih kemokina koji utječu na druge organe koji nisu direktno vezani na gušteraču (26). Važniji medijatori koji su uključeni u sistemsku upalnu reakciju prikazani su tablici broj dva. Oni svi djeluju kao akceleratori sistemske upale i potencijalni moderatori razvoja MODS -a. Razvoj zatajivanja organa kao komplikacije teškog pankreatitisa predstavlja veliki problem u liječenju i jedno je od bitnih stanja koja povećavaju smrtnost od akutnog pankreatitisa. Uočeno je da pacijenti koji boluju od teškog akutnog pankreatitisa često razviju akutnu plućnu ozljedu te u težim slučajevima razviju i akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS; eng. *acute respiratory distress syndrome*) (slika 8). ARDS se često razvije između drugoga i sedmoga dana akutnog pankreatitisa. U njemu se javlja teška progresivna hipoksemija i dispneja. Ovaj sindrom nastaje zbog povećanja propusnosti alevokapilarne membrane i posljedičnog plućnog intesticijskog edema (8). Patogeneza nastanka ARDS sindroma još uvijek nije u potpunosti razjašnjena te se smatra da otpuštanje različitih proupalnih citokina ima ulogu razvoju ARDS-a. Također povećana

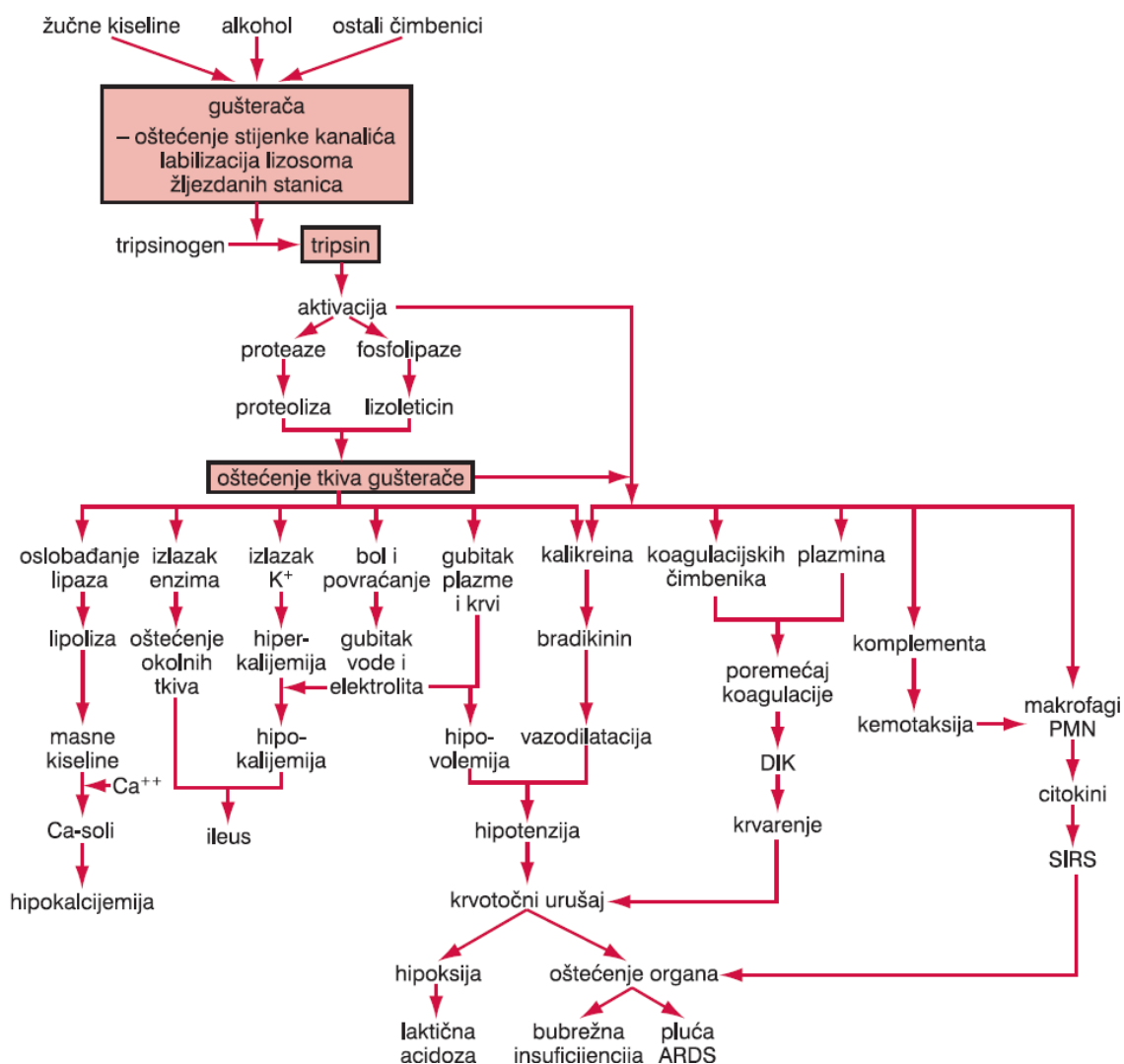
permeabilnost crijevne stijenke koja osim uloge fizičke barijere imaju i imunološku ulogu u organizmu tokom akutnog pankreatitisa propušta veću količinu različitih toksina, upalnih medijatora koji sudjeluju u razvoju ARDS-a (28). Ostali značajni utjecaji akutnog pankreatitisa na ostale organe prikazani su na slici 8. Povećane količine amilaze u krvi često su prisutne kod akutnog pankreatitisa. Ostali enzimi mogu oštetiti i okolne organe gušterače i razviti kliničku sliku akutnog abdomena. Oslobođeni gušteračni enzimi mogu izazvati i peritonitis te posljedično i ascites ako su u kontaktu sa peritoneumom. Kao komplikacija može se razviti i paralitički ileus. Ako enzimi ostvare kontakt sa pleurom biti će induktori stvaranja pleuralnog izljeva kao komplikacije bolesti (12) (slika 8). U akutnom pankreatitisu dolazi i do poremećaja elektrolita. Najizraženiji disbalans vidljiv je u koncentracijama kalcija i kalija u krvi, te se kod pacijenta često razvijaju hipokalijemija i hipokalcijemija. Kalij se najviše gubi povraćanjem koje je učestalo tijekom bolesti, iako kod nekih bolesnika može doći i do razvoja hiperkalijemije zbog opsežnog propadanja stanica i oslobađanja unutarstaničnog kalija. Hipokalcemija sa javlja radi stvaranja netopljivih soli u nekrotičnom pankreasu. Utvrđeno je da kalcij ulazi u nekrotični pankreas i tamo sa oslobođenim slobodnim masnim kiselinama, koje u najvećoj mjeri nastaju nekontroliranim djelovanjem aktiviranih lipaza, tvori netopljive soli (12). Akutni pankreatitis ima utjecaj i na kardiovaskularni sustav (slika 8). Nekontrolirana diseminirana upala u vidu SIRS-a izaziva vazodilataciju. Uz vazodilataciju i gubitak tekućine vrlo često dolazi do razvoja hipovolemijskog šoka koji uz reperksiju na krvožilni sustav ima utjecaj i na rad bubrega koji mogu biti ozlijeđeni nedostatkom kisika u vidu pojave akutne bubrežne insuficijencije (slika 8). Masivno oštećenje tkiva gušterače obuhvaća i oštećenje Lagerhansovih otočića. Slijedom toga dolazi do ne

adekvatnog ili potpunog prestanka lučenja inzulina, a samim time javlja se komplikacija u vidu ketoacidoze i razvoja dijabetesa.

Tablica 2. Medijatori i mehanizmi uključeni u sistemsku upalnu reakciju treće faze akutnog pankreatitisa. Prilagođeno prema Felderbauer i sur. (26).

		
ARDS	HIOPERFUZIJA	BAKTERIJSKA TRANSLOKACIJA
Medijatori	Medijatori	Mehanizmi
MCP - 1 GM – CSF NO COX-2 ekspresija	NO CO Endotelin -1	Oslabljena intestinalna mukozna barijera Hipoperfuzija / ishemija crijeva

ARDS; akutni respiratorni distres sindrom, MCP – 1; kemokin ligand 2 (eng. Monocyte chemoattractant cytokine), GM -CSF; faktor stimulacije granulocitno–makrofagnih kolonija (eng. granulocyte -macrophage colony – stimulating factor), NO; dušikov oksid, COX -2; inhibitor ciklooksigenaze 2, CO; ugljikov monoksid.



Slika 8. Patogeneza i patofiziologija akutnog pankreatitisa. Preuzeto iz Gamulin i sur. (12).

DIK; diseminirana intravaskularna koagulacija, SIRS; sindrom sustavnog upalnog odgovora, ARDS; akutni respiratorni distress sindrom

Četvrta faza akutnog pankreatitisa, ukoliko dođe do njezinog razvoja, obilježena je nekrozom tkiva gušterače. Mehanizmi razvoja nekroze iz edema tkiva gušterače nisu posve razjašnjeni. Ostaje pitanje zašto se neki pankreatitisi zaustavljaju u fazi intersticijskog edema gušterače, a neki prelaze u teži stadij nekroze. Postoje dvije vrste nekroze tkiva gušterače temeljene ne infekciji samog zahvaćenog tkiva. Razlikuje se

sterilna i inficirana nekroza pankreasa (26). Sterilna nekroza ima bolju prognozu nego infektivna (8). Ona zahtjeva intenzivno praćenje i liječenje. Inficirana nekroza pankreasa javlja se u 30 – 70% slučajeva pacijenta sa nekrozom tkiva gušterače tijekom akutnog pankreatitisa (26). Ona je najčešća komplikacija akutnog pankreatitisa i ima veliki utjecaj na konačni ishod bolesti. Pojavljuje u razdoblju od prvog do trećeg tjedna teškog akutnog pankreatitisa. Dijagnosticira se pomoću aspiracije iglom vođene kompjuterizirane tomografije. Najčešće se od uzročnika izoliraju *Klebsiella*, *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus* (8). Do infekcije može doći hematogenim putem, duodenalnim refluksom, refluksom inficirane žuči, direktnim širenjem iz peritoneuma ili translokacijom kroz crijevnu limfu (26). Infektivna nekroza pankreasa životno je ugrožavajuće stanje i zahtjeva kirurško liječenje uz liječenje antibioticima. Uz pravodobno i pravovaljano liječenje smrtnost za inficiranu nekrozu iznosi 25%, a za sterilnu nekrozu ona iznosi 17% (8).

4.7. Dijagnostika akutnog pankreatitisa

Dijagnostika akutnog pankreatitisa temelji se na laboratorijskim i slikovnim metodama uz pozitivne znakove kliničke slike. Od laboratorijskih testova najbitnije je odrediti vrijednosti serumskih amilaza i lipaza. Serumski amilaza bilježi visoki porast u akutnom pankreatitisu već u prvom danu bolesti i ostaje povišena tijekom sljedećih pet do deset dana (8). Njezine vrijednosti u akutnom pankreatitisu najčešće su 3 puta više od referentnih vrijednosti i upućuju na dijagnozu ako isključimo infarkt i perforaciju crijeva te akutnu upalu slinovnica kao diferencijalne dijagnoze koje mogu pokazati porast serumskih amilaza (11). Serumski lipaze također pokazuju veliki značaj u laboratorijskoj dijagnostici akutnog pankreatitisa. Većina lipaza nalazi se u gušterači, dok se samo mala količina nalazi u želučanoj sluznici te se stoga smatra da je određivanje vrijednosti lipaza specifičiji test za otkrivanje bolesti pankreasa od

određivanja vrijednosti amilaza (8). Određivanje vrijednosti oba enzima i njihovi zajednički rast u laboratorijskim vrijednostima povećava dijagnostičku vrijednost (11). Postoje i testovi koji se ne primjenjuju rutinski, a to su određivanje imunoreaktivnog tripsinogena, elastaza i fosfolipaza A2 (8). Od ostalih nalaza u laboratorijskim pretragama može se pronaći hipokalcijemija, izrazita leukcitoza, hipertrigliceridemija, hiperglikemija, jetrene probe također su često povišene. Prisutna je i hipoalbuminemija i porast serumske laktat dehidrogenaze (11). Od slikovnih pretraga ultrazvuk trbušne šupljine je prva linija dijagnostike zbog svoje dostupnosti i ne invazivnosti. Njime se može ponekad otkriti i etiologija bolesti, primjerice žučni kamenci (6). Ponekad se gušterača teško prikaže radi meteorizma, a mogu se još vidjeti i pseudociste, tumorske tvorbe, te uvećanje same gušterače (11). Može se napraviti i kompjuterizirana tomografija te magnetska rezonanca gušterače kod težih slučajeva ili ne adekvatnog odgovora na terapiju (6). Kriteriji za postavljanje dijagnoze akutnog pankreatitisa su pozitivna klinička slika od koje se najviše obraća pažnja na bol koja je jaka i lokalizirana u truhu u području epigastrija i širi se prema leđima, povišena razina serumskih amilaza te lipaza, zatim pozitivni nalazi učinjenih slikovnih metoda. Dva od ovih triju kriterija moraju biti zadovoljeni kako bi se postavila dijagnoza akutnog pankreatitisa (6).

4.8. Liječenje akutnog pankreatitisa

Liječenje akutnog pankreatitisa ne temelji se na određenom specifičnom lijeku već na suportivnim mjerama kojima se nastoji pacijentu smanjiti mogućnost potencijalne štete koja može nastati ako se ne poduzmu određene mjere, smanjiti bol te osigurati što brži oporavak. Liječenje može biti konzervativno i kirurško. Konzervativno liječenje obuhvaća intravensku hidraciju, adekvatnu nutriciju, kupaciju boli i prijemnu antibiotika ako je potrebno. Endoskopska retrogradna koledokopankreatografija primjenjuje se

kod pacijenata koji imaju kolangitis ili bilijarnu opstrukciju (31). Kirurško liječenje provodi u slučaju da su prisutni žučni kamenci u žučnjaku ili bilijarnom stablu, inficirane nekroze pankreasa koja traje dulje od 4 tjedna, a provedena je antibiotska terapija i pacijent je stabilno. Provodi i se nekrektomija kod simptomaskih pacijenata (31). Inicijalna terapija akutnog pankreatitisa sastoji se od agresivne intravenske hidracije unutar 12 do 24 sata i to 250 – 500 mL infuzije kristaloida na sat ako nije takva hidracija kontraindicirana drugim komorbiditetima (6). O agresivnoj intravenskoj terapiji postoje oprečna mišljenja među autorima. Neki konzervativniji autori smatraju da je ona potrebna radi očuvanja pankreasne mirkocirkulacije i prevencije nekroze uz zaštitu bubrega i ostalih organa od hipoperfuzije (6,8). Drugi ističu da je umjerena intravenska hidracija (10 ml/kg u bolusu u slučaju hipovolemije, a onda 1.5 ml/kg/h) dovoljna i da su rezultati liječenja isti ako se koristi umjerena intravenska terapija kao i kada se koristi ona agresivna (30). Nakon bolusa tekućine, potrebno je pratiti srednji arterijski tlak te pratiti mokrenje i na osnovu toga dalje titrirati adekvatnu količinu infuzije. Peroralno hranjenje bi trebalo započeti čim pacijentu sa blagim pankreatitisom prestanu simptomi mučnine i povraćanja dok kod pacijenata sa teškim oblikom pankreatitisa preporuka je primijeniti enteralnu prehranu (6). Smatra se da što ranije započinjanje hranjenja pomaže zaštititi crijevne mukozne barijere, smanjuje mogućnost translokacije bakterija i toksina iz lumena crijeva i smanjuje rizik od lošeg ishoda i komplikacija akutnog pankreatitisa (31). Smanjenje boli također je bitan čimbenik u liječenju akutnog pankreatitisa. Pacijenti koji trpe izrazito jaku bol mogu postati hemodinamski nestabilni što u konačnici može pogoršati ishod bolesti (31). Mogu se koristiti različiti lijekovi. Najčešće se koriste opiodi. Lijekovi izbora su fentanil, pentozacin i meperidin (6). Drugi autori preporučuju multimodalni pristup u kojem se kombinira paracetamol, metamizol i blagi opiodi, a ako je neophodno može se

pristupiti epiduralnoj analgeziji (30). Korištenje antibiotika profilaktički nije pokazalo znatno bolje kliničke ishode. Zato se oni promjenjuju samo u slučaju dokazne ili visoko sumnjive infektivne nekroze pankreasa. Antibiotici se moraju koristiti i u slučaju postojanja nekih drugih izvanpankreatičnih infekcija tipa pneumonije, urinarne infekcije i slično. Lijek izbora su karbapenemi jer je pokazano da dobro penetriraju u tkivo pankreasa (6). Pacijente sa teškom kliničkom slikom potrebno je liječiti na odjelu intenzivne njege.

5. RASPRAVA

Akutni pankreatitis je upalna bolest gušterače koja može rezultirati značajnim komplikacijama i smrću pacijenata. Glavni prihvaćeni mehanizam nastanka ove bolesti je aktivacija enzima probavnog sustava unutar gušterače. U slučaju akutnog pankreatitisa dolazi do aktivacije tripsina koji aktivira ostale probavne enzime gušterače što za posljedicu ima autodigestiju pankreasa i razvoj lokalne, a potom sistemske upale. Upalni odgovor ima vrlo važnu ulogu u patogenezi ove bolesti. On uključuje reakciju stanica imunološkog sustava, pojačano oslobađanje medijatora upale i aktivaciju upalnih staničnih puteva. Upalni medijatori potiču povećanu propusnost krvnih žila u gušterači i potiču dolazak upalnih stanica u područje oštećenog tkiva gušterače, pridonose prelasku tekućine u intersticij i razvoj edema, a potom i nekroze same gušterače. Patogeneza ove bolesti osim aktivacije tripsina uključuje i niz drugih faktora i mehanizama. Najvažniji od njih su stanično prezasićenje kalcijem, disregulacija mehanizama autofagije te stres endoplazmatskog retikuluma. Sve veću ulogu u razumijevanju patogeneze imaju i egozomi. Jasno razumijevanje specifičnih patogenetskih mehanizama razvoja akutnog pankreatitisa omogućiti će u budućnosti razvoj ciljanih terapija i poboljšanje ishoda liječenja. Također daljnja istraživanja mogla bi se temeljiti i na otkrivanju novih biomarkera za otkrivanje upale

gušterače koji bi pripomogli ranom otkrivanju bolesti i praćenju njenog tijeka. Ciljane terapije koje bi se mogle razviti za cilj bi mogle imati smanjenje količine i jačine aktivacije pankreasnih enzima, mogle bi utjecati i na upalne procese na način da moduliraju i smanjuju upalni odgovor, smanjuju jačinu nekrozu, itd.

6. ZAKLJUČAK

Akutni pankreatitis ozbiljna je bolest gušterače. Poznavanje patogeneze i razumijevanje patofiziologije ove bolesti ključno je za adekvatno liječenje i postupanje prema njoj. Smatra se da akutni pankreatitis patofiziološki gledano ima nekoliko faza. Utvrđeno je se da prvo nastaje oštećenje acinarnih stanica gušterače koje prelazi u lokalnu upalu i koja može progredirati u sistemsku upalu. Povrh svega može se javiti i nekroza samih acinarnih stanica, a time i nekroza gušterače. Razumijevanje patogeneze akutnog pankreatitisa temelji se na opće prihvaćenom modelu koji objašnjava da se akutni pankreatitis razvija kao posljedica aktivacije tripsina i posljedične aktivacije ostalih enzima unutar tkiva gušterače, a koji onda razgrađuju zdravo tkivo i gušterače, ali i ostalih struktura. Patogeneza akutnog pankreatitisa je izrazito složena i brojna istraživanja upućuju na važnost i drugih faktora koji dovode do upale gušterače. Otkriveno je da utjecaj na razvoj ove bolesti imaju kalcijevi ioni, stres ER-a, egzosomi, NFkappaB faktor, te disregulacija autofagije. Iz svega navedenog može se zaključiti da patogeneza i patofiziologija akutnog pankreatitisa nije još uvijek u potpunosti razjašnjena te da u tom pogledu postoji još mnogo prostora za napredak u daljnjim istraživanjima. Ako se u budućnosti bude istražila i otkrila cjelokupna slika o patogenezi i patofiziologiji ove bolesti tada će se moći možda i na drugačiji način pristupati usmjerenom liječenju ili prevenciji ove bolesti u cilju smanjenja smrtnosti i komplikacija ove teške i za sada životno ugrožavajuće bolesti.

7. SAŽETAK

Akutni pankreatitis predstavlja akutnu upalu egzokrinog dijela gušterače te se smatra čestom i teškom bolešću. Etiološki, najčešće je uzrokovan žučnim kamencima ili ekscesivnom konzumacijom alkohola. pće prihvaćena teorija patogeneze akutnog pankreatitisa bazira se na aktivaciju tripsina unutar gušterače pod utjecajem različitih noksi. Aktivirani tripsin potom aktivira ostale enzime i tako počinje razgradnja tkiva gušterače i razvoj upale. Pretjerano nakupljanje kalcija ključno je u početku nastanka akutnog pankreatitisa. Kao posljedica toga oštećuju se mitohondrijske membrane te se smanjuje njihova funkcija stvaranja ATP-a. Posljedično, acinarne stanice bivaju oštećene i započinje njihova smrt u vidu apoptoze ili nekroze. Transkripcijski faktor NFkappB ima bitnu ulogu u regulaciji težine i jačine imunog odgovora na akutnu upalu gušterače i na njezin tijek. Disregulirana autofagija pridonosi razvoju akutnog pankreatitisa. Utvrđeno je da stres endoplazmatskog retikuluma izaziva UPR odgovor koji nastoji zaštititi acinarnu stanicu. Ako je stres prejak UPR će aktivirati NFkappaB upalni put koji će voditi acinarne stanice u nekrozu i poticati upalu gušterače. Egzosomi kao faktori patogeneze akutnog pankreatitisa mogu regulirati upalu i njezin utjecaj na udaljene organe te se smatra da će se oni u budućnosti moći koristiti kao biomarkeri u dijagnostici i procjeni težine i tijeka akutnog pankreatitisa. Patofiziologija akutnog pankreatitisa kreće od stanja oštećenja acinaranih stanica pankreasa, preko lokalne upale pankreasa koji prelazi u sistemsku i koja može voditi u SIRS ili MODS. Najteža faza bolesti koja se može, ali ne mora razviti je ona u kojoj dolazi do nekroze pankreasa. Pacijentu sa akutnim pankreatitisom potrebno je pristupiti na ozbiljan način. Potrebno je načiniti laboratorijske pretrage u vidu određivanja koncentracija serumskih lipaza i amilaza te provesti liječenje u skladu sa najnovijim smjernicama.

Ključne riječi: patogeneza, pankreatitis, nekroza, SIRS, MODS

8. SUMMARY

Acute pancreatitis is an acute inflammation of the exocrine part of the pancreas and is considered a frequent and serious disease. Etiologically, it is most often caused by gallstones or excessive alcohol consumption. The most accepted theory of acute pancreatitis pathogenesis is based on the activation of trypsin in the pancreas caused by various disease agents. Activated trypsin in turn activates the rest of the enzymes, thus triggering the breakdown of pancreatic tissue and the development of inflammation. Excessive calcium accumulation is crucial in the developing stages of acute pancreatitis. As a result, the mitochondrial membranes are damaged, and their ability to produce ATP is reduced. Consequently, acinar cells become damaged and start dying of apoptosis or necrosis. The transcription factor NFkappB plays a vital role in regulating the severity and strength of the immune response to acute pancreatic inflammation and its course. Dysregulated autophagy contributes to the development of acute pancreatitis. Endoplasmic reticulum stress has been found to induce a UPR response that aims to protect the acinar cell. If the stress is too high, the UPR activates the NFkappaB inflammatory pathway, which causes acinar cells to necrotize and stimulates pancreatic inflammation. Exosomes as factors in the pathogenesis of acute pancreatitis are able to regulate inflammation and its impact on distant organs, and it is believed that, in the future, it will be possible to use them as biomarkers in the process of diagnosing and assessing the severity and course of acute pancreatitis. The pathophysiology of acute pancreatitis starts from a state of pancreatic acinar cell damage and continues with local inflammation of the pancreas which turns systemic and can lead to SIRS or MODS. The most severe stage of the disease, which may or may not develop, is the one in which pancreatic necrosis occurs. A patient with acute pancreatitis needs to be approached in a serious manner. Laboratory testing to

determine the concentration of serum lipases and amylases is necessary, as well as administering treatment in accordance with the latest guidelines.

Key words: pathogenesis, pancreatitis, necrosis, SIRS, MODS

9. LITERATURA

1. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka. 3.izd. 3.dio, Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke: za studente opće medicine i stomatologije. Zagreb: Školska knjiga; 1997.
2. Paulsen F, Waschke J; Marušić A, Bobinac D. Sobotta. Unutrašnji organi. Prijevod 23. njemačkog izdanja. 3.hrvatsko izdanje, Jastrebarsko: Naklada Slap; 2013.
3. Junqueira LC, Carneiro J. Osnove histologije. Udžbenik prema i atlas prema desetom američkom izdanju. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
4. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija – udžbenik. 13. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
5. Vrhovac B i sur. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada lijevak; 2008.
6. Petrač D, Lukenda J. Interna medicina. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2021.
7. Foster BR, Jensen KK, Bakis G, Shaaban AM, Coakley FV. Revised Atlanta Classification for Acute Pancreatitis: A Pictorial Essay Radiographics. 2016;36(3): 675-87. Erratum in: Radiographics. 2019;39(3): 912.
8. Vucelić B i sur. Gastroenterologija i hepatologija. 2 dio. Zagreb: Medicinska naklada; 2002.
9. Damjanov I i sur. Patologija. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
10. Vege Swaroop S. Etiology of acute pancreatitis U: UpToDate, Barbieri RL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [citirano 1.2.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
11. Kasper LD, Fauci AS i sur.; Ivančević Ž. i sur. Harrison principi interne medicine. Priručnik 19. američko i 4. hrvatsko izdanje. Split: Placebo d.o.o.; 2019.
12. Gamulin S, Marušić M, i sur. Patofiziologija. 8 izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.

13. Zheng Z, Ding Y. i sur. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenic mechanism, and management. *Ann Transl Med* [Internet] 2020; [citirano 2.3.2023.];2021;9(1):69. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-4802>
14. Raghuvansh P.S, Rajinder KD, Ashok KS. New Insights into Pathogenesis of Pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:523.
15. Hyuk Do J. Mechanism of Severe Acute Pancreatitis: Focusing on Development and Progression. *The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract*. 2015;20(3): 115-123.
16. Gukovskaya AS, Gukovsky I, Algül H, Habtezion A. Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2017; 153(5):1212-1226.
17. Research gate. [Internet]. The three different types of autophagy[citirano 8.05.2023.] Dostupno na: https://www.researchgate.net/figure/The-three-different-types-of-autophagy-a-macroautophagy-b-microautophagy-and-c_fig1_329793230
18. Murati T, Drenški M, Miletić M, Kmetič I. Molekularni mehanizmi i morfološka obilježja autofagije. *Hrvatski časopis za prehrambenu tehnologiju, biotehnologiju i nutricionizam* [Internet]. 2022 [citirano 18.05.2023.];17(3-4):65-71. Dostupno na: <https://doi.org/10.31895/hcptbn.17.3-4.5>
19. Watanabe T, Kudo M, Strober W. Immunopathogenesis of pancreatitis. *Mucosal Immunol*. 2017;10(2):283-298.
20. Li H, Wen W, Luo J. Targeting Endoplasmic Reticulum Stress as an Effective Treatment for Alcoholic Pancreatitis. *Biomedicines*. 2022;10(1):108.
21. Kubisch CH, Sans MD, Arumugam T, Ernst SA, Williams JA, Logsdon CD. Early activation of endoplasmic reticulum stress is associated with arginine-induced acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;291(2):G238-45.

22. Bravo R, Parra V, Gatica D, Rodriguez AE, Torrealba N, Paredes F, et al. Endoplasmic reticulum and the unfolded protein response: dynamics and metabolic integration. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2013;301:215-90.
23. Guo XY, Xiao F, Li J, Zhou YN, Zhang WJ, Sun B, Wang G. Exosomes and pancreatic diseases: status, challenges, and hopes. *Int J Biol Sci*. 2019;5(9):1846-1860.
24. Carrascal M, Areny-Balagueró A, de-Madaria E, Cárdenas-Jaén K, García-Rayado G, Rivera R, et al. Inflammatory capacity of exosomes released in the early stages of acute pancreatitis predicts the severity of the disease. *J Pathol*. 2022;256: 83-92.
25. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, Chevali L. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2005;5(2-3):132-44.
26. Felderbauer P, Müller C, Bulut K, Belyaev O, Schmitz F, Uhl W et al. Pathophysiology and Treatment of Acute Pancreatitis: New Therapeutic Targets – A Ray of Hope?. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2005;97: 342-350.
27. Frankel TL, Sonnenday CJ. Disorders of the Exocrine Pancreas. In: Hammer GD, McPhee SJ. eds. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*, 8e. McGraw Hill; 2019. [citirano 25.05.2023.] Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2468§ionid=198223010>
28. Zhou MT, Chen CS, Chen BC, Zhang QY, Andersson R. Acute lung injury and ARDS in acute pancreatitis: mechanisms and potential intervention. *World J Gastroenterol*. 2010;16(17): 2094-9.
29. Shah J, Rana SS. Acute respiratory distress syndrome in acute pancreatitis. *Indian J Gastroenterol*. 2020;39: 123–132.

30. Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World J Clin Cases*. 2019;7(9):1006-1020.
31. Van den Berg FF, Boermeester MA. Update on the management of acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care*. 2023;29(2):145-151.

10. POPIS SLIKA

Slika 1. Građa i topografski odnosi gušterače. Preuzeto iz (2).	3
Slika 2. Svjetlosnomikroskopska snimka gušterače. Preuzeto iz (3).	5
Slika 3. Uloga razine kalcijevih iona u citoplazmi acinarnih stanica gušterače u razvoju akutnog pankreatitisa. Prilagođeno prema (13).	14
Slika 4. Aktivacija tripsinogena u akutnom pankreatitisu. Prilagođeno prema (13)..	16
Slika 5. Pojednostavljeni shematski prikaz aktivacije i uloge NFkappaB (NF-κB) faktora. Preuzeto i prilagođeno prema (15).	17
Slika 6. Shematski prikaz vrsti autofagija. Preuzeto i prilagođeno prema (17).	19
Slika 7. Pojednostavljeni shematski prikaz acinarne stanice u kojoj je prisutan stres endoplazmatkog retikuluma. Prilagođeno prema (13, 20).	23
Slika 8. Patogeneza i patofiziologija akutnog pankreatitisa. Preuzeto iz (12).	29

11. POPIS TABLICA

Tablica 1. Uzroci akutne upale gušterače (11).	10
Tablica 2. Medijatori i mehanizmi uključeni u sistemsku upalnu reakciju treće faze akutnog pankreatitisa. Prilagođeno prema (26).	28

12. ŽIVOTOPIS

Andrija Badanjak rođen je 23. srpnja 1997. godine u Zagrebu. Osnovnu školu Mate Lovraka u Kutini završava 2012. godine. Paralelno sa osnovnom školom završava i Osnovnu glazbenu školu Borisa Papandopula smjer harmonika u klasi profesorice Lidije Maksić Petrović. U ljeto 2012. godine upisuje Prirodoslovno matematičku gimnaziju u Srednjoj školi Tina Ujevića u Kutini. Tokom srednje škole polaznik je učeničkih razmjena u Londonu, Berlinu i Krakowu. 2016. godine završava srednju školu te iste godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tokom studija član je studentskog pjevačkog zbora AXIS te studentske udruge Crowsic. Također tijekom studija polaznik je stručnih ljetnih praksi u ordinacijama obiteljske medicine te je sudionik međunarodnih studentskih kongresa.