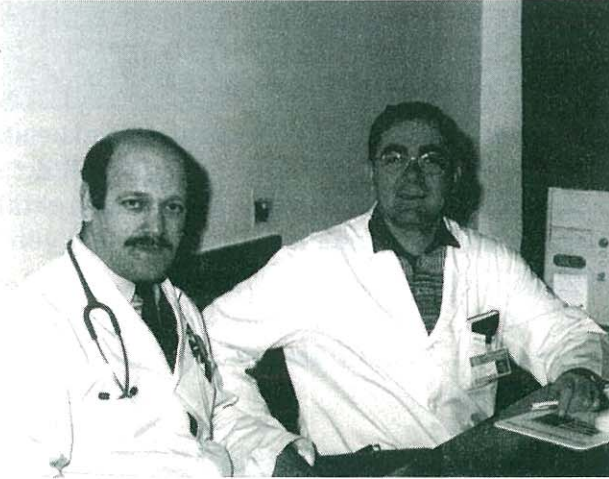


Kronik pankreatit: Etyopatogenez, moleküler biyoloji ve ultrastrüktürel değişiklikler

Doç. Dr. Ali DEMİR, Doç. Dr. Ömer ÖZÜTEMİZ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği, İzmir



Doç. Dr. Ali DEMİR, Doç. Dr. Ömer ÖZÜTEMİZ

1946 yılında Comfort ve arkadaşları kronik pankreatiti; Alkol alışkanlığı sonucu, hayatın özellikle 3. ve 4. dekadlarında ortaya çıkan kronik nükseden bir hastalık olarak tanımladılar(1). Daha sonraki dönemlerde ise zamanla ilerleme kaydeden görüntüleme yöntemleri ve pank-

reas ekzokrin fonksiyon testleri dikkate alınarak değişik tanımlama ve sınıflamalar yapıldı. 1963 yılında Fransa'nın Marsilya kentinde yapılan sınıflamaya göre pankreatitler 4 grupta incelendi (Tablo 1). Ancak zamanla akut pankreatiti akut nükseden pankreatitten, kronik pankreatiti ise kronik nükseden pankreatitten başlangıç döneminde ayırdetmenin mümkün olamayacağı, ayırım işleminin ancak zamanla hastalığın klinik seyrine göre yapılabileceği gösterildi (1,2). Bu nedenle 1984 yılında Marsilya'da yapılan ikinci bir sınıflamada (Tablo 2 ve 3) akut ve kronik nükseden pankreatit terimleri terkedilerek sadece akut ve kronik pankreatit terimlerinin kullanılması uygun görüldü. Kronik pankreatitin farklı bir formu olan obstriktif kronik pankreatit tanımlandı (3). Bundan 4 yıl sonra 1988'de ise Marsilya-Roma sınıflaması yapılarak kronik pankreatit kavramı genişletildi. Kronik obstruktif pankreatit dışında kronik kalsifiye pankreatit ve kronik enflamatuvar pankreatit tanımlandı. Bazı araştırmacılar ekzokrin parankim kaybı ol-

Tablo 1. Marsilya sınıflaması (1963)

Tip	Özellikler	Seyir
1-Akut Pankreatit	Bir tek atak	İyileşme mümkün
2-Akut Nükseden Pankreatit	Birkaç atak	
3-Kronik Pankreatit	Ataklar yok	
4-Kronik Nükseden Pankreatit	Birkaç atak	Progressiv seyirli

maksızın değişik derecede perilobuler fibrozis olabileceğini ifade ettiler. Ancak bu vakaların kronik pankreatitlerin kapsamı dışında tutulması görüşü ağırlık kazandı (4).

Marsilya sınıflaması klinik ve histopatolojik kriterler göz önüne alınarak yapılmıştı. 1983 yılında İngiltere'nin Cambridge kentinde yapılan ve 1993'te aynı şehirde tekrarlanan ikinci bir toplantıda modifiye edilen Cambridge sınıflaması ise tamamen klinik kriterleri ihtiva ediyordu (5) (Tablo 4).

Kronik Kalsifiye Pankreatit (CCP)

Kronik pankreatitlerin en sık görülen şeklidir (% 95'inden çoğu). Alkol, hiperkalsemi, heredite, subtropikal bölgelerde idiopatik, tropikal bölgelerde ise nutrisyonel sebeplere bağlıdır. Ancak pankreastaki lezyonlar etyolojiye bağlı olmaksızın benzerlik gösterir. Lezyonlar düzensiz, bölükpörçük olup, komşu lobullardan farklılık gösterir. Bazı bölgeler normal dahi görülebilir. Ancak bunun yanında bazı alanlarda komplet obstrüksiyona kadar ilerlemiş alanlarda görülebilir. Duktal lezyonlar (epitel atrofisi, stenoz, dilatasyon) önemli olup, sıklıkla mononükleer hücrelerin perinöral enflamasyonu ve fibrozis ile birlikte (6,7).

Kronik kalsifiye pankreatitte ilk lezyon eozinofilik protein tıkaçlarının oluşumudur. Yıllar sonra çekilen röntgen filmlerinde, pankreas lojuna uyan bölgede taşların varlığı dikkati çeker. Bu nedenle kronik kalsifiye pankreatit bir lithiyazis olarak tanımlanabilir. Farklı etyolojik faktörlere rağmen patolojik lezyonların benzerliği, patogenezdeki ortak mekanizmayı düşündürür(6-8).

Kronik Obstruktif pankreatit

Ana pankreatik kanalın veya onun dallarından birinin yavaş büyüyen bir tümör, nekroz sonucu gelişen fibrotik bir skar dokusu yada konjenital bir anomali ile tıkanması sonucu gelişir. Lezyon oklüzyon bölgesindedir. Duktal epitel kısmen iyi korunmuştur. Pankreas taşları bulunmaz. Protein presipitasyonu seyrek. Obstriksiyon giderilirse patoloji gerileyebilir(6-9).

Kronik enflamatuvar pankreatit

Ekzokrin parankim dokusu atrofisi ile birlikte fibroz doku artışı ve mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenir. Patolojinin farklı oluşu etyolojinin de farklı olduğunu düşündürmektedir (2,6).

ETYOLOJİ

Tüm dünyada kronik pankreatitlerin en önemli nedeni alkoldür. Akut pankreatitlerin etyolojisinde önemli rol oynayan safra yolu taşları ise kronik pankreatitlere hemen hiç neden olmaz (2,6).

Kronik pankreatitlerin etyolojik nedene bağlı olarak sınıflaması şöyle yapılabilir;

- Alkole bağlı
- İdiyopatik (Juvenil form?, Senil form?)
- Tropikal pankreatit
- Hiperparatiroidi
- Pankreas divizum
- Ductus obstrüksiyonu (skar, strüktür, tümör)
- Kistik fibrozis

Alkole bağlı kronik pankreatit

Batı ülkelerinde alkol tüketimi ile kronik pankreatitin görülme sıklığı arasında bir ilişki tespit edilmiş, alkol tüketimindeki artışa paralel olarak kronik pankreatit insidensinin de giderek arttığı gösterilmiştir. Alkol tüketimi ile kronik pankreatitin logaritmik riski arasında bir lineer ilişki mevcuttur .

Pankreas, kadınlarda erkeklere kıyasla alkolle karşı daha duyarlıdır. Ancak karaciğerin aksine pankreasın, alkole karşı toksik etki açısından belirli bir eşik değeri yoktur. Ne alkolün tipi (Bira, şarap vs), ne de hangisi sıklık-

Tablo 2. Marsilya sınıflaması (1984)

Tip	Özellikler	Seyir
1. Akut Pankreatit	Bir veya birkaç atak	İyileşme mümkün
2. Kronik Pankreatit	Bir veya birkaç yok	Progressiv seyirli

ta alındığı (günlük, haftalık gibi) kronik pankreatitin gelişiminde önem arzmez(1,2). Alkol en önemli etyolojik faktör olmasına rağmen fazla miktarda alkol alan her insanda kronik pankreatit görülmez. Bunun sebebi açık değildir. Yağın hem fazla (>100 gr/gün), hemde az (< 80 gr/gün) tüketilmesinin bir risk faktörü olduğu ifade edilmektedir(1,7).

Alkolik erkeklerde sigara içilmesi ile kronik pankreatit görülmesi arasında ilişki bulunmuş, kadınlarda ise böyle bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir (7).

İdiyopatik kronik pankreatit

Kronik pankreatitli vakaların % 10-20' sini oluşturur. Ekzokrin pankreas yetmezliği daha yavaş gelişir. Kalsifikasyonlar ise alkole bağlı kronik pankreatite kıyasla daha nadir görülür(8). İki subgrubu vardır;

1-Juvenil tip: Semptomlar ortalama 25 yaş civarında başlar. Ağrısız seyredir. Her iki cinste eşit sıklıkta görülür.

2-Senil tip: 60 yaşına kadar klinik belirti vermez. Erkeklerde daha sık gözlenir. Klinik seyri ağrısızdır. Vasküler hastalık sık gözlenir.

Tropikal pankreatit

Çocuklukta ve genç erişkin döneminde gözlenen kalsifik pankreas hastalığıdır. Daha ziyade düşük gelir dağılımı gösteren tropikal bölgelerdeki birçok Asya ve Afrika ülkesinde gözlenir. Bu hastalık batı ülkelerinde ise kronik pankreatitin alkole bağlı tipini ifade eder. Gelişmiş toplumlarda fakir halk tabakalarının fazla yaşadığı bölgelerde sık görülmesi ve bu vakalarda kalsifik pankreatitin diğer bilinen sebeplerinin yokluğu nedeniyle major etyolojik faktör olarak malnutrisyon suçlanır.

Protein malnutrisyonu genelde hastalığı başlatıcı faktör olup, bu besinlerde bulunan bazı toksinlerin rolü tam aydınlatılamamıştır (2,6,8).

Hereditör Kronik pankreatit

Otozomal dominant geçiş göstermesi ve genç yaşta başlaması hastalığı diğer kronik pankreatitlerden ayırt eder. Kronik pankreatitli vakaların % 1.5'ini oluşturur(1,8).

Hiperparatiroidizm

Kronik pankreatitli vakaların % 1.5 kadarn-da gözlenir. Hiperparatiroidinin komplikasyonu olarak gelişir (2,7).

Pankreas Divizum

Pankreasta en sık görülen duktal anomali şeklidir. Dorsal ve ventral duktusların birleşmesi yetersizdir. Pankreasın daha büyük bölümünü oluşturan dorsal bölgenin sekresyonunu küçük papilla ile itrah edilirken, ventral bölgenin sekresyonu büyük papilla aracılığı ile sağlanır. Kronik pankreatit seyrek görülür (6,8,9).

Pankreas kanallarında obstrüksiyon

Obstriktif kronik pankreatit olarak bilinir. Konjenital veya edinsel olabilir. Striktürler ve tümörler edinsel faktörler olabilir (6).

Kistik fibrozis

Kistik fibrozisli bazı hastalarda tekrarlayan pankreatit atakları görülebilir. Bunun kronik pankreatit olup olmadığı tartışmalıdır (10).

KRONİK PANKREATİTİN PATOGENEZİ

1946 yılında bazı araştırmacılar kronik pankreatitin akut pankreatitin tekrarlayan atakları sonucu geliştiğini savundular. Buna gerekçe olarakta, akut atakların sıklıkla kronik lezyonlarla birarada bulunuşunu gösterdiler. Ancak zamanla bunun aksinin de sözkonusu olabileceği, akut lezyonların kronik pankreatitin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmış olabileceği iddia edilmeye başlandı (1,11,12).

Kronik kalsifiye pankreatitte patogenez

Pankreasta 20 civarında proteinin ekzokrin salgı içerisinde sekrete edildiği bilinir.

Tablo 3. Kronik Pankreatit sınıflaması (Marsilya; 1984)

Klinik özellikler

- Residiv veya persistan karın ağrıları mevcut
- Bazen ağrısız seyreder

Morfolojik özellikler

-Ekzokrin pankreas dokusunun fokal, segmental veya diffüz harabiyeti ile birlikte düzensiz sklerozu ve sürekli kaybı

-Kanal sisteminin çeşitli segmentlerinin farklı derecede dilatasyonu
-Protein çöküntüleri, kalsifikasyonlar, intraduktal taşlar, ödem, fokal nekroz, iltihabi hücreler, pseudokistler ve kistler

- İleri dönemlerde Langerhans adacıklarında değişiklikler
- Strüktürel özelliklerine göre 3 grup tanımlandı;
 - 1-Fokal nekroz ile birlikte olan kronik pankreatit
 - 2-Segmental veya diffüz fibrozis ile birlikte olan kronik pankreatit
 - 3-Kalsifikasyonlu ve kalsifikasyonsuz kronik pankreatit

Seyir

İrreversibl morfolojik değişiklikler, ekzokrin ve endokrin pankreas fonksiyonlarında progressif kayba yol açar.

Kronik pankreatitin farklı bir formu olan obstruktif kronik pankreatit tanımlandı. Büyük kanallardan birinin tümör veya skar gibi bir nedenle tıkanması sonucu dilatasyonlar gelişir. Asiner parankimin atrofisi, uniform diffüz fibrozis gözlenir. Obstrüksiyon giderilince patoloji gerileyebilir.

CCP'de ilk aşamada proteinli fibriler bir materyalden oluşan protein presipitasyonu dik-kati çeker. Kalsiyum fibriler yapıdaki prote-inin üzerine oturur. Kalsiyumun biyokimya-sal özellikleri alkolik, idiyopatik ve tropikal formlarda aynıdır. Kalsiyum taşları çeşitli kalsiyum tuzlarını ihtiva eder. En sık görüle-ni CaCO₃ olup, fibriler proteinin üzerine ya-pışır(13-15).

Taş ve tıkaçlardaki proteinsi materyal düşük moleküler ağırlıktadır. Pankreatik stone pro-tein denilen bu madde daha sonraları lithos-tatin olarak adlandırılmaya başlandı(13-18). Diğer taraftan non-alkolik bazı hastalarda kalsiyumun farklı tipleri bulundu (19-20). Bunlar;

a) Mermeri andıran, geniş(2 cm), lithostatin içermeyen sadece kalsiyum tuzlarından iba-ret olanı,

b) Kalsiyum tuzları ihtiva etmeyen, röntgen-de transparan proteinli materyel

Bu nedenle CCP'in patogenezi iki önemli aşı-mayı içerir;

1-Kalsiyumun presipitasyonu

2-Proteinlerin presipitasyonu

Kalsiyumun presipitasyonu: Pankreasın ekzokrin salgısı kalsiyumdan oldukça zen-gindir. Buna rağmen pankreas taşları seyrek

görülür. Bu nedenle pankreas sıvısında pre-sipitasyona engel olan bir veya daha fazla sa-yıda kalsiyum stabilizatörünün bulunması gerekir. Lithostatin bu stabilizatörlerden bi-ridir. Normal pankreas ekzokrin sıvısında bulunan glukoprotein yapısında bir madde-dir. Molekül ağırlığı 17 000-22 000 arasında-dır.Asiner hücrelerde spesifik mRNA'sı var-dır. Asiner hücrelerin endoplazmik retikulu-munda tek zincir halinde sentezlenir. Zimo-je granüllerdeki enzimlerle konsantre edilir. 144 amino asidi vardır. Lithostatinin sekre-tuar formu tripsin tarafından hidrolize edi-lir. Böylece molekül ağırlığı daha küçük olan Lithostatin H (Mol ağırlığı:15 000) oluşur. Bu madde fizyolojik pH'ta insolubl'dür. Biyolojik aktivitesi yoktur. Lithostatine benzeyen bir diğ-er protein pankreatik thread protein (PTP) dir. Amino asid yapısı lithostatin H'a benzer (21-25).

Lithostatin beş memeli türünün pankreas sı-vısında mevcuttur. Bu protein pankreas sıvı-sındaki CaCO₃ kristallerinin büyümesini ve nükleasyonu inhibe eder. Biyolojik aktivitesi-ni CaCO₃ kristallerinin yüzeyindeki spesifik büyüme bölgesini bloke etmek suretiyle gös-terir. Biyolojik aktiviteyi sağlayan lithostati-nin N-terminal Undecapeptid bölümüdür (1, 26). Benzer moleküller tükürük, safra ve id-

Tablo 4. Kronik Pankreatit sınıflaması (Cambridge 1993; Sonner ve Cotton'a göre 1984)

Klinik:

Kronik pankreatit pankreasın kronik iltihabi hastalığı olarak tanımlanır. Tipik olarak karın ağrısı ve/veya pankreasın sürekli fonksiyon kaybı ile birlikte seyreder. Ancak ağrısız da olabilir. İltihabi olayın tek kanıtı, daha önceki dönemde geçirilmiş iltihabi gösteren fibrozis olabilir.

Morfoloji

İrreversibl morfolojik değişikliklerle karakterizedir. Sınıflama görüntüleme yöntemlerine göre yapılır.

Seyir

Birçok hasta akut eksasarbasyonlara sahip olabilir.

Görüntüleme yöntemlerine göre sınıflama

	ERCP	US ve BT
Normal:	Patolojik bulgular görülmezsizin tüm organların görüntülenmesi	
Şüpheli	3 yan daldan daha azı patolojik	İki bulgudan biri pozitif; -Wirsung kanalı 2-4 mm -Pankreas volümünün normalin iki katı olması
Hafif	3 yan daldan daha fazlası patolojik	Aşağıdakilerden ikisi pozitif; -10 mm'den küçük kistler -Kanal düzensizliği -Fokal akut pankreatit -Heterojen parankim -Kanal duvarında ekojenite artışı -Baş/gövdede kontur düzensizliği
Orta	3 yan daldan daha fazlası patolojik +Wirsung kanalı patolojisi	Yukardaki bulguların tümü pozitif
Şiddetli	Yukardaki bulguların tamamı+Aşağıdaki bulgulardan biri veya daha fazlası -İntraduktal dolma defekti -Kanal obstrüksiyonu (strüktür) -Belirgin kanal genişlemesi veya kanalda düzensizlik	-10 mm'den büyük kist -Pankreasta kalsifikasyon -Komşu organların olaya iştiraki

rarda da kalsiyum tuzlarının kristalizasyonunu engeller (27-30).

Lithostatin ayrıca çeşitli patolojik durumlarda da dokularda birikir. Alzheimer Hastalığı (Beyinde) ve kanserlerde (Kolon ve midede) dokularda biriktiği gösterilmiştir. Son zamanlarda Langerhans adacıkları için bir Growth faktör olduğu gösterildi (31).

Lithostatinin kronik pankreatitteki rolü nedir?

1-Farklı etyolojilere bağlı CCP'li hastalarda pankreas sıvısındaki lithostatin düzeyi düşük bulunmuştur (22,23,32).

2-Lithostatin düzeyindeki bu azalmanın kronik pankreatitteki ekzokrin fonksiyonlardaki

azalma sonucundamı geliştiği, yoksa lithostatin düzeyindeki bu azalmanın patogeneze rol oynayan bir faktör mü olduğu araştırılmıştır. Bu amaçla tripsinojen, kimotripsinojen, kolipaz ve lithostatinin mRNA seviyeleri CCP'de ve kontrol grubunda ölçülerek mukayese edilmiştir. CCP'de lithostatin mRNA düzeyi kontrol grubundaki değer 1/3'ü kadar iken, diğer mRNA düzeylerinde farklılık bulunmamıştır. Bu durum lithostatin geninin özellikle CCP'de düşük olduğunu gösterir (33). Neticede E. retikulum ve asiner hücrelerin zimojen granüllerindeki lithostatinin CCP'de azalmış olduğu gösterildi. Bu durum lithostatinin sentez ve sekresyonunun yetersizliğini gösterir ve patogeneze rolünü vurgular.

Normalde 10 muMol/L konsantrasyonunda olup, 1.5 muMol/L'nin üzerindeki miktar kristalizasyona engel olur (34).

Protein presipitasyonu: Morfolojik ve biyokimyasal çalışmalara göre CCP'de ilk gözlenen patoloji lithostatinin diğer pankreatik proteinler ile birlikte presipitasyonudur. Pankreas taşları lithostatinin tahrip olmuş kalıntılarından oluşur. Bu kalıntılardaki lithostatin oranı değişkendir. Hidrolizin mekanizması iyi bilinmemektedir. Tripsin tarafından lithostatinin molekülünün tahrip edildiği kabul edilmekle birlikte asiner lümende aktif tripsinin varlığı gösterilememiştir. Bu nedenle anormal lithostatinin molekülünün spontan katalizi fikri tamamen yok olmuş değildir (18,21-23,32).

Lokal faktörlerin rolü: Duktal epitel tıkaç veya taşlar ile temasa geçtiğinde bazal membran kaybolur, daha sonra duktal hücre atrofisi gelişir. Bunu interstisiyel sıvının transudasyonu izler. Bu durum serum proteinleri ve pankreas sıvısındaki kalsiyumun konsantrasyonunu artırır. Böylece kalsiyum ve proteinlerin presipitasyon riski artar (35-38).

Hastalığın erken lezyonlarına sekonder olarak gelişen kalsiyum konsantrasyonundaki artış, neden klinik bulguların başlangıcından birkaç yıl sonra kalsiyum taşlarının görüldüğünü açıklar (39,40).

CCP'nin farklı tiplerinde patogenezi

Alkolik CCP: Avrupa, Japonya, Amerika ve Afrika'daki pekçok ülkede CCP'nin en önemli nedeni alkolizmdir. Genelde fazla miktarda yağ ve protein alan alkolik erkeklerde görülür. Ancak düşük yağlı diyet de riski artırır. Alkolün pankreas üzerindeki etkilerini iki grupta toplamak mümkündür(13,41).

1-Alkolün pankreastaki sitotoksik etkileri: İntravenöz veya oral alkol verilen sıçanlarda asiner ve duktal hücrelerde lipid damlacıklarının biriktiği gösterilmiştir. Bu durum muhtemelen asiner hücrelerdeki etanol metabolizmasına bağlıdır. Etanol ve

asetaldehit; lipid sentezini stimüle, yağ asit oksidasyonunu ise inhibe eder. Aynı sonuçlar alkolik hastalarda pankreasta operasyondan sonra da gözlenmiştir. Alkol tüketimi pankreasta yağ depolanmasını artırır, muhtemelen fibrozise de neden olur. Ancak asiner hücrelerde artan yağ miktarı CCP'de pankreas sıvısındaki biyokimyasal değişikliklerin tümünü izah etmez(42-45).

2-Alkolün pankreasın ekzokrin salgısı üzerine etkileri: İnsan ve köpeklerde kronik alkol kullanımı, pankreasın ekzokrin sıvısında;

- Total protein konsantrasyonunu artırır,
- Bikarbonat ve sitrat sekresyonunu azaltır,
- pH'ı azaltır
- Sekretuar tripsin inhibitörlerinin konsantrasyonunu azaltır,
- Kationik tripsojenin, anyonik tripsojene oranını azaltır.

Sekretuar proteinlerdeki artışın nedeni asiner hücrelerdeki protein sentezinin artışıdır. Bu artış nöral, kolinerjik ve vagal yollarla gerçekleşir (46-50).

Alkolik insan ve köpek pankreasında normallere nazaran daha fazla protein tıkaçı oluşur. Pankreas sıvısında protein miktarının artışı bu tıkaçların oluşumunda önemli bir rol oynar. Ayrıca sitrat sekresyonundaki azalma kalsiyum presipitasyonunu kolaylaştırabilir (46-48). Alkolün lithostatin sekresyonunu azaltıcı etkisi önemli bir faktör olabilir. Lithostatin sekresyonundaki bu azalmanın mekanizması bilinmiyor (51, 52).

Hiperkalsemik kronik kalsifiye pankreatit: CCP'nin bir diğer sebebi hiperkalsemidir. Hiperkalsemi hiperparatiroidiye sekonder olarak gelişmiş olabilir. Kronik hiperkalsemi insan ve köpeklerde;

- Bikarbonat sekresyonunu azaltır,
- Protein sentez ve sekresyonunu artırır.

Köpeklerde kronik hiperkalseminin bu etkisi; asetilkolin ve kolesistokinin analoglarına karşı asiner hücrelerin duyarlılığının artışı, sekrete karşı ise duktal hücrelerin duyarlı-

lığının azalışı ile izah edilmiştir (53). Hiperkalsemi de protein sekresyonundaki artışın yanısıra, pankreas sekresyonundaki kalsiyum düzeyinin yüksek oluşu taş oluşumunu kolaylaştırır (54).

Tropikal Pankreatit: Mekanizması bilinmiyor. Non-alkolik çocuklarda ve gençlerde görülür. Hindistan, Endonezya, Nijerya ve Zaire gibi Afrika ülkelerinde rastlanır. Cins ayrımı gözetmez (49,55). İki önemli faktörün rolü vardır;

1. Çok düşük yağlı diyet (30 gr/gün'ün altında)
2. Yetersiz protein alınması (50 gr/gün'ün altında)

Gebelik esnasında annenin malnutrisyonlu oluşu, çocuğun hastalığında önemli bir rol oynayabilir (56).

Predispozan Faktörler

Pankreatit alkolik bireylerin ve hiperkalsemiklerin ancak bir bölümünde gözlenir. Diğer taraftan tropikal bölgelerde yaşayan insanların da ancak bir kısmında pankreatit

gelişir. Bu nedenle sözü edilen faktörler dışında başka faktörlerinde etyopatogeneizde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (1,41,56).

Otozomal dominant seyirli CCP'li iki vaka bildirilmiştir. Birinci vaka alkol kullanmayan bir bayan olup, lithostatinin total yokluğu söz konusudur (19). İkinci vakada ise muhtemelen genetik bir yatkınlığın söz konusu olduğu bildirilmektedir (57). Bu iki vaka CCP'de genetik yatkınlığı gündeme getirdi. CCP'li bir hastanın ailesinde başka CCP'li hastaların görülme riski normal populyasyondan yüksek bulunmuştur. Kan grubu O olduğunda bu risk daha yüksektir (58). Ancak HLA grupları ile ilgili çalışmalarda HLA grupları ile CCP arasında ilişki bulunamamıştır (1,2).

Sonuç olarak; alkol ve diyet gibi faktörlerin yanısıra, lithostatinin yetersiz sekresyonu ya da anormal molekül yapısı herediter ya da idiopatik pankreatitin sebebi olabilir. Bu durumun aydınlatılabilmesi için daha ileri seviyede genetik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. CD. Jonson, CW. Imrie: Pancreatic Disease, The pathogenesis of Chronic Pancreatitis. London, 185-93, 1991
2. Hahn EG., Jlemann JF., Demling L.: Klinische Gastroenterologie. Massner J: Chronische Pankreatitis. Stuttgart, 1146-69, 1996
3. Singer MW., Gyr K., Sarles H.: Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. Gastroenterology, 89:683-5, 1985
4. Sarles H., Adler G., Dany R. et al: The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988. Scand J Gastroenterology 24:641-2, 1989
5. Banks PA., Bradley EL., Dreiling DA et al: Classification of Pancreatitis-Cambridge and Marseille. Gastroenterology 89:928-30, 1985
6. CD. Jonson, CW Imrie: Pancreatic Disease, Clasification of Chronic Pancreatitis. London, 171-6, 1991
7. K. Morgenroth, W. Kozuschek: Pankreatitis, Berlin-New York 76-115, 1995
8. Sleisenger MH., Fordtran JS: Gastrointestinal Disease, Chronic Pancreatitis, Fifth Edition, Philadelphia. 1654-69, 1993
9. Sarles H, Bernard JP, Jonson C: Pathogenesis and epidemiology of Chronic Pancreatitis. Ann Rev Med 40:453-68, 1989
10. Martin E., Bedossa P: Diffuse fibrosis of Pancreas: A peculiar pattern of pancreatitis in Alcolic cirrhosis. Gastroenterol Clin Biol 13:579-84, 1989
11. Comfort MW, Gambill EE, Baggenstons: Chronic relapsing pankreatitis-a study of 29 cases without associated disease of the biliary gastrointestinal tract. Gastroenterology, 6:239-85, 1946
12. Sarner M., Cotton PB: Clasification of pancreatitis. Gut 25:756-9, 1984
13. Worning H.: Etiologic Aspects of Chronic Pancreatitis. Int Journal of Pancreatology. 5:1-9, 1989
14. Bernard JP., Barthet M., Michel R., Gharib B., Michel R., Lillova A. et al: Quantification of human lithostathine by high performance liquid chromatography. Gut, 36:630-6, 1995
15. de Caro A., Multigner L., Lafont H., Lombardo D., Sarles H.: The molecular characteristic of a human pancreatic acidic phosphoprotein that inhibits calcium carbonat crystal growth. Biochem J 222:669-77, 1984
16. De Caro A., Lonse J., Sarles H: Characterization of a protein isolated from pancreatic calculi of men suffering from chronic calcifying pancreatitis. Biochem Biophys Res Commun 87:1176-82, 1979
17. Guy O., Robles DG., Adrich Z., Sahel J., Sarles H.: Protein content of precipitates present in pancreatic juice of alcolic subjects and patients with chronic calcifying pancreatitis. Gastroenterology 84:102-7, 1983
18. Sarles H., Dagorn JC., Giorgy D., Bernard JP: Renaming pancreatic stone protein as lithosthatine. Gastroenterology 99:900-1, 1990
19. Sarles H., de Caro A., Multigner L., Martin E: Giant pancreatic stones in women due to absence of the "stone protein., Il:714-5, 1982
20. Multigner L., Mariani A., Daudon M., Schmiegel WH., Sarles H., de Caro A: Pancreatic stone protein and radyolucent pancreatic stones. Digestion, 38:44, 1987
21. CD. Jonson, CW. Imrie: Pancreatic Disease, The Molacular Bi-

- ology of Lithostathine, London, 195-204, 1991
22. Bernard JP, Adrich Z., Montalto G., De Caro A., De Reggi M., Sarles H et al: Inhibition of nucleation and crystal growth of calcium carbonate by human lithostathine. *Gastroenterology*, 103:1277-84,1992
 23. De Caro., Bonicel J., Rouimi P., de Caro J., Sarles H., Rovey M: Complete amino acid sequence of an immunoreactive form of human pancreatic stone protein isolated pancreatic juice. *Eur J Biochem* 168:201-7, 1987
 24. Giorgi D., Bernard JP., de Caro: Pancreatic stone protein. I. Evidence that it is encoded by a pancreatic messenger ribonucleic acid. *Gastroenterology*; 89:381-6, 1985
 25. Gross J., Brauer AW., Bringham RF., Corbett C., Margolies MN: An unusual bovine pancreatic protein exhibiting pH dependent globule-fibril transformation and unique amino acid sequence. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:5627-31, 1985
 26. Mariani A, Mezzi G., Malesci A.: Purification of assay of secretory lithostathine in human pancreatic juice by fast protein liquid chromatography. *Gut*, 36:622-9, 1995
 27. Verdier JM., Dussol B., Casanova P., Daudon M., Dupuy P., Berthezene P et al: Evidence that human kidney produces a protein similar to lithostathine, the pancreatic inhibitor of CaCO₃ crystal growth. *Eur J Clin Invest* 22:7-469-74, 1992
 28. Verdier JM., Dussol B., Casanova P., Daudon M., Dupuy P., Berthezene P et al: Renal lithostathine: A new protein inhibitor of lithogenesis. *Nephrologie* 14:6, 261-4,1993
 29. Hay DL., Moreno E., Schlesinger TH.: Phosphoprotein inhibitors of calcium phosphate precipitation from salivary secretion. *Inorg Perspect Biol Med* 2:271-85,1979
 30. Shimizu S., Sabsay B., Veis A., Ostrow JD., Rege RV, Dawes LG: Isolation of an acidic protein from cholesterol gallstones, which inhibits the precipitation of calcium carbonate in vitro. *J Clin Invest* 84:1990-6,1989
 31. De Reggi M.,Capon C., Gharib B., Wieruszkeski JM., Michel R., Fournet B.: The glycan moiety of human pancreatic lithostathine. Structure characterization and possible pathophysiological implications. *Eur J Biochem* 1:230(2): 503-10,1995
 32. Schmiegel W., Burchert M., Kalthoff H: Immunochemical characterization and quantitative distribution of pancreatic stone protein in sera and pancreatic secretions in pancreatic disorders. *Gastroenterology* 99:1421-30,1990
 33. Giorgi D., Bernard JP., Rouquier S., Iovanna J., Sarles H., Dagon JC.: Secretory pancreatic stone protein messenger RNA. Nucleotide sequence and expression in chronic calcifying pancreatitis. *J Clin Invest* 84:100-6, 1989
 34. Lechene de La Porte P., Caro A., Lafont H., Sarles H.: Immunocytochemical localization of pancreatic stone protein in the human digestive tract. *Pancreas* 1: 301-8,1986
 35. Kennedy RH., Bockman DE., Uscanga L., Choux R., Grimaud JA.,Sarles H.: Pancreatic extracellular matrix alterations in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2:61-72,1987
 36. Payan H., Sarles H., Demirdjian M., Gauthier AP., Cros RC., Durbec JP.: Study of the histological features of chronic pancreatitis by correspondence analysis. Identification of chronic calcifying pancreatitis as an entity. *Biomedicine* 18:663-70,1972
 37. Clemente F., Ribeiro T., Figarella C., Sarles H.: Albumine IgG et IgG dans le sac pancreatique human normal chez l'adulte. *Clin Chim Acta*. 33:317-24,1971
 38. Gullo L., Sarles H., Mott CB., Tiscornia OM., Pauli AM., Pastor J.: Pancreatic secretion of calcium in healthy subjects and various disease of the pancreas. *Rendiconti Gastroenterol* 6:35-44,1974
 39. Bernardes P., Belghiti J., Athuel M., Mallando N.,Breil P., Fekete F.: Historie naturelle de la pancreatite chronique. Etude de 120 cas. *Gastroenterol Clin Biol* 7:8-13,1983
 40. Amman RW., Akovbiantz A., Lagiarder F., Schueler G: Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 86:820-8, 1984
 41. Apte MV., Norton ID., Haber PS., Mc Caughan GW., Korsten MA., Pirola RC. et al: Both ethanol and protein deficiency increase messenger RNA levels for pancreatic lithostathine. *Life-Sci*: 58:6:485-92,1996
 42. Singh M., La Sure MM., Bockman DE: Pancreatic aciner cell function and morphology in rats chronically fed an ethanol diet. *Gastroenterology* 82:425-34,1982
 43. Wilson JS., Colley PW., Sornia L., Pirola LC., Chapman PA. Sone JB: Alcohol causes a fatty pancreas. A rat model ethanol induced pancreatic stenosis. *Alcoholism* 6:117-21, 1982
 44. Durand S., Estival A., Clemente F., Douste-Blazy L., Ribet A.: The decrease of the non-secretory phospholipase A in rat pancreas during a chronic alcohol intoxication. *Biomedicine* 36:254-6,1982
 45. Noronha M., Salgado A., Ferriera de Almedia MJ., Dreiling DA., Bordalo O: Alcohol and the pancreas. I. Clinical associations and histopathology of minimal pancreatic inflammation. *Am J Gastroenterol* 76:114-9,1981
 46. Sarles H., Laugier R., Boustiere C.: Pancreatic lithiasis alcoholic pancreatic pathogenesis. *Progr Gastroenterol* 4:189-212, 1983
 47. Rinderknet H., Stace NH.,Renner IG.: Effects of chronic alcohol abuse on exocrine pancreatic secretion in men. *Dig Dis Sci* 30:65-71,1985
 48. Noel Jorand MC., Sarles H.: Simultaneous mechanisms on exocrine pancreatic secretion initiated by alcohol in the coscious dog. *Dig Dis Sci* 28:879-88,1983
 49. Sarles H: Etiopathogenesis and definition of chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 31: 91S-107S,1986
 50. Sahel J., Cros C.,Durbec JP.: Multicenter pathological study of chronic pancreatitis. Morphological regional variations and differences between chronic calcifying pancreatitis and obstructive pancreatitis. *Pancreas* 1:471-77,1986
 51. Boustiere C.,Sarles H.,Lohse J.,Durbec JP., Sahel L.: Citrate and calcium secretion in the pure human pancreatic juice of alcoholic and nonalcoholic men and of chronic pancreatitis patients. *Digestion* 32:1-9,1985
 52. Provansal-Cheylan M., Mariany A., Bernard JP., Sarles H., Dupuy P.: Pancreatic Stone protein: quantification in pancreatic juice by enzyme linked immunosorbent assay and comparison with other methods. *Pancreas* 4:680-9, 1989
 53. Noel Jorand MC., Verine HJ., Sarles H.: Dose dependent and long-lasting effects of repeated intravenous injections of calcium on the canine secretin stimulated pancreatic juice secretion. *Am J Gastroenterol* 76:114-9,1981
 54. Layer P., Hotz J., Eysselein VE.: Effects of acute hypercalcemia on exocrine pancreatic secretion in the cat. *Gastroenterology* 88:1168-74, 1985
 55. Mohan V., Mohan R., Susheela R.: Tropical pancreatic diabetes in South India: heterogeneity in clinical and biochemical profile. *Diabetologia* 28:229-32, 1985
 56. Sarles H., Lahaile R., Dollet JM., Beck B., Michel R., Debry G.: Effect of parenteral malnutrition on enzyme content of rat pancreas *Dig Dis Sci* 32:520-8,1987
 57. Sarles H., Camatte R.: Etiopathogenesis of pancreas. In: Recent advances in Gastroenterology vol 4. Proceedings of the third World conference of Gastroenterology, Tokyo. p:46, 1966
 58. Gullo L., Costa PL., Labo G.: Chronic pancreatitis in Italy; aetiological, clinical and histological observations based on 253 cases. *Rendiconti Gastroenterol* 9:97-104, 1977