



## Hiperamilazemi Hyperamylasemia

Halit Karakısa<sup>1</sup>, Mürsel Koçer<sup>1</sup>, Akkan Avcı<sup>1</sup>, Müge Gülen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Adana Turkey

### ABSTRACT

Amylase is measured with a rapid, easy and cheap laboratory test which is usually used in the differential diagnosis of the patients with abdominal pain. In addition to pancreatitis amilaz may increase in gastrointestinal, gynecologic, renal, cardiovascular and neurologic diseases so clinical situation of the patient should be assessed. In this article we intended to contribute clinicians knowledge about differential diagnosis of the patients with hyperamylasemia and pathogenesis of hyperamylasemia with current informations.

**Key words:** Emergency, hyperamylasemia, drug

### ÖZ

Amilaz karın ağrısı olan hastaların ayırıcı tanısında sıklıkla kullanılan, hızlı, ucuz, basit bir laboratuvar testi aracılığıyla ölçülür. Pankreatitin yanı sıra gastrointestinal, jinekolojik, renal, kardiyovasküler, nörolojik nedenli birçok hastalıkta da yükselebilmesi nedeniyle amilaz yüksekliği saptanan hastaların klinik durumu da mutlaka değerlendirmeye alınmalıdır. Bu yazıda hekimlerin hiperamilazemi saptadıkları hastalarda ayırıcı tanıda yer alması gereken hastalıklara ve hiperamilazemi patogenezi güncel bilgilerle katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Acil, hiperamilazemi, ilaç

### Giriş

Amilaz acil servislerde ve diğer kliniklerde karın ağrısıyla gelen hastaların değerlendirmesinde sık kullanılan bir laboratuvar testidir. Pankreatit tanısında tanı kriterleri arasında yer almasına rağmen ekstrapankreatik dokulardan da salınabilmesi nedeniyle kardiyovasküler, renal,



nörolojik, jinekolojik ve gastrointestinal birçok hastalıkta serum düzeyleri yüksek saptanabilmektedir<sup>1</sup>.

Serum amilazının pankreas (p-tip) ve tükrük (s-tip) kökenli olmak üzere iki izoenzimi ve bu iki izoenzimin birçok izoformu vardır<sup>1</sup>. İzoenzim tayini pankreatit tanısında yardımcı olabilir<sup>2,3</sup>. Amilazın serumda globulin proteinleriyle birlikte makromoleküler kompleksler halinde bulunması ise makroamilazemi olarak tanımlanmaktadır. Hem p-tip hem de s-tip amilaz makroamilaz kompleksinin yapısında bulunabilmektedir<sup>1</sup>.

Bu yazıda hekimlerin hiperamilazemi saptanan hastalarda ayırıcı tanıda yer alması gereken hastalıklara ve hiperamilazemi patogenezi güncel bilgilerle katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

## Tarihçe

Amilaz terimi Yunanca "amylon" kelimesinden köken alır ve nişasta anlamına gelir. 1846'da Magendie tarafından kanda saptandı ve 1867'de Foster tarafından hayvanlarda kantitatif olarak ilk ölçümü yapıldı<sup>1</sup>. 1916'da kanda ve idrarda amilaz aktivitesinin pankreatik hastalıklar için duyarlı ve güvenli bir test olduğu Stocks tarafından önerildi<sup>1</sup>. 1929'da ise akut pankreatite bağlı hiperamilazemi bildirildi<sup>4</sup>.

## Biyokimyasal Özellikleri

İnsan alfa amilazı kromozom 1'in yapısında AMY1 ve AMY2 olarak belirlenen iki bölgede kodlanmaktadır<sup>4</sup>. Amilazın moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 50.000 Da, optimum pH'sı 6.9'dur. Optimum enzimatik aktivite için klorid iyonuna ihtiyaç duyar<sup>5</sup>. Alfa amilaz ya da alfa-1,4-glukan-4-glukanohidrolaz, nişastada bulunan alfa-1,4-glukozidik bağları rastgele yıkan bir enzimdir. Panreatik ve tükrük amilazı alfa yapısında iken, beta amilaz bitkisel kaynaklıdır<sup>1</sup>.

## Amilaz İzoenzimleri

Serum amilazı pankreastan ve ekstrapankreatik birçok dokudan salgılanmaktadır<sup>6</sup>. Serum amilazının pankreas (p-tip) ve tükrük (s-tip) kökenli olmak üzere iki tip izoenzimi vardır<sup>1,4</sup>. Daha önceleri p-tip amilazın pankreasa özgün olduğu düşünülürken yapılan çalışmalar sonucunda p-tip amilazın aynı zamanda özefagus, mide, duodenum, meme, kolon, mide, özefagus ve koriyoepitelyoma kanserlerinde de bulunduğu saptandı<sup>7</sup>. S-tip amilaz ise organa özgün olmayıp tükrük bezlerinde, akciğerde, karaciğerde ve fallop tüplerinde saptandı<sup>7</sup>. Bununla birlikte pankreatik dokularda dahi küçük bir miktarda (total amilaz aktivitesinin

%2'lik kısmı) s-tip amilaz saptandı<sup>7</sup>. Bu izoenzimler temel olarak birbirinden net elektrik yüküne göre ayrılmaktadır. Bu da bu iki izoenzimin elektroforez, izoelektrik odaklama ve kromatografik yöntemlerle ayırtırmaya yardımcı olmaktadır<sup>5</sup>. Bu iki izoenzim kendi aralarında p1, p2, p3 ve s1, s2, s3, s4, olmak üzere izoformlara ayrılır<sup>2</sup>. Rutin laboratuvar analizlerinde her iki izoenzim miktarı birlikte ölçülmektedir. Her iki izoenzimin serumda yükselmesine bağlı serum amilaz düzeyi yüksek saptanabilir. Ucuz ve basit bir test olması sayesinde klinikte çok fazla kullanılmasına rağmen amilazın pankreas dokusuna özgünlüğü zayıftır. P-tip amilaz normal serum amilaz aktivitesinin %30-50'sini oluşturmakla birlikte pankreatit tanısında daha önemli bir yere sahiptir<sup>8</sup>. Serum amilaz düzeyi yüksek saptanan hastalarda amilaz izoenzimlerinin tayini pankreatit tanısında ve diğer nedenlere bağlı hiperamilazemi tanısında yardımcı olabilir<sup>7,8</sup>.

### **Amilaz Düzeyleri**

Serum amilazı doğumdan itibaren kanda saptanabilmektedir<sup>9</sup> ve bir yaşında erişkinlerdeki normal sınırın alt değerine ulaşmaktadır<sup>1</sup>. Birinci dekattan itibaren erişkinlerdeki ile aynı düzeye gelmektedir. Sekizinci dekattan sonra serum düzeyi ortalama %40 artmaktadır<sup>10</sup>. Erişkinlerdeki kan ve idrar amilaz düzeyleri laboratuvara ve kullanılan metotlara göre değişmektedir. En sık kullanılan laboratuvar birimleri Somogy ünitesi (Su, Su/100 mL), Caraway ünitesi (Cu, Cu/100 mL) ve uluslararası üniteler (IU, IU/L). Bir Cu yaklaşık olarak bir Su'ya eşit iken, bir Su yaklaşık olarak 1.85 IU'ya eşittir<sup>11</sup>.

Serum amilaz düzeyi pankreatitin başlangıcından itibaren yükselmeye başlar, 6-12 saat içerisinde en yüksek seviyeye ulaşır, 3-5 günde normal seviyelere iner. Yarı ömrü yaklaşık 10 saattir<sup>8</sup>.

### **Amilaz Klirensi**

Duane ve ark. tarafından insanlardakine benzer serum amilaz düzeyi ve renal amilaz klirensine sahip bir hayvan olan babunlar üzerinde yapılan bir araştırma sonucunda<sup>12,13</sup>; serum amilazının %25'i böbreklerden atılmakla birlikte önemli bir kısmı ekstrarenal mekanizma ile retiküloendotelial sistem tarafından elimine edilmektedir. Her iki izoenzimin metabolik klirensi çok hızlıdır ve yarı ömrü yaklaşık 130 dakikadır. P-tip amilaz %80 oranında böbrekler tarafından elimine edilmektedir ve eliminasyonu s-tip amilazdan daha hızlıdır. Amilazın renal ekskresyonu glomeruler filtrasyon ile sağlanmaktadır. Tübüler sekresyon ya da reabsorbsiyon

lehine yeterli kanıt saptanmamasına rağmen bu noktada hala tartışma mevcuttur<sup>12-13</sup>. Bu bulgular birçok klinik bulgu ile uyumludur; serum amilazının kısa yarı ömrü pankreatite bağlı geçici hiperamilazeminin nedenini açıklamaktadır. Ekstrarenal mekanizmalarla amilazın uzaklaştırılması renal yetmezlikli hastalarda neden normal veya hafif yükselmiş amilaz düzeyinin saptandığını açıklamaya yardımcı olmaktadır. P-tip amilazın s-tip amilaza oranla daha yüksek renal klirens sahip olması akut pankreatitli hastalarda serum amilazına benzer şekilde orantısız üriner amilaz eksresyon artışını en azından kısmen açıklamaktadır<sup>12-13</sup>.

Amilaz hemodiyaliz sırasında vücuttan uzaklaştırılmamasına rağmen nefrektomili hastalarda ortalama amilaz düzeyi normalin üst sınırının yalnızca %50 üzerinde saptanmaktadır. Buradan da anlaşılacağı üzere böbrekler insanlarda amilaz klirensinde önemli ancak bundan sorumlu tek organ değildir<sup>14</sup>.

## Tükrük Amilazı

Tükrük amilazı ilk olarak 1831 yılında Leuchs tarafından tanımlandı<sup>4</sup>. Kalsiyum içeren bir metalloenzim olan tükrük amilazının yaklaşık %80'i parotis bezi asiner hücrelerinden salgılanmaktadır<sup>4</sup>. 55,000 Da büyüklüğünde bir makromoleküldür<sup>4</sup>. Nişastada bulunan alfa-1,4-glikozid bağlarına etki ederek nişastayı glikoz ve maltoza hidrolize eder. Bu sayede oral kavitede nişastanın sindiriminin başlatılmasından sorumludur. Gastrik asidite nedeniyle midede inaktive olur. Moleküler büyüklüğünden dolayı idrara geçemediğinden tükrük amilazının yükseldiği durumlarda serum amilaz düzeyi yüksek saptanırken idrar amilaz düzeyi düşük saptanacaktır.

Tükrük izoamilazı kabakulak, sialadenit gibi tükrük bezi kökenli enfeksiyonlarda, alkolizm, radyasyon, over kaynaklı tümör veya kistler, dış gebelik rüptürü, prostat tümörleri, akciğer kanseri, diabetik ketoasidoz, akrep sokması, makroamilazemi, intrakraniyal hemoraji, HIV enfeksiyonu durumlarında serumda yüksek saptanabilir<sup>1,4,7</sup>.

Tükrük amilazının salınımında ana etkenler klasik nörotransmitterler ve vazoaaktif intestinal peptit gibi özgün biyoaktif peptitlerdir. Tükrük amilazının salınımının sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edildiğini Speirs ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile gösterildi<sup>15</sup>. Yapılan çalışmada bir grup hasta beline kadar 4-5 derece soğuk suya daldırıldı, diğer hasta grubuna ise beta adrenerjik bloker olan izoprenalin ve propranolol uygulandı. Soğuk suya daldırılan ve izoprenalin uygulanan grupta parotis bezinde tükrük amilazı konsantrasyonları

artarken, propranolol uygulanan grupta ise azaldı<sup>15</sup>. Diğer bir çalışmada ise sağlıklı insanlara beta bloker ajan olan timolol uygulanmasından sonra tükrükteki amilaz düzeyinin azaldığı saptandı<sup>16</sup>. Plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada propranololun stres-istirahat durumlarında tükrük amilazı üzerine etkisi araştırıldı. Strese maruz kalan plasebo grubunda tükrük amilazı salınımı anlamlı olarak artarken propranolol kullanan grupta tükrük amilazı salınımı zayıf kaldı<sup>17</sup>. Yapılan bir çalışmada tükrük amilazı salınımindaki artışın noradrenerjik sinyaller üzerinden santral sinir sisteminde sempatik ve parasempatik sistem ile stres arasındaki ilişkiyi yansıtabileceğini gösterildi ve sonuç itibarıyla tükrük amilazı salınımlarında otonom sinir sisteminin alfa adrenerjik ve beta adrenerjik reseptörler üzerinden etkin bir rol üstlendiği gösterildi<sup>18</sup>.

## Panreatik Amilaz

Pankreatik amilaz sıklıkla pankreasın asiner hücrelerinden salgılanmaktadır. Serum total amilazının %40'unu oluşturmaktadır ve yarı ömrü 2-3 saattir<sup>19</sup>. Teorik olarak pankreatik amilazın kan dolaşımına; 1. Pankreatik asiner dokulardan ve kanallardan pankreası perfüze eden kan yoluyla, 2. Pankreastan lenfatik doku aracılığıyla, 3. İntestinal lümeninden mukozayı perfüze eden kan yoluyla, ulaştığı düşünülmektedir<sup>19</sup>.

Bütün amilazın pankreatik lenfatikler yoluyla ductus thoracicus lymphaticus'a geçtiği göz önüne alındığında bu yolun normal serum amilaz aktivitesinin devamlılığındaki önemi hesaplanabilir<sup>19</sup>. Pankreatik hastalığı olmayan hastalarda torasik lenf kanalındaki amilaz konsantrasyonu serumdan hafif yüksek olduğu saptandı ve bu hastalarda lenfatik akım hızı 40 ml/saat olarak hesaplandı. İnsanlardaki serum amilazının yarılanma ömrünün 2 saat olması göz önüne alındığında her saatte yaklaşık 1000 ml'lik plazmada amilaz temizlenmektedir. Bu nedenler torasik lenf kanalının major amilaz taşıyıcısı olabilmesi için bu kanalda amilaz konsantrasyonunun serumdan 25 kat daha yüksek olması gerekirdi. Torasik lenf kanalında amilaz konsantrasyonunun serum amilazından hafif yüksek olması nedeniyle normal insanlarda amilazın seruma geçmesindeki predominant yol lenfatik yol değildir<sup>19</sup>.

Bin dokuzyüz yetmişlerde teorik olarak pankreatik amilazın barsaklardan absorbe edildiği, pankreas tarafından ekstrakte edildiği ve tekrar pankreatik sıvı ile sekrete edildiği şeklinde birçok çalışma yayımlandı<sup>19</sup>. Pankreatik venöz-arteriyel amilaz farkını hesaplayan çalışmalar gösterdi ki pankreas kandan amilaz ekstrakte etmiyor, kana amilaz veriyor. Son olarak I-125-amilaz ile yapılan çalışmada kana verilen I-125-amilazın ihmal edilebilir kısmı pankreatik

sıvıda saptandı<sup>19</sup>. Bu nedenle yapılan çalışmalar amilazın intestinal absorpsiyonunu, pankreatik ekstraksiyonunu yada pankreatik reseksiyonunu ispatlayamadı<sup>19</sup>.

Lenfatik yolun ve intestinal absorpsiyonun dışlanmasıyla sağlıklı insanlarda dolaşımdaki pankreatik amilazın major kana geçmesi pankreatik keseciklerden veya kanallardan sızma yoluyla gerçekleşmektedir<sup>20</sup>. Egdahl ve ark.'larının köpeklerde yaptığı deneysel pankreatit çalışmasında, erken dönemde pankreatik arterio-venöz amilaz konsantrasyonundaki büyük farklılığa dayanarak amilaz kana absorpsiyon yoluyla geçtiği saptandı. Ancak zamanla amilazın kana geçmesindeki major yolun peripankreatik dokulardan ve peritoneal kaviteden lenfatik absorpsiyon yoluyla olduğu saptandı<sup>20</sup>.

İzoenzimlerden p3 akut pankreatit tanısında en çok dikkati çekendir. Leclerc ve ark.'larının yaptığı çalışmada akut pankreatitli hastalarda total p-tip amilaz düzeyi normale geldik sonra dahi p3 düzeyi yüksek kalmaktadır<sup>2</sup>. Aynı zamanda kolelitiazisi olan akut pankreatit saptanan hastalarda p3 izoamilaz düzeyi total amilaz düzeyine göre daha iyi bir indikatördür<sup>3</sup>.

## Makroamilazemi

Serum amilazının büyük oranının üriner ekskresyonu önleyecek kadar büyük makromoleküler kompleks halinde serumda bulunmasına makroamilazemi denilmektedir. Wilding ve ark.'ları 1964 yılında böbreklerden ekskrete edilemeyecek büyüklükte olan amilaz-globulin kompleksi ile oluşan ilk hiperamilazemi vakasını yayımladılar<sup>21</sup>. Berk ve ark.'ları 1967'de açıklanamayan nedene bağlı persistant hiperamilazemili benzer üç vaka tanımladılar<sup>22</sup>. Bir yıl sonra ise amilazın bağlandığı globulinin IgA olduğu Levitt ve diğerleri tarafından tanımlandı<sup>23</sup>. Bu makromoleküller komplekslerin ağırlığı 150,000->1,000,000 daltona kadar değişmektedir<sup>1</sup>. Bağlanan proteinler IgA ile birlikte IgG'de olabilir<sup>1,4</sup>. Buna ek olarak yapılan izoenzim analizleri bu makroamilaz komplekslerinde değişen oranlarda p-tip ve s-tip amilazın bulunduğunu gösterdi<sup>1,4</sup>. Yapısal ve boyutsal farklılıklar göstermesine rağmen makroamilazın aktif kısmı normal serum amilazı gibi etki etmekte ve konvansiyonel testlerde hiperamilazemi olarak saptanmaktadır<sup>24</sup>. Buna ek olarak serum amilaz düzeyi normal olan hastalarda da makroamilazemi saptandı<sup>25</sup>.

Makroamilazeminin birçok önemli klinik sonuçları vardır. Birincisi makroamilazeminin popülasyondaki prevalansı %1-2 arasında değişmektedir<sup>25</sup>. Hiperamilazemisi olan ve normal idrar amilaz düzeyi ile birlikte normal renal fonksiyonları olan hastalarda makroamilazemi

ayırıcı tanıda düşünülmalıdır<sup>1</sup>. İkincisi düşük Cam/Ccr oranı (%1'den küçük olması) yüksek serum amilaz düzeyi varlığında makroamilazemi tanısının güçlü destekleyicisi olan basit bir testtir<sup>1,4</sup>. Son olarak makroamilazemi aslında birçok hastalık tarafından oluşabilen disproteinemileri yansıtabilir<sup>26</sup>. Yine de makroamilazemi herhangi bir hastalık durumuyla korele değildir ve benign kimyasal değişiklik olarak kabul edilmesi gerekir<sup>26</sup>.

## Amilaz/Kreatinin Klirensi Oranı

Akut pankreatit tanısında yüksek amilaz/kreatinin klirensi oranının klinik değeri birçok araştırmacı tarafından kanıtlandı<sup>1</sup>. Bu oranı elde etmek için serum amilaz ve kreatinin değeri ile birlikte eş zamanlı idrar amilaz ve kreatinin değerlerini saptamak gerekir. Kolaylık sağlama açısından bu oran 100 ile çarpılarak % olarak ifade edilir. Formülize edilecek olursa:

$$\text{Amilaz/Kreatinin Klirensi (Cam/Ccr)} = \frac{\text{Amilaz(idrar)} \times \text{Kreatinin(serum)}}{\text{Amilaz(serum)} \times \text{Kreatinin(idrar)}} \times 100$$

Bu oranın avantajı idrar miktarından, doğru idrar örneği toplanmasından, idrar örneği toplama zamanından bağımsız olmasıdır. Bu nedenle eğer laboratuvar imkanları yeterli ise acil serviste kolayca saptanabilecek bir orandır.

Normal amilaz/kreatinin oranı %1-4 olarak kabul edilebilir<sup>27</sup>. Pankreatit durumlarında normal amilaz/kreatinin klirensi oranı nadirdir. Pankreatitte bu parametrelerin normale gelmesi sırasıyla, önce serum amilazı, sonra idrar amilazı en son olarak Cam/Ccr oranıdır<sup>27</sup>. Bu oran aynı zamanda aşağıdaki klinik durumlar için de tanısız bir değer olabilir. Hiperamilazemi tek başına pankreatiti koledokolitiazisten ayırmada yetersizdir<sup>28</sup>. Koledok taşı ile birlikte hiperamilazemisi olan ve pankreatit bulgusu olan hastalarda Cam/Ccr oranı artarken, koledok taşı ile birlikte hiperamilazemisi olan ancak pankreatit bulgusu olmayan hastalarda bu oran normal sınırlardadır<sup>28</sup>. Serum ve idrar amilazı değerleri pankreatitli ve hiperlipemili hastalarda sıklıkla normal değerdedir. Cam/Ccr oranı bu hastalıklarda sıklıkla yüksektir ve doğru tanı koymada kullanışlıdır<sup>29</sup>. Hiperamilazemi ve düşük ya da normal idrar amilazı birlikte Cam/Ccr oranının %1'den küçük olması makroamilazemi tanısını destekler<sup>27,30</sup>.

Düşük bir Cam/Ccr oranı s-tip hiperamilazemi durumlarında görülebilir<sup>31</sup>. Ancak klinik ve kimyasal olarak makroamilazemiden kromatograf ile kanıtlanmadan ayırt edilemez. Kreatinin klirensindeki azalmayla orantılı amilaz klirensinin de azalmasına bağlı olarak renal yetmezlik durumlarında tek başına idrar amilaz düzeyinin tanısız değeri yoktur<sup>32</sup>.

Cam/Ccr oranının aynı zamanda diyabetik ketoasidoz, yanıklar, ciddi renal yetmezlik durumlarında arttığı gösterilmiştir<sup>1</sup>. Bu nedenle bu oranın spesifitesi üzerine şüpheler ortaya çıkmıştır. Pankreatitteki artmış renal amilaz klirensinin spesifik nedeni net tanımlanamamakla birlikte artmış renal permabilite ve serum amilazındaki değişiklikler öne sürülen mekanizmalardır<sup>1</sup>.

**Tablo 1.. Hiperamilazemiye Neden Olan Hastalıklar<sup>33</sup>**

Pankreatik Hastalıklar	Tükürük Bezi Hastalıkları
Pankreatit	Enfeksiyon
Pankreatit Komplikasyonları (Psödokist, abse)	Travma
Travma	Radyasyon
Cerrahi	Duktal Obstrüksiyon
Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP)	Jinekolojik Hastalıklar
Duktal Obstrüksiyon	Rüptüre Ektopik Gebelik
Pankreatik Karsinoma	Over ya da Fallop Kisti
Kistik Fibroz	Pelvik İnflamatuvar Hastalık
Gastrointestinal Hastalıklar	Diğer
Perfore ya da Penetran Peptik Ülser	Böbrek Yetmezliği
Barsak Perforasyonu	Alkolizm
Barsak Obstrüksiyonu	Makroamilazemi
Mezenter İnfarkt	Yanıklar
Apandisit	Gebelik
Kolesistit	Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu (AİDS)
Karaciğer Hastalığı	Asidoz (Ketotik ve Non-ketotik)
Ciddi Gastroenterit	Maligniteler
Çölyak Hastalığı	Multipl Miyelom
	Feokromasitoma
	Over, Prostat, Akciğer, Özefagus, Meme ve Timus Solid Tümörleri

### Hiperamilazemiye Neden Olan Hastalıklar

Amilaz tükürük bezleri, karaciğer, biliyer kanallar, duodenum, mide, özefagus, akciğer, kalp, fallop tüpleri gibi organlardan salgılanmaktadır ve ektopik olarak birçok solid organdan ve



hematolojik malignitelerde üretilmektedir. Bu nedenle hiperamilazeminin kabakulak, parotitis, peptik ülser perforasyonu, perfore apandisit, intestinal obstrüksiyon, mezenter enfarkt, pulmoner emboli, pnömoni, miyokard infarktüsü, malignite, lenfoma, tubo-overyan patolojiler gibi birçok non-pankreatik hastalıklarda saptanabileceği bildirilmektedir<sup>1,8,33</sup>. (Tablo 1).

### **Akut Pankreatit**

Akut pankreatit, pankreasta inaktif halde bulunan enzimlerin, çeşitli nedenlerle aktif hale geçerek pankreası otodijesyona uğratmaları sonucu gelişen, şiddetli karın ağrısı ile kendini gösteren, lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilen, mortalite ve morbiditesi yüksek bir klinik tablodur.

Akut pankreatit tanısı belirtilen 3 kriterden 2'sinin varlığıyla konur<sup>8,34</sup>; 1. Hastalıkla uyumlu karın ağrısı, 2. Normalin üst limitinden 3 kat fazla serum amilaz ve/veya lipaz yüksekliği, 3. Görüntüleme yöntemleriyle saptanan karakteristik bulguların olması.

Akut pankreatit etyolojisinde birçok faktör rol alsada vakaların %70'inden bilier safra taşları ve aşırı alkol kullanımı sorumludur<sup>7</sup>. İlaçlar, hiperlipidemi, gebelik endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) ve travma diğer nedenler arasındadır<sup>8,34</sup>. (Tablo 2)

Akut pankreatitin patogenezinde ise pankreatik enzimlerin erken aktivasyonuna bağlı otodijesyon ve bunun sonucunda da asiner hücre hasarı, ödem, inflamasyon ve nekroz yer almaktadır.

Akut pankreatitte serum amilaz düzeyleri hastalığın başlangıcından itibaren ilk 24-48 saat içerisinde yükselmekte ilk 3-5 gün içerisinde normal düzeylere gelmektedir<sup>8</sup>. Amilaz düzeyinin erken dönemde normal düzeylere dönmesi hastalığın erken gerilemesini ya da daha az sıklıkla pankreasın yaygın destrüksiyonunu gösterir. Bazen de amilaz düzeyi akut pankreatitte normal düzeyde saptanabilmektedir<sup>8</sup>. Bu durum muhtemelen amilazın geçici yükselip düşmesi, hipertrigliseridemi, yaygın pankreas nekrozu ya da pankreasın amilaz üretmediği kronik pankreatitin alevlenmesi nedenlerine bağlı olarak gelişebilmektedir. Persistan hiperamilazemi ise devam eden inflamasyon durumunu ya da psödokist veya abse komplikasyonlarının geliştiğini gösterir.

Son 15 yılda birçok pankreatik enzim tetkiki akut pankreatit tanısında kullanıldı ancak hiçbirisi amilaz ve lipazdan daha iyi tanılabilir değeri gösteremedi<sup>34</sup>. Amilazın normal limitin üç kat üzeri

kestirim değeri olarak akut pankreatit tanısında kullanıldığında sensitivite %50-78,6 arasında, spesifite ise %99-100 arasında değiştiği gösterildi<sup>35-38</sup>. Tanısal eşik değeri arttırıldıkça spesifite artmakta ancak sensitivite azalmaktadır. Birçok araştırmacı amilazın normal üst limitin üç katı saptanmasını hemen her zaman tanısal olarak önermektedir. Amilazın spesifitesi normalin üst limiti kullanıldığında %40'a kadar, üst limitin 2 katı kullanıldığında %53'e kadar, normalin üst sınırının 5 kat üstü değerlendirildiğinde ise %70-100 arasında değişmektedir<sup>39-41</sup>.

**Tablo 2. Akut Pankreatit Etiyolojisi<sup>7</sup>**

Obstrüktif	Safra Taşları, Safra çamuru, Parazitler, Duodenal divertikül, Anüler Pankreas, Koledokosel, Diğer,
Toksik/Alkol/İlaçlar	Etanol, Metanol, Akrep Zehiri, Organofosfat Zehirlenmesi, İlaçlar,
Metabolik	Hipertrigliseridemi, Hiperkalsemi
Enfeksiyonlar	
Travma	
ERCP sonrası	
Postoperatif	
Vasküler	Vaskülitler, Pankreatik kan damarlarına emboli, Hipotansiyon
Tartışmalı	Pankreas Divisium, Oddi Sfinkter Disfonksiyonu,
Hereditör/Ailesel/Genetik	
İdiyopatik	
Diğer	

### **Kronik Pankreatit**

Kronik pankreatitin sessiz dönemlerinde amilaz genellikle normal sınırlarda olmakla birlikte akut alevlenme dönemlerinde serum ve idrar amilazı sıklıkla yükselmektedir. Ancak kronik hasar ilerledikçe ve pankreatik yetmezlik geliştikçe amilaz yüksekliği nadir görülmektedir. Relaps dönemlerinde amilaz düzeyi gerçekte normal olabilir<sup>1</sup>.

### **Pankreatik Travma**

Hem penetran travma hem de künt travmalar pankreatik hasara neden olabilmektedir. Penetran yaralanmalarda %16, künt yaralanmalarda ise %61 oranında hiperamilazemi görülür ve travmayı takip eden saatler içerisinde bu oran %83'e yükselir<sup>42</sup>. Künt abdominal travmalı hastalarda pankreatik hasar olmadan da muhtemelen ekstrapankreatik amilaz

salınımına bağılı amilaz yüksekliği görülebilmektedir<sup>8</sup>. Diğer taraftan bu hastalarda amilaz yüksekliğinin devam etmesi pankreatik hasar varlığına işaret edebilir. Bazı hastalarda ise yanlış negatif sonuçla karşılaşılması özellikle sadece pankreasın kuyruk kısmında hasarlandığında görülebilmektedir<sup>1</sup>.

### **Biliyer Kanal Hastalıkları**

Kolesistiti, kolelitiazisi, koledokolitiazisi ve rüptüre safra kesesi olan hastalarda saptanan hiperamilazeminin sıklıkla 1000 Su/100 ml olduğu ve eşlik eden pankreatite bağılı olduğu bildirilmektedir<sup>1</sup>. Ancak bu vakaların bir çoğunda radyolojik ya da cerrahi olarak pankreatit varlığı vurgulanmamıştır. Lesser ve Warshaw bu hastalarda Cam/Ccr oranının, özellikle %5,5'ten büyük olması, eşlik eden pankreatitin varlığı göstermek için kullanılabileceğini önermektedir<sup>28</sup>.

### **Diyabetik Ketoasidoz**

Diyabetik ketoasidozlu hastalarda karın ağrısı, bulantı, kusma şikayetleri saptanmaktadır. Bu şikayetler aynı zamanda pankreatitte de görülebilmektedir ve hastalarda pankreatik enzim düzeylerine bakma ihtiyacı oluşturmaktadır<sup>43</sup>. Diyabetik ketoasidozlu hastalarda akut pankreatit patogenezi hala tartışmalıdır. Ancak geçici ya da derin hiperlipidemi tanımlanabilen bir risk faktörüdür<sup>44</sup>. Diyabetik ketoasidoz, hastaların en az %10-15'inde eşlik eden akut pankreatiti maskeleyebilir<sup>45</sup>. Aynı zamanda düşük ekstraselüler pH'nın kalsiyum sinyalizasyonunu arttırarak pankreatit gelişimine katkıda bulunduğu saptandı<sup>46</sup>.

Yadav ve arkadaşları 135 diyabetik ketoasidozlu hastada yaptığı çalışmada non-spesifik amilaz ve lipaz yüksekliği hastaların %16-25'inde saptandı<sup>45</sup>. Bu çalışmada aynı zamanda amilaz yüksekliği hastaların pH ve serum ozmolalite değerleriyle korele, ancak lipaz değerleri serum ozmolalitesi ile korele değil idi. Diyabetik ketoasidozlu hastalarda akut pankreatit tanısını sadece amilaz veya lipaz yüksekliğine, normalden >3 kat yüksek olsa dahi, dayanarak tanı koymanın doğru olmadığı sonucuna varıldı<sup>45</sup>. Haddad ve arkadaşları diyabetik ketoasidozlu çocuk hastalarda yaptığı çalışmada ise pankreatik enzimlerin yüksekliği artmış BUN yüksekliği ile ilişkili olduğu saptandı, hiperlipazeminin klinik semptomlarla ve pankreatitle ilişkili olmadığı saptandı<sup>47</sup>.

Yapılan bir diğer çalışmada ise artmış pankreatik enzim düzeyleri hiperglisemi, dehidratasyon ve asidoz gibi metabolik faktörlerle korele olduğu saptandı<sup>48</sup>. Aynı zamanda diyabetik

ketoasidozlu hastalarda artmış pankreatik enzim düzeyleriyle karın ağrısı varlığında dahi akut pankreatit tanısı konulamayacağı sonucuna varıldı<sup>48</sup>.

Sonuç olarak karın ağrısı varlığında dahi diyabetik ketoasidozda enzim düzeylerindeki artış gerçek pankreatit varlığını göstermeyebilir<sup>44</sup>. İhtiyaç durumunda görüntüleme yöntemleri kullanılabilir ancak her zaman tanıda yardımcı olmayabilir. Aynı zamanda ketoasidozlu hastalarda gerçek pankreatit asidik çevre ya da hipertrigliseridemi nedeniyle gelişebilir<sup>44</sup>.

### **İntrakraniyal Olaylar**

Kafa travmalı ya da intrakranial kanaması olan hastalarda serum amilaz ve lipaz düzeylerinde artış saptanabilmektedir<sup>49</sup>. Tükürük bezlerinin ve pankreasın sefalik faz sekresyonları parasempatik innervasyon ile kontrol edilmektedir. Travma nedeniyle beyin sapı nükleuslarındaki nöronların stimülasyonu serum amilaz düzeyinde artış ile sonuçlanabilir. Pankreatik sekresyonların sempatik kontrolü primer olarak vazokonstrüksiyona bağlı inhibe edilir ki bu da maksimal sekresyon miktarını azaltır. Travma sonrası sempatik tonus kaybı sonucu ortaya çıkan hiperperfüzyona bağlı amilaz üretimi artabilir. Ciddi kafa travmalı hastalarda pankreatik polipeptit düzeyleri kafa travması olmayan travma hastalarına göre daha yüksek saptandı<sup>49</sup>. Bu peptitler beyinde ve vagus sinirinde bulunan gastrin, kolesistokinin, asetilkolin, norepinefrindir. Amilaz sekresyonunun santral sinir sistemi tarafından kontrolü iyi tanımlanmasına rağmen santral sinir sistemi lezyonlarının amilaz düzeyini nasıl arttırdığı henüz tam net aydınlatılmamıştır<sup>49</sup>. Larson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise kafa yaralanmalarının muhtemelen orta beyinde vagal kolinerjik uyarıları indükleyen otonomik merkezleri uyardığı ve pankreatik polipeptit salınımını arttırdığı saptandı<sup>50</sup>.

### **Akut Karaciğer Yetmezliği**

Akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda hiperlipazemi bildirilmektedir. Bu hastaların %9'unda ise eşlik eden pankreatit saptanmaktadır. Ancak akut karaciğer yetmezliğinde saptanan hiperamilazeminin renal disfonksiyonla ve multiorgan yetmezliğiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir<sup>51</sup>.

### **Kronik Böbrek Yetmezliği**

Üremik hastalarda pankreatit olmasa dahi pankreatik enzim yüksekliği sıklıkla rastlanan bir bulgudur. Renal yetmezlik durumlarında hiperamilazemi ve/veya hiperlipazemi insidansı

%14-80 oranında değişmektedir<sup>52-53</sup>. Pankreatik enzim yüksekliğini kronik renal yetmezlikli, hemodiyaliz programında olan, peritoneal diyaliz alan, renal transplantlı ve normal gönüllüler arasında kıyaslayan bir çalışmada ise yüksek seviyedeki pankreatik enzim düzeylerinin özellikle hemodiyaliz alan hastalarda saptandığı gösterildi<sup>54</sup>.

### **Tubo-Overyan Hastalıklar**

Yaklaşık 60 yıl önce yapılan bir araştırma sonucunda mülleryan ve mezonefrik kanal epiteli içeren yapıların amilaz üretebildiği keşfedildi<sup>55</sup>. Rüptüre ektopik gebelik, salpenjit, pelvik inflamatuvar hastalık, overyan papiller seröz kistadenokarsinom, overyan adenoskuamoz karsinom, overyan endometroid karsinom, müsinöz tümörler ve yüzeysel papiller karsinom gibi birçok tubo-overyan hastalıkta amilaz düzeylerinin arttığı gösterildi<sup>56</sup>. Tubo-overyan hastalıklara bağlı hiperamilazemi vakalarında yapılan izoenzim analizlerinde ise s-tip amilaz saptanmakla birlikte bir rüptüre over kisti vakasında p-tip amilaz artışı bildirildi<sup>7</sup>.

### **Kardiyovasküler Hastalıklar**

#### **Akut Koroner Sendrom**

Son zamanlarda birçok hastalıkta oral sıvı örneklerinin kullanılması yönünde bir yaklaşım oluşmaktadır. Tükrük alfa amilazı gibi nöroendokrin belirteçler akut fizyolojik ve psikolojik stres durumlarının belirlenmesine önemli rol oynamaktadır<sup>57</sup>. Akut miyokard infarktüsüne bağlı sempatik eksitasyon görülebilmektedir ve sempatik aktivasyonun tükrük alfa amilazını arttırdığı bilinmektedir<sup>58</sup>. Akut miyokard infarktüslü hastalarda tükrük alfa amilaz düzeyindeki artış sempatoadrenal yolun aktivasyonundan kaynaklanmaktadır<sup>57</sup>. Tükrük bezleri, glandüler kanal hücreleri ve tükrük bezlerinin vasküler yatakları beta adreno reseptör yönünden zengindir. Sempatik sinir terminallerinden salınan norepinefrine bağlı beta adrenerjik reseptör aktivasyonu tükrükteki alfa amilaz düzeyini arttırmaktadır<sup>57,59</sup>. Tükrük alfa amilazının birçok fizyolojik ve psikolojik stres durumunu gösteren bir belirteç olduğu gösterildi<sup>59</sup>. Sonuç olarak akut miyokard infarktüslü hastalarda ağrının ve akut stresin sempatik sinir sistemini aktive ettiği ve tükrük alfa amilaz düzeyinde artışla sonuçlanan tükrük bezi adreno reseptör aktivasyonuna neden olduğu saptandı<sup>57</sup>.

Tükrük alfa amilazı düzeyinin akut miyokard infarktüsünde değişimini acil serviste araştıran bir çalışmada, akut miyokard infarktüsü saptanan hastalarda ortalama tükrük alfa amilaz düzeyinin akut miyokard infarktüsü saptanmayan hastalara göre belirgin olarak daha yüksek

olduğu, hatta ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü hastalarında ortalama amilaz düzeyinin non-ST segment elevasyonlu akut miyokard infarktüsü hastalara göre belirgin olarak daha yüksek olduğu saptandı<sup>57</sup>. Acil servise göğüs ağrısı nedeniyle başvuran hastalarda tükürük alfa amilazının en iyi kestirim değeri 197.7 UI/L olarak saptandı<sup>57</sup>.

### **Konjestif Kalp Yetmezliği**

Konjestif kalp yetmezliği yetersiz doku perfüzyonu, sıvı retansiyonu ve nörohormonal reaksiyonlarla karakterize kompleks bir sendromdur. İleri evre konjestif kalp yetmezliğinde proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu mezenterik venöz konjesyon ve periferik doku hipoperfüzyonuyla ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada ise NYHA Evre III-IV konjestif kalp yetmezliğinde artmış amilaz düzeylerinin muhtemelen mezenterik venöz konjesyon ve periferik doku hipoperfüzyonu sonucu olduğu ve IL-6 aktivasyonu ile korele olduğu saptandı<sup>60</sup>. Kalp yetmezliği olan hastalarda mezenterik venöz konjesyon sonucu artmış barsak duvarı ödemi immün sistem aktivasyonu ile sonuçlanan bakteriyel translokasyona neden olduğu gösterildi. Plazma amilaz düzeyinin konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda immün sistem ve nörohormonal aktivasyonun derecesini ve klinik ve hemodinamik durumun bir belirteci olabileceği öne sürülmektedir<sup>60</sup>.

### **Abdominal Aort Anevrizması**

Rüptüre abdominal aort anevrizması olan hastalarda hiperlipazemi saptanmaktadır. Bu hastalarda hem s-tip hem de p-tip amilaz düzeyinin arttığı Boodie ve ark.'larının yaptığı çalışmada gösterilmiştir<sup>61</sup>.

### **Gastroenteritler**

Gastroenterit tanılı hastaların yaklaşık %10'unda hafif orta derecede hiperamilazemi saptanabilmektedir<sup>62</sup>. Gastroenterit durumlarında saptanan hiperamilazeminin nedeni kesin olmamakla birlikte bu durum bir kaç farklı teori ile açıklanabilir<sup>62</sup>. Birincisi intestinal inflamasyon sonucu artan permeabilite amilaz gibi makromoleküllerin absorpsiyonunda artış ile sonuçlanabilir. İkincisi renal fonksiyonlardaki azalma sonucu amilazın renal ekskresyonunda azalmasına bağlı hiperamilazemi görülebilir. Üçüncüsü hiperamilazemi bakterinin direk olarak pankreas lokalizasyonu sonucu ortaya çıkabilir.

Gastroenterit tanılı 507 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %10,2'sinde hiperamilazemi saptanmasına rağmen sadece %0,1 hastada pankreatit tanısı konuldu ve

hiperamilazeminin gastroenteritin ciddiyeti ile ilişkili olduğu saptandı<sup>62</sup>.

### **Renal Kolik**

Renal kolik durumlarına bağlı serum amilaz düzeylerinde artış sık görülen bir durum değildir. Renal kolikte hiperamilazemi neden olarak bir kaç mekanizma ileri sürülmektedir<sup>63</sup>. Obstürüksiyona bağlı idrarın retorperitona geçmesi ve pankreasın kuyruk kısmını irrite etmesi birinci mekanizmadır. İkinci mekanizma ise amilaz böbreklerden ekskrete edilir ve obstrüksiyon durumlarında atılımı engellenir. Ancak kontralateral normal fonksiyon gören böbrek varlığında bu mekanizma uygun görülmemektedir<sup>63</sup>.

### **Foregut Mukozal Defektler**

Pilorik reflüye bağlı olarak hem pankreatik hem de non-pankreatik amilaz midede saptanabilmektedir. Amilazın peritondan hızla kana geçebildiği bilinmektedir. Foregut mukozal defektlerinde, gastrit, duodenit ve üst gastrointestinal kanamalarda, hasarlı mukozadan amilazın intraluminal absorpsiyonu hiperamilazemi için öne sürülen bir mekanizmadır<sup>64</sup>. Aynı zamanda santral sinir sistemi de otonomik mekanizmasıyla hiperamilazemiye katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir<sup>64</sup>.

### **Peptik Ulkus**

Peptik ülser hastalarında görülen hiperamilazeminin ülserin yakın komşuluğundaki, lokalize pankreatik reaksiyona bağlı olabileceği<sup>1</sup>, aynı zamanda ülserin mukozal bariyer defektinden fazla miktarda amilazın absorpsiyonuna bağlı olabileceği öne sürülen mekanizmalardır<sup>64</sup>.

### **Post Endoskopi**

Asemptomatik hiperamilazemi endoskopik retrograd pankreatokolanjiografi (ERCP) sonrası %35-70 hastada gelişebilir<sup>8</sup>. ERCP yapılan hastaların %5-7'sinde ise akut pankreatit gelişebilir<sup>8</sup>. ERCP sonrası gelişen panreatitin mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte kompleks bir durum olup kimyasal, hidrostatik, enzimatik, mekanik ve termal faktörleri içermektedir<sup>8</sup>.

### **Tümörler**

Akciğerin metastatik karsinomları belirgin hiperamilazemi ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda özellikle s-tip amilaz artışı görülmektedir. Kanser hastalarında amilazın ektopik

olarak üretilebileceği öne sürülmektedir<sup>1</sup>. Özellikle pankreatik kanal obstrüksiyonuna neden olan kanserler (intraduktal papiller müsinöz neoplazm, pankreatik adenokarsinom), akciğer, meme gibi pankreasa metastaz yapanlar, pankreatite neden olarak hiperamilazemiye neden olabilir<sup>8</sup>. Aynı zamanda jinekolojik malignitelerin hiperamilazemiye neden olduğu bilinmektedir<sup>7</sup>.

## **Tükrük Bezi Lezyonları**

### **Kabakulak ve Parotit**

Hem parotit hem de pankreatite bağlı olarak kabakulak hiperamilazemiye neden olabilir. Amilaz düzeyindeki artış klasik olarak hastalığın üçüncü ya da dördüncü gününe kadar gecikir ve beş ila yedi gün arasında amilaz yüksekliği devam eder<sup>65</sup>.

### **Tükrük Bezi Taşları**

Tükrük bezi kanallarının taş nedeniyle obstrüksiyonu hiperamilazemiyle ilişkili bulunmuştur<sup>1</sup>.

### **Radyasyon Sialadeniti**

Tükrük bezlerinin radyasyonu sonrasında hiperamilazemi gelişebilir. Genellikle radyasyon sonrasında üçüncü saatte keskin bir yükseliş görülürken radyasyondan maksimum düzeye gelmesi ise 24-36 saati bulmakta ve birkaç günde gerilemektedir<sup>66</sup>. S-tip amilaz belirgin olarak yükselen izoenzimdir<sup>66</sup>.

### **İntestinal Obstrüksiyon**

Birçok yayında klinik olarak pankreatit yokluğunda intestinal obstrüksiyona bağlı hiperamilazemi vurgulanmaktadır<sup>1</sup>. Amilaz düzeyinin 1000 Su/100 ml üzerinde olması strangüle ya da nekrotik barsağa işaret edebilir. Bu hastalarda amilazın hasarlı ya da anormal olarak permeable barsak duvarından geçebileceği ve periton yoluyla dolaşıma geçebileceği öne sürülen mekanizmalardır<sup>1</sup>. Aynı zamanda duodenum distansiyonu sonucu Oddi sfinkterinde gelişen obstrüksiyon pankreatik sekresyonların retrograd akımına ve hiperamilazemiye neden olduğu öne sürülmektedir<sup>67</sup>.

### **Afferent Loop Sendromu**

Billroth II gastrojejunostomi rekonstrüksiyonu sonrasında afferent barsak obstrüksiyonu gelişebilmektedir. Bu durum genellikle postoperatif ilk iki haftada gelişebilmekte ancak bir



kaç yıl sonra dahi ortaya çıkabilmektedir. Amilaz düzeyi çok yüksek saptanabilir ve anormal olarak permeable ve nekrotik barsağa bağlı olarak gelişebileceği öne sürülmektedir<sup>1</sup>.

### **Mezenter İnfarkt**

İnfarkt gelişen barsağa bağlı olarak amilaz düzeyi yükselebilmektedir<sup>1</sup>.

### **Yanık ve Travmatik Şok**

Lobella ve arkadaşları tarafından deneysel yanığa ve travmatik şoka bağlı amilaz düzeyinin yükselebileceği gösterilmekle birlikte amilaz düzeyindeki artışın intrakranial olaylardaki mekanizmayla benzer olabileceği öne sürülmektedir<sup>1</sup>.

### **Post Operatif**

Serum ve idrar amilazı yüksekliği genellikle üst abdominal operasyonlarda olmakla birlikte birçok operasyon sonrası gelişebilmektedir. Eğer cerrahi girişim ekstraabdominal olsa bile hastalarda pankreatit gelişebilmektedir. Postoperatif dönemde amilaz düzeyindeki artışın nedeni direk pankreatik hasardan ziyade idrara atılımındaki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir<sup>68</sup>. Postoperatif hiperamilazeminin her zaman pankreatiti göstermeyeceği, sıklıkla s-tip amilaz yüksekliği saptanmasından dolayı hiperamilazeminin ekstrapankreatik dokulardan kaynaklanabileceği gösterilmektedir.

### **Renal Transplantasyon**

Renal transplant hastaları üzerinde yapılan çalışmada transplantasyon sonrası bir dönemde hastaların %5,6'sında pankreatit yada %14,3'ünde asemptomatik hiperamilazemi gelişebildiği gösterildi. Pankreatitin ya da hiperamilazeminin renal transplant hastalarında multifaktöryel olduğu düşünülmektedir<sup>69</sup>.

### **Pnömoni**

Pnömoni tanılı hastalarda hiperamilazemi saptanabileceği gösterilmektedir ancak hiperamilazemi mekanizması henüz net ortaya konulamadı<sup>1</sup>.

### **Prostat Hastalıkları**

Benign prostat hipertrofisi yada prostat kanseri tanılı hastalarda hiperamilazemi bildirilmekle birlikte benign prostat hipertrofisinin, prostat adenokarsinomunun hiperamilazemi ile ilişkili

olmadığı bildirildi<sup>70</sup>.

### **Gebelik**

Serum amilaz düzeyi 20. haftaya kadar kademeli olarak artar ve sonrasında hafif olarak azalır. İkinci ve üçüncü trimester normal gebeliklerde hiperamilazemi saptanabilmektedir. Amilaz düzeyleri normal düzeyin iki katına kadar çıkabilmektedir<sup>71</sup>.

### **Alkol**

Asemptomatik alkolik hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %24'ünde hiperamilazemi saptandı<sup>72</sup>. Hiperamilazemi nedeni ise muhtemel subklinik pankreatite bağlı olabileceği düşünülmektedir. Normal alkolik olmayan insanlarda tek seferde büyük miktarda alkol alımının serum amilaz düzeyine etkisinin olmadığını gösteren bir çalışma da yayınlandı<sup>73</sup>.

### **İlaçlar**

İlaçların amilaz düzeyini direkt olarak etkilediğini gösteren bir çalışmaya literatürde rastlanmadı. Ancak ilaçların pankreatite neden olarak amilaz düzeylerini arttırdığı bilinmektedir. İlaça bağlı pankreatit hakkında bilinen bilgiler çoğunlukla vaka çalışmalarından elde edilmektedir ve ilaca bağlı pankreatit insidansı %0,1-2 arasında değişmektedir<sup>74</sup>. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 525 ilacın akut pankreatite neden olabileceği gösterilmektedir. Çocuklar, yaşlılar, kadınlar, HIV hastaları ve inflamatuvar barsak hastalığı olanlar ilaca bağlı pankreatit açısından risk grubundadır<sup>75</sup>. İlaça bağlı pankreatit hastalarının çoğunda klinik seyir hafif ya da orta derece şiddetli iken nadiren de olsa ölüm bildirilmektedir.

İlaça bağlı pankreatit tanısı koymak için öncelikle hastalara pankreatit tanısı konmalı, pankreatit ilaç kullanımı sırasında gelişmeli, ilaç kullanımını sonlandırıldıktan sonra semptomlar gerilemeli ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir<sup>76</sup>. Şu ana kadar ki yapılan derlemelerde ilaca bağlı pankreatit için birkaç sınıflandırma kullanılmıştır. Ancak en çok önem verilen sınıflandırma hastaları kesin, muhtemel ve olası ilaca bağlı pankreatit olarak gruplandırılan sınıflandırmadır. Diğer nedenler ekarte edildikten sonra pankreatite neden olabilecek ilaç kullanımı mümkünse sonlandırılır ya da alternatif tedavi başlanır. Eğer ilaç kullanımı sonlandırıldıktan sonra semptomlar geriliyorsa hasta olası ilaca bağlı pankreatit grubunda yer alır. Eğer aynı ilacın tekrar kullanımına bağlı pankreatit yeniliyorsa bu hastalar kesin ilaca bağlı pankreatit grubunda yer alır ve ilaç kullanımı kalıcı olarak sonlandırılmalıdır<sup>75</sup>.

İlaça bağı pankreatitin patofizyolojik mekanizması henüz net ortaya konulamamıştır. Metronidazol gibi ilaçların pankreası diffüze olması sonucu direk toksik etki ile tetrasiklin gibi ilaçların toksik metabolitlerinin pankreasta birikimi ile pankreatit gelişebileceği öne sürülse de henüz kanıtlanamadı<sup>75</sup>. Aynı zamanda intrinsik toksisitenin ve idiyosinkratik reaksiyonların vakaların büyük çoğunluğunda ilaca bağı hasarın mekanizması olabileceği öne sürülmektedir<sup>77</sup>. (Tablo 3).

**Tablo 3. Akut Pankreatite Neden Olan İlaçlar<sup>7</sup>**

Asetaminofen	Hidrokortizon
Alfametildopa	Ifosfamid
5-Aminosalisilik Asid Bileşikleri	İnterferon alfa
Sulfalazin	İzoniyazid
Azodisalisilat	Lamivudin
Mesalamine	Lizinopril
L-Asparajinaz	Losartan
Azotiyopirin	Meglumin
Benazepril	6-Merkaptopürin
Bezafibrat	Metimazol
Kenevir	Metronidazol
Kaptopril	Nelfinavir
Karbimazol	Noretindron
Simetidin	Pentamidin
Klozapin	Pravastatin
Kodein	Prokainamid
Sitozin Arabinozid	Piritinol
Dapson	Simvastatin
Didanozin	Sulfametoksazol
Deksametazon	Sulfametazol
Enalapril	Stibuglukonat
Eritromisin	Sulindak
Östrojen	Tetrasiklin
Fluvastatin	Trimetoprim-Sulfametoksazol
Furosemid	Valproik Asid
Hidroklorotiyazid	

## Sonuç

Pankreatit tanısında amilaz halen çok sık kullanılan bir laboratuvar yöntemidir. Ancak birçok klinik durumda yükselebilmesi nedeniyle hiperamilazemi saptanan hastalarda pankreatitle beraber amilaz yüksekliği yapan diğer kardiyovasküler, nörolojik, jinekolojik, renal ve gastrointestinal nedenler de göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle acil servise başvuran hastalarda pankreatitin yanı sıra konjestif kalp yetmezliği, akut koroner sendrom, intrakraniyal hemoraji, over kist rüptürü, travmatik şok gibi acil müdahale gereken durumlarda da amilaz düzeyinin yükselebileceği akılda tutulmalıdır. Gereksiz tetkik istemenin önüne geçmek ve kafa karışıklığına neden olmamak için amilaz tetkiki klinik gereklilik halinde istenmelidir.

## Kaynaklar

1. Salt WB, Schenker S. Amylase-It's clinical significance: a review of the literature. *Medicine*. 1976; 55:269-89.
2. Leclerc P, Forest JC. Variations in amylase isoenzymes and lipase during acute pancreatitis, and in other disorders causing hyperamylasemia. *Clin. Chem*. 1983; 29:1020-23.
3. Fung W, Murray R, Masarei J, Tan E. P3 amylase isoenzyme in patients with cholelithiasis. *Am J Gastroenterol*. 1981; 76:52-5.
4. Zakowski J, Bruns D. Biochemistry of human alpha amylase isoenzymes. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1985; 21:283-322.
5. Davidsohn I, Henry JB, Todd JC. Todd-Sanford Clinical Diagnosis by Laboratory Methods. Philadelphia, W. B. Saunders Co, 1974.
6. Fridhandler L, Berk JE, Ueda M. Isolation and measurement of pancreatic amylase in human serum and urine. 1972; 18:1493-97.
7. Sinha S, Khan H, Timms PM, Olagbaiye OA. Pancreatic-type hyperamylasemia and hyperlipasemia secondary to ruptured ovarian cyst: a case report and review of the literature. *J Emerg Med*. 2010; 38:463-6.
8. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9. Baskı. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2010.
9. Berk JE. Serum amylase and lipase: newer perspectives. *JAMA*. 1967;199:98-102.
10. Levitt MD, Ellis CJ. Measurement of serum amylase, urinary amylase and clearance amylase/creatinine using a protein containing chromogenic substrate. *Am J Gastroenterol*. 1979;2:60-4.

11. Ceska M, Brown B, Birath K. Ranges of alpha-amylase activities in human serum and urine and correlations with some other alpha amylase methods. *Clin Chim Acta*. 1969;26:445-53.
12. Duane W, Frerichs R, Levitt MD. Distribution, turnover and mechanism of renal excretion of amylase in the baboon. *J Clin Invest*. 1971; 50:156-65.
13. Duane W, Frerichs R, Levitt MD. Simultaneous study of the metabolic turnover and renal excretion of salivary amylase and pancreatic amylase in the baboon. *J Clin Invest*. 1972; 51:1504-13.
14. Levitt MD, Ellis CJ. Serum isoamylase measurements in pancreatitis complicating chronic renal failure. *J Lab Clin Med*. 1979; 93:71-7.
15. Speirs R, Herring J, Cooper W, Hardy C, Hind C. The influence of sympathetic activity and isoprenaline on the secretion of amylase from the human parotid gland. *Arch Oral Biol*. 1974; 19:747-52.
16. Laurikainen K, Laurikainen E, Tenovuo J, Kaila T, Vilja P. Effects of a beta-blocking agent, timolol maleate, on saliva in healthy volunteers. *Scand J Dent Res*. 1988;96:121-7.
17. Van Stegeren A, Rohleder N, Everaerd W, Wolf O. Salivary alpha amylase as marker for adrenergic activity during stress: effect of betablockade. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31:137-41.
18. Ehlert U, Emi K, Hebisch G, Nater U. Salivary alpha-amylase levels after yohimbine challenge in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:5130-3.
19. Pieper-Bigelow C, Strocchi A, Levitt MD. Where does serum amylase come from and where does it go?. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990;19:793-810.
20. Egdahl RH. Mechanism of blood enzyme changes following the production of experimental pancreatitis. *Ann Surg*. 1958; 148:389-400.
21. Wilding P, Cooke WT, Nicholsin GI. Globulin-bound amylase: a cause of persistently elevated levels in serum. *Ann Intern Med*. 1964;6:1053-9.
22. Berk JE, Kizu H, Wilding P, Searcy RL. Macroamylasemia: a newly recognised cause for the elevated serum amylase activity. *N Engl J Med*. 1967;277:941-6.
23. Levitt MD, Cooperband SR. Hyperamylasemia from the binding of serum amylase by an 11S IgA globulin. *N Engl J Med*. 1968;292:474-9.
24. Berggren T, Levitt MD. An unusual form of macroamylasemia. *Gastroenterology*. 1974;67:149-54.
25. Barrows D, Berk JE, Fridhandler L. Macroamylasemia: survey of prevalence in a mixed population. *N Engl J Med*. 1972;286:1352.
26. Helfat A, Berk JE, Fridhandler L. Prevalence of macroamylasemia: further study. *Am J Gastroenterol*. 1974; 62:54-8.
27. Dreiling DA, Leichtling JJ, Sanowitz HD. The amylase-creatinine clearance ratio: Diagnostic parameter or physiologic phenomenon? *Am. J. Gastroenterol*. 1974; 61:290-6.

28. Lesser PB, Warshaw AL. Differentiation of pancreatitis from common bile duct obstruction with hyperamylasemia. *Gastroenterology*. 1975; 68:636-1.
29. Lesser PB, Warshaw AL. Diagnosis of pancreatitis masked by hyperlipemia. *Ann Intern Med*. 1975;82:795-8.
30. Warshaw AL, Fuller JAF. Specificity of increased renal clearance of amylase in diagnosis of acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 1975;292:325-8.
31. Berk JE, Fridhandler L, Montgomery K. Simulation of macroamylasemia by salivary-type (s-type) hyperamylasemia. *Gut*. 1973;14:726-9.
32. Levitt MD, Papoport M, Cooperband SR. Renal clearance of amylase in renal insufficiency, acute pancreatitis, and macroamylasemia. *Ann Intern Med*. 1969;71:919-925.
33. Gelrud D, Gress FG. Approach to the patient with elevated serum amylase or lipase. Uptodate. Available [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). (Erişim Tarihi: 22 Ocak 2016).
34. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1400-15.
35. Agarwal N, Pitchumoni CS, Sivaprasad AV. Evaluating tests for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:356-66.
36. McClatchey K. *Clinical Laboratory Medicine*, 2th ed. Baltimore MD, Williams and Wilkins, 1994.
37. Gumaste VV, Roditis N, Mehta D, Dave PB. Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88:2051-5.
38. Sutton PA, Humes DJ, Purcell G, Smith JK, Whiting F, Wright T, et. al. The role of routine assays of serum amylase and lipase for the diagnosis of acute abdominal pain. *Ann R Coll Surg Engl*. 2009; 91:381-384.
39. Gumaste VV. Diagnostic tests for acute pancreatitis. *Gastroenterologist*. 1994; 2:119-130.
40. Orebaugh S. Normal amylase levels in the presentation of acute pancreatitis. *Am J Emerg Med*. 1994;12:21-4.
41. Lin X, Wang S, Tsai Y. Serum amylase, isoamylase and lipase in the acute abdomen: their diagnostic value for acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 1989;11:47-52.
42. Çağlayan K, Kksal N, Onur E, Altınlı E, Çelik A, Smer A et al. Pankreas yaralanmalarında sekiz yıllık deneyimimiz. *Ulusal Travma Acil Cerrahi Dergisi*. 2007;13:300-6.
43. Kavaklı B, Sargın M, Gmş M. Diabetes mellitus'un akut metabolik komplikasyonları-1: diyabetik ketoasidoz. 1998;9:710-3.
44. Muniraj T, Dang S, Pitchumoni CS. Pancreatitis or not? elevated lipase and amylase in ICU patients. *J Crit Care*. 2015;30:1370-5.
45. Yadav D, Nair S, Norkus EP, Pitchumoni CS. Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95:3123-8.

46. Reed AM, Husain SZ, Thrower E, Alexandre M, Shah A, Gorelick FS et al. Low extracellular pH induces damage in the pancreatic acinar cell by enhancing calcium signaling. *J Biol Chem.* 2011;286:1919-26.
47. Haddad NG, Croffie JM, Eugster EA. Pancreatic enzyme elevations in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr.* 2004;145:122-4.
48. Vantghem MC, Haye S, Balduyck M, Hober C, Degand PM, Lefebvre J. Changes in serum amylase, lipase and leukocyte elastase during diabetic ketoacidosis and poorly controlled diabetes. *Acta Diabetol.* 1999;36:39-44.
49. Lee CC, Chung WY, Shih YH. Elevated amylase and lipase levels in the neurosurgery intensive care unit. *J Chin Med Assoc.* 2010;73:8-14.
50. Larson GM, Koch S, O'Dorisio TM, Osadehey B, McGraw P, Richardson JD. Gastric response to severe head injury. *Am J Surg.* 1984; 147:97-105.
51. Cote GA, Gottstein JH, Daud A, Blei AT. The role of etiology in the hyperamylasemia of acute liver failure. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:592-7.
52. Lin XZ, Chen TW, Wang SS. Pancreatic enzymes in uremic patients with or without dialysis. *Clin Biochem.* 1988;21:189-192.
53. Jiang CF, Ng KW, Tan SW. Serum level of amylase and lipase in various stages of chronic renal insufficiency. *Chin Med J.* 2002;65:49-54.
54. Masoero G, Bruno M, Gallo L, Colaferro S, Cosseddu D, Vacha GM. Increased serum pancreatic enzymes in uremia: relation with treatment modality and pancreatic involvement. *Pancreas.* 1996;13:350-5.
55. Green CL. Identification of alpha-amylase as a secretion of the human fallopian tube and tubelike epithelium of Müllerian and mesonephric duct origin. *Am J Obstet Gynecol.* 1957;73:402-8.
56. Eser A, Kaygusuz İ, Köşüş N, Köşüş A, Gümüş İİ. Obstetrik ve jinekolojide amilaz. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst.* 2016;26:109-13.
57. Shen YS, Chan CM, Chen WL, Chen JH, Chang HY, Chu H et. al. Diagnostic performance of initial salivary alpha-amylase activity for acute myocardial infarction in patients with acute chest pain. *J Emerg Med.* 2012;43:553-60.
58. Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34:486-96.
59. Shen YS, Chan CM, Chen WL, Chen JH, Chang HY, Chu H. Initial salivary  $\alpha$ -amylase activity predicts malignant ventricular arrhythmias and short-term prognosis after ST-segment elevation myocardial infarction. *Emer Med J.* 2011;28:1041-5.

60. Parisis JT, Adamopoulos SN, Venetsanou KF, Karas SM, Kremastinos DT. Elevated plasma amylase levels in advanced chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy: correlation with circulating interleukin-6 activity. *J Interferon Cytokine Res.* 2003;23:329-33.
61. Boddie DE, Couper GW, Watson H, Cooper GG. Isoenzyme analysis of hyperamylasaemia associated with ruptured abdominal aortic aneurysms. *J R Coll Surg Edinb.* 1988;43:306-307.
62. Tositti G, Fabris P, Barnes E, Furlan F, Franzetti M, Stecca C et. al. Pancreatic hyperamylasemia during acute gastroenteritis: incidence and clinical relevance. *BMC Infect Dis.* 2001;1:18.
63. Al-Abed YA, Ghani KR, Carr TW, Young AJ, Ball AJ. Hyperamylasemia in ureteric colic. *Postgrad Med J.* 2009; 85:108-9.
64. Clink DW, Bouwman DL, Weaver DW. Foregut mucosal defects: an etiology of hyperamylasemia. *J Surg Res.* 1983;34:576-80.
65. Warren WR. Serum amylase and lipase in mumps. *Am J Med Sci.* 1955;230:161-168.
66. Dubray B, Girinski T, Thames HD, Becciolini A, Porciani S, Hennequin C et. al. Post-irradiation hyperamylasemia as a biological dosimeter. *Radiother Oncol.* 1992;24:21-6.
67. Byrne JJ, Boyd TF. Hyperamylasemia in intestinal obstruction and its relationship to pancreatitis. *Am J Surg.* 1963;105:720-9.
68. Paajanen H, Nuutinen P, Harmoinen A, Poyhonen M, Pitkanen O, Nordback I et al. Hyperamylasemia after cardiopulmonary bypass: pancreatic cellular injury or impaired renal excretion of amylase?. *Surgery.* 1998;123:504-10.
69. Penn I, Durst AL, Machado M, Halgrimson CG, Booth AS, Putman CW et. al. Acute pancreatitis and hyperamylasemia in renal homograft recipients. *Arch. Surg.* 1972; 105:167-72.
70. Lehner LM, Melman A. Nonassociation of hyperamylasemia and prostatic disease. *Urology.* 1978;12:461-2.
71. Kaiser R, Berk JE, Fridhandler L. Serum amylase changes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1975; 122:283-6.
72. Domzalski CA, Wedge BM. Elevated serum amylase in alcoholics. *Am J Clin Pathol.* 1948;18:43-7.
73. Fisher AJG, Wardle N, Van Oldenborgh M, Chips B. The effect of acute alcoholism on the serum amylase of normal persons. *S Afr Med J.* 1965;39:673-6.
74. Nitsche C, Maertin S, Scheiber J, Ritter CA, Lerch MM, Mayerle J. Drug-induced pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012; 14:131-8.
75. Nitsche CJ, Jamieson N, Lerch MM, Mayerle JV. Drug induced pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:143-55.
76. Vinklerova I, Prochazka M, Prochazka V, Urbanek K. Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2010; 55:2977-81.



77. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:648-61.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Müge Gülen  
Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Acil Tıp Kliniği,  
Adana, Turkey  
e-mail: muge-gulen@hotmail.com

**Geliş tarihi/ Received:** 10.08.2016

**Kabul tarihi/Accepted:** 03.09.2016