

Karın ağrısı etiolojisinde ne var? Bir makroamilazemi vakası

What is the etiology of abdominal pain? A case of macroamylasemia

Furkan Bertuğ ÇETİN¹, Süleyman DOLU¹, Yasin ŞAHİNTÜRK¹, Seyit UYAR¹, Feyzi BOSTAN¹, Ayhan Hilmi ÇEKİN²

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹İç Hastalıkları Kliniği, ²Gastroenteroloji Kliniği, Antalya

Karın ağrısı ile başvuran ve akut pankreatit düşünülen hastalardan öncelikle istenmesi gereken laboratuvar tetkikleri arasında amilaz ve lipaz yer alır. Ancak amilaz pankreatit dışında birçok sistemik hastalık nedeniyle kullanılan ilaçlara bağlı olarak ya da cerrahi ve travma sonrası yükselir. Karın ağrısı ile başvuran amilaz düzeyi yüksek olduğu halde pankreatit olmayan hastalarda makroenzimler akla gelmelidir. Makroamilazemi, makroenzimlerin ilk tanımlanmış olanı ve en sık görülenidir. Bu hastalarda başka bir nedenle oluşabilen karın ağrısı yanlışlıkla pankreatit düşündürülebilir ve bu durum tanıda ve tedavide karışıklığa neden olabilir. Makroamilazeminin erken tespit edilmesi yanlış akut pankreatit tanısını, gereksiz tedavileri ve yapılacak olan invaziv işlemleri önler. Bu çalışmada 2 aydır epigastrik bölgede olan karın ağrısı, şişkinlik, bulantı ve kusma şikayetleri ile presente olan 81 yaşındaki bir makroamilazemi vakası sunuldu.

Anahtar kelimeler: Makroamilazemi, akut pankreatit, makroenzimler

Serum amylase and lipase levels should be tested in patients admitted to the hospital with abdominal pain to rule out acute pancreatitis. Serum amylase levels may also increase in many systemic diseases and both postsurgical and posttraumatic conditions. Elevated serum amylase levels also may be the side effects of certain drugs. Macroamylasemia should be considered in patients with elevated amylase levels but without any intraabdominal pathologies or drug interactions. Macroamylasemia was the first described and most frequently seen of the macroenzyme types. In these patients, abdominal pain might emerge due to another reason and may incorrectly be referred to as pancreatitis. This situation may cause confusion and lead to both incorrect diagnosis and subsequent inappropriate treatment. Early detection of macroamylasemia not only prevents the misdiagnosis of pancreatitis but also avoids unnecessary treatment or invasive procedures. In this case, we report an 81-year-old macroamylasemia patient who presented with complaints of epigastric pain, bloating, nausea, and vomiting for two months.

Key words: Macroamylasemia, acute pancreatitis, macroenzymes

GİRİŞ

Akut pankreatit pankreasın inflamatuvar bir hastalığıdır ve akut ödematöz tablodan ciddi ve mortal seyrebilen nekrotizan durumlara kadar çeşitli klinik seyirlerle karşımıza çıkabilir. Hastalar sıklıkla karın ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleri ile acil servislere başvururlar. Serum amilaz ve lipaz düzeyleri de akut pankreatit düşünülen hastalarda öncelikle bakılan biyokimyasal tetkiklerdir. Safra taşları, alkol kullanımı, ilaçlar, travma, enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar, iskemik ve genetik sebepler gibi bir çok neden akut pankreatite yol açabilir (1).

Amilaz düşük molekül ağırlıklı bir proteindir (~55000 Da) ve nişastanın sindiriminde görev alır (4). Akut pankreatitin ilk 12-24 saatinde amilaz düzeyi en yüksek seviyeye çıkar ve ardından klinik düzelme ile birlikte geriler (1). Amilaz en fazla tükrük bezi ve pankreasta bulunduğu için bu organların patolojilerinde kan değerleri çok yüksek seviyelere ulaşır (2). Ayrıca birçok gastrointestinal hastalık, cerrahi ve travma, sıvı-elektrolit bozuklukları, serebrovas-küler hadiseler, kardiyopulmoner patolojiler, diyabetes

mellitus ve ilaçlar gibi bir çok neden de amilaz yükseliği yapabilir (2). Vücuttan atılımı da böbrekler yoluyla olduğu için böbrek yetmezliği de amilaz yüksekliği yapan nedenlerden birisidir (4).

Makroenzimler; plazmada bulunan enzimlerin veya izoenzimlerinin yüksek molekül ağırlıklı formlarına verilen isimdir (5). Bu makroenzimler rutin laboratuvar tetkikleri ile normal kan değerlerinin daha yüksek ölçülmesine ve yanlış teşhisler konulmasına neden olabilirler. Bu yüzden semptomu olmayan ya da semptomları ile serum kan değerleri arasında ilişki olmayan ve süreklilik gösteren yüksek serum enzim düzeyleri olan hastalarda makroenzim varlığı düşünülmelidir ve amilaz/kreatin klirens oranının hesaplanması makroamilazemi tanısında yol göstericidir (5).

OLGU

Seksen bir yaşında bayan hasta, yaklaşık 2 aydır epigastrik bölgede olan karın ağrısı, şişkinlik, bulantı ve kusma

İletişim: Furkan Bertuğ ÇETİN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği, Antalya

Tel: +90 242 249 44 00 - 2800 • E-mail: furkanbertugcetin@hotmail.com

Geliş Tarihi: 14.12.2016 • **Kabul Tarihi:** 26.01.2017

şikayetleri ile hastanemiz acil servisine başvurdu. Yapılan fizik muayenede epigastrik hassasiyeti vardı, defans/rebound yoktu, barsak sesleri normoaktifti. Acil serviste yapılan laboratuvar tetkiklerinde lökosit (WBC): 4.900/mm³, hemogloblin (Hgb): 9,1 g/dL, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR): 99 mm/saat, C-reaktif protein (CRP): 24,60 mg/L, kan üre nitrojeni (BUN):14 mg/dl, kreatinin: 0,9 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST): 19 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 4 U/L, gama glutamil transpeptidaz (GGT): 9 U/L, alkalen fosfataz (ALP): 44 U/L, amilaz: 1018 U/L, lipaz: 2 U/L olması üzerine çekilen batın ultrasonografi (USG)'de safra kesesinin opere intrahepatik safra yollarının normal ve koledok çapının 8 mm olduğu saptandı. Hasta akut pankreatit ön tanısıyla gastroenteroloji servisine yatırıldı. Öyküsünde ağrısının 2 aydan beri epigastrik bölgede lokalize olduğu, ara ara şiddetlenip azaldığı, yemeklerle ilişkisi olmadığı ve zaman zaman bulantı kusmanın eşlik ettiği öğrenildi. Hastanın ishal, kabızlık ya da rektal kanama şikayeti yoktu. Özgeçmişinde kronik obstruktif akciğer hastalığı ve geçirilmiş kolesistektomi öyküsü vardı. Düzenli olarak salbutamol, tiotropium bromür, flutikazon propionat kullanıyordu. Ayrıca hasta 2 ay önce başka bir hastanede koledokolitiazis ön tanısıyla endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) yapılmış ve safra çamuru ekstrakte edilmişti. 2 aydır karın ağrısı için pantaprozol tablet kullanmakta olan hastanın medikal ya da bitkisel başka ilaç kullanımı yoktu.

Akut pankreatit etiyojisi için bakılan kan trigliserid ve kalsiyum düzeyi normaldi. Yapılan servis abdominal ultrasonografide normal sonografik bulgular saptandı. Pankreatit tanısını ve etiyojisini değerlendirmek amacıyla çekilen batın bilgisayarlı batın tomografide intrahepatik safra yolları ve koledok içerisinde yaygın hava dansiteleri ve genişleme olup, koledok çapı pankreas başı lokalizasyonunda yaklaşık 11 mm olarak ölçüldü. Ayrıca batın tüm kadranlarda özellikle kolon segmentlerinde daha belirgin olmak üzere distansiyon vardı ve özellikle çekumda, rektosigmoid bölgede, çıkan kolon lokalizasyonunda duvar kalınlaşmaları saptandı. Olası koledok patolojisi için maniyetik rezonans-kolanjiyopankreatografi (MRCP) çekildi. MRCP'de koledok distal kesimde 7 mm çapında, T2A sekansında hipointens dolum defektine neden olan lezyon

izlendi. Bu nedenle ERCP yapıldı ve koledok normal olarak değerlendirildi.

Görüntülemelerinde pankreatit ile ilgili bulgu saptanmayan, MRCP bulguları geçirilmiş ERCP'ye bağlı hava dansiteleri ile uyumlu olan, ağrısı tipik pankreatit ağrısı ile uyumlu olmayan hastaya epigastrik ağrısı nedeniyle İntervenöz (IV) proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi verildi. Ağrısı 3. günde gerileyen hastaya üst gastrointestinal endoskopi yapıldı ve normal olarak tespit edildi. Batın tomografide saptanan patolojik bulgular nedeniyle yapılan kolonoskopi de normaldi.

Ağrısı geçmesine rağmen amilaz değerleri hep yüksek seyreden hastaya (Tablo 1) parotis ve submandibular bezleri değerlendirmek amacıyla ultrasonografi yapıldı ve birkaç adet milimetrik reaktif lenf nodu dışında patolojik bulgu saptanmadı. Mezenter iskemi açısından yapılan mezenter doppler ultrasonografide tüm damarsal yapılarda normal akım izlendi. Ovaryan-fallop kisti, pelvik inflamatuvar hastalık açısından kadın hastalıkları ve doğum bölümü tarafından değerlendirildi; jinekolojik patoloji tespit edilmedi. Multiple myelom açısından gönderilen serum ve idrar immünoelektroforezi normal olarak sonuçlandı. Yapılan görüntülemelerinde amilaz yüksekliğine neden olabilecek solid bir tümör tespit edilmedi. Tüm bu değerlendirmeler neticesinde hastada makroamilazemi olabileceği düşünüldü ve amilaz/kreatinin klirensine oranını belirlemek amacıyla 24 saatlik idrarda ve serumda amilaz ve kreatinin değerleri çalışıldı. İdrar amilazı 23.03 IU/L, serum amilazı 887 IU/L, idrar kreatinini 501.6 mg/dl, serum kreatinini 1.17 mg/dl saptandı. Amilaz/kreatinin klirensi oranı %0.05 (%1.8-3.2) bulundu ve bu sonuç makroamilazemi lehine yorumlandı. Yakınmaları semptomatik tedavi ile geçen hasta taburcu edildi. Taburcu olduktan sonra takibine poliklinikten devam edilen hastanın amilaz değerleri yine yüksek olarak devam etti (Tablo 1). Hastanın polikliniğimizde halen tedavisi ve takibi devam etmektedir.

TARTIŞMA

Karın ağrısı ile gelen hastalarda amilaz yüksekliği saptanması durumunda ilk akla gelecek hastalık akut pankreatittir (3). Akut pankreatit tanısı tipik karın ağrısı, ami-

Tablo 1. Kan amilaz ve lipaz düzeyleri

	Hastanın 3 Ay Önceki Laboratuvarı	Hastanın Serviste Yattığı Süre Boyunca Olan Laboratuvarı				Hastanın 2 Ay Sonraki Laboratuvarı
	26.01.2015	09.04.2015	11.04.2015	16.04.2015	20.04.2015	15.06.2015
Amilaz (U/L)	465	1018	860	813	787	702
Lipaz (U/L)	13	12	11	8	22	8

laz veya lipaz yüksekliği ve görüntüleme yöntemlerinde pankreas hasarı bulgularından en az iki tanesinin olması ile konulmaktadır (6). Serum amilaz düzeyleri serebrovasküler hastalık, solunum ve kalp hastalıkları, ilaçlar, hepatobiliyer hastalıklar, diyabetes mellitus, peptik ülser, böbrek-over-gastrointestinal sistem maligniteleri, intra ve ekstraabdominal cerrahiler, travma, dislipidemi, feokromasitoma, multipl miyelom, organ transplantasyonları, enfeksiyonlar, kronik pankreatik kaynaklı patolojik olmayan hiperamilazemi ve ailesel hiperamilazemi gibi birçok durumda yüksek bulunabilmektedir (2) (Tablo 2).

Makroenzimler fizyolojik ya da patolojik durumlarda serumda bulunan yüksek molekül ağırlıklı komplekslerdir (2). Makroenzimler ilk kez 1964 yılında Wilding ve arkadaşları tarafından amilaz için tanımlanmıştır (4). Daha sonra lipaz, AST, ALT, kreatin kinaz (CK), GGT, ALP, asit fosfataz (AP) gibi enzimler için bu tanımlamalar kullanılmıştır (4,5).

Makroamilazemi sağlıklı bireylerde en sık bildirilen makroenzim olmasına rağmen patogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır (2,7). Makroamilazlar genellikle s-izoenzi-

min immünglobin G (IgG) veya immünglobin A (IgA) ile oluşturduğu komplekslerdir ve %92'sinde amilaz enzimi IgA tipi ile kompleks oluşturmaktadır (2,7). Bu kompleks kappa ya da lambda hafif zincirler ile oluşur ve boyutları nedeniyle böbrek glomerüllerinden geçemezler ve kanda kalırlar (2). Ancak bu bağlanmanın niye ve nasıl olduğu, neden tüm enzimlerde olmadığı ve neden bazı kişilerde olduğu henüz net olarak bilinmemekle birlikte doğal ya da iyatrojenik iki farklı yolla oluştuğuna dair teoriler vardır (2).

Doğal yollarla oluşan makroamilazemi için en çok öne sürülen teori moleküler benzerlik teoridir (4). Bu teoriye göre bir self antijenin yabancı bir antijene moleküler benzerliği nedeniyle ona karşı gelişen antikörle reaksiyon vermesi söz konusudur. Günlük diyetimiz içinde hayvansal gıdalarla birlikte amilaz gibi antijenleri de alıyoruz, dolayısıyla gerçekleşebilecek bir çapraz reaksiyon sonucu makroamilazemi oluşabilir. Ayrıca gastrointestinal sistemin mukozal yüzeyinde en çok immünoglobulin A bulunduğu için de makroamilazeminin neden en çok IgA tipi ile kompleks oluştuğu açıklanabilir. Diğer bir öne sürülen teori ise otoimmün hastalıklarda görülen bozulmuş immün

Tablo 2. Amilaz yüksekliği yapan nedenler

Pankreas Hastalıkları	Pankreatit Pankreatit komplikasyonları (psödokist, abse) Travma Ameliyat ERCP Duktal tıkanıklık Pankreas kanseri Kistik fibrozis	Jinekolojik Hastalıklar	Ektopik gebelik rüptürü Over veya fallop kistleri Pelvik inflamatuvar hastalık
Tükrük Bezi Hastalıkları	Enfeksiyon Travma Radyasyon Duktal tıkanıklık	Malignite	Solid tümör (over, prostat, akciğer, özofagus, meme ve timus) Multiple myelom Feokromasitoma
Gastrointestinal Hastalıklar	Perfore veya penetre peptik ülser Perfore bağırsak Obstrükte bağırsak Mezenterik iskemi Apendisit Kolesistit Karaciğer hastalığı Ciddi gastroenterit Çölyak hastalığı	Diğer	Böbrek yetmezliği Alkol kullanımı Makroamilazemi yanıklar Asidoz (ketotik ve non-ketotik) Gebelik AIDS Serebral travma Abdominal aort anevrizması Anorexia nervosa, bulimia Post-operasyon ilaç Idiopatik double-balon enteroskopi sonrası Akut karaciğer yetmezliği

Tablo 3. Makroamilazemi çeşitleri

	Serum Amilaz	Serum Lipaz	İdrar Amilaz	Amilaz/Kreatinin Klirensi
Tip-1	Artar	Normal	Düşük	Çok düşük
Tip-2	Artar	Normal	Düşük/Normal	Düşük
Tip-3	Normal	Normal	Normal	Düşük/Normal

tolerans teorisi. Yani bireyin kendine ait antijenlerine (self-antijen) karşı reaksiyon oluşturmalarıdır (4). Nar ve arkadaşlarının yaptığı bir olgu sunumunda çölyak hastalığı bulunan kişilerde, glutensiz diyetle makroamilazeminin kaybolduğunun gösterilmesi de bu teoriyi desteklemektedir (8). Bizim olgumuzda da otoimmün hastalık düşündürecek semptom ve fizik muayene bulgusu yoktu ve gönderilen otoantikörler da negatif olarak saptandı.

İyatrojenik makroamilazemi; amilazın enzim-substrat kompleksidir. IV olarak verilen glikoprotein ya da polisakarit infüzyonu ile oluşur (9). Amilaz enzimi bu ürünlerin doğal substratına benzediğinden yüksek moleküler kütleyle sahip kompleks oluştururlar ve oluşan bu kompleksler böbreklerden atılamaz ve serumda birikir (4).

Makroamilazeminin 3 tipi vardır (Tablo 3). Tip 1’de; artmış serum total amilazı, düşük amilaz/kreatinin klirensi oranı vardır. Tip 2’de; serum total amilazı artmış, amilaz/kreatinin klirensi fazla düşmemiştir. Tip 3’de ise serum amilazı normaldir (5). Bizim hastamız da Tip 1 makroamilazemi ile uyumluuydu.

Amilaz renal yolla atılan bir enzimdir ve serum amilaz seviyelerindeki artış idrar amilaz aktivitesini artırır (2). Bu nedenle akut pankreatitli hastalarda idrar amilaz değeri de yükselir (2). Fraksiyone amilaz klirensi (amilaz/kreatinin klirens oranı) %1,8-3,2 arasında bir değerdir. Makroamilazemi durumunda idrar amilaz düzeyi azalacağı için fraksiyone amilaz klirensi de azalır (10). Diğer hiperamilazemi nedenleri dışlanan bir hastanın fraksiyone amilaz klirensinin düşük olması makroamilazemi tanısını destekler. Bizim

hastamızın da bakılan fraksiyone amilaz klirensi düşük olarak ölçüldü ve hastada herhangi bir renal patoloji olmadığı için bu durum makroamilazemi lehine yorumlandı.

Amilaz/kreatinin klirensi oranı da her makroamilazemili hastada doğru sonuç vermeyebilir (5). Ancak hastanın mevcut kliniği hala makroamilazemi düşündürüyorsa öncelikle protein elektroforezi yapılmalı ve buna göre değerlendirilmelidir (5). Polietilen glikol ile çöktürme testi, ısıya dayanıklılık testi, aktivasyon enerjisi ve amonyum sülfatla çözümlülük ve ELISA yöntemi bu aşamada kullanılacak diğer tarama testleridir (5). Ancak tarama testlerinden sonuç alınamazsa jel filtrasyon testi, immün elektroforez ve immün fiksasyon testlerine başvurulabilir (5). Bizim hastamızın idrar amilaz/kreatinin klirensi düşük olduğu için ileri incelemeye gerek yoktu ancak hiperamilazemi etiyojisi için yapılan kan ve idrar immünfiksasyon elektroforezleri normal olarak tespit edildi.

Sonuç olarak bir tanının konulması ancak o tanının düşünülmesi ile olasıdır. Makroamilazemi, hiperamilazemi yapan nedenlerden biri olup, amilaz yüksekliği saptanan hastalarda eğer klinik, fizik muayene ve öncelikli yapılan görüntülemeler herhangi bir patolojiyi işaret etmiyorsa düşünülmesi gereken tanılardan biridir. Makroamilazeminin erken tespit edilmesi pankreatit tanısına yönelik yapılacak olan ileri tetkik ve tedavileri önleyecektir. Bir hastada makroamilazemi tanısı konulduğunda, bu sonuç hakkında hastaya ve yakınlarına bilgi verilmelidir. Böylece, kişiye herhangi bir şikayetle hastaneye başvurduğu zaman gereksiz ileri tetkik ve invaziv işlemlerin yapılmasını engelleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Pekmezci S. Akut pankreatitte yaklaşım ve tedavi. In: Göksoy E, Şentürk H. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları. Sempozyum Dizisi. Ocak 2002;s.239-62.
2. Yalnız M, Asoğlu M, Demirel U, et al. A case of hyperamylasemia: Macroamylasemia? Review of the literature. J Clin Exp Invest 2011;2:98-101.
3. Almiş H, Bucak İH, Çelik V, et al. İyi bilinen, ancak ilk düşünülmeyen bir tanı: Makroamilazemi. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2015;5:78-9.
4. Türkçapar N, Özden A. Makroenzimler. Güncel Gastroenteroloji Dergisi. 2006;10:269-72.
5. Özaslan E, Sivri B. Makroenzimler ve makroamilazemi. Güncel Gastroenteroloji Dergisi 1998;2:163-9.
6. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013;108:1400-15. Erratum in; Am J Gastroenterol 2014;109:302.
7. Rabsztyń A, Green PH, Berti I, et al. Macroamylasemia in patients with celiac disease. Am J Gastroenterol 2001;96:1096-100.
8. Nar H, Uyanıkođlu A, Aydođan T, Yenice Y. A celiac patient presenting with hyperamylasemia: A case report. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2013;12:30-1.
9. Durr HK, Bode C, Krupinski R, Bode CH. A comparison between naturally occurring macroamylasemia and macroamylasemia induced by hydroxyethyl-starch. Eur J Clin Invest 1978;8:189-91.
10. Levitt MD. Clinical use of amylase clearance and isoamylase measurements. Mayo Clin Proc 1979;54:428-431.