

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
3.GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ : Doç.Dr.M.Rafet Yiğitbaşı

**HİPERAMİLAZEMİLİ ACİL OLGULARIN
ETYOLOJİK VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Dr.Bülent GÜRBÜZ

İstanbul-2010

TEŞEKKÜR

Asistanlığın zor koşullarında her zaman destekçimiz olan başhekimimiz sayın Prof.Dr.Hamit Okur'a

Bir genel cerrah olarak yetişmemde büyük emeği olan, cerrahi disiplini ve hoşgörüyü öğreten, cerrahi birikimini ve deneyimini paylaşıp bugünlere gelmemi sağlayan saygıdeğer hocam Doç.Dr.M.Rafet Yiğitbaşı'na ,

3.Genel Cerrahi Kliniğinde huzurlu bir çalışma ortamı yaratıp, bizlerle hem cerrahi hem de hayat tecrübesini paylaşan şef yardımcım Sayın Op.Dr.Haydar Yalman'a,

Bana gerçek ağabeylerim gibi davranan, hayatı anlatan, cerrahi deneyimlerini bıkmadan, usanmadan defalarca anlatıp, beni yetiştirmeye çalışan, eğer bugün bir genel cerrah olacaksam emeklerini asla unutamayacağım saygıdeğer uzman ağabeylerim Op.Dr.Durmuş Ali Eren'e, Op.Dr.Fatih Büyüker'e, Op.Dr.Hakan Baysal'a, Op.Dr.Salih Tosun'a, Op.Dr.Özgür Ekinci'ye, Op.Dr.Sait Özsoy'a, Op.Dr.Ahmet Başkent'e, Op.Dr.Orhan Uzun'a, Op.Dr.İ.Ali Özemir'e,

3.Genel Cerrahideki yol arkadaşım, sevgili dostum Dr.Tolga Canbak'a ve çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayatı benimle paylaşan ve daha bir anlamlı kılan sevgili eşime, bugünlere gelmem için her zaman desteklerini esirgemeyen sevgili aileme, beni bu uzun yolda asla yalnız bırakmadıkları ve her zaman destekçim oldukları için teşekkür ederim.

Dr.Bülent GÜRBÜZ

İstanbul-2010

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AMİLAZ	3
2.1.1 β AMİLAZ.....	6
2.1.2 α AMİLAZ.....	6
2.2.AMİLAZ SENTEZ VE SEKRESYONU.....	8
2.2.1. TÜKRÜK AMİLAZI SENTEZ VE SEKRESYONU.....	8
2.2.2. PANKREAS AMİLAZI SEBTEZ VE SEKRESYONU.....	10
2.3. AMİLAZIN METABOLİZMASI.....	18
2.4. HİPERAMİLAZEMİ.....	18
2.4.1.HİPERAMİLAZEMİ NEDENLERİ.....	20
2.4.1.1 PANKREASA BAĞLI SEBEBLER.....	20
2.4.1.1.1 Pankreatitler	20
2.4.1.1.2 Pankreas Pseudokisti.....	24
2.4.1.1.3. Pankreas Absesi.....	25
2.4.1.1.4 Pankreas Kanseri.....	25
2.4.1.2 TÜKRÜK BEZİ HASTALIKLARI	26

2.4.1.3 BİLİER SİSTEM HASTALIKLARI	27
2.4.1.4 İNTESTİNAL HASTALIKLARI	28
2.4.1.5 RENAL NEDENLER.....	30
2.4.1.6 PEPTİK ULKUS PERFORASYONU.....	31
2.4.1.7 JİNEKOLOJİK NEDENLER.....	32
2.4.1.8 KARDİYAK VE DAMARSAL PATOLOJİLER.....	32
2.4.1.9 DİABETİK KETOASİDOZ.....	34
2.4.1.10 MAKROAMİLAZEMİ.....	34
2.4.1.11 AKCİĞER HASTALIKLARINA BAĞLI HİPERAMİLAZEMİ.....	35
2.4.1.12 ERCP.....	36
2.4.1.13 KAFA TRAVMASI.....	38
2.4.1.14 KARACİĞER HASTALIKLARI.....	38
2.4.1.15. PANKREAS TRAVMASI.....	39
2.4.1.16. AİLESEL BENİGN PANKREATİK HİPERENZİMİNEMİ.....	40
3. MATERYAL VE METOD.....	41
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA.....	56
6.SONUÇ.....	63
7.KAYNAKLAR.....	65

KISALTMALAR

AST : Aspartat aminotransferaz

ALT : Alanin Aminotransferaz

USG: Ultrasonografi

BT : Bilgisayarlı tomografi

KW : Kruskal Wallis

PUP : Peptik ulkus perforasyonu

sAA : Tükürük alfa amilaz

pAA : Pankreatik alfa amilaz

ER : Endoplazmik retikulum

GER: Granüllü endoplazmik retikulum

Ca : Kalsiyum

cAMP : Siklik adenosin monofosfat

DNA: Deoksiribonükleik asit

cDNA: Komplementer DNA

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi

MRCP : Manyetik rezosans kolanjiopankreatikografi

Nm: Nanometre

CCK: Kolesistokinin

GİS: Gastrointestinal sistem

CA : Kanser

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Akut ve kronik pankreatit etyolojileri

Tablo 2: Akut pankreatit sınıflandırması

Tablo 3: Referans aralıkları

Tablo 4: Hastaların genel dağılımı

Tablo 5: Hasta şikayetlerinin dağılımı

Tablo 6: Hastalık dağılımı

Tablo 7: Safra kesesinin USG olarak bulguları

Tablo 8: Pankreas BT bulgularının değerlendirilmesi

Tablo 9: İlk yatış tedavi seçenekleri

Tablo 10: Hasta şikayeti ve amilaz değerleri

Tablo 11: Hasta şikayetlerin 2 li karşılaştırmaları

Tablo 12: Hastalık ve amilaz değeri

Tablo 13: Amilaz ile yaş, yatış süresi, AST, ALT, total bilirubin ve lökosit değerleri arasındaki ilişki

Tablo 14: BT bulgusu ve amilaz arasındaki ilişki

Tablo 15: Pankreas BT bulgularının amilaz sonuçları ile ikili değerlendirmesi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Nişastanın amiloz ve amilopektin formları

Şekil 2: Pankreas asiner hücrelerinde ikincil mesajcılar

Şekil 3: Hücrede protein sentez ve sekresyonu

Şekil 4: Hücrede protein sentez ve sekresyonu

Şekil 5: Pankreas enzimlerinin merokrin tipte salgılanması

Şekil 6: ER ve Golgi'den keseciklerle hedefe molekül taşınması

Şekil 7: Fizyolojik apikal eksositoz ve patolojik bazolateral eksositoz

Şekil 8: Amilaz – kreatinin koefisienti

Şekil 9: Hiperamilazemili hastalarda diagnostik algoritma

ÖZET

Amaç: Serum amilaz seviyesinde yükseklik saptanması durumunda genel cerrahi pratiğinde genellikle aklımıza akut pankreatit gibi pankreas patolojileri gelebilse de amilaz yüksekliği birçok patolojik/fizyolojik durumda yüksek olarak tespit edilebilmektedir. Bu çalışmada amilaz yüksekliği mevcut olan hastalar tanı, laboratuvar ve görüntüleme bulguları açısından retrospektif olarak incelendi. Amilaz yüksekliğinin hangi etyolojik ve prognostik faktörlere gösterge olabileceği değerlendirildi, konu ile ilgili literatür bilgileri incelendi.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada 01.06.2008 ile 01.06.2009 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Genel Cerrahi Kliniğine acil servisten yatırılarak tetkik ve tedavileri gerçekleştirilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Serum amilaz seviyesinde yükseklik saptanan hastalar özellikle pankreatit ve pankreatit dışı etyolojik nedenler açısından değerlendirildiler. Hiperamilazemi saptanan hastalar yaş, cinsiyet, USG de safra kesesinin durumu, bilgisayarlı tomografide pankreasın durumu, başvuru şikayeti, lökosit, AST, ALT, total bilirubin, kesinleşen tanı ve uygulanan tedavi protokolleri açısından değerlendirildiler.

Bulgular: Serum amilaz yüksekliği saptanan hastaların yaklaşık %50'si akut pankreatit nedeni ile yatırılmıştı. Hiperamilazeminin lökosit, AST, ALT, yatış süresi ve pankreas BT bulguları ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı.

Sonuç: Serum amilazı sadece pankreas hastalıklarında yükselmemekte, diğer pek çok patolojik durumda da amilaz seviyesinde yükseklik saptanabilmektedir. Amilaz seviyesinin yüksekliği bazı klinik değerler ile (AST, ALT, yatış süresi gibi) korelasyon göstermekte, yakından izlenmesinin yol gösterici olabileceği değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Amilaz, etyoloji, hiperamilazemi, pankreatit, prognoz

SUMMARY

Aim : If elevated serum amylase level is found in emergency surgery , firstly acute pancreatitis is suspected but it can also be found in other clinic entities. In this study, patients who had elevated amylase levels were analysed in terms of diagnostic, laboratory and radiological finding retrospectively. Etiological and prognostic factors of high serum amylase which was considered to be indicators and relevant literature were reviewed.

Material and Method: In this study, patients who are treated at T.C. Göztepe Training and Research Hospital 3.General Surgery Clinic Emergency Service between 01.06.2008 and 01.06.2009, are analysed retrospectively. Patients who have high serum amylase levels were evaluated in terms of pancreatitis and non-pancreatitis etiologic causes. These patients are classified according to age, gender, USG findings of gallbladder, CT findings of pancreas, leukocyte, AST, ALT, total bilirubin values and treatment protocols.

Results : Acute pancreatitis was the main etiologic factor in almost half of the patients. Hyperamylasemia had a statistically significant correlation with leukocyte, AST, ALT, duration of hospitalization and CT findings of pancreas.

Conclusion : Amylase levels do not increase only in pancreatic diseases. Elevated amylase levels can be detected in many other pathological conditions. The degree of elevated amylase level correlated with some clinical value (AST, ALT, duration of hospitalization, etc.) and amylase level was considered to be closely monitoring guidance.

Key Words : Amylase, etiology, hyperamylasemia, pancreatitis, prognosis,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Enzimler, canlı organizmada oluşan tüm reaksiyonların hızlı bir şekilde koordine edilmesini sağlayan protein ana yapılı spesifik biyokatalizörlerdir. Tüm canlılarda bulunan bu enzimler hücrelerde gerçekleşen birçok biyokimyasal reaksiyonun katalizini canlı hücreye zarar vermeden ve hızlı bir şekilde gerçekleştirir. Enzimler metabolizmada yapım, yıkım, hidroliz, elektron aktarımı gibi olaylarda görev alırlar.

Enzimler binlerce yıl öncesinden bu yana insanlığa hizmet etmiş olup ilk biyoteknolojik işlemler olarak kabul edilen ekmek, yoğurt, bira, şarap, peynir gibi ürünlerin hazırlanmasında bilinmeden kullanılmışlardır. Geçtiğimiz yüzyıldan itibaren ise enzim alanında yapılan çalışmalar arttırılmıştır. Spallanzani (1783) tarafından atmaca mide suyunun eti yumuşattığının bulunması, Kirchoff (1811)'un buğday nişastasının zamanla dekstirn ve şekerlere dönüştüğünü belirlemesi, Robiquet, Boutron ve Chaland (1830)'ın amigdalinin acı badem tarafından hidrolizlendiğini keşfetmeleri, Payen ve Persoz (1833)'un nişastayı şekere dönüştüren bir maddeyi alkol çöktürmesiyle elde etmeleri ve hücre dışı enzimatik aktivitenin varlığının anlaşılması enzimoloji alanında yapılan ilk temel çalışmalar olmuştur. Enzimler keşfedildikleri ilk yıllarda ferment olarak adlandırılmış olsa da ilk kez Berzelius (1838) enzimler için katalizör (biyokatalizör) ifadesini kullanmış ve ardından Künhe (1878) enzim terimini kullanan ilk kişi olmuştur. 1800'lü yılların sonuna doğru Emil Fischer enzimlerin substratlarına olan özgünlüklerini ortaya koyarak anahtar-kilit modelini tanımlamış ve bazı temel kavramların enzimoloji

alanına girmesini sağlamıştır. Summer (1926)'ın kristalize formda üreaz enzimini ilk olarak elde etmesiyle enzim saflaştırma ve kristallendirme çalışmaları hız kazanmıştır(1,2).

Amilaz, Yunan'ca amiloz (nişasta) kelimesinden köken almaktadır ve keşfi 1833 yılında Payen ve Persoz 'e dayanmaktadır. İnsan vücudunda amilaz birçok doku ve organda mevcuttur. Amilaz en yüksek konsantrasyonda pankreasta bulunmasına rağmen dolaşımdaki amilazın %40-45'i pankreas kaynaklı, %55-60'ı ise tükrük bezi kaynaklıdır. Hergün acil birimlere binlerce hasta başvurmakta ve bu hastalara rutin tetkikler uygulanmaktadır. Amilazda en sık kullanılan laboratuvar tetkiklerinden biridir ve amilaz değeri yükseldiğinde (hiperamilazemi) belki de aklımıza ilk olarak akut pankreatit gelmektedir. Acil serviste serum amilaz seviyesinde yükseklik saptanan hastalar cerrahi patoloji açısından genel cerrahlarca konsülte edilmektedir. Fakat unutulmamalıdır ki serum amilaz seviyesi sadece cerrahi hastalıklarda değil, diğer pek çok patolojik/fizyolojik durumlarda da yüksek olarak saptanabilmektedir. Hiçbir hastalık için spesifik bir özellik taşımamaktadır. Dolayısı ile özellikle acil pratiğimizde sık olarak karşılaştığımız hiperamilazemi, bizlere klinik olarak neyi işaret etmektedir ve mutlaka bir patolojik durumumu haber vermektedir. Serum amilaz seviyesinde yükseklik saptanan hastalara, hangi tetkikler uygulanmalı ve bunlardan hangisi tanı ve tedavide bize yardımcı olabilmektedir.

Bu çalışmada 01.06.2008 ile 01.06.2009 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Genel Cerrahi Kliniğine acil servisten yatırılarak tetkik ve tedavileri gerçekleştirilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Serum amilaz seviyesinde yükseklik saptanan hastalar özellikle pankreatit ve pankreatit dışı etyolojik nedenler açısından değerlendirildiler. Bu hastalar yaş, cinsiyet, USG de safra kesesinin durumu, bilgisayarlı tomografide pankreasın durumu, başvuru şikayeti, lökosit, AST, ALT, total bilirubin değerleri, kesinleşen tanı ve uygulanan tedavi protokolleri değerlendirme kriterlerini oluşturdular.

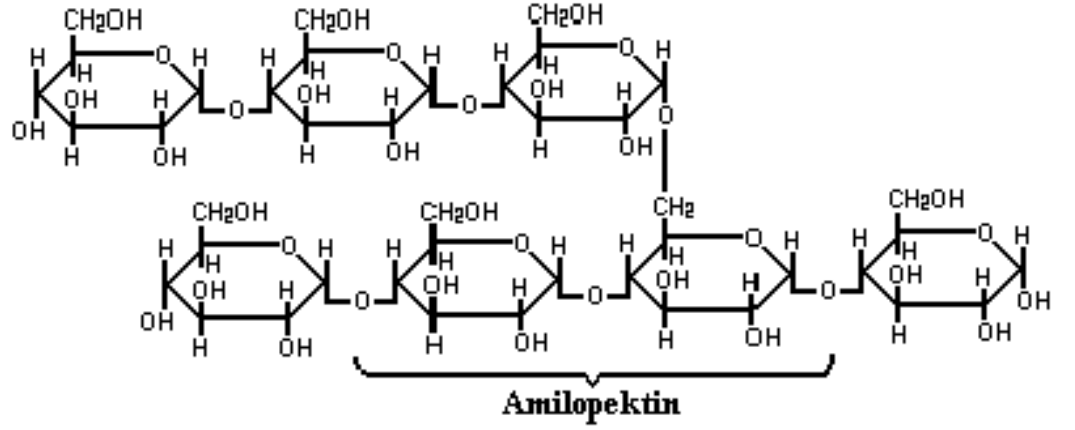
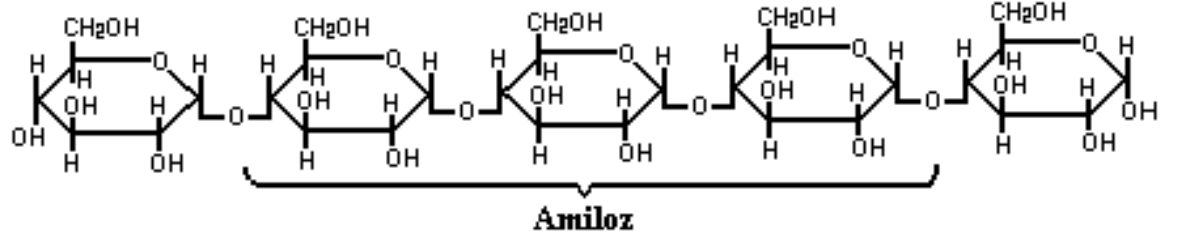
2.GENEL BİLGİLER

2.1. AMİLAZ

Nişasta yapısındaki ya da basit şekerler içerisindeki karbonhidrat, batı tipi beslenmedeki kaloninin %40-50'sini oluşturmaktadır. Nişasta ve glikoz polimerleri, bitkilerdeki karbonhidratın ana depo şeklidir ve bitki hacminin yaklaşık %10 -80 arasında değişen bir miktarını oluştururlar (169).

Amilaz, hidrolazlar grubuna dahil olan, Ca^{++} gerektiren bir metalloenzimdir. Tükürükte ve pankreasın ekzokrin salgısında bulunan ve nişasta yapısındaki amiloz zincirlerinin iç kısmındaki α -1,4 glukozid bağlarını koparan α -amilazlar, dallanma noktasından hemen önceki ve 2 birim sonraki bağlar üzerine etki edememektedirler. Nişasta α -amilaz etkisi ile maltoz, maltotrioz ve beş veya daha fazla glukoz birimi taşıyan, bir veya daha çok sayıda α -1,6 dallanma noktası olan α -limit dekstine çevrilmektedir(3,4).

Nişastanın moleküler ağırlığı 50.000 ile 1.000.000 dalton arasında değişmekte olup, bir nişasta molekülü amiloz ve amilopektin olmak üzere iki adet glukoz polimeri içerir (Şekil 1). Nişasta içerisinde genel olarak %10-20 oranında amiloz bulunurken geri kalan kısım amilopektinden oluşmaktadır. Amiloz 250-300 adet D-glukoz molekülünden ibaret olup, bunlar α -1,4 glukozidik bağları ile birbirlerine bağlanmışlardır. Amilopektin ise α -1,4 bağlarına ilaveten α -1,6 glukozidik bağlarını da içerir. Amilopektin düz bir yapı göstermesinin yanında 1,6 pozisyonunda dallanma gösterir ve amilopektindeki polimerizasyon derecesi amilozdakinden daha fazladır (48,52).



Şekil 1 : Nişastanın, amiloz ve amilopektin formları

Amilaz'ın 2 tipi tanımlanmıştır.

α amilaz: İnsanlarda bulunan amilaz

β amilaz: Bitki ve bakteri kaynaklı amilaz

2.1.1 β Amilaz

β -amilazlar, nişasta molekülünün indirgen olmayan ucunda ardarda gelen maltoz birimlerini uzaklaştıran enzimlerdir. Etkileri, α -1,6 bağlarına gelince durur. Böylece sınır dekstrinler meydana gelmektedir. Hidroliz sonucu açığa çıkan ürünler β -optik konformasyonu gösterdiğinden bu enzimlere de β amilazlar adı verilmiştir. Genel olarak β -amilazlar nişastanın dış kısmındaki 1,4 bağlarına etki ettikleri için ekzoenzimlerdir.

2.1.2. α Amilaz

α -amilazlar nişasta molekülündeki amiloz zincirinin α -1,4 bağlarına geliş güzel etki ederek son ürün olarak 1/10'u glikoz ve 9/10'u maltoz olan bir karışımı oluşturur. α -amilazlar 1,6 glikozidik bağ ile karşılaştığında bu bağa etki etmeden geçerler. Amilopektinin hidrolizi sonucunda glikoz ve maltoza ek olarak bir dizi dallı sınır dekstrinler oluşmaktadır. Dört veya daha fazla glikoz içerikli bu dekstrinler orijinal yapının 1,6 glikoz bağlarını içermektedirler. Belirli sayıda glikoz ünitesi kalınca, dallanma noktasına amilazlar etki edemediğinden bu dekstrinlere sınır dekstrin (limit dekstrin) denilmektedir. Nişastanın enzimatik hidrolizi sonunda oluşan ürünler α -optik konformasyonu gösterdiğinden bu enzimlere α -amilazlar denilmektedir. Ayrıca bu enzimler nişastanın iç kısımlarındaki α -1,4 bağlarına etki yaptıkları için endoenzimlerdir. α -amilaz enzimi (1-4- α -glukan glukanhidrolaz [EC 3.2.1.1]) nişastada bulunan α -1,4 bağları hidrolize ederek onu glukoz, maltoz ve dallanmış oligosakkaritlere parçalar (168).

Enzimin optimum ph'sı 6.9-7'dir. Enzim aktivasyon için klor iyonuna gereksinim duymakla beraber, brom, iyot, nitrat ve diğer anyonlar tarafından da hafife aktive edebilirler. İnsan plazmasında mevcut olan amilaz normalde küçük moleküldür. Molekül ağırlığı 55000'den 60000 daltona kadar değişebilmektedir. Amilaz enziminin molekül ağırlığının küçük olması böbrek glomerüllerinden geçebilme özelliğini sağlamaktadır ve amilaz bu sayede insan idrarında bulunabilen tek plazma enzimidir. Glomeruler filtrasyonla atılan amilazın % 50'si tubuller tarafından yeniden absorbe edilir. Bu yeniden absorpsiyon geçici tubuller hasarında, yanıklardan sonra, diabetik ketoasidoz, akut pankreatit ve ayrıca proteinüri durumunda önemli ölçüde azalır ve bunun sonucunda alfa amilaz klerensi artar. Serum ve üriner amilaz elektroforezde β ve γ globulin bandında göç ederler. Amilazın 2 izoenzimi de 1.kromozomda yakın lokalizasyonda bulunan benzer 2 tip yerden üretilirler.

İnsan vücudunda amilaz birçok doku ve organda mevcuttur. Pankreas, tükürük bezleri, fallop tüpü ve kist sıvısı, tiroid, testisler ve bazı malignensiler amilaz aktivitesine sahip olabilirler. En yüksek konsantrasyon da ise pankreasta bulunmasına rağmen dolaşımdaki amilazın %40-45'i pankreas kaynaklı %55-60'ı ise tükürük bezi kaynaklıdır. Serum elektroforez çalışmaları 2 tip amilaz tespit etmişlerdir. Pankreatik tipi amilaz P-tipi ve tükürük bezi kaynaklı tip S-tipi amilaz. Tükürük bezleri, tiroid, malignensiler, gözyaşı S tipi amilaz içermektedirler. Pankreasın asini hücrelerinde sentezlenen amilaz, buradan pankreatik duktus sistemi ile intestinal sisteme sekrete edilir. Tükürük bezlerinden salgılanan amilaz ise ağızda nişastanın sindirimini başlatırlar ama aktiviteleri kısa sürer. Çünkü mideye ulaşan besinler ve enzim, midenin asit ortamında inaktif hale gelir ve etki gösteremez (5).

2.2.AMİLİZ SENTEZ VE SEKRESYONU

Amilaz vücutta pek çok dokuda sentezlenebilmektedir. Amilaz sentez ve sekresyonu pankreas ve tükürük bezlerinde olmak üzere 2 aşamada değerlendirilebilir.

2.2.1. Tükürük Amilazı Sentez ve Sekresyonu:

Tükürükteki α amilaz (sAA (a-1,4-a-D-glucan 4-glucanohydrolase)) tükürüğün içerisindeki en önemli enzimlerden biridir (7). Enzim ilk olarak 1831 yılında Leuchs tarafından tanımlanmıştır (8). sAA iki tip isoenzim alt yapısı içerir. Bunlardan bir tanesi glikolize olan form ve diğeri de karbonhidrat içermeyen formdur. Glikolize olan formun moleküler ağırlığı yaklaşık 57.000, non-glikolize formun moleküler ağırlığı ise 54.000 daltondur. sAA toplam olarak tükürük bezlerinin sentezlediği protein miktarının %40 -50'sini oluştururlar ve sAA 'nın yaklaşık olarak % 80'i parotis bezlerinden üretilmektedir(8,9). sAA ağız boşluğu içerisinde nişastanın sindirimini ilk olarak başlatan enzim olmasının yanı sıra ağız boşluğunun bakteriyel savunmasında da görev almaktadır(10). Tükürük amilazının yapısı pankreatik tip amilazın yapısına çok benzer ve aminoasit dizilimleri arasında yaklaşık % 6 lık bir fark mevcuttur (171).

Tükürük salgılanmasında etkili olan, yüzün her 2 tarafında 3 tane ana tükürük bezi mevcut olup, bunlar parotis, submandibuler ve sublingualdir. Bunlara ek olarak küçük tükürük bezleri de tükürük salgısına katkıda bulunurlar. Tükürük bezleri asiner hücreler, çeşitli duktus hücreleri ve myoepitelyal hücreler içerirler. Tükürük içeriği primer olarak asiner hücreleri tarafından yapılır ve tükürük bezlerinin ana ürünü tükürüktür(11,12).

Tükrük salınımı, stimule veya unstimüle (dinlenme) olarak 2 şekilde gruplandırılabilir. Unstimule dönemde, tükrüğün % 20'si parotislerden, % 65'i submandibuler bezlerden, % 7-8'i ise sublingual bezlerden salgılanır. Minör tükrük bezlerinin bu dönemde toplam tükrük miktarına katkıları yaklaşık % 10 civarındadır. Stimule fazda ise bu bezlerinin etkinliğinin hepsi değişir ve parotis bezlerinin toplam tükrük salgılasındaki oranı % 50 'lere kadar çıkar (11,13).

Tükrük bezlerindeki asiner hücreler otonom sinir sisteminin hem sempatik, hemde parasempatik sistemi tarafından inerve edilirler (14). Sinir sistemi ve sekresyon arasındaki ilk iletişim nörotransmitterler tarafından oluşturulur. Nörotransmitterler, hücre membranını etkileyerek, intraselüler ikinci haberciler ile direkt olarak sekretuar yola etki ederler (15). Sekretuar stimulasıya bağlı olarak bazolateral membrana bağlı olan spesifik reseptör proteinleri aktiflenir ve buna bağlı olarak intraselüler Ca^{+2} miktarında akut bir artış meydana gelir. Bu Ca^{+2} artışı, sıvı ve elektron transportuna yol açarak depolanmış olan proteinin eksositozuna neden olur. Sempatik sinirlerden salgılanan norepinefrin, asiner hücrelerde mevcut olan alfa ve beta adrenerjik reseptörler tarafından bağlanır. Alfa reseptör uyarılması intraselüler Ca^{+2} artışına sebep olarak, beta adrenerjik reseptör uyarılması ise intraselüler siklik adenosin deaminaz (cAMP) artışına sebep olarak, membranda bulunan sekretuar granüllerden tükrük proteinlerinin salgılanmasına yol açarlar (16,17). Sonuçta tükrük proteinlerinin sekresyon safhaları 3 dönemde incelenebilir: (1) sentez, (2) depolama, (3) salgılanma. Bu basamakların her biri, protein kinazlar tarafından hedef proteinlerin fosforilasyonu sonucu regüle edilirler (15).

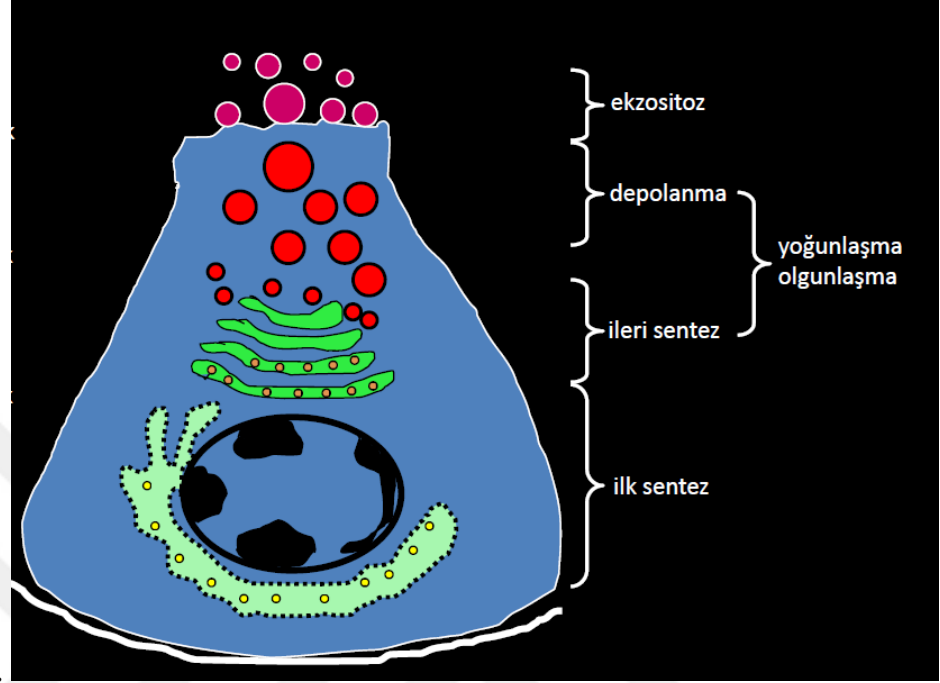
2.2.2. Pankreasta amilaz sentezi ve sekresyonu

Amilaz, pankreasta asini hücrelerinde sentezlenir. Pankreas, ekzokrin fonksiyon olarak protein sentezi miktarında vücutta laktasyondaki meme dokusundan sonra 2. sıradadır (6). Pankreasın, günlük yaklaşık 1000-1500 ml arasında ince barsaklara ulaşan, her litresinde yaklaşık 10 ile 100 gram arasında protein ihtiva eden ekzokrin salgısı mevcuttur (26). Pankreastan salgılanan çoğu enzim inaktif formda salgılanırlar ve daha sonra duodenuma geldikleri zaman aktif formlarına dönüşürler. Oysa pankreastan asiner hücrelerden salgılanan amilaz, lipaz, ribonükleaz ise aktivasyona gerek kalmadan direkt olarak aktif formları sentezlenir ve salgılanırlar (6,7). Asiner hücreler, ekzokrin protein sentezini gerçekleştirdikleri gibi kendileri için yapısal protein sentezini de gerçekleştirirler. Asiner hücrelerde, yeni sentezlenen proteinler granüllü endoplazmik retikulumda bir araya gelirler ve golgi organına transport edilerek burada glikolizasyon durumlarına göre modifiye edilirler (18).

Pankreas sekresyonundaki total protein miktarının %5-6'sını α amilaz oluşturur. α amilaz 56.000 dalton ağırlığındadır. Basit bir oligosakkarit zincirinden oluşan α amilaz insan cDNA'sında 512 aminoasitlik bir protein bölümünden kodlanır. Diğer pankreatik zimojen enzimlerin aksine amilazın bir inaktif formu yoktur. Amilaz enzimi yapısında A, B ve C olmak üzere 3 bölge içerir. A ve B bölgeleri arasında oluşan yarı substrat bağlayıcı bölge olarak fonksiyon gösterir. A ve B bölgelerinin geride kalan bölümleri ise Ca^{+2} bağlayıcı fonksiyon gösterirler ve aktif tarafın stabilize olmasını sağlarlar. Klor molekülü ise yine A bölgesinin kenarına bağlanır. C bölgesinin ise hem yapısı, hemde fonksiyonu hala tam olarak keşfedilememiştir. Substrat bağlayan taraf 5 alt birimden oluşur ve ana katalitik form 3. alt birimde mevcuttur (170,171).

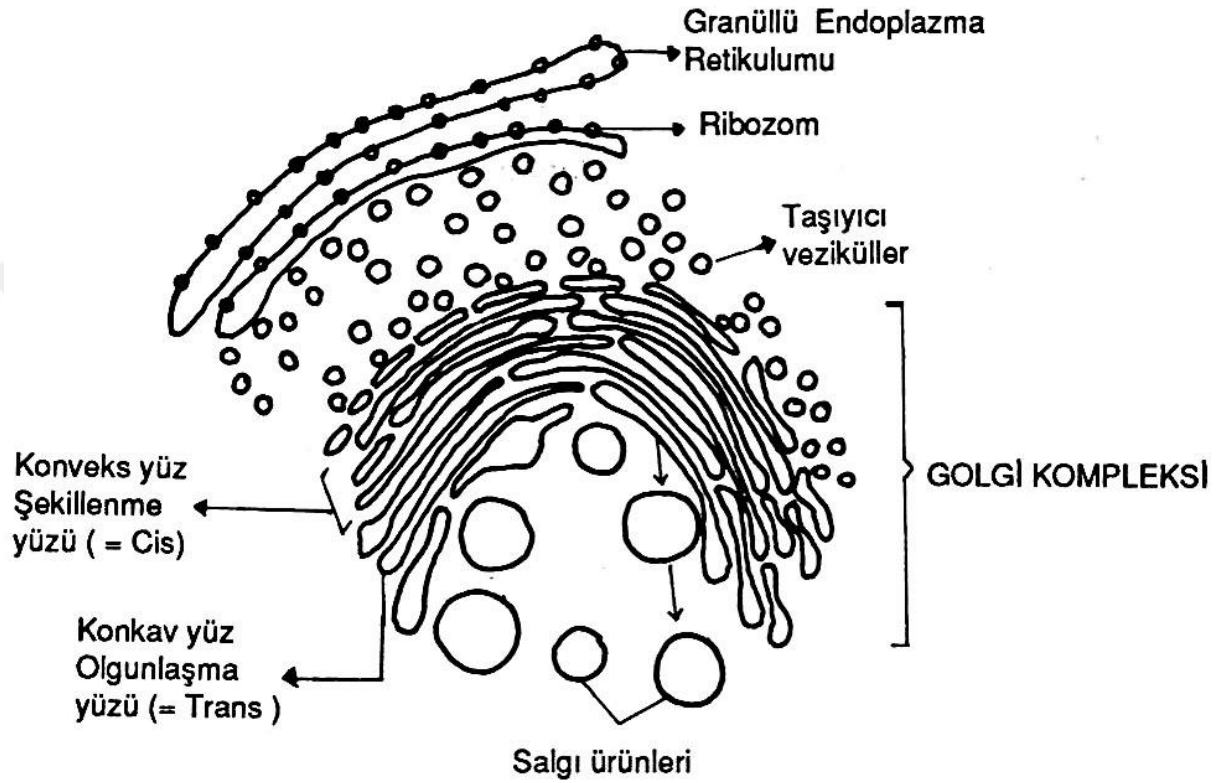
Laboratuvar alışmaları göstermektedir ki, insan pankreas sıvısındaki tek glikosidaz amilazdır ve amilaz nişastanın sindirimi için mutlak gereklidir. Hidrojen nefes testleri ile yapılan çalışmalarda, 50 ya da 100 gram nişasta yükleme testleri sonrasında, bunun yaklaşık %99'unun emildiği gösterilmiş fakat verilen miktarın ne kadarının kolonda bakteriler tarafından fermente edildiği tespit edilememiştir. Ayrıca amilazı tamamen inhibe edilen sağlıklı kişilerde de kompleks karbonhidratların yaklaşık %80 kadarının emildiği gösterilmiştir (171-173).

Asiner hücrelerden sekresyon düzenli bir mekanizma ile gerçekleşmektedir. Dinlenme fazında sekresyon, düşük ya da bazal bir hız ve miktarda devam eder. Ancak hormonal yada nöral bir uyarı ile bu asiner hücreler sekresyon hızlarını ve miktarlarını arttırabilirler. Pankreatik asiner hücreler asetilkolin, kolesistokinin, sekretin, ve vazoaktif intestinal peptid için reseptörlere sahiptirler. Sekresyon için stimulasyonun asetilkolin ya da kolesistokinin tarafından olması, fosfolipaz C tarafından fosfotidil inositol bifosfatın, inositol trifosfat ve diail gliserole parçalanmasına neden olur. Oluşan inositol trifosfat, mitokondri ve endoplazmik retikulumda Ca iyonlarını harekete geçirir ve hücre içi Ca^{+2} artışına neden olur. Sonuçta bu Ca^{+2} artışı tam olarak aydınlatılamayan bir mekanizma ile hücre membranının apikal yüzeyinden, sentezlenen proteinlerin boşalmasına neden olur (6, 19). Sekretin ve vazoaktif intestinal peptid ise reseptörlere bağlandıkları zaman reseptörün hücre içine uzanan kısmı aktive olur ve bir protein enzimi olan adenilat siklaz enzimi oluşur. Bu enzimde hemen ufak miktarda sitoplazmik adenosin trifosfatın, cAMP'ye dönüşmesine yol açar. cAMP hücre içinde oluşunca protein kinaz A'yı aktive eder ve böylece asiner hücrenin apikal yüzeyinden protein sekresyonuna neden olur (6,19-21).



Şekil 3: Hücrede protein sentez ve sekresyonu

Enzim sentezi, granüllü endoplazmik retikuluma bağlı polizomlarda yeni oluşmuş enzimlerin çeşitli subselüler kompartmanlarda dolaşarak zimojen granülleri şeklinde depolanmasıyla son bulur. Asiner hücreler gerekli proteinleri sentezleyebilmeleri için granüllü endoplazmik retikuluma ihtiyaç duyarlar. GER'ler hücrenin tabanından, apikal bölgesine doğru yayılım gösterirler. GER boyutu yaklaşık 20 ile 80 nm arasında değişmektedir. Ancak protein sentezi için aktif durumda olan GER'de genişleme gösterilmiştir (27). GER, sarnıç veya düzleşmiş kesecik, veziküller ve tübüller şeklinde yapılara sahip olan ve zarla çevrili üç boyutlu bir ağıdır. Zarları 6 –7 nm kadar olup, hücre zarından daha incedir ve dış yüzeyine ribozomlar yerleşmiştir. GER'de sentezlenen proteinler taşıyıcı veziküller aracılığı ile golgi kompleksinin şekillendirici (cis) yüzeyine gelirler. Golgide çeşitli işlemlere uğrayan proteinler buradan olgunlaşma yüzeyine doğru ilerlerler (trans). Olgunlaşan bu enzim proteinleri golgiden primer lizozomlar şeklinde salgılanırlar (29) (Şekil 3-4-6).

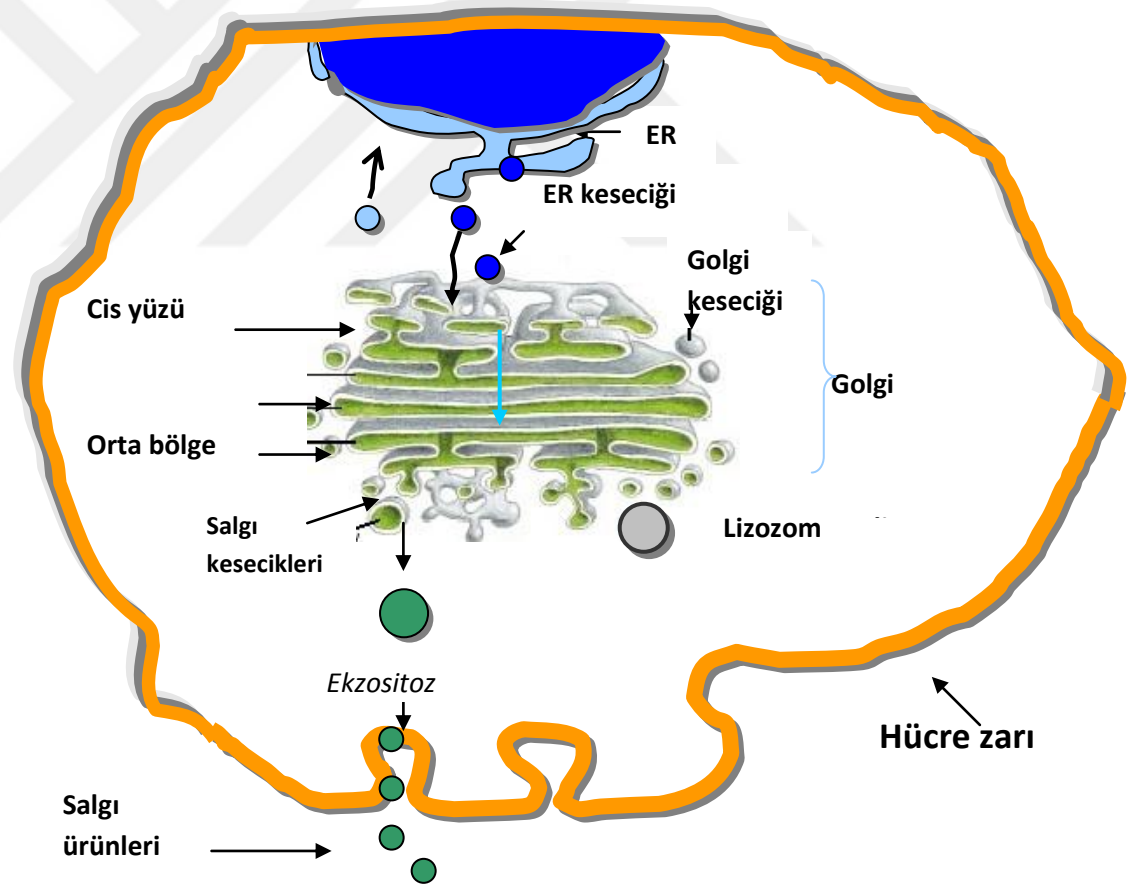


Şekil 4:Hücrede protein sentez ve sekresyonu (29)

Gerek duyulmayan intraselüler bileşenleri yıkan lizozomal enzimler de benzer bir işlemle sentezlenirler. Sindirim enzimlerinden izole edilerek lizozom denilen başka subselüler yapılarda ayrı olarak depolanırlar. Salgılama uyarısı, zimojen granül membranının asiner hücre apikal membranıyla birlesmesine yol açar ve enzimler duktuslara boşaltılırlar. Pankreas sindirim enzimlerinin salgılanması merokrin tipte bir ekzositoz olayıdır (Şekil 5). Yani eksositoz ile sadece salgılar duktuslara boşaltılır (23,26,29,30).



Şekil 5: Pankreas enzimlerinin merokrin tipte salgılanması



Şekil 6: GER ve Golgi'den keseciklerle hedefe molekül taşınması.

Pankreasın sindirim sıvısı incebarsağın üst bölümündeki kimusun uyarısıyla salgılanır. Kimusta bulunan besin maddelerinin tipi bir dereceye kadar bu salgının niteliklerini de belirler. Salgılanan proteolitik enzimler tripsin, kimotripsin, karboksipeptidaz ve elastazdır. Bu enzimler inaktif tripsinojen, kimotripsinojen, prokarboksipeptidaz ve proelastaz olarak salgılanırlar. Enzimler barsağa dökülene kadar inaktif haldedir ve bunu sağlayan tripsin inhibitörüdür. Proteolitik enzimleri salgılayan hücreler tripsin inhibitörünü de beraber salgılar. Herhangi bir nedenle pankreas zedelenirse bezden ve kanallardan dışarı çıkan tripsin aktive edilebilir ve kısa sürede pankreas dokusu tamamen tahrip edilir (19,22).

Tripsinojenin tripsin haline dönüşmesinde duodenum mukoza hücrelerinden salgılanan enterokinaz rol oynar. Bu enzim tripsinojeni aktif tripsine dönüştürür. Tripsinde kimotripsinojeni aktif kimotripsine dönüştürür. Bu iki enzim endopeptidazdır ve proteinleri peptidlere ayırır. Bir ekzopeptidaz olan karboksipeptidaz ise peptidleri aminoasitlere parçalar. Karbonhidratlar pankreatik amilaz tarafından sindirilir. Bu enzim nişastayı, glikojeni ve selüloz dışında birçok karbonhidratı hidrolize eder. Pankreatik lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipaz ise yağ sindiriminde rol oynayan enzimlerdir. Nükleik asitleri yıkan enzimler ise ribonükleaz ve deoksiribonükleaz enzimleridir. Pankreatik enzimlerin yanı sıra, bikarbonat iyonları ve su salgıda bulunan iki önemli komponentdir (19,25).

Pankreas salgısının düzenlenmesi hem sinirsel hem de hormonal yol ile olur. Mide sekresyonunun sefalik ve gastrik fazı ortaya çıktığı sırada vagus yolu ile pankreas uyarılır. Hormonal yol ise besinlerin incebarsağa geçişi ile oluşan intestinal duvar gerilmesi ile salgılanan sekretin ve kolesistokinin aracılığı ile başlar. Sekretin ile pankreastan bol miktarda bikarbonat ve su salgılanır iken, kolesistokinin ile sindirim enzimleri salgılanır. Bu etkiler, pankreas sekresyonunun intestinal evresini temsil eder (19,22).

Pankreas ekzokrin sekresyonu esas olarak kolesistokinin tarafından uyarılır, ancak birkaç diğer nörokrin ajanlar da uyarıda rol oynar. Bunlar asetilkolin, vazoaaktif intestinal polipeptid, gastrin salgılatıcı peptid, substant P olarak sayılabilir. Pankreasın ekzokrin salgısının inhibisyonu ise somatostatin tarafından sağlanır (19,26).

Hormonal kontrolün temel elemanları sekretin ve kolesistokinindir. Sekretin duodenumun asidifikasyonu sonucu ince bağırsaktaki yüzey epitel hücrelerinden salınmaktadır. 27 aminoasitli bu polipeptid 1902 yılında ilk tanımlanan hormon olup keşfi endokrinolojinin doğmasına yol açmıştır. Bikarbonat salınımını çok şiddetli, enzim salınımını ise daha zayıf bir biçimde uyarmaktadır. İkinci temel eleman kolesistokinin (pankrezozmin) 33 amino asitli bir polipeptid olup ince barsak kript hücrelerinin aminoasitlerle karşılaşması sonucu salınmaktadır. Enzimden zengin pankreas salgısına yol açmakta, bikarbonat salınımını ise zayıfça uyarmaktadır. Bu iki temel hormonun dışında gastrin, pankreatik polipeptid, glukagon gibi diğer hormonlar da ekzokrin pankreas salgısına etkili iseler de bu etkileri oldukça azdır. Ekzokrin pankreas salgısının kontrolünde ikinci ana mekanizma sinirsel kontrol olup vagusun uyarılması sonucu asetilkolinin asiner hücrelere doğrudan etkisi ve dolaylı olarak da mideden asid salınımı ile etkisini gösterir. Trunkal vagotominin pankreas salgısını azalttığı, proksimal gastrik vagotominin ise salgı üzerine bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (23,24). Yapılan çalışmalarda insan asiner hücrelerinde direkt olarak CCK reseptörleri bulunamamıştır. CCK nin fizyolojik şartlarda pankreasın ekzokrin salgısını, santral vagal sistemi stimüle etmesi ve intrapankreatik sinirler yolu ile sağladığı düşünülmüştür (26,28).

2.3. AMİLAZIN METABOLİZMASI

Amilazın vücuttaki metabolizması hala tam olarak aydınlatılamıştır. Dolaşımdaki amilazın % 25'inin böbrekler yolu ile vücuttan atıldığı ve geri kalan kısmının ise retiküloendotelial sistem tarafından vücuttan uzaklaştırıldığı düşünülmektedir. Dolayısı ile karaciğer, amilazın metabolizmasında ana rolü oynamaktadır. Siroz, hepatit gibi hastalıklarda artabilen serum amilaz seviyesi, pankreas asiner hücrelerinde meydana gelen hasar nedeni ile olabileceği gibi, amilazın karaciğer tarafından yıkılmamasına bağlı olabileceği de düşünülmektedir (174).

2.4. HİPERAMİLAZEMİ

Pankreas ve tükrük bezi normal bir insanda total serum amilaz aktivite tayininde en yüksek yüzdeye sahiptirler. Serumdaki amilaz miktarının artması hiperamilazemi olarak isimlendirilir. Amilaz seviyesinin yükselmesi, dolaşıma giren total amilaz miktarında bir artış nedeni ile olabileceği gibi, amilazın azalmış metabolik klirensinde bağlı olabilir (32,33)

Clink ve arkadaşları (34) yaptıkları çalışmalarda, hiperamilazemi sebeplerini 4 ana neden altında toplamışlardır. Bunlar:

- 1) Pankreatik hiperamilazemi (p-tipi)
- 2) Tükrük hiperamilazemi (s –tipi)
- 3) Her 2 tip hiperamilazemi
- 4) Makroamilazemi ‘dir

Hiperamilazemi nedenleri (35,36,37) :

- 1) Pankreas hastalıkları (akut pankreatit, kronik pankreatit, pankreas psödokisti, pankreas travması, pankreas maligniteleri)
- 2) Tükürük bezi hastalıkları (kabakulak, parotit, radyasyon, malignite)
- 3) Bilier sistem hastalıkları (kolesistit, kolanjit, koledokolithiasis)
- 4) İntestinal hastalıklar (obstruksiyon, iskemi, perforasyon, akut appendisit)
- 5) İnflamatuvar barsak hastalıkları
- 6) Böbrek yetmezliği
- 7) Peptik ulcus perforasyonu
- 8) Jinekolojik (Gebelik, rüptüre ektopik gebelik , tuba ve over kisti, kist rüptürü, salpenjit)
- 9) Abdominal aort anevrizması
- 10) Diabetik ketoasidoz
- 11) Kafa travması
- 12) Makroamilazemi
- 13) Yanık
- 14) Malignite (akciğer ca, over ca, özofagus ca, meme ca, mide ca, feokromasitoma, multipl myelom, kolon ca)
- 15) İlaçlar
- 16) ERCP, retroperitoneal cerrahi işlemler

2.4.1. Hiperamilazemi Nedenleri

2.4.1.1 Pankreasa bağı sebebler

Pankreas bağı hiperamilazemide serum p tipi amilaz seviyesinde yükselme olur. Amilaz, pankreasın çeşitli hastalıklarında yükselebilir.

2.4.1.1.1 Pankreatitler

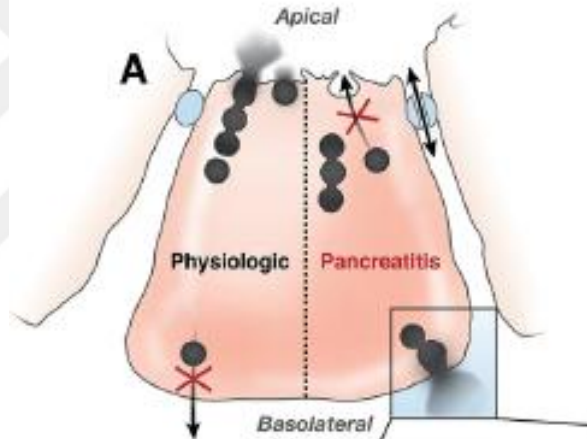
Pankreatitler akut ve kronik olarak iki formda incelenir.

Akut pankreatit, enzim aktivasyonu, interstisyel sızmalar ve pankreasın kendi enzimleri ile kendini sindirmesi sonucu oluşan (otodigesyon), sık görülen ve bakteriyel olmayan, karın ağrısı, bulantı ve kusma ile kendini gösteren bir hastalıktır. Lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açarak sepsis ve/veya şok sonucu mortalite ile sonlanan olgular az değildir. Alkolizm ve safra yolu hastalıkları tüm akut pankreatit vakalarının % 80'inden sorumludur. Tüm bu nedenler içinde kolelitiazis en sık nedendir. ERCP işlemi uygulanmış hastaların %2-5'inde de işlemin kendisi akut pankreatite neden olmaktadır. Hastalığın dağılımında cinsiyet farkı yoktur. Bugün için hastalığın insidansında artış bildirilmektedir (6,48,49).

Kronik pankreatit, pankreatik parankim kaybı ve fibroz doku oluşumuna yol açan, tekrarlayıcı tarzda, hafif ya da orta derecede pankreatik inflamasyon odakları ile karakterizedir. Hastalığın son döneminde pankreas dokusunda fibrozis ile birlikte pankreas ekzokrin ve endokrin yetersizliği ortaya çıkar. Kronik pankreatit en sıklıkla kronik alkolizme sekonder olarak gelişir. Ancak hiperparatiroidi ve aminoasidüriye sekonder olgular tanımlanmıştır. Alkolizmin nasıl kronik pankreatite yol açtığı bilinmemektedir. Diğer etyolojik faktörler akut pankreatitle aynıdır.

(Tablo 1)

Pankreatitlerde meydana gelen hiperamilazeminin sebebi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı araştırmacılara göre pankreatit atağı esnasında, normalde asiner hücrenin apikal yüzeyinden salgılanan amilaz ve diğer sindirim enzimleri, hücrenin bazolateral tarafından salgılanmakta ve bu yolla enzimler lenfatik ve vasküler sisteme geçebilmektedir. Diğer yandan pankreatit esnasında hücrelerin birbirleri ile olan bağlantıları bozulmakta ve buna bağlı olarak ta sindirim enzimleri periasiner, lenfatik ve vasküler boşluklara geçiş gösterebilmektedirler (6,50).



Şekil 7: Fizyolojik apikal eksositoz ve patolojik bazolateral eksositoz (50)

Akut Pankreatit	Kronik Pankreatit
Alkolizm	Otoimmün
Bilier sistem taşları	Duktus obstruksiyonu
İlaçlar	Alkolizm
ERCP	Hereditör
Hiperkalsemi	Hiperkalsemi
Hiperlipidemi	Hiperlipidemi
İdiyopatik	İdiyopatik
İnfeksiyonlar	
İskemi	
Parazit	
Post operatif	
Akrep sokması	
Travma	

Tablo 1: Akut ve kronik pankreatit etyolojileri (6)

Elman ve arkadaşları 1929’da akut pankreatitli hastalarda serum amilaz ölçümünün değerini tanımlamıştır. Günümüzde de en sık kullanılan tanısal testtir (38). Hassasiyetini hesaplamak zordur. Hassasiyeti %75-92 ve özgünlüğü %20-60 arasında değişebilmektedir (39-42). Akut pankreatit başlangıcında serum amilaz konsantrasyonu birkaç saat içinde yükselir ve 3-5 gün içinde normale döner. Bu nedenle amilaz akut pankreatitli hastaların izlenmesinde kullanılmamalıdır. Serum amilaz düzeyi ne hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir ne de prognostik bir değeri vardır. Bilier akut pankreatitte değerler, alkolik akut pankreatit hastalarinkine göre daha yüksek olma eğilimindedir. Hiperlipidemi amilaz ölçümüyle etkileşir ve yanlış

negatif sonuçlar alınmasına neden olabilir(43). Hiperlipidemi sırasında serum amilazı inhibe olabilir (44).

Amilaz, pankreatitli hastaların 3/4' ünde başlangıçta yükselerek 7-10 gün süreyle yüksek kalır. Zirve değerine 12-72 saat arasında ulaşır. Akut ataktan 10 gün sonra devam eden yüksek amilaz düzeyi psödokist veya abse oluşumunu düşündürmelidir. Amilaz erken dönemde normale dönmesi, hastalığın düzelmekte olduğunu gösterebileceği gibi ağır pankreas hasarının belirtisi de olabilir (45,46,47)

Akut pankreatitli hastalarda serum amilazında önce yükselen idrar amilazı, 10 güne kadar yüksek kalabildiğinden değerli bir bulgudur. Daha hassas ve spesifik belirleyiciler araştırıldığında idrar amilazı ve amilaz klirensinin serum klirensine oranı bu seçeneklerden birisi olarak gündeme gelmiştir. Akut pankreatit tanısında Amilaz-kreatinin koefisienti (ACCR) daha yararlı olabilmektedir. Amilaz-kreatinin koefisientinin normal değeri 2-5 arasındadır. Akut pankreatitte normalin 3 katına ulaşır ve uzun süre yüksek kalır (45).

$$\frac{\text{İdrar amilazı}}{\text{Serum amilazı}} \cdot \frac{\text{Serum kreatinini}}{\text{İdrar kreatinini}} \cdot 100 = \text{amilaz-kreatinin koefisienti}$$

Şekil 8: Amilaz – kreatinin koefisienti

Akut pankreatit sınıflamasında 2 sistem kullanılmaktadır (Tablo 2). Bunlar eski olan Beger sınıflaması ve 1992 de kullanılmaya başlanan Atlanta sınıflamalarıdır (54).

Tablo 2: Akut pankreatit sınıflandırması

BEGER	ATLANTA
1) ÖDEMATOZ TİP	1) HAFİF TİP
2) NEKROTİZAN TİP A) STERİL B) İNFEKTE	2) AĞIR TİP A) STERİL B) İNFEKTE
3) PANKREAS ABSESİ	3) PANKREAS ABSESİ
4) PSÖDOKİST	4) PSÖDOKİST
	5) PERİPANKRETİK SIVI

2.4.1.1.2 Pankreas Pseudokisti :

Pankreatik pseudokist, pankreasın en sık rastlanan kistik lezyonudur. Sıklıkla akut ve kronik pankreatit veya pankreas travması sonrası gelişen inflamatuvar kaynaklı bir olaydır. Tipik bir pankreas pseudokisti, pankreas çevresinde bir sıvı birikimi çevresinde, 4-8 hafta içinde, granülasyon ve fibroz dokudan oluşan ve epiteli olmayan bir kapsülün oluşması ile meydana gelir. Pseudokapsül, gerçek bir kist duvarı değildir ancak ondan daha sağlamdır. Pseudokist en erken atak başladıktan iki hafta sonra oluşur. Tüm akut pankreatitlerin %10'unda pseudokist gelişir. Tanıda kan amilaz düzeyi güvenilir bir bulgudur. Klinik bulgular düzelmesine rağmen amilazın 10 günden daha fazla süreyle yüksek kalması veya amilaz düştükten sonra tekrar yükselmesi pseudokist lehinedir. Altta yatan nedene göre, özellikle, postakut

ve kronik yalancı kistleri ayırmada kolaylık sağlamak üzere, D'Egidio ve Schein bir sınıflama önermiştir. Buna göre:

Tip 1 pseudokistler bir akut pankreatiti takiben ortaya çıkarlar. Kanalda bir anormallik veya iştirak söz konusu değildir.

Tip 2 pseudokistler kronik bir pankreatit zemini üzerinde gelişen akut pankreatit atakları sonucu oluşur. Striktür olmasa da kanal anormalliği ve kanala iştirak sıktır.

Tip 3 pseudokistler tamamen kronik pankreatit zeminiandeki retansiyon kistidir. Kanalda striktür ve kistle iştirak söz konusu değildir (53).

Pseudokist spontan gerileyebilir. Bunun için ne kadar süre beklenmesi gerektiği tartışmalıdır. Altı haftadan sonra gerileme olmayacağını savunanlar varsa da, bu kararı vermek için 3 ay beklenmesini önerenler de vardır.

2.4.1.1.3. Pankreas Absesi

Pankreatit atağının geç bir komplikasyonu olarak gözlenebilir. En sık olarak akut atağın 3.- 5. haftaları arasında ortaya çıkar. Pankreatik abse, pankreatik veya periapankreatik nekrozun likefikasyonu veya psödokistin enfekte olması sonucu gelişir. Etken en sık koliform bakteriler ve klostridiadır. Bu apseler perkütan yada cerrahi olarak drene edilebilirler (24).

2.4.1.1.4 Pankreas Kanseri

Pankreas adenokarsinomları batı ülkelerinde 4.-5. en sık görülen tümörlerdir. En sık semptom %80 ile epigastrik ağrıdır ve hastaların yarısında bu ağrı sırta yansır. Pankreas tümörleri pankreatik duktus üzerinde bası yapabilirler ve böylece amilazın geri kaışı sonucu kan seviyesinde yükselme görülebileceği gibi pankreas adenokarsinom hücrelerinin %38 oranında pankreatik amilaz içerdiği gösterilmiştir (24,174,178).

2.4.1.2 Tükürük Bezi Hastalıkları

Tükürük bezleri, majör bezler olan parotis, submandibuler, sublingual bezler ve üst aerodijestif sisteme dağılmış ve sayıları 600 ila 1000'i bulan minör tükürük bezleri ile baş ve boyun bölgesinde hem işlevleri ve hem de patolojileri ile çok önemli bir yer tutarlar (55).

Tükürük bezlerinden salgılanan amilaz S tipi amilazdır ve normal şartlarda dolaşımdaki amilazın % 60'ını S tipi amilaz oluşturmaktadır. Tükürük bezi amilazı S tipi amilazın büyük kısmını oluştursada diğer hiperamilazemi nedenleri arasında da S tipi amilaz yüksekliğine sebep olan durumlar mevcuttur.

Tükürük bezlerinin hastalıklarında veya travmalarında dolaşımdaki amilaz miktarı artabilir. Bu hastalıklar:

- 1) Kabakulak (mumps)
- 2) Akut süpüratif siyaladenit (Staf.Aureus)
- 3) CMV, İnfluenza, HIV gibi viral nedenlere bağlı parotitler
- 4) Granülamatoz hastalıklar
- 5) Siyalolithiazis
- 6) Travma veya cerrahi girişim uygulanması
- 7) Boyun bölgesine radyasyon uygulanması

Tüm bu hastalıklarda amilaz seviyesi yükselebilir ve 2 haftaya kadar yüksek seviyelerde seyredebilir(55,56).

2.4.1.3 Bilier Sistem Hastalıkları

Akut kolesistit, akut kolanjit, koledokolithiazis gibi bilier sistem hastalıkları amilaz yüksekliği ile seyredebilirler. Bilier sistem hastalıkları daha çok, pankreas ile ortak kanala döküldüklerinden dolayı, bu ortak kanalda meydana getirdikleri hasar sonucu pankreasın etkilenmesi ile hiperamilazemi yaptıkları düşünülmektedir. Zaten ülkemizde akut pankreatitin en sık nedeni bilier sistemin taşlı hastalıklarına bağlı olarak gelişmektedir. Bilier nedenlerden sonra ülkemizde en sık akut pankreatit nedeni alkolizmdir(6,24,45).

Safra taşları ve pankreatit arasındaki bu ilişki, ilk olarak 1901’de Opie tarafından “ortak kanal teorisi” ile tanımlanmıştır (57). Bu teoriye göre ana safra kanalı ve pankreas kanalının ortak bir kanal halinde duodenuma açılması nedeniyle, ampulla vateriye yerlesen bir safra taşının burayı tıkaması sonucunda meydana gelen safra reflüsünün akut pankreatite yol açtığı bildirilmiştir (58). Akut pankreatitli hastaların feçes incelemelerinde %75 oranında safra taşlarının izole edilmesi üzerine safra taşı migrasyon teorisi ortaya atılmıştır (59) . Bu teoriye göre, safra yollarındaki taşın duodenuma geçisi sırasında papillada geçici tıkanmaya bağlı safra reflüsünün akut pankreatite yol açabileceği belirtilmiştir.

Bu araştırmacılara göre;

- safra kesesi içindeki taşların sayılarının birden çok olması,
- taşların boyutlarının küçük ve sistik kanalın geniş olması,
- koledokta taş bulunması,
- koledok ile wirsung kanalları arasındaki açının geniş olması,
- müşterek kanalın ortalama 5mm’den uzun olması,

akut pankreatit yönünden risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Her iki teoride de yer alan safra reflüsü sonucunda, safra ya kendisi doğrudan pankreas hücrelerini harap ederek ya da pankreatik sindirim enzimlerini aktive ederek pankreatite neden olmaktadır. Safra tuzlarının pankreasta duktal mukoza bariyerini hasara uğrattığı ve bunun sonucunda sindirim enzimlerinin duktustan parankim içine geçtikleri gösterilmiştir (60).

Sonuçta bilier sistem hastalıkları genellikle pankreas üzerinden etki göstererek amilaz seviyesini artırabilmektedirler.

2.4.1.4 İntestinal Hastalıklar

Çeşitli ince barsak hastalıkları amilaz seviyesinde yükselme ile beraber seyredebilirler. İnflamatuar barsak hastalıkları, akut appendisit, intestinal obstruksiyon, peritonit gibi durumlarda amilazın, barsaklardan geri emilimi artarak özellikle P tipi hiperamilazemiye neden olabilirler. Ayrıca barsaklarda meydana gelebilecek bir perforasyonda, barsak içeriği periton boşluğuna geçerek enflamasyona neden olur ve bu inflame peritondan emilimin artmasına bağlı olarak serum amilaz seviyesinde yükselme gözlenebilir(37,61).

İnflamatuar barsak hastalığı ve pankreas arasındaki ilişki ilk olarak 1950 yılında Ball ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Postmortem olarak, ülseratif kolitli hastalarda yaptıkları çalışmalarda %14 ile %53 arasında pankreasta makroskopik ve histolojik lezyonlar saptamışlardır. Yine aynı ekip yaptıkları bir çalışmada, 39 Crohn hastasının 15'inde pankreasta fibroze rastlamışlardır (62).

İnflamatuar barsak hastalığındaki ilk hiperamilazemi, 1971 yılında Legge D. ve ark. tarafından rapor edilmiştir. Bu yayın, duodenumun rejonel enteritine bağlı bir komplikasyon olarak pankreatit gelişmesini rapor etmekte idi (63).

Normal sağlıklı insanlarda, serumda daha yüksek miktarda bulunan S tipi amilazdır. Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu oran, inflammatuar barsak hastalıklarında pankreatik tip lehine değişmiştir (64,65). Tromm ve ark. yaptıkları bir çalışmada ülseratif kolitli hastaların % 21,3'ünde, crohnlu hastaların %15,8'inde

ağrısız şekilde hiperamilazemi ve hiperlipazemi saptamışlar ve bu hastalara yapılan batin USG’de herhangi bir morfolojik anormallik saptanamamıştır (66). İnflamatuar barsak hastalıklarında bazen makroamilazemi görülebilmekte ve buda hastalarda hiperamilazemilere neden olabilmektedir (67,68,69).

Bazı enterit durumlarında hiperamilazemi saptanabilmektedir. Enteritlerde neden hiperamilazemi geliştiği tam olarak aydınlatılamamış olsa da çeşitli teoriler mevcuttur. Bunlardan bir tanesi, enterite neden olan inflamatuvar sürecin, pankreas üzerindede etki göstererek pankreatite yol açabildiği ve bu sayededede serum amilaz seviyesinin arttığına dairdir. Teorik olarak pankreas üzerindeki etki, hematojen yolla, lenfatik yolla, transmural migrasyonla, biliyer sistemle veya duodenumdan ana pankreatik kanal aracılığı ile oluşabilir. Pitkanen ve arkadaşları yaptıkları bir prospektif çalışmada Camplobakteri Jejeni etkenli 188 hasta incelemişler ve %6 hastada pankreatit ve hiperamilazemi tespit etmişlerdir (70). Ortaya sürülen diğer bir hiperamilazemi mekanizması ise enteritlerde meydana gelen mukozal inflamasyona bağlı olarak bariyer disfonksiyon gelişmesidir. Bu enflamasyon ve disfonksiyon sonucu barsaklardan amilazın emilimi artmakta ve sistemik dolaşıma geçmektedir (71,72). Gnadinger ve arkadaşları salmonelleya bağlı enteriti olan 2 hastada hiperamilazemi saptamışlar ve hastalarda ultrasonografik inceleme ile pankreatit lehine bulgu saptamamışlardır. Kronyum-51 işaretli EDTA ile intestinal geçirgenliğin arttığını her 2 hastada da göstermişlerdir (73). 3. bir sebep ise enteritlerde meydana gelebilecek renal yetmezlik sonucu amilaz klirensinin azalması olabilir. Ayrıca metabolik perfüzyonun bozulmasına bağlı olarak ta diabetik hastalarda ketoasidoz sonucu amilazemi saptanmıştır (74).

İntestinal obstruksiyonlarda, iskemi ve perforasyon durumlarında da amilaz seviyesinde yükselme saptanabilir. İntestinal obstruksiyonlarda amilaz seviyesinin yükselebildiği önceden beri bilinmektedir. Buna sebep olarakta, obstruksiyon sonucu duodenumdaki içeriğin tekrar pankreatik kanala doğru reflüye olduğu ve kan dolaşıma geçen amilazın hiperamilazemi yaptığı söylenmektedir. Zira deneysel intestinal obstruksiyon oluşturulan ve pankreatektomi uygulanan bir çalışmada serum

amilaz seviyesinde yükselme gözlenmemiştir (75,76). Ayrıca intestinal obstruksiyon sonucu barsak duvarının permeabilitesi artmakta ve buna bağlı olarakta, barsak lümeninde bulunan amilaz, geçirgenliği artan barsak duvarından dolaşıma geçebilmektedir (77). İntestinal mukoza hücrelerinin amilaz içerdiği gösterilmiştir. İskemi, nekroz gibi durumlarda bu hücrelerin hasar görmesi sonucu amilaz salınmasına bağlı olarak serum amilaz seviyesinin artabileceği bildirilmiştir (79).

2.4.1.5 Renal Nedenler

Kronik böbrek yetmezliği ve dializ hastalarında amilaz seviyesinin yüksek seyrettiği uzun zamandır bilinmektedir. Bu yükselmeye çeşitli sebebler öne sürülmekte olup kesin olarak bir mekanizma gösterilememiştir. Normal şartlarda serum amilazı, böbreklerden glomeruler filtrasyona uğrar ve tekrar tubuler reabsorbsiyona uğrar. Renal yetmezlikli hastalarda, glomerul hasarına bağlı olarak glomeruler filtrasyonun olmaması sonucu ya da subklinik bir pankreas hasarı sonucu hiperamilazemi olabileceği belirtilmiştir (78-83) .

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, postmortem yapılan çalışmalarda pankreasta çeşitli değişiklikler saptanmış ve hiperamilazeminin pankreasta meydana gelen hasar sonucu olabileceği bildirilmiştir (84,85). Yine renal yetmezlikte intestinal permeabilitenin arttığı ve buna bağlı olarak amilaz ve lipazın emiliminin artarak hiperamilazemi yapabileceği görüşü bildirilmiştir (71,86,87).

Renal yetmezlik nedeni ile hemodializ, periton dializi uygulanan hastalarda normal popülasyona göre daha sık bir oranda pankreatit riski altındadırlar. Özellikle periton dializi uygulanan hastalarda %2,6 oranında bir pankreatit sıklığı saptanmıştır. Periton diyalizi uygulanan hastalar pankreatit gelişimi açısından özel bir risk altındadırlar. Periton diyaliz sıvısı, foramen epiploica aracılığı ile pankreas ön yüzüne ulaşabilir. Yüksek glikoz konsantrasyonu, diyalizat, torbalar ve bağlantı sistemlerindeki toksik yan ürünler, asidik diyalizat ve peritonitlerdeki enfekte diyalizat gibi değişik etkenler pankreası uyarak pankreatite neden olabilir ve serum amilaz seviyesinde yükselmeye neden olabilirler (88-91).

2.4.1.6 Peptik Ulkus Perforasyonu

Akut peptik ulkus perforasyonlarının serum amilaz seviyesinde yükselme yapabildiği uzun zamandır bilinmekte olup bu konuda çok fazla sayıda çalışma yapılmıştır. Probstein ve arkadaşları 1939 yılında yayınladıkları bir çalışmada peptik ulkus perforasyonu bulunan 4 hastada serum amilaz seviyesinde yükselme saptadıklarını bildirmişlerdir (92).

Peptik ülser perforasyonunda amilaz yükselebildiği gibi peptik ülser perforasyonu gibi semptomatolojisi olabilecek çeşitli hastalıklarda da amilaz seviyesi yüksek seyredebilmektedir (akut pankreatit, intestinal obstruksiyon, akut appendisit). Bu hastalıklar hem klinik olarak, hem de laboratuvar bulguları olarak benzerlik gösterebilirler (93,94).

Peptik ülser perforasyonlarının hiperamilazemi yapma konusunda çeşitli görüşler vardır. Bunlar:

- 1) peptik ülser, akut pankreatitin etyolojik faktörlerinden bir tanesidir (95)
- 2) peptik ulkusun direkt olarak pankreasa penetre olması
- 3) perfore olan yerden peritoneal boşluğa geçen sıvının pankreasta bir enflamasyona neden olarak akut pankreatite yol açması
- 4) perforasyon yerinden peritoneal boşluğa geçen sıvıdaki amilazın periton ve lenfatik sistem tarafından absorbe edilerek dolaşıma katılması gibi sebebler sayılabilir (96,97,98).

2.4.1.7 Jinekolojik Nedenler

Müller epitelyum yapısından gelişen ve mesonefrik duktus orijinli kadın genital sistem organları amilaz sentezleme özelliklerine sahiptirler. Dolayısı ile bu yapılardan gelişen organların çeşitli hastalıklarında da serum amilaz seviyesinin yüksek seyrettiği gösterilmiştir. Bunlar pelvik inflamatuvar hastalık, salpenjit, ektopik gebelik rüptürü, over papiller seröz kistadenom, overin adenosquamoz karsinomu, papiller karsinomu ve musinoz karsinomu olarak sayılabilir (99-102)

Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki, tuba-ovarian nedenlerle gelişen hiperamilazemilerde, amilazın S tipi isoenzim seviyesinde yükselme olmuştur (103-104). Ancak Sinha ve arkadaşları over kisti nedeni ile opere ettikleri 25 yaşındaki bir hastada P tip hiperamilazemi saptamışlardır (105).

2.4.1.8 Kardiyak ve Damarsal Nedenler

Kardiyak hastalıklarda ya da cerrahi girişimlerde hiperamilazemi saptanabilmektedir. Bu hastalıklarda gelişen hiperamilazemi konusunda çeşitli görüşler mevcuttur. Bagley ve ark. abdominal aort anevrizması nedeni ile opere olan hastalarda, yükselmiş amilaz seviyesinin yoğun bakım ünitesinde kalma süresini uzattığı, morbidite ve mortalite üzerinde olumsuz etki yaptığını göstermişlerdir (106,108). Kardiyak ya da aort cerrahisi geçiren hastalarda serumda hem P hemde S tip amilaz seviyesinde yükselme saptanmıştır. Boddie ve ark. rüptüre abdominal aort anevrizması nedeni ile tamir uygulanan 12 hastanın incelemesinde, S tipi amilazı 9 hastada, P tipi amilazı ise 6 hastada yüksek bulmuşlardır (107). Amilaz yükselmesinin ve doku hasarının nedenleri konusunda çeşitli sebebler sayılabilir (109,110,111).

- 1) Hipovolemik şoka bağlı iskemi ve hipoperfüzyon
- 2) Pankreatik arterlerdeki athermatousa bağlı emboli sonucu oluşan iskemi
- 3) Supraçöliak aortun klemplenmesine bağlı olarak oluşan iskemi
- 4) Anevrizmanın duodenum, pankreas bilier duktusa basısı sonucu doku hasarı oluşması
- 5) Anevrizmanın perop diseksiyonu sırasında meydana gelebilecek travma ve klemplenmeler
- 6) Renal perfüzyonun bozulması ve amilaz klirensinin azalması

Koroner arter bypass girişimlerinden sonra gastrointestinal sistem kanaması, akut kolesistit, akut pankreatit, barsak iskemisi, kolit, paralitik ileus, hiperbilirubinemi, karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Kardiyopulmoner bypass sonrası görülen GİS komplikasyonlarının en sık nedeni de organ hipoperfüzyonuna bağlı gelişen iskemi ve nekrozdur. Ayrıca kardiyak debi ve hipoperfüzyon dışında hava kabarcıkları, trombus ve debrislerde önemli rol oynamaktadırlar(112,113,114).

Dr.Sarıtaş ve ark. koroner cerrahi uyguladıkları hastaların postoperatif tetkiklerinde, gastrointestinal komplikasyon gelişen hastaların %85.7'sinde, gastrointestinal komplikasyon gelişmeyen hastaların %23'ünde serum amilaz değerlerini yüksek olarak saptamışlardır(115). Splanknik alandaki hipoperfüzyon ve iskemi, pankreastan salınan amilaz ve lipaz oranını artırmakta fakat her zaman pankreatit klinğine neden olmamaktadır.

2.4.1.9 Diabetik Ketoasidoz

Diabetik ketoasidoz; hiperglisemi, asidoz ($\text{pH} < 7.2$, $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mEq/l}$) ve plazma keton yoğunluğunun yüksek olması ile karakterizedir. İnsülin yetersizliğine bağlı hiperglisemi, hepatik glikoz yapımında artışa ve periferik glikoz kullanımında azalmaya neden olur. Hiperglisemi, ozmotik diüzeze ve buda volüm azalması ile idrarla elektrolit kaybına sebep olur (28,116). Diabetik ketoasidozda oluşan dehidratasyon, pankreasta hipoperfüzyona yol açarak hasara neden olabilir ve akut pankreatite yol açarak hiperamilazemiye neden olabilmektedir. Akut pankreatite neden olmadan meydana gelen enzim yüksekliğinin sebebi ise tam olarak aydınlatılamamıştır. Pankreas asiner hücrelerde zor olarak fark edilebilecek hasarlar nedeni ile enzim dolaşıma geçebilir yada pankreas dışında ektopik bir odakta enzim salgılanabilir (117,118,119).

2.4.1.10 Makroamilazemi

Makroamilaz, amilazın dolaşımında bulunan makromoleküller ile birleşerek bir kompleks oluşturmasıdır. Bu kompleks makromolekül sıklıkla immunglobulinler ile oluşturulur ve molekül ağırlıkları 150.000 ile 2.000.000 dalton arasında değişim gösterebilirler. Bu kadar artan bir molekül ağırlığı nedeni ile makroamilazın idrardan normal atılımı engellenmiş olur ve serum amilaz seviyesinde yükselme gözlenir.

Makroamilazeminin 3 tipi tariflenmiştir:

- 1) Kandaki amilaz miktarı yükselmiş ve idrar amilaz miktarı azalmıştır.
- 2) Makroamilazın amilaza oranı artmıştır fakat üriner amilaz miktarı tip 1 deki kadar azalmamıştır.
- 3) Makroamilaz / amilaz oranı artmıştır fakat serumdaki total amilaz miktarı artmamıştır, üriner amilaz miktarı ise azalmıştır (120) .

Bu farklılıkların nedeni, makroamilaz komplekslerinin moleküler büyüklüklerinin farklılıklarına ve üriner klirens çeşitlilikleri sonucu şeklinde açıklanabilir (8).

Serum amilazı, kendisi için uygun olan serum proteinine bağlanır. Bu bağlanma sıklıkla Ig A ve daha seyrek olarak IgG ile olabilir ama IgE, IgD ve Ig M ile olmaz. Immunglobulinin amilaz için birleşim yeri Fab segmentindedir. Fc segmenti birleşim için bir bölüm ihtiva etmez. S tipi amilaz içeren makroenzimler gösterilsede, makroamilazemide daha çok P tipi amilaz içerdiği saptanmıştır (120).

Hastalık tüm dünyada ve ırklarda görülebilmektedir. Wilding (121) tarafından ilk olarak 1967 yılında bir çölyak hastasında bulunmuş, 1967 yılında Berk ve arkadaşları tarafından makroamilazemi tam olarak tanımlanmıştır (122). Makroamilazemide klinik olarak en sık bulgu karın ağrısıdır. Karın ağrısının, intestinal permeabilitenin artması ve makromoleküler komplekslerin pankreasa çökmesi sonucu olduğu düşünülmüştür (120,123).

2.4.1.11 Akciğer Hastalıklarına Bağlı Hiperamilazemi

1951 yılında Weiss tarafından akciğerin bronkojenik karsinomu ile serum yüksek amilaz seviyesi arasındaki bağlantı tanımlanmıştır (124). Tüm akciğer kanserlerinde hiperamilazemi görülme sıklığı %1-3 arasında değişmekte, erkeklerde ve daha çokta genç yaştaki hastalarda daha sık görülmektedir (126).

Amilaz immunhistokimyasal yöntemlerle, bronşların silialı epitel hücrelerin de ve bronşial bezlerin seröz hücrelerinde gösterilmiş fakat alveolar epitelde gösterilememiştir. Tümör hücrelerinin direkt olarak submukozal bronşial dokulara invazyonu ve tümör dokusunun nötrofilik inflamasyonu gibi nedenlerle amilaz seviyesi artabilir (125,127).

Akciğer kanserlerinde S tipi hiperamilazemi saptanmaktadır. Daha çok adenokarsinom tipinin hiperamilazemiye neden olduğu bildirilmişse de literatürde küçük hücreli akciğer kanserinde serum amilaz seviyesinde yükselmeye neden olduğu bildirilmiştir. Yoshida yaptığı çalışmada, hiperamilazemi saptadığı bir küçük hücreli akciğer kanserinde salkım şeklinde, geniş zimojen benzeri granüller ve küçük endokrin granüller içeren ve amilaz üreten hücreleri saptamıştır (128,129).

Amilaz üreten tümörlerde saptanan hiperamilazeminin, yararlı bir tümör belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Zira akciğer kanserlerinde, hiperamilazeminin uzak metastaz ile birlikteliği kötü bir prognozun göstergesi olarak belirtilmektedir (126,130).

2.4.1.12 ERCP

İlk kez 1968 yılında McCune, koledok ve pankreatik kanalın görüntülenmesini bildirdi. Bundan 5 yıl sonra Classen ve arkadaşları endoskopik sfinkterotomiye tanımladılar. Teknolojik ilerlemenin de katkılarıyla ERCP ve endoskopik sfinkterotomi safra yolları ve pankreas hastalıklarında, önceleri tanı amaçlı kullanılmasına rağmen günümüzde daha çok tedavi edici amaçlı kullanılmaktadır. Yandan görüşlü ve uç kısmı hareketli duodenoskop ile içerisinden bir kanal vasıtasıyla geçen ek enstrümanlar ile ERCP gerçekleştirilmektedir. Sfinkterotomi, precut sfinkterotomi, needle-knife sfinkterotomi, kılavuz tel gibi ek aletler işlem sırasında kullanılır. Bu aletlerle kontrast madde gönderilebilir, koterizasyon yapılabilir. Koledoktan taş, çamur ekstraksiyonu için dormia basketler ve balon kataterler kullanılır. Duodenoskop ile pankreatikobiliyer drenaj için stentler yerleştirilebilir. Safra yolları tıkanıklıklarında balon dilatasyon ERCP ile uygulanabilir(131,132,133).

Koledok içinde taş bulunması ERCP için en sık endikasyondur. Acil ERCP ve endoskopik sfinkterotomi taşa bağlı oluşan akut süpüratif obstrüktif kolanjit olgularında en önemli tedavi seçeneğidir (142,143).

Tanısal ya da tedavi amaçlı yapılan ERCP'den sonra karşılaşılan en sık ve en önemli komplikasyon akut pankreatittir (134,146). Asemptomatik enzim yüksekliğinden mortalite ile seyreden ağır pankreatit olgularına kadar geniş bir klinik yelpaze ile karşımıza çıkan bu komplikasyona % 0-5 sıklığında rastlanmasına rağmen değişik çalışmalarda %40'a kadar artan oranlar bildirilmiştir (135,136). ERCP sonucu oluşan pankreatiti tetikleyen mekanizma kesin olarak bilinmemekle beraber birçok teori tanımlanmıştır. Farklı çalışmalarda tanımlanmış olan mekanik, kimyasal, hidrostatik, enzimatik, mikrobiyolojik, alerjik ve termal mekanizmalardan hangisi ya da hangilerinin pankreatite yol açtığına ve oluşan pankreatitin şiddetine etkilerine dair kesin kanıtlar yoktur (134,137). Endoskopun direkt travmasının sebep olduğu oddi sfinkteri spazmı ve/veya ödematöz hemorajik papilla pankreas sıvısının akımını azaltarak pankreatik ödeme ve pankreatite sebep olmaktadır (138,139,140).

Enjeksiyon basıncı, kontrast madde ya da farklı bir sıvının infüzyonu gibi hidrostatik basıncı artıran kuvvetler duktal, epitelyal ve asiner hasara yol açmaktadır. Bu hasar hücresel membranların veya hücreler ile intraduktal içeriğin geri akımı arasındaki sıkı bağlantıların parçalanması sonucu oluşur(135,141) .

Skude ve arkadaşları ERCP ve hiperamilazemi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, serum amilaz seviyesindeki yükselme oranının ve miktarının en fazla olduğu durumu pankreatik kanalın asinilere kadar opak madde ile doldurulduğu durumda meydana geldiğini, bunun sebebinin ise pankreatik duktusa uygulanan opak maddenin, enjeksiyon basıncının ve hacminin etkisi ile asini hücrelerinde ve parankimde rüptüre neden olmasından dolayı meydana geldiğini bildirmişlerdir. Yalnızca kolanjiografi veya basit kanülasyonlarda ise vakaların sadece %25' inde hiperamilazemi meydana geldiğini saptamışlardır (144,145).

ERCP sonrası oluşan hiperamilazeminin süresi, seviyesi ve buna eşlik eden pankreatik tipte bir karın ağrısı, işlem sonrası pankreasta meydana gelen reaksiyonun tanımlanması ve derecelendirilmesinde önemlidir. Vater's papillasını da içeren endoskopik işlemlerden sonra serum amilaz seviyesi % 70 hastada yaklaşık 2 ile 4 saat arasında yükselir ve bu vakaların çoğunda yaklaşık 24 saat sonra normal değerlerine düşer. Dolayısı ile ERCP girişiminden sonra ağrı ve diğer pankreatit semptomlarının eşlik etmediği ve sadece hiperamilazemi saptanan vakalar bir komplikasyon olarak düşünülmemelidir (147).

2.4.1.13 Kafa Travması

Literatürde kafa travması sonucu serum amilaz seviyesinde yükselme olduğuna dair pek çok çalışma mevcut olmasına rağmen enzim yükselmesinin tam olarak nedeni anlaşılamamıştır. Artan vagal aktivite, değişen sempatik adrenerjik tonus, serebral değişiklere bağlı kolesistokinin hormonal stimülasyonu patogeneizde etkili faktörler gibi gözükmemektedir (148,149). Pezzilli ve ark. 88 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kafa travması sonucu meydana gelen hiperamilazemi sıklığını %14 olarak göstermişlerdir (150).

2.4.1.14 Karaciğer Hastalıkları

Kronik karaciğer hastalıklarında, hepatitlerde serum amilaz seviyesinde yükselme gözlenmiştir. Hepatit B, hepatit A ve NANB hepatitlerin akut pankreatite sebep olabileceği bildirilmiştir. Shimoda ve ark. hepatit B virüsünün pankreasta replikasyona uğrayabileceğini öne sürmüşler, Hoerfs ve ark. ise akut ve kronik hepatit B hastalarının pankreatik sıvılarında HbsAg'yi izole etmişlerdir (151-154).

Kronik karaciğer hastalıklarında, hiperamilazeminin sıklığı konusunda literatürde %6'dan %66'ya kadar değişen oranlar bildirilmektedir ve hiperamilazemi mekanizması hakkında da çeşitli görüşler vardır. Kronik karaciğer hasarına neden olan patolojinin pankreas üzerinde de etki göstermesi (viral hepatitler), akut pankreatit gelişmesi yada karaciğer yetmezliği sonucu amilazın metabolizmasının azalmasına bağlı olarak serumdaki seviyesinin artabileceği bildirilmiştir(155,156,157).

2.4.1.15. Pankreas Travması

Abdominal operasyonlar, ERCP, künt ve keskin batın travmaları sonucu pankreasta hasar gelişerek hiperamilazemi gözlenebilir. Cerrahi işlemlerden sonra meydana gelen hiperamilazemide genellikle P tipi amilaz yüksekliği gözlenirse de, S tipi amilaz yükselmeside gözlenmiştir. Buna neden ise S tipi amilazın fallop tüplerinde ve karaciğerde bulunabilmesi olarak gösterilmiştir. Extra-abdominal cerrahi girişimlerde de serum amilaz seviyesinde yükselme saptanmıştır ve bu anesteziye kullanılan çeşitli ilaçlara bağlı olabileceği belirtilmiştir(158,159).

Pankreatik travma ilk olarak 1827 yılında Travers tarafından bir otopsi sonucu tanımlanmıştır. 1. ve 2.dünya savaşları esnasında pankreatik yaralanmalar konusunda çeşitli bildirimler yapılmıştır. 1929 yılında Newton, pankreas transeksiyonunda uç-uca suturu tanımlamış fakat bu teknik yeteri kadar ilgi toplayamamıştır. 1946 yılında Whipple, kendi tekniği olan total ve subtotal pankreatektomide duodonal rezeksiyonu tanımlamıştır (160-162).

Pankreas yaralanmaları nadir olup tüm abdominal yaralanmaların yaklaşık %0,5 -3 arasında değişmektedir. Pankreasın yaralanmalarının az olmasının nedeni yüksek retroperitoneal yerleşimli olmasından dolayıdır. Künt batın travmaları sonrası pankreas yaralanması oldukça nadir karşılaşılan bir durumdur. Genelde dalak, karaciğer ve böbrek yaralanmaları travmadan hemen sonra bulgu verebilir iken barsak ve pankreas yaralanmaları geç bulgu verip, büyük oranda morbidite ve

mortaliteye neden olabilirler. Serum amilaz değerinin normal olması pankreas yaralanması ihtimalini ekarte ettirmez. Kunt pankreas travmalı hastaların %90'ında, penetran travmalı hastaların %50'sinde serum amilaz değeri ykselebilmektedir. Pankreas travması sonrası gelişebilecek psödokist, abse gibi patolojiler de serum amilaz seviyesinin ykşselmesine neden olabilirler (163).

2.4.1.16. Ailesel Benign Pankreatik Hiperenziminemi

1996 yılında Gullo tarafından benign pankreatik hiperenziminemi tanımlandı. Bu sendrom, pankreasta herhangi bir hasar, hastalık olmadan sürekli olarak serum amilaz ve diğer pankreatik enzim seviyelerinde ykşselme olarak belirtildi. Rastlantısal olarak enzim ykşekliği saptanan hastaların Gullo'ya gönderilmesi ile herhangi bir pankreatik veya başka hastalığı bulunmayan, diğer kan sayım tetkikleri normal olan 18 sağlıklı hastada hiperenziminemi saptandı. Enzim ykşekliği genellikle 2-4 kat olmakla beraber, 15 kat kadar artış gösteren değerlerde saptanmış. Bu enzim ykşekliğinin nedeni bilinmesede, intraselüler transport mekanizmasına ait bir patolojinin buna neden olabileceği ileri sürölmüşür. 2000 yılında Gullo benign pankreatik hiperenziminemiye modifiye ederek familial pankreatik hiperenziminemi olarak yayınlamış ve otozomal dominant bir geçişten söz etmiştir. Çünkü 1996 yılında yaptığı çalışmada 18 hastadan 3 'ünün aynı aileden olması üzerine yaptığı çalışmada, 23 aileyi taramış ve 7 ailede toplam 19 kişide hiperenziminemi saptamıştır. Gullo, daha sonra gen çalışmaları ile pankreatik ailesel geçişi ve genetik defekti göstermeye çalışmış fakat yayınladığı çalışmalarda bir sonuca ulaşamamıştır (164-167).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma için İstanbul Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulundan 02.06.2009 tarihli 57/GC3 karar no ile etik kurul onayı alınmıştır.

Bu çalışmada 01.06.2008 ile 01.06.2009 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Genel Cerrahi Kliniğine acil servisten yatırılarak tetkik ve tedavileri gerçekleştirilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Serum amilaz seviyesinde yükseklik saptanan hastalar özellikle pankreatit ve pankreatit dışı etyolojik nedenler açısından değerlendirildiler. Bu hastalar yaş, cinsiyet, USG de safra kesesinin durumu, bilgisayarlı tomografide pankreasın durumu, başvuru şikayeti, lökosit, AST, ALT, total bilirubin değerleri, kesinleşen tanı ve uygulanan tedavi protokolleri açısından değerlendirme kriterlerini oluşturdular. Bu tetkiklerinde eksiklik olanlar, ulaşılamayanlar değerlendirme dışı tutuldu.

Pankreas BT bulgusu olarak :

- 0) Normal
- 1) Pankreas Genişlemesi
- 2) Peripankreatik enflamasyon ve anormal bez görünümü
- 3) Tek yerleşimli sıvı birikimi
- 4) 2 yerleşimli sıvı varlığı ve/veya pankreas iç veya etrafında gaz görünümü

USG safra kesesi bulgusu olarak :

- 0) Normal safra kesesi görünümü
- 1) Safra taşı veya çamuru
- 2) Safra kesesi distansiyonu (Hidrops)
- 3) Kese duvarında diffüz kalınlaşma
- 4) Perikolesistik sıvı
- 5) Lümende enflamatuvar membranlar
- 6) Gangrene safra kesesi
- 7) Perfore safra kesesi
- 8) Koledokolithiazis

şeklinde değerlendirildi.

İncelenen hastalardan, hiperamilazemi saptandığı halde, tetkikleri eksik olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Toplam 71 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalardan pankreas BT bulgusu 1,2,3,4 olarak rapor edilenler akut pankreatit olarak, safra kesesinin USG bulgusu 2,3,4,5,6,7 olanlar ise akut kolesistit olarak değerlendirildi. Karın ağrısı nedeni ile acil birime başvurup, USG ve BT tetkiklerinde herhangi bir özellik saptanmayan, takip amaçlı olarak servise yatırılan ve medikal tedavi sonucu şifa ile taburcu olan hastalar karın ağrısı takip tanısı altında değerlendirildi. Acil servise başvurup total bilirubin değerleri yüksek saptanan, USG ve/veya BT de hepatopankreatikobiliyer sistemde herhangi bir obstruktif patoloji saptanan hastalar mekanik ikter tanısı ile değerlendirildi. 1 hasta yüksekten düşme nedeni ile takip amacı ile yatırılmış, medikal tedavi ve gözlem uygulanmıştır. Akut batın nedeni ile opere edilen 4 hastada amilaz yüksekliği saptanmış, bunlardan 2 tanesinde peptik ulkus perforasyonu, 1 tanesinde internal ince barsak herniasyonu, 1 hastada ise transvers kolon kanseri tespit edilmiştir. 2 hasta ise kolon Ca nedeni ile operasyon öyküsü mevcut olan, karın ağrısı nedeni ile tetkik amaçlı olarak yatırılan, bir tanesinde karaciğer metastazı saptanan hasta idi. Mide kanserli 2 hastadan 1 tanesi daha önce gatsrektomi uygulanan ve karaciğer metastazı mevcut olan , diğeri ise karın ağrısı nedeni ile acil birime başvurup yatırılan, tetkiklerinde mide Ca saptanıp opere edilen bir hasta idi.

Referans Aralıkları :

Amilaz	28 -100	U/ L
AST	0-35	U/l
ALT	0-45	U/L
T.Bilirubin	0.2-1.1	mg/dl
Lökosit	4000-11000	mm3

Tablo 3:Referans aralıkları

İstatistiksel inceleme :

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis (kw) testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir

4. BULGULAR

Bu çalışmada toplam 71 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Bu hastalardan 30'u (% 42,3) erkek, 41 (%57.7) tanesi kadın olarak tespit edilmiştir. Hastalarda tespit edilen ortalama amilaz değeri 856,62 U/L olarak bulunmuştur. Diğer bulgular tablo 4 de gösterilmiştir.

Tablo 4 : Hastaların genel dağılımı (n=71)

	Minimum	Maximum	Ort	SS
Yaş	21	84	47,99	17,72
Amilaz	200	3600	856,62	704,17
Bilirubin	0,8	8,3	2,24	1,34
AST	32	300	90,30	52,83
ALT	32	278	89,10	51,25
Yatış Süresi	2	19	5,44	2,80
Lökosit	6200	22000	13601,41	3146,40

Hastaların şikayetleri değerlendirildiğinde, ilk şikayet olarak en fazla karın ağrısı olduğu saptanmıştır. Tablo 5 de şikayetlerin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 5: Hasta ilk şikayetlerinin dağılımı

Şikayet	n	%
Karın ağrısı	50	70,4
Kilo kaybı	1	1,4
Kusma	4	5,6
Sarılık	6	8,5
Sırt ağrısı	4	5,6
Şişkinlik	5	7
Yüksekten düşme	1	1,4
Total	71	100

Hastaların yatış tanıları ise %52,1'i akut pankreatit, %19.7'i ise akut kolesistit nedeni ile olmuştur.

Tablo 6: Hastalık dağılımı

Hastalık	n	%
Akut Kolesistit	14	19,7
Akut Kolanjit	2	2,8
İleus	2	2,8
Karın Ağrısı Takip	3	4,2
Kolon Ca	2	2,8
Mekanik İkter	6	8,5
Mide Ca	2	2,8
Akut Pankreatit	37	52,1
PUP	2	2,8
Yüksekten düşme	1	1,4
Total	71	100

Hastaların USG bulguları değerlendirildiğinde ise 45 (% 63,3) hastada safra kesesinde taş veya çamur saptandı (tablo 7). 21 (%29,6) hastada ise herhangi bir safra kesesi patolojisi saptanmadı.

Tablo 7: Safra kesesinin USG olarak bulguları

USG	n	%
Normal	21	29,6
Safra Taşı Veya Çamuru	5	7
Safra Taşı Veya Çamuru+Safra Kesesi Distansiyonu	16	22,5
Safra Taşı Veya Çamuru+Safra Kesesi Distansiyonu+Koledokolithiazis	2	2,8
Safra Taşı Veya Çamuru+Kese Duvarında Diffüz Kalınlaşma	14	19,7
Safra Taşı Veya Çamuru+Perikolesistik Sıvı	6	8,5
Safra Taşı Veya Çamuru+Koledokolithiazis	2	2,8
Safra Kesesi Distansiyonu(Hidrops)	3	4,2
Perikolesistik Sıvı	1	1,4
Perfore Kese	1	1,4
Total	71	100

Hastaların pankreas BT bulguları değerlendirildiğinde ise 29 (%40,8) hastada normal pankreas, 29 (%40,8) hastada ise pankreas genişlemesi şeklinde değerlendirildi (Tablo 8). Hiperamilazemi saptanan 1 hastanın BT'sinde pankreasta hafif bir genişleme ile beraber pankreas başında yaklaşık 2*3 cm lik kitlesel lezyon saptanmıştır.

Tablo 8: Pankreas BT bulgularının değerlendirilmesi

BT	n	%
Normal	29	40,8
Pankreas Genişlemesi	29	40,8
Peripankreatik Enflamasyon Ve Anormal Bez Görünümü	10	14,1
İki Yerleşimli Sıvı Varlığı Ve/Veya Pankreas İç Veya Etrafında Gaz Görünümü	3	4,2
Total	71	100

Hastalar ilk yatış tedavi seçenekleri açısından değerlendirildiklerinde ise 54 (%76) hastaya semptomatik medikal tedavi ve gözlem uygulandığı görüldü. Daha sonra ise bunlardan 31'ine laparoskopik kolesistektomi, 8 hastaya konvansiyonel kolesistektomi, 15 hastaya ise medikal tedavi ve gözlem yapıldığı saptandı. İlk yatış esnasında 7 hastaya ERCP uygulandığı, 2 hastaya konvansiyonel kolesistektomi, 4 hastaya ise laparoskopik kolesistektomi uygulandığı saptandı. 4 hastaya ise akut batın nedeni ile laparotomi uygulandığı tespit edildi.(hastaya peptik ulkus perforasyonu nedeni ile graham tamir, 1 hastaya internal ince barsak herniasyonu nedeni ile bridektomi, 1 ileus hastasına ise transvers kolon kanseri saptanması üzerine rezeksiyon uygulandığı saptandı (tablo 9).

Tablo 9: İlk yatış tedavi seçenekleri

Tedavi	n	%
ERCP	7	9,9
Kolesistektomi	2	2,8
Laparoskopik kolesistektomi	4	5,6
Laparotomi	4	9.8
Semptomatik Tedavi	54	76
Total	71	100

Tablo 10: Şikayet ve amilaz değeri

Şikayet	N	Amilaz
Karın Ağrısı	50	792±553,52
Kusma	4	1125±1255,83
Sarılık	6	523,33±187,69
Sırt Ağrısı	4	2350±1021,44
Şişkinlik	5	676±493,84
KW		10,05
P		0,040

Şikayet grupları karın ağrısı, kusma, sarılık, sırt ağrısı, şişkinlik olarak değerlendirilmiş ve amilaz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,04$) (Tablo 10).

Sırt ağrısı grubunun amilaz ortalamaları karın ağrısı, kusma, sarılık ve şişkinlik gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,048$ $p=0,0001$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Şikayetlerin 2 li karşılaştırmaları

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	p
Karın Ağrısı / Kusma	0,833
Karın Ağrısı / Sarılık	0,848
Karın Ağrısı / Sırt Ağrısı	0,0001
Karın Ağrısı / Şişkinlik	0,994
Kusma / Sarılık	0,553
Kusma / Sırt Ağrısı	0,048
Kusma / Şişkinlik	0,81
Sarılık / Sırt Ağrısı	0,0001
Sarılık / Şişkinlik	0,994
Sırt Ağrısı / Şişkinlik	0,001

Hastalık grupları olan akut pankreatit, akut kolesistit, mekanik ikter, malignite, karın ağrısı, akut kolanjit, ileus, PUP amilaz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,013$) (tablo 12).

Tablo 12: Hastalık ve amilaz değeri

Hastalık	N	Amilaz
Akut Pankreatit	37	1147,03±853,77
Akut Kolesistit	14	565,71±284,06
Mekanik İkter	6	656,67±265,38
Kanser	4	472,5±108,13
Karın Ağrısı	3	500±200
Akut Kolanjit	2	500±282,84
İleus	2	615±233,35
PUP	2	300±28,28
KW		17,81
P		0,013

Tablo 13:Amilaz ile yaş, yatış süresi, AST, ALT, bilirubin ve lökosit arasındaki ilişki

Amilaz		
	r	-0,033
Yaş	p	0,788
	r	0,308
Yatış Süresi	p	0,009
	r	-0,052
T.Bilirubin	p	0,668
	r	0,27
AST	p	0,023
	r	0,304
ALT	p	0,01
	r	0,297
Lökosit	p	0,012

Amilaz değerleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (p=0,788). Amilaz değerleri ile yatış süresi arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir (p=0,009). Amilaz değerleri yükseldikçe yatış süresi uzamaktadır. Amilaz değerleri ile bilirubin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (p=0,668). Amilaz değerleri ile AST arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir (p=0,023). Amilaz değerleri yükseldikçe AST değerleride yükselmektedir.

Amilaz değerleri ile ALT arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($p=0,01$). Amilaz değerleri yükseldikçe ALT değerleride yükselmektedir. Amilaz değerleri ile lökosit arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($p=0,012$). Amilaz değerleri yükseldikçe lökosit değerleride yükselmektedir.

Tablo 14: BT bulgusu ve amilaz arasındaki ilişki

BT	N	Amilaz
Normal	29	502,76±168,86
Pankreas Genişlemesi	29	802,76±498,71
Peripankreatik Enflamasyon Ve Anormal Bez Görünümü	10	1768±986,14
İki Yerleşimli Sıvı Varlığı Ve/Veya Pankreas İçi veya Etrafında Gaz Görünümü	3	1760±1364,84
KW		12,99
P		0,002

Pankreas BT sonuçları ile amilaz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,002$)(tablo 14) .

Tablo 15: Pankreas BT bulgularının amilaz sonuçları ile ikili değerlendirilmesi

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	p
Normal / Pankreas Genişlemesi	0,171
Normal / Peripankreatik Enflamasyon Ve Anormal Bez Görünümü	0,0001
Normal / İki Yerleşimli Sıvı Varlığı Ve/Veya Pankreas içi veya Etrafında Gaz Görünümü	0,002
Pankreas Genişlemesi / Peripankreatik Enflamasyon Ve Anormal Bez Görünümü	0,0001
Pankreas Genişlemesi / İki Yerleşimli Sıvı Varlığı Ve/Veya Pankreas İç veya Etrafında Gaz Görünümü	0,027
Peripankreatik Enflamasyon Ve Anormal Bez Görünümü / İki Yerleşimli Sıvı Varlığı Ve/Veya Pankreas İç veya Etrafında Gaz Görünümü	0,999

Normal BT grubunun amilaz ortalamaları, peripankreatik enflamasyon ve anormal bez görünüşü ve iki yerleşimli sıvı varlığı ve/veya pankreas iç veya etrafında gaz görünümü gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$, $p=0,002$).

Pankreas BT bulgusu olarak, pankreas genişlemesi amilaz ortalamaları peripankreatik enflamasyon ve anormal bez görünümü, iki yerleşimli sıvı varlığı ve/veya pankreas içi veya etrafında gaz görünümü gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,0001$, $p=0,027$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$)(tablo 15).

5. TARTIŞMA

Acil servise başvuran hastalarda serum amilaz seviyesi bir diagnostik parametre olarak çok sık olarak kullanılmaktadır ve serum seviyesinin ölçülmesi kolay ve ucuz bir yöntemdir. Bu enzimin seviyesinin yüksekliği hiçbir pankreatik yada başka bir patoloji ile ilişkilendirilemeyebilir. Serum amilaz seviyesinin yükselmesi bir patolojiye işaret edebileceği gibi, herhangi bir hastalık içinde yeterli hassasiyet ve özgüllüğe sahip değildir (175,176,177).

Amilaz, vücudumuzda pek çok dokudan salınabilmektedir. Serumda bulunan amilazın çoğunluğu tükrük bezi ve pankreas kaynaklı olsa da diğer dokularda amilaz sentez ve sekresyon yeteneğine sahip oldukları gösterilmiştir. Terada ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, gastrointestinal sistemin çeşitli dokularında pankreasın sindirim enzimlerini (pankreatik alfa amilaz (PAA), kimotrisin, tripsin ve lipaz) araştırmışlardır. Bu çalışmada 86 tane normal vakaların çeşitli dokuları, 103 tanede patolojik doku incelenmiş ve pankreasın sindirim enzimleri Western Blot, Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ve insitu hibridizasyon yöntemleri ile gösterilmeye çalışılmış. Sonuçta 10 özofagus, 12 ince barsak, 13 kolon, 5 tükrük bezi dokusunun hiçbirinde (%0) pankreatik amilaz gösterilememiş ancak 16 mide dokusunun 7'sinde (%44), 8 duodenum dokusunun 3'ünde (%38), 5 pankreas dokusunun hepsinde (%100), 12 safra kesesi dokusunun 4'ünde(%33), 5 ekstrahepatik safra yolları dokusunun 2'sinde (%40) pankreatik alfa amilaz enzimine rastlanılmıştır. Yaptıkları çalışma sonucunda, bu enzimleri bulunduran dokuların birer ektopik pankreas dokusu olmadıklarını ve bu hücrelerin bu enzimleri sentez ve sekresyon kabiliyetlerinin olduğunu da göstermişlerdir (178).

Bu çalışmada, 71 hastanın % 42,3' ü (n=30) erkek , % 57,7'si (n=41) kadın olarak saptandı. Hasta şikâyetleri bakımından ilk sırada karın ağrısı gelmekte idi (n=50 %70,4). Daha sonra ise sırt ağrısı, kusma, sarılık gibi şikâyetler gelmekte idi. Acil servise başvuran hastaların yaklaşık %25'ini karın ağrısı oluşturmaktadır (179). Powers ve ark. yaptıkları bir çalışmada acil servise karın ağrısı ile başvuran 1000 hastadan %39'unda serum amilaz seviyesini yüksek olarak tespit etmişlerdir (180). Hoffmann ve ark. yaptıkları bir çalışmada karın ağrısı nedeni ile acil birime başvuran 133 hastayı incelemişler ve 17 hastada (%12,78) serum amilaz seviyesinde yükseklik saptamışlar ve bu 17 hastadaki amilaz seviyesi yüksekliğinin herhangi bir hastalık için prediktif ve diagnostik değer taşımadığını belirtmişlerdir.

37 (%52,1) hasta akut pankreatit nedeni ile 14 (%19,7) hasta ise akut kolesistit nedeni ile değerlendirilmeye alınmıştır. Yapılan çalışmalarda akut kolesistitli hastaların % 30' unda serum amilaz seviyesinde, % 50'sinde ise serum bilirubin seviyesinde yükselme gözlemlendiği literatürde bildirilmiştir. Akut kolesistitli hastalarda serum amilaz seviyesinde yükselme olabileceği uzun zamandan bu yana bilinmektedir ve oddi sfinkterinde meydana gelebilecek bir enflamasyona bağlı oluşan sfinkter spazmı, serum amilaz seviyesinin yükselmesine yol açtığına dair çalışmalar mevcuttur. Emmett ve ark. yaptıkları çalışmada serum amilaz seviyesinde yükselme saptanan hastaların %33'ünde akut kolesistit tanısı koymuşlardır. Ultrasonografi akut kolesistitin tanısında en güvenilir metottur (>%90) (24,181). Bizim çalışmamızda 21 (%29,5) hastamızda normal USG bulgusu, 45 (%63,3) hastamızda ise safra kesesinde kalkül saptanmıştır.

Bu çalışmadaki hastaların %52,1'ini akut pankreatitli hastalar oluşturmakta idi. Akut pankreatitli hastaların yaklaşık % 80'inde amilaz seviyesi yükselebilir. Elman ve ark. 1929'da akut pankreatitli hastalarda serum amilaz ölçümünün değerini tanımlamıştır. Günümüzde de akut pankreatit için en sık kullanılan tanısal testtir (38). Hassasiyetini hesaplamak zordur. Çünkü artmış serum amilaz seviyesi sık olarak diagnostik kriter olarak kullanılır (40-42,183). Akut pankreatit başlangıcında serum amilaz konsantrasyonu birkaç saat içinde yükselir ve 12-72 saatte serumda pik değerine ulaşabilir. 3-5 gün içinde normale dönebileceği gibi 7-10 gün serumdaki seviyesi

yüksek seyredebilir. (24). 1988 yılında yapılan bir çalışmada 51 hasta değerlendirilmiş, bunlardan 7 (%22) hastada BT bulgusu normal olmasına rağmen serum amilaz seviyesinde yükseklik saptanmıştır. Yine aynı çalışmada 5 (%10) hasta normal serum amilaz seviyesine sahip olmasına rağmen BT bulgusu olarak akut pankreatit tanısı konulmuştur (187).

Hiperamilazeminin maligniteler ile birlikteliği bilinmektedir. Bizim olgularımızda hiperamilazemi saptadığımız 5 hastada malignite hikayesi mevcut idi. Bunlardan 2 (%2,8) tanesi kolon CA, 2 (% 2,8) tanesi mide CA ve 1 (%1,4) hasta ise pankreas CA idi. 1 kolon CA ve 1 mide CA hastasında karaciğer metastazı saptandı. Kolon CA lı bir hasta acil birime karın ağrısı, şişkinlik şikâyeti ile başvurmuş, hastaya ileus nedeni ile laparotomi yapılmış. Transvers kolonda, lümeni tama yakın tıkaçıcı tümöral kitle saptanan hastaya rezeksiyon uygulanmış.

Hepatoselüler karsinomda amilaz üretimi gösterilememiştir fakat kolanjiokarsinomda amilaz ekspresyonu yayınlanmıştır (188). Kolon kanserlerinde de serum amilaz seviyesinde yükselme gözlenebilmekte, özellikle barsak içeriğinin geçişine engel olabilecek büyüklüğe ulaşan tümörlerde, barsak içeriğinin geçişinin yavaşlamasına bağlı olarak amilazın barsaktan emilimi artabilmekte yada duodenal salgının tekrar oddiden reflüye uğraması sonucu serum amilaz seviyesinde yükselme saptanabilmektedir. Mercer yaptığı çalışmada kolorektal kanserler için tümör belirteçleri üzerinde çalışmış, S-amilazı çalışmasına dahil etmiş fakat anlamlı bir sonuca ulaşamamıştır (189). Mide dokusunun amilaz sentezleyebildiğine dair çalışmalar mevcuttur (178). Ayrıca mide kanserinde, eroziv gastritlerde, mide kanamalarında serum amilaz seviyesinde yükselme gözlenebilmektedir. Clink ve ark. buna sebep olarak, amilazın azalmış renal klirensi olabileceği gibi, duodenal sıvının pilordan reflüye uğraması sonucu intraluminal amilazın hasarlı mukozadan reabsorbsiyonuna bağlı da olabileceğini bildirmişlerdir. Üst gastrointestinal sistem kanamalı 50 hastayı incelemişler ve 38 hastada hiperamilazemi saptamışlardır (190).

Akciğer kanseri ile hiperamilazeminin birlikteliği konusunda çeşitli yayınlar mevcuttur. Minami ve ark., Kitagawa ve ark., Yanagitani ve ark. serum amilaz seviyesinin, akciğer kanserinin tanısında ve takibinde potansiyel bir tümör belirteci olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (191). Ayrıca akciğer kanserlerinde, hiperamilazeminin uzak metastaz ile birlikteliği kötü bir prognozün göstergesi olarak belirtilmektedir (126,130).

Akut pankreatit atağının ilk gününde karaciğer fonksiyon testlerindeki belirgin değişikliğin bilier etyoloji ile olan ilgisi otuz yıldan fazla süredir bilinmektedir. Safra kesesinden bilier sisteme geçen taşlar, ampullayı tıkayabilmekte ve bilier sistemde basınç artışı yaparak karaciğer hücre hasarına neden olmaktadır. Bu hasar sonucunda serum AST, ALT değerlerinde yükselme gözlenmektedir. Ayrıca tıkanan ampulla nedeni ile wirsung kanalında da basınç artmakta ve akut pankreatit gelişerek serum amilaz seviyesinde yükselme gözlenebilmektedir (192,193,194).

Tenner ve ark. bilier originli akut pankreatit tanısında transaminazların total bilirubin ve alkalin fosfataza göre daha değerli olduklarını ve transaminazların normalin 3 katı bir değerde saptanmasının, bilier originli akut pankreatitteki pozitif prediktif değerini %95 olarak belirtmişlerdir (195).

Akut pankreatit tanısının konulması bazen güç olabilmektedir ve buna bağlı gecikmeler mortalite ve morbiditeyi artırabilmektedir(199). Bizim çalışmamızda sadece 1 (%2,7) hastada mortalite izlendi. Bu hasta yüksek risk faktörlerine sahip, ileri yaşta, çeşitli ek hastalıkları mevcut olan ve bilier kaynaklı akut pankreatit nedeni ile tedavi edilmekte olan bir hasta idi. Yapılan çalışmalarda akut pankreatit mortalite oranını %1,3 ile %10 arasında değişen değerler bildirilmiştir. Biliyer etyolojili akut pankreatitlerdeki mortalite oranlarının alkolik etyolojiye göre daha fazla mortalite oranına sahip olduğu belirtilmektedir. Buna sebep olarak ta biliyer patolojiye bağlı komplikasyonlar (kolanjit) ve ilerlemiş yaş gösterilmiştir. Genel olarak akut pankreatitlerin insidansının artış eğiliminde olmasına rağmen mortalite oranları kısmen stabil seyretmekte yada düşme eğilimi göstermektedirler (199). Akut

pankreatitli hastaların %80 kadarı medikal tedavi ile iyileşebilmektedirler ve komplikasyon oranları da azalmaktadır (200). Bizim çalışmamızdaki akut pankreatitli hastalarda da medikal tedavi sonucu şifa oranı yüksek olarak saptanmıştır. Değerlendirilen 37 akut pankreatit hastasının 2 (%5,4) tanesine ERCP işlemi uygulanmış, diğer 35 (%94,6) hastaya medikal tedavi uygulanmıştır. Hastaların erken dönemde acil birime başvurmaları, tedavilerinin hemen başlaması, görüntüleme ve laboratuvar yöntemlerinin her zaman kullanılabilmesi ve tanıyı koymaya yardımcı olmaları, uygun antibiyoterapi ve yeterli resüsitasyonun yapılması gibi pek çok nedenin morbidite ve mortalite değerlerinin düşüklüğüne sebep olabileceği düşünülmüştür.

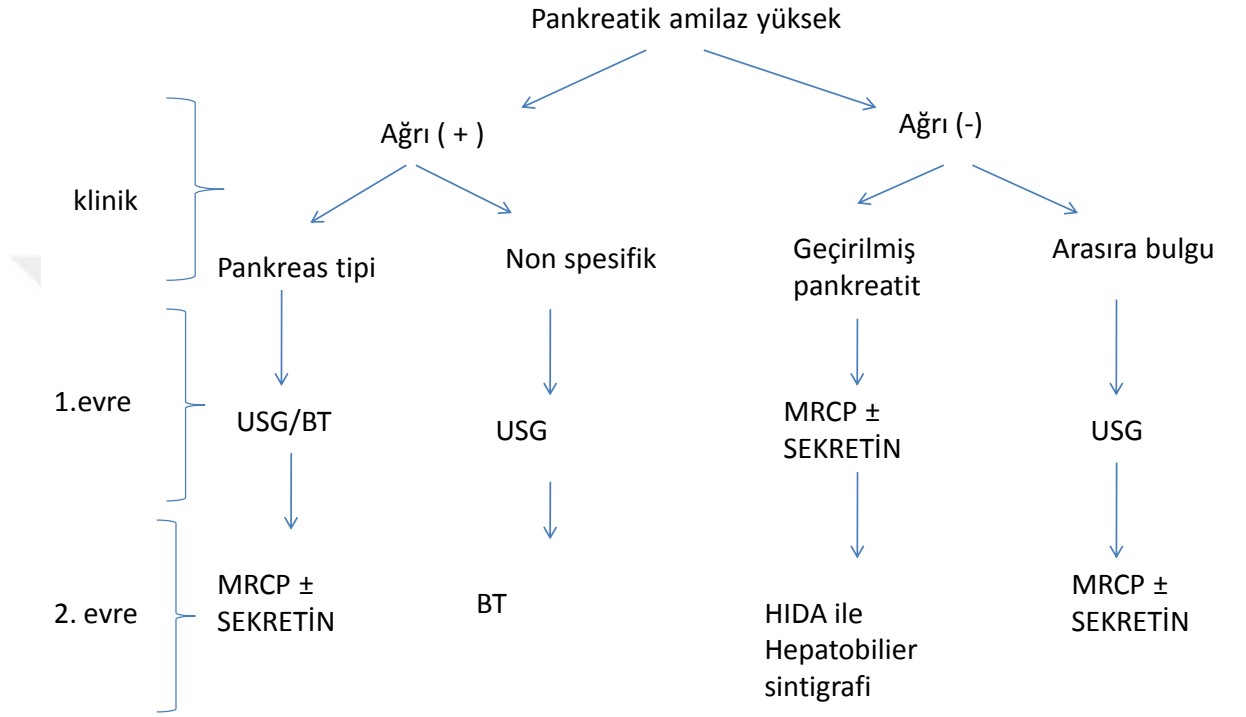
Shomron ve arkadaşları gastroenterit nedeni ile hospitalize ettikleri hastalardan hiperamilazemi saptananları, amilaz değerleri normal olanlar ile karşılaştırmışlar ve hastanede yatış süresi, laboratuvar tetkikleri ve şikayet açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır. Bu çalışmada ise amilaz seviyesinin yükselmesi ile serum ALT, AST, lökosit ve yatış süresi arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Buna sebep olarak hasta profilindeki daha çok hepatobilier orijinli olan hiperamilazemilerin çalışma kapsamında değerlendirilmiş olması gösterilebilir (196).

Bizim çalışmamızda da hiperamilazemi saptanan 71 hastanın 29 (%40,8) tanesinde pankreasta normal BT bulguları saptanmıştır. Bu hastaların 9 (%12,67) tanesinde USG bulgusu olarak akut kolesistit saptanmış ve hiperamilazemi sebebi buna bağlanmıştır. Geri kalan 20 hasta ise malignite, travma ve pankreas dışı hastalıklardan oluşmakta idi. Pankreasın BT bulgusu olarak çoklu karşılaştırma testinde hasar derecesi arttıkça serum amilaz seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır. Bu çalışmadaki amilaz değerleri ilk başvuru değerleri olduğundan dolayı pankreastaki hasar arttıkça serum amilaz seviyesinde artma gözlenmiştir. Kim YS. ve arkadaşları 2008 yılında yayınladıkları çalışmada, akut pankreatitli hasta gruplarından, bilier pankreatitli olanlarının serum amilaz

seviyesini, alkolik pankreatit grubuna göre daha yüksek bulmuşlar fakat radyolojik olarak anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (197).

Güner A. yaptığı çalışmada, sıçanlarda deneysel ERCP modeli oluşturmuş ve biliopankreatik kanalın basıncını artırdığı gruptaki sıçanlarda, sadece kanülasyon yapılanlara göre anlamlı derecede yüksek oranda serum amilaz ve AST değerleri saptamıştır. Ayrıca bu grubun histopatolojik incelemesinde ödem, asiner nekroz, inflamatuvar infiltrat ve perivasküler infiltrasyon skorlarını anlamlı ölçüde yüksek saptamıştır (198). Bizim çalışmamızda da BT bulgusu olarak pankreastaki hasar arttıkça serum amilaz yüksekliği arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Frulloni ve arkadaşları pankreatik hiperenziminemi saptadıkları hastalar için bir algoritma öne sürmüşlerdir (Şekil-9). Frulloni, serum pankreatik amilaz seviyesinde yükselme saptanan hastalarda mutlaka öncelikle pankreasın gözden geçirilmesi gerektiğini öne sürmüş, eğer bir patoloji saptanmazsa pankreas dışı diğer patolojilerin değerlendirilmesi gerektiğini bildirmiştir. En iyi yaklaşım yolu olarak ta, sekretin ile stimülasyon sonucu yapılan MRCP tetkikini göstermiş ve bu tetkikin pankreas hakkında en iyi morfolojik ve fonksiyonel bilgiyi verdiğini bildirmiştir (177).



Şekil 9: Hiperamilazemili hastalarda diagnostik algoritma

6.SONUÇ

- 1) Çalışmaya dahil edilen hasta yaşı ortalaması 47,99 olarak saptanmıştır.
- 2) Ortalama amilaz değeri 856,92 U/ L olarak saptanmıştır.
- 3) Hastaların %42,3'ü erkek, %57,7'si kadın olarak tespit edilmiştir.
- 4) Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık şikayet %70,4 ile karın ağrısı olmuştur.
- 5) En sık amilaz yüksekliğine neden olan hastalık grubunu % 52,1 ile akut pankreatit, 2. sıklıkta ise %19,7 ile akut kolesistitli hastalar oluşturmuştur.
- 6) Safra kesesinde USG bulgusu olarak 21 (%29,6) hastamızda herhangi bir patoloji saptanmamış ve normal safra kesesi olarak değerlendirilmiştir.
- 7) 45 (%63,38) hastamızda ise USG bulgusu olarak safra kesesinde taş, 3 hastada (%4,2) hidrops, 1 (%1,4) perfore safra kesesi ve 1 hastada ise (%1,4) perikolesistik sıvı saptanmıştır.
- 8) Hiperamilazemisi mevcut olan 71 hastamızdan, 29 (%40,8) tanesinin BT'lerinde, pankreasta herhangi bir özellik saptanmamıştır.
- 9) İlk tedavi seçeneği açısından 54(%76) hastamıza semptomatik medikal tedavi ile gözlem, 7(%9,9) hastamıza ERCP uygulandığı, 4 hastaya laparoskopik, 2 hastaya konvensiyonel kolesistektomi uygulandığı, 2 hastaya peptik ulkus perforasyonu nedeni ile graham usulü tamir, 2 hastaya da mekanik intestinal obstruksiyonu nedeni ile laparotomi yapıldığı saptandı.

- 10) Hastaların acil birime başvuru şikayetleri arasındaki amilaz değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Fakat şikayetlerin Dunn's çoklu testi ile yapılan karşılaştırmalarında sırt ağrısı grubu amilaz değerlerinin karın ağrısı, şişkinlik, sarılık ve kusma gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- 11) Amilaz değeri ile AST, ALT, lökosit ve yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Amilaz değeri arttıkça bu değerlerinde arttığı gözlenmiştir.
- 12) Amilaz değerleri normal seviyelere gerileyene kadar hastalar takip edilmekte ve bu da yatış süresinin uzamasına neden olmaktadır. Amilaz seviyesi ile yatış süresi arasındaki pozitif yöndeki korelasyon buna bağlı olabileceği düşünülmüştür.
- 13) Pankreas BT bulguları arasında amilaz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır fakat grupların çoklu karşılaştırmalarında anlamlı farklılık saptanmıştır. BT bulgusu olarak pankreastaki morfolojik görünüm bozuldukça amilaz değerinin yüksek saptandığı gözlenmiştir.

7.KAYNAKLAR

- 1) Aehle W. Enzymes in Industry. Production and Applications. Wiley-Vch Verlag GmbH &Co. Weinheim 2004
- 2) Kuzu SB. Kitinaz üreten bacillus izolasyonu, enzimin kısmi saflaştırılması ve karakterizasyonu (Yüksek Lisans Tezi) Adana 2008
- 3) Onat T. Emerk K. Temel Biyokimya. Saray Medikal İzmir 1996
- 4) Merritt AD. Karn RC. The human alpha amylase adv. Hum Genet 1977;8:135-235
- 5) Carl AB, Edward RA. Tietz textbook of clinical Chemistry.(3th Ed) .WB Saunders Company, Philadelphia 1999, pp.689-98
- 6) Townsend CM. Beauchamp RD. Evers Bm. Mattox KL. Sabiston Textbook of Surgery, 18th ed. Elsevier Canada, 2008
- 7) Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. Psychoneuroendocrinology. 2009;34(4):486-96
- 8) Zakowski J.J. Bruns D.E. Biochemistry of human alpha amylase isoenzymes. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 1985;21:283—322
- 9) Makinen K.K. Salivary enzymes. In: Tenovuo, J.O. (Ed.), Human Saliva: Clinical Chemistry and Microbiology, vol. 2. CRC Press,1989, Boca Raton, pp. 93—119

- 10) Scannapieco F.A. Torres G. Levine M.J. Salivary alphaamylase: role in dental plaque and caries formation. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 1993;4:301-7
- 11) Humphrey S.P. Williamson R.T. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J. Prosthet. Dent.* 2001;85: 162-9
- 12) Kaufman, E. Lamster, I.B. The diagnostic applications of saliva-a review. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 2002;13:197—212.
- 13) Sreebny, L.M. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int. Dent. J.* 2000;50:140—61.
- 14) Emmelin N. Nerve interactions in salivary glands. *J. Dent. Res.* 1987;66:509-17
- 15) Smith P.M. Mechanisms of secretion by salivary glands. In: Edgar, W.M. O'Mullane, D.M. (Eds.), *Saliva and Oral Health*. British Dental Association, London, 1996, pp.9-25.
- 16) Baum B.J. Principles of salivary secretion. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1993;694: 17—23.
- 17) Castle D., Castle A. Intracellular transport and secretion of salivary proteins. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 1988;9: 4—22
- 18) Palade G: Intracellular aspects of the process of protein secretion. *Science* 1975;189: 347-58
- 19) Arthur C. Guyton. John E. Hall. *Textbook of medical physiology* . W.B. Saunders Company. Philadelphia 1996
- 20) Goldbeter A. Periodic signaling as an optimal mode of intercellular communication. *News Physiol. Sci.* 1988;3:103
- 21) Greengard P. Alan R.G. : *Advances in second messenger and phosphoprotein research* . New York , Raven Press , 1988
- 22) Norton J A. Pancreas. Mulvihill S J. *Surgey Basic Science and Clinic* 1990 517-84. Springer-Verlag lst ed
- 23) Schwartz, Textbook, Principles of Surgery, 2005, 8. Edition; 1222-96
- 24) Sayek İ. Temel Cerrahi 3. Baskı. Güneş Kitabevi Ankara 2004

- 25) Taborsky GJ. The endocrine pancreas: control of secretion. In :Patton HD, Fuchs AF, Hille B, Scher AM, Steiner R, eds. Textbook of Physiology. W.B. Saunders Company . Philadelphia. 1989. pp. 1522-43
- 26) Leonard R Johnson. Physiology of gastrointestinal tract (4th ed) Elsevier Academic Press. Boston. 2006
- 27) Jamieson JD, Palade GE. Synthesis, intracellular transport, and discharge of secretory proteins in stimulated pancreatic exocrine cells. J Cell Biol 1971;50:135-58.
- 28) Harrison's Principles of internal medicine (17th Ed) USA. 2008
- 29) Bayram N, Histoloji. T.C. Anadolu Üniversitesi yayınları no: 894, 1995:20-6
- 30) Kierszenbaum AL. Histology and Cell Biology (2nd Ed) Mosby Elsevier, 2007
- 31) Ross MH, Pawlina W. Histology. A Text and Atlas (5th Ed). Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- 32) Pieper-Bigelow C, Strocchi A, Levitt MD. Where does serum amylase come from and where does it go? Gastroenterol Clin North Am 1990; 19(4): 793-810
- 33) Koda YKL. Familial hyperamylasemia. Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo 2002;57(2):77-82
- 34) Clink D, Weaver D, Bouwman D et al. Clinical application of organ specific isoamylases. Am Surg 1982; 48(8): 422-5.
- 35) Textbook of Primary Care Medicine (3rd ed). Mosby. 2001
- 36) Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute Clinical Practice and Economics committee; AGA Institute governing Board. AGA Institute technical review on pancreatitis. Gastroenterology 2007;132(5):2022-44
- 37) Hyperamilazemia. Mathew A, 2007
<http://www.emedicine.medscape.com/article/186389-overview>
- 38) Elman R, Arneson N, Graham EA. Value of blood amylase estimation in the diagnosis of pancreatic disease; clinical study. Arch surg 1929; 19: 943-6

- 39) Gumaste V.V. Diagnostic tests for acute pancreatitis. *Gastroenterologist* 1994; 2: 119-121
- 40) Ventrucchi M, Gullo L, Daniele C et al. Clinical significance of serum pancreatic isoamylase, lipase and immunoreactive trypsin in pancreatic disease: a comparative study. *Digestion* 1983; 28: 71-4
- 41) Malfertheiner P, Kemmer TP: Clinical picture and diagnosis of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 97-9
- 42) Clavien PA, Burgan S, Moosa AR: Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989; 76: 1234-8
- 43) Stefanini P, Ermini M, Carboni M. Diagnosis and management of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1965; 110: 866-9
- 44) Warsaw AL, Bellini CA, Lesser PB. Inhibition of serum and urine amylase activity in pancreatitis with hyperlipemia. *Ann Surg* 1975; 182: 72-6
- 45) Çalangu S, Güler K. Acil Dahiliye. Nobel.İstanbul.1995
- 46) Mayer KL, Ho Hs, Frey CF. The Pancreas. In: Cameron JL, editor. *Current Surgical Therapy* (6th ed). Mosby Inc ;1998 pp. 487-543.
- 47) Clavien PA, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1988; 76: 1234-43
- 48) Karne S, Gorelick FS. Etiopatogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin N Am* 1999; 79: 699-709
- 49) Karne S, Gorelick FS. Etiopatogenesis of acute pancreatitis. A lethal disease of increasing incidence. *Gut* 1985; 26: 724-6
- 50) Gaisano HY, Gorelick FS. New insights into the mechanisms of pancreatitis *Gastroenterology*. 2009 Jun;136(7):2040-4.
- 51) Nielsen JE, Borchert TV. Protein engineering of bacterial alpha-amylases. *Biochim Biophys Acta* 2000 Dec 29;1543(2):253-74
- 52) Bertoldo C, Antranikian G. Starch-hydrolyzing enzymes from thermophilic archaea and bacteria. *Curr Opin Chem Biol*. 2002;2:151-160
- 53) D'Egidio A, Schein M. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implication. *Br J Surg* 1992;78: 981-4

- 54) Bradley EL. A clinical based classification system for acute pancreatitis: Summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. Arch Surg 1993; 128: 586-90.
- 55) Kaya S. Tükürük Bezi Hastalıkları. Güneş Tıp Kitabevi. Ankara. 1997
- 56) Arrieta AJ, McCaffrey TV. Inflammatory Disorders of the Salivary Glands. Otolaryngology Head and Neck Surgery. Fourth Edition. Ed: Cummings. C.W. Mosby. Philadelphia. 2005; 2: 1323–38.
- 57) Creutzfeld W, Lankisch PG; Acute pancreatitis: etiology and pathogenesis. Bockus Gastroenterology, EJ Berk, Philadelphia, W.B. Saunders, 1985 pp.3971-92
- 58) Howard JM; Pancreatitis; Multiple diseases with multiple causes and varying natural histories. A progress report based on a clinical review. Surgical diseases of the pancreas, Leo & Febiger. Washington. 1987. pp .171-228
- 59) Acosta JL, Ledesma CL; Gallstone migration as a cause for acute pancreatitis. N Engl J Med 1974;290; 484-7
- 60) Reber HA, Famer RC, Maslin SC; Effects of bile on the permeability of the pancreatic duct of macromolecules. Gastroenterology 82; 1156, 1082
- 61) Minakami H, Sato I, Gunj Y et al. Idiopathic hyperamylasemia. Hepatogastroenterology. 1998;45(22):1148-9
- 62) Ball WP, Baggenstoss AH, Barger JA, Pancreatic lesions associated with ulcerative colitis. Arch Pathol 1950;50:347-58
- 63) Legge OA, Hoffmann HN, Carlson HC. Pancreatitis as a complication of regional enteritis of the duodenum. Gastroenterology 1971;61:834-7.
- 64) Benjamin DR, Kenny MA. Clinical value of amylase isoenzyme determinations. A C J P 1974;62:752
- 65) Tsianos EV. Subclinical inflammatory process of exocrine glands in autoimmune disease (A study of alpha-amylase). Professorial Thesis, Ioannina 1984

- 66) Tromm A, Holtmann B, Kuntz HO, Schwegler L, May B. Hyperamylasemia, hyperlipasemia and acute pancreatitis in chronic inflammatory bowel diseases. *Leber Magen Darm* 1991; 21:15-6.
- 67) Okumura Y, Tamba J, Shintani Y et al. Macrolipasemia in Crohn's disease. *Pancreas* 1998; 16:205-10.
- 68) Haseda Y, Mori K, Sato T et al. (A suggestive case of Crohn disease with macroamylasemia. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1979; 76:1857-63
- 69) Levitt MD, Ellis C. A rapid and simple assay to determine if macroamylase is the cause of hyperamylasemia. *Gastroenterology* 1982; 83:378-82
- 70) Pitkanen T, Ponka A, Pettersson T, Kosunen TU. Campylobacter enteritis in 188 hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 1983;143:215-19.
- 71) Zuckerman MJ, Watts MT, Bhatt BD, et al. Intestinal permeability to [51cr]EDTA in infectious diarrhea. *Dig Dis Sci.* 1993;38:1651-7
- 72) Ma TY. Intestinal epithelial barrier dysfunction in Crohn's disease. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1997;214:318-27.
- 73) Gnadinger MP, Eigenmann F, Bekier A, et al. Pseudopancreatitis in enteroinvasive salmonellosis. *Schweiz Med Wochenschr.* 1993;123:1482-6.
- 74) Yadav D, Nair S, Norkus EP et al. Nonspecific hyperamylasemia and hyperamylasemia in diabetic ketoacidosis; incidence and correlation with biochemical abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3123-8
- 75) Boyd T. F. , Byrne J.J. Serum Amylase Levels in Experimental Intestinal Obstruction: Observation of the Amylase Activity of Abdominal Fluid in Dogs with Complete Small Bowel Obstruction. *Surgery*, 1959 :45 :742-50
- 76) Boyd T. F. Traad E. M. Byrne J. J. Serum Amylase Activity in Depancreatized Dogs. *Clin. Res.* 1960;8:199-206
- 77) Hiatt N. Observations of the Blood Amylase Level in the Dog with Experimentally Produced Simple and Strangulated Obstruction of the Small Intestine. *Ann Surg.* 1959; 149(1): 77–86
- 78) Warshaw AL. The kidney and changes in amylase clearance. *Gastroenterol* 1976;71:702-4.

- 79) Solling K, Mogensen CE, Vittinghus E, Brock A. The renal handling of amylase in normal man. *Nephron* 1979;23:282-6.
- 80) Montalto G, Carroccio A, Sparacino V, et al. Pancreatic enzymes in chronic renal failure and transplant patients. *Int J Pancreatol* 1992;3:211-7.
- 81) Vaziri ND, Chang D, Malekpour A, Radaht S. Pancreatic enzymes in patients with end-stage renal disease maintained on hemodialysis. *Am J Gastroenterol* 1987;4:410-2
- 82) Royse VL, Jensen DM, Corwin HL. Pancreatic enzymes in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1987;147(3):537-9
- 83) Collen MJ, Ansher AF, Chapmen AB, Mackow RC, Lewis JH. Serum amylase in patients with renal insufficiency and renal failure. *Am J Gastroenterol* 1990; 10: 1377-8
- 84) Lin XZ, Chen TW, Wang SS, et al. Pancreatic enzymes in uremic patients with or without dialysis. *Clin Biochem* 1988;21: 189-92.
- 85) Vaziri ND, Dure-Smith B, Miller R, Mirahmadi M. Pancreatic pathology in chronic dialysis patients. An autopsy study in 78 cases. *Nephron* 1987;46:347-9.
- 86) Magnusson M, Magnusson K-E, Sundqvist T, Denneberg T. Impaired intestinal barrier function measured by differently sized polyethylene glycols in patients with chronic renal failure. *Gut* 1991;32:754-9.
- 87) Gnadinger MP, Eigenmann F, Bekier A, Galeazzi KL. Pseudopancreatitis in enteroinvasive Salmonellosis. *Schweiz Med Wochenschr.* 1993;31;123(30):1482-6.
- 88) Coruane R, Wolfman N, Karstaedt N, et al. Pancreatitis: an important cause of abdominal symptoms in patients on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1986; 7(2): 135-40.
- 89) Rutsky E, Robards M, Van Dyke J, et al. Acute pancreatitis in patients with end-stage renal disease without transplantation. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1741-5.

- 90) Singh S, Wadhwa N. Peritonitis, pancreatitis and infected pseudocyst in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient. *Am J Kidney Dis* 1987; 9(1): 84-6.
- 91) Bargmen JM, Oreopoulos DG. Complications other than peritonitis or those related to the catheter and late uremic organ dysfunction in patients receiving peritoneal dialysis. In: Nolph KD (ed), *Peritoneal Dialysis*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht/Boston/London, 1990, pp: 289-318.
- 92) Ballon HC, Niloff PH. Elevation of serum amylase with post-gastrectomy jejunal obstruction and perforation. *Can Med Assoc J*. 1959;80(5):339-42
- 93) Abruzzo JL, Homa M, Houck JC, Coffey RJ. Significance of the Serum Amylase Determination. *Ann. Surg.* 1958;147(6):921-30
- 94) Adams JT, Libertino JA, Schwartz SI. Significance of an elevated serum amylase. *Surgery*. 1968;63(6):877-84
- 95) Banks PA. Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 1971;61(3):382-97
- 96) Rogers FA. Serum amylase in peptic gastroduodenal perforation. A study to determine the significance of abnormally high levels. *Calif Med*. 1960;93:6-10.
- 97) Warshaw AL, Lesser PB. Amylase clearance in differentiating acute pancreatitis from peptic ulcer with hyperamylasemia *Ann Surg*. 1975 March; 181(3): 314-6.
- 98) Ballon HC, Niloff PF. Elevation of Serum Amylase with Post-Gastrectomy Jejunal Obstruction and Perforation. *Can Med Assoc J*. 1959; 80(5): 339-42.
- 99) Green CL. Identification of alpha-amylase as a secretion of the human fallopian tube and "tubelike" epithelium of mullerian and mesonephric duct origin. *Am J Obstet Gynecol* 1957;73:402- 8
- 100) Chow AW, Soll BA, Targan SR, Guze LB. Hyperamylasemia associated with gonococcal salpingitis and perihepatitis. *Obstet Gynecol* 1976;48(Suppl 1):29-30

- 101) Norwood SH, Torma MJ, Fontenelle LJ. Hyperamylasemia due to poorly differentiated adenosquamous carcinoma of the ovary. *Arch Surg* 1981;116:225–6
- 102) Srivastava R, Fraser C, Gentleman D, Jamieson LA, Murphy MJ. Hyperamylasaemia: not the usual suspects. *BMJ* 2005;331:890-1.
- 103) Berk JE, Fridhandler L. Hyperamylasemia: interpretation and newer approaches to evaluation. *Adv Intern Med* 1980;26:235– 64.
- 104) Zakowski JJ, Gregory MR, Bruns DE. Amylase from human serous ovarian tumors: purification and characterization. *Clin Chem* 1984;30:62– 8
- 105) 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*. 2008 Nov 6. [Epub ahead of print]
- 106) Bagley JS, Tyler MPH, Cooper GG. Hyperamylasaemia in ruptured aortic aneurysm: incidence and prognostic implications. *Br J Surg* 1994;81:31-2
- 107) Boddie DE, Couper GW, Watson H, Cooper GG. Isoenzyme analysis of hyperamylasaemia associated with ruptured abdominal aortic aneurysms. *J R Coll Surg Edinb* 1998;43:306-7.
- 108) Morrissey R, Berk JE, Fridhandler L, Pelor D. The nature and significance of hyperamylasaemia following operation. *Ann Surg* 1974;180: 67—71.
- 109) Castleman B, McNeely BU. Case records of Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1967;277:703-9.
- 110) Gruber HP, Fasol R, Schlosser V. Necrotising pancreatitis due to ruptured abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:521-3.
- 111) Hans SS. Pancreatitis and duodenal obstruction after aortic surgery. *Am Surg* 1989;55:177-9.
- 112) Sakorafus GH, Tsiotos GG. Intraabdominal complications after cardiac surgery. *Eur J Surg* 1999;165:820-27.

- 113) Krasna MJ, Flancbaum L, Trooskin SZ, et al. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Surgery* 1988;104:773-80.
- 114) Yılmaz AT, Arslan M, Demirkılıç U, et al. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:763-7
- 115) Sarıtaş A, Uzun A, Çağlı K ve ark. Koroner arter bypass cerrahisi sonrası gastrointestinal sistem komplikasyonları. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2001;9:205-9
- 116) Andreoli E, Carpenter C. *Cecil Essentials of Medicine*. Türkçe 3.Baskı.Yüce. İstanbul 1995
- 117) 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
- 118) Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS: Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2795–800
- 119) Warshaw AL, O'Hara PJ: Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. *Ann Surg* 1978; 188:197–201
- 120) Van Gossum A. Macroamylasemia: a biochemical or clinical problem? *Dig Dis*. 1989;7:19–27.
- 121) Wilding P, Cooke WT, Nicholsonl GI: Globulin-bound amylase. *Ann Intern Med* 1964;60:1053-9
- 122) Berk JE, Kizu H, Wilding P, et al: Macroamylasemia: A newly recognized cause for elevated serum amylase activity. *N Eng.J Med* 1967;277:941-6
- 123) Catassi C, Guerrieri A, Natalini G, et al. Macroamylasaemia and selective IgA deficiency. *Arch Dis Child*. 1986;61:704–6.
- 124) Weiss MJ, Edmondson HA, Wertman M. Elevated serum amylase associated with bronchogenic carcinoma; report of case. *Am J Clin Pathol* 1951;21: 1057-61

- 125) Hayashi Y, Fukayama M, Koike M, et al. Amylase in human lungs and the female genital tract. Histochemical and immunohistochemical localization. *Histochemistry* 1986;85: 491-6
- 126) Yang P, Allen MS, Aubry MC, et al. Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. *Chest* 2005;128: 452-62
- 127) Lenler-Peterson P. Alpha-amylase in resectable lung cancer(review). *Eur Resp J* 1994;7: 941-5
- 128) Yoshida Y, Mori M, Sonoda T. Ultrastructural, immunohistochemical and biochemical studies on amylase and ACTH producing lung cancer. *Virchows Arch* 1985;408: 163-72
- 129) Yamazaki S, Ebisawa S, Yasuo M, et al. Small-cell lung carcinoma produces salivary-type amylase: a case report with review. *Intern Med.* 2007;46(12):883-7
- 130) Benedetti G, Rastelli F, Damiani S, et al. Challenging problems in malignancy: case 1. Presentation of small-cell lung cancer with marked hyperamylasemia. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3826-8
- 131) McCune WS. ERCP at thirty years: an interview with Dr. William S. McCune. *Gastrointest Endosc.*1998; 48: 643-4
- 132) Oría A, Cimmino D, Ocampo C, Silva W, Kohan G, Zandalazini H, Szelagowski C, Chiappetta L. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2007 Jan;245(1):10-7
- 133) Farrell J, Carr-Locke D, Garrido T, Ruymann F, Shields S, Saltzman J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography after pancreaticoduodenectomy for benign and malignant disease: indications and technical outcomes. *Endoscopy.* 2006;38(12):1246-9.

- 134) Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 909-18
- 135) Sherman S, Lehman GA. ERCP- and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *Pancreas* 1991; 6: 350-67
- 136) Brust R, Thomson AB, Wensel RH, Sherbaniuk RW, Costopoulos L. Pancreatic injury following ERCP. Failure of prophylactic benefit of Trasylol. *Gastrointest Endosc* 1977; 24: 77-9
- 137) Borislow D. The etiology of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 189-90
- 138) Deschamps JP, Allemand H, Janin Magnificat R, Camelot G, Gillet M, Carayon P. Acute pancreatitis following gastrointestinal endoscopy without ampullary cannulation. *Endoscopy* 1982;14: 105-6
- 139) Polack EP, Fainsinger MH, Bonnano SV. A death following complications of roentgenologic nonoperative manipulation of common bile duct calculi. *Radiology* 1977; 123: 585-6
- 140) Saari A, Kivisaari L, Standertskjöld-Nordenstam CG, Brackett K, Schröder T. Experimental pancreatography: a comparison of three contrast media. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 53-8
- 141) Bockman DE, Schiller WR, Anderson MC. Route of retrograde flow in the exocrine pancreas during ductal hypertension. *Arch Surg* 1971; 103: 321-9
- 142) Sherlock S, Dooley J. Imaging of the biliary tract: Interventional Radiology and Endoscopy. In *Disease of the Liver and Biliary System*. Chapter 29. 9 th ed. Blackwell. Oxford 1995; 532-47
- 143) Ott DJ, Young GB, Mitchell RG, et al. Therapeutic ERCP: Spectrum of procedures in 60 consecutive patients. *Abdom Imaging* 1993; 19: 30-3.

- 144) Skude G, Wehlin L, Maruyama T, Ariyama J . Hyperamylasaemia after duodenoscopy and retrograde cholangiopancreatography. Gut 1976 Feb;17(2):127-32.
- 145) Waldron RL. Reflux pancreatography. An evaluation of contrast agents for studying the pancreas. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1968 Nov;104(3):632-40
- 146) Gottlieb K, Sherman S. ERCP and endoscopic biliary sphincterotomy-induced pancreatitis. Gastrointest Endosc Clin N Am 1998; 8:87-114.
- 147) Testoni PA. Why the incidence of post-ERCP pancreatitis varies considerably? Factors affecting the diagnosis and the incidence of this complication. JOP. 2002 Nov;3(6):195-201.
- 148) Justice AD, Dibenedetto R J, Stanford E. Significance of elevated pancreatic enzymes in intracranial bleeding. South Med J.1994; 87:889-93
- 149) Larson GM, Sullivan MA, D'Dorisio T. Surgical sympathectomy increases pancreatic polypeptide response to food. Surgery 1985; 98:236-42
- 150) Pezzilli R, Billi P, Barakat B, et al. Serum pancreatic enzymes in patients with coma due to head injury or acute stroke. Int J Clin Lab Res. 1997;27(4):244-6.
- 151) Ede RJ, Moore KP, Marshall WJ, Williams R: Frequency of pancreatitis in fulminant hepatic failure using isoenzyme markers. Gut 1988;29:778-81,
- 152) Eugene C, Cadrane l JF, Bergue A, Anciaux L: Acute pancreatitis associated with non-A-non-B hepatitis. Report a case. J Clin Gastroenterol 1990;12:195-7
- 153) Shimoda T, Shikata T, Karasawa T, et al. Light microscopic localization of hepatitis B virus antigens in the human pancreas. Possibility of multiplication of hepatitis B virus in human pancreas. Gastroenterology 1981;81:998 -1005
- 154) Hoefs JC, Renner IG, Ashcavai M, Redeker AG: Hepatitis B surface antigen in pancreatic biliary secretions. Gastroenterology 1980;79:191-4

- 155) Pezzilli R, Andreone P, Morselli-Labate AM, et al. Serum pancreatic enzyme concentrations in chronic viral liver diseases. *Dig Dis Sci*. 1999;44(2):350-5
- 156) Simsek H, Arici M, Oksuzoglu G. Elevated serum amylase levels in chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 1996;110:A:1327
- 157) Ventrucci M, Pezzilli R, Festi D: Clinical significance of chronic hyperamylasemia. *Dig Dis Sci* 1991;36:1517-22
- 158) Fridhandler L, Berk JE, Ueda M . Isolation and Measurement of Pancreatic Amylase in Human Serum and Urine. *Clin. Chemistry*, 1972;18:1493-7
- 159) Richard Morrissey, J. Edward Berk, Louis Fridhandler, and Daniel Pelot. The Nature and Significance of Hyperamylasemia Following Operation. *Ann Surg*. 1974 July; 180(1): 67–71.
- 160) Travers B: Rupture of the pancreas. *Lancet* 1827; 12:384
- 161) Newton A. A case of successful end-to-end suture of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1929;48:808-10
- 162) Whipple AO: Observations on radical surgery for lesions of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1946; 82:623-31
- 163) Glancy KE. Review of pancreatic trauma. *West J Med*. 1989 Jul;151(1):45-51.
- 164) Gullo L. Chronic nonpathological hyperamylasemia of pancreatic origin. *Gastroenterology* 1996;110:1905–8.
- 165) Gullo L. Familial pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas*.2000;20:158-60
- 166) Gullo L, Mantovani V, Manca M, et al. Mutations of the CFTR gene in idiopathic pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas*. 2005;31:350-2.
- 167) Gullo L, Laghi L, Migliori M, et al. SPINK1 and PRSS1 mutations in benign pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas*. 2008;37(1):31-5.
- 168) Strayer L. *Biochemistry, (Second Edition)*. W.H. Freeman and Company, New York, 1981

- 169) Caspary WF. Physiology and pathophysiology of intestinal absorption. *Am J Clin Nutr* 1992;55(1 Suppl):299–308
- 170) Seigner C, Prodanov E, Marchis-Mouren G. The determination of subsite binding energies of porcine pancreatic alpha amylase by comparing hydrolytic activity towards substrates. *Biochim Biophys Acta* 1987;913:200-9
- 171) Whitcomb DC, Lowe ME. Human pancreatic digestive enzymes. *Dig Dis Sci.* 2007;52(1):1-17.
- 172) Ladas SD, Giorgiotis K, Raptis SA. Complex carbohydrate malabsorption in exocrine pancreatic insufficiency. *Gut* 1993;34:984–7
- 173) Layer P, Zinsmeister AR, DiMagno EP. Effects of decreasing intraluminal amylase activity on starch digestion and postprandial gastrointestinal function in humans. *Gastroenterology* 1986;91:41–8
- 174) Frulloni L, Patrizi F, Bernardoni L et al. Pancreatic hyperenzymemia: clinical significance and diagnostic approach *JOP.* 2005 Nov 10;6(6):536-51. Review.
- 175) Vissers RJ, Abu-Laban RB, McHugh DF. Amylase and lipase in the emergency department evaluation of acute pancreatitis. *J Emerg Med* 1999; 17: 1027-37.
- 176) Lang E, Afilalo M, Dankoff J, Colacone A, Tselios C, Guttman A. The prognostic significance of moderate hyperamylasemia in the evaluation of the emergency department patient. *J Emerg Med* 1995; 13:107-12.
- 177) Frulloni L, Patrizi F, Bernardoni L, Cavallini G. Pancreatic Hyperenzymemia: Clinical Significance and Diagnostic Approach. *J Pancreas* 2005; 6(6):536-51.
- 178) Terada T, Kitamura Y, Ashida K et al. Expression of pancreatic digestive enzymes in normal and pathologic epithelial cells of the human gastrointestinal system. *Virchows Arch.* 1997 Sep;431(3):195-203
- 179) Kuan WS, Mahadevan M. Emergency unscheduled returns: can we do better? *Singapore Med J.* 2009 Nov;50(11):1068-71

- 180) Powers E, Guertler A. Abdominal pain in the ED: stability and change over 20 years. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 301-3
- 181) Emmett R, Howard J, Jordan G, Witt R. A Study of Serum Amylase Concentration in Patients with Acute Cholecystitis. *Ann Surg.* 1956; 143(4): 517-9
- 182) Elman R, Arneson N, Graham EA. Value of blood amylase estimation in the diagnosis of pancreatic disease; clinical study. *Arch surg* 1929; 19: 943-6
- 183) Gumaste V.V. Diagnostic tests for acute pancreatitis. *Gastroenterologist* 1994 Jun;2(2):119-30.
- 184) Ventrucchi M, Gullo L; Daniele C, Priori P, Labo G. Clinical significance of serum pancreatic isoamylase, lipase and immunoreactive trypsin in pancreatic disease: a comparative study. *Digestion* 1983; 28: 71-4
- 185) Malfertheiner P, Kemmer TP: Clinical picture and diagnosis of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 97-9
- 186) Clavien PA, Burgan S, Moosa AR: Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989; 76: 1234-8
- 187) Nordestgaard AG, Wilson SE, Williams RA. Correlation of serum amylase levels with pancreatic pathology and pancreatitis etiology. *Pancreas.* 1988;3(2):159-61.
- 188) Terada T, Nakanuma Y. An immunohistochemical survey of amylase isoenzymes in cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 1993;117:160-2.
- 189) Mercer DW, Talamo TS. Multiple markers of malignancy in sera of patients with colorectal carcinoma: preliminary clinical studies. *Clin Chem.* 1985 Nov;31(11):1824-8.
- 190) Clink DW, Bouwman DL, Weaver DW. Foregut mucosal defects: an etiology of hyperamylasemia. *J Surg Res.* 1983;34(6):576-80.

- 191) Yanagitani N, Kaira K, Sunaga N, et al. Serum amylase is a sensitive tumor marker for amylase-producing small cell lung cancer? *Int J Clin Oncol.* 2007;12(3):231-3.
- 192) Mayer AD, McMahon MJ. Biochemical identification of patients with gallstones associated with acute pancreatitis on the day of admission to hospital. *Ann Surg.* 1985;201(1):68-75.
- 193) Paloyan D, Simonowicz D. Diagnostic considerations in acute alcoholic and gallstone pancreatitis. *Am J Surg* 1976; 32: 329-31
- 194) McMahon M, Pickford IR. Biochemical Prediction of gallstone early in an acute pancreatitis. *Lancet* 1979; 2: 541-3
- 195) Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1863-6
- 196) Shomron Ben-Horin, Zvi Farfel, Meir Muallem, Gastroenteritis-Associated Hyperamylasemia, Prevalence and Clinical Significance *Arch Intern Med.* 2002;162:689-92.
- 197) Kim YS, Lee BS, Kim SH, Seong JK, Jeong HY, Lee HY. Is there correlation between pancreatic enzyme and radiological severity in acute pancreatitis? *World J Gastroenterol.* 2008 Apr 21;14(15):2401-5
- 198) Güner A. Sıçanlarda deneysel ERCP modelinde pankreatik kanülasyonu, pankreatik kanal içi basınç artışı ve uygulanan kontrast maddenin pankreatit oluşumu üzerine etkileri. (Uzmanlık tezi) İstanbul 2008
- 199) Forsmark CE. Pankreatitis and its complications. Humana Press. New Jersey 2005
- 200) Kalaycı G. Genel Cerrahi (Cilt 2). Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 2002