

Serum pankreatik elastaz-1, acil servislerde akut pankreatit tanısı için güvenilir bir yöntem olabilir mi?

Can serum pancreatic elastase-1 be safe method for acute pancreatitis in emergency department?

Burçak KAYHAN¹, Başak KAYHAN², Ersan ÖZASLAN¹, Diğdem ÖZER³

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Departmanı¹, İmmünoloji Departmanı², Ankara

Ankara Güven Hastanesi, İç Hastalıkları Departmanı³, Ankara

Giriş ve amaç: Acil servise karın ağrısı ile başvuran hastaların bir kısmında, rutin radyolojik ve laboratuvar testleri ile akut pankreatit teşhis edilememektedir. Bu çalışmada, akut pankreatit tanısında serum elastazın duyarlılığı araştırılmıştır. **Gereç ve yöntem:** Acil servise karın ağrısı ile başvuran, tanı almadan önce karın ağrısı kendiliğinden iyileşen, aynı zamanda radyolojik ve laboratuvar bulguları normal olan 80 hastanın serum elastaz düzeyine bakılmıştır. **Bulgular:** Laboratuvar sonuçları ve USG bulguları normal olan 2 olguda, elastaz düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu olgular daha sonra pankreatit bulguları göstermiş ve hastaneye yatırılmıştır. **Sonuç:** Serum pankreatik elastaz, acil serviste akut pankreatit tanısında diğer laboratuvar testlerinden daha özgül ve duyarlı olabilir.

Anahtar sözcükler: Karın ağrısı, akut pankreatit, serum pankreatik elastaz

Background/aim: Some patients admitted to the Emergency Department (ED) for abdominal pain secondary to acute pancreatitis cannot be diagnosed with routine radiologic and laboratory tests. We investigated the sensitivity of serum elastase in diagnosing acute pancreatitis. **Materials and methods:** We investigated serum elastase levels in 80 patients that were admitted to the ED with abdominal pain that resolved spontaneously before a diagnosis could be made and who also had normal radiological and laboratory findings. **Results:** Two cases had elevated elastase levels with normal USG and laboratory results. These cases later showed signs of pancreatitis and were hospitalized. **Conclusion:** Serum pancreatic elastase can be more sensitive and specific than the other laboratory tests for acute pancreatitis in the ED.

Key words: Abdominal pain, acute pancreatitis, serum pancreatic elastase

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit sık görülen abdominal hastalıklardan biridir. Bugüne kadar akut pankreatit tanısı için altın standart yöntemler belirlenememiş olup özellikle acil servislerde tanıda zorluklar yaşanmaktadır. Buradan yola çıkarak akut pankreatit tanısında daha özgül testlere gereksinim olduğu belirlenmiştir. Eğer akut pankreatitin tanısında gecikme olursa yetersiz tedavi, sonrasında ciddi komplikasyonlar ve artan maliyet gibi sorunlar ile karşılaşma riski artacaktır (1).

Elastaz, akut pankreatitin seyri sırasında ortaya çıkan proteolitik bir enzimdir. Bu enzim spesifik elastolitik aktivitesi ile damar duvarının yıkımı ve buna bağlı vasküler komplikasyonlardan sorumludur. Pankreatitli olgularda radyoimmünoassay yöntemi ile serum elastaz düzeyinin arttığı gösterilmiştir (2). Akut pankreatitin diğer akut

karın nedenlerinden ayırımında serum elastaz tayininin rolü ise araştırılmaktadır. Bu çalışmanın amacı; acil servise başvuran hastalarda klinik ve laboratuvar bulgulara dayanarak açıklanamayan karın ağrısı etiyolojilerinde serum pankreatik elastaz ile akut pankreatit varlığını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya acil servise karın ağrısı ile başvuran toplam 80 hasta prospektif olarak dahil edilmiş ve serum pankreatik elastaz düzeyleri test edilmiştir. Çalışmada ortalama yaşları 42 (18-56) olan 32 kadın ve 48 erkek bulunmaktadır.

Grup 1'de kontrol grubu olarak akut pankreatit tanılı 8 hastanın; Grup 2'de ise acil serviste akut karın tanısı alan 80 hastanın değerleri analiz edilmiştir.

Çalışmaya katılma kriterleri:

1- Hafif veya orta şiddette karın ağrısı dışında semptom veya muayene bulgusu olmayan hastalar

2- Geçirilmiş akut pankreatit, kronik pankreatit veya pankreatite neden olabilecek sistemik bir hastalığı bulunmayanlar

3- Pankreatit gelişmesinden sorumlu olabilecek herhangi risk faktörü taşımayanlar (ilaç, alkol, travma öyküsü vb.)

4- Herhangi bir analjezik kullanımı olmaksızın 24 saatlik gözlem süresince ağrısı yatışan veya tamamen kaybolanlar

Hastaların venöz kan örnekleri alınarak serumları -80°C 'de saklandı. Ölçümde serum pankreatik elastaz-1 kitinin (Sche-Bo Tech, Almanya) içeriğine uygun olarak ELISA tekniği kullanıldı. Serum pankreatik elastaz konsantrasyonları ELISA okuyucusunun bilgisayar programı tarafından standart konsantrasyona göre hesaplandı (Pasteur Diagnostics LP-400, Fransa). Normal pankreatik elastaz değerinin 2 ng/ml veya altında olduğu kabul edildi.

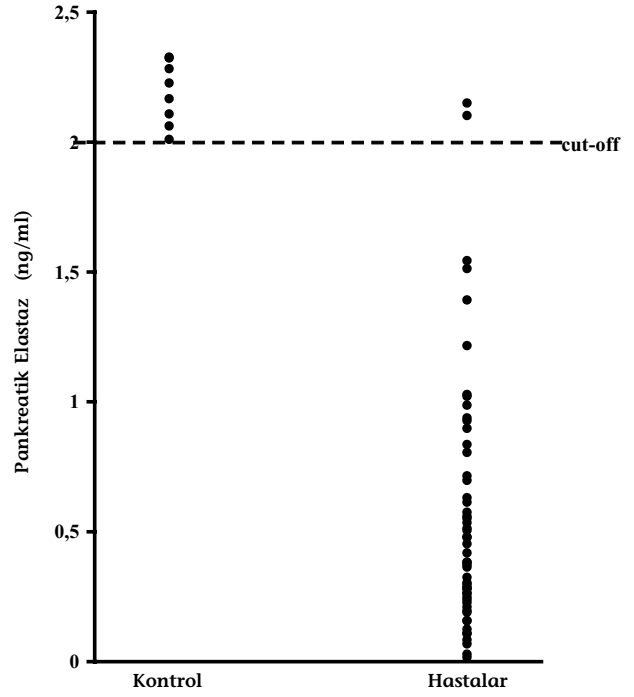
BULGULAR

Grup 1'de hastaların %100'ü artmış pankreatik elastaz düzeyine sahipti. Grup 2'de ise hastaların %1,25'i artmış pankreatik elastaz düzeyine sahipti. Bu grupta yalnız 2 hastada akut pankreatit saptanabildi. Bu iki hastanın serum pankreatik elastaz sonuçları pozitif.

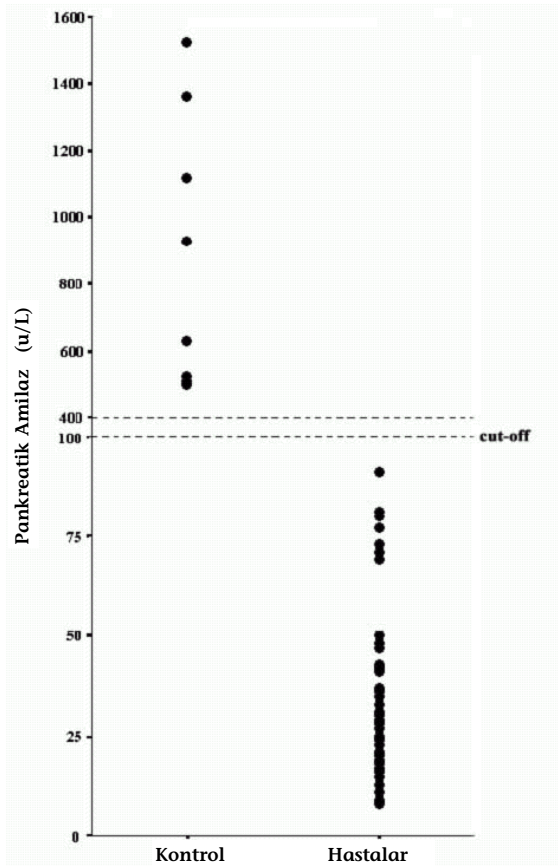
Grup 2'de serum pankreatik elastaz düzeyleri pozitif olanların sonuçları 2,102 ng/ml ve 2,113 ng/ml idi. Bu hastaların semptomları pankreatit ile uyumlu ve pankreatit tedavisi aldılar. Bu olguların acil servise başvuru anındaki serum amilaz değerleri ise 35 ve 50 ünite/L bulundu (normal sınırlar: 0-100 ünite/L). Aynı zamanda ultrasonografilerinde pankreas normal boyutta ve görünümdeydi. Hastaların taburcu edildiği dönemde pankreatik elastaz-1 sonuçları normal sınırlarda saptandı (0,297 ve 0,373 ng/ml). Sonuçlar Şekil 1'de gösterilmiştir. Şekil 2'de ise hastaların serum amilaz değerleri arasındaki farklılıklar gösterilmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme

Artmış pankreatik elastaz-1 düzeyi, pankreatit için yüksek özgüllük, duyarlılık ile yüksek pozitif ve negatif prediktivite özelliği göstermektedir



Şekil 1. Bu şekilde tüm hastaların serum pankreatik elastaz-1 düzeyleri gösterilmiştir



Şekil 2. Bu şekilde tüm hastaların serum pankreatik amilaz düzeyleri gösterilmiştir

(sırasıyla %100, %80, %100, %97). Enzimin tanısal doğruluğu ise %97 olarak hesaplanmıştır.

TARTIŞMA

Serum amilaz ve lipaz düzeyleri pankreas hastalıklarında özellikle de akut pankreatit tanısında en çok kullanılan biyokimyasal göstergelerdir. Acil servislere amilaz ve lipaz testlerinin klinik yararı konusu literatürde tartışmalıdır (3-7).

Akut karın tanısı konan tüm hastalarda serum ve idrar amilaz testi rutin olarak yapılmaktadır. Ancak hiperamilazemi ve hiperamilazürinin yorumu bazı zorluklar taşımaktadır. Çünkü bu durum akut kolesistit, koledokolitiazis, kolanjit, intestinal obstruksiyon, intestinal perforasyon, mezenterik vasküler oklüzyon, Fallop tüplerinin hastalıkları, kabakulak, pankreatik karsinoma, akciğer, meme, prostat kanserleri, makroamilazemi, böbrek yetmezliği, şiddetli yanık, hiperlipidemi ve diabetik ketoasidoz gibi akut pankreatit dışı durumlarda da görülebilir (8-17). Pankreatik izoamilaz, pankreatitin bu adı geçen durumlardan ayırıcı tanısında faydalanılabilir. Diğer yandan bir başka çalışmaya göre, izoamilaz fraksiyonu akut karınla gelen hastalarda akut pankreatitin belirlenmesinde ayırıcı tanıda kullanılmamalıdır (18).

Temel klinik sorun; amilaz değerinin akut pankreatit tanısının doğrulanmasında veya reddedilmesinde yerinin halen tam olarak belirlenememesidir. Bugüne kadar amilazın akut pankreatit tanısında değerini gösteren pekçok çalışmada evrensel altın standartların yetersizliği nedeniyle eksikler bulunmaktadır (19). Akut pankreatit tanısında serum amilazın sensitivitesini tahmin etmek oldukça güçtür, çünkü hastalığın prevalansı kesin değildir ve hasta popülasyonları arasında değişmektedir (20, 21). Serum amilaz düzeyi akut pankreatitli olguların %19-32'sinde hastaneye başvuru sırasında normal bulunmuştur (22-24). Bir çalışmada acil servise karın ağrısı ile başvuran 1000 hastadan %39'unda amilaz yüksek bulunmuş fakat yalnızca %3,9'unda pankreatit tanısı konmuştur (25).

Lipaz, akut pankreatit başlangıcından 4-8 saat sonra artmakta, 24 saatte en yüksek düzeye erişmekte ve 8-14 gün içinde azalmaktadır (26). Lipazın akut pankreatiti değerlendirmede spesivitesi %60-99 olup, amilaz ile karşılaştırıldığında (%33-89) daha üstündür (27-30).

Bir başka iyi bilinen laboratuvar göstergesi ise tripsinojen-2'dir. Pankreatitte inflamatuvar olaylar pankreatik enzimlerin dolaşıma geçmesine neden olur bu da tripsinojen düzeyinin hem serumda hemde idrarda yüksek bulunmasına neden olur (31, 32). Diğer taraftan artmış tripsinojen düzeyi hepatobilier ve pankreatik malignitelere, kolon kanserinde ve kronik pankreatitte de artar (33).

Günümüzde, akut pankreatitin belirlenmesinde ve aynı zamanda hastalığın şiddetinin saptanmasında kontrastlı bilgisayarlı tomografinin (BT) en uygun non-invazive yöntem olduğu kabul görmektedir (34, 35). Fakat tomografi yüksek maliyeti ve sınırlı erişebilirliği nedeniyle pankreatit şüphesinde her zaman kullanılamayabilir (1). Yanısıra ultrasonografik görüntülemenin pankreatit için sensitivitesi %67 iken pankreasın tomografik görüntüleri, pankreatitli olguların %30'unda normal olabilir (36, 37). Maalesef, inflame pankreas dokusunun laparotomi ile doğrudan görülmesi, pankreatit için altın standart kabul edilsede bu pratikte mümkün değildir (38).

Serum elastaz-1 pankreasın asiner hücrelerinden sentezlenen bir proteaz olup diğer pankreatik enzimlerle birlikte pankreatik kanaldan duodenuma salgılanmaktadır. Bu enzim başlangıçta azimojen yapıdadır. Matür elastaz enziminin moleküler ağırlığı 28 kDa olup proteinleri büyük oranda da C-terminali alanine, valine, löisine parçalamaktadır. Bu enzim kesin olarak pankreas spesifik bir enzim olup non-invaziv pankreas fonksiyon testleri ile ölçülebilir. Sindirim enzimlerini yerine koyma tedavisinden etkilenmez, duyarlılığı ve özgüllüğü de %90'dan fazladır (39). Katsanos ve arkadaşları serum elastazın spesivitesinin amilazdan yüksek olduğunu bulmuştur (%87,5'a karşı %25) (40). Fakat testin spesivitesindeki eksiklik pankreas kanserli olguların üçte ikisinde ve daha az oranda da kronik pankreatitli olgularda pozitif bulunmasındandır (2). Başka çalışmalar ise elastazın akut pankreatitte diagnostik değerinin düşük olduğu ve ek katkı sağlamadığı yönündedir (41).

Pek çok yazara göre serum elastaz-1'in ölçümü yüksek sensitivite ve spesivite ile akut pankreatit tanısını mümkün kılmaktadır. Çünkü bu enzim amilaz ve lipaza göre uzamış yarıömrü sayesinde hastalığın başlangıcından günler geçmiş olsa bile tanıya yardımcıdır. Bununla birlikte pankreatik elastaz-1 yalnızca böbrek fonksiyon bozukluğunda sıradışı olarak artabilir (42-44).

Çalışmamızda serum elastaz düzeyi yüksek bulunan her iki olguda da amilaz düzeyleri ve ultrasonografik görüntüleri normal bulunmuştur. Literatüre göre pankreatik elastazın ELISA yöntemi kullanılarak ölçümünde sensitivitesi %96, spesivitesi %97'dir (45). Buna dayanarak bizim düşüncemiz testin pahalı olmadığı ve acil servislerde kolaylıkla rutinde kullanılabilirdir.

Başka bir deyişle, pankreatit kesin tanısında bir altın standardın bulunmayışı, halen klinik ve

klasik laboratuvar bulgularının birarada kullanılmasını zorunlu kılmaktadır.

Sonuç olarak çalışmada elde ettiğimiz sensitivite ve spesivite değerleri literatür ile uyumlu değildir. Ancak bu durum çalışmaya katılan hasta sayısının azlığından kaynaklanabilir.

Böylelikle serum pankreatik elastaz-1 acil servislerde çabuk ve güvenilir bir yöntem olarak akut pankreatit tanısında amilaz ve lipaza alternatif bir yol olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Kylanpaa-Back M.L, Kempainen E, Puolakkainen P ve ark. Reliable screening for acute pancreatitis with rapid urine trypsinogen – 2 test strip. *Br J Surg* 2000; 87: 49-52.
2. Clavien P.A, Burgan S, Mooassa A.R. Serum enzymes and the other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989; 76: 1234-43.
3. Vissers R.J, Abu-Laban R.B, McHugh D.F. Amylase and lipase in the emergency department evaluation of acute pancreatitis. *J Em Med* 1999; 17 : 1027-37.
4. Lott J.A. The value of clinical laboratory studies in acute pancreatitis. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 325-6.
5. Apple F.S, Preese L.M. Dose increased lipase activity in serum imply damage to the pancreas? *Clin Chem* 1992; 38: 602-3.
6. Wong E.C.C, Butch A.W, Rosenblum J.L, et al. The clinical chemistry laboratory and acute pancreatitis. *Clin Chem* 1993; 39: 234-43.
7. Lott J, Speicher J, Nemesanszky E. Is serum amylase an absolute test in the diagnosis of acute pancreatitis? *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 314-5.
8. Skude G. On human amylase isoenzymes. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 1-37.
9. Clink D, Weaver D, Bowman D, et al. Clinical application of organ specific isoamylases. *Am Surg* 1982; 48: 422-5.
10. Ammann R.W, Berk JE, Fridhandler LS, et al. Hyperamylasemia with carcinoma of the lung. *Ann Intern Med* 1973; 78: 521-5.
11. Skude G, Mardh P.A, Westrom L. Amylase of the genital tract I. Isoamylases of genital tract tissue homogenates and peritoneal fluid . *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 652-6.
12. Sudo K, Kanno T. Properties of the amylase produced in carcinoma of the lung. *Clin Chem Acta* 1976; 73: 1-12.
13. Westrom L, Skude G, Mardh P.A. Amylases of the genital tract II. Peritoneal fluid isoamylase in acute salpingitis. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 657-60.
14. Belafiore F, Vecchio L.L, Napoli E. Serum enzymes in diabetes mellitus. *Clin Chem* 1973; 19: 447-52.
15. Berk J.E, Shimamura J, Fridhandler L. Tumor – associated hyperamylasemia. *Am J Gastroenterol* 1977; 68: 572-7.
16. Fung W.P, Murray R.N, Masarei J.R.L, ve ark. P3 amylase isoenzyme with cholelithiasis . *Am J Gastroenterol* 1981; 76: 52-5.
17. Young M. Acute diseases of the pancreas and biliary tract . *Emerg Med Clin North Am* 1989; 7: 555-73.
18. Pace B.W, Bank S, Wise L, et al. Amylase isoenzymes in the acute abdomen: an adjunct in those patients with elevated total amylase. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 898-901.
19. Pieper –Bigelow C , Strocchi A, Levitt M. Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 793-810.
20. Steinburg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1198-210.
21. Lankisch P, Schirren C, Kunze E. Undetected acute fatal pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked? *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 322-6.
22. Clavien PA, Robert J, Meyer P, et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. *Ann Surg* 1989; 210: 614-20.
23. Spechler S, Dalton JW, Robbins AH, et al. Prevalance of normal serum amylase levels in patients with acute alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 865-9.
24. Clavien PA, Robert J, Meyer P, et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. *Ann Surg* 1989; 210: 614-20.
25. Powers E, Guertler A.. Abdominal pain in the ED: stability and change over 20 years. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 301-303.
26. Tietz N, Shuey D. Lipase in serum – the elusive enzyme: an overview. *Clin Chem* 1993; 39: 746-56.
27. Steinburg W.S, Goldstein S.S, Davis N, et al. Diagnostic assays in acute pancreatitis. A study of sensitivity and specificity. *Ann Intern Med* 1985; 102: 576-80.
28. Tietz N, Huang W, Rauh D, et al. Laboratory tests in the differential diagnosis of hyperamylasemia. *Clin Chem* 1986; 32: 301-7.
29. Lott J.A , Patel S.T, Sawhney A.K, et al. Assays of serum lipase: analytical and clinical considerations. *Clin Chem* 1986; 32: 1290-302.
30. Kollars J, Ellis C, Levitt M. Comparison of serum amylase , pancreatic isoamylase, and lipase in patients with hyperamylasemia. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 289-93.
31. Hedstrom J, Sainio V, Kempainen E, et al. Serum complex of trypsin 2 and alpha 1 antitrypsin as diagnostic and prognostic marker of acute pancreatitis: clinical study in consecutive patients . *BMJ* 1996; 313: 333-7.
32. Hedstrom J, Korvuo A, Kenkimaki P, et al. Urinary trypsinogen-2 test strip for acute pancreatitis. *Lancet* 1995; 347: 729-31.
33. Hedstrom J, Haglund C, Haapiainen R, et al. Serum trypsinogen-2 and trypsin-2-alpha(1)-antitrypsin complex in malignant and benign digestive tract diseases. Preferential elevation in patients with cholangiocarcinomas. *Int J Cancer* 1996; 66: 326-31.
34. Kivisaari L, Somer K, Standertskjöld – Nordenstam C.G et al. Early detection of acute fulminant pancreatitis by contrast enhanced computed tomography. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 39-41.
35. London N.J, Neoptolemos J.P, Lavelle J, et al. Contrast – enhanced abdominal computed tomography scanning and prediction of severity of acute pancreatitis: a prospective study. *Br J Surg* 1989; 76: 268-72.
36. Kay A, Imrie C, O'Neill J, Duncan J. Is an early ultrasound scan of value in acute pancreatitis ? *Br J Surg* 1982; 69: 369-72.

37. Balthazar E. CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 19-37.
38. Agarwal N, Pitchumoni C.S, Sivaprasad A.V. Evaluating tests for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 356-66.
39. Malfertheiner P, Buchler M, Stanescu, A ve ark. Serum elastase 1 in inflammatory pancreatic and gastrointestinal diseases and in renal insufficiency. A comparison with other pancreatic enzymes. *Int J Pancreatol* 1987; 2: 159-70.
40. Katsanos KH, Tzambouras N, Baltayiannis G, ve ark. The true value of serum elastase-1 in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) *Eur J Intern Med.* 2002 Aug; 13(5): 329-35
41. Wereszczynska-Siemiakowska U, Jedynek M, Mroczko B, ve ark. Diagnostic value of pancreatic elastase-1 in human acute pancreatitis. *Arch ImmunolTher Exp (Warsz).* 2003; 51(3): 195-200.
42. Buchler M, Malfertheiner P, Uhl W, ve ark. Diagnostic and prognostic value of serum elastase 1 in acute pancreatitis. *Klin Wochenschr* 1986; 64: 1186-91.
43. Scholmerich J, Heinisch A, Leser H.G. Diagnostic approach to acute pancreatitis: diagnosis, assesment of etiology and prognosis. *Hepato-Gastroenterology* 1993; 40: 531-7.
44. Seno T, Harada H, Ochi K, ve ark. Serum levels of six pancreatic enzymes as related to the degree of renal dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(11): 2002-5.
45. Elastase 1 serum test ELISA. Information and product monograph. ScheBo Tech, Bahnhofstresse 6, D-35435 Wettenberg, Germany.
46. Hoffman J.R, Jaber A.J, Schriger D.L. Serum amylase determination in the emergency department evaluation of abdominal pain. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13(4): 401-6.