

# Makroenzimler ve makroamilazemi

Dr. Ersan ÖZASLAN<sup>1</sup>, Dr. Bülent SIVRI<sup>2</sup>

Hacettepe Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD<sup>1</sup>, Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>2</sup>, Ankara



Dr. Ersan ÖZASLAN



Dr. Bülent SIVRI

**E**nzymler, katalizör işlevi yaparak metabolik reaksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynayan protein yapısında maddelerdir. Dokularda ve vücut sıvalarında çok sayıda enzim bulunmaktadır. Pratikte çeşitli laboratuvar yöntemleri ile ölçülebilen "normal plazma enzim düzeyleri", enzimlerin doğal metabolik süreçte, hücrelerin zedelenmesi veya ölümü ile hücre içinden plazmaya çıkan kısımdır. Hastalığa bağlı doku veya organ hasarı oluşturgunda enzimin plazma düzeyide artmaktadır. Plazma enzim düzeyinin ölçümü, organa özgü tanışal bilgi sağlamak için değil, genellikle hastalık tanısını desteklemek (örneğin, miyokard infarktüsü) veya hastalığın klinik seyrinin izlenimi için (örneğin, infeksiyöz

hepatit) yapılmaktadır. Izoenzimler, bir enzimin farklı molekül yapısında olan, ancak aynı dokuda değişik oranlarda bulunan veya diğer dokulardan köken alan formlarıdır. Genellikle esas enzimden farklı biyolojik ve kimyasal özelliklerini vardır. Izoenzimlerin laboratuvar ölçüm yöntemleri kompleks olduğu için, nadiren klinik bulguların ve diğer testlerin artmış enzim düzeylerinin dokusal kaynağını açıklamakta yetersiz kaldığı durumlarda kullanılır (1).

*Makroenzimler, normalde plazmada bulunan enzimlerin veya izoenzimlerin yüksek molekül ağırlıklı formlarıdır (2). Laboratuvar ölçümü yapılan çok sayıda enzimin makroenzim formu*

# Makroenzimler aynı enzimin polimerizasyonu veya diğer serum bileşenleri ile bağlanması sonucunda oluşurlar

**Tablo 1. İmmünglobüline Bağlı Makroenzimler**

Enzim	İmmünglobülin
Asit Fosfataz	IgG
Alanin Aminotransferaz (ALT)	IgG
Alkalen Fosfataz (ALP)	IgG
Amilaz	IgA
Aspartat Aminotransferaz (AST)	IgG
Kreatin Kinaz (CK)	IgG
Gamma Glutamil Transferaz (GGT)	IgG
Laktat Dehidrogenaz (LDH)	IgA, G
Lipaz	IgG, A

tanımlanmıştır (3). Genellikle enzim ve buna karşı olmuş otoantikorun kompleks oluşturmasyyla, daha az oranda ise oligomerik kompleksler, lipoprotein veya glikoproteinlere bağlı kompleksler ve dekstran ya da polisakkarit gibi plazma genişletici ajanlarla kompleks yapmış durumda bulunurlar. Kompleks genellikle IgG ve IgA, nadiren de IgM ile oluşmaktadır. İlk kez 1964'de tanımlanan makroenzimlerin günlük практикте en yaygın olanları, *makro-amilaz*, *makro-kreatin kinaz* (*makro-CK*), *makro-laktat dehidrogenaz* (*makro-LDH*), *makro-alkalen fosfataz* (*makro-ALP*), *makro-gamma glutamil transferaz* (*makro-GGT*) ve *makro-aspartat aminotransferaz* (*makro-AST*)'dır (4, 5). Makro-alanin amino transferaz (*makro-ALT*) ise son derece nadir görülmektedir.

**S**onuçta makroenzim saptanırsa, bu hastaya söylenmeli ve tıbbi kayıtlara geçirilmeli, böylece gelecekte yapılabilecek gereksiz tetkiklerin önüne geçilmelidir.

Makroenzimler, rutin laboratuvar tetkikleri kullanıldığından total serum enzim düzeyinin yanlışlıkla normalden yüksek ölçülmesine neden olurlar. Artmış olan total serum enzim düzeyinin, makroenzim nedeniyle olduğunun bilinmemesi, klinisyeni tanıya yönelik gereksiz, pahalı, zaman alıcı ve çoğu zamanda invazif tetkikler yapmaya zorlar. Bu hataya düşmemek için özellikle şu durumlarda artmış total serum enzim düzeyinin, makroenzim nedeniyle olduğu akla gelmelidir:

1. Semptom olmaması,
2. Semptomlarla serum enzim düzeyi arasında ilişki olmaması,
3. İzole ve süreklilik gösteren enzim artışı.

Bu yazında makroenzimlerin biyokimyasal özellikleri, klinik önemi ve laboratuvar tanısı literatur ışığında gözden geçirilecektir.

## İMÜNGLOBÜLINE BAĞLI MAKROENZİMLER

### 1-Biyokimyasal Özellikleri

İmmünglobüline bağlı makroenzimler Tablo-1'de gösterilmiştir (6, 7, 8). Bazı proteinlerin immünglobulinlere özgül olmayarak bağlandığı bilinmektedir. Ancak yapılan çalışmalarla makroenzimi oluşturan immünglobulin-enzim kompleksindeki bağlanmanın özgül olduğu gösterilmiştir. Makroenzimlerin biyokimyası ile ilgili diğer önemli bir nokta, genellikle tek tip ağır veya hafif zincire bağlanmalarıdır. Amilaz ve LDH sıklıkla IgA'ya bağlanırken, geri kalan çoğunluk *gama ağır zinciri* ile kompleks yapmaktadır. IgM nadiren saptanırken, IgE ve D ile ilgili vaka bildirilmemiştir. Ayrıca bazı makroenzimlerin aynı hafif zincire bağlanma özellikleri, serum enzimlerine karşı oluşan immün yanıtın monoklonal olduğunu düşündürmektedir. Fakat iki hafif zinciri ve çok sayıda ağır zinciri içeren makroenzim olguları bilinmektedir ve bu yüzden en azından bazı vakalarda oluşan immün yanıt poliklonaldır (8, 9).

## Makroenzim saptanan hastalarda enzimin total serum düzeyi normal, artmış veya azalmış olabilir.

Immünoglobüline bağlı makroenzimlerin bir özelliği de, antikorların enzimlere özgürlük göstermeleri, yani antijen spesifik olmalarıdır. Bazı antikorlar sadece aynı izoenzime bağlanırken, bazıları ise aynı enzimin bütün izoenzim formları ile reaksiyona girebilmektedir. Örneğin, amilaz-immün kompleksi pankreatik ve tükrük bezi amilazlarının ikisini birden içerirken, ALP'ye karşı gelişen antikorlar sadece tek tip ALP izoenzimi ile birleşmektedirler.

Total serum enzim düzeyi artmışsa, neden böbrekten atılım veya retikuloendotelial sistem (RES) aracılığı ile olan atılımin azalmış olmasıdır. Örneğin düşük molekül ağırlıklı bir protein olan amilaz (55.000 Da) böbreklerden kolayca atılırken, makroamilaz (210.000 Da) yüksek molekül ağırlığı nedeniyle renal yoldan çok az oranda atılır ve plazmada birikir. Diğer serum enzimlerinin çoğu amilazdan daha yüksek molekül ağırlığına sahip olduğundan normalde de böbrekten atılımları kısıtlıdır ve esasen RES tarafından temizlenirler. Makroenzim formlarının RES'ce temizlenmesi daha az ve yavaş olduğu için serum düzeyleri artmış bulunur.

Enzimlere karşı antikor oluşumunun mekanizması tam olarak anlaşılmamakla birlikte, iki teori öne sürülmektedir (2, 6):

1. *Antijen Uyarımı Teorisi*; Buna göre vücuttaki antijenik madde şu durumların herhangi biri sağlandığında immunojenik hale gelip otoantikor yapımını uyarmakta ve sonuçta makroenzimi oluşturan enzim-immün kompleksi meydana gelmektedir.

a. Vücuttaki antijenin daha önce çevreden alınan yabancı antijene karşı olmuş antikorla bağlanması: Buna örnek olarak, ağızdan alınan hayvansal ürünlerdeki amilaza (yabancı antijen) karşı oluşan antikorların, insan amilazı ile çapraz reaksiyon vermesi gösterilmektedir. Buradaki Ig tipinin IgA yani gastrointestinal sistemi gibi mukozal yüzeylerden antijenlere karşı oluşan antikor tipinde olması bu görüşe destek

olarak gösterilmektedir.

b. Vücuttaki antijenin doku zedelenmesi sonrası immunojenik özellik kazanması: Miyokard infarktüsü sonrası zedelenmiş dokulardan açığa çıkan CK ve LDH'nın, salınan hidrolitik enzimlerin etkisiyle immunojenik özellik kazanması ve bunlara karşı otoantikor oluşumu.

c. Vücutta bazı dokularda sekestre olmuş antijenlere karşı otoantikor oluşumu: Santral sinir sistemi hasarı olan bebeklerde beyinde sekestre olmuş CK-BB'nin salınmasıyla buna karşı otoantikor oluşumu.

2. *Immün Toleransın Bozulması Teorisi*; Makroenzim saptanan bazı vakalarda otoimmün hastalıkların olması (SLE, ankilozan spondilit, kriyoglobülinemi, AIDS, inflamatuar barsak hastlığı, çölyak hastlığı gibi) ve immunitenin bozulduğuna işaret eden yardımcı T hücresi/ baskılacak T hücresi oranının artışı, immünoglobülin düzeyinin artışı, pozitif ANA testleri gibi bulguların varlığı bu teoriyi desteklemektedir. Fakat vakaların çoğunda jeneralize bir immün hastlığının klinik ve laboratuvar bulgusu mevcut değildir (10).

Özet olarak, enzim-immün kompleksi oluşumunda öne sürülen teoriler patogenezi açıklamaktan çok, görüş bildirmek şeklindedir. Otoimmunitenin alanındaki gelişmelerin bu konuya da açıklık getirmesi beklenmektedir.

### 2. Klinik Önemi

Otoantikorların, immün kompleks birikimi, antijen fonksiyonunu bozma ve antijene sahip hücrelere direkt sitotoksik etki ile immün kökenli hastalıklara (SLE gibi) neden oldukları bilinmektedir. Makroenzimlerde enzim-immün kompleksi olduklarından, hastalığa neden olup olmadıkları sorusu akla gelmektedir. Bu konu tam açıklığa kavuşmuş olmamakla birlikte:

a. Makroenzim saptanan vakaların çoğu herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı kişilerdir. Örneğin literatürde bildirilen 15 civarındaki immunglobüline bağlı makro-AST'lı hastanın büyük çoğunluğunda yıllarca süren



*Özet olarak, günümüzdeki verilerin ışığında, bir hastada makroenzim varlığı benign bir fenomen olarak kabul edilmeli, herhangi bir hastalık için kesin bir risk göstergesi olmadığı ve bu durumun tedavi gerektirmediği bilinmelidir.*

**Tablo 2. İmmünglobüline Bağlı Olmayan Makroenzimler**

Enzim	Mekanizma
Amilaz	Substrat ile kompleks
Tripsin si	Proteaz-inhibitör-kompleksi
Mitokondriyal CK	Polimerizasyon
ALP	Lipid agregatı
GGT	Lipid agregatı
Lösin Aminopeptidaz	Lipid agregatı
5'-Nükleotidaz	Lipid agregatı

enzim artışı izlenmiş, fakat herhangi bir hastalık gözlemlenmemiştir (2, 11, 12, 13).

b. Makroenzim saptanan bazı olgularda, eşlik eden otoimmün, kardiyovasküler, endokrinolojik, renal, hematolojik, infeksiyöz, gastrointestinal, malign, romatolojik ve pulmoner hastalıklar bildirilmiştir (2). Örnek olarak makro-AST'nin eşlik ettiği primer biliyer siroz ve ülseratif kolit vakaları yayınlanmıştır (14, 15).

c. Makro-CK ile malignansı arasında bir ilişki olduğu (meme, akciğer, prostat kanserleri ve özellikle kolorektal kanserler arasında), buna karşılık makro-LDH ile otoimmün hastalıklar arasında zayıf bir ilişki olduğu bildirilmiştir.

Fakat özellikle monoklonal immün yanımı olan vakalar, otoimmün hastalık gelişimi için risk grubunda olabileceğiinden, erken tanı için takip edilmelidir (2, 16).

İmmünglobüline bağlı makroenzimlerin hastalık patogenezindeki rolü kesin olmamakla birlikte, serum enzim sonuçlarının değerlendirilmesinde sıklıkla yolaçtıkları karışıklık nedeniyle klinik önemleri büyiktür. Literatürde, yanlışlıkla pankreatit tanısı alıp laparotomi yapılmış makroamilaz vakaları, yanlışlıkla akut infarktüs tanısı almış makro-CK vakaları, AST artışı nedeniyle çok sayıda karaciğer biyopsisi yapılmış bir makro-AST vakası mevcuttur. En

sık laboratuvar hatasına neden olan makro-CK'dır. CK izoenzimlerinin (CK-BB, CK-MB, CK-MM) immüninhibisyon, immünpresipitasyon, iyon-exchange kromotografi, protein elektroforezi ve immünassay yöntemleriyle ölçülmü, makro-CK varlığında yanlış verebilmektedir. Örnek olarak, CK-MB ölçümünde tarama testi olarak kullanılan immüninhibisyon testi verilebilir. Bu testte enzimin M altgrubu antikorla inhibe edilip, kalan B altgrubu saptanarak, CK-MB ölçümü yapılır. Normalde CK-BB plazmada ihmali edilir düzeyde olduğu için immüninhibisyon testiyle CK-MB ölçümü doğru sonuç verir. Fakat hastanın serumunda makro-CK tip1 (=otoantikor+CK-BB kompleksi) varsa, bu kompleksler testte' kullanılan anti-M antikorla inhibe olmaz ve CK-MB düzeyi artmış gibi ölçüme yansır. Immüninhibisyon testiyle yalancı yüksek CK-MB ölçümü % 2-6 oranında bildirilmektedir. Yine immünassay testleriyle CK-MB ölçümlerinde ise yalancı düşük düzeyler rapor edilmiştir. Yukarıda sözügeen testlerin yerine CK-MB ölçümünde, makro-CK'nın sonucu etkilemediği "elektroforez+immünolojik testin birlikte" kullanımı veya "monoklonal anti-MB ve anti-BB'nin kullanıldığı ikinci-jenerasyon CK immünassay" testleri önerilmektedir (2, 17, 18).

## İMÜNGLOBÜLINE BAĞLI OLMAYAN MAKROENZİMLER

### 1. Biyokimyasal Özellikleri

İmmünglobüline bağlı olmayan makroenzimler Tablo.2'de gösterilmiştir. Amilazın immünglobüline bağlı olmayan makroenzim formu, volüm replasmanı amacıyla kullanılan karbonhidratlı sıvılarla (dekstran veya polisakkarit içeren volüm genişleticiler) kompleks yapması sonucunda oluşur. Bu tür makroamilazemi çok nadir olarak rapor edilmiştir. Makro-CK tip 2 mitokondriyal CK'nın polimeridir ( $>300.000$  Da) ve yatan hastalarda % 3.7 oranında saptanmaktadır. Mitokondriyal CK yapısal olarak CK'nın M ve B altkışından farklıdır ve ayrı bir gen aracılığıyla kodlanır. Bu

enzim en fazla karaciğerde bulunur. Karaciğer hastalarının serumunda makro-CK tip 2 düzeyi, artmış hepatosit hücre döngüsü ve ölümüne bağlı olarak yüksek bulunmaktadır. Makro-CK tip 2 ayrıca ağır sistemik hastalıklarda da (metastatik kanserler gibi) artmaktadır. Ancak genellikle normal veya hafif artmış total CK düzeyiyle birliktedir. ALP, GGT, LAP ve 5'-nukleotidazın makroenzim formları, biyokimyasal olarak benzerlik gösterirler ve "partikülat enzimler" veya "koinozimler" olarak tanımlanırlar. Laboratuvarda poliakrilamid jel elektroforezi yöntemiyle saptanabilen bu makroenzimler, amfifilik karakterde olup, hepatobiliyer sistem hücrelerinin plazma membranlarında bulunurlar. Serum düzeyleri genellikle karaciğer hastalığında artar, fakat sağlıklı bireylerde de yüksek bulunabilir. Bu gruptan en sık rastlanan ALP ve GGT'dir. Elektroforezde GGT 3 ayrı band halinde [yüksek ( $>1.000.000$ ), orta (250-500.000), düşük (120.000) molekül ağırlıklı], ALP ise 2 ayrı band halinde [yüksek (1.000.000) ve düşük (220.000) molekül ağırlıklı] saptanır (2, 6).

Partikülat enzimlerin oluşmasına ait iki görüş önə sürülmektedir. İlki, safra akımının engellendiği durumlarda, safranın deterjan etkisiyle plazma membranına bağlı enzimleri eritmeyeyle oluşturularını öngörmekte; ikinci ise safra akımının engellendiği durumlarda, hepatobiliyer sistem hücrelerinin plazma membranlarının zedelenmesi sonucunda membran parçacıklarının dolaşımı katılmasıyla makroenzimlerin oluştuğunu öne sürmektedir.

## 2. Klinik Önemi

Makro-CK tip 2 hariç (makro-CK tip 1 gibi infarktüs tanısında yanlış pozitifliğe yol açabilir), bu gruptaki diğer enzimler, immünglobüline bağlı makroenzimlerden farklı olarak, laboratuvar testlerinde karışıklığa çok nadiren yol açarlar. Klinik olarak bazı hastalıkların laboratuvar tanısında duyarlı belirleyiciler oldukları öne sürülmektedir. Makro-CK tip 2 ağır karaciğer hastalıklarında ve yaygın malignansilerde yüksek bulunmuş ve ayrıca kolon adenokarsinomunda CEA'dan daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Hepatobiliyer sistem kökenli makroenzimlerin ise malignansilerde karaciğer tutulumunu belirlemek üzere tümör belirleyicisi olarak duyarlı olduğu gösterilmiş olup, ayrıca orta molekül ağırlıklı GGT makroenzi-

minin kolestazın intrahepatik veya ekstrahepatik olduğunu ayırdetmede çok duyarlı olduğu saptanmıştır (3).

## MAKROENZİMLERİN LABORATUAR TANISI

Makroenzimden şüphelenilen hastada ilk yapılması gereken öykü ve rutin laboratuvar testlerinin dikkatle gözden geçirilmesidir.

- a. Makroenzimli hastalarda enzim düzeyinin artışı genellikle süreklilik gösterir ve çoğu daha önce bu nedenle tetkik edilmiştir.
- b. Hastaların çoğunun 60 yaşından büyük olması, semptom olmaması veya varolan semptomlarla ve diğer laboratuvar testleri ile artmış olan makroenzim arasında uyumsuzluk olması klinisyen için önemli ipuçları olmalıdır. Örneğin, makroamilazlı hastalar karakteristik olarak, uzun süredir bilinen serum amilazında 1 ile 4 katı artış, buna karşılık pankreatit semptomlarının veya lipaz artışının olmaması ile tanınırlar.
- c. Pankreas, karaciğer ve kalp gibi çok sayıda enzim belirleyicisi olan organların patolojisinde, makroenzim formu artmış enzim hariç, diğer enzimler genellikle normal düzeylerde bulunur.
- d. Enzimdeki artışın derecesi ve süresi, özellikle makro-CK olmak üzere, makroenzimleri belirlemeye önemlidir. Örnek olarak, makro-CK tip1 ve tip2 içeren serumlarda immünihibisyon testiyle ölçüm yapıldığında, CK-MB düzeyi total CK'nın % 20'sinden daha yüksek bulunur. Miyokard infarktüsünde ise CK-MB artışı total CK'nın % 20'sinden azdır, bu nedenle % 20'den fazla CK-MB artışı makro-CK varlığını düşündürmelidir. Ayrıca CK-MB'nin plazma yarı ömrü 12 saatten kısa olup, makro-CK'ya göre çok daha erken normal serum düzeylerine düşer.

Klinik ve başlangıç laboratuvar bulguları makroenzim varlığını düşündürdüğünde, öncelikle tarama testleri yapılmalıdır. Bunlardan birisi amilaz/kreatinin klerensi oranının ölçümüdür.

**Makroamilazemi:** Makroamilazemide, amilaz-immün kompleksinin büyük molekül ağırlığı nedeniyle böbreklerden atılması olmayacağı için, amilaz/kreatinin klerens oranı  $<1\%$  olmaktadır. Bu oran normal kişilerde ve tükrük bezi kökenli hiperamilazemide (S tipi) % 1-4, akut

**Tablo 3.** Makroamilazemi ve İlişkili Durumlarda Rutin Laboratuvar Bulguları

	serum		idrar		$C_{amil}/C_{crea}^*$
	amilaz	lipaz	amilaz		
<b>Makroamilazemi</b>					
Tip 1	artar	normal	düşük		çok düşük
Tip 2	artar	normal	düşük veya normal		düşük
Tip 3	normal	normal	normal		düşük veya normal
Akut pankreatit	artar	artar	artar		artar
S tipi hiperamilazemi	artar	normal	düşük veya normal		düşük veya normal

\*amilaz/creatinin klearans oranı:  
(idrar amilazı/serum amilazı) x (serum creatininini/idrar creatininini)

pankreatit'de ise artmış (% 7-15) olarak saptanır. Makroamilazeminin 3 tipi vardır (Tablo 3). Tip 1 (klasik tip); artmış total serum amilazı, artmış makroamilaz/total serum amilazı oranı ve çok düşük amilaz/kreatinin klerens oranı ile karakterizedir. Tip 2'de yine total serum amilazı artmıştır, fakat makroamilaz/total serum amilazı oranı tip 1'e göre daha az arttığı için, amilaz/kreatinin klerens oranı fazla düşmemiştir. Tip 3'de ise total serum amilazı normal, makroamilaz/total serum amilazı oranı düşüktür. Makroamilazemi sağlıklı kişilerde özellikle 60 yaşından sonra daha sık olmak üzere % 1-10 oranında, hiperamilazemi nedenleri arasında ise % 2.5-5.9 oranında bildirilmiştir (19, 20, 21). Dolayısıyla bu benign olayın doğru tanınıp, rutin laboratuvar testleri, amilaz/kreatinin klerens oranı, protein elektroforezi ve gerekirse diğer ileri incelemeler ile ortaya konmalıdır ve böylece hastalara yapılabilecek gereksiz laparotomilerin önüne geçilmelidir (16).

Amilaz/kreatinin klerens oranı makroamilazmılı her hastada pozitif olmayıpabilir, ayrıca diğer enzimlerin (CK, LDH...) amilazdan yüksek molekül ağırlıkları nedeniyle normalde böbrekten atılımları az olduğu için, bu enzimlerin makroformlarını belirlemeye uygun değildir.

Enzime karşı oluşmuş antikorlar, enzimin nor-

mal elektroforez paternini yeni bandlar yaparak, bandların yoğunluğunu etkileyerek veya bandın genişlemesine neden olarak değiştirirler. Protein elektroforezinde bu esaslara dayanarak enzimin değişik formları tanımlanır. Örneğin, CK elektroforezinde makro-CK tip1, MM ve MB izoenzimleri arasında, makro-CK tip 2, MM izoenziminin katoda yakın tarafında ayrı bir band olarak izlenir. İlk aşamada kullanılan diğer testler polietilen glikol ile çöktürme testi, makroenzimlerin çeşitli fiziksel özelliklerini esas alan ısiya dayanıklılık, aktivasyon enerjisi ve amonyum sulfatta çözünürlük testleridir. Bu testlere alternatif olarak, daha basit ve kısa sürede sonuç veren ELISA testinin kullanımı önerilmektedir (22).

Tarama testleri yapıldığında yetersiz veya çelişkili sonuçlar alınırsa, makroenzimin yüksek molekül ağırlık özelliğini veya immünglobülinle fiziksel ilişkisini esas alan, daha kompleks fakat özgül olan testler yapılmalıdır. Bunlar jel filtrasyon testi, immün elektroforez ve immün fiksasyon testleridir (1, 2, 6).

Incelemelerin sonunda makroenzim saptandığında, hastaya bilgi verilmeli ve tıbbi kayıtlara geçirilmelidir. Makroenzim saptanmazsa, enzim artışını açıklamaya yönelik (malignansi gibi) diğer tetkikler ve hastanın izlemi planlanmalıdır.

**İmmünglobüline bağlı ve bağlı olmayan makroenzimleri belirlemeye en sık kullanılan tarama testi protein elektroforezidir (6).**

---

## KAYNAKLAR

1. Walmsley RN, White GH. Plasma enzymes. In: Walmsley RN, White GH, editors. A Guide to Diagnostic Clinical Chemistry. 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford. 1988; pp: 257-285.
2. Galasso PJ, Litin SC, O'Brien JF. The Macroenzymes: A Clinical Review. Mayo Clin Proc 1993; 68: 349-354.
3. Wenham PR, Horn DB, Smith AF. Multiple forms of g-Glutamyltransferase: A clinical study. Clin Chem 1985; 31: 569-573.
4. Laureys M, Sion JP, Slabbynck H, et al. Macromolecular Creatine Kinase Type 1: a serum marker associated with disease. Clin Chem 1991; 37: 430-434.
5. Rosenblum JL, Hortin GL, Smith CH, et al. Macroamylases: Differences in activity against various-sized substrates. Clin Chem 1992; 38: 1454-1458.
6. Remaley AT, Wilding P. Macroenzymes: Biochemical characterization, clinical significance, and laboratory detection. Clin Chem 1989; 35: 2261-2270.
7. Pudek MR, Jacobson BE. Falsey negative laboratory diagnosis for myocardial infarction owing to the concurrent presence of macro CK and macro LDH. Clin Chem 1982; 28: 2434-7.
8. Zaman Z. Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia. Clin Chem 1994; 40: 939-942.
9. Moriyama T, Ashii T, Kikuiri K, et al. Mitochondrial aspartate aminotransferase linked to immunoglobulin G of the kappa-lambda type: report of a case. Clin Chem Acta 1986; 160: 297-305.
10. Whelan Pe. A macro Creatine Kinase isoenzyme in serum of apparently healthy individuals. Clin Chem 1983; 29: 1411-4.
11. Kim HC, Kim JH. Macroaspartasemia as a cause of isolated elevation of aspartate aminotransferase its biochemical and physiological characteristics: Korean J Intern Med 1997; 12: 208-215
12. Foust RT, O'Brien JF, Schiff ER. Isolated aspartate aminotransferase elevation due to macroenzyme formation with liver biopsy correlation. Am J Gastroenterol 1990; 85: 88-90
13. Stasia MJ, Surla A, Renverze JC, et al. Aspartate aminotransferase macroenzyme complex in serum identified and characterized. Clin Chem 1994; 40 (7 Pt 1): 1340-1343
14. Matsuda Y, Amuro Y, Hada T, et al. Aspartate aminotransferase-linked immunoglobulin complexes in serum of a patient with primary biliary cirrhosis. J Gastroenterol 1994; 29: 218-222
15. Tajiri H, Nakano T, Koizawa K, et al. Immunoglobulin-complexed aspartate aminotransferase with a possible association with ulcerative colitis and its activity. J Clin Lab Immunol 1992; 38: 41-49
16. Klonoff DC. Macroamylasemia and other Ig-complexed enzyme disorders. West J Med 1980; 133: 392-407.
17. Mifflin TE, Bruns DE. University of Virginia case conference: macro amylase, macro creatine kinase, and other macroenzymes. Clin Chem 1985; 31: 1743-8.
18. Jacobs E, Anzalone T, Sarkozi L. Immunoprecipitation method for CK-MB analysis re-evaluated: Influence of CK-BB and macro CK on blank activities. Clin Chem 1988; 34: 585-8.
19. Boyle CEL, Fraser CG. Macroamylasemia: How common is it? BMJ 1985; 291: 1389.
20. Foo Y, Konecny P. Hyperamylasemia in asymptomatic HIV patients. Ann Clin Biochem 1997; 34 (Pt 3): 259-262
21. Bonetti G, Serricchio G, Giudici A, et al. Hyperamylasemia due to macroamylasemia in adult gluten enteropathy. Scand J Clin Lab Invest 1997; 57: 271-273
22. Hortin GL, Summerfield AL, Wilhite TR, et al. Detection of autoantibodies to amylase by ELISA: Comparison of detection of macroamylase and free antibody. Clin Chem 1994; 40: 2254-59.