

Alkalem Fosfataz yüksekliğine yaklaşım



Prof.Dr. Ayşe Merve Usta
SBÜ Şişli Hamidiye Etfal SUAM
Çocuk Gastroenteroloji



14. ULUSAL
ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ, HEPATOLOJİ VE
BESLENME KONGRESİ

12-15 MAYIS 2022
LİMAK CYPRUS DELUXE HOTEL K.K.T.C



Alkaleen fosfataz (ALP)

✿ Alkaleen fosfataz (ALP) yaklaşık 100 yıl önce tanımlanmış;

✿ Robison R. The possible significance of hexosephosphoric esters in ossification. Biochem J. 1923;17(2):286-93. PubMed PMID: 16743183

➤ Karaciğerin sinüzoidal membranı,

➤ Bağırsak

➤ Kemik

➤ Plasenta

➤ Beyaz küre

✿ Farklı dokularda fosfat esterlerinin hidrolizini kataliz eden farklı izoenzimleridir



Alkalen fosfataz (ALP)

- ❁ **ALP** optimum alkalen pH'da fazla sayıda organik fosfat ester hidrolizini kataliz eden bir grup enzimdir.
- ❁ **Çinko** önemli bir kofaktördür.
- ❁ ALP vücutta birçok lokasyonlarda bulunur ancak kesin işlevi net bilinmemektedir



ALP-işlevleri

- ❁ İntrahepatik biliyer epitelin sekretuar aktivitesinin 'down regülasyonunda' aktif rolü vardır.
- ❁ Çeşitli dokular tarafından alınması için, inorganik fosfat oluşturmak üzere fosfat esterlerini hidrolize ederler.
- ❁ **İntestinal ALP**, lipopolisakkaridleri detoksifiye eder ve bağırsağın kommensal bakteriyel kolonizasyonunu, sıkı bağlantı bütünlüğünü, bariyer işlevini kolaylaştırır ve
- ❁ **yokluğu** intestinal enflamasyon, disbiyozis, bakteriyel translokasyon ve sistemik enflamasyon ile birlikte.

ALP-İşlevleri

- ❁ İntestinal ALP gen mutasyonlarının kronik enflamatuvar hastalıkların bazılarında katkıda bulunduğu düşünülmektedir.
- ❁ Kemikte enzim kalsifikasyonda rol oynar.
- ❁ Diğer yerlerde transport işlemlerine karışabilir.



ALP Genleri

❁ **Multipl izoenzim formlarında yer alan farklı ALPları en az üç farklı gen** kodlar

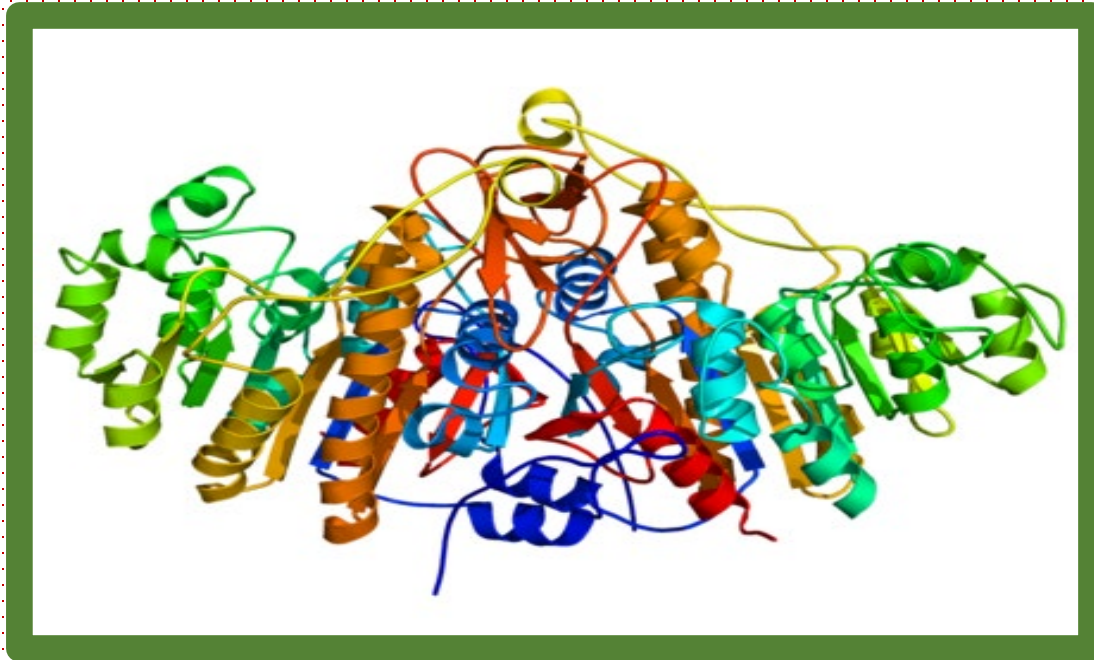
❁ **Klinik önemli ALP izoenzimlerinin çoğu karaciğer, kemik, ilk trimester plasenta ve böbreklerden derive olur ve bir genle kodlanır. Nonspesifik doku ALP** olarak adlandırılır aynı immünolojik özellik ve aminoasit sekansı vardır.

❁ **ALP izoenzimleri** aynı reaksiyonları katalize etmesine rağmen

transplasental modifikasyon sırasında eklenen karbonhidrat ve lipid yan zincirleri ile toplanan farklı fizikokimyasal özellikleri vardır.

ALP Genleri

- ❁ **İkinci bir ALP geni** 3. trimester plasental ve intestinal ALP'yi kodlar
- ❁ **Üçüncü gen** intestinal ALP'nin ikinci bir tipini kodlar.



ALP aktivitesi

❁ Karaciğer (>%80)

❁ Kemik

❁ Ve bazı hastalarda intestinal kanal

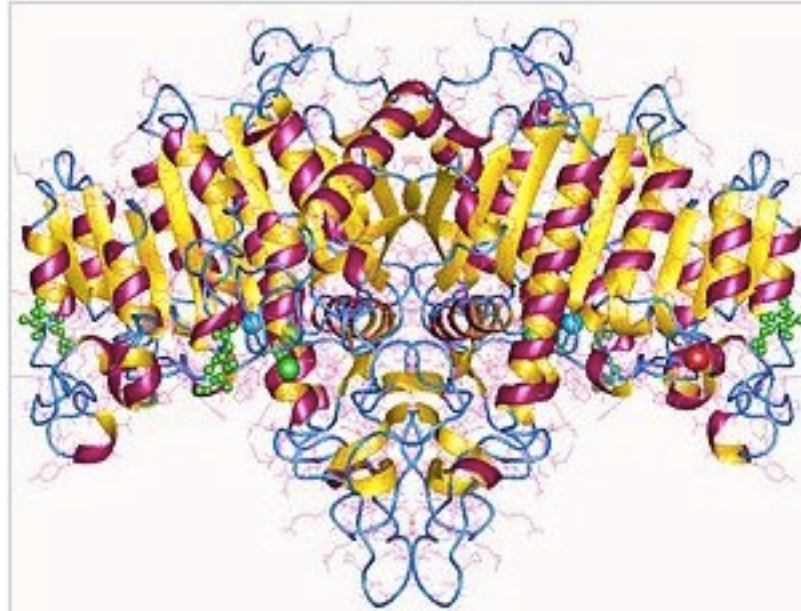
📌 Intestinal katkı (%10-20)
Özellikle 0 ve B kan grubu olanlarda

📌 Yağlı yemek tüketilmesi ile artar, klinik önemi azdır

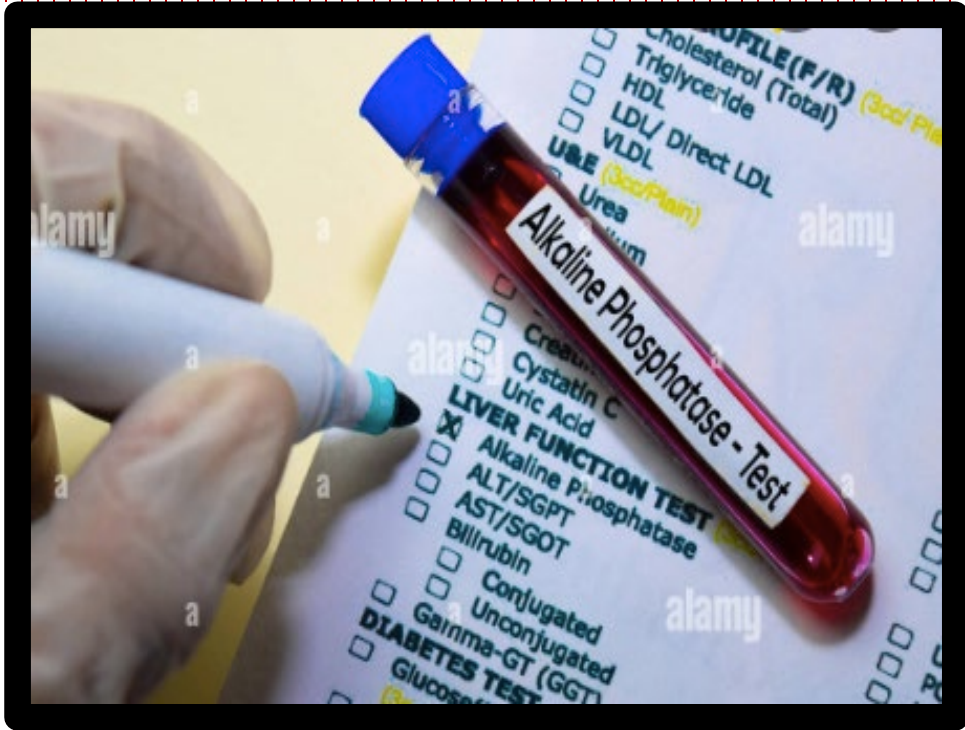


ALP

- ❁ **Dolaşan ALP** diğer serum proteinleri gibi davranır
- ❁ Yarılanma ömrü yedi gün
- ❁ Serumdan temizlenmesi safra yollarının veya karaciğerin işlevsel kapasitesinden bağımsızdır.



Serum ALP artışı



- ❁ Obstruktif bir karaciğer hastalığı veya
- ❁ hamileliğin son trimesterinde plasentadan
- ❁ ve büyüyen çocuklarda kemikten

Hepatobiliyer hastalıklarda artmış serum ALP

Geçmişte iki teori

- Hasarlı karaciğerde hepatik ALP seruma regürjite olur
- Hasarlı kc özellikle obstruktif sarılıksa kemik, bağırsaklar ve karaciğerde yapılan ALP ekskrete etmekte başarısız olur

Hepatobiliyer hastalıklarda artmış serum ALP

✿ Bu tartışma Karaciğer ALP sinin seruma regürjite olması lehine çözülmüştür.

✿ Sadece hepatik ALP, özellikle kolestazi olan karaciğer hastalıkları olan hastaların serumlarında bulunmuştur

✿ *Significance of elevated liver alkaline phosphatase in serum. Brensilver HL, Kaplan MM Gastroenterology. 1975;68(6):1556.*

✿ İnfüze olmuş plasental ALP temizlenme oranları safra kanal obstrüksiyonu olan hastalar ve sağlıklı kontrollerle aynı

✿ *The behavior of infused human placental alkaline phosphatase in human subjects. Clubb JS, Neale FC, Posen S J Lab Clin Med. 1965;66(3):493.*

✿ Farelerde deneysel safra kanal obstrüksiyonunda serum ALP artışı, hepatik ALP'nin seruma sızmasındandır

✿ *Induction of rat liver alkaline phosphatase: the mechanism of the serum elevation in bile duct obstruction. Kaplan MM, Righetti A J Clin Invest. 1970;49(3):508.*

✿ Artmış serum aktivitesi hepatik ALP aktivitesinde çarpıcı artışla paraleldir. ALP'nin biliyer retansiyonu değildir.

Mekanizma

- ❁ **Hepatobiliyer hastalıkta serum ALP artışı** karaciğerde artan de novo sentezin ardından dolaşıma salınmasından kaynaklanır.
- ❁ **Salınamayan safra asitleri** bu durumda ana rol oynar. Enzim sentezini indüklerler ve dolaşıma salınmasına neden olur.
- ❁ ALPnin dolaşıma nasıl ulaştığı kesin değildir.
- ❁ Kolestazlı bazı hastalarda serumda ALP dahil olmak üzere bu zarlara bağlı birçok bazolateral (sinüzoidal) membran enzimi içeren küçük veziküller bulunmuştur.

ALP ölçümü

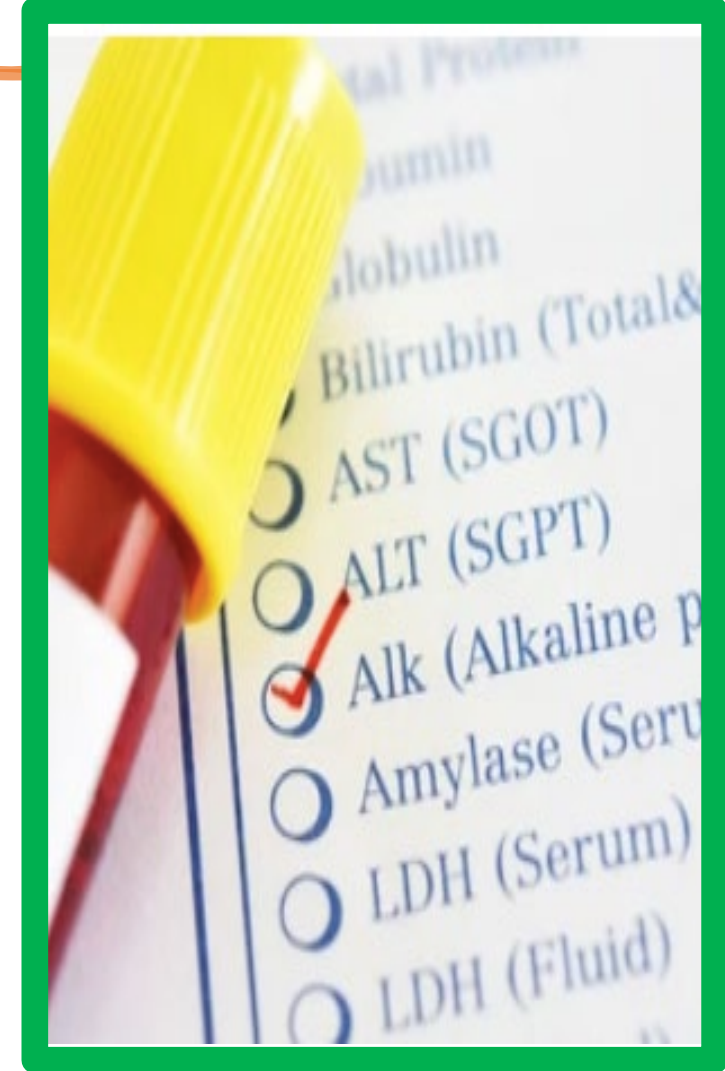
❁ En yaygın kullanılan prosedür, **p-nitrofenol** veya özel durumlarda **p-nitrofenilfosfattan fosfat salınım** ölçümünü içerir.

❁ IU/L

❁ **ALP izoenzimleri**, elektroforez ile ayırdedilebilmesine rağmen kemik ve karaciğer izoenzimleri elektroforezle hafif ayırdedilebilir

❁ Poliakrilamid jel plak kullanarak ayırım en güvenilir ayırımdır

❁ Isının inaktivasyon etkisiyle selüloz asetatatta elektroforez de aynı işi görür.



ALP ölçümü

- ❁ **İkinci bir metot;** özgün dokulardan ALP'nin **ısı veya 2 mol üre ile** inaktivasyona karşı duyarlılıklarında farklılık gösterdiği gözlemine dayanmaktadır.
- ❁ **Plasental ALP** ve belirli kanserlerde bulunan bir izoenzim olan **Regan izoenzimi**, 15 dakika boyunca 56°C'lik bir sıcaklığa maruz kaldıktan sonra tamamen ısıya dayanıklıdır



Klinik önemi

- ✿ Kc hastalıklarında kolestatik durumlarda **serum ALP artar**
- ✿ Ancak her zaman sadece kronik karaciğer hastalıklarında artmaz



Normal ALP değerleri

- ❁ Demografik ve klinik duruma göre normal **serum ALP** değerleri değişiklik gösterir
- ❁ **15-50 yaş arası** ortalama ALP aktivitesi kadınlara göre **erkeklerde yüksektir**
- ❁ 60 yaş üzeri eşitlenir veya kadınlarda erkekleri geçer

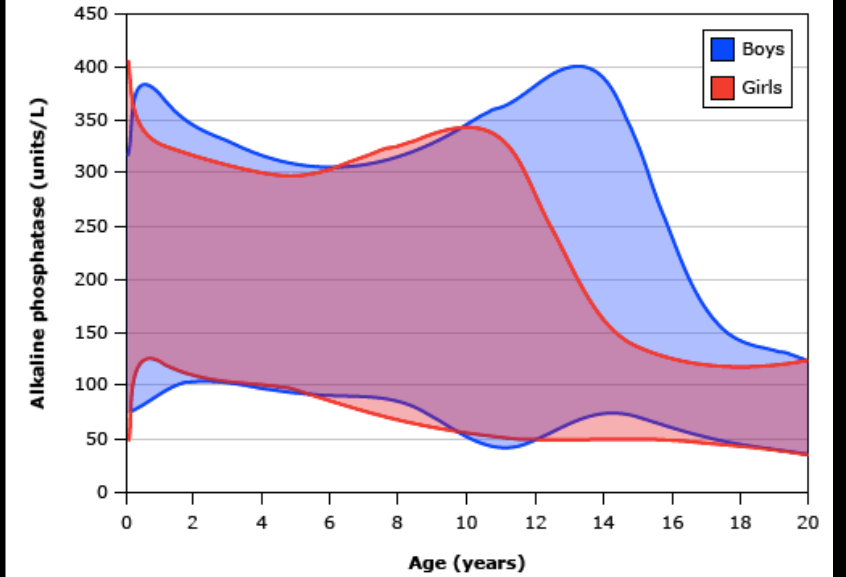


❁ **Çocuklarda ALP aktivitesi** her iki cinsiyette de yüksektir, kemik büyüme hızı ile iyi korelasyon gösterir ve osteoid dokudan enzim akışı ile açıklanır gibi görünmektedir.

❁ **Normal ergen erkeklerde** serum ALP hepatobiliyer hastalık olmadan normal yetişkinlerden **üç kat daha yüksek** ortalama değerlere ulaşabilir.

❁ Bebekler ve çocuklarda karaciğer ve kemik hastalığı olmadan geçici belirgin serum ALP yüksekliği gözlenebilir.

Reference range for serum alkaline phosphatase activity in children and adolescents



Normal ranges for serum alkaline phosphatase activity for boys (blue) and girls (red).

Normal ALP değerleri

- ❁ **60 yaş üstü hastalarda** genç erişkinlere göre nispeten yüksek değerler (1,5XNÜS) olabilir. Yaşlı adamlarda karaciğerden, postmenopozal kadınlarda kemikten...
- ❁ **Gebelikte** geç dönem plasenta kaynaklı iki katına çıkabilir. Çok yüksek değerler gözlenmez

ALP artışı-sağlıklı birey

- ❁ Sağlıklı birinde sadece belirgin ALP artışı varsa izoenzim bakmak yardımcı olabilir
- ❁ Eğer izoenzim şansı yoksa GGT veya 5'-nükleotidaz



Artmış ALP nedenleri

Ekstrahepatik Biliyer tıkanıklık

Belirgin yükseklik
(\geq üst normal
limitin 4 katından)

Koledokolityazis (en sık)

- ✓ Komplike olmayan
- ✓ Komplike olan (biliyer pankreatit, akut kolanjit)

Malin obstrüksiyon

- ✓ Pankreas
- ✓ Safra kesesi
- ✓ Ampulla Vateri
- ✓ Safra kanalı
- ✓ Perihiler lenf nodlarına metastaz

Biliyer darlıklar

- ✓ Ekstrahepatik safra kanal darlığı ile birlikte primer sklerozan kolanjit
- ✓ İnvazif işlemler sonrası komplikasyonlar
- ✓ Distal safra kanal darlığı ile birlikte kronik pankreatit
- ✓ Karaciğer nakli sonrası biliyer anastomotik darlık

Enfeksiyonlar

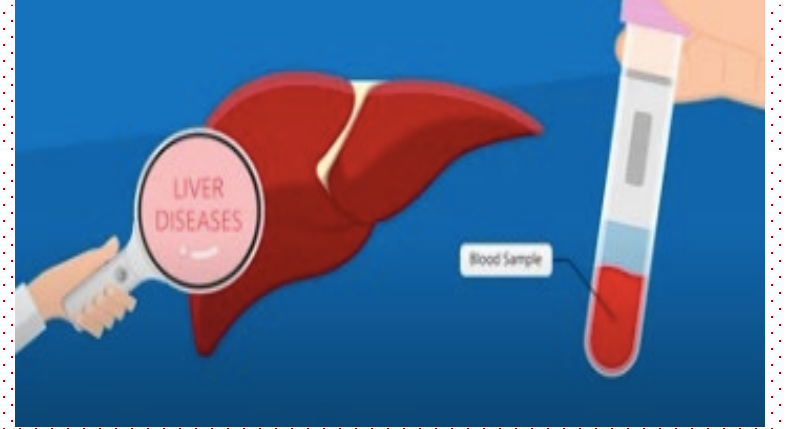
- ✓ AIDS kolanjiyopati
- ✓ *Ascaris lumbricoides*
- ✓ Karaciğer parazitleri

Artmış ALP nedenleri

İntrahepatik Biliyer tıkanıklık

Belirgin yükseklik
(\geq üst normal limitin 4 katından)

- İlaç ve toksin ilişkili kolestaz
- Primer biliyer kolanjit
- Primer sklerozan kolanjit
- Gebeliğin intrahepatik kolestazı
- Benign postoperatif kolestaz
- Total parenteral nutrisyon
- İnfiltratif hastalıklar
 - ✓ Amiloidoz
 - ✓ Lenfoma
 - ✓ Sarkoidoz
 - ✓ Tüberküloz
 - ✓ Hepatik abse
- Karaciğerin metastatik karsinomu
- Karaciğer allograft rejeksiyonu
- Diğer kolanjiyopatiler (örn. IgG4 kolanjiyopati, iskemik kolanjiyopati, covid 19)
- Alkol ilişkili hepatit
- Orak hücreli anemi (hepatik kriz)



Belirgin ALP yüksekliği

❁ **Uzamiş kolestazlı hastaların yaklaşık %75'i ALP > 4XNÜS**

❁ **Ektrahepatik veya intrahepatik obstrüksiyon**

- Kansere bağlı obstruktif sarılık
- Safra kanalı taşları
- Skloraz kolanjit (primer veya sekonder)
- Safra kanal darlığı
- Kolestaz ile ilişkili ilaç ve toksinler
- Primer biliyer kolanjit.
- Karaciğer allograft rejeksiyonu
- İskemik kolanjiyopati
- AİDSli hastalarda görölen infeksiyöz hepatobiliyer hastalıklar (CMV, microsporidiosis, hepatobiliyer tutulumlu tbc)
- İnfiltratif karaciğer hastalığı (sarkoidoz, tbc, metastatik kanseri amiloidoz)
- Ailevi kolestatik sendromlar
- Alkol ilişkili hepatit (nadiren)

Artmış ALP nedenleri

Nonhepatik nedenler

Belirgin yükseklik
(\geq üst normal limitin 4 katından)

Çocukluk çağının geçici hiperfosfatemisi

Hepatik nedenler

Orta derecede yükseklik
($<$ üst normal limitin 4 katından)

Nonspesifik; tüm karaciğer hastalığı tiplerinde görülen

Hepatit: viral, kronik, alkolik

Siroz

Karaciğerin infiltratif hastalığı

Hipoperfüzyon durumları, sepsis, kalp yetmezliği

Hepatik olmayan nedenler

**Orta derecede
yükseklik
(<üst normal limitin 4
katından)**

Fizyolojik (çocuk ve ergenlerde)

Gebeliğin 3.trimesteri

Yagırlı bir yemek sonrası intestinal ALP salgılanması (Kan grubu 0 veya B olan bireylerde)

→ Yüksek kemik turnoverı

- ✓ Büyüme
- ✓ Kırıkların iyileşmesi
- ✓ Osteomalazi
- ✓ Kemiğin paget hastalığı
- ✓ Osteogenik sarkom
- ✓ Kemik metastazı
- ✓ Hiperparatiroidi
- ✓ Hipertiroidi



→ Ekstrahepatik hastalık

- Miyeloid metaplazi
- Peritonit
- Diyabet mellitus
- Subakut tiroidit
- Gastrik ülser (komplike olmayan)
- Ekstrahepatik tümörler
 - ✓ Osteosarkom
 - ✓ Akciğer
 - ✓ Gastrik
 - ✓ Baş ve boyun
 - ✓ Renal hücre
 - ✓ Over
 - ✓ Uterus
 - ✓ Hodgkin lenfoma

İzole veya uygunsuz hepatik ALP yüksekliği

- ❁ **Safra taşı veya tümör nedeniyle kısmi safra kanalı tıkanıklığı.**
- ❁ Mekanizma bilinmemektedir ancak muhtemelen hepatik ALP'nin indüklenmiş sentezi ve ALP'nin seruma sızması ile lokal safra kanalı tıkanıklığı
- ❁ **Primer sklerozan kolanjit, primer biliyer kolanjit ve IgG4 ile ilişkili kolanjit** gibi bazı kolestatik karaciğer hastalıklarının erken seyrinde.
- ❁ Amiloidoz, sarkoidoz, hepatik apseler, tüberküloz ve metastatik karsinom gibi infiltratif hastalıklar.
- ❁ İskemik kolanjiyopati

İzole veya uygunsuz hepatik ALP yüksekliği

- ❁ Miyeloid metaplazi, peritonit, diabetes mellitus, subakut tiroidit, komplike olmayan mide ülseri ve sepsis gibi ekstrahepatik hastalıklar
- ❁ Bu bozukluklarda ALP artışının, aşikar karaciğer hastalığı olmamasına rağmen hepatik disfonksiyonla ilişkili olduğu düşünölmektedir
- ❁ **D vitamini eksikliği**, alkalın fosfataz seviyesinin izole bir şekilde yükselmesiyle ilişkilendirilmiştir

İzole veya uygunsuz hepatik ALP yüksekliği

❁ **Osteosarkomlar, akciğer, mide, baş-boyun, böbrek hücresi, over ve rahim kanserleri** gibi ekstrahepatik tümörler ve **Hodgkin lenfoma**; ALP salgılayan (genellikle Regan izoenzimi olarak bilinen bir form) veya bilinmeyen bir mekanizma ile hepatik ALP'nin seruma sızmasına neden olur

❁ Renal hücreli karsinom, bazen Stauffer sendromu olarak adlandırılan metastatik olmayan kolestatik hepatit ile de komplike olabilir.

İzole veya uygunsuz hepatik ALP yüksekliği

✿ Fenitoin

✿ **Bebekler ve küçük çocuklar** bazen saptanabilir karaciğer veya kemik hastalığı olmadan serum ALP aktivitesinde belirgin geçici yükselme gösterirler.

✿ **Geçici hiperfosfatemii** tipik olarak hem kemik hem de karaciğer izoenzimlerinde yükselmeler içerir ve bunun enzimin gecikmiş klirensinden kaynaklandığı düşünölmektedir

ALP düşüklüğü

- ❁ **Wilson hastalığı; hemolizle komplike olan**
- ❁ Hipotiroidi,
- ❁ pernisiyöz anemi,
- ❁ çinko eksikliği,
- ❁ konjenital hipofosfatemi,
- ❁ ve PFİK belli tiplerinde



ALP yüksekliğinin değerlendirilmesi

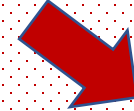
Fizyolojik nedenleri dışla!
Gebelik, postprandiyal artış (1,5-2XNÜS)
Açken tekrarla



Kaynağı tesbit et GGT al

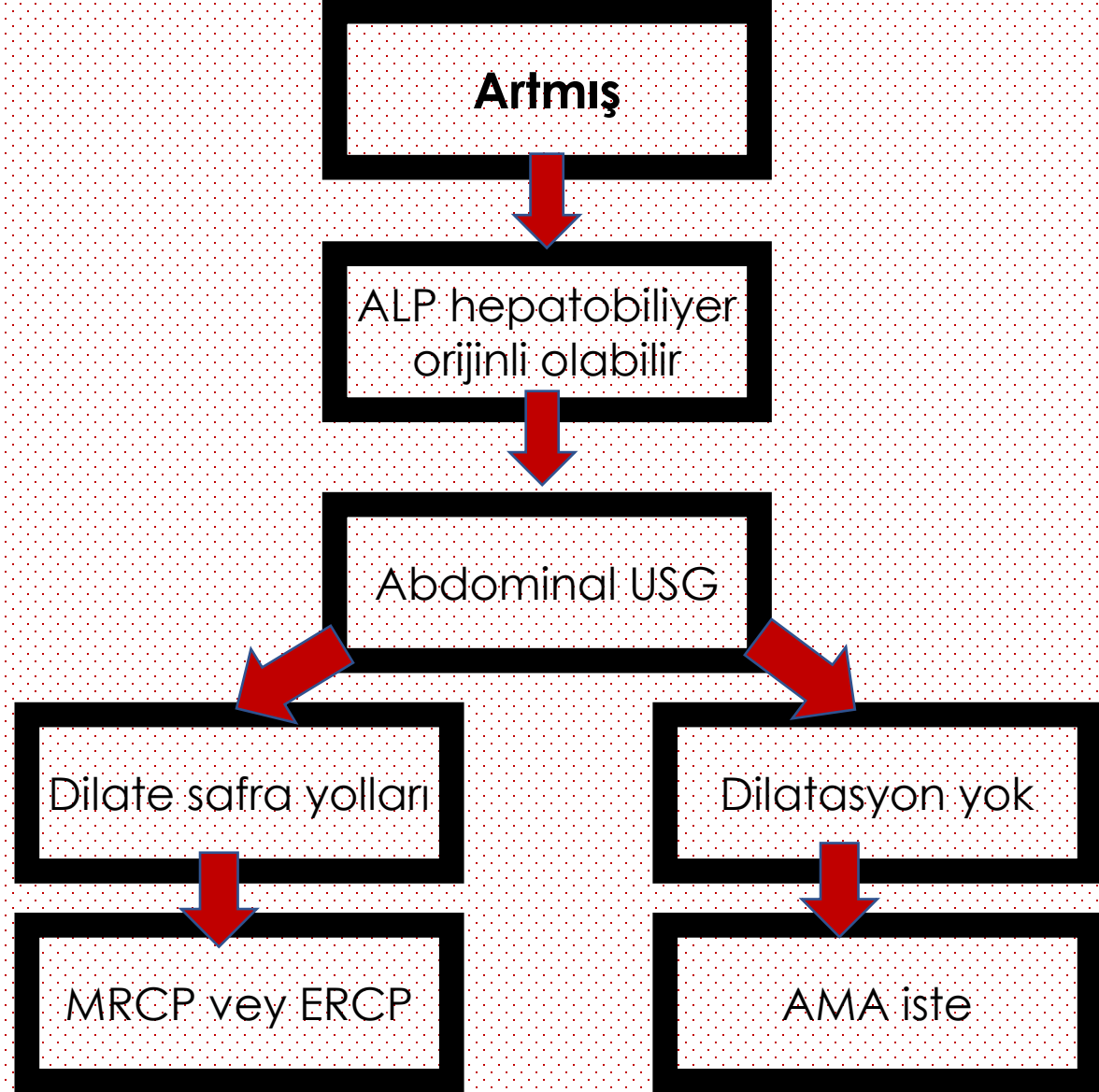


Normal

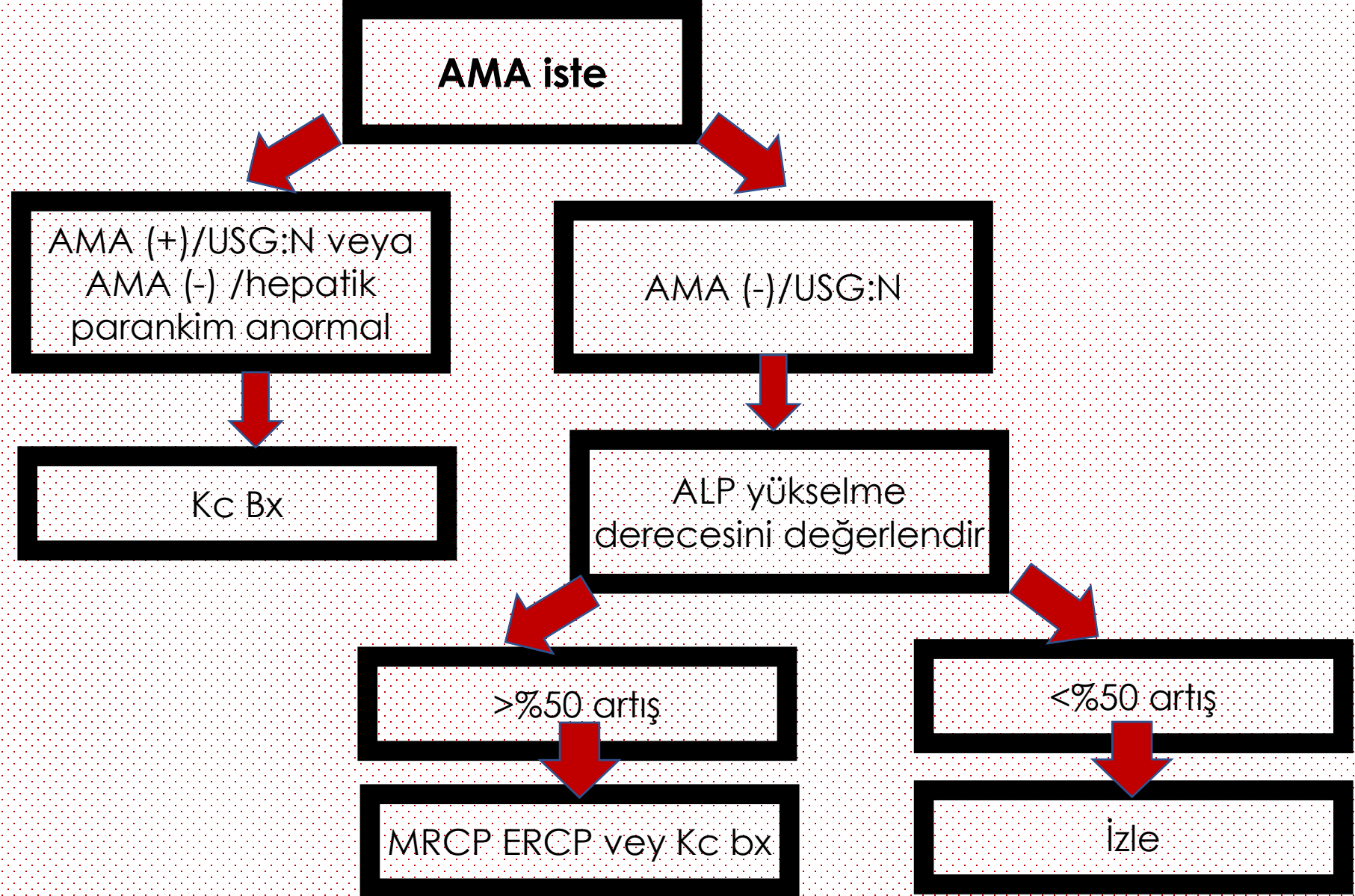


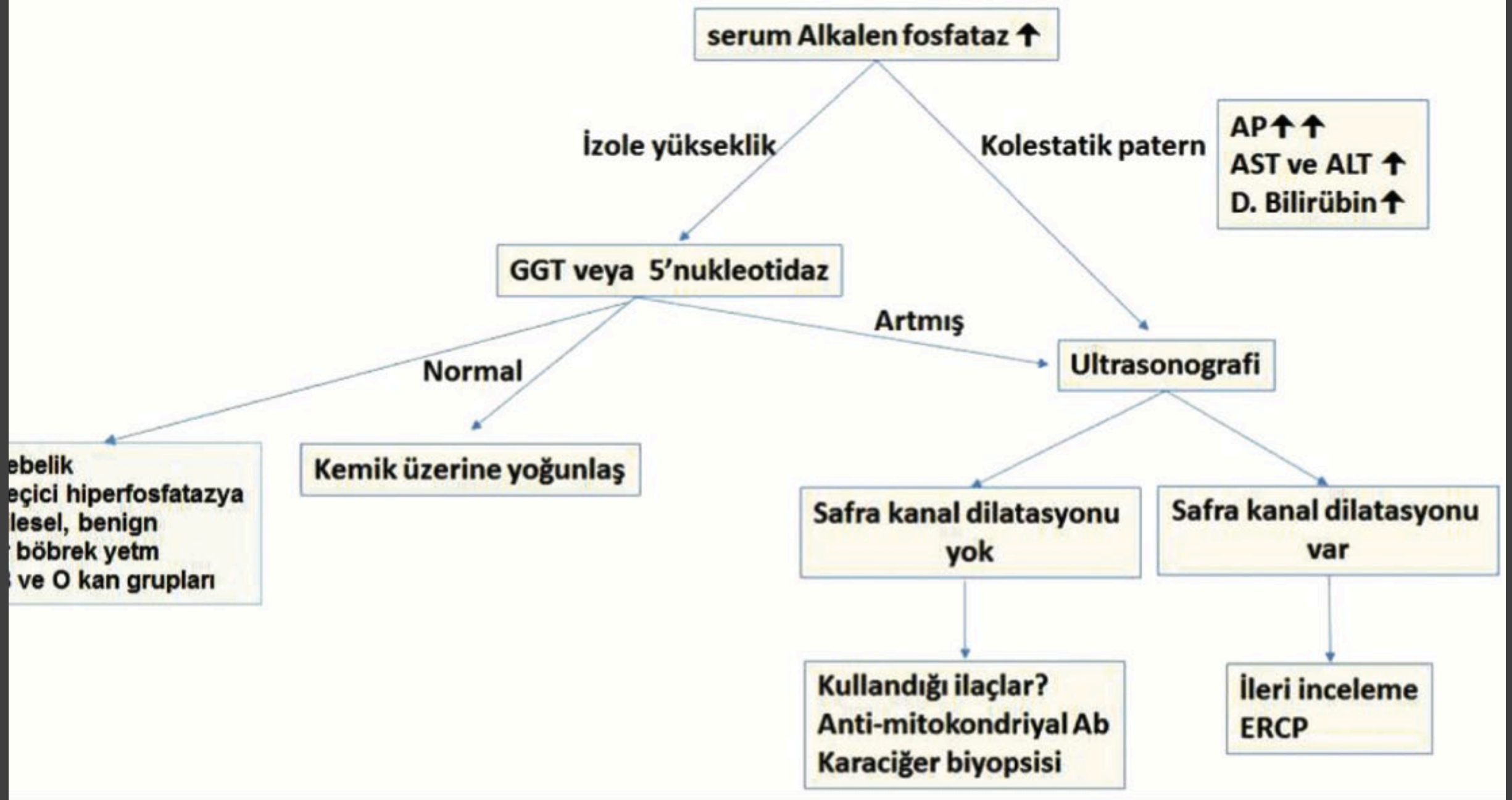
Artmış

ALP yüksekliğinin değerlendirilmesi



ALP yüksekliğinin değerlendirilmesi





Dikkatiniz için teşekkür ederim

