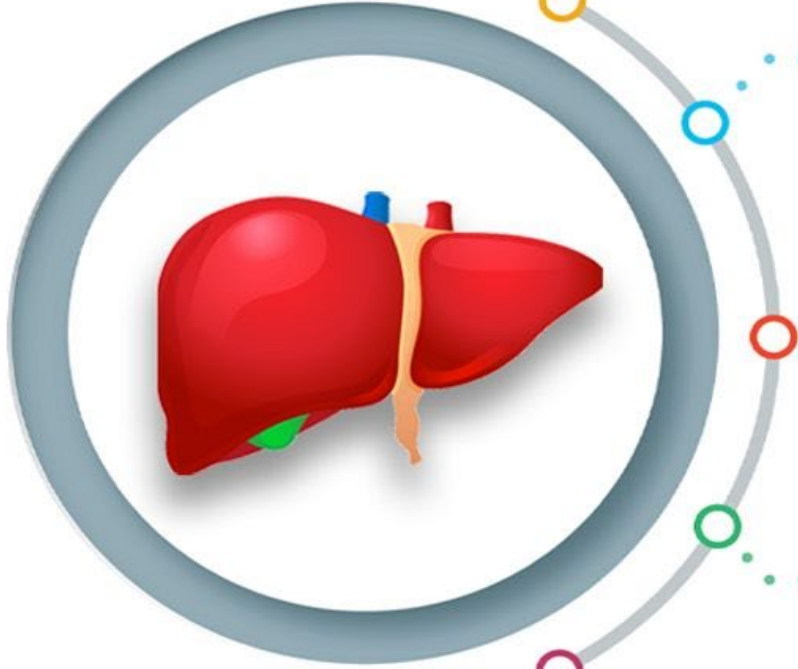


# Karaciğer enzim yüksekliğine yaklaşım

Dr Meltem Uğraş  
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

# KARACİĞERİN FONKSİYONLARI



1

## METABOLİK

Karbonhidrat, lipid, aa, nükleik asit, vitamin, mineral metabolizması, amonyak oluşumu, şekerlerin birbirine dönüşümü

2

## SENTEZ

Albumin, alfa-1 ve gama globülin, pıhtılaşma faktörleri, bağlayıcı ve taşıyıcı proteinler

3

## SEKRETUVAR

Barsağa safra salgılanması ve bilirubin konjugasyonu

4

## DETOKSİFİKASYON

Xenobiotikler, steroidler, tiroid hormonu ve endojen metabolitler

5

## DEPOLAMA

Glukojen, Vitamin B12, demir ve A vitamini

# Karaciğer Fonksiyon Testleri

İsimplendirme tam /doğru değil..

- Gerçek fonksiyonu göstermez
- Daima KC'e özgü değildir
- Komplikasyonun varlığı veya şiddeti konusunda sınırlı bilgi verir
- KC enzimleri KC fonksiyonundan çok hepatosit bütünlüğünü veya kolestazi yansıtır

# Karaciğer Testleri

- Normal kişilerde anormal test olabilir
- Normal değer KC hastalığı olmadığını göstermez
- Anormaliğin düzeyi şiddetini göstermez
- Düzeyde azalma iyileşme anlamına gelmeyebilir
- Duyarlılık ve özgüllükleri sınırlıdır

# Kullanım alanları

- Akut hepatit (bulantı, ateş, ikter, hepatomegali) ya da kronik hepatobiliyer hastalık (asteni, kaşıntı, hepatomegali, splenomegali, asit) şüphesinde **rutin biyokimyasal değerlendirme**
- Bilinen Kronik KC hastalıklarının takibi
- Büyüme geriliği, kronik ishal, kronik karın ağrısı nedeniyle başvuran hastada **standart tetkiklerin parçası olarak.**
- \*AİLE İSTEĞİ İLE !!!

# Karaciğerin fonksiyonlarını değerlendiren testler

- 1- Hücre hasarını değerlendiren testler
- 2-Kolestazi değerlendiren testler
- 3-Sentetik fonksiyonları gösteren testler
- 4-Kantitatif fonksiyon testleri
- 5-Görüntüleme testleri
- 6-Histolojik yöntemler
- 7-Tanıya yönelik testler

# **Karaciğerin fonksiyonlarını değerlendiren testler**

**1- Hücre hasarını değerlendiren testler**

**2-Kolestazi değerlendiren testler**

**3-Sentetik fonksiyonları gösteren testler**

4-Kantitatif fonksiyon testleri

5-Görüntüleme testleri

6-Histolojik yöntemler

7-Tanıya yönelik testler

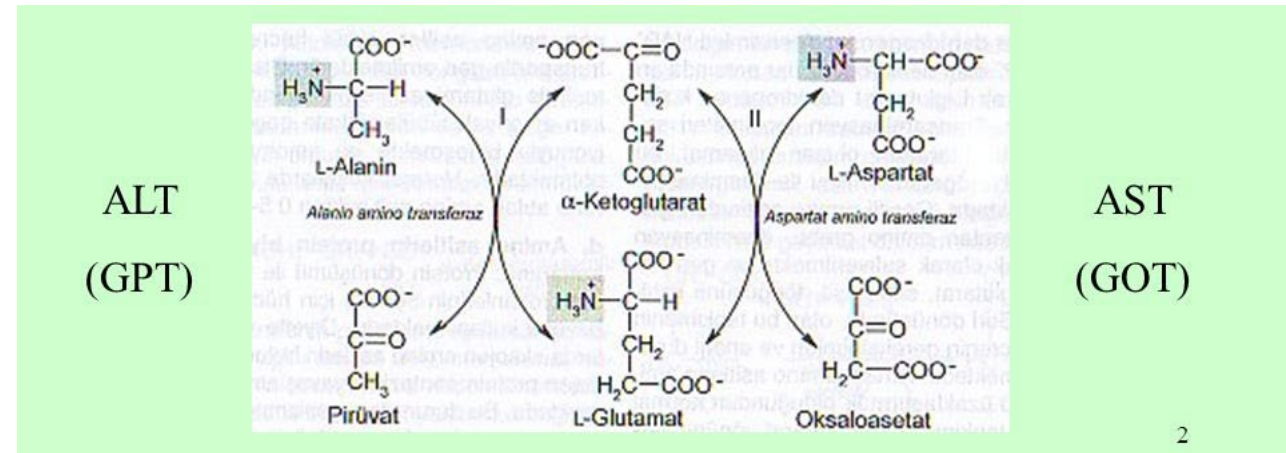
# 1. Karaciğer hücre hasarını gösteren testler

- Alanin aminotransferaz
- Aspartat aminotransferaz
- Laktik asit dehidrogenaz



# Aminotransferazlar

- Aminotransferazlar karaciğer hücre hasarını değerlendirmekte kullanılan ana testlerdir
- Aspartataminotransferaz (AST, SGOT) ve alaninaminotransferaz (ALT, SGPT) sırasıyla aspartik asit ve alanindeki amino gruplarının ketoglutarik aside dönüşümünü katalizleyerek oksaloasetik asit ve pürivik asit oluşumunu sağlayan enzimlerdir. Bu sayede oluşan son ürünler sitrik asit siklusuna katılmaktadır.



# Alanin aminotransferaz

Asıl olarak karaciğerde bulunur.

Hepatosellüler hasar açısından daha özgün bir tetkik.

Kan seviyeleri abdominal obezite derecesiyle korelasyon gösterir

Trunk fat is associated with increased serum levels of alanine aminotransferase in the United States. AU Ruhl CE, Everhart JE SO Gastroenterology. 2010;138(4):1346.

İki geniş kapsamlı çalışmada, değerlerin cinsiyet ve vücut kitle indeksine (yaşa göre değil) göre ayarlanması önerilmiştir

- \* Age- and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European paediatric HCV network. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49: 71-77.
- \* SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. Gastroenterology 2010; 138: 1357-1364,

## **Trunk Fat Is Associated With Increased Serum Levels of Alanine Aminotransferase in the United States**

CONSTANCE E. RUHL\* and JAMES E. EVERHART<sup>†</sup>

*\*Social & Scientific Systems, Inc., Silver Spring, Maryland; <sup>†</sup>National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, Maryland*

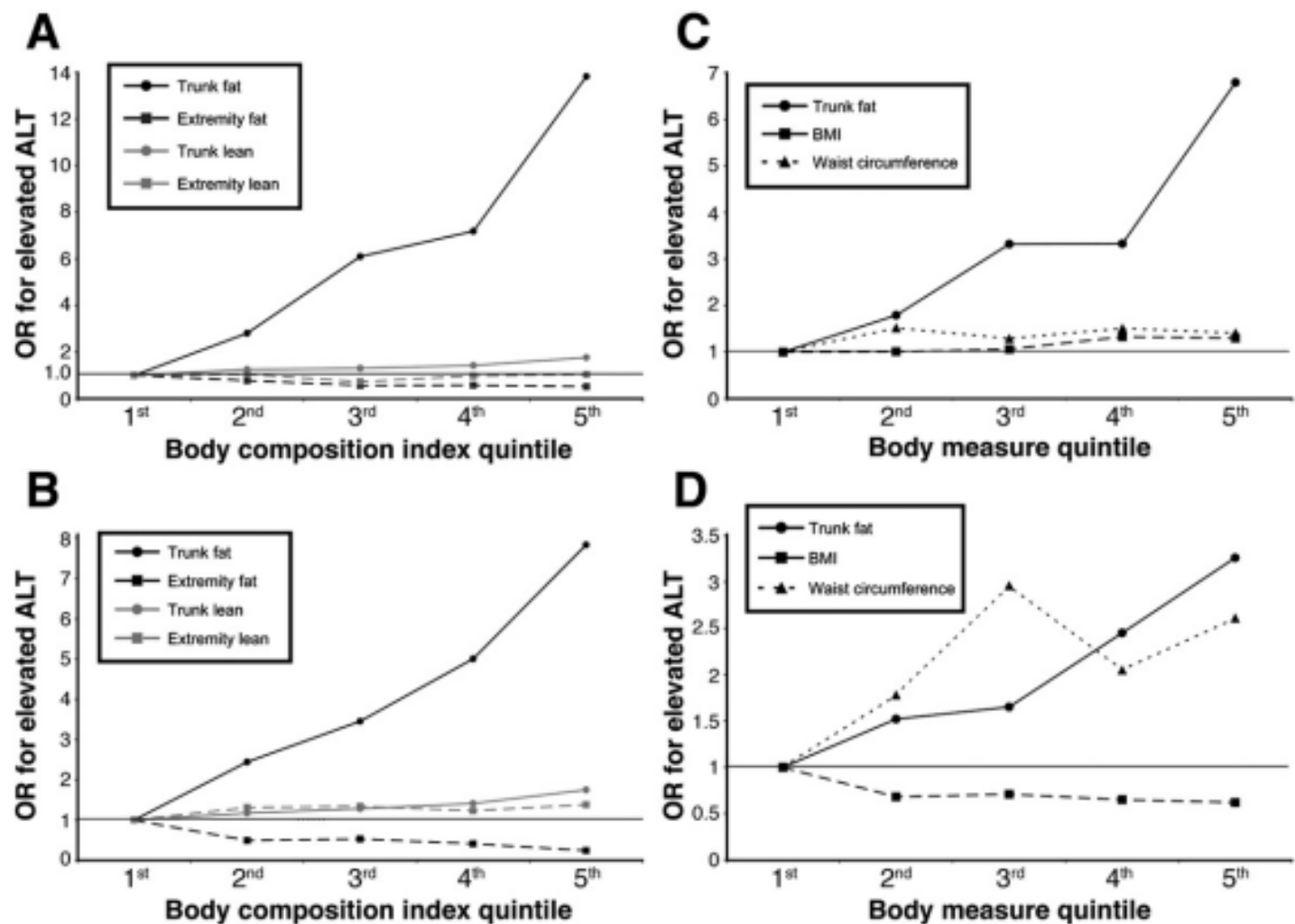
## Trunk Fat Is Associated With Increased Serum Levels of Alanine Aminotransferase in the United States

CONSTANCE E. RUHL\* and JAMES E. EVERHART<sup>†</sup>

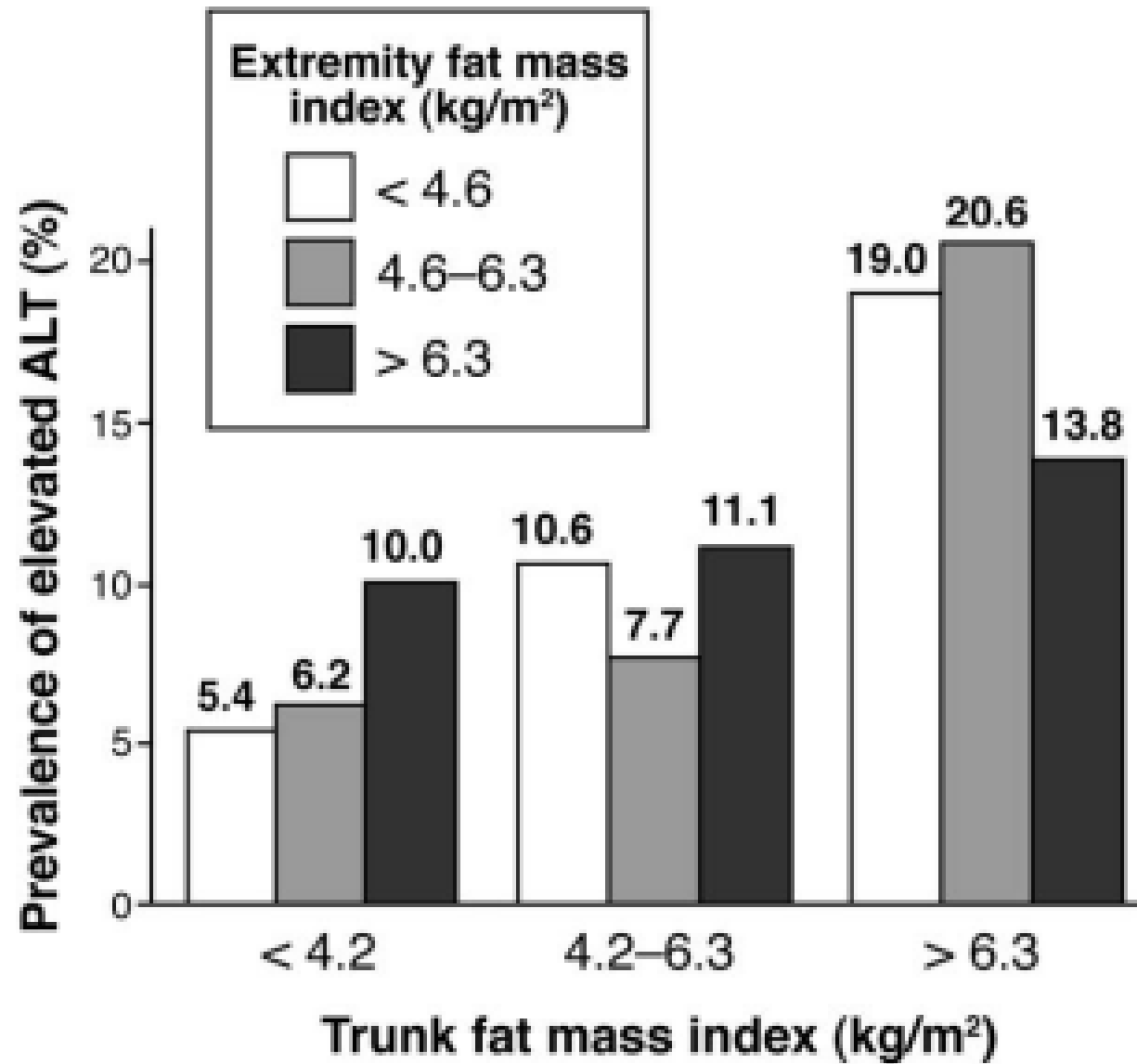
*\*Social & Scientific Systems, Inc., Silver Spring, Maryland; <sup>†</sup>National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, Maryland*

circumference, and trunk fat were considered together, only trunk fat remained independently associated with increased ALT. **CONCLUSIONS: Trunk fat is a major body composition determinant of increased ALT, supporting the hypothesis that liver injury can be induced by metabolically active intraabdominal fat.**

*Keywords:* Alanine aminotransferase; Body composition; Dual-energy x-ray absorptiometry; National Health and Nutrition Examination Survey.



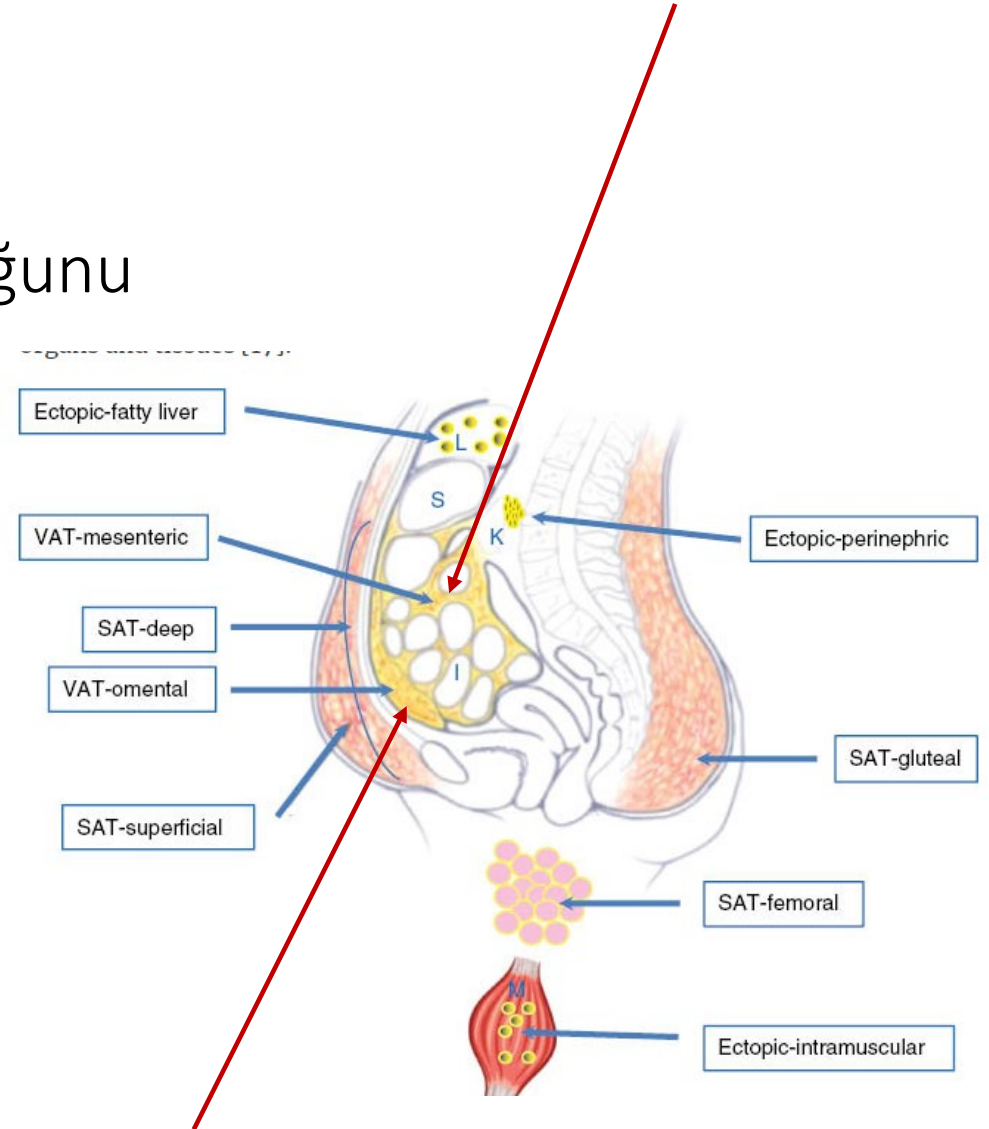
**re 1.** (A) Multivariate-adjusted odds ratio (OR) for elevated alanine aminotransferase (ALT) comparing upper relative to lowest body composition quintile and adjusting for all 3 other measures among men. (B) Multivariate-adjusted OR for elevated ALT comparing upper relative to lowest composition index quintile and adjusting for all 3 other measures among women. (C) Multivariate-adjusted OR for elevated ALT comparing upper relative to lowest quintile of trunk fat, body mass index (BMI), and waist circumference and adjusting for the other 2 measures among men. (D) Multivariate-adjusted OR for elevated ALT comparing upper relative to lowest quintile of trunk fat, BMI, and waist circumference and adjusting for the other 2 measures among women.



**Figure 2.** Prevalence of elevated alanine aminotransferase (ALT) by trunk fat and extremity fat tertiles among women.

Bu sonuçlar  
ABD toplumunda  
**gövde yağının**  
artmış ALT aktivitesinin,  
vücut yağ kompozisyonu belirteci olduğunu  
göstermektedir.

These results in the US population indicate that trunk fat is the major body composition determinant of elevated ALT activity. They support the hypothesis that liver injury can be induced by metabolically active intraabdominal fat.



## Age- and Sex-related Reference Ranges of Alanine Aminotransferase Levels in Children: European Paediatric HCV Network

\*Kirsty England, \*Claire Thorne, \*Lucy Pembrey, †Pier-Angelo Tovo, and \*‡Marie-Louise Newell

*\*MRC Centre of Epidemiology for Child Health, Institute of Child Health, University College London, London, UK, †Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell' Adolescenza, Università degli Studi di Torino, Italy, and ‡Africa Centre for Health and Population Studies, University of KwaZulu Natal, Durban, South Africa*

- 
- 1293 HCV enfekte olmayan çocuk
  - 5011 alt değeri
  - Yaş arttıkça alt anlamlı oranda düşüyor
  - Kızlarda erkeklere göre anlamlı düşük
  - 18 aydan referans cut off 95p değeri erkeklerde 60IU, kızlarda 55 IU;
  - 18 aydan sonra 40IU ve 35IU e düşüyor.



- AST ve ALT nin koenzimi pridoksal fosfat .....

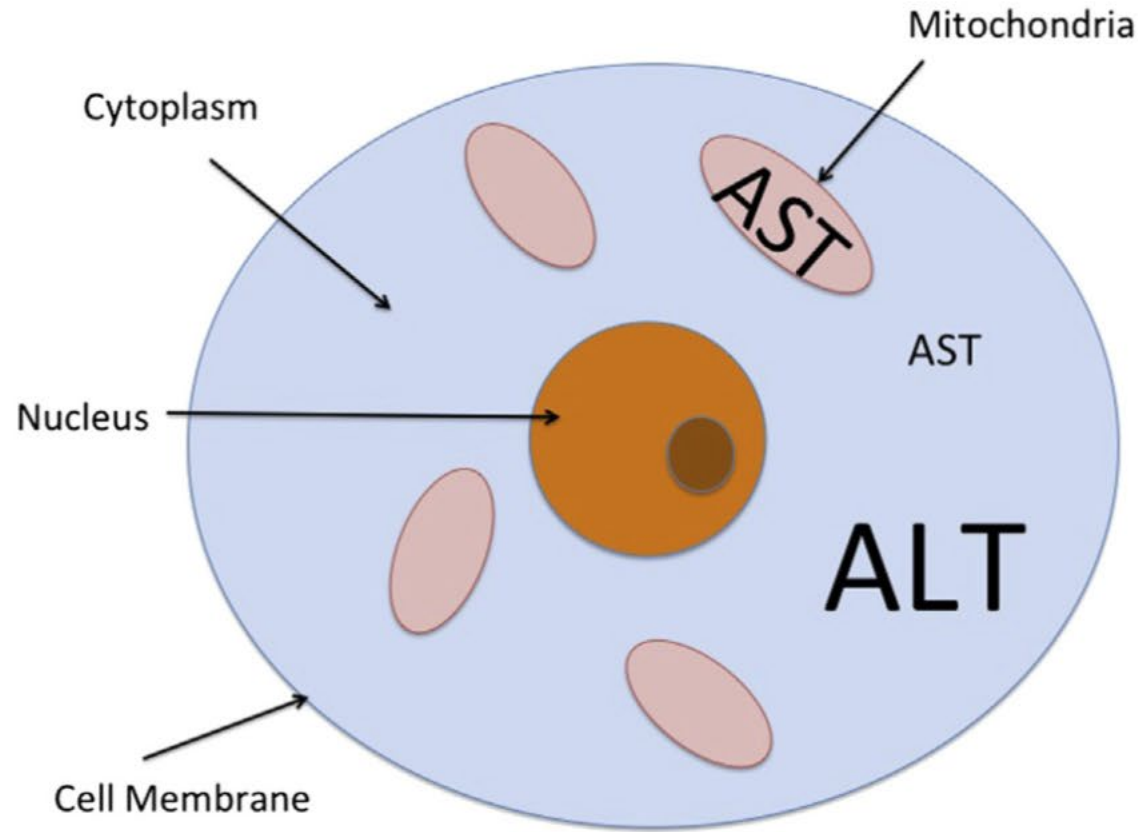
pridoksin (vitamin B6) eksikliğinde çok düşük transaminaz, özellikle de ALT değerleri ile karşılaşılabılır.

- Üremi ise AST değerini çok düşüren bir durumdur.

# Aspartat aminotransferaz

Karaciğer, kalp kası, iskelet kası, böbrek ve beyinde bulunur.

Çocuklarda yaş ile değerler düşer, özellikle 11 yaşından sonra kızlarda daha belirgin



**Fig. 1.** Location of AST and ALT in hepatocyte. ALT is only present in the cytoplasm, whereas AST is present in both the cytoplasm and mitochondria. Eighty percent of AST activity in the liver is derived from the mitochondrial isoenzyme.

## ALT

Sitoplazmik

*Karaciğer*

*Kalp*

*İskelet kası*

T1/2 17 saat (sitoplazmik)

## AST

Sitoplazmik %20

Mitokondrial %80

*Karaciğer*

*Kalp*

*İskelet kası*

*Böbrekler*

*Beyin*

*Pankreas*

*Akciğerler*

*Lökositler*

T1/2 47 saat (sitoplazmik)

87 saat (mitokondrial)

# AST/ALT oranı (DeRitis) oranı

$\leq 1$

Akut karaciğer hastalıkları

Nonalkolik steatohepatit

Hepatit C

Kolestatik sarılık

$> 1$

Siroz  
(nonbilyer)

İnfiltratif nedenler

Alkolik hepatit ( $> 2$ )

$> 4$

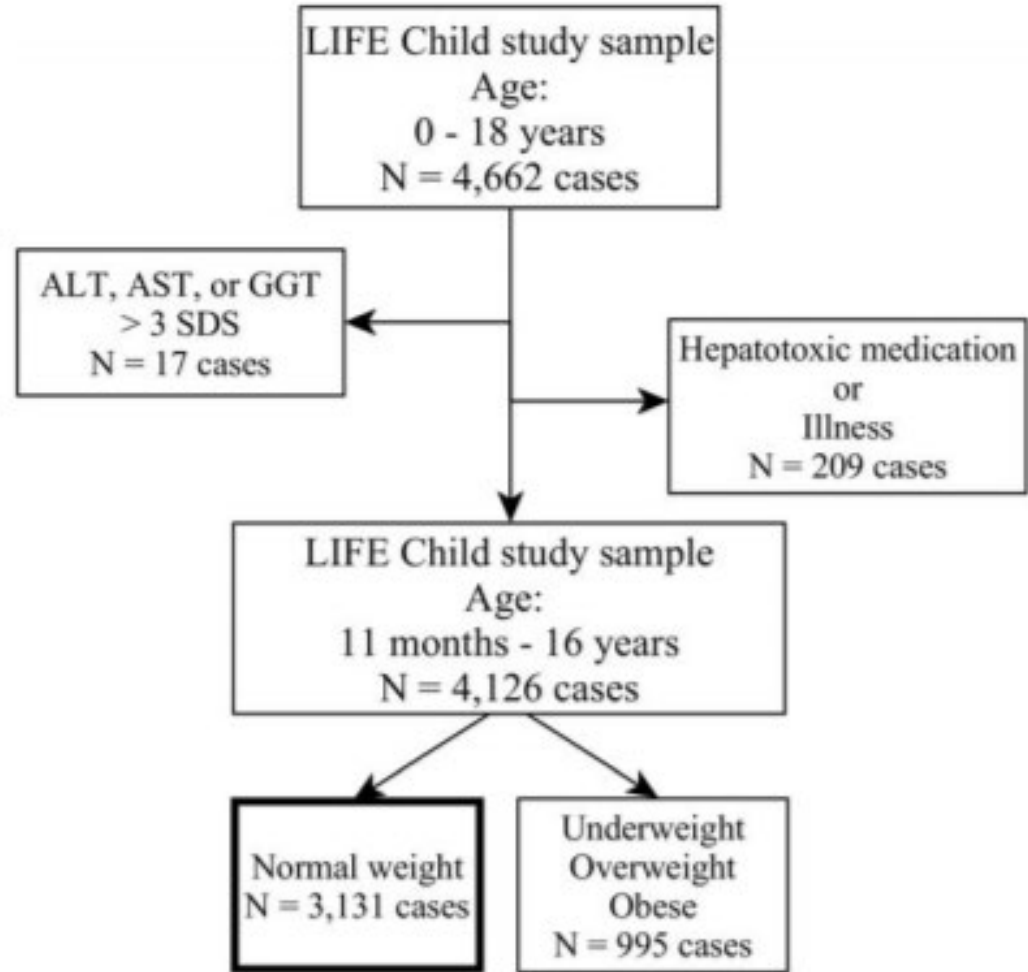
Fulminan Wilson hastalığı

# New Pediatric Percentiles of Liver Enzyme Serum Levels (Alanine Aminotransferase, Aspartate Aminotransferase, $\gamma$ -Glutamyltransferase): Effects of Age, Sex, Body Mass Index, and Pubertal Stage

Sarah Bussler, Mandy Vogel, Diana Pietzner, Kristian Harms, Theresa Buzek, Melanie Penke, Norman Händel, Antje Körner, Ulrich Baumann, Wieland Kiess, and Gunter Flemming

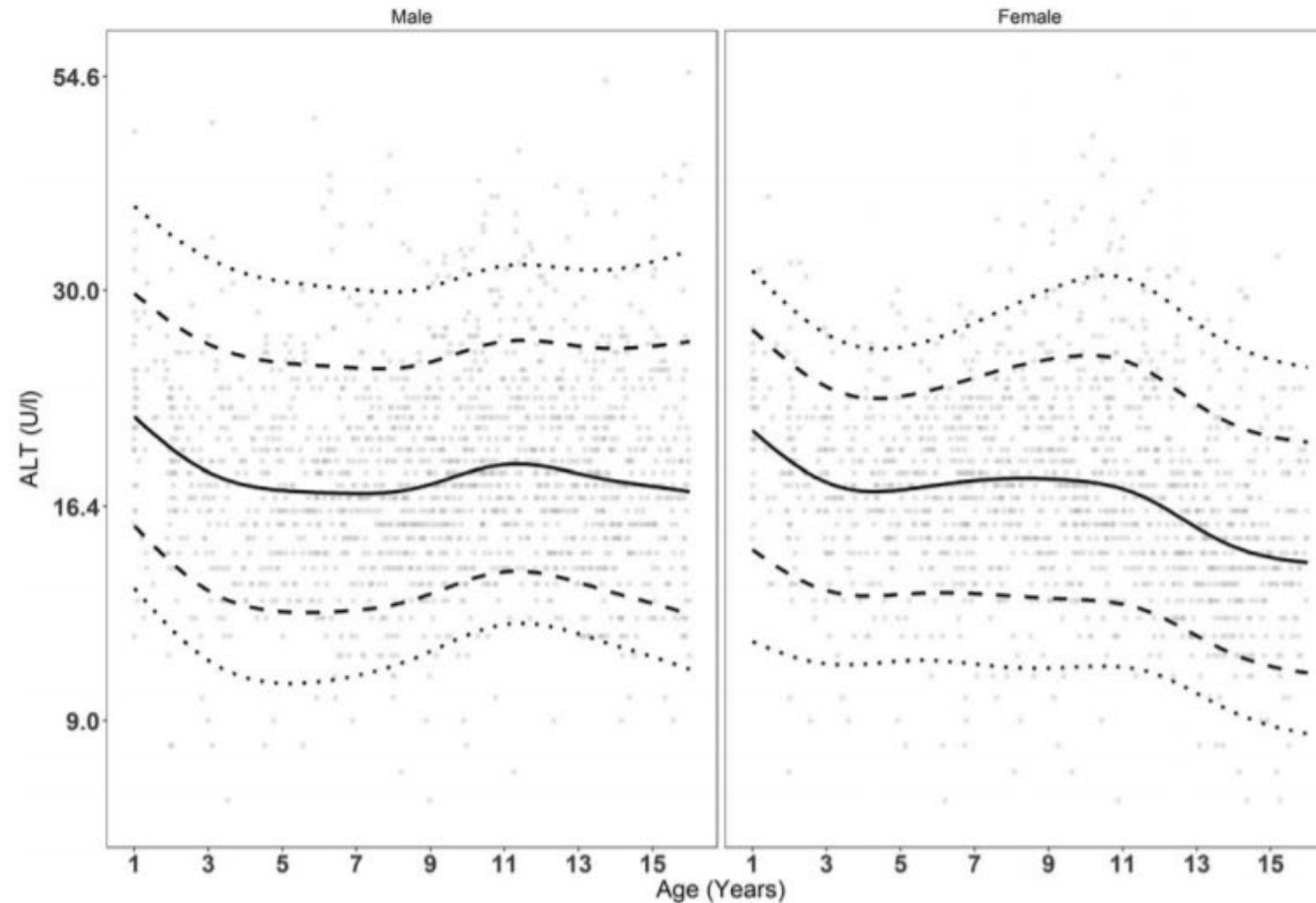
The present study aims to clarify the effects of sex, age, body mass index (BMI), and puberty on transaminase serum levels in children and adolescents and to provide new age- and sex-related percentiles for alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and  $\gamma$ -glutamyltransferase (GGT). Venous blood and anthropometric data were collected from 4,126 cases. Excluded were cases of participants with potential hepatotoxic medication, with evidence of potential illness at the time of blood sampling and non-normal BMI (BMI <10th or >90th). The resulting data (N = 3,131 cases) were used for the calculations of ALT, AST, and GGT percentiles. Age- and sex-related reference intervals were established by using an LMS method of Cole-type method. Serum levels of transaminases follow age-specific patterns and relate to the onset of puberty. This observation is more pronounced in girls than in boys. ALT percentiles showed similar-shaped patterns in both sexes. Multivariate regression confirmed significant effects of puberty and BMI-SDS ( $\beta = 2.21$ ) on ALT. Surprisingly, AST serum levels were negatively influenced by age ( $\beta = -1.42$ ) and BMI-SDS ( $\beta = -0.15$ ). GGT percentiles revealed significant sex-specific differences, correlated positively with age ( $\beta = 0.37$ ) and showed significant association with BMI-SDS ( $\beta = 1.16$ ). Conclusion: Current reference values of ALT, AST, and GGT serum levels were calculated for children between 11 months and 16.0 years, using modern analytical and statistical methods. This study extends the current knowledge about transaminases by revealing influences of age, sex, BMI, and puberty on serum concentrations of all three parameters and has for these parameters one of the largest sample sizes published so far. (HEPATOLOGY 2017; 68:1319-1330).

- Leipzig
- 11 ay-17 yaş arası sağlıklı çocuklar
- 4662 çocuk
- AST,ALT,GGT normalin 3p üzerinde 17 çocuk
- 209 hepatotoksik ilaç kullanımı nedeniyle çıkarılıyor
- 4126 çocuk
- Normal ağırlıklı 3131 çocuk
- Obese, fazla/az kilolu 995 çocuk

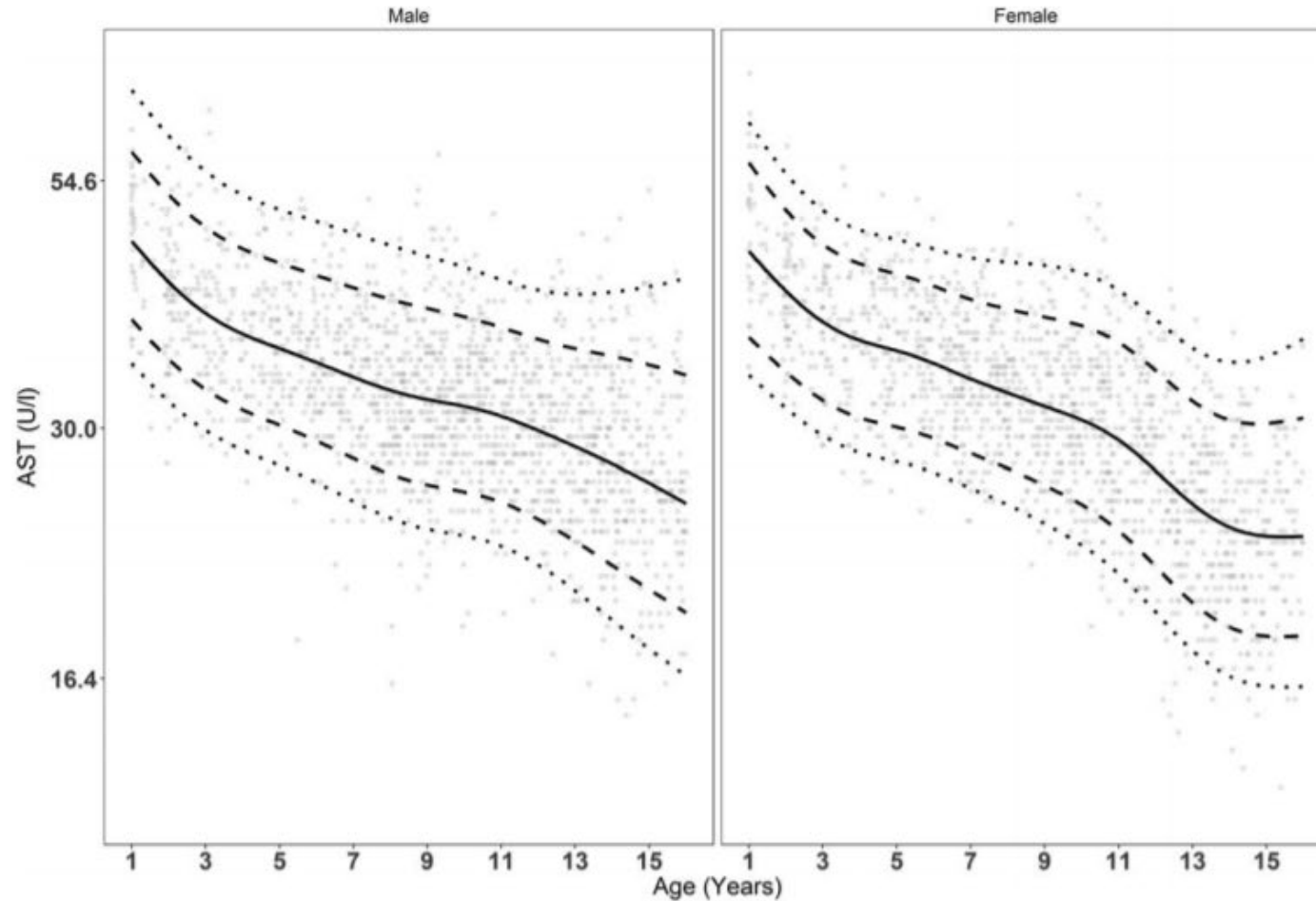


**FIG. 1.** In- and exclusion criteria for the study population. Composition of the reference population (primarily healthy and normal weight children and adolescents) from the LIFE Child cohort. The flowchart contains information about excluded subjects. SDS = standard deviation score, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, GGT =  $\gamma$ -glutamyltransferase, illness (hsCRP > 10 mg/l), underweight (BMI-SDS < 10th percentile), normal weight (BMI-SDS 10th - 90th percentile), overweight (BMI-SDS > 90th percentile, < 97th percentile), obese (BMI-SDS > 97th percentile).





**FIG. 2.** Age- and sex-related percentiles of alanine aminotransferase (ALT). Smoothed percentile curves for alanine aminotransferase (ALT) (U/l, y-axis: log scale) in males/females over the age (11 months to 16.0 years) based on a normal weight reference population from a LIFE Child study sample: ( $N = 3,131$ ,  $N_{\text{Male}} = 1,664$ ,  $N_{\text{Female}} = 1,467$ ). The 3rd (P3), 10th (P10), 50th (P50, median), 90th (P90) and 97th (P97) percentiles are shown.



**FIG. 3.** Age- and sex-related percentiles of aspartate aminotransferase (AST). Smoothed percentile curves for aspartate aminotransferase (AST) (U/l, y-axis: log scale) in males/females over the age (11 months to 16.0 years) based on a normal weight reference population from a LIFE Child study sample: ( $N = 3,131$ ,  $N_{\text{Male}} = 1,664$ ,  $N_{\text{Female}} = 1,467$ ). The 3rd (P3), 10th (P10), 50th (P50, median), 90th (P90) and 97th (P97) percentiles are shown.

- ALT, AST düzeyleri <1000 olan hastada
- Ön tanılarınız nedir ???

# Aminotransferazlar 1000IU üzerinde :

❖ İskemik hepatit

❖ Toksik hasar

❖ Akut hepatit

# Tek başına AST yüksekliği

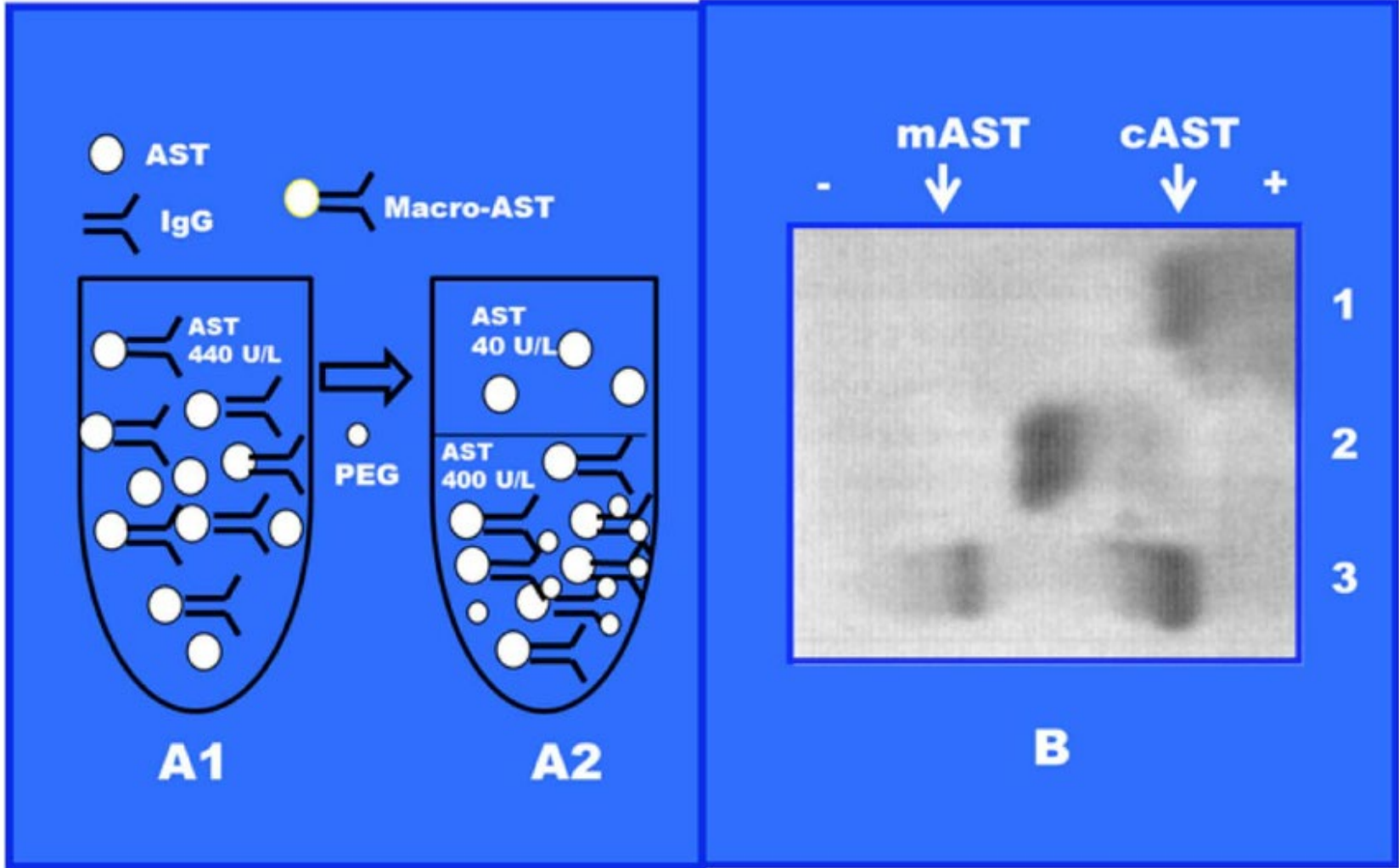
- Zor venöz girişimler
- Sistemik veya viral hastalıklara bağlı rabdomiyoliz
- Kas hastalıkları
- MakroAST emi

# Tek başına AST yüksekliği

- Zor venöz girişi
  - Sistemik veya v
  - Kas hastalıkları
  - MakroAST emi
- MakroASTemi:**  
AST IgG ile kompleks yapar, molekül yapısı büyük olduğu için glomerülden süzülemez ve plazmada kalır.
- Tanı için;
- elektroforez,
  - PEG veya
  - amonyum sülfat çöktürme veya jel
- filtrasyon kromatografi yöntemleri ile gerçek AST düzeyi belirlenir.
- Benign bir durumdur.

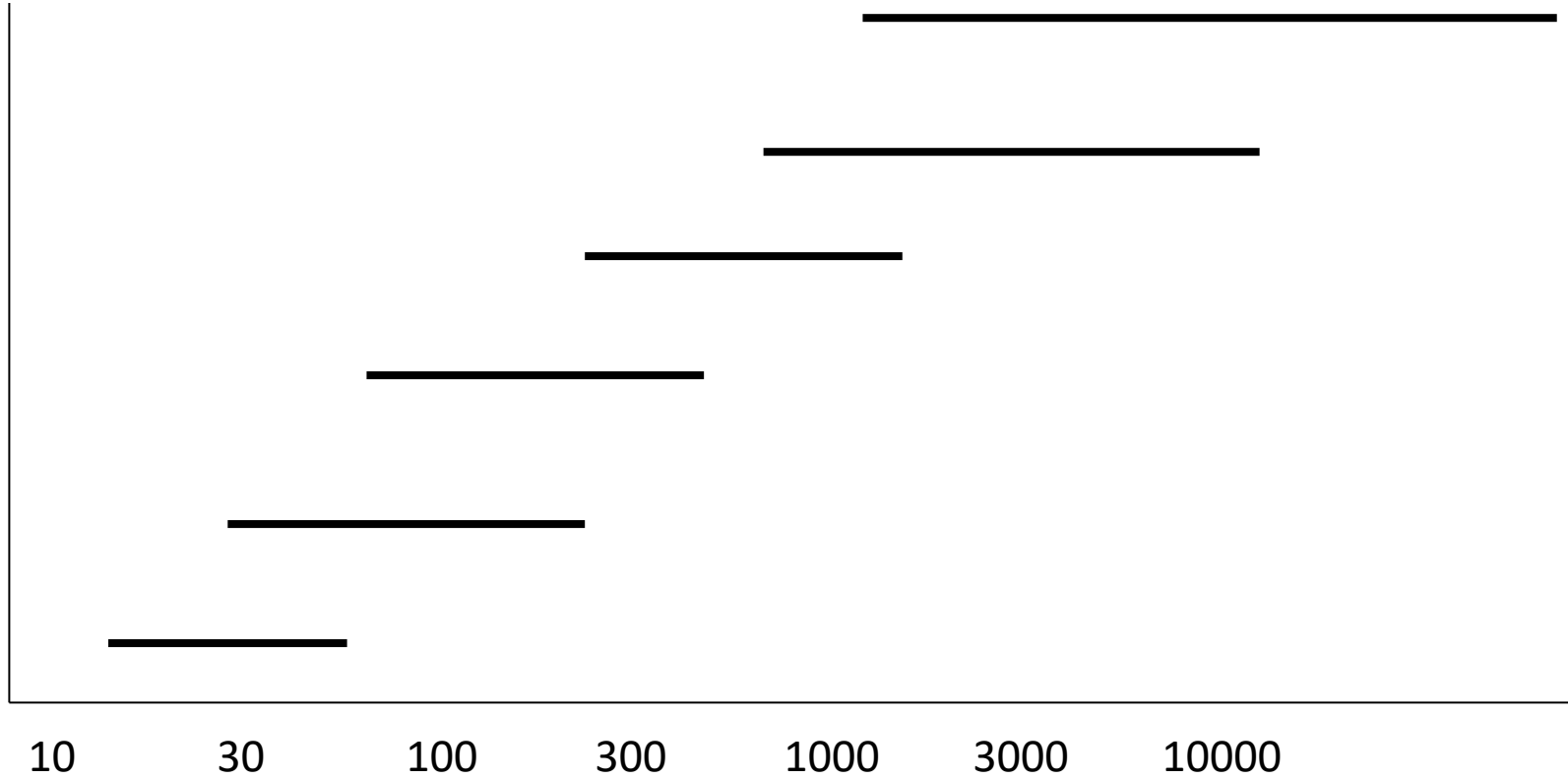
# PEG TEST

# SERUM ELECTROPHORESIS



# Hastalıklardaki aminotransferaz değerleri

- Toksik veya iskemik hasar
- Akut viral hepatit
- Alkolik hepatiti
- Kronik hepatit
- Siroz
- Normal





# LDH

- Hemoliz, iskemi, iskelet ve kalp kası hasarlanmaları böbrek enfarktında yükselebilir.
- Ani ve aşırı yükseklikleri İskemik karaciğer hasarını,
- ALP nin eşlik ettiği yükseklik karaciğerin malign infiltrasyonunu gösterir.

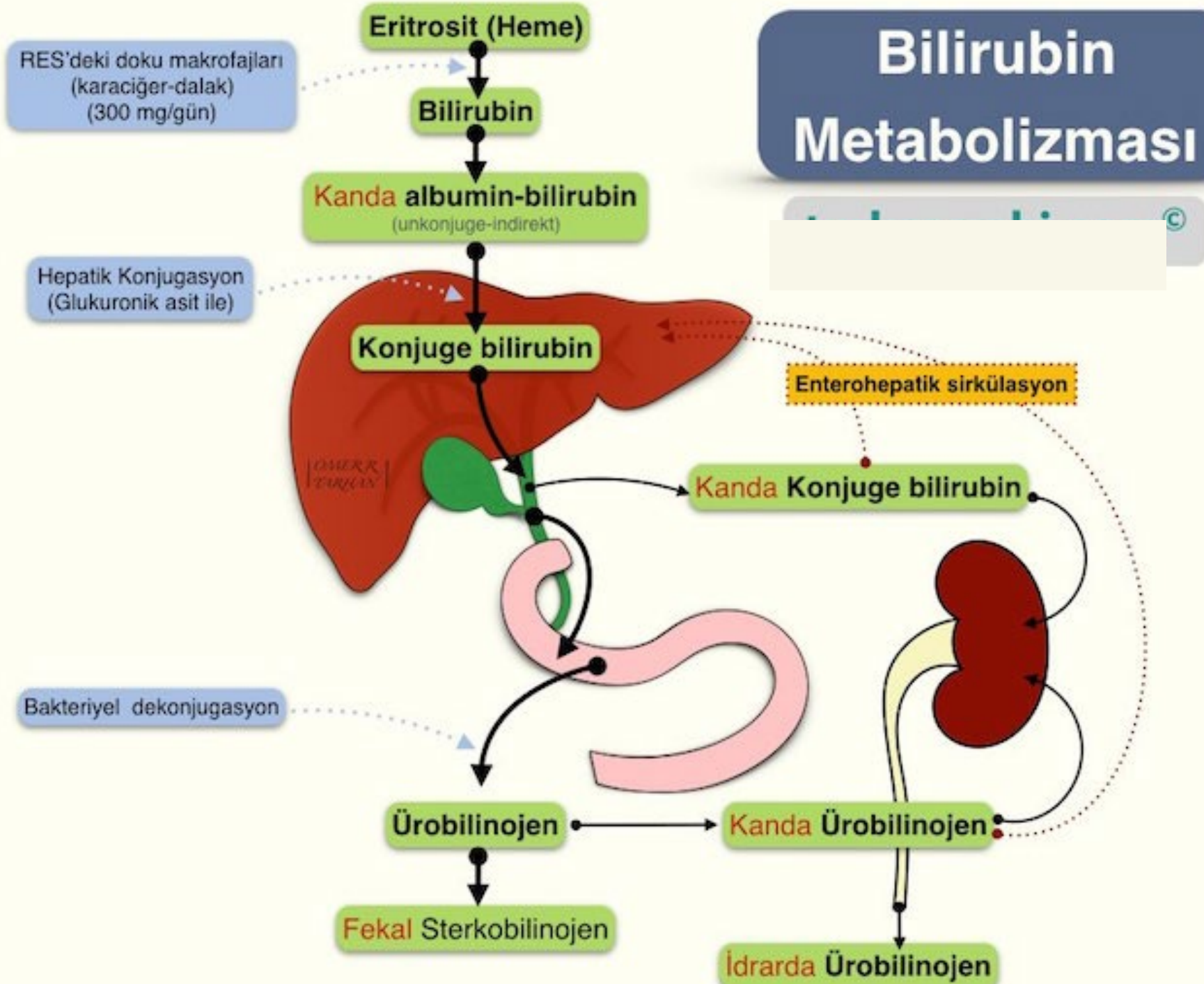
## 2. Kolestazı değerlendiren testler

- Gama glutamil transferaz
- Alkalen fosfataz
- 5' nükleotidaz
- Lösin aminopeptidaz
- Serum bilirübinleri
- İdrar ürobilinojen
- Serum-idrar safra asitleri

# Total Ve Direkt Bilirubin

- Hemoglobinin yıkımıyla ortaya çıkan hem, RES'de hem oksijenaz ile biliverdine; biliverdin ise biliverdin redüktaz ile bilirubine dönüşmektedir
- Bilirubinün kandan safraya taşınması farklı ancak birbiri ile ilişkili 4 basamakta gerçekleşir:
  - Hepatosellüler alım,
  - hücre içi bağlanma,
  - konjugasyon ve
  - biliyer atılım

# Bilirubin Metabolizması



# HİPERBİLİRUBİNEMİ

## İndirekt Hiperbilirubinemi

Direkt <%15

### Bilirubin yapımında artış

Hemoliz  
Eritrosit anomalileri  
sferositoz, G-6-PD yetm  
Ekstrasellüler anomali  
hipersplenizm  
immünohemolitik anemi  
İneffektif hematopoe  
talasemi  
Hematom rezorpsiyonu

### Bilirubin klerensinde azalma

Neonatal hiperbilirubinemi  
Açlık  
Familial glukuronil transferaz yetm  
Crigler-Najjar sendromu  
Gilbert sendromu

## Direkt Hiperbilirubinemi

Direkt >%15

### Bilier obstruksiyon

Koledokolitiazis  
Tümör  
Koledok kist  
Bilier striktür  
Bilier atrezi

### Parankimal kc hst

/kolestazis  
Viral hepatit  
Alkolik hepatit  
Siroz  
Sepsis  
İlaçlar

### Metabolik kc hst

Gebelik kolestazis  
Dubin Johnson sendr  
Rotor sendr

# GGT

- Safra duktus epiteli
- Hepatosit
- Böbrek, proksimal renal tübül
- Pankreas
- Dalak
- Beyin
- Prostat
- Meme
- İnce barsak

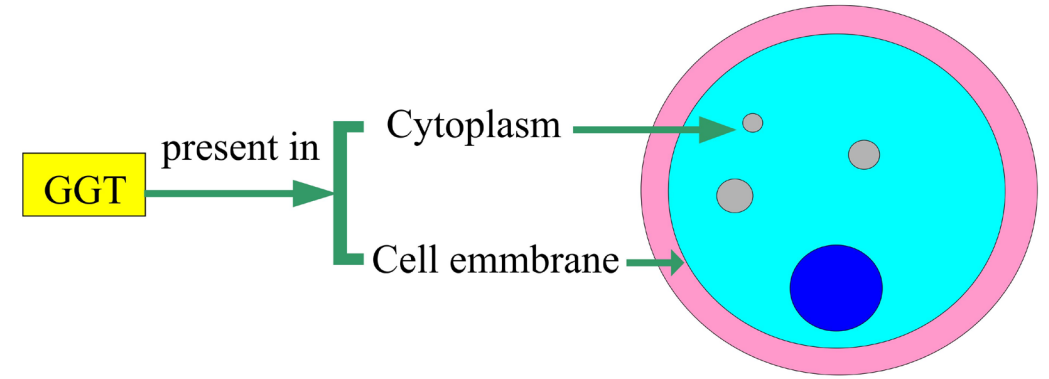
γ - GT

↓ Function

- ① Peptide and protein synthesis
- ② Regulate tissue glutathione level
- ③ Transport Aminoacid across the cell membrane

# g-glutamyltransferaz (GGT)

- GGT peptidlerin g-glutamil grubunu diğer peptidlere ya da aminoasitlere katalizleyen enzimdir.
- GGT bir çok dokunun hücre membranlarında bulunur
  - proksimal renal tübül
  - karaciğer,
  - pankreas,
  - barsak
  - Dalak



- KC de GGT primer olarak safra epitel hücrelerinde ve hepatositlerin apikal membranlarında bulunur.
- *GGT nin ana kaynağı karaciğerdir. Bilier epitelin hasarlanması sonucu safra epiteline bağlı GGT serumda znr.*

- Serum GGT safra kanalları ya da karaciğer hasarının sensitif bir indikatörüdür.
- Ancak spesifitesi düşüktür, çünkü bir çok nonhepatik bozuklukta da artabilir.
  - diabet
  - hipertiroidizm,
  - Kronik obstrüktif pulmoner hastalık
  - Böbrek yetmezliği
  - Bazı ilaçlar (örn. Barbituratlar, fenitoin hepatik mikrozomal GGT yi indükler)
- GGT nin ana klinik kullanımı ALP yüksekliğinin karaciğer kökenli olup olmadığını belirlemektir. (Örn.Kemik hastalığında GGT yükselmez)



- Fenitoin, fenobarbital gibi antiepileptikler, warfarin gibi antikoagülanlar mikrozomal enzim sistemini aktive ederek GGT artışı yapabilir. Sodyum valproat kullanımı ancak hepatotoksisite yapıyorsa GGT yi arttırır.
- GGT düzeyleri yaşla değişiklik gösterir, yenidoğan döneminde erişkinlerden 6-8 kat daha yüksek saptanabilir. Postnatal 6-9. ayda normale döner.
- En yüksek değerler safra yolları tıkanıklıklarında görülür, özellikle biliyer atrezide, biliyer tıkanmalarda, sklerozan kolanjit ve Alagille sendromunda çok yükselir. Normal ya da düşük GGT ve kolesterol düzeyi, artmış safra asitleri, hiperbilirubinemi, progresif familyal intrahepatik kolestazi (PFİK-1 ya da PFİK-2) akla getirmelidir.

# Review Article

## $\gamma$ -Glutamyltransferase: value of its measurement in paediatrics

Jose C Cabrera-Abreu and Anne Green

### Address

Department of Clinical Chemistry,  
Birmingham Children's Hospital,  
Steelhouse Lane, Birmingham  
B4 6NH, UK

### Correspondence

Dr JC Cabrera-Abreu  
E-mail: jose.cabreraabreu@  
bhamchildrens.wmids.nhs.uk

### Abstract

$\gamma$ -Glutamyltransferase (GGT) is a micro human tissues involved in secretory an canaliculi. Serum GGT is elevated in liv as extrahepatic biliary atresia, sclerosin intrahepatic cholestasis (PFIC) type 3. C normal or low serum GGT activity, disc GGT is also useful in detecting cholest assessing the efficacy of ursodeoxycho screening for biliary complications on p transplantation. The reference range fo neonates the activity at birth is approxim adult reference range. The activity then 5–7 months.

*Ann Clin Biochem* 2002; **39**: 22–25

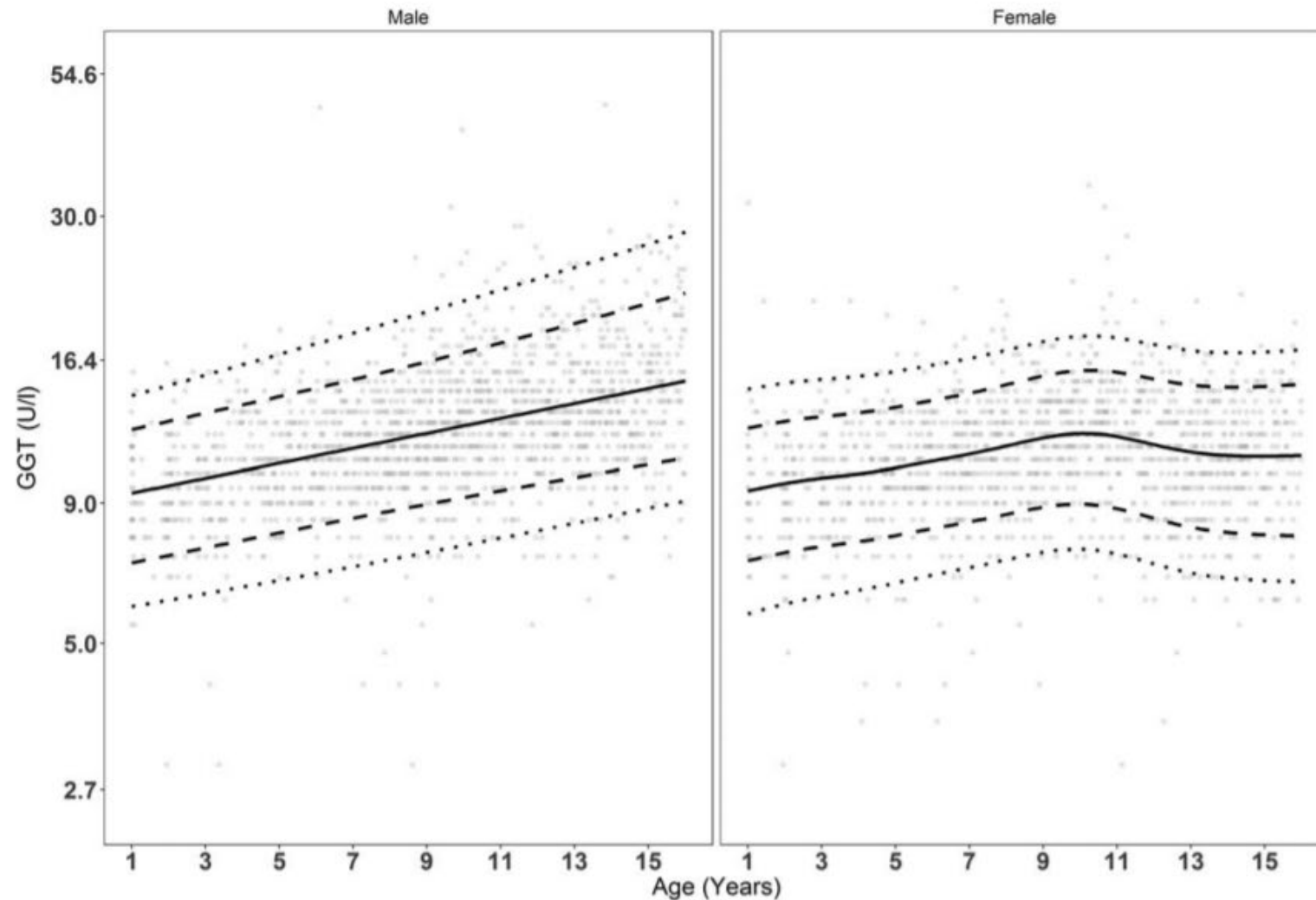
Table 1. *Paediatric reference ranges for GGT activity (modified from reference 2)*

Age	Mean (U/L)	Range (U/L)
0- 1 month	71	0- 151
1- 2 months	48	0- 114
2- 4 months	33	0- 81
4- 7 months	17	0- 34
7 months- 2 years	11	0- 24
2- 5 years	11	1- 20
5- 10 years	12	3- 22
10- 15 years (f)	12	3- 20
10- 15 years (m)	13	3- 24

Range = mean  $\pm$  2 standard deviations.

Table 2. *Paediatric reference ranges (2.5th-97.5th centiles) during the first year of life for GGT on the Vitros 500 analyser (reproduced with permission from reference 5)*

Age	Male (U/L)	Female (U/L)
1- 7 days	30- 177	23- 156
8- 30 days	27- 183	20- 148
1- 3 months	20- 155	20- 148
4- 6 months	10- 100	18- 130
7- 12 months	12- 42	12- 64



**FIG. 4.** Age- and sex-related percentiles of  $\gamma$ -glutamyltransferase (GGT). Smoothed percentile curves for  $\gamma$ -glutamyltransferase (GGT) (U/l, y-axis: log scale in males/females over the age (11 months to 16.0 years) based on a normal weight reference population from a LIFE Child study sample: ( $N = 3,131$ ,  $N_{\text{Male}} = 1,664$ ,  $N_{\text{Female}} = 1,467$ ). The 3rd (P3), 10th (P10), 50th (P50, median), 90th (P90) and 97th (P97) percentiles are shown.

- **Yüksekliğinde**
- Biliyer tıkanıklıklar
  - Biliyer atrezi
- Sklerozan kolanjit
- Alagille sendromu
- Mikrozomal enzim sistemini aktive eden ilaçlar (barbiturat, fenitoin, rifampin, warfarin)

**Düşüklüğünde**

PFİK 1-2

Table 4. Plasma GGT activity in paediatric liver disease

Disease	Variation ( $\times$ ULRR)
Extrahepatic biliary atresia	$\uparrow$ ( $\times 10$ )
Alagille syndrome	$\uparrow$ ( $\times 3-20$ )
Sclerosing cholangitis	$\uparrow$ ( $\times 50-100$ )
PFIC 1- PFIC 2	N/ $\downarrow$
PFIC 3	$\uparrow$
Bile acid disorders	N

PFIC = progressive familial intrahepatic cholestasis.

$\times$ ULRR = multiples of upper limit of reference range.

#### References

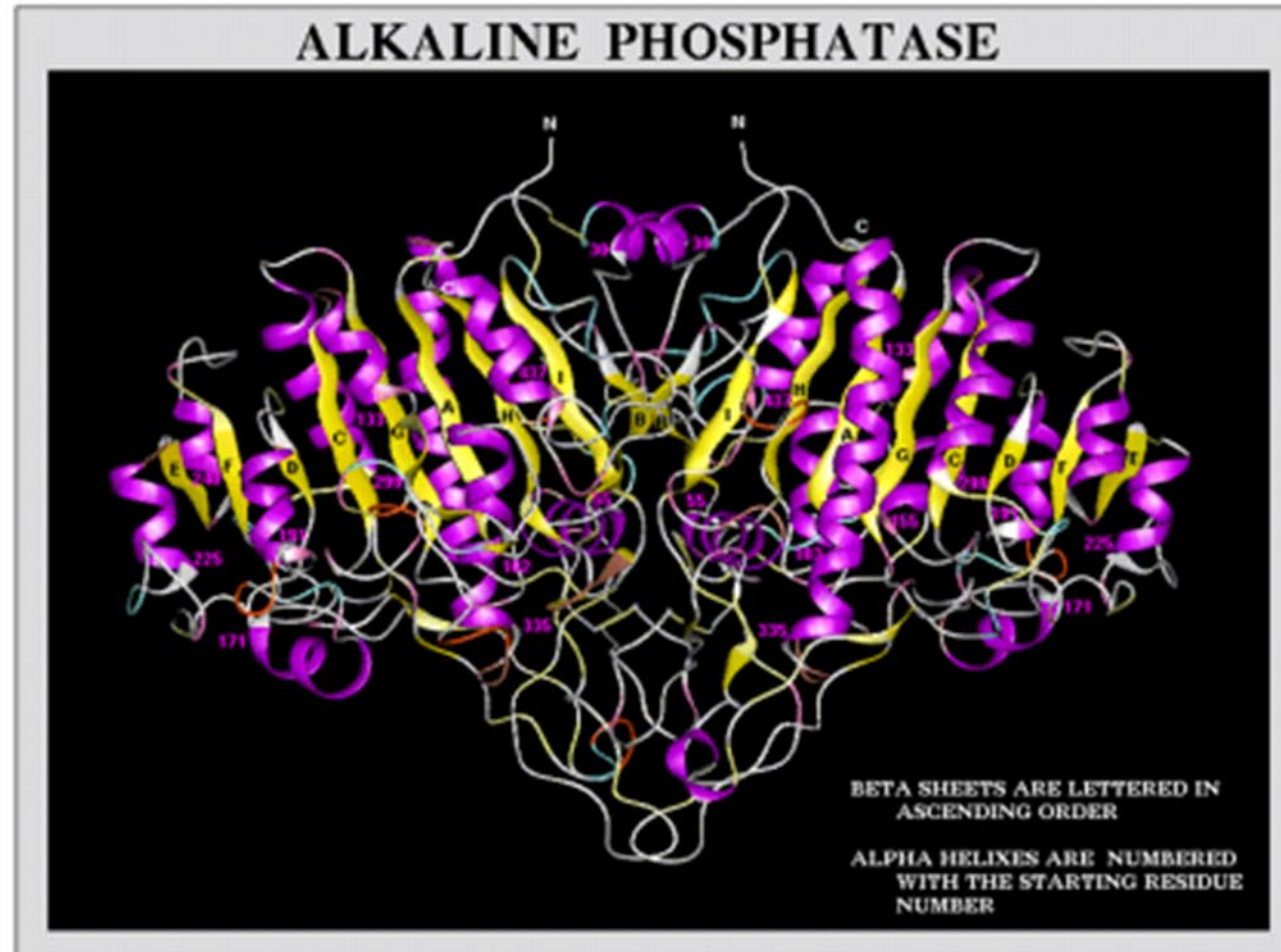
- 1 Penn R, Worthington DJ. Is serum  $\gamma$ -glutamyltransferase a misleading test? *Br Med J* 1983; **286**: 531-5
- 2 Moss D, Henderson R. Clinical enzymology. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia: WB Saunders, 1999: 686-9
- 3 Ellis G, Worthy E, Goldberg DM. Lack of value of serum gamma-glutamyltransferase in the diagnosis of hepatobiliary disease. *Clin Biochem* 1979; **12**: 142-5
- 4 Knight JA, Russell EH.  $\gamma$ -Glutamyltransferase and alkaline phosphatase activities compared in serum of normal children and children with liver disease. *Clin Chem* 1981; **27**: 48-51
- 5 Szasz G. A kinetic photometric method for serum  $\gamma$ -glutamyltransferase. *Clin Chem* 1969; **15**: 124-36
- 6 Lockitch G, Halstead AC, Albersheim S, MacCallum C, Quigley G. Age- and sex-specific pediatric reference intervals for biochemistry analytes as measured with the Ektachem-70 analyser. *Clin Chem* 1988; **34**: 1622-5

# Alkalen fosfataz

276

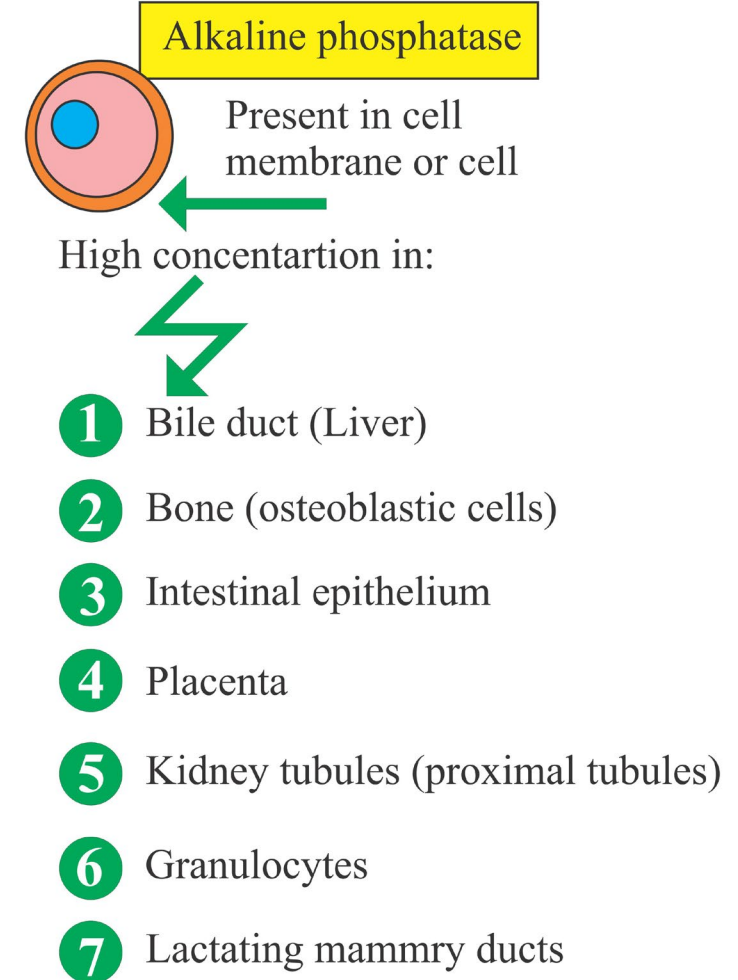
Ind J Clin Biochem (July-Sept 2014) 29(3):269–278

**Fig. 5** A ribbon diagram of L/B/K ALP protein structure. (<http://biochem.dental.upenn.edu/>)



# Alkaline fosfataz (ALP)

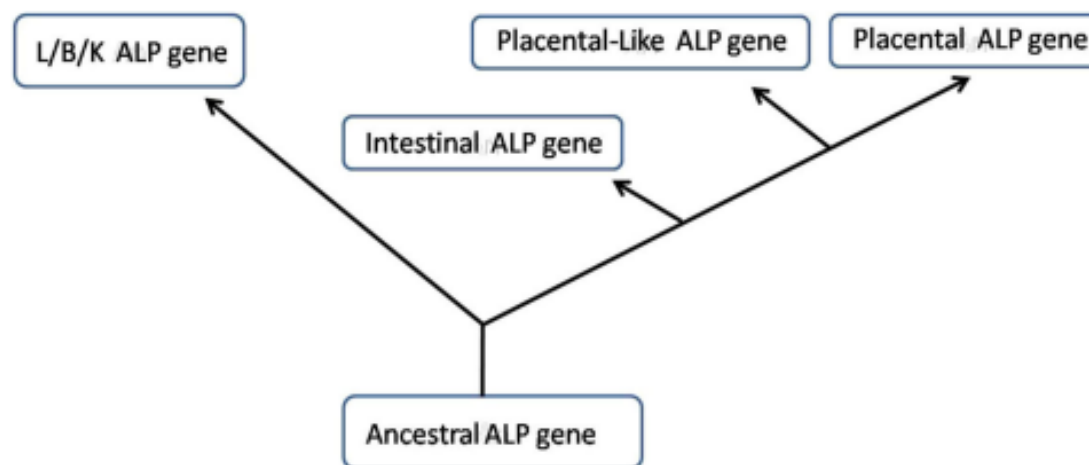
- Nötral pH da çeşitli AP organik fosfat esterlerin hidrolizinde katalizör görev yapan bir grup metallo(çinko)enzimlerdir.
- ALP nin bulunduğu yerler
  - Hepatositlerin kanaliküler membranı,
  - Kemik osteoblast membranı
  - İnce barsak mukoz hücrelerinin fırçamsı kenarı
  - Böbrekte proksimal kıvrımlı tübüllerde
  - Plasantada
  - Lökositlerde
- Serumdaki ALP nin çoğu KC, kemik ve barsak kaynaklıdır





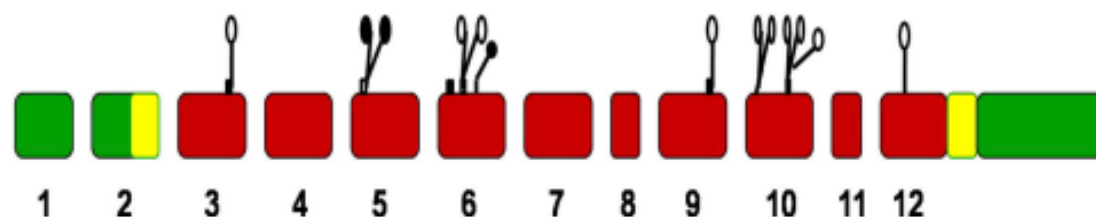
- Alkalen fosfatazın 4 izoenzimi mevcuttur.
  - **Intestinal ALP,**
  - **Plasental ALP,**
  - **Germ hücre ALP ve**
  - **Doku nonspesifik ALP veya karaciğer/kemik/böbrek (L/B/K) ALP**

**Fig. 1** Illustration showing the postulated evolutionary relationships of the human liver/bone/kidney, intestinal, placental and placental-like genes [18]



**Table 1** Nomenclature of human ALP isozymes and gene including chromosomal location, gene size and accession numbers

Gene	Protein name	Common name	Chromosomal location	Accession no.
ALPL	TNAP	Tissue-nonspecific alkaline phosphatase; TNSALP; liver/bone/kidney type AP	Chr1: 21581174–21650208	NM_000478
ALPP	PLAP	Placental alkaline phosphatase; PLALP	Chr2: 233068964–233073097	NM_001632
ALPI	IAP	Intestinal alkaline phosphatase; IALP	Chr2: 233146369–233150245	NM_001631
ALPP2	GCAP	Germ cell alkaline phosphatase; GCALP	Chr2: 233097057–233100922	NM_031313

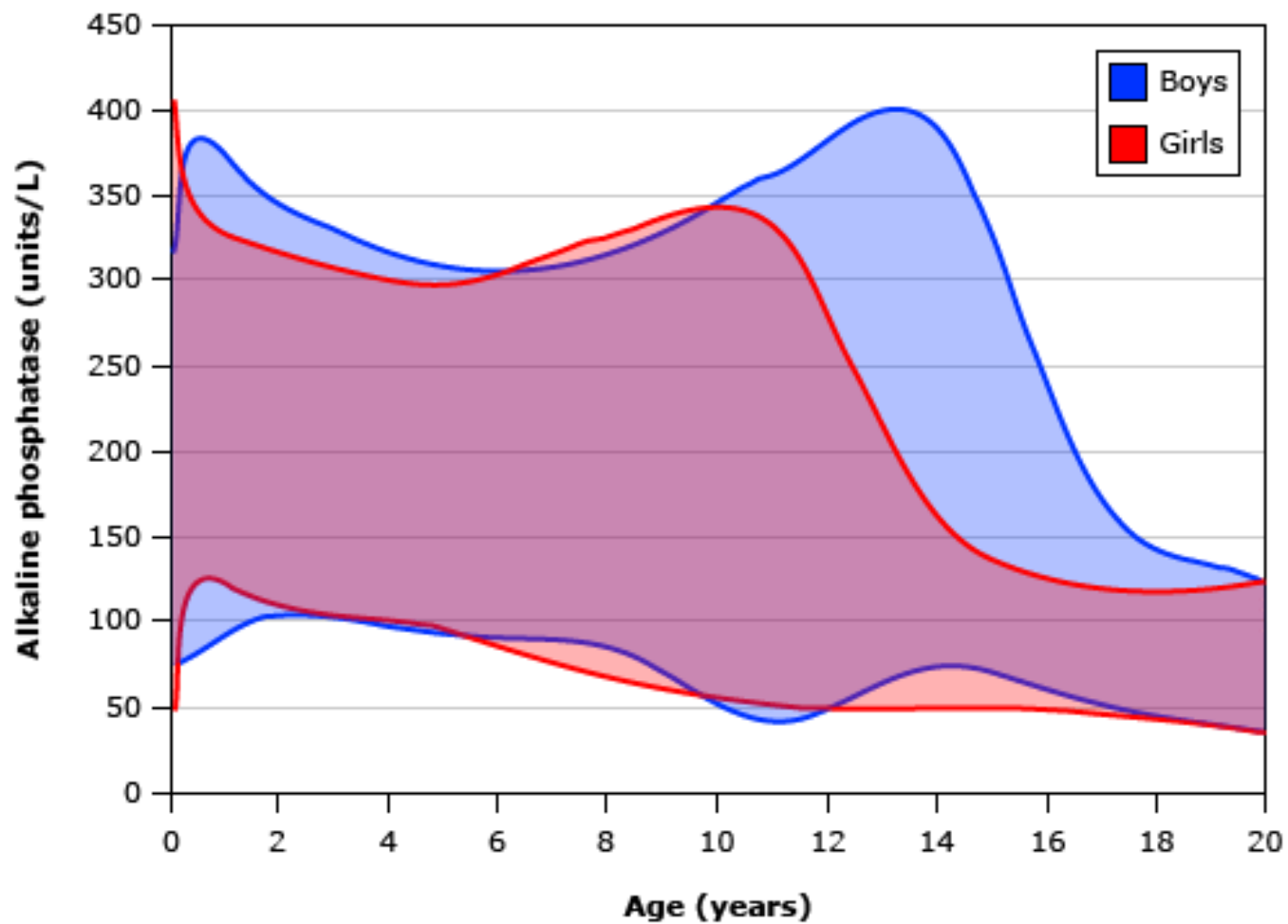


**Fig. 2** Relationship between exon organization and polypeptide structure of the L/B/K ALP gene. L/B/K ALP gene exons 1–12 are shown as large rectangles. Untranslated regions are indicated by green colour. The signal peptide at the amino terminus and the hydrophobic stretch of amino acids at the carboxyl terminus in exons 2 and 12, respectively, are shown in yellow. Regions which comprise

and *E. coli* ALP are shown as follows: small rectangles above the exons indicate conserved units of amino acid sequence which exist as discrete units of secondary structure in *E. coli* ALP (black for  $\beta$ -sheets, white for  $\alpha$ -helices); the open circles indicate metal ligands, and the closed circles indicate residues that directly interact with incoming substrate

- Serumda artmış ALP saptanan asemptomatik hastada ilk adım artışın kaynağını saptamak olmalıdır.
- ALP ile paralel salgılanan diğer KC enzimleri (serum GGT ya da 5'nükleotidaz) düzeylerine bakmak faydalı
- Daha kesin olarak kaynağı saptamak için elektroforez yöntemi ile ALP izoenzimlerine bakılmalıdır.

## Reference range for serum alkaline phosphatase activity in children and adolescents



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

5'nükleotidaz

- 5'-NT, adenosine 5'-phosphate ve inosine 5'-phosphate gibi nükleotidlerin hidrolizini katalize eder. Serbest inorganik fosfat açığa çıkar ve testlerde ölçülür
- 5'-NT bulunduğu yerler
  - karaciğer
  - barsak
  - beyin
  - kalp, kan damarları
  - pankreas
- Karaciğerde hepatositlerin kanaliküler ve sinüzoidal membranlarına bağlı olarak bulunur. Aktivitesi ALP ile paraleldir, GGT gibi ALP ile birlikte yükseldiğinde hepatobilier hastalığı düşündürür.

# Tıkanıklığın yerine göre kolestaz paternleri

Kolestaz tipi	Tıkanıklık yeri	Laboratuvar	Örnekler
Bilirubinostazis	Hepatosit	<b>ALT, ALP N</b> <b>Bilirubin↑</b>	Sepsis, TPN, cins steroidleri
Kolestatik hepatit	Kanaliküler	<b>ALT, ALP↑↑↑</b> <b>Bilirubin↑↑↑</b>	İlaca bağlı, yd'da $\alpha$ 1 AT (-)
Duktuler hasar	İntrahepatik safra kanalları	<b>ALT N↑, ALP↑↑↑</b> <b>BilirubinN</b>	PBC, PSC
Tam tıkanma	Ekstrahepatik safra kanalları	<b>ALT↑N, ALP↑↑↑</b> <b>Bilirubin↑↑↑</b>	Safra kanalı taşları, EHBA

	<b>PFİK-1</b>	<b>PFİK-2</b>	<b>PFİK-3</b>
Kromozom	18q21	2q24	7q21
Gen	ATP 8B1	ABCB11	ABCB4
Eksiklik	FIC 1	BSEP	MDR3
GGT	N	N	↑↑↑
Serum Safra Asidi	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Biliyer Safra Asidi	↓↓↓	↓↓↓	N
Biliyer Fosfolipid	N	N	↓↓↓
Sarılık	+	+	+
Kaşıntı	+	+	+
İshal	+	±	-
Pankreatit	+	-	-
Fibrozis	+	++	+
Kolestazis	++	++	+
İnflamatuvar Aktivite	+	++	+
Dev hücre	+	++	+
Safra kanal proliferasyonu	-	-	++
Elektron mikroskopisi	Granüler	Filamentöz	-
( -, yok; +, var; ++, belirgin; N, normal; ↑↑↑, yüksek; ↓↓↓, düşük)			



# 3.Sentetik fonksiyonları değerlendiren testler

- Serum albümin ve diğer proteinler
- Koagülasyon testleri (PT, PTT, INR)
- Serum amonyak
- Serum glükoz
- Plazma ve idrar aminoasitleri
- Serum lipidleri

# Serum safra asitleri

- KC de sentezlenen primer safra asitleri : Kolik asit ve kenodeoksikolik asit
- Glisin ve taurin ile konjüge olup safra ile iB geçiş → çoğu terminal ileumdan sup.mezenterik venle
- Kalanı kolonda bakteri etkisi ile sekonder safra asitleri oluşur: Deoksikolik asit, litokolik asit → kolondan sup ve inf mezenterik venle
- Portal dolaşıma geçer, enterohepatik döngüye katılır.

# KC hastalığında serum safra asitleri (SSA)

- Primer safra asiti sentezinde aksama
- Kolik asit / kenodeoksikolik asit oranında değişme
- Anormal safra asitlerinin sentezi
- Safra asitlerinin konjugasyonunun azalması → bağırsağa geğen s.a. → sekonder s.a sentezi ↓ → plazma deoksikolat düzeyi ↓
- Enterohepatik dolaşıma giren safra asitlerinin hepatik uptake'inin azalması sonucu özellikle yemeklerden sonra serum safra asitlerinde ↑↑↑
- Bilyer akımda tıkanıklık varlığında dolaşıma regürjitasyon → serum safra asitleri ↑↑↑

# Plazma proteinleri

- KC hastalığında
  - Protein sentezinde azalma
  - Ekstrasellüler dağılım hacminde genişlemeye bağlı dilüsyon
  - Proteinlerin yarılanma zamanında değişiklik
  - Dokularda protein katabolizma hızının değişmesi
- Wilson hastalığı, alfa 1 AT eksikliği gibi bazı hastalıklarda yetersiz sentezlenen protein ölçümü ile etiyolojik değerlendirme

# Protrombin zamanı ve pıhtılaşma faktörleri

FVIII dışındaki tüm koagülan faktörlerin sentezi

Fibrinolizde rol oynayan plazminojen ve plazminojen aktivatörü gibi faktörlerin yapımı ve yıkımı

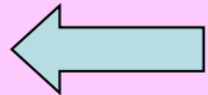
Aktive olmuş koagülasyon faktörlerinin dolaşımdan uzaklaştırılması

Protrombin zamanı (FII, V, VII, X).....

Parsiyel tromboplastin zamanı (FVII dışındakilerin tamamı)

} Uzamış

**4-6 saat  
sonra yanıtı  
değerlendirir**



**1 mg/yaş dozunda IV ya da IM  
Vit K1 enjeksiyonu**



**Karaciğer testleri yüksek olan hastada**

- 1- Enfeksiyonlar
- 2- Otoimmün nedenler
- 3- Travma
- 4- Entoksikasyon-ilaç kullanımı
- 5- Metabolik hastalıklar
- 6- Kas hastalıkları
- 7- Biliyer nedenler
- 8- Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı
- 9-Hematolojik hastalıklar HLH, vb

1- *Enfeksiyonlar*

A-Viral enfeksiyonlar

a-Hepatotrop virüsler: Hepatit A, B, C, D, E...

2- Otoimmün

b-Diğerleri: EBV, TORCH, Adeno, COVID, Rota....

3- Travmatik

B-Bakteriyel enfeksiyonlar

Tbc, Salmonella, Brucella....

4- Entoksikasyon

C-Mantarlar

Aspergillus, Fasciola, Candida....

5- Metabolik

6- Kas hastalıkları

7- Biliyer nedenler

8- Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı

9- Hematolojik hastalıklar HLH, vb



# Hypertransaminasaemia in children with viral gastroenteritis

Oznur Kucuk<sup>1</sup>, Meltem Ugras<sup>1</sup>, Suat Bicer<sup>1</sup>, Defne Col<sup>1</sup>, Tuba Giray<sup>1</sup>, Gulay Ciler Erdag<sup>1</sup>, Zerrin Yalvaç<sup>1</sup>, Cigdem Kaspar<sup>2</sup>, Ayca Vitrinel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Child Health and Diseases, Yeditepe University, Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey;

<sup>2</sup>Department of Medical Statistics and Informatics, Yeditepe University, Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

**Table 1 - Demographical features and transaminases levels of patients with rotavirus, norovirus, and adenovirus.**

		Rotavirus (No.=82)	Norovirus (No.=74)	Adenovirus (No.=44)	p-Value
Age (years)	Mean ± SD	5.50 ± 2.85	5.44 ± 3.42	3.75 ± 2.09	0.001
	Min-Max	0 - 13	1 - 17	0 - 10	
Gender (No., %)	-Male	43 (52.4)	39 (52.7)	30 (68.2)	0.183
	-Female	39 (47.6)	35 (47.3)	14 (31.8)	
AST (Mean ± SD)		43.56 ± 13.74	36.4 ± 9.24	38.04 ± 8.04	0.001
ALT (Mean ± SD)		27.2 ± 12.62	22.1 ± 9.63	19.2 ± 8.73	0.000
Elevated ALT (n, %)		7 (8.5)	3 (4.0)	1 (2.3)	0.268
Elevated AST (n, %)		20 (24.4)	6 (8.1)	1 (2.3)	0.001
Elevated both ALT and AST (No., %)		6 (7.3)	1 (1.4)	1 (2.3)	0.132

1- Enfeksiyonlar

Otoimmün Hepatit

2- *Otoimmün nedenler*

Sklerozan kolanjit

3- Travma

Otoimmün poliglandüler sendrom

4- Entoksikasyon-ilaç kullanımı

5- Metabolik hastalıklar

6- Kas hastalıkları

7- Biliyer nedenler

8- Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı

9- Hematolojik hastalıklar HLH, vb

- 1- Enfeksiyonlar
- 2- Otoimmün nedenler
- 3- Travma
- 4- *Entoksikasyon-ilaç kullanımı*
- 5- Metabolik hastalıklar
- 6- Kas hastalıkları
- 7- Biliyer nedenler
- 8- Alkolik olmayan yağlı karaciğer
- 9- Hematolojik hastalıklar HLH, v

Parasetamol  
Klorpromazin  
INAH  
Amoksilin/klavulanik asit  
Bitkisel ürünler\*\*  
Valproat  
Metotreksat  
Siklofosfamid  
Kortikosteroidler  
Halotan  
Fenitoin  
Diklofenak  
Eritromisin

1- Enfeksiyonlar

2- Otoimmün nedenler

3- Travma

4- Entoksikasyon-ilaç kullanımı

5- *Metabolik hastalıklar*

6- Kas hastalıkları

7- Biliyer nedenler

8- Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı

9- Hematolojik hastalıklar HLH, vb

- Wilson Hastalığı
- Çölyak hastalığı
- Alfa 1 antitripsin eksikliği
- Glikojen Depo Hastalıkları
- Lipid depo hastalıkları
- Taysachs, Nieman Pick, GAuchre
- Sitrülinemi
- LAL eksikliği

1- Enfeksiyonlar

2- Otoimmün nedenler

3- Travma

4- Entoksikasyon-ilaç kullanımı

5- Metabolik hastalıklar

6- Kas hastalıkları

7- *Biliyer nedenler*

Biliyer atrezi

Kolesitit

Koledok kisti, taşı..

PFIC

8- Alkolik olmayan y... hastalığı

9- Hematolojik hastalıklar, v.b.

Aminotransferazların hızlı ve yüksek düzeyde ( $>10$  N) artışı

- Aminotransferaz yüksekliğinin derecesi direk olarak hastalığın ciddiyeti ile ilişkili değildir.
- Aciliyet durumu ve yaklaşan karaciğer yetmezliği transaminaz yüksekliğinin prothrombin zamanında bozulma ile birlikte olması durumunda değerlendirilmelidir.

- Akut hepatitin en sık nedeni virüsler (A, B, E),
- Wilson hastalığı
- Otoimmün hepatit
- Ortak safra kanalında akut obstrüksiyon
- İskemi
- Hemodinamik şok
- Akut kardiyak yetmezlik,
- Toksinler (mantar) ya da ilaçlar (acetaminophen).
- Kas ağrısı, koma, hipoglisemi durumunda serum creatine phosphokinase (CPK) seviyesi ölçülmelidir (rhabdomyolysis - enfeksiyon, toksik travmatik ya da metabolic nedenli
- Öncelikle karaciğer yetmezliğinin tedavi edilebilir nedenleri araştırılmalı



- **Önce**
- Öyküde ipucu yoksa
  - Önce Hepatit A virüs enfeksiyonu düşün (anti-hepatitis A virus IgM (HAV), aşı ??)
  - Semptomatik tedavi

- **Sonra**

- Hepatit serolojisi (-) ise diğer viral enfeksiyonları :  
HBV, HEV, Epstein-Barr virus (EBV), HHV6, cytomegalovirus (CMV), değerlendir.
- Karaciğer ve safra yolları USG (obstrüksiyon? taş?)

- **Daha sonra**
- Otoimmün hepatit
- Wilson hastalığı
- Metabolik bozuklukları araştır.
- Hepsi (-) ise takip edilebilir (*3 ayda enzimler tamamen normale dönerse tanı konamamış akut hepatit olduğu düşünülebilir*)
- Enzimler yüksek ise araştırmaya devam edilmelidir, karaciğer biyopsisi düşünülebilir.

Aminotransferazların  
persistan ve orta dereceli (<10 N)  
artışı

- Hastanın **öyküsü ve aile öyküsü** önemli :ailede kronik viral hepatit, otoimmün hepatit, metabolik hastalık/akrabalık
- Hasta öyküsünde **ilaç, toksin, semptomlar** (egzersiz intoleransı, kaşıntı, artralji, kronik ishal/kusma), özel yeme davranışı (et yememe, meyve/tatlı yememe vb)
- **Fizik bakıda** kronik karaciğer hastalığı bulguları (hepatomegali, splenomegali, telenjektazi) ya da spesifik hastalık bulguları (atipik yüz görünümü, kardiyak üfürüm, taşikardi, clubbing), aşırı kilo (BMI) ya da zayıflık

- **Önce**

- Tüm muhtemel hepatotoksik ilaçlar ve bitkisel ilaçlar kesilmeli
- Karaciğer testlerindeki yükseklik geniş karaciğer testlerini içerecek şekilde (GGT ve CPK dahil) mümkünse akut enfeksiyon ya da ağır egzersiz yapılmadığı bir dönemde konfirme edilmeli
- Hepatobiliyer USG planlanmalı
- Tetkikler normal bulunursa enzimlerdeki dalgalanma düşünülerek birden fazla kez tetkikler tekrarlanmalı
- HBV ve HCV prevalansı yüksek olan yerlerde seroloji de tekrarlanabilir

- CPK yüksek ya da AST >> ALT ise ekstrahepatik hastalık dışlanmalı
- Myopatiler (Duchenne ve Becker distrofileri, ilaç ya da toksin ilişkili kas hastalıkları),
- Kardiyomiyopatiler,
- Hemolitik hastalıklar,
- Endokrin (hipo/hipertiroidi, adrenal yetmezlik, hipopituitarizm)
- Metabolik bozukluklar (Mitokondrial sitopatiler, yağ asidi oksidasyon bozuklukları)
- Ön tanıya yönelik tetkikler planlanmalı

- **Sonra**

Persistan aminotransferaz yüksekliği durumunda

- viral enfeksiyonlar (Epstein-Barr virus, CMV, HBV, HCV),
- autoimmune hepatitis,
- Wilson hastalığı,
- Çölyak hastalığı
- Alfa-1-anti-tripsin eksikliği,
- Endokrin hastalıklar (hipotiroidizm, hipocorticism),
- Kistik fibrozis. araştırılmalı



**Table 2** Step-by-step investigation of persistent hypertransaminasemia.

---

*First step*

ALT, AST, GGT, CPK  
Conjugated and unconjugated bilirubin  
Protein electrophoresis  
Prothrombine time  
Blood cell count  
Ultrasonography of liver and biliary tree

*Second step*

Viral markers (HBsAg, HCV Ab, EBV and CMV serology)  
Total IgG and IgA, auto-antibodies (ANA, SMA, LKM, LC1, tTG)  
Ceruloplasmin, serum copper, 24h-urinary copper, Kaiser-Fleischer ring  
Serum  $\alpha$ 1-anti-trypsin level or phenotype  
T3, T4, TSH, serum cortisol  
Sweat test  
Fecal elastase  
Lactate, ammonemia, triglycerides  
Cardiac echography  
MRI of liver and biliary tree

*Third step*

Liver biopsy

---

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transferase; CK: creatine phosphokinase; HBsAg: hepatitis B antigen; HCV: hepatitis C virus; EBV: Epstein-Bar virus; CMV: cytomegalovirus; ANA: anti-nuclear antibody; SMA: smooth muscle antibody; LKM: liver kidney microsome antibody; LC1: liver cytosol 1 antibody; tTG: tissue transglutaminase antibody; MRI: magnetic resonance imaging.

- Kolestaz varsa (yüksek serum GGT ve/veya total serum safra asitleri), KC ve safra yollarına ait ultrasonografik inceleme ve MRI kole/koledokolitiazis, konjenital common bile duct dilatasyonu, sklerozan kolanjit değerlendirilmesi için zorunludur
- Alagille sendromu, progressive familial intra- hepatik kolestaz, ve kistik fibrozis araştırılmalıdır

- Obez çocuk..... USG incelemede karaciğer ekojenitesinde yağlanma lehine artış saptanırsa NAFLD düşünülür.
- Artmış AST/ALT → non-alcoholic steatohepatitis (NASH)
- **Ancak NAFLD ve NASH dışlama tanısıdır ve çocuk obez bile olsa bozulmuş KCFT olan çocuklarda yağlı karaciğer hastalığına neden olan diğer hastalıklar da hastanın yaşına göre araştırılmalıdır.**

**Table 3** Main causes of fatty liver disease.

General or systemic	Genetic-metabolic	Drugs/chemicals
Obesity	Wilson's disease	Ethanol
Metabolic syndrome	Cystic fibrosis	Ectasy, cocaine, solvents
Diabetes mellitus type 1	Schwachmann syndrome	Nifedipin, diltiazem
Thyroid disorders	$\alpha$ 1-anti-trypsin deficiency	Estrogens, corticosteroids
Protein malnutrition	Lipase acid deficiency	Methotrexate
Anorexia nervosa	Disorders of FA-beta-oxidation	Sodium valproate
	Hereditary fructose intolerance	HIV disease and treatments
	Glycogen storage disease	
	Mitochondrial cytopathies	
	Peroxisomal disorders	
	a/hypo $\beta$ lipoproteinemias	

FA: fatty acid; HIV: human immunodeficiency virus.

- Aile öyküsü ya da extra-hepatik bulgular klinisyeni **genetik** ya da **metabolik hastalıklara** yönlendirebilir.
- Örn. Schwachmann sendromu, Gaucher hastalığı, Niemann- Pick disease, lizozomal asit lipaz eksikliği, glikojen depo hastalığı (tip I, VI ve IX), herediter früktoz intoleransı, üre siklus defektleri, mitokondrial hastalıklar, organik asidemiler, sitrin eksikliği, konjenital glikozilasyon bozuklukları, Turner sendromu, konjenital hepatik fibrozis.

Olgular

- 10 aylık erkek bebek
- Rutin kontrol için yapılan testlerde AST:215IU, ALT:314IU
- Yakınma yok
- Anemi,sarılık vb yok
- Fizik muayene doğal
  
- İlk ne isteyelim???

- 10 aylık erkek bebek
- Rutin kontrol için yapılan testlerde AST:215IU, ALT:314IU
- Yakınma yok
- Anemi,sarılık vb yok
- Fizik muayene doğal
- İlk ne isteyelim???

**CPK**  
**Musküler**  
**distrofi**



7 yaşımda kız hasta, bilinen kronik hastalığı yok.

1,5 yaşımda kulak hastalığı için opere olacağı zaman AST yüksek bulunmuş, arada bakılan testlerde de AST yüksek çıkmış, ALT normal, hepatit serolojisi, normal.

**MakroAST**

- 13 yaşında kız
- Karın ağrısı
  
- **Hb - 11,65 g/dL** (12,5-16,3)
- **HCT - 34,40 %** (34,7-42,1)
- MCV - 82,12 fL (73-96 )
- MCHC - 33,87 g/dL (32,5-36,3)
- RDW - 15,71 % ( 12,1 -16,2)
- **Trombosit - 146,4 x10<sup>3</sup>/μL** ( 152-348 )
- MPV – (8,19 fL 7,4-11,4)
- Sedimentasyon 18mm/h (<20)
  
- Açlık Kan Şekeri (AKŞ) - 110,12 mg/dL
- Ürea - 19,33 mg/dL
- BUN ( Kan üre azotu ) - 9 mg/dL
- Kreatinin - 0,30 mg/dL
- **Bilirubin, Total - 2,04 mg/dL** ( 0,3-1,2)
- **Bilirubin, Direkt - 0,61 mg/dL** ( 0-0,2)
- **Bilirubin, İndirekt - 1,43 mg/dL** ( 0-0,9)
- **AST (SGOT) - 491,0 U/L** ( 0- 35)
- **ALT (SGPT) - 476,2 U/L** ( 0-35 )
- **GGT - 50 U/L (<38)**
- ALP (Alkalen Fosfataz) - 460 U/L (30-120)

- PTZ(Protrombin Zamanı) - 18,4 sec ( 11,5-15,5)
- PTZ (Aktivasyon) - 63 % (70-100)
- PTZ (INR) - 1,40 .(0,8-1,4)
- APTT - 37,3 sec (26,5-40)
  
- Periferik yaymada :atipik hücre yok
  
- Dış merkez inr : 1.6 . 2 defa k-vit yapılmış
- Tam idrar tahlili normal
- Batın USG : Karaciğer parankim değerlendirmesi yoğun gazdan dolayı belirgin suboptimal olup interkostal olarak değerlendirildi.  
Değerlendirilebildiği kadarıyla solid-kistik kitle lezyon izlenmemiştir.

- **PTZ(Protrombin Zamanı) - 18,4 sec** ( 11,5-15,5)
- PTZ (Aktivasyon) - 63 % (70-100)
- **PTZ (INR) - 1,40** .(0,8-1,4)
- APTT - 37,3 sec (26,5-40)

ANA: Pozitif  
ASMA: pozitif  
LKM: Negatif  
TTg Ig A: negatif  
Ig G: 29,3g/l (7-16))

- Periferik yaymada :atipik hücre yok

- Dış merkez inr : 1.6 . 2 defa k-vit yapılmış
- Tam idrar tahlili normal
- Batın USG : Karaciğer parankim değerlendirmesi yoğun gazdan dolayı belirgin suboptimal olup interkostal olarak değerlendirildi.  
Değerlendirilebildiği kadarıyla solid-kistik kitle lezyon izlenmemiştir.

# 12 yaş erkek

Yakınma :Kabızlık

İlaç öyküsü yok, beslenme çok kötü fast food....sebze yok

FM: V ağ: 63

Boy:152cm

VKİ:

Akantozis nigricans +

Strialar +

AST:267, ALT:291

ALP:541

Bil: 1.09

GGT:49

Batın USG:Grade 2 hepatosteatoz

Hepatit serolojisi negatif, aşıllı

Teşekkür ederim..



# CLINICAL—LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

---

## **SAFETY Study: Alanine Aminotransferase Cutoff Values Are Set Too High for Reliable Detection of Pediatric Chronic Liver Disease**

JEFFREY B. SCHWIMMER,<sup>\*,†,§</sup> WINSTON DUNN,<sup>||</sup> GREGORY J. NORMAN,<sup>¶</sup> PERRIE E. PARDEE,<sup>\*</sup>  
MICHAEL S. MIDDLETON,<sup>§</sup> NANDA KERKAR,<sup>\*,\*\*</sup> and CLAUDE B. SIRLIN<sup>§</sup>

### **Physiological Functions of ALP**

Since its first description by Suzuki and colleagues [47] in 1907, alkaline phosphatase (ALP) has been investigated continuously and extensively. But little is known regarding the physiological function of ALPs in most tissues except that the bone isoenzyme has long been thought to have a role in normal skeletal mineralization [48]. The natural substrates for TNSALP appear to include at least three phosphor compounds: phosphoethanolamine (PEA), inorganic pyrophosphate (PPi), and pyridoxal-5'-phosphate (PLP), as evidenced by increased plasma and/or urinary levels of each in subjects with hypophosphatasia [49, 50], but this is uncertain. Indeed, a variety of mechanisms have been proposed to explain the role of ALP in bone mineralization [51]. However, apart from its role in normal bone mineralization, the other functions of L/B/K remains obscure both in physiological and neoplastic conditions.



