

Protein Enerji Malnutrisyonunda Serum Albumin, Transferrin, Prealbumin ve Retinol Bağlayıcı Protein Düzeyleri

Sembol TÜRKMEN (1), Güvenç GÜVENEN (2), Serdar ERKAL (3), Yüksel HERAL (4), Serpil AKYÜZ (5)

ÖZET

Protein enerji malnutrisyonu gelişmekte olan ülkelerin süt çocuğu ve erken çocukluk dönemlerinde sıklıkla rastlanan, protein ve enerjiden değişik derecelerde yoksun kalmanın yol açtığı patolojik sendromlar grubu olarak tanımlanır.

Protein enerji malnutrisyonunun prognozunu sadece klinik düzeyde tayin etmek genelde zordur, bu yüzden tanıya yönelik kesin biyokimyasal göstergelerin arayışı sürmektedir.

Çalışmamızda enfeksiyonu olmayan protein enerji malnutrisyonlu 32 çocukta serum total protein, albumin, transferrin, prealbumin ve retinol-bağlayıcı protein düzeyleri saptandı.

Bunlar arasında sadece hasta grubu (n = 32) serum albumin, transferrin ve prealbumin konsantrasyonları sağlıklı kontrol grubuna (n = 20) nazaran anlamlı düşük bulundu (Sırasıyla $p < 0.0001$, $p > 0.0001$, $p = 0.05$) (Değerler kontrol ve hasta gruplarında sırasıyla albumin için $4,3 \pm 0,35$ g/dl, $3,66 \pm 0,64$ g/dl; transferrin için $374 \pm 53,4$ mg/dL, $287 \pm 90,6$ mg/dL; prealbumin için $21,6 \pm 8,6$ mg/dL, $17,1 \pm 6,5$ mg/dL; retinol bağlayıcı protein için $6,25 \pm 2,2$ mg/dL (Ort \pm SD) idi).

Çalışmamızdaki hasta kan örnekleri hastaneye yatıştan 3 veya 5 gün sonra alındığından yarılanma ömrü nisbeten kısa iki protein olan prealbumin ve retinol bağlayıcı protein konsantrasyonlarının diğer araştırmalarda da bildirildiği üzere nutrisyonel destekten hızla etkilendiğini düşünmekteyiz.

Protein durumunun değerlendirilmesinde albumin, transferrin gibi diğer visseral protein göstergelerine ilaveten prealbumin ve retinol bağlayıcı protein ölçümleri de faydalı olacaktır.

Protein enerji malnutrisyonunu kesin olarak tanımlayacak bir test veya testler grubu ve indeksler olmadığından, laboratuvar kullanımı klinik değerlendirmeye katkıda bulunacak biçimde seçilmelidir. Enfeksiyon ve anemi varlığı bu testlerin yorumlanmasını değiştireceğinden dikkatli biçimde araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Protein Enerji Malnutrisyonu, Albumin, Transferrin, Prealbumin, Retinol bağlayıcı protein.

SUMMARY

The serum total protein, albumin, transferrin, prealbumin and retinol-binding protein Levels in patients with protein-energy malnutrition.

Protein-energy malnutrition has been defined as a range of pathological conditions arising from coincident lack, in varying proportions of protein and calories, occurring most frequently in infants and young children of developing countries. The prognosis of protein-energy malnutrition is often difficult to assess on clinical grounds alone, and various attempts have been made to find an accurate biochemical index.

In our study serum total protein, albumin, transferrin, prealbumin and retinol-binding protein concentrations were determined on 32 noninfected infants with protein-energy malnutrition. Among these only serum albumin and transferrin and prealbumin concentrations were significantly decreased in the malnourished infants (n= 32) compared to healthy controls (n= 20) ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p = 0.05$ respectively) (Values were 4.37 ± 0.38 g/dl, 3.66 ± 0.64 g/dl, for albumin; 374 ± 53.4 g/dl, 287 ± 90.6 g/dl, for transferrin; 21.6 ± 8.6 mg/dl, 17.1 ± 6.5 mg/dl, for prealbumin and 6.25 ± 2.2 mg/dl, for retinol-binding protein (mean \pm SD) in healthy control and patient group respectively).

Since blood samples of patients were collected after 3 or 5 days of hospitalization we suggest that prealbumin and retinol-binding protein (two relatively rapid turnover proteins) concentrations can be affected promptly by nutritional support as they were reported by others. Measurement of serum prealbumin and retinol-binding protein concentrations in addition to other visceral protein components such as albumin, and transferrin would be useful in defining and evaluating the protein status.

Since there is no one definitive laboratory test, group of tests or indices that are satisfactory for the assessment of protein-energy malnutrition, laboratory should be used selectively and to complement clinical evaluation including some assessment of inflammation and anemia, because their presence affects the interpretation of all the other tests.

Key Words: Protein energy malnutrition, Albumin, Transferrin, Prealbumin, Retinol binding protein

GİRİŞ

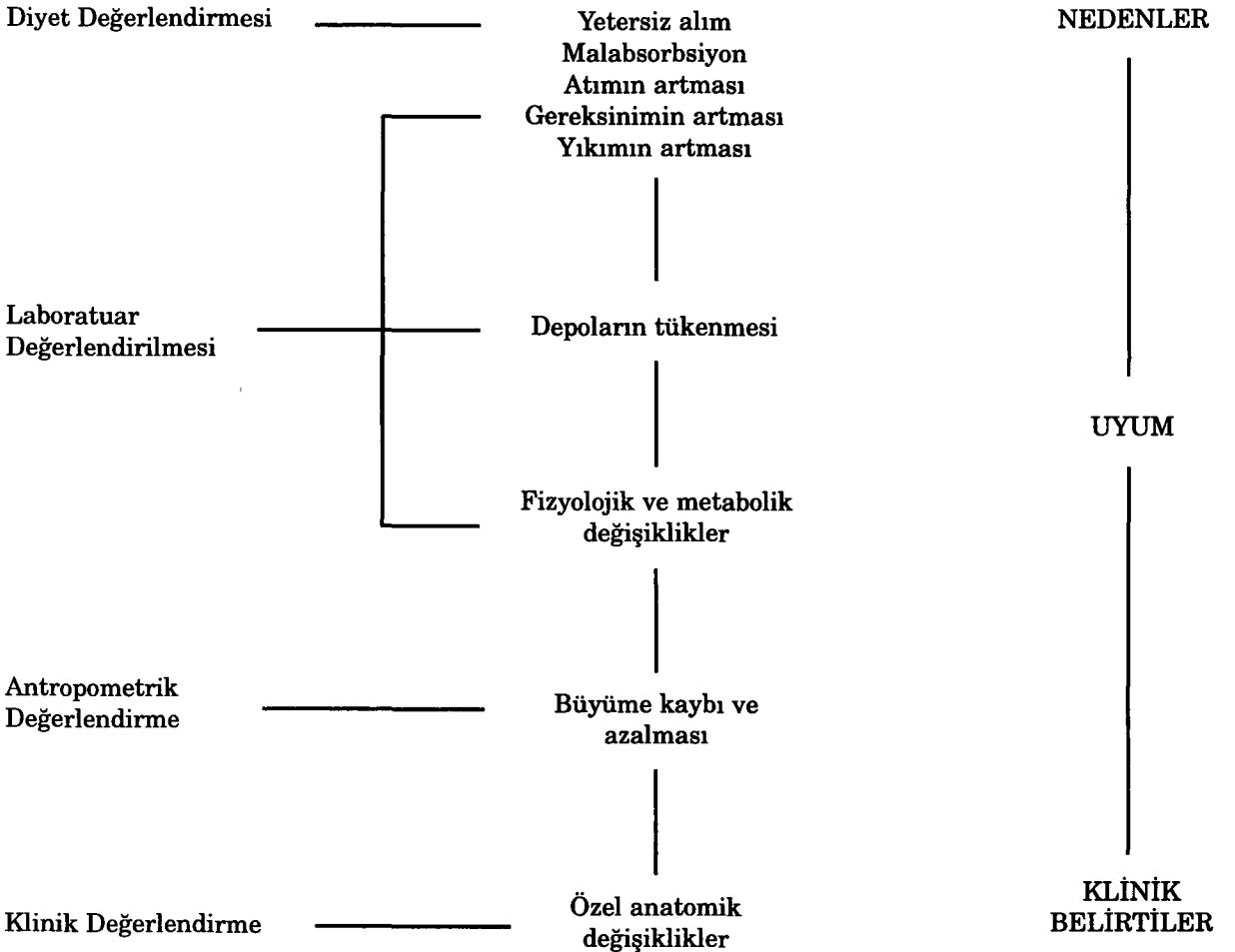
Protein enerji malnutrisyonu (PEM) gerek protein gerekse kaloriden değişik derecelerde eksik beslenme ile karakterize çoğunlukla enfeksiyonların eşlik ettiği, süt çocuklarında sık rastlanan sendromlar grubudur. Doğum oranının yüksek olduğu ülkemiz için önemini korumaktadır (5, 10).

PEM tüm dünyada çocukluk çağında önemli morbidite ve mortalite sebebi olmakla birlikte en büyük etkisini az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde göstermektedir. Büyüme ve gelişmenin çok hızlı olduğu süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde beslenme yetersizliği daha belirgin ve daha hızlı gelişen klinik tablolar ortaya çıkarmaktadır. Bu tablolar yeterli enerji alımına karşı önemli derecede protein eksikliği ile ilgili

Kwashiorkorla, diğer taraftan ileri derecede kalori eksikliğine bağlı marasmus arasında ara durumları da dahil olmak üzere çeşitli klinik tabloları kapsar (19).

PEM'li çocuklarda başlangıçta klinik bulgular spesifik değildir. Ağırlık artışında duraklama ilk bulgudur. Bir süre sonra büyüme hızında ve fizik aktivitede azalma görülür. Ağır PEM klinik ve fizyopatolojik olarak marasmus, kwashiorkor ve marasmik-kwashiorkor olmak üzere üç tiptir.

PEM'de kalori ve protein açığı tüm vücut sistemlerinin işleyişini etkileyerek patolojilere yol açmaktadır. Diğer taraftan enfeksiyon ve anemi başta olmak üzere sıklıkla rastlanan ilave patolojiler nedeniyle klinik tablonun tanımlanması ve değerlendirilmesinde laboratuvar testlerinin yorumlanması güç olmaktadır (Şekil 1)



Şekil 1: Nutrisyonel durumun değerlendirilmesinde laboratuvarın rolü

Tanımlama ve tedavinin izlenmesinde kullanılan testler başlıca antropometrik (ağırlık, boy, kol kası çapı, kol kas çevresi, vs) ölçümler, statik testler (vücut sıvılarında çeşitli biyokimyasal parametreler ve metabolitlerin ölçümü) fonksiyonel indeksler (sinir iletisi, karanlığa uyum, immün sistem fonksiyonunun incelenmesi vs) bireysel uyum cevabının incelenmesi (somato-medinler, büyüme hormonu vs) ve metabolik veya dinamik ölçümler (besin maddelerinin alım, sentez, katabolizma ve itrah fonksiyonları) olmak üzere beş bölümde incelenmektedir (2, 3, 13, 16, 17).

Çalışmamızda araştırdığımız parametreler bu grupta içinde statik testler kapsamında olup serum albumin, transferrin, prealbumin ve retinol

bağlayıcı proteini içermektedir. Haider'e göre ideal bir protein göstergesinin yarılanma ömrünün kısa olması, diyetdeki protein yetersizliğinden çabuk etkilenerek kan düzeyinin düşmesi, yedek deposunun az olması, sentezinin hızlı olması, metabolik hızının oldukça sabit olması ve sadece protein ve enerji kısıtlamasına karşı duyarlı olması gerekmektedir (6). Bütün bu ideal şartları içeren göstergelerden henüz yoksun bulunmaktayız. Klinik kimyada sıklıkla kullanılan protein göstergeleri serum albumin, transferrin, prealbumin, retinol-bağlayıcı protein, fibronektin ve aminoasit düzeyleridir. Bu parametrelere ilişkin özellikler Tablo 1'de toplu halde sunulmaktadır.

Parametre	Yarılanma Ömrü Mol Ağırlığı	Klinik Kullanım	Uygulamalar
Albumin	18-20 gün (66.000)	Prognoz Malnutrisyonun Derecesi	Hidrasyon; Karaciğer ve böbrek hastalıkları; Enflamasyon
Transferrin	8-9 gün (77.000)	—	Enflamasyon; Demir metabolizması hastalıkları
Prealbumin	2 gün (54.400)	Akut azalma; izleme; Prognoz	Enflamasyon: Protein ve kalori yükselmesine cevap
Retinol-Bağlayıcı Protein	12 saat (21.000)	Prealbumine benzer	Enflamasyon: Vitamin A ve çinko eksikliği Karaciğer hastalıkları
Fibronektin	4-24 saat (440.000)	Akut azalma; Prognoz?	Enflamasyon: Referans aralığı iyi belirlenmiştir
Aminoasit profilleri	—	Parenteral beslenmenin izlenmesi	Bir çok durumda

Tablo 1: Serum Protein Ölçümlerinin Protein Enerji Durumunun Değerlendirilmesindeki Rollerini

GEREÇ ve YÖNTEM

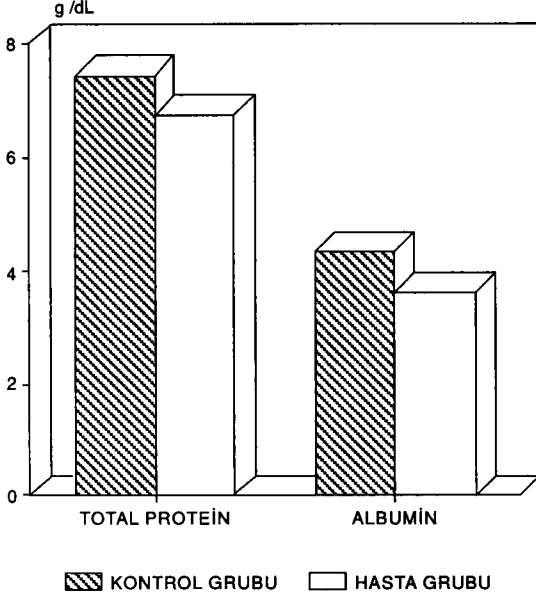
Çalışmamızdaki hasta grubunu Haseki Hastanesi ve SSK Bakırköy Doğumevi Süt Çocuğu Servislerine Protein Enerji Malnutrisyonu tanısıyla yatırılan 32 çocuk (12 erkek 20 kız; yaş dağılımı 2-24 ay, persentil değerleri %3 ve altı) oluşturdu. Akut enfeksiyon ve diğer sistemik hastalıkları olmamasına özen gösterildi.

Kontrol grubunu ise aynı yaş grubunda herhangi bir sistemik veya akut hastalığı olmayan persentil değerleri %50 üzerinde 20 çocuk oluşturdu (12 erkek, 8 kız, yaş dağılımı 4-24 ay).

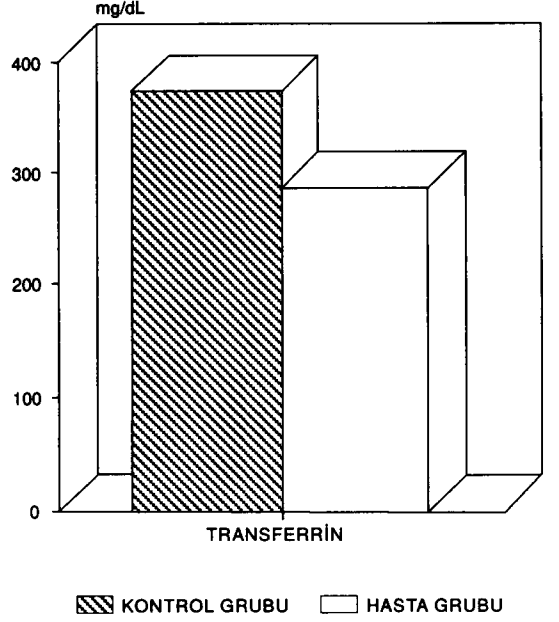
Hasta kontrol grubundan 3 ml düz kan örnekleri alındı. Gecikmeksizin serumları ayrıldı. -20°C'da saklandı. Toplu halde çalışıldı.

Serum total protein ve albumin düzeyleri kolorimetrik yöntemlerle (Biüret, Brom Cresol Green: Sclavo kitleri) Technicon RA-XT otoanalizöründe çalışılarak saptandı. Serum transferrin, prealbumin, retinol-bağlayıcı protein testleri nefelometrik yöntemle Behring Nefelometer 100 analizöründe çalışıldı. İlgili reaktifler ve referans eğriler için gerekli kontrol serumları Behring firmasından sağlandı.

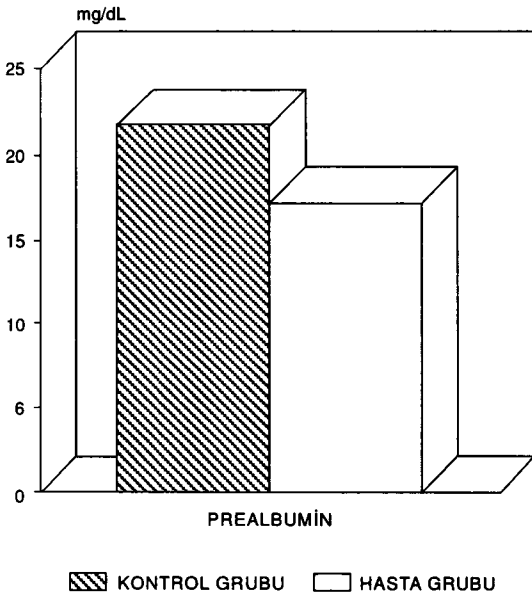
İstatistik hesaplarında Mann-Whitney U testi kullanıldı.



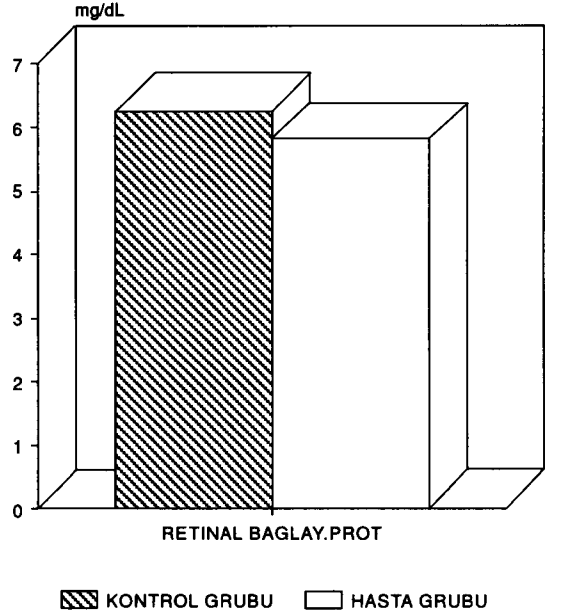
Şekil 2: Kontrol ve hasta grubu serum Total protein ve Albumin düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 3a: Kontrol ve hasta grubu serum transferrin düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 3b: Kontrol ve hasta grubu serum prealbumin düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 3c: Kontrol ve hasta serum retinol bağlayıcı protein düzeylerinin karşılaştırılması

BULGULAR

Kontrol ve hasta grubu serum total protein, albumin, transferrin, prealbumin ve RBP düzeyleri sırasıyla 7.40 ± 0.51 g/dl, 6.74 ± 1.09 g/dl, 4.37 ± 0.38 g/dl, 3.66 ± 0.64 g/dl, 374 ± 53.4 mg/dl, 287 ± 90.6 mg/dl, 21.6 ± 8.6 mg/dl, 17.1 ± 6.5 mg/dl, 6.25 ± 2.2 mg/dl, 5.78 ± 1.9 mg/dl, olarak saptandı. (Değerler: Ort \pm SD) Sonuçlar ve ilgili istatistik kıyaslamaları

Tablo II'de toplu halde görülmektedir.

İstatistiki değerlendirmede kontrol ve hasta grupları serum albumin ve transferrin ortalama düzeylerinde ileri derecede anlamlı farklılık (sırasıyla $p < 0.000$, $p < 0.001$), total protein ve prealbumin ortalama düzeylerinde ise sınırda anlamlı bir farklılık saptandı ($p = 0.05$) RBP ortalama düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanamadı.

Grup	n	Ağırlık (g)	Yaş (ay)	Total Protein g/dl	Albumin g/dl	Transferrin mg/dl	Prealbumin mg/dl	RBP mg/dl
Kontrol Dağılım	20 (12 E + 8 K)	(7500-13000)	14,60 \pm 5,49 (4-24)	7,40 \pm 0,51 (6,8-8,9)	4,37 \pm 0,38 (3,7-5,3)	374 \pm 53,4 (295-442)	21,6 \pm 8,6 (12,5 \pm 53,6)	6,25 \pm 2,2 (3,8-14,7)
Hasta Dağılım	32 (12 E + 20 K)	(2500-8800)	9,96 \pm 6,50 (2-24)	6,74 \pm 1,09*** (3,6-8,6)	3,66 \pm 0,64* (2,1-4,7)	287 \pm 90,6** (99-503)	17,1 \pm 6,5*** (3,3 \pm 30,6)	5,78 \pm 1,9 (0,1-10,2)

* $p < 0,0001$

** $p < 0,001$

*** $p : 0,05$

Tablo 2: Kontrol ve Hasta Grubu Serum T. Protein, Albumin, Transferrin, Prealbumin ve Retinol Bağlayıcı Protein Düzeyleri Karşılaştırılması (Ort \pm SD)

TARTIŞMA

Protein enerji malnutrisyonunun değişik derecelerindeki kliniğinin belirlenmesi ve tedavisine ilişkin değerlendirmelerin standardizasyonu günümüz tıbbının önemli uğraş alanlarından biridir.

Ingenbleek ve ark. değişik derecelerde PEM teşhisli 40 Senegalli çocuğu kapsayan çalışmalarında serum albumin ve prealbumin düzeylerini ve tedaviye verdikleri cevapları araştırmışlar, buna göre prealbumin başlangıç düzeyinin kontrollere kıyasla daha belirgin derecede düşük olduğunu, buna karşılık beslenmeye 1., 2., 3. haftalarda 2, 3, 4 misline yakın artışlarla cevap verdiğini saptamışlardır (8). Prealbumin yarılanma ömrünün kısa olduğu ve triptofan eksikliği giderildiğinde beslenmeye çok hızlı cevap verdiği bilinmektedir (12, 14, 18).

Yine Ingenbleek ve ark. bir diğer çalışma örneğinde serum albumin, transferrin, prealbumin, RBP düzeylerini araştırmışlar bu dört protein içinde prealbumin ve RBP'nin protein yetmezliğine

daha hassas bir cevap oluşturduklarını saptamışlar ve PEM'in erken tanısında tarama testleri olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (7). Öte yandan transferrin ve albumin düzeylerinin marasmuslu çocukların klinik değerlendirilmesinde zayıf bir indeks olduğuna dair çalışmalar vardır (9, 20). Bernstein ve ark. da visseral protein göstergesi olarak serum albumin ve transferrin değerlerinin sağlıklı sonuç vermeyeceği görüşünü savunmaktadırlar (4). Albumin karaciğer, böbrek hastalıkları ve organizmanın hidrasyon durumuyla yakın ilişkili olması, transferrinin anemi ve demir yüklemesi durumunda değişkenliği ve ilave enfeksiyon varlığında negatif akut faz reaktanı olarak davranması, dolayısıyla biyosentezinde birbirine zıt yönde impulsların etkisi altında kalması PEM'in laboratuvar incelemesinde kliniğin kapsamlı değerlendirilmesini önemli kılmaktadır.

Yader ve ark. PEM'li 20 çocukta yaptıkları bir çalışmada serum prealbumin düzeylerinin 2. haftada normal düzeye ulaştığını buna karşılık albumin düzeyleri ve antropometrik ölçümlerin tedavinin

dördüncü haftasında bile normal düzeylere ulaşmadığı bildirmişlerdir (21).

Çalışmamızdaki kan örneklerinin hastaneye yatış ve tedavinin başlangıcından 3-5 gün sonra alınması olası bir enfeksiyonun giderilmesi ve nutrisyonel açığın kapanmasına yol açtığından ilgili parametrelerin negatif akut faz reaktanı olarak davranışlarını sınırlamaktadır. Sonuçlarımıza göre albumin ve transferrin ortalama düzeylerinde kontrol grubuna nazaran anlamlı farklılıkların oluşu literatür bilgilerinin bir kısmı ile uyumludur. Prealbumin ortaama düzeylerindeki farklılık ise sınırda anlamlı bulunmuştur. RBP'de anlamlı farkın olmayışı, kan örnekleri alınış zamanı dikkate alındığında tedaviye verilen cevap ile sentezinin başlaması ve bu yüzden açığın kapanmakta olması ile izah edilebilir. Yine transferrinde anlamlı prealbuminde sınırda anlamlı farkların saptanması benzer yorumla bu proteinlerin yarılanma ömürlerinin sırasıyla 8 ve 2 gün oluşlarıyla açıklanabilir (1, 11, 15).

PEM'in değerlendirilişinde henüz tam anlamıyla belirleyici bir testin olmayışı, ilgili testlerin geniş dağılım göstermesi konuya temkinli bir yaklaşımı gerektirmektedir.

Çalışma sonuçlarımız ve literatür bilgileri ışığı altında protein enerji malnutrisyonunun teşhis ve takibinde dikkatli bir klinik değerlendirmeye ve antropometrik testlere ilaveten, visseral protein depo göstergeleri olarak serum albumin, transferin, prealbumin ve RBP düzeylerinin olası enfeksiyon ve anemi koşulları da hesaba katılarak araştırılmasının katkı sağlayacağı kanısındayız.

15: 106-108.

- 9- **Ismadi, S.D., Susheala, T.P. and Narasinga, R.B.S.:** India J. Med. Res. 1971; 59: 1581.
- 10- **Joint FAO/WHO Expert Committee on nutrition.** Eighth report, FAO nutrition meetings report series N. 49. Food and agriculture organization, Rome, 1971.
- 11- **Oppenheimer, J.H., Surks, M, I., Bernstein, G. and Smith, J.C.:** Science 1965; 149: 748.
- 12- **Rothschild, M. A. et al:** J Nutr 1969; 98: 395.
- 13- **Russel, W. E., Underwood, L.E.** In Walker W.A, Watkins, J.B (eds) Nutrition in Pediatrics. Boston, Little Brown, 1985; 279.
- 14- **Sidransk, H. et al.:** J. Biol. Chem. 1968; 243: 1123.
- 15- **Socolow, E. L., Woeber, K. a., Purdy, R. H., et al.:** J. Clin. invest 1995; 44: 1600.
- 16- **Solomons, N. W. et al:** Nutrition Rewievs 1983; 41: 33-50.
- 17- **Solomon N.W. :** Pediatrics Clinics of North America. 1985; 32: 319-334.
- 18- **WHO and FAO:** Food and nutrition terminology, definition of selected terms and expressions in current use (compiled with the collaboration of the international union of nutritional sciences) WHO, Geneva (Nutr/73:2), 1973.
- 19- **Withhead, R.G.:** Calorie deficiencies and protein deficiencies and protein deficiencies. R.A McConce and E.M. Widdowson (eds) London, 1968.
- 20- **Yader, M.C. et al:** J. Pediatric gastroenterology and nutrition. 1987; 6: 84-8.

KAYNAKLAR

- 1- **Awai, M. and Brown, E.B.:** J. Lab. Clin. Med. 1963; 61: 363.
- 2- **Becker, D.J.:** Ann. Rev. Nutr. 1983; 3: 187.
- 3- **Benjamin, D.R. et al:** Pediatrics Clinics of North America 1989; 36: 139-161.
- 4- **Bernstein, L.H. et al.:** Clin. Chem 1989; 35/2: 271-274.
- 5- **Brown, C.B.:** Guy's Hosp. Rep. 1975; 120: 129-145.
- 6- **Haider, M. and Haider, S.Q:** Clin. Chem. 1984; 30: 1286-1299.
- 7- **Ingenbleek, Y. et al:** Clinica Chimica Acta 1975; 63: 61-67.
- 8- **Ingenbleek, Y. et al:** The Lancet, 1972; July