

# ÇOCUKLUK YAŞ GRUBUNDA GÖRÜLEN LÖSEMİDE SERUM TOTAL PROTEİN VE FRAKSİYONLARI İLE TOTAL AMİNO, ASİT NİTROJEN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bolkan ŞİMŞEK(\*)

İsmail COŞAR(\*\*)

## ÖZET:

Çalışmamızda, akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı konmuş ve remisyonu sağlanmış 34 çocuğun ve akut myeloblastik lösemi (AML) veya akut myelomonositik lösemi (AMML) tanısı konmuş ve remisyonu sağlanmış 5 çocuğun serumlarında, total protein miktarları ve elektroforetik olarak saptanan protein fraksiyonları değerlendirilmiştir. Aynı hastaların serumlarında total amino asit nitrojen miktarı da saptanmıştır. 19 kişiden oluşan kontrol grubu ile değerler karşılaştırılmıştır.

Akut lenfoblastik lösemili ve akut myeloid lösemili gruplarda total protein ve albumin değerlerinde istatistiksel olarak artışlar kaydedilmiştir. Diğer fraksiyonlarda anlamlı bir fark bulunamamıştır. Akut lenfoblastik lösemili ve akut myeloid lösemili grupların her ikisinde de total amino asit nitrojen miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır.

## THE EVALUATION OF TOTAL SERUM PROTEINS AND THEIR FRACTIONS AND TOTAL AMINO ACID NITROGEN LEVELS IN CHILDHOOD LEUKEMIA

### SUMMARY:

This is a study of the serum protein of 34 children with acute lymphoblastic leukemia and 5 children with myeloblastic leukemia or myelomonocytic leukemia. Blood samples were taken from the children during remission. In sera, total protein levels and protein fractions were evaluated. In the same patients sera total amino acid nitrogen levels were also determined. The results were compared with the control group consist of 19 healthy children.

The total protein and albumin levels of acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia groups were increased statistically. In the other fractions there was no a significant difference. The total amino acid nitrogen levels of acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia groups were decreased statistically.

## GİRİŞ:

Son yıllarda çocukluk yaş grubunda görülen ALL nin tedavisinde göze çarpan ilerlemeler kaydedilmiştir. Hastalığın er-

ken safhasında, kemoterapi, irradiasyon ve cerrahinin multidisipliner bir şekilde uygulanması sonucunda bu başarıya ulaşılmıştır(1-3).

(\*) Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Etiler-ANKARA.

(\*\*) Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisansiyeri.

Lösemili hastaların serum protein seviyeleri ve protein fraksiyonlarındaki değişiklikler incelenmiş, önceki çalışmalar, kronik lösemide enfeksiyonların sıklığını açıklamaya bir yöneliş olarak başlıca gamma globulin fraksiyonu üzerinde yoğunlaşmıştır. Albumindeki azalma, globulin fraksiyonlarındaki ve total globulinlerdeki artış ile albumin globulin oranındaki azalma, bütün lösemi tiplerinde en belirgin değişiklik olarak genelleştirilmiştir(4).

Akut lenfoblastik lösemi ile akut myeloblastik lösemi arasında serum protein değişiklikleri yönünden kesin bir değerlendirme yapılamamıştır(5). Lösemili hastaların serum proteinleri normal elektroforetik bir bileşime sahip olabilir veya birçok hastalıkta görüldüğü gibi spesifik olmayan değişiklikler gösterebilir. Lösemi hücrelerinin yapısında ve büyüme oranındaki değişikliklerin, protein metabolizmasında görülen değişiklikler ile ilgili olabileceği beklentisi bizi, lösemili çocukların serum total protein düzeylerini ve elektroforez ile belirlenecek fraksiyonlarındaki değişiklikleri incelemeye yöneltmiştir. Aynı hastaların serumlarında total amino asit nitrojen miktarını da saptamak suretiyle, muhtemel değişiklikler ile bir korelasyonun kurulabileceği düşünülmüştür.

#### GEREÇ VE YÖNTEMLER:

Kullanılan kan örnekleri, SSBY Doktor Sami Ulus Hastanesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinden sağlanmıştır.

Çalışma kapsamına, ALL tanısı konmuş 34 çocuk, AMML tanısı konmuş 3 çocuk ve AML tanısı konmuş 2 çocuk alınmış ve bu çocuklardan remisyon süresi içinde kan temin edilmiştir. Ayrıca normal, sağlıklı 19 çocuk kontrol grubunu oluşturmuştur. Lösemili ve kontrol çocukların serumlarında, total protein miktarları saptanmış ve serum protein elektroforezi yapılarak fraksiyonlardaki dağılımı incelenmiştir. Yine aynı serumlarda total amino asit nitrojen miktarı da saptanmıştır.

Serum total proteinleri Biüre yöntemi ile saptanmıştır(6). Serum protein fraksiyonları, Helena Serum Protein Elektroforez işlemi ile belirlenmiştir(7). Striple rin kantite edilmesi Quick Scan dansitometresi ile yapılmıştır. Serum total amino asit nitrojen tayini, amino asitlerin ninhidrin ile renk vermeleri prensibine dayanan yöntem ile saptanmıştır(8).

#### BULGULAR:

Gruplarda saptanan serum total protein ve fraksiyonları ile serum total amino asit nitrojen değerleri gösterilmiştir (Tablo 1), (Tablo 2), (Tablo 3).

Kontrol grubu ile, akut lenfoblastik lösemi grubu ve akut myeloid lösemi grubu arasında, total protein, protein fraksiyonları ve amino asit nitrojen değerleri yönünden karşılaştırmalar yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde Student "t" testi kullanılmıştır(9).

Kontrol grubu ile akut lenfoblastik lösemi grubunun serum total protein değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Keza bu iki grubun albumin değerleri arasında da anlamlı bir fark bulunmuştur. Diğer taraftan  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  fraksiyonları arasındaki farklar anlamsız bulunmuştur (Tablo 4).

Kontrol grubu ile akut myeloid lösemi grubunun serum total protein ve albumin değerleri arasında da anlamlı bir fark bulunmuştur. Keza bu iki grubun  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  fraksiyon değerleri arasındaki farklar anlamsız bulunmuştur (Tablo 5).

Kontrol grubu ile akut lenfoblastik lösemi grubunun serum total amino asit nitrojen değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 6). Kontrol grubu ile akut myeloid lösemi grubunun serum total amino asit nitrojen değerleri arasında da anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 7).

#### TARTIŞMA:

ALL de hipogamma-globulinemik bir eğilim olduğu, AML de ise gamma-globu-

**Tablo 1. Kontrol Grubunda Serum Total Protein ve Protein Fraksiyonları ile Serum Total Amino Asit Nitrojen Değerleri.**

Denek Sayısı	Yaş	T. Protein % g	Albumin % g	$\alpha_1$ % g	$\alpha_2$ % g	$\beta$ % g	$\gamma$ % g	Amino asit nitrojeni % mg
1	10	7.65	4.09	0.27	1.10	0.86	1.33	5.27
2	6	6.69	3.89	0.26	0.90	0.76	0.88	6.73
3	7	7.11	3.70	0.21	1.02	0.88	1.30	5.65
4	9	7.91	3.88	0.32	1.18	1.11	1.42	5.65
5	9	7.96	4.39	0.30	1.06	1.12	1.08	6.10
6	9	7.71	4.05	0.29	1.00	1.22	1.15	4.88
7	6	7.61	3.93	0.27	1.05	0.85	1.50	6.00
8	6	7.70	3.97	0.28	0.92	1.01	1.52	5.44
9	4	7.27	3.39	0.25	1.11	1.08	1.43	5.38
10	5	7.54	3.68	0.29	1.30	1.06	1.21	5.61
11	6	7.47	3.65	0.39	1.01	1.11	1.31	3.92
12	8	7.08	3.95	0.24	1.05	0.81	1.03	6.35
13	4	7.67	4.02	0.24	1.01	1.04	1.36	5.76
14	3	8.07	3.70	0.27	1.32	1.19	1.59	6.44
15	6	6.82	3.95	0.22	0.77	0.65	1.23	7.23
16	3	8.00	4.24	0.23	1.11	1.02	1.40	6.15
17	3	7.76	4.09	0.35	1.05	1.16	1.11	6.62
18	5	7.91	4.30	0.59	0.97	0.72	1.33	7.00
19	4	6.80	4.00	0.30	0.81	0.63	1.06	6.64

**Tablo 2. Akut Lenfoblastik Lösemi Grubunda Serum Total Protein ve Protein Fraksiyonları ile Serum Total Amino Asit Nitrojen Değerleri.**

Denek Sayısı	Yaş	T. Protein % g	Albumin % g	$\alpha_1$ % g	$\alpha_2$ % g	$\beta$ % g	$\gamma$ % g	Amino asit nitrojeni % mg
1	5	7.83	3.64	0.31	0.84	1.06	1.98	3.71
2	9	9.69	6.02	0.25	0.87	0.83	1.72	4.15
3	14	8.60	4.69	0.23	0.55	1.09	2.04	5.38
4	6	8.18	3.91	0.47	1.67	1.07	1.06	4.73
5	5	7.86	5.27	0.18	0.58	0.93	0.90	4.53
6	8	8.47	5.03	0.38	0.85	0.93	1.28	5.28
7	10	8.09	4.18	0.35	1.15	1.24	1.17	6.41
8	8	7.59	3.76	0.36	1.04	1.09	1.34	4.48
9	3	7.80	3.43	0.30	1.12	1.12	1.82	4.42
10	8	7.28	3.09	0.31	1.16	1.07	1.64	4.61
11	7	8.11	4.01	0.53	0.79	1.36	1.42	8.97
12	12	8.18	3.36	0.49	1.77	1.71	0.86	3.78
13	15	9.62	5.78	0.29	1.00	1.33	1.22	4.28
14	13	7.84	5.23	0.29	0.70	1.03	0.59	2.90
15	4	9.82	6.52	0.33	1.09	1.13	0.75	6.63
16	5	9.28	5.59	0.33	1.23	1.19	0.94	6.78
17	4	8.14	4.53	0.32	1.30	1.24	0.75	3.47
18	6	6.69	4.02	0.29	0.74	0.84	0.80	4.34
19	8	8.78	5.15	0.06	1.07	1.08	1.42	6.40
20	12	8.16	4.34	0.20	1.06	1.07	1.49	4.20
21	10	8.18	3.67	0.17	0.98	1.25	2.10	4.26
22	14	8.20	3.99	0.31	1.21	1.20	1.48	4.50
23	11	8.30	4.63	0.14	1.44	0.96	1.13	4.00
24	4	8.26	4.79	0.31	0.76	1.20	1.20	4.48
25	4	8.13	3.56	0.48	1.13	1.39	1.55	3.10
26	6	8.30	4.92	0.30	1.04	1.14	0.90	6.09
27	16	7.41	4.01	0.23	1.01	0.79	1.37	3.91
28	4	7.92	4.46	0.07	0.54	0.18	2.67	3.92
29	5	7.50	4.33	0.13	0.61	0.81	1.63	4.36
30	9	9.71	5.99	0.17	0.83	0.49	2.23	3.30
31	5	9.71	4.53	0.16	1.31	1.21	2.49	6.36
32	10	9.85	5.50	0.23	1.47	1.53	1.12	6.00
33	3	7.71	3.78	0.60	0.48	1.33	1.52	3.26
34	4	8.26	3.77	0.32	0.82	0.90	2.44	4.48

**Tablo 3. Akut Myeloid Lösemi Grubunda Serum Total Protein ve Protein Fraksiyonları ile Serum Total Amino Asit Nitrojen Değerleri.**

Denek Sayısı	Yaş	Tanı	T.Protein % g	Albumin % g	$\alpha_1$ % g	$\alpha_2$ % g	$\beta$ % g	$\gamma$ % g	Amino asit nitrojeni % mg
1	8	AMML	8.76	3.78	0.36	1.09	1.25	2.27	5.91
2	5	AMML	9.29	5.43	0.24	1.03	1.13	1.45	3.60
3	6	AMML	6.87	3.68	0.34	0.89	0.88	1.08	5.79
4	3	AML	8.16	4.74	0.34	0.88	1.00	1.19	3.29
5	4	AML	8.17	4.61	0.25	0.87	0.91	1.53	3.94

**Tablo 4. Kontrol Grubu ile Akut Lenfoblastik Lösemi Grubunda Serum Total Protein ve Fraksiyonlarının Değerleri (g/100 ml).**

	n	Tot.Protein X $\pm$ SH	Albumin X $\pm$ SH	Alfa-1 X $\pm$ SH	Alfa-2 X $\pm$ SH	Beta X $\pm$ SH	Gamma X $\pm$ SH
Kontrol	19	7.51 $\pm$ 0.10	3.94 $\pm$ 0.06	0.29 $\pm$ 0.02	1.04 $\pm$ 0.03	0.96 $\pm$ 0.04	1.28 $\pm$ 0.04
ALL	34	8.34 $\pm$ 0.14	4.51 $\pm$ 0.15	0.29 $\pm$ 0.02	1.01 $\pm$ 0.05	1.08 $\pm$ 0.05	1.44 $\pm$ 0.09
		t = 4.19 p < 0.001	t = 2.83 p < 0.01	t = 0.07 p < 0.05	t = 0.43 p < 0.05	t = 1.67 p < 0.05	t = 1.30 p < 0.05

**Tablo 5. Kontrol Grubu ile Akut Myeloid Lösemi Grubunda Serum Total Protein ve Fraksiyonlarının Değerleri (g/100 ml).**

	n	Tot.Protein X $\pm$ SH	Albumin X $\pm$ SH	Alfa-1 X $\pm$ SH	Alfa-2 X $\pm$ SH	Beta X $\pm$ SH	Gamma X $\pm$ SH
Kontrol	19	7.51 $\pm$ 0.10	3.94 $\pm$ 0.06	0.29 $\pm$ 0.02	1.04 $\pm$ 0.03	0.96 $\pm$ 0.04	1.28 $\pm$ 0.04
AMML,AML	5	8.25 $\pm$ 0.40	4.45 $\pm$ 0.33	0.31 $\pm$ 0.03	0.95 $\pm$ 0.05	1.03 $\pm$ 0.07	1.50 $\pm$ 0.21
		t = 2.68 p < 0.05	t = 2.64 p < 0.05	t = 0.32 p < 0.05	t = 1.37 p < 0.05	t = 0.79 p < 0.05	t = 1.74 p < 0.05

**Tablo 6. Kontrol Grubu ile Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) Grubunda Serum Total Amino Asit Nitrojen Değerleri (mg/100 ml).**

	Denek Sayısı (n)	Ortalama (X)	Minimum	Maksimum	
KONTROL	19	5.94 $\pm$ 0.18	3.92	7.23	t = 3.62
ALL	34	4.75 $\pm$ 0.22	2.90	8.97	p < 0.001

**Tablo 7. Kontrol Grubu ile Akut Myeloid Lösemi Grubunda Serum Total Amino Asit Nitrojen Değerleri (mg/100 ml).**

	Denek Sayısı (n)	Ortalama (X)	Minimum	Maksimum	
KONTROL	19	5.94 $\pm$ 0.18	3.92	7.23	t = 3.18
AMML, AML	5	4.51 $\pm$ 0.56	3.29	5.91	p < 0.01

linlerin yaygın olarak artabileceği vurgulanmıştır(10). Akut lösemili hastaların  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  globulin fraksiyonlarının yüksek bulunduğu bildirilmiştir(11).  $\alpha_2$  globulin fraksiyonlarındaki yükselmeler, aktif karışık olmayan lenfoblastik löseminin karakteristiği olarak tanımlanmıştır. Diğer taraftan ateş ve bakteriyel enfeksiyonlar ile  $\alpha_1$  globulin fraksiyonlarındaki artışlar ilişkili olabilmektedir.

Çalışmamızda, ALL, AML ve AMML tanısı konmuş ve remisyonu sağlanmış çocukların serumlarında saptadığımız total protein ve albumin fraksiyonu artışları anlamlı bulunmuştur.  $\alpha_1, \alpha_2, \beta$  ve  $\gamma$  fraksiyonlarında ise anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır.

Literatür bulguları akut lösemideki protein fraksiyonu değişikliklerini kesin bir değerlendirmeye götürmemiştir. Karakteristik olabilecek genellemelerin dışında kalan değişikliklerin nedenleri belirli bir açıklamaya kavuşamamıştır. Bir ALL vakasında 10 g/100 ml'lik serum total protein değeri bulunmuştur(4). Bir başka çalışmada, lösemili hastalarda 4.86 g/100 ml'a ulaşan albumin değerleri bildirilmiştir(12). Keza 8.8 g/100 ml'lik total proteine sahip akut lösemi bulguları verilmiştir(11).

Serum proteinleri arasında görülen çok yönlü ve karşıt değişiklikler, lösemik neoplazmaların çok büyük etkilerinin ve özellikle tek tek proteinlerin korunmasına ve kontrolüne katılan mekanizmaların belirtileri olarak irdelenebilir.

Akut lösemili 30 hastada anlamlı derecede düşük alfa-amino asit nitrojen (AAN) konsantrasyonu bulunmuştur(13). Ancak ne yetersiz protein alınması veya yetersiz kalori alınması ne de aminoasidüri lösemili hastalarda görülen hip aminoasidemiyi açıklamamaktadır.

Çalışmamızda da ALL grubunun serum total amino asit nitrojen değerinde anlamlı bir azalma keza akut myeloid lösemi grubunun serum total amino asit nitrojen değerinde de anlamlı bir azalma bulunmuştur.

Lösemili ve lenfomalı çocukların diagnozu esnasında tüm vücut protein sentezi

ve yıkım oranları önemli derecede artmıştır. Bütün dokularda meydana gelen protein sentezinin dinlenme halindeki enerji gereksiniminin başlıca bölümüne cevap vermesi nedeni ile, artan protein sentez oranları, normal hücrelerde olduğu gibi kanser hastalarının neoplastik hücrelerinde de artmış olan enerji gereksinimlerinden ötürü ortaya çıkmaktadır(14).

Çalışmamızdaki akut lösemili çocukların spesifik tedavilerinin uygulandığı bilinmekle birlikte, çocukların remisyonun sağlanması, idamesi ve üsteleme olduğunda ikinci remisyonun sağlanması gibi çeşitli kademelerden hangisinde buldukları ve uygulanan tedavinin prognozdan itibaren seyri bilgilerimizin dışında kalmaktadır. Bu nedenle saptadığımız değişikliklerin kesin bir değerlendirmesini yapamamaktayız. Albumin değerlerindeki yükselmenin dokuların ihtiyacından kaynaklanabileceği, serbest amino asitlerin protein sentezi nedeniyle azalmış olabileceği, göreceli su eksikliğine bağlı olarak total protein konsantrasyonunun artabileceği gibi, kemoterapiye, enfeksiyona ve löseminin enfeksiyonsuz komplikasyonlarına bağlı olarak değişikliklerin ortaya çıkabileceği düşünülmektedir.

Metabolizmada meydana gelen muhtemel değişiklikler olarak; farklı sentez yolları, farklı metabolik öncüler, reaksiyon ürünleri ve substratlardaki değişiklikler sonucu değişmiş olabilecek enzimatik aktivite ve protein moleküllerinin yapısındaki bozuklukların, lösemi hücrelerinin yapısında ve büyüme oranındaki değişiklikler ile olabilecek ilişkisini aydınlatmak amacıyla, detaylı çalışmalar yapılmasının, mekanizmayı açıklamada yararlı olacağı kanısındayız.

#### KAYNAKLAR:

1. Hartmann, J.R.: Leukemia in childhood: Introduction and etiology. *Cancer.*, 35:996-999 (1975).
2. Weiner, M.A., Harris, M.B.: Leukemia in children-A review. *J. Pediatr. Ophthalmology and Strabismus.*, 19 (4) 47-52, (1982).

3. Poplack, D.G.: Acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatric Clinics of North America.*, Vol. 32, No. 3, 669-697 (1985).
4. Higazi, A.M., Ata, A.A., Abdel-Rahman, Y.M., Malek, A., Mansour, Kh.: Electrophoretic pattern of serum proteins and lipids in leukemias. *J. Egypt. Med. Ass.* 49: 679-689 (1966).
5. Fahey, J.L., Boggs, D.R.: Serum protein changes in malignant diseases. I. The acute leukemias. *Blood.*, 16:1479-1490 (1960).
6. *Clinical Chemistry, bio Merieux Laboratory reagents and products.* p. 95, Marcy-l'Etoile 69260 Charbonnieres-les-Bains/France (1983).
7. Zip Zone Serum Protein Electrophoresis Procedure. Helena Laboratories P.O. Box 752, Beaumont, Texas 77704, U.S.A.
8. Bauer, J.D., Ackerman, P.G., Toro, G.: *Clinical Laboratory Methods.* Saint Louis, 400-401 (1974).
9. Sümbüloğlu, K.: Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. s. 124, Mafiş Yayınları (1978).
10. Wall, R.L.: The use of serum protein electrophoresis in clinical medicine. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 102: 618-658 (1958).
11. Leoncini, D., Forni, A., Korngold, L., Miller, D.G.: A comparison of paper electrophoretic and immunoelectrophoretic studies of the serum proteins of patients with lymphomas and leukemias. *Oncology.*, 22: 81-117 (1968).
12. Nath, R.L., Debnath, H., Chatterji, A., Ghosh, N.K.: Paper electrophoresis of serum proteins in diseases. *Bulletin Calcutta School of Tropical Medicine.*, Vol. XV, No. 2, p. 60 (1967).
13. Rudman, D., Vogler, W.R., Howard, C.H., Gerron, G.G.: Observations on the plasma amino acids of patients with acute leukemia. *Cancer Research.*, 31:1159-1165 (1971).
14. Kien, C., Camitta, B.M.: Increased whole-body protein turnover in sick children with newly diagnosed leukemia or lymphoma. *Cancer Res.*, 43(11): 5586-5592 (1983).