

Malnütrisyonlu Çocuklarda Lipid Profillerinin İncelenmesi

Asuman H. GÜLER*
Sevgi TUNÇBILEK**
Kemal ÖZKAN***

ÖZET

Bu çalışmada; 26 normal, 57 malnütrisyonlu çocukta lipid metabolizmasında görülen değişiklikleri araştırdık. Ayrıca protein metabolizmasındaki bozukluğu göstermesi açısından çalıştığımız serum apolipoprotein A ve B değerlerinin lipoprotein metabolizması üzerindeki etkilerini inceledik. Serum apolipoprotein seviyesinde normallere kıyasla saptadığımız yaklaşık yarıyarıya azalma, protein metabolizmasının PEM'li olgularda bozulduğunu, bunun ise lipoprotein metabolizmasını negatif yönde etkileyerek, karaciğer yağlanmasıyla sonuçlandırdık.

SUMMARY

Investigation of the Lipid Profiles in Children with Malnutrition

In this study, in children whom 26 were normal and 57 with malnutrition, we studied the changes seen in the lipid metabolism. In addition, in order to indicate the disorders in the protein metabolism, we measured the serum apolipoprotein A and B levels and investigated their effects on the lipoprotein metabolism. Approximately fifty percent decrease seen in the serum apolipoprotein levels, compared with normals, gave us the idea that the deterioration of protein metabolism in cases of PEM, affects the lipoprotein metabolism in a negative way and results with the steatosis of Liver.

Çocuk ölümlerinin fazla olduğu ülkemizde protein-enerji malnütrisyonu (PEM) önemli bir sağlık sorunudur¹. PEM marasmus, kwashiorkor veya her ikisinin karışımı olan marasmik-kwashiorkor olmak üzere üç ayrı şekilde görülebilir. Aşında

* Yard. Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı

** Uzm.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı

*** Prof. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı

bunlar aynı hastalığın üç ayrı klinik tabloda ortaya çıkışıdır ve birbirlerine dönüşümleri söz konusudur. İşte kliniğe ilaveten kan değerleri ile birlikte değerlendirdiğimiz zaman hastalığın daha ciddi bir şekli olan kwashiorkorda protein metabolizmasının bozulmasına sekonder, özellikle lipid metabolizmasının etkilendiğini ve yağlı karaciğerin oluşarak karaciğer fonksiyonlarında bozulma olduğunu görmekteyiz. 1967-71 yılları arasında yapılan istatistiklere göre bizim toplumumuzda vakaların % 53'ü marasmus tipi PEM olarak saptanmıştır. Marasmus vakalarında lipid metabolizmasında minimal değişiklikler beklenir. Oysa kwashiorkorda protein ve enerji alımının azalmasıyla karaciğerde trigliseritlerin biriktiği ve düşük dansiteli lipoproteinlerdeki (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoproteinlerdeki (VLDL) apolipoproteinlerin azalan senteziyle yağlı karaciğerin oluştuğu belirtilmektedir². İşte buna dayanarak araştırmamızda marasmus ve kwashiorkordaki bütün lipid parametrelerine ilaveten apolipoproteinlerin durumunu da değerlendirerek daha geniş ve belirleyici bir çalışma yapmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Olgular Ocak-Eylül 1985 tarihleri arasında U.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik ve Polikliniğine çeşitli nedenlerle başvuran 2 ay ile 12 yaşları arasındaki normal ve malnütrisyonlu çocuklar arasından seçildi. Malnütrisyonlu olgular ağırlık yüzde standartlarına göre³ I (zayıf), II (marasmus), III (Kwashiorkor) olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı. Kontrol grubunu ise 26 normal sağlıklı çocuk oluşturdu. Hasta grupların yaş ortalamaları ($\bar{x} \pm SH$) sırasıyla 1.8 ± 0.42 , 1.61 ± 0.66 , 0.73 ± 0.19 arasında, kontrol grubunun yaşları ise 2.41 ± 0.49 arasında değişmekteydi. Ağırlık ortalamaları ($\bar{x} \pm SH$) ise kontrol grupta 12.8 ± 1.29 kg iken, malnütrisyonlularda sırasıyla 8.05 ± 0.86 , 5.57 ± 0.79 , 5.05 ± 0.64 kg arasındaydı.

Bütün gruplarda açlığı takiben sorumda total lipid⁴, total kolesterol⁵, trigliserit⁶ ve alanin amino transferaz (ALT)⁷ ölçüldü. Gene serumda Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) fraksiyonu ayrılarak⁸, bu fraksiyonda HDL-kolesterol miktar belirtimi⁵ yapıldı. Ayrıca serumda lipoprotein elektroforezi Chiesa ve Rossi'nin önerdiği yöntem modifiye edilerek değerlendirildi⁹. LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterol değerleri ise trigliserit ve lipoprotein elektroforez değerlerinden kantitatif olarak hesaplandı¹⁰⁻¹². Serumda Apolipoprotein A ve Apolipoprotein B miktar belirtimi ise Radyal İmmün Diffüzyon Plakları (Behringwerke firmasının) kullanılarak yapıldı^{13,14}.

BULGULAR

Bu araştırmada normal çocuk grubunun 9'u kız (% 34.7), 17'si erkek (% 65.3) malnütrisyonlu olguların ise 27'si kız (% 47.4), 30'u erkekti (% 52.6).

Malnütrisyonlu grupta toplam 57 olgu mevcuttu. Bunun 35'i I. zayıf grubu (% 61.4), 13'ü II. Marasmus grubunu (% 22.8), 9'u ise III. Kwashiorkor grubunu (% 15.7) oluşturuyordu. Ödem 9 olguda (% 15.7) karaciğer büyüklüğü ise 26 olguda (% 45.6) mevcuttu.

Yaptığımız incelemeler sonucu total lipid değerlerinde I ve II. grupta, kontrol grubuna göre az anlamlı bir fark ($p < 0.02$) saptandı. Total kolesterol değerleri ise

II. grupta kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan çok anlamlı bir fark ($p < 0.001$) gösterdi. Bu fark I. grupta azalmakla beraber gene mevcuttu ($p < 0.02$). Malnütrisyonlu olguların trigliserit değerleri ise kontrol grubu ile istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde I. grupta çok anlamlı ($p < 0.001$), II. grupta az anlamlı bir artış ($p < 0.02$) olduğu görüldü. III. grupta kontrol grubu arasında yukardaki 3 parametrenin kıyaslamaları sonucu hiçbirinde anlamlı bir fark saptanamadı (Tablo I).

Karaciğer fonksiyonlarının bir göstergesi olarak çalışılan ALT değerlerinde, hasta gruplarının hiçbirinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişim gözlenmedi (Tablo I).

Tablo: I
Malnütrisyonlu Çocuklarda Grupların Genel Lipid Profili ve Alanin Amino Transferaz (ALT) Değerleri

GRUPLAR							
Ölçülen Değerler	Kontrol n = 26 (x ± SH)	I. Zayıf n = 35 (x ± sH)	P	II. Marasmus n=13 (x ± SH)	P	III.Kwashi-orkor n= 9 (x ± SH)	P
Total Lipid (% mg)	549 ± 23.2	638 ± 43.4	0.02	677.1 ± 49	0.02	544.7 ± 82	A.D.
Total kolesterol (% mg)	137.6 ± 7.6	172 ± 16.2	0.02	178 ± 12.1	0.001	132 ± 19.1	A.D.
Trigliserit (% mg)	76.2 ± 6.2	130 ± 10.1	0.001	116.8 ± 17.6	0.02	107 ± 19.3	A.D.
ALT(U/L)	15.8 ± 1.62	21.4 ± 3.7	A.D.	14.3 ± 2.6	A.D.	24.1 ± 10	A.D.

n: Olguların sayısı

A.D.: Kontrol grubuna göre anlamlı değil

Tablo: II
Malnütrisyonlu Çocuklarda Grupların Kolesterol Profili

GRUPLAR							
Ölçülen Değerler	Kontrol n = 26 (x ± SH)	I. Zayıf n = 35 (x ± SH)	P	II. Marasmus n=13 (x ± SH)	P	III. Kwashi-orkor n= 9 (x ± SH)	P
Total kolesterol (% mg)	137.6 ± 7.6	172 ± 16.2	0.02	178 ± 12.1	0.001	132 ± 19.1	A.D.
HDL-kolesterol (% mg)	49.6 ± 3.2	43.1 ± 2.5	0.01	37.3 ± 2.6	0.001	48.6 ± 9.5	A.D.
LDL-kolesterol (% mg)	81.6 ± 8.8	105.9 ± 7.1	0.001	121.5 ± 13	0.001	72.5 ± 17.7	A.D.
VLDL-kolesterol (% mg)	9.61 ± 0.8	14.2 ± 0.2	0.001	15.5 ± 1.78	0.001	14 ± 2.2	0.05

HDL-kolesterol değerlerinin I. grupta kontrol grubuna kıyasla biraz azaldığı ($p < 0.01$), II. grupta ise bu azalmanın çok anlamlı olduğu ($p < 0.001$) gözlemlendi. Ama III. grupta HDL-kolesterol değerlerinin kontrol grubundan farkı anlamlı değildi (Tablo II). VLDL-kolesterol ve LDL-kolesterol değerleri I. ve II. gruplarda kontrol grubuna göre çok anlamlı bir artış gösterirken ($p < 0.001$), III. grupta bu farkın VLDL-kolesterol'de azaldığı, HDL-kolesterolde ise anlamlı olmadığı görüldü (Tablo II).

Apolipoprotein A değerleri, her 3 grupta da kontrol grubu değerlerine göre çok anlamlı azalma ($p < 0.001$) gösterdi. Ama apolipoprotein B değerlerinin sadece I. grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı olduğu saptandı (Tablo III).

Tablo: III
Malnütrisyonlu Olgularda, Grupların Apolipoprotein A ve Apolipoprotein B Değerlerinin Dağılımı

Gruplar	n	Ölçülen Değerler			
		Apo A (mg/dl) ($\bar{x} \pm SH$)	P	Apo B (mg/dl) ($\bar{x} \pm SH$)	P
Kontrol	26	321.2 \pm 10.4	—	91.3 \pm 5.09	—
I.(Zayıf)	35	155 \pm 9.1	0.001	121 \pm 8.4	0.001
II.(Marasmus)	13	153 \pm 9.5	0.001	78.7 \pm 11.7	A.D.
III.(Kwashiorkor)	9	112 \pm 17.1	0.001	88.8 \pm 10.6	A.D.

Tablo: IV
Malnütrisyonlu Çocuklarda Lipoprotein Elektroferez Değerlerinin Dağılımı

Gruplar	n	Ölçülen Değerler					
		β (%)	P	Pre β (%) ($\bar{x} \pm SH$)	P	α (%) ($\bar{x} \pm SH$)	P
Kontrol	26	50.3 \pm 2.5	—	22.2 \pm 2.2	—	28.8 \pm 1.8	—
I.(Zayıf)	35	50.3 \pm 1.9	A.D.	26.2 \pm 1.7	0.02	22.1 \pm 2.06	0.001
II.(Marasmus)	13	57.4 \pm 4.7	A.D.	18.9 \pm 2.6	A.D.	21.4 \pm 3.11	0.02
III.(Kwashiorkor)	9	53.3 \pm 5.3	A.D.	27.2 \pm 5.3	A.D.	19.4 \pm 2.6	0.001

Lipoprotein elektroferezinde kontrol grubuna kıyasla en önemli fark α -lipoprotein fraksiyonlarında I ve III. grupta görüldü. Pre β lipoprotein fraksiyonlarında ise, sadece I. grupta çok az anlamlı bir fark saptandı.

TARTIŞMA

Endojen lipid sirkülasyonunun protein yetersizliğine bağlı olarak bozulması sonucu karaciğerde lipidler, lipoproteinler haline dönüşemeyip, birikmekte ve karaciğer yağlanması denen tablo ortaya çıkmaktadır. Marasmus ve Kwashiorkorda da anabesinlerin uzunca bir süre yeterli miktarda alınmamasına bağlı olarak karaciğerde büyüme ve lipid metabolizmasında değişiklikler meydana gelmektedir¹⁵.

Plasmadaki serbest yağ asit seviyeleri, diyetin içeriğine bağlıdır. Hem marasmus hem de kwashiorkorda serbest yağ asit seviyelerinin yükseldiği ama tedavinin başlamasıyla, hemen azaldıkları gözlenmiştir^{1 6}.

PEM'da yağ malabsorbsiyonu sıklıkla görülen bir bulgu olup, lipid sirkulasyonundaki anormalliklerin bir sebebi olabilir. PEM'da görülen steatore'nun sebebi pankreatik lipaz salınımının azalması, safra asidi tuzlarının dekonjugasyonu veya mukozal atrofi olabilir diye ileri sürülmüştür^{2 . 1 7}.

Çeşitli yayınlarda marasmuslu çocuklarda, serum trigliserit konsantrasyonunun normal veya arttığı, kwashiorkorlularda ise normal veya azaldığı söylenmektedir^{1 8 - 2 1}. Bizim çalışmamızdaki trigliserit düzeyleri bu yayınların sonuçlarına uyum göstermiştir (Tablo I).

Özellikle marasmusta, dokulardaki lipaz enziminin azalması ve yağ mobilizasyonun artması sonucu trigliseritler artabilir. Karaciğerden trigliseritleri taşıyan β lipoproteinler karaciğerde sentezlerinin azalması ve adi poz dokudan yağ asitlerinin artan akışı, yağlı karaciğerin oluşumuna yol açabilmektedir^{2 2}.

Total kolesterol değerlerinin marasmusta normal veya yükseldiği, kwashiorkorda azaldığı birçok araştırmada gösterilmiştir. Biz marasmuslu olgularımızda total kolesterolün anlamlı derecede arttığını, kwashiorkorlularda ise kontrol grubuna göre bir miktar azaldığını saptadık (Tablo I). Karaciğerden salınan Lesitin kolesterol asil transferaz (LCAT) LDL ve VLDL'lerin içerdiği kolesterolü esterleştiren bir enzimdir. Bu enzim önemli bir fosfolipid olan lesitin (fosfatidil-kolin)'den bir yağ asidi kopararak serbest kolesterolle esterleşmesini sağlar. PEM'da fosfolipidler özellikle de lesitinde azalma olmaktadır. Bunun sonucunda esterleşmiş kolesterol/serbest kolesterol oranında azalmaktadır^{1 6 . 2 3}.

Total lipid değerleri, incelediğimiz yayınlarda marasmuslu çocuklarda normal, kwashiorkorlu'larda ise genellikle düşük miktardadır^{2 4}. Çalışmamızda total lipid değerleri her 2 grupta da normal sınırlar içinde, fakat alt normal değere yakın bulunmuştur (Tablo I). Kwashiorkor tedavisinde hiperlipidemik tablo ortaya çıkışında yayınlarda mevcuttur^{2 0 . 2 1}.

Lipoprotein elektroforez değerleri malnütrisyon vakalarının değişik devrelerinde farklı dağılım göstermektedir. Tedavi öncesi, üç ana fraksiyonda da azalma olduğu yayınlarda mevcuttur. Bizim araştırmamızda kwashiorkor ve marasmuslu gruplarda β ve pre β lipoprotein fraksiyonlarındaki değerlerin etkilenmediği görülmüştür (Tablo IV). Bunu vakalarımızın büyük çoğunluğunun tedavi altında olması ve kwashiorkor'lu gruptaki olgularımızın sayısının az olmasına bağladık. Ama α -lipoprotein fraksiyonunda saptadığımız azalma diğer yayınların sonuçlarına uyuyordu.

Karaciğerde yağ infiltrasyonunun sadece kwashiorkorda görüldüğü ileri sürülmektedir. Diyetle alınan yağlar, karaciğerde trigliserit halinde toplandıktan sonra lipoproteinlerin yapısına girerler. Kwashiorkorda β -lipoprotein sentezinin azaldığı dolayısıyla karaciğerdeki yağ fazlasının taşınmadığı belirtilmektedir. Kwashiorkorda serum β lipoprotein konsantrasyonu normallere kıyasla % 30 azalma gösterir ve bu azalma yağlı karaciğer derecesiyle orantılıdır. Marasmusta ise β ve pre β lipoprotein seviyelerinin etkilenmediği çeşitli yayınlar da mevcuttur^{2 3 . 2 4}.

Literatürde apolipoprotein düzeylerinin PEM'daki durumu ve özellikle kwashiorkorda rastlanan yağlı karaciğer ile apolipoproteinler arasındaki ilişki pek fazla

irdelenmemiş olmakla birlikte, bunun protein ve lipid metabolizmaları arasındaki ilişkiyi göstermesi açısından önemli olduğuna inanıyoruz. Yaptığımız çalışmada, Apo A değerlerini yarıyarıya, Apo B değerlerini ise biraz düşük bulduk (Tablo III). Bu endojen lipidlerin VLDL halinde sirkulasyona verilemediğini veya daha az verildiğini göstermektedir.

Apo A, LCAT'in pozitif modülatörüdür. Apo A'nın azalması, LCAT enziminin inaktif durumda olacağını, bunun sonucunda da esterleşmiş kolesterol/serbest kolesterol oranının azaldığı düşünülebilir²¹.

İkinci önemli nokta ise Apo A konsantrasyonunun HDL-kolesterolde olduğu gibi, HDL'nin bir miktar belirtim ölçüsü olarak alınabilmesidir. Dolayısıyla biz çalışmamızda, Apo A'yı düşük bulmakla HDL miktarının azaldığını düşünebiliriz. Bu hem kolesterol esterleşmesi ve ters kolesterol taşınmasının azalması, hem de lipoproteinler arasındaki apolipoprotein alışverişinin azalması demektir. Bunun sonucunda diğer lipoproteinlerin (şilomikron ve VLDL) oluşumu negatif yönde etkilenecektir. Bu görüşe göre PEM'in bazı tiplerinde dolaşımdaki trigliserit düzeylerinin normal veya yüksek bulunuşu da açıklanabilir.

SONUÇ

Çalışmamızda PEM'lu çocukların HDL-kolesterol değerlerinde ve lipoprotein elektroforezi α -lipoprotein fraksiyonunda görülen azalma, HDL'ye özgü bir apolipoprotein olan apo A'nun normallere göre yarıyarıya azalması ile uyum içindeydi. Apo A'nın azalması da PEM'lu olgularda protein metabolizmasının yetersizliğini göstermesi açısından önemli bir sonuçtu.

Apo A'daki azalmaya sekonder HDL'nin sayısal ve kütsel olarak azalması hem kolesterol esterleşmesi ve ters kolesterol taşınımını, hem de diğer lipoproteinlerin oluşumunu azalttığı için, protein metabolizmasındaki bu yetersizliğin lipid metabolizmasını negatif yönde etkileyerek, sonuçta karaciğer yağlanmasına yol açtığı izlenimini edindik.

KAYNAKLAR

1. DOĞRAMACI, I., WRAY, J.: Severe infantile malnutrition and its management. Turkish J. of Pediatrics, 1: 129-141, 1958.
2. OLSON, R.E.: Protein-Calorie Malnutrition. Academic Press, Newyork, San Francisco, London, 1975, p. 122-202.
3. ÖZALP, I., CEYHAN, M.: Protein-enerji malnütrisyonu ve Türkiye'deki durumu. Katkı, 6: 89-104, 1985.
4. EPSTEIN, E., BAGINSKI, E.S., ZAK, B.: Sulphophosphovanilin reaction. Ann. Clin. Lab. Sci., 2: 244-246, 1972.
5. WATSON, D.: A colorimetric method cholesterol. Clin. Chem. Acta., 5: 637-639, 1967.
6. WAHLEFELD, A.W.: Triglycerides, Determination After Enzymatic Hydrolysis In: Methods of Enzymatic Analysis (ed. Bergmeyer, H.V.), 2 nd English edition, Academic Press, Newyork, 1974, p. 1831.

7. REITMAN, S., FRANKEL, S.: Glutamic-Pyruvic Transaminase, Colorimetric Method, Amer. J. Clin. Path., 28: 56-57, 1957.
8. WARNICK, G.R., ALBERST, I.I.: A comprehensive evaluation of heparin-manganese precipitation procedure for estimating high-density-lipoprotein-cholesterol J. Lipid Res., 19: 66-68, 1978.
9. CHIESSA, M., ROSSI, P.: Electrophoresis of lipoproteins. Technical Service Gelman Instrument, Sp. A., Milano, Italy.
10. WIELAND, H., SEIDEL, D.: Quantitative Lipoprotein Electrophoresis. Innere Medizin, 5: 290-300, 1978.
11. FRIEDEWALD, W.T., LEVY, R.I., FREDERICKSON, D.S.: Estimation of concentration of LDL-cholesterol in plasma. Clin. Chem., 18: 488-502, 1972.
12. G.E. HOFFMANN: Comparison of two methods for very low density lipoprotein cholesterol determination. J. Clin. Chem. Biochem., 20: 457-460, 1982.
13. HEUCK, C.C., SCHLIERF, G.: Nephelometry of Apolipoprotein B in Human Serum. Clin. Chem., 25/2: 221-226, 1979.
14. CURRY, M.D.: Electroimmunoassay, Radioimmunoassay and Radial Immuno-diffusion Assay Evaluated for Quantification of Human Apolipoprotein B. Clin. Chem., 24/2: 280-286, 1978.
15. TULP, O., GAMBERT, S., HERTON, E.S.: Adipose tissue development, growth and food consumption in protein-malnourished rats. J. Lipid Res, 20: 47-53, 1979.
16. MCCANCE, R.A., VIDDOWSON, E.M.: Calorie Deficiencies and Protein Deficiencies J.A. Churchill Ltd., London, Colchester, 1968, p. 40, 99-105, 203.
17. SAY, B., BERKOL, İ.: Malnütrisyonlu süt çocuklarında ince barsak mukozasının histolojik tetkiki. Çoc. Sağ. Has. Der. 9/2: 73-82, 1966.
18. ALLAYNE, G.A.D.: Protein-Energy Malnutrition. Edward Arnold Ltd., London, 1977, p. 1-7, 54-88.
19. GÜRSON, C.T.: Süt çocuğu gelişmesinde lipidlerin yeri. İst. Çoc. Klin. Der. 12: 51-62, 1970.
20. LEWIS, B., HANSEN, J.D.L., WITTMAN, W.: Plasma free fatty acids in kwashiorkor and the pathogenesis of the fatty liver. Am. J. Clin. Nutr., 15: 161-167, 1964.
21. SCHWARTS, R., DEAN, R.F.A.: The serum lipids in kwashiorkor. J. Trop. Ped., 3: 23, 1957.
22. MC LAREN, D., BURMAN, D.: Protein Energy Malnutrition (PEM), Textbook of Pediatric Nutrition, First Published, Churchill Livingstone Edinburgh London and New York, 1976, p. 105-145.
23. COWARD, W.A., WHITEHEAD, R.G.: Changes in serum α -lipoprotein concentration during the development of kwashiorkor and in recovery. Br. J. Nutr., 27: 383-393, 1972.
24. MACDONALD, I., HANSEN, J.D.L., BRONTESTEWART, B.: Liver depot and serum lipids during early recovery from kwashiorkor. Clin. Sci., 24: 55-61, 1963.

Yard. Doç. Dr. Asuman H. GÜLER
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
BURSA