

**MALNUTRİSYON GÖSTEREN SÜT ÇOCUKLARINDA SERUM  
KREATİN KİNASE AKTİVİTESİNİN VE ADELEDEKİ  
HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

**Dr. Binnaz EGE (\*)**

**Dr. Ulvi ÖZKAN (\*\*)**

**Dr. Gönül ÖCAL (\*\*\*)**

**Ayten İMAMOĞLU (\*\*\*\*)**

**GİRİŞ :**

Malnutrisyon, adele harabiyetine sebep olan bir hastalıktır (2, 18). Beslenme bozukluğu gösteren insan ve hayvanlarda yağ ve protein kaybının husule geldiği 1860'da Bischoff ve Voit tarafından bildirilmiştir (3, 22, 24). 1913'de Glansburg ve Topley, beslenme bozukluğunda adele liflerinin çapında azalma olduğunu (2), 1923'de ise Morgulis, açlığın adele gelişimini geri bıraktığını bildirmiştir (13, 16). Daha sonraları 1962'de Montgomery, Kwashiorkordan ölen çocukların iskelet adelesinde anatomik değişikliklerin olduğunu bildirmiştir (4). Malnutrisyon hallerinde adelenin durumunu incelemek için çeşitli metodlar ortaya konulmuştur (17). 1943'de Warburg ve Christian glikolitik siklusta rol oynayan enzimlerin bir çoğunun normal fare serumunda mevcut olduğunu göstermiştir (9, 23). Sonraları bir çok enzimlerin normal çocuk serumunda ölçülebilir miktarlarda bulunduğu ve hastalık durumlarında bunların değişiklik gösterdiği tesbit edilmiştir (9).

Kreatin kinase adelede yüksek konsantrasyonda bulunan bir enzimdir (12, 19). Enzimler protein tabiatında olan madde-

---

\* A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Profesörü.

\*\* A. Ü. Tıp Fakültesi Patolojik Anatomu Kürsüsü Profesörü.

\*\*\* A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Başasistanı.

\*\*\*\* A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Doçenti.

lerdir. Malnutrisyonda ise, diyetle protein noksanlığı vardır (1, 8, 14).

Biz araştırmamızda, adele harabiyeti gösteren ağır malnutrisyon vak'alarında, serum kreatin kinase seviyesinin, adelelerin durumunu yansıtıp yansıtmadığını incelemek istedik. Bunun içinde ağırlığının % 50'den fazlasını kaybetmiş ağır malnutrisyon durumlarında, tibialis anterior adelesinden biopsi ile parça alarak ışın mikroskobu ile tetkik ettik. Bu hastalardan aynı zamanda serum kreatin kinase tayinleri yaparak, adelede tesbit edilen histopatolojik değişikliklerle, serum kreatin kinase seviyesi arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırdık.

#### MATERYEL VE METOD :

Malnutrisyon gösteren 15 süt çocuğu incelenmiştir. Bu çocuklar uzun süre proteinden fakir bir diyetle beslenmiş olup, son bir aydır enfeksiyon göstermeyen vak'alardır. Yaşları 5 ay - 24 ay arasındadır, ve ağırlıklarının % 50'den fazlasını kaybetmiş ağır 4 malnutrisyon vak'aları idi.

Bu çocuklardan tedaviye başlamadan önce, vena jugularis internadan kan alınarak kreatin kinase tayinleri yapılmıştır. Tayinler, Hughes (10) metodu ile ve kan bekletilmeden hemen yapılmış, 37 °C'de husule gelen kreatin miktarı nazarı itibare alınarak enzim aktivitesi tayin edilmiştir (Tablo : 1). Malnutrisyonlu çocuklarda elde edilen kreatin kinase değerlerinin, normalden sapmalarını ortaya koymak amacı ile yaşları 5 ay - 24 ay arasında olan 10 normal süt çocuğundan kreatin kinase tayinleri yapılmıştır (Tablo : 2). Sonuçlar bir mililitre serumda mili internasyonel ünite (ml. Ü/mlt.) olarak ifade edilmiştir.

Malnutrisyonlu süt çocuklarında bulunan kreatin kinase değerleri ile, adeledeki histopatolojik değişiklikler arasında her hangi bir ilişkinin olup olmadığını araştırmak içinde, hastalardan kreatin kinase tayini için kan alınmasını müteakip, tibialis anterior adelesinden biopsi ile parça alınmış, aynı zamanda yaşları 5 ay, 12 ay ve 20 aylık olan 3 normal süt çocuğunda adele biopsisi yapılarak, bunlar adele histolojisi için normal kontrol vak'aları olarak kullanılmıştır.

Adeleden alınan parçadan hazırlanan parafin kesitler hematoxyleneosin metodu ile boyanmıştır. Malnutrisyonlu çocuklardan alınan biopsilerin 12'sinde ve normal çocuklardan alınan biopsilerde yeteri kadar kas dokusu bulunduğundan, değerlendirmeler bunlarda yapılmıştır.

Tablo : I

| Vak'a No. | Yaş (ay) | Mal-nutrisyon derecesi | Serumda kreatin kinase aktivitesi ml. Ü/mlt. | ölçülen kas hücre çapı mm.    | Histopatoloji   |
|-----------|----------|------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| 1         | 18       | 4°                     | 10.2                                         | 4.7                           | ++ Orta atrofi  |
| 2         | 5        | 4                      | 9.5                                          | 6.5                           | + Hafif atrofi  |
| 3         | 6        | 4                      | 7.8                                          | 5.1                           | + Hafif atrofi  |
| 4         | 8        | 4                      | 14                                           | 3.4                           | +++ Ağır atrofi |
| 5         | 14       | 4                      | 6.3                                          | 3.6                           | +++ Ağır atrofi |
| 6         | 24       | 4                      | 10.8                                         | 5.3                           | + Hafif atrofi  |
| 7         | 15       | 4                      | 1.7                                          | 6.1                           | + Hafif atrofi  |
| 8         | 16       | 4                      | 9.8                                          | 5.9                           | + Hafif atrofi  |
| 9         | 20       | 4                      | 6.4                                          | 3.6                           | +++ Ağır atrofi |
| 10        | 9        | 4                      | 1.4                                          | 3.3                           | +++ Ağır atrofi |
| 11        | 10       | 4                      | 5.8                                          | 5.1                           | + Hafif atrofi  |
| 12        | 6        | 4                      | 5.7                                          | 5.9                           | + Hafif atrofi  |
| 13        | 7        | 4                      | 13.8                                         | 5.3                           | + Hafif atrofi  |
| 14        | 11       | 4°                     | 1.7                                          | —                             |                 |
| 15        | 12       | 4°                     | 9.6                                          | —                             |                 |
| Mean =    |          |                        | 7.63                                         | 4.92                          |                 |
| S. D. =   |          |                        | ± 4.025                                      | 1.082                         |                 |
| S. E. =   |          |                        | 1.04                                         | 0.30                          |                 |
| Range =   |          |                        | 14 — 1.4 = 12.6                              | 6.0 — 3.3 + 3.2<br>r = 0.0767 |                 |

Normalle karşılaştırıldığında  $P < 0.01$  anlamlı derecede fark var.

Tablo : II

| Vak'a<br>No                                                              | Yaş<br>(ay) | Serum kreatin<br>kinase aktivitesi<br>ml. Ü/mlt. | Visopanda<br>ölçülen<br>kas hücre çapı<br>mm. | Histopatoloji |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------|
| 1                                                                        | 5           | 14.4                                             | 8.9                                           | Normal        |
| 2                                                                        | 8           | 14.6                                             |                                               |               |
| 3                                                                        | 10          | 17.6                                             |                                               |               |
| 4                                                                        | 12          | 25.5                                             | 8.9                                           | Normal        |
| 5                                                                        | 15          | 40                                               |                                               |               |
| 6                                                                        | 18          | 35                                               |                                               |               |
| 7                                                                        | 19          | 25                                               |                                               |               |
| 8                                                                        | 20          | 15.1                                             | 9.9                                           | Normal        |
| 9                                                                        | 22          | 20                                               |                                               |               |
| 10                                                                       | 24          | 26.8                                             |                                               |               |
| Mean ==                                                                  |             | 23.4                                             |                                               |               |
| S. D. ==                                                                 |             | ± 8.82                                           |                                               |               |
| S. E. ==                                                                 |             | 2.79                                             |                                               |               |
| Range ==                                                                 |             | 40 — 14.4 = 25.6                                 |                                               |               |
| Malnutrisyonlu vak'alarla karşılaştırıldığında<br>P < 0.01 fark anlamlı. |             |                                                  |                                               |               |

Kas değişiklikleri 2 metodla incelenmiştir :

a) Histopatolojik metod : Bu metodla, adele hücreleri ve interstisyumdaki morfolojik değişiklikler incelenmiştir.

b) Ölçü metodu : Kas hücrelerinin çaplarında meydana gelen değişiklikler incelenmiştir. Ölçmeler Visopan ile yapılmıştır. 40 objektif kullanılmış ve ekran üzerindeki imgeler milimetrik taksimatlı cetvel ile ölçülmüştür. İstatistikî hatayı azaltmak gayesiyle her vak'ada değişik 10 hücre çapı ölçülmüş ve ortalaması alınmıştır.

Malnutrisyon vak'alarındaki ve normal kontrollerdeki adele hücre çapları Tablo : 1'de gösterilmiştir.

### TARTIŞMA :

Malnutrisyon gösteren 15 süt çocuğunda, serum kreatin kinase seviyesinin Tablo : 1'de de görüldüğü gibi, normal kontrollerle nazaran (Tablo : 2) anlamlı derecede düşük olduğu görülmür ( $P < 0.01$ ). Fakat bu düşük değerler, kendi aralarında karşılaştırılacak olurlarsa, ağır malnutrisyon gösteren bazı vak'alarda (vak'a 1, 4, 6, 13) kreatin kinase seviyesinin normale nazaran daha az düşük değerler gösterdiği, buna karşılık diğerlerinde değerlerin çok daha düşük olduğu dikkati çekmektedir (vak'a 7, 10, 14).

Böylece serum kreatin kinase seviyesi, ağır malnutrisyon hallerinde düşük olmakla beraber, hastanın nutrisyonel durumu hakkında kat'i bir fikir vermemektedir. Aynı şekilde, adelelerden biopsi ile alınan parçaların tetkikinde (vak'a 4) de en ağır histopatolojik değişiklikler tesbit edilmesine karşılık, kreatin kinase'deöi düşüklük fazla değildir. Buna karşılık, ağır atrofi gösteren bazı vak'alarda (vak'a 10), düşük enzim seviyeleri vardır. Malnutrisyon gösteren vak'alardaki kreatin kinase seviyeleri ile, adele atrofisinin derecesi arasında bir korrelasyonun olup olmadığı istatistiki olarak araştırılmış, korrelasyon katsayısının  $r = 0.0767$  olduğu görülmüştür ve kreatin kinase değerleri ile adele atrofisinin derecesi arasında bir korrelasyonun olmadığı anlaşılmıştır.

Bu bulgular bize, kreatin kinase tayininin, hastanın nutrisyonel durumu ve adelenin histopatolojik değişiklikleri hakkında güvenilir bir sonuç vermediğini gösterir.

Balmer ve Rutishauser (2), malnutrisyon gösteren vak'alarda kreatin kinase aktivitesinin düşük seviyede olduğunu bildirmiştir.

Kreatin kinase enzimi, kreatinin ATP tarafından fosforilasyonunu katalize eder. Bu reaksiyon adele dokusunda çok önemlidir. Zira husule gelen kreatin fosfat enerji kaynağıdır (12).

Malnutrisyon durumlarında ise, birçok enzimatik ve metabolik proseslerde değişiklikler olur (21). Enzimler, protein tabiatında olan maddelerdir (8). Malnutrisyonda diyetle proteinin



noksan oluşu, dokulardan protein kaybına yol açar. Addis ve Poo (1) tarafından yapılan tetkikler, proteinden kifayetsiz diyetle beslenen hayvanlarda adelenin diğer organlara nazaran daha fazla protein kaybettiğini ortaya koymuştur. Bu durum, malnutrisyondan ölen süt çocuklarının doku analizi ile de anlaşılmıştır (14).

Malnutrisyonda düşük serum kreatin kinase seviyesi muhtemelen bu enzimin sentezi için lüzumlu aminoasitlerin sağlanamaması sonucudur.

Distrofi müsküler progressivde olduğu gibi primer adele harabiyetlerinde serum enzim seviyesi yüksek olduğu halde (7, 11, 19, 20), malnutrisyona bağlı sekonder adele harabiyetlerinde serum kreatin kinase seviyesinin düşük olduğu görülmüştür.

Malnutrisyon gösteren bu vak'alarda adelede husule gelen değişiklikleri ortaya koymak amacı ile, tibialis anterior adelesinden alınan parça histopatolojik metodla ve ölçü metodu ile incelenmiş, aynı yaş gruplarındaki normal çocuklardan alınan adele dokusu ile mukayese edilmiştir.

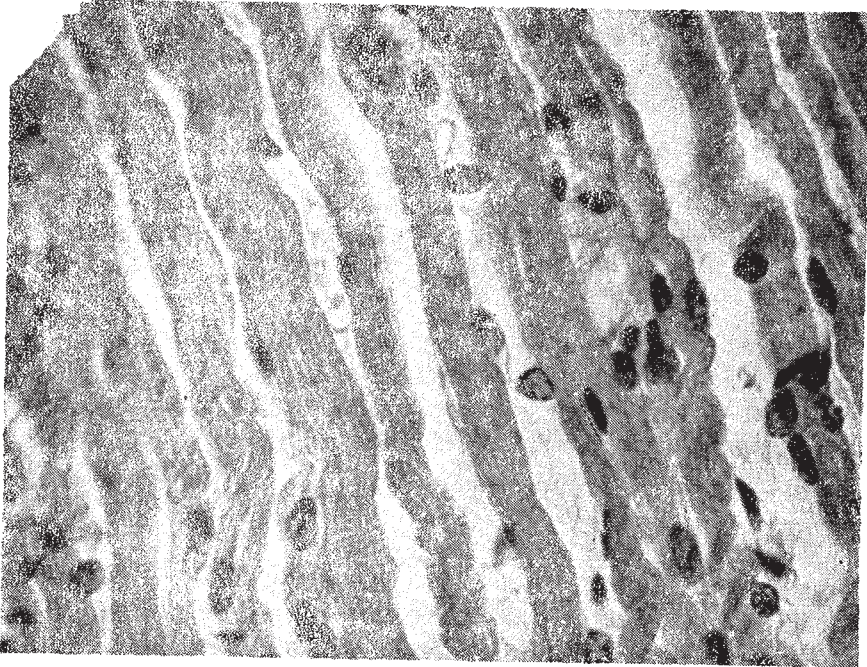
Malnutrisyonlu çocuklarda kas değişikliği, daha çok kas hücrelerinde volümce küçülme (atrofi) şeklinde kendini göstermiştir. Bunu açıklayan en iyi bulgu, kas liflerinin çaplarının küçülmesidir. Çap küçülmesinin hücreden hücreye farklılık göstermesi atrofinin her lifte aynı derecede olmadığını göstermektedir. (Resim : 1). Bu farklılık, kasın enine kesitlerinde daha belirgin olarak görülmüştür (Resim : 2).

Bu kesitlerde bazı liflerin ileri derecede inceldiği, bazılarında sarkoplazmanın hemen hemen ortadan kalkmak üzere bulunduğu, lifler arası aralığın genişlediği izlenmiştir. İleri derecedeki atrofi vak'alarında yukarıda tarif edilen değişikliklerin daha belirgin olduğu, kas liflerinde incelme ve bazılarında sarkoplazmanın geniş ölçüde ortadan kalkması nedeniyle, kas demetlerinin nükleustan daha zengin görünüş aldığı dikkati çekmiştir (Resim : 3). Kas hücrelerinin çaplarının ölçülmesi sonucunda (Tablo : 1) de gösterilen değerler elde edilmiştir.

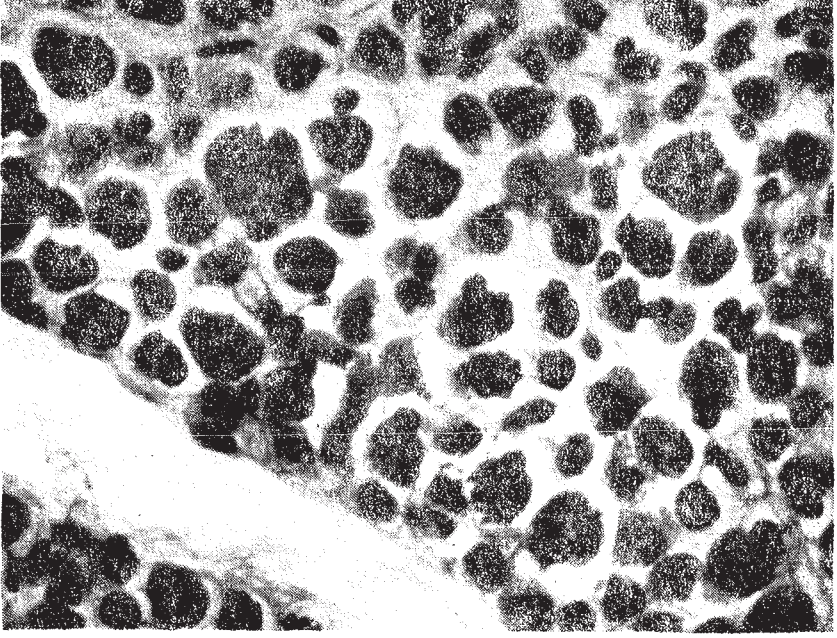
Malnutrisyon gösteren çocuklarda adele liflerinin cesameti-

nin çok azaldığı, lifler arası mesafenin ve interfasiküler mesafenin arttığı, liflerin cesametinde aşikâr varyasyonun olduğu ve hücrelerin daha küçük olduğu diğer araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (5, 6, 15, 21). Aynı bulgular Rhesus maymunlarında tecrübe olarak malnutrisyon husule getirilerek, iskelet adelesi incelendiğinde de görülmüştür (4).

Bizim incelediğimiz malnutrisyonlu süt çocuklarında adele hücre çapını visopan ile ölçerek yaptığımız değerlendirmede hücre volümündeki azalma yani atrofi daha bariz olarak ortaya konulmuştur ve hücre volümündeki azalmanın vak'anın ağırlığı ile mütenasip olmadığı tesbit edilmiştir. 4° ağır malnutrisyon gösteren vak'aların bazılarında atrofinin ağır olduğu, buna karşılık bazılarında hafif olduğu tesbit edilmiştir. Bu durum belki malnutrisyonun devam süresi ile ilgili olabilir.



Resim : I — (Protokol No. 7301/74) Hafif atrofi gösteren kas demeti. Bazı kas lifleri diğerlerine nazaran daha fazla incelmış olarak görülmekte. Hem. Eo. X 600.



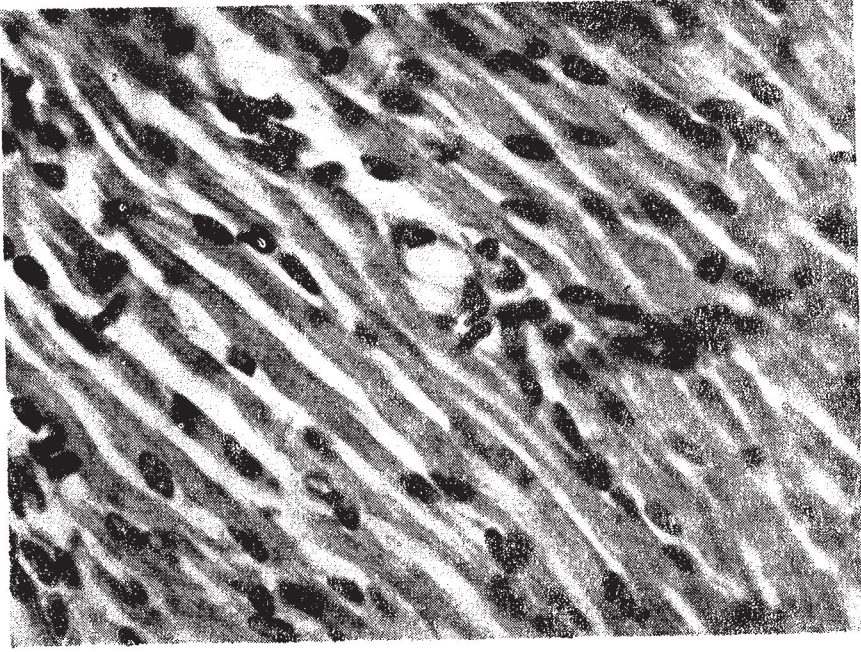
Resim : II — (Protokol No. 7076/74) İleri derecede atrofi gösteren bir kas demetinin enine kesiti. Kas lifleri arasında ileri derecede büyüklük farkı, bazılarının aşırı atrofi gösterdiği ve lifler arası mesafenin genişlediği dikkati çekmekte. Hem. Eo. X 600.

Sonuç olarak : Malnutrisyon vak'alarında serum kreatin kinase seviyesi her zaman adeledeki morfolojik değişiklikleri aksettirmemektedir. Aynı şekilde, adele hücrelerinde histopatolojik olarak tesbit edilen atrofide her zaman vak'anın ağırlığı ile mütenasip olmamaktadır.

### ÖZET :

Proteinden fakir bir diyetle beslenen ve ağırlığının % 50'den fazlasını kaybeden 4° ağır malnutrisyonlu 15 süt çocuğunda ve aynı yaşlardaki 10 normal süt çocuğunda, serum kreatin kinase aktivitesi tayin edilmiştir. Malnutrisyon gösteren vak'alarda serum kreatin kinase aktivitesi normallere nazaran düşük bulun-





Resim : III — (Protokol No. 7077/74) İleri derecede atrofi gösteren vak'ada kasın longitudinal kesiti, liflerde ileri derecede incelme yanı sıra nükleus sayısında rölatif bir artış izlenmekte. Hem. Eo. X 400.

muştur ( $P < 0.01$ ). Fakat bu düşük değerler vak'anın nutrisyonel durumu ile yakın bir ilişki göstermemektedir. Zira 4 derece malnutrisyon gösteren vak'aların bir kısmında çok düşük kreatin kinase aktivitesi tesbit edilmesine karşılık (vak'a 7, 10, 14), diğerlerinde aktivitede hafif azalma görülmüştür.

Serum kreatin kinase aktivitesi ile adelede husule gelen histopatholojik değişiklikler arasında bir ilişkinin olup olmadığını tetkik için adele biopsisi yapılmıştır. Başlıca patolojik bulgu, adele atrofisidir. Atrofi ve derecesi, hücrelerin çapını visopan ile ölçerek mm. cinsinden gösterilmiştir (Tablo : 1). Malnutrisyonlu çocukların bir kısmında ağır atrofi olmasına karşılık, kreatin kinase aktivitesindeki azalma hafiftir (vak'a 4). Bazı 4°

malnutrisyon vak'alarında ise atrofi az, fakat kreatin kinase aktivitesi çok düşüktür. İstatistiki hesaplamalarda da kreatin kinase aktivitesi ile adele atrofisi arasında korrelasyonun olmadığı görülmüştür ( $r = 0.0767$ ).

Sonuç olarak; 4° malnutrisyonlu süt çocuklarında serum kreatin kinase aktivitesi, çocuğun nutrisyonel durumu ve adeledeki histopatolojik değişiklikler hakkında tam bir bilgi vermemektedir.

### SUMMARY

#### Serum Creatine Kinase and Histopathologic Investigation of Muscle in Malnutrition

Serum creatine kinase activities were determined in 10 healthy infants and 15 malnourished infants. All malnourished infants were fed by low protein diet and had lost more than 50 percent of their weights. Before treatment all malnourished infants had low serum creatin kinase activities. But some of them had slight decreased in activities (case 1, 4, 6, 13). The others had very low levels (case 7, 10, 14). There were no correlation between the level of creatine kinase activities and the nutritional status of the infants.

Muscle biopsies were done from the same infants to see if there were a correlation between histopathologic changes and serum creatine kinase activities.

The main pathologic findings were muscle atrophy which expressed itself by decreased cell volume. This was showed by measurement. Muscle cells diameter were measured by visopan and the results were expressed in mm. Some of the infants had severe atrophy with apparent decreased cell volume but slight decreased serum creatine kinase activities (Case -4-). The others had slight muscle atrophy but very low serum creatine kinase activities.

As a result we can find no correlation between serum creatine kinase activities and the nutritional status of the infants and the histopathologic changes of the muscle.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Addis, T., Poo L. and Lew W. : The quantities of protein lost by the various organs and tissues of the body during a fast. J. Biol. Chem. 115:111, 1936.
- 2 — Balmer, S. E. and Rutishauser J. H. E. : Serum creatine kinase in malnutrition. J. Pediatrics. 73:783, 1968.
- 3 — Bischoff, T. L. W. and Voit, C. : Die Genetze der ernährung des fleischjressers. Leipzig and Heidelberg.1860.
- 4 — Chauhan, S., Nayak, N. C. and Ramalingaswan : The heart and skeletal muscle in experimental protein malnutrition in Rhesus Monkeys. J. Path. and Bact. 90:301, 1965.
- 5 — Daniel, Stowens : Nutritional disease; malnutrition and Starvation. Pediatric Pathology Second edition. William and Wilkins Co. Baltimore, 1966.
- 6 — Dickerson, J. W. T. and McCance, R. A. : Severe undernutrition in growing and adult animals. Avian Skeletal Muscle. Brit. J. Nutrition. 14:331, 1960.
- 7 — Dreyfus, J., Schapiro, G. and Demosti : Etude de la creatine-kinase serique chez les myopathes et leuns familles. Rev. Franç. Etud. Clin. et Biol. 5:384, 1960.
- 8 — Edozien, J. C. : Enzymes in serum in kwashiorkor. Pediatrics. 27:325, 1961.
- 9 — Howell, R. R. : The diagnostic value of serum enzyme measurements. J. Pediatrics, 68:121, 1966.
- 10 — Hughes, B. P. : A method for the estimation of serum creatine kinase and its use in comparing creatine kinase and aldolase activity in normal and pathological sera. Clin. Chim. Acta. 7:597, 1962.
- 11 — Hughes, B. P. : Serum enzymes in carriers of muscular dystrophy. Brit. Med. J. 2:963, 1962.
- 12 — Marby, C. C., Roeckel, I. E., Gevedon, R. E., Koepke, J. A. : Creatine phospho-kinase. Recent advances in pediatric clinical pathology.
- 13 — McCance, R. A. : Severe undernutrition in growing and adult animals Brit. J. Nutrition. 14:59, 1960.
- 14 — Mendes, C. B. and Waterlow, J. C. : The effect of a low-protein diet and of refeeding on the composition of liver and muscle in the weanling rat. Brit. J. Nutrition. 12:74, 1958.
- 15 — Montgomery, R. D. : Muscle morphology in infantile protein malnutrition. J. Clin. Path. 15:511, 1962.
- 16 — Morgulis, S. : Fasting and undernutrition. New York. Dutton and Co. 1923.

- 17 — Reindorp, S. and Whitehead, R. G. : Changes in serum creatine kinase and other biological measurements associated with musculature in children recovering from kwashiorkor. *Brit. J. Nutrition.* 25:273, 1971.
- 18 — Smythe, P. M., Swanepoel, A. and Campbell, J. A. H. : The heart in kwashiorkor. *Brit. Med. J.* 1:67, 1962.
- 19 — Swaiman, K. F. and Sandler, B. : The use of serum creatine phosphokinase and other serum enzymes in the diagnosis of progressive muscular dystrophy. *J. Pediatrics.* 63: 1116, 1963.
- 20 — Vassella, F., Richterich, R. and Rossi, E. : The diagnostic value of serum creatine kinase in neuromuscular and muscular disease. *Pediatrics.* 35:322, 1965.
- 21 — Vincent, M. and Rodermecker, M. : Histologic investigation of muscle tissue in kwashiorkor. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 8:511, 1959.
- 22 — Voit, C. : Physiologie des allgemeinen stoffwechsels und der ernährung. In Hermann L. *Handbuch der physiologie.* Vol. VI, Leipzig F. C. W. Vogel, 1881.
- 23 — Warburg, O. and Christion, W. : Gärungsfermente im blutserum von Tumor Ratten. *Biochem. z. s. chr.* 314:399, 1943.
- 24 — Widdowsen, E. M., Dickerson, J. W. T. and McCance, R. A. : Severe undernutrition in growing and adult animals. *Brit. J. Nutrition.* 14:457, 1960.