

NORMAL ÇOCUKLARDA GÜNLÜK ORGANİK ASİT EKSKRESYONU (x)

Tevfik Aslan AKSU (xx)

ÖZET

0-14 yaşları arasındaki 27 normal çocukta 14 muhtelif organik asidin günlük itrahları araştırıldı. Sonuçlar günlük, kilo başına ve mg kreatinin başına düşen miktarlar olarak verildi. Genel olarak organik asit itrahını en yakından izleyen indeksin mg kreatinin başına düşen organik asit miktarı olduğu kanısına varıldı.

1. Giriş :

Son yıllarda araştırma tekniklerinde yapılan ilerlemeler organik asitlerin tayini için çok hassas metodların bulunmasına yol açmıştır(1,2,3). Bu durumla ilgili olarak, organik asitlerin metabolizma bozukluklarına ait birçok hastalık tarif edilmiştir(4).

Normal şahıslarda organik asitlerin günlük itrah değerlerinin bilinmesi, bu asitlerle ilgili patolojilerin demostasyonu için şart olan bir durumdur. Mevcut tıp literatüründe organik asitlerin itrahları ile ilgili çalışmalar(5-20) genellikle yetişkinlere aittir ve çocuklarda yapılmış olanlar (5,6,7,8,10,17,18,19) ise sadece bir veya birkaç organik asidin itrahını kapsamaktadır. Ayrıca fumarik, sis-akonitik ve malik asitlerin itrahlarını inceleyen hiçbir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu çalışmada 27 normal çocukta 14 muhtelif organik asidin idrarla günlük ekskresyonları incelenmiştir.

2. Materyal ve Metod :

İdrar nünuneleri Pennsylvania Üniversitesi Hastahanesi Pediatri Kliniğine müracaat eden 0-14 yaşları arasındaki 27 normal çocuktan elde edildi. Çocukların 8 i 0-29 günlük (grup I), 9 u 1-23 aylık (grup II), 10 u 2-14 yaşında (grup III) idiler. İdrarlar 30 ml toluen konmuş şişelerde toplandı ve analiz gününe kadar -20°C ta dondurularak saklandı.

13 organik asidin analizi için Kesner ve Muntwyler(1) tarafından tarif edilen ve Barness(21) tarafından modifiye edilmiş otomatik silisik asit kolon kromatografisi tekniği kullanıldı. Okzalik asit Archer ve arkadaşlarının metodu (22) ile ölçüldü.

(x) Bu Çalışma Amerikada Pennsylvania Üniversitesi Hastahanesi Pediatri Kliniğinde yapılmıştır.

(xx) Doç.Dr. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Doçenti Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Bölümü Öğretim Üyesi.

3. Bulgular :

27 idrar nümunesinin herbirinde 14 organik asit analizi yapıldı. Bu asitlerin günlük, kilo başına ve idrarla atılan 1 mg kreatinin başına düşen miktarları yaş gruplarına göre sınıflandırılarak Tablo I-III te takdim edildi.

Normal çocuklarda günlük organik asit ekskresyonu ile yaş, vücut ağırlığı ve itrah edilen kreatinin miktarları arasındaki bağıntıyı incelemek üzere korelasyon analizi yapıldı. Tablo IV te elde edilen korelasyon koefisientleri görülmektedir.

Tablo IV ün incelenmesinden anlaşılacağı gibi; laktik, glikolik, okzalik ve sitrik asitlerin itrahları yaşla ileri derecede bir korelasyon göstermektedir. Aynı asitlerin vücut ağırlığı ile olan bağıntıları da ileri derecede idi. Propiyonik, laktik alfa-ketoglutarik, glikolik, malik, okzalik ve sitrik asitler kreatinin itrahi ile ileri derecede korelasyon gösterdiler. Ayrıca, yine kreatinin itrahi ile hippürik, pirüvik, beta-OH bütirik, süksinik ve sis-akonitik asitlerin itrahi arasında orta derecede fakat sağlam olabilecek bir ilişki tesbit edildi.

4. Tartışma :

0-14 yaşları arasındaki 27 normal çocukta yaptığımız bu çalışma, gerek yaş aralığı ve gerekse incelenen organik asitlerin cinsi yönlerinden oldukça kapsamlı tutulmuştur. Bu özellikleri nedeni ile araştırmamız, literatürde kendi türünde ilk çalışma sayılabilir. Şüphesiz ki

böyle bir çalışmanın daha çok sayıda nümune ile yapılması arzu edilirdi. Ancak, kullandığımız silisik asit kolon kromatografisi metodunun özellikle reaktifleri yönünden çok pahalı oluşu ve çocuklarda 24 saatlik idrar toplamanın zorluğu nedenleri ile vaka sayımız daha yüksek tutulamamıştır. Mamafih bu şartlarda bile sonuçlarımız, literatürde karşılaştırma olanağı bulabildiğimiz araştırma sonuçları ile büyük bir benzerlik göstermektedir, Tablo V. Bu durum, vaka sayımızın azlığına rağmen bulgularımızı neşredebilmek açısından cesaretlendirici ve teşvik edicidir.

Çalışmamızda organik asit itrahlalarının günlük total, kilo başına ve mg kreatinin başına düşen miktarlar olarak verilmesi, hasta-sağlam mukayesesinin 3 değişik indeks üzerinden yapılması imkânını sağlamıştır. Ancak bu üç değişik indeks içerisinde, kanımızca organik asit itrahnı en yakından izleyeni ve en sağlam mukayese zemini teşkil edeni, mg kreatinin başına düşen organik asit miktarıdır. Bir diğer deyişle, hasta-sağlam muayenesi mg kreatinin başına itrah ettikleri organik asit miktarları arasında yapılmalıdır. Bu yargımızın nedeni olarak Tablo IV te takdim edilen, organik asit ve kreatinin ekskresyonları arasındaki korelasyon koefisientlerini gösterebiliriz. Nitekim, tablonun incelenmesinde birçok organik asit için en yüksek ve en güvenilir korelasyon koefisientlerinin organik asit-kreatinin ekskresyonları ilişkisinde mevcut olduğu göze çarpar.

Tablo I Normal Çocuklarda Günlük Organik Asit Ekskresyonu -mg/gün olarak-

Yaş	Değer (mg)	Propi- yonik	Hippü- rik	Püri- vik	Fuma- rik	βOH bütirik	Laktik	Sük- sinik	oketo- glutarik	Gliko- lik	Gliko- zilik	Sis-ako nitrik	Malik	Okzalik	Sitrik
0-29	Ortalama	0.08	9.86	2.47	0.27	0.79	2.77	1.11	6.41	0.81	0.63	0.99	2.66	1.77	12.20
	S.D. ±	0.17	7.54	1.64	0.30	0.67	1.33	1.13	3.10	0.70	0.45	0.98	1.58	0.56	5.10
1-23	Ortalama	0.09	11.40	3.42	0.71	1.69	5.26	2.33	4.45	3.83	1.20	1.12	6.40	3.42	29.98
	S.D.±	0.14	9.22	1.52	0.92	0.93	3.02	1.81	1.61	4.29	1.46	1.12	6.24	2.61	22.73
2-14	Ortalama	0.12	83.45	15.59	0.97	6.56	22.77	4.87	14.62	14.97	1.45	3.44	11.26	10.26	86.33
	S.D.±	0.97	40.79	7.99	0.55	6.79	13.30	3.38	6.87	10.27	1.69	3.72	9.61	7.14	67.37

Tablo II. Normal Çocuklarda Günlük Organik Asit Ekskresyonu -mg/kg. olarak-

Yaş	Değer (mg)	Propi- yonik	Hippü- rik	Püri- vik	Fuma- rik	B OH bütirik	Laktik	Sük- sinik	oketo- glutarik	Gliko- lik	Gliko- zilik	Sis-ako nitrik	Malik	Okza- lik	Sitrik
0-29	Ortalama	0.03	3.19	0.78	0.08	0.26	0.87	0.73	2.01	0.26	0.19	0.35	0.83	0.55	3.83
	S.D. ±	0.06	2.54	0.54	0.01	0.35	0.45	0.38	1.02	0.24	0.14	0.31	0.52	0.18	1.67
1-23	Ortalama	0.01	1.97	0.61	0.08	0.24	0.79	0.33	0.64	0.45	0.14	0.14	0.81	0.53	3.15
	S.D. ±	0.02	2.40	0.29	0.08	0.11	0.67	0.32	0.29	0.38	0.17	0.14	0.66	0.40	1.98
2-14	Ortalama	0.06	2.64	0.60	0.03	0.23	0.87	0.19	0.59	0.51	0.04	0.11	0.36	0.35	2.95
	S.D. ±	0.13	2.59	0.41	0.02	0.20	0.44	0.12	0.40	0.27	0.09	0.08	0.19	0.24	0.44

Tablo III. Normal Çocuklarda Günlük Organik Asit Ekskresyonu -mg/mg kreatinin olarak-

Yaş	Değer (mg)	Propi- yonik	Hippü- rik	Pirü- vik	Fuma- rik	Fuma- rik	βOH	Sük- bütirik	Laktik	Sinik	Glutarik	Gliko- lik	Gliok- zilik	Sis-ako- nitik	Malik	lik	Okza- lik	Sitrik
0-29	Ortalama	0.0015	0.16	0.044	0.005	0.015	0.05	0.028	0.012	0.015	0.015	0.011	0.022	0.049	0.031	0.216		
	S.D. ±	0.0029	0.13	0.035	0.006	0.021	0.023	0.061	0.014	0.007	0.018	0.037	0.013	0.111				
1-23	Ortalama	0.0015	0.243	0.074	0.007	0.023	0.0777	0.031	0.059	0.043	0.012	0.011	0.073	0.058	0.368			
	S.D. ±	0.0033	0.423	0.053	0.007	0.014	0.035	0.031	0.028	0.040	0.013	0.010	0.040	0.044	0.208			
2-14	Ortalama	0.003	0.146	0.036	0.002	0.017	0.052	0.012	0.036	0.03	0.003	0.007	0.025	0.024	0.179			
	S.D. ±	0.005	0.163	0.027	0.001	0.020	0.026	0.008	0.024	0.014	0.002	0.004	0.009	0.013	0.065			

Tablo: IV- Muhtelif Organik Asitlerin İtrahları ile Yaş, Vücut Ağırlığı ve Kreatinin İtrahı Arasındaki Korelasyon Koefisientleri.

Organik asidin İsmi	Analiz edilen idrar Sayısı	Korelasyon koefisientleri(r)		
		Yaş	Vücut ağırlığı	Kreatinin
Propiyonik	27	0.22 p <0.30	0.45 p <0.02	0.78 p <0.001
Hippürik	27	0.55 p <0.01	0.53 p <0.01	0.59 p <0.01
Pirüvik	19	0.63 p <0.01	0.52 p <0.05	0.55 p <0.02
Fumarik	27	0.46 p <0.02	0.41 p <0.05	0.44 p <0.05
Beta OH Bütirik	27	0.62 p <0.001	0.55 p <0.01	0.64 p <0.001
Laktik	27	0.83 p <0.001	0.80 p <0.001	0.83 p <0.001
Süksinik	27	0.58 p <0.01	0.52 p <0.01	0.56 p <0.01
Alfa keto glutarik	27	0.73 p <0.001	0.71 p <0.001	0.78 p <0.001
Glikolik	27	0.89 p <0.01	0.89 p <0.01	0.92 p <0.001
Sis-Akonitik	25	0.59 p <0.01	0.67 p <0.001	0.52 p <0.01
Malik	26	0.68 p <0.001	0.71 p <0.001	0.78 p <0.001
Okzalik	22	0.79 p <0.001	0.84 p <0.001	0.81 p <0.001
Sitrik	27	0.79 p <0.001	0.83 p <0.001	0.79 p <0.001

Tablo V. Literatürden Derlenen Değerlerle, Bu çalışmadaki Değerlerin Mukayesesi

Organik asidin ismi	Literatür Değerleri		Bu çalışmadaki Değerler	
	Yaş	Değerler	Yaş	Değerler
Pirüvik	1-3 gün	2.11±0.20 mg/gün (Kaynak: 5)	0.29 gün	2.47±1.64 mg/gün
Pirüvik	6-14 yaş	19.92 mg/gün (kaynak: 23)	2-14 yaş	15.59±7.99 mg/gün
Sitrik	Yeni doğan	13-40 mg/100 ml. idr. (kaynak: 24)	0-29 gün	12.20±5.10 mg/gün
Okzalik	Yeni doğan	0.52 mg/kg/gün (kaynak: 17)	0-29 gün	0.55±0.18 mg/kg/gün
Glikolik	5-11 yaş	42 mg/1.73 m ² /gün (kaynak: 25)	2-14 yaş	14.97±10.27 mg/gün
Gliokzilik	5-11 yaş	1.6±0.3 mg/1.73 m ² /gün (kaynak : 25)	2-14 yaş	1.45±1.69 mg/gün

Summary

DAILY EXCRETIONS OF ORGANIC ACIDS IN NORMAL CHILDREN

Daily excretions of 14 organic acids have been determined in 27 normal children aged between 0-14 years. Results were expressed as amount

of organic acids per day, per kg of body weight and per mg of creatinine excreted. The highest correlation coefficients have been found between daily organic acid and creatinine excretions.

KAYNAKLAR

1. Kesner, L. and Muntwyler, E.: Automatic determinations of weak organic acids by partition column chromatography and indicator titration. Anal. Chem., 38: 1164, 1966.
2. Meites, S.: Partition chromatography of organic acids in body fluids with silica gel. Clin. Chem., 3:263, 1957.
3. Orten, J.M. et al.: A micromethod for silica gel column chromatography of urinary organic acids. Microchem. J., 13:183, 1968.
4. Aksu, T.A.: Organik asitler, Metabolizmaları ve ilgili patolojik durumlar. Atatürk Üni. Tıp Bülteni, 4(14): 167, 1972
5. Toivanen, P. et al.: Urinary excretion of pyruvic and lactic acid

- in premature and fullterm infants. *Acta Pediat.*, 52:564, 1963.
6. Schärer, K. et al.: Chronic congenital lactic acidosis. *Helv. Pediat. Acta*, 23: 107, 1968.
 7. Lonsdale, D. et al.: Intermittent cerebellar ataxia associated with hyperpyruvic acidemia, hyperalaninemia, hyperalaninuria. *Pediat.*, 43: 1025, 1969.
 8. Johnson, R.E. and Edwards, H.T.: Lactate and pyruvate in blood and urine after exercise. *J. Biol. Chem.*, 118: 427, 1937.
 9. Zelnicek, E.: Clearances of endogenous alpha-ketoglutaric and pyruvic acid in man. *Nature (London)*, 185:928, 1960.
 10. Zelnicek, E.: Urinary excretion of alpha-keto acids in phenylketonuria. *Clin. Chim. Acta*, 7: 592, 1962.
 11. Hodgkinson, A.: Citric acid excretion in normal adults and in patients with renal calculus. *Clin. Sci.*, 23:203, 1962.
 12. Östberg, O.: Studien über die Zitronensäureausscheidung der menschlichen Niere in normalen und pathologischen Zuständen. *Skand. Arch. Physiol.*, 62: 81, 1931.
 13. Kissin, B. and Locks, M.O.: Urinary citrates in calcium urolithiasis. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 46:216, 1941.
 14. Brozovic, M. et al.: Excretion of methylmalonic acid and succinic acid in vitamin B₁₂ and folate deficiency. *Brit. J. Haemat.*, 13: 1021, 1967.
 15. Cox, E.V. et al.: The excretion of propionate and acetate in vitamin B₁₂ deficiency. *Clin. Sci.*, 35: 123, 1968.
 16. Cox, E.V. and White, A.M.: Methylmalonic acid excretion, an index of vitamin B₁₂ deficiency. *Lancet*, 2:853, 1962.
 17. Rampini, S. et al.: Hereditary hyperglycinemia. *Helv. Pediat. Acta*, 22:135, 1967.
 18. Gibbs, D. et al.: Plasma and urinary amino acids in children with primary hyperoxaluria and in normal children. *Arch. Dis. Childh.*, 42: 619, 1967.
 19. Geritsen, T. et al.: A new type of idiopathic hyperglycinemia with hypooxaluria. *Pediat.*, 36: 882, 1965.
 20. Lamden, M.P. and Chrystowsky, A.G.: Urinary oxalate excretion by man following ascorbic acid ingestion. *Proc. Soc. Exp., Biol. and Med.*, 81: 190, 1954.
 21. Barnes, L.A. et al.: Silicic acid chromatography of organic acids in blood cells and biological fluids. *Clin. Chem.*, 16: 20, 1970.
 22. Archer, H.E. et al.: Studies on the urinary excretion of oxalate by normal subjects. *Clin. Sci.*, 16: 405, 1957.
 23. Glücksman, J.: Urinary pyruvic acids in children of school ages. *Casopis lekaru ceskych.*, 97: 542, 1958.
 24. Boothby, W.M. and Adams, M.: The occurrence of citric acids in urine. *Proc. Staff Meetings Mayo Clinic*, 7: 386, 1932.
 25. Hockaday, T.D.R. et al.: Studies on primary hyperoxaluria. *J. Lab. Clin. Med.*, 65: 677, 1965.