

## Bölüm 5

# SERUM PROTEİN ELEKTROFOREZİ İLE BELİRLENEBİLEN PROTEİNLER

Gamze GÖK<sup>1</sup>

### ELEKTROFOREZ

1937'de İsveçli bir biyokimyacı olan Tiselius, yüklü parçacıkların bir elektrik alanı yardımıyla yüklerine göre ayrılabilceğini gösterdi. Proteinler, peptitler, nükleik asitler, nükleotitler vb. gibi çeşitli biyomoleküller elektrik yüklerine sahiptir. Bu moleküller; elektrik akımı uygulandığında, net yüklerine bağlı olarak anoda veya katoda doğru hareket ederler. Elektroforez, elektrik yüklü moleküllerin elektrik alan etkisi altında göç etmesi olarak tanımlanır (1).

Elektroforez ile fiziksel özellikleri farklı olan proteinler ayrılabilir. Agaroz jel, selüloz asetat gibi özel ortamlara serum tatbik edilir ve elektrik akımı uygulanır. Pozitif ya da negatif net yüke sahip proteinler büyüklüklerine ve şekillerine göre belirlenebilir. Elektroforez tekniğinde proteinlerin göçüne; kullanılan tampon çözeltisinin elektrolit yoğunluğu ve pH'ı, ayrımı yapılan proteinlerin izoelektrik noktaları, kullanılan jelin özellikleri ve elektroforez esnasında sıcaklığı gibi faktörler etki eder (2).

Bu teknikle ayrımı mümkün olan moleküllerin göç hızı; molekülün sahip olduğu yük miktarı ve uygulanan elektrik akım gücü ile doğru orantılı iken; destek ortamının viskozitesi ve molekülün hacmi ile ters orantılıdır (3). Elektroforezde ortamın por genişliği yürütme ve ayırma işlemleri için öneme sahiptir. Elektrik akımı ortam sıcaklığına etki eder. Sıcaklıktaki her 1 °C'lik artış elektroforetik hareketlikte yaklaşık %2 artışa neden olmaktadır (4).

Elektroforez sisteminin temel bileşenleri destek materyali, güç kaynağı, tampon ve boyadır. Destek materyaline elektrik akımı uygulanır böylece moleküllerin göç ederek birbirlerinden ayrılmasına olanak sağlar. Destek materyali olarak; kağıt, nişasta, agaroz, poliakrilamid jel ve selüloz asetat membranlar kullanılabilir. Dolayısıyla zon elektroforez, agaroz jel elektroforezi, selüloz asetat

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, gamze\_gok@outlook.com

jel elektroforezi, poliakrilamid jel elektroforezi, izoelektrik odaklama, iki yönlü elektroforez, izotakofrez, immünelektroforez, kapiller elektroforez gibi farklı elektroforez sitemleri mevcuttur (5).

Yürütme işlemi için elektrik akımına ihtiyaç vardır. Elektroforez sisteminde; güç kaynağı elektromotor gücü sağlar. Ortamdaki elektrik akımı nedeniyle oluşan ısı, dirençte azalmaya iletkenlikte artmaya neden olur. Güç kaynağı ile sabit akım sağlanırsa, ısının oluşturduğu sıvı kaybı önlenebilir. Elektroferez sisteminde kullanılan tamponlar, elektrik akımının iletimini, sistemde analizi yapılan moleküllerin tek yönde göçlerini sağlarlar ve ortam pH'ını sabit tutarlar.

Elektroforezde uygulama ve yürütme işlemi için; örnekler destek materyali üzerine aplike edilir. Oluşan bantların yerlerinin belirlenmesi ve görünür duruma gelebilmesi için boyama yapılır. Analiz edilen moleküllerin yapısına bağlı olarak Coomassie Brilliant Blue, Amido Black, Oil Red O ve gümüş boyaları gibi boyalarla boyama işlemi yapılır (3). Ortamdaki fazla materyal temizleme ile uzaklaştırılır. Her bir banda ait yoğunluk miktarı dansitometre kullanılarak saptanır.

## **KAPİLLER ELEKTROFOREZ**

Kapiller elektroforez sistemlerinde sonuç verme süresi kısadır. Bu teknikte kullanılan numune ve reaktif miktarının fazla olması gerekmemektedir; ayrıca boyut ve yüke bakılmadan birçok molekül analiz edilebilmektedir (6). Kapiller elektroforezde 20-200 cm uzunluğa, genellikle 10-100 mikrometre çapa sahip olan silika ile kaplanmış kapiller tüpler tercih edilir. Bu sistem diğer elektroforez sistemleri ile karşılaştırıldığında ısı kaybını engellemede daha başarılı bulunmuştur (3). Sistemin dedektörü katodik uçta yer almaktadır. Numune kapiller sisteme anodik uçtan uygulanır (7). Çok yüksek, 10 000 V büyüklüğünde elektrik akımı uygulanır.

Serum proteinleri; kapiller elektroforez ile prealbumin, albumin, alfa 1, alfa 2, beta 1, beta 2 ve gama olarak adlandırılan fraksiyonlara ayrılır. Fraksiyonlar farklı protein türleri içerebilirler. Elektroforez sisteminde anoda en hızlı göç eden fraksiyonlar prealbumin ve albumin iken; en yavaş göç eden fraksiyon gama-globulindir (9).

Serum protein düzeyleri; malignite, nekroz, enflamasyon, yanık, travma ve yaralanma gibi durumlarda farklılık gösterirler. Serum protein elektroforezi, hastanelerin klinik laboratuvarlarında; serum protein bozukluklarını tanımlamak için yapılan analizlerdendir (8).

## **PREALBUMİN**

Prealbumin transtiretin olarak da isimlendirilir. Sentezi karaciğerde olan prealbumin tiroid hormonunun taşınmasında rol alan bir proteindir. Katabolizması kısmen böbreklerde olmaktadır (10). Prealbumin ve albumin negatif akut faz reaktanlarıdır (11).

Renal disfonksiyon, dehidratasyon, kortikosteroid tedavisi prealbumin seviyelerinde artışa neden olurken; aşırı hidrasyon, fizyolojik stres, karaciğer disfonksiyonu ve enfeksiyon prealbumin seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır (12). Prealbuminin yarılanma ömrü albuminden daha kısadır. Bu yüzden, beslenmenin akut değişimini göstermede uygun bir belirteçtir (13). Serum protein elektroforezinde albuminin proksimalinde zayıf bir bant olarak görülmekte ve bu nedenle herhangi bir klinik durumun değerlendirilmesinde yeterli olamamaktadır. Nadiren enflamatuvar bağırsak hastalığı olan kişilerde prealbumin bandında artış görülebilmektedir (14).

## **ALBUMİN BANDI**

Karaciğerde sentezlenen, plazma proteinlerinin yaklaşık olarak %60'ını teşkil eden albumin bu fraksiyondadır. Serum albumin düzeyi 3.5– 5.3 g/dL'dir. Albuminin görevi plazma onkotik basıncını sağlamaktır, ayrıca birçok molekül için taşıyıcıdır. Vücutta bulunan serbest radikallerin temizlenmesine yardımcıdır. Antitrombotik etkilidir (15).

Analbuminemi ve bisalbuminemi konjenitaldir. Hipoalbuminemi albumin üretimindeki azalmaya ya da albumin kaybındaki artışa bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Karaciğer hastalıkları, protein malnutrisyonu, akut enflamasyon durumlarında, böbrek hasarında, protein kaybına sebep olan enteropatilerde, termal yanıklarda hipoalbuminemi görülür. Ayrıca kişinin penisilin kullanımı albumin bandında anoda doğru göçe neden olabilmektedir (16).

## **ALFA 1 BANDI**

Alfa 1 lipoprotein, jel elektroforezinde ve bazı kapiller zone elektroforezlerinde kalın soluk bir bant olarak görülür. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) bu bantta yer alır (3). Alfa 1 lipoproteinler Tangier Hastalığı olan bireylerde eksiktir (17). Artmış alfa 1 lipoprotein konsantrasyonlarına gebelikte, oral kontraseptif kullanımında, menapoz sonrası östrojen kullanımında ve statin ile tedavi edil-

mekte olan hastalarda rastlanabilmektedir. Östrojenin alfa 1 lipoprotein artışına neden olması HDL reseptörlerine bağnabilmesi ile ilişkilidir (18).

Alfa 1 antitripsin, alfa 1 bölgesinin katodal ucundaki ayrık bandı oluşturan başlıca proteindir,  $\alpha$ 1-proteinaz inhibitör (Pi) olarak da bilinmektedir. Alfa - 1 antitripsin akut faz glikoproteinidir. Alfa - 1 antitripsinin büyük bölümü karaciğerde sentezlenerek dolaşıma salınır. Daha az miktarda alfa - 1 antitripsin alveolar makrofajlar ve muhtemelen akciğerin epitelyum hücrelerinde sentezlenerek sekrete edilir (19). Alfa-1 antitripsin eksikliği otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır (20). Bu eksiklik akciğerde amfizem ve kronik iltihap durumları ile ilişkili bulunmuştur (21).

Alfa fetoprotein, fetusta karaciğerde ve yolk sakta sentez edilen majör proteindir (5). Alfa fetoprotein rutinde serum elektroforezinde neredeyse hiç görülmez; fakat, hepatoselüler karsinom, yolk sac tümörü, gastrik kanser ya da kronik hepatit ile teşhis edilmiş hastalarda bu proteinin karaciğerde üretimi artmaktadır (16). Alfa-1 asit glikoprotein, karaciğer hücrelerinde sentez edilir. Malign neoplazmalarda ve gastrointestinal sistemin enflamatuvar hastalıklarında alfa-1 asit glikoprotein düzeyi artar (3). Artmış alfa-1 asit glikoprotein düzeyleri artmış miyokardiyal enfarktüs riski ile ilişkili bulunmuştur (22).

Alfa - 1 antikimotripsin, alfa - 1 ve alfa - 2 bölgeleri arasında bulunan küçük bir banttır. Bir serin proteazdır. Hepatit C ile teşhis edilmiş bireylerde ve akut yaralanmalardan sonra serum konsantrasyonlarında artış görülür (23).

## **ALFA-2 BANDI**

Alfa-2 makroglobülin, karaciğer tarafından sentez edilir. Kallikrein plazma inhibitörü olarak görev yapar. Pıhtılaşmada ve kompleman kaskadında görev alan, pankreatik tripsin, lizozomal katepsin ve kimotripsini kontrol eder (24). Alfa-2 makroglobülin, tiyol esteri plazma protein ailesindedir (25). Plazma proteinlerinin yaklaşık olarak %8-10'unu oluşturan alfa-2 makroglobülin, plazmada bulunan çinkonun %10 kadarını taşır (26).

Alfa-2 makroglobülin düzeyleri; vasküler demans, diabetes mellitus, Alzheimer hastalığı, nefrotik sendrom, siroz ve hepatitte artar (27). Serum protein elektroforezinde alfa-2 makroglobülin seviyelerindeki artış alfa - 2 globulin bölgesinin anodal son kısmında görülebilir, fakat bu durum genellikle haptoglobulin varlığı ile maskelenebilir. Azalmış alfa-2 makroglobülin seviyelerinin serum protein elektroforezi ile tespit edilebilmesi zordur (16).

Haptoglobin, hemoliz nedeni ile ya da kırmızı kan hücrelerinin normal dönüşümü ile dolaşıma salınan hemoglobini temizlemekle görevli akut faz proteindir. Haptoglobin konsantrasyonu, lokal ya da sistemik enfeksiyonlarda, yaralanma ve malignite durumlarında artış gösterir. IL-6, haptoglobin ekspresyonunun ana indükleyicisidir (28).

Hepatik parankimal hücrelerde sentezlenen seruloplazmin toplam serum bakırının %95 kadarını ihtiva etmektedir. Plazmadaki redoks reaksiyonlarında görev almaktadır.  $Fe^{+2}$ 'nin  $Fe^{+3}$ 'e oksidasyonunda görev alır. Bu sayede demir toksik demir ürünleri olmadan transferine bağlanabilir. Hem ferooksidaz olarak, hem de akut faz reaktanı olarak görev yapmaktadır (29).

## **BETA-1 BANDI**

Bir plazma proteini olan transferin, demir iyonunun bağlanmasında ve taşınmasında rol alır. Demir eksikliği durumunda yüksek transferin konsantrasyonları görülür. Transferin konsantrasyonlarında azalma; malignite, yetersiz beslenme ya da kronik karaciğer hastalıkları nedeni ile olmaktadır. Transferin antitrombinin inhibisyonunda rol alır (30). Demir eksikliği anemisi, hamilelik, östrojen tedavisi gibi durumlar nedeni ile artan transferin seviyesi beta-1 bandı yüksekliğine neden olur (31).

Hemoglobin parçalanınca ortaya çıkan hem molekülü hemopeksin tarafından bağlanarak karaciğere taşınmaktadır. Hemopeksinin yıkımı karaciğerde hem oksijenazlar ile olmaktadır. Hemopeksin düzeyleri diyabette, gebelikte ve malign melanom durumlarında artış gösterir. Hemolitik hastalıklar ise hemopeksin durumlarında azalmaya neden olur (32).

## **BETA-2 BANDI**

Beta-2 mikroglobulin, düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir. Hücre yüzeyindeki Sınıf I (Class I) antijenlerinin major histokompatibilite kompleksinde yer alan hafif zincirin devamıdır. Endojen üretimi sabit olan beta-2 mikroglobulin glomerüllerden tümüyle filtre olur ve neredeyse %99'u proksimal tübülde geri emilir. Bundan dolayı normal kişilerde beta-2 mikroglobulin seviyeleri sabittir. Serum konsantrasyonları kadınlarda ve erkeklerde farklılık göstermez. Glomerüler filtrasyon hızında azalmaya neden olan renal hastalıklarda, kronik enflamasyonda, karaciğer hastalığı olanlarda, B hücreli lenfoma, multiple miyeloma gibi malign hastalıklarda beta-2 mikroglobulin seviyeleri artış göstermektedir (33). Tübüler geri emilimin bozulduğu hastalıklarda idrarda artar.

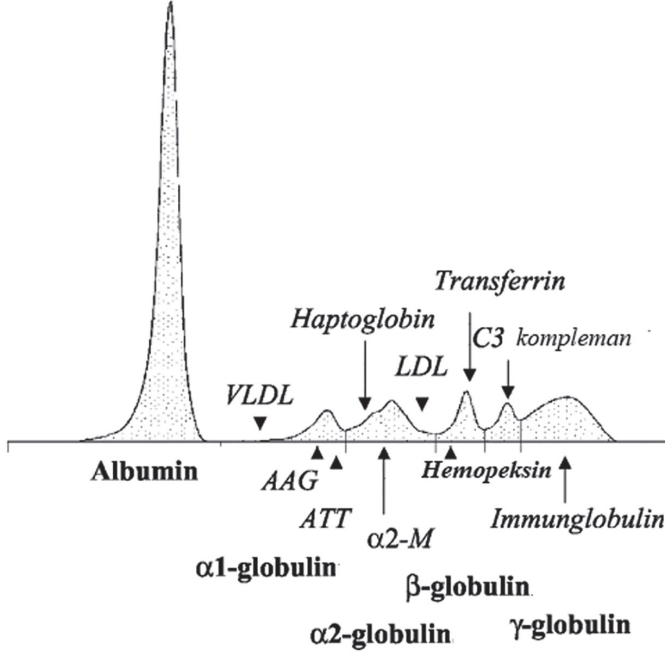
Düşük dansiteli lipoprotein (LDL'nin) %45'i ester kolesterolden meydana gelmiştir. LDL kolesterolü periferik dokulara taşır. Dolaşımında uzun süre kalmaktadır. Taşıdığı lipitler damarların duvarında okside olduğundan atreojenik etki oluşur (32).

## **GAMA BANDI**

Serum protein elektroforezinde beta-gama bandında bulunan CRP karaciğerde sentezlenir (34).

CRP bir akut faz reaktandır. CRP enfeksiyon durumlarında hızlıca artmaktadır. Ayrıca klasik kompleman yolağınının aktivasyonunda ve toksik maddenin detoksifiye edilmesinde rol alır (35).

Total plazma proteinlerinin yaklaşık %20'sini immünglobulinler meydana getirir. İmmünglobulinler iki değişken ve iki sabit olmak üzere toplam dört zincire sahiptir. İmmünglobulinler sabit bölgelerindeki ağır zincirlerine göre IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE olarak isimlendirilmiştir. İmmünglobulinler sabit bölgelerinde kappa ( $\kappa$ ) ve lambda ( $\lambda$ ) olarak isimlendirilen iki hafif zincir içerir. İçermiş oldukları ( $\kappa/\lambda$ ) oranı 2/1'dir (34). IgG, plazma hücrelerinden sekrete edilmektedir. IgG, virüs ve bakteri enfeksiyonlarına yanıt olarak salgılanır. Multiple miyelomda ve buna benzer malignitelere IgG düzeylerinde artış olmaktadır. Genellikle bakteri ve virüs enfeksiyonlarına yanıt olarak ortaya çıksa da, multiple miyelom gibi malign neoplazmlarda da artış görülebilir. IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub> olmak üzere dört alt tipi mevcuttur. Mukozal salgılarda IgA en fazla tespit edilen immünglobulindir. Elektroforez sisteminde beta-gama bandı arasında göç eder. IgA kolostrum ve sütte bulunur ve böylece yenidoğanının intestinal enfeksiyonlardan korunmasında ve alternatif kompleman yolun aktivasyonunda görev alır (32). Yenidoğan döneminde IgM sentezlenebilmektedir. B lenfositlerinde IgM yüzey reseptörleri vardır. Böylece antijene primer yanıt için IgM sekrete edilir. Pentamerik yapıda olan immünglobulin M etkili bir kompleman aktivatörüdür. IgD, B lenfositlerde antijen için yüzey reseptörüdür. IgE, mast hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak histamin ve diğer vasoaktif moleküllerin salınmasını sağlar. Salgılanan moleküller, alerjik reaksiyon durumlarında damar permabilitesinde artışa ve düz kaslarda kasılmaya neden olur. İmmünglobulinlerin yetersiz olması elektroforezde gama bandında azalma ile yani hipogamaglobulinemi olarak ortaya çıkar. IgG eksikliği hipogamaglobulineminin en fazla görülen nedenidir. Ig G'nin yetersiz olması hem genetik sebeplere, hem de protein kaybına bağlı olarak ortaya çıkabilir (35).



Şekil: Serum proteinlerinin kapiller elektroforezde görünümü (36)

## KAYNAKLAR

1. Srinivas PR. Introduction to Protein Electrophoresis. Methods Mol Biol. 2019;1855:23-29. doi: 10.1007/978-1-4939-8793-1\_2. PMID: 30426403.
2. Keren DF. Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins. Arch Pathol Lab Med. 1999 Feb;123(2):126-32. doi: 10.5858/1999-123-0126-PFTEOM. PMID: 10050785.
3. Burtis CA, Bruns DE. Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book. Elsevier Health Sciences; 2014.
4. Jorgenson JW, Lukacs KD. Free-zone electrophoresis in glass capillaries. Clin Chem. 1981 Sep;27(9):1551-3. PMID: 7261333.
5. Demiryürek Bahar, Hemoliz, Lipemi Ve İktter İnterferansının Kapiller Serum Protein Elektroforezi Ölçümlerinde Etkisinin Araştırılması (Tıpta Uzmanlık Tezi, T.C. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2022)
6. Petersen JR, Okorodudu AO, Mohammad A, Payne DA. Capillary electrophoresis and its application in the clinical laboratory. Clin Chim Acta. 2003 Apr;330(1-2):1-30. doi: 10.1016/s0009-8981(03)00006-8. PMID: 12636924.
7. Li SFY. Capillary electrophoresis: principles, practice and applications. Elsevier; 1992.
8. O'Connell TX, Horita TJ, Kasravi B. Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. Am Fam Physician. 2005 Jan 1;71(1):105-12. PMID: 15663032.

9. Jacoby R, Cole C, Abeloff M. Molecular diagnostic methods in cancer genetics. Clinical oncology 2d ed New York: Churchill Livingstone. 2000:119- 21.
10. Beck FK, Rosenthal TC. Prealbumin: a marker for nutritional evaluation. Am Fam Physician. 2002 Apr 15;65(8):1575-8. Erratum in: Am Fam Physician 2002 Dec 15;66(12):2208. PMID: 11989633.
11. Gulhar R, Ashraf MA, Jialal I. Physiology, Acute Phase Reactants. 2022 Apr 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30137854.
12. Dellièrè S, Cynober L. Is transthyretin a good marker of nutritional status? Clin Nutr. 2017 Apr;36(2):364-370. doi: 10.1016/j.clnu.2016.06.004. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27381508.
13. Takeda H, Ishihama K, Fukui T, Fujishima S, Orii T, Nakazawa Y, Shu HJ, Kawata S. Significance of rapid turnover proteins in protein-losing gastroenteropathy. Hepatogastroenterology. 2003 Nov-Dec;50(54):1963-5. PMID: 14696443.
14. Jolliff C. Case Studies in electrophoresis. Beckman Puzzler 1991;6:11.
15. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. Protein Eng. 1999 Jun;12(6):439-46. doi: 10.1093/protein/12.6.439. PMID: 10388840.
16. Keren, D. (2003). Protein Electrophoresis in Clinical Diagnosis (1st ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b13302>
17. Oram JF. Molecular basis of cholesterol homeostasis: lessons from Tangier disease and ABCA1. Trends Mol Med. 2002 Apr;8(4):168-73. doi: 10.1016/s1471-4914(02)02289-x. PMID: 11927274.
18. Lopez D, Sanchez MD, Shea-Eaton W, McLean MP. Estrogen activates the high-density lipoprotein receptor gene via binding to estrogen response elements and interaction with sterol regulatory element binding protein-1A. Endocrinology. 2002 Jun;143(6):2155-68. doi: 10.1210/endo.143.6.8855. PMID: 12021179.
19. Russi E.W. Alpha-1 antitrypsin now available, but do we need it? Pulmoner Division, Department of Internal Medicine, University Hospital Zürich. Swiss Med Wkly (2008):191-196.
20. Tazelaar JB, Friedman KJ, Kline RS, Guthrie ML, Farber RA. Detection of alpha 1-antitrypsin Z and S mutations by polymerase chain reaction-mediated site-directed mutagenesis. Clin Chem. 1992 Aug;38(8 Pt 1):1486-8. PMID: 1643720.
21. Carrell R.W, Lomas D.A. Alpha 1- antitrypsin deficiency. N eng J Med (2002):346, 45-53.
22. Mariotti R, Musumeci G, De Carlo M, Biadi O, Caravelli P, Limbruno U, Mariani M. Acute-phase reactants in acute myocardial infarction: impact on 5-year prognosis. Ital Heart J. 2001 Apr;2(4):294-300. PMID: 11374499.
23. Thomas RM, Schiano TD, Kueppers F, Black M. Alpha1-antichymotrypsin globules within hepatocytes in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. Hum Pathol. 2000 May;31(5):575-7. doi: 10.1053/hp.2000.6685. PMID: 10836296.
24. Athauda SB, Arakawa H, Nishigai M, Takahashi T, Ikai A, Takahashi K. Inhibition of cathepsin E by alpha 2-macroglobulin and the resulting structural changes in the inhibitor. J Biochem. 1993 May;113(5):526-30. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a124077. PMID: 7687990.



25. Petersen CM. Alpha 2-macroglobulin and pregnancy zone protein. Serum levels, alpha 2-macroglobulin receptors, cellular synthesis and aspects of function in relation to immunology. *Dan Med Bull.* 1993 Sep;40(4):409-46. PMID: 7693397.
26. Murray RK, Granner D, Mayes P, Rodwell V. *Harper's Biochemistry (25 th International Edition)*(2000) Appleton and Lange. USA)
27. Ho AS, Cheng CC, Lee SC, Liu ML, Lee JY, Wang WM, Wang CC. Novel biomarkers predict liver fibrosis in hepatitis C patients: alpha 2 macroglobulin, vitamin D binding protein and apolipoprotein AI. *J Biomed Sci.* 2010 Jul 15;17(1):58. doi: 10.1186/1423-0127-17-58. PMID: 20630109; PMCID: PMC2914022.
28. Oliviero S, Morrone G, Cortese R. The human haptoglobin gene: transcriptional regulation during development and acute phase induction. *EMBO J.* 1987 Jul;6(7):1905-12. doi: 10.1002/j.1460-2075.1987.tb02450.x. PMID: 2820712; PMCID: PMC553575.
29. Aksenov MY, Markesbery WR. Changes in thiol content and expression of glutathione redox system genes in the hippocampus and cerebellum in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2001 Apr 20;302(2-3):141-5. doi: 10.1016/s0304-3940(01)01636-6. PMID: 11290407.
30. Tang X, Zhang Z, Fang M, Han Y, Wang G, Wang S, Xue M, Li Y, Zhang L, Wu J, Yang B, Mwangi J, Lu Q, Du X, Lai R. Transferrin plays a central role in coagulation balance by interacting with clotting factors. *Cell Res.* 2020 Feb;30(2):119-132. doi: 10.1038/s41422-019-0260-6. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31811276; PMCID: PMC7015052.
31. Vavricka SR, Burri E, Beglinger C, Degen L, Manz M. Serum protein electrophoresis: an underused but very useful test. *Digestion.* 2009;79(4):203-10. doi: 10.1159/000212077. Epub 2009 Apr 9. PMID: 19365122.
32. Gürdöl F, Ademoğlu E., 2010. *Biyokimya. İkinci baskı.* Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti.
33. Tomlinson PA. Low molecular weight proteins in children with renal disease. *Pediatr Nephrol.* 1992 Nov;6(6):565-71. doi: 10.1007/BF00866510. PMID: 1282825.
34. Zhu M, Ma Z, Zhang X, Hang D, Yin R, Feng J, Xu L, Shen H. C-reactive protein and cancer risk: a pan-cancer study of prospective cohort and Mendelian randomization analysis. *BMC Med.* 2022 Sep 19;20(1):301. doi: 10.1186/s12916-022-02506-x. PMID: 36117174; PMCID: PMC9484145.
35. Regeniter A, Siede WH. Peaks and tails: Evaluation of irregularities in capillary serum protein electrophoresis. *Clin Biochem.* 2018 Jan;51:48-55. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.09.017. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28965683.
36. Gay-Bellile C, Bengoufa D, Houze P, Le Carrer D, Benlakehal M, Bousquet B, Gourmel B, Le Bricon T. Automated multicapillary electrophoresis for analysis of human serum proteins. *Clin Chem.* 2003 Nov;49(11):1909-15. doi: 10.1373/clinchem.2003.017756. PMID: 14578323.

