T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Volkan İNAL

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DAHİLİ YOĞUN BAKIM KLİNİĞİNDE YATAN HASTALARDA SERUM ALBUMİN DÜZEYİ İLE MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Devrim AYDIN

EDİRNE-2015

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecinde; mesleki alanda edindiğim bilgilerin kaynağı hocalarıma, desteğini heran arkamda hissettiğim danışman hocam olan Yrd. Doç. Dr. Volkan İNAL'a, tezimin her aşamasında bana sonsuz destek veren, tezimin şekillenmesi ve hazırlanması husunda yardımlarını biran bile esirgemeyen değerli hocam Uzm. Dr. Taner Çiftçi'ye, aileme, üzerime emeği geçen, istisnasız büyük küçük herkeze şükranlarımı sunar ilgi, anlayış, destek ve yardımları için teşekkür ederim…

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1
GENEL BİLGİLER 3
- **YOĞUN BAKIM** 3
- **YOĞUN BAKIM SKORLAMA SİSTEMLERİ** 6
- **ALBÜMİN** 12

GEREÇ VE YÖNTEM 15
BULGULAR 17
TARTIŞMA 27
SONUÇLAR 31
ÖZET 32
SUMMARY 34
KAYNAKLAR 36
EKLER

SİMGE ve KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

AIDS : Acquired Immune Deficiency Syndrome

APACHE I : Acute physiology and chronic health evaluation I

APACHE II : Acute physiology and chronic health evaluation II

APACHE III : Acute physiology and chronic health evaluation III

APACHE IV : Acute physiology and chronic health evaluation IV

APS : Acute Physiology Score

ARDS : Akut Respiratuvar Distress Sendromu

BUN : Blood urea nitrogena

CRP : C Reaktif Protein

Da : Dalton

EKG : Elektrokardiyografi

EtCO2 **:** End–tidal CO2

European Society of Intensive Care Medicine: Avrupa Yoğun Bakım Derneği

FiO2 **:** Fraction of inspired oxygen

FOUR **:** Full Outline of unresponsiveness

GİS **:** Gastrointestinal sistem

GKS **:** Glasgow Koma Skalası

IL-6 : İnterlökin 6

İBSS **:** İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırması

KOAH **:** Kronik obstruktif akciğer hastalığı

LODS **:** Logistic Organ Dysfunction System

MODS **:** Mülti Organ Dysfunction Syndrome

Mods **:** Multipl Organ Dysfunction Score

Mpm **:** Mortality Prediction Model

MPM II **:** Mortality Prediction Model II

mRNA **:** Messenger RNA

MV **:** Mekanik ventilasyon

NIBP **:** Noninvasive blood pressure

Odın **:** Organ dysfunction and/or ınfection

PA-a DO2 **:** Alveolo-arteriel oksijen basınç gradienti

PaO2 **:** Arterial oxygen partial pressure

PELOD **:** Pediatric logistic organ disfunction

PSI **:** Pediatric stability index

SaO2 **:** Arterial oxygen saturation

SAPS **:** Simplified acute physiology score

SAPS II **:** Simplified acute physiology score II

SAPS III **:** Simplified acute physiology score III

Society of Critical Care Medicine: Yoğun Bakım Derneği

SOFA **:** Sequential organ failure assessment score

TISS **:** Therapeutic Intervention Scoring

TNF-alfa **:** Tümör Nekrotik Faktöt Alfa

TS **:** Trauma score

GİRİŞ VE AMAÇ

Albumin insan plazmasında bulunan proteinlerin yaklaşık % 55-60 ını oluşturan 585 aminoasitten oluşan ve 66500Da ağırılığında olan bir plazma proteinidir. Vücutta sadece karaciğer tarafından sentezlenmektedir. İnflamasyon, travma veya sepsise bağlı akut faz yanıtında C-reaktif protein gibi pozitif akut faz yanıtı proteinlerinin sentezi artarken, albumin sentezinden sorumlu mRNA transkripsyonunda azalma meydana gelir. Aynı zamanda yine akut faz yanıtında rol oynayan IL-6 TNF-alfa gibi mediatörlerde benzer rol oynar. Albumin aynı zamanda yara iyileşmesi, plazma onkotik basıncının sağlanması ve dolayısıyla hemodinami gibi önemli stress yanıtlarında da rol oynamaktadır.

Albumin, plazma onkotik basıncının büyük kısmından sorumlu ve aynı zamanda negatif akut faz reaktanı olan, birçok ek fonksiyonu bulunan bir plazma proteinidir. Metabolik ve travmatik stress durumlarında vücutta ortaya çıkan inflamatuvar sitokinler albumin üzerine negatif etki göstermekte ve serum albumin seviyelerinde düşüş meydana getirmektedir. Albumin düzeyleri hem akut faz reaktanı olarak hastanın metabolik durumunun, organ fonksiyonlarının (karaciğer gibi) dolaylı bir göstergesi olarak hasta genel durumu hakkında bilgi verici bir parametredir. Çeşitli hastalık gruplarında derece belirteci olarak yer bulmuştur. Ayrıca bir çok ilaç ve hormon albumine bağlı olarak taşınmaktadır. Dolayısıyla normal düzeyleri, sistemlerin sağkalımı açısından önemlidir. Bu açıdan benzer şekilde kabaca yoğun bakım hastalarında da gidişatı etkileyebilecek veya öngörebilecek, basit bir belirteç olarak kullanılabilirliğinin sorgulanması yerinde olabilecektir.

Albuminin bu etkilerinden yola çıkarak, dahili yoğun bakım kliniğinde yatarak tedavi almış olan hastalarda, serum albumin düzeyinin mortaliteyi tahmin etmede rol oynayabileceğini araştırmak amaçlı mevut araştırma planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

YOĞUN BAKIM

Yoğun bakımlar; bir, ya da birden fazla organın geçici olarak yetersizliği nedeni ile vücudun aksamış olan fonksiyonlarının, esas neden ortadan kalkıncaya kadar desteklenmesi ve bu süreç içerisinde hastanın hayatta kalmasının sağlanmasına yönelik faaliyetleri kapsayan ve özellikle yapay solunum cihazı başta olmak üzere her türlü cihaz ve teknolojiyi kullanan, bilgi ve yetenekleri buna uygun doktor ve hemşirelerin bulunduğu özel ünitelerdir. (1).

Yoğun bakımın kökleri, 19. yüzyılın başlarında İngiltere'de ağır hastalar ve yakın zamanda major cerrahi geçirmiş hastalar için bir oda ayrıldığı dönemlere kadar uzanır. Amerika Birleşik Devletlerin de 20. yüzyıl ilk yarısında özellikli hastalar için ileri bakım sağlayan ünite konsepti yerleşmiştir. (2).

Daha sonra 1950'li yıllarda Kopenhag ve Kuzey Amerika'da polio salgını esnasında solunum yetmezliği gösteren hastalara, toplu geniş mekanlarda çelik akciğer uygulamaları ve bu yetersiz olduğunda trakeostomi açılarak el ventilatörleri ile (ambu) bu hastaların solutulması ilk solunum yoğun bakımların örneğini oluşturur. Kan gazı makinaları da bu yıllarda Danimarka'da geliştirilmiştir. Pozitif basınçlı mekanik ventilatörler bu salgından sonra dünyada hızla gelişmiş ve yayılmıştır. (3).

Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen hastalar farklı koşullarda olabildiğinden, bu hastaların mortalite ve morbidite yönünden karşılaştırılmaları, sonuçların değerlendirilmesi ve prognozun belirlenebilmesi çok önemli ve zordur. Kötü prognoza neden olan faktörler olarak literatürde en sıklıkla bildirilen durumlar şunlardır: ileri yaş, eşlik eden hastalıkların varlığı (hematolojik, renal, hepatik yetmezlik), aritmi varlığı, hastane kaynaklı enfeksiyonlar, sepsis veya septik şok gelişimi, yoğun bakımda kalış süresi, mekanik ventilasyon gereksinimi ve

süresi, solunum sistemi komplikasyonları, ventilatör ilişkili pnömoni gelişimi, hipoalbüminemi, kardiyotonik gerekliliği, radyografik anomalilerin ilerlemesi, yetersiz ve yanlış antibiyotik kullanımıdır (2).

Yoğun Bakım Ünitelerinde morbidite ile mortalite olasılığı hakkında fikir verebilecek, prognozun önceden tahmin edilebilmesini sağlayacak test ve sistemlerle ilgili çalışmalar sürmektedir. Yoğun Bakım Ünitesine girişte sistemik inflamatuar yanıtın erken teşhisi, organ yetmezliği ve sonrasında ölüm gelişebilecek hastaların tespit edilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu yanıtın erken saptanması için tümör nekroz faktör (TNF), interlökin-6 (IL-6), C-reaktif protein (CRP) gibi pek çok mediyatörü kullanan çalışmalar yapılmıştır. Prokalsitonin de üzerinde bu amaçla çalışılan bir parametredir (4).

Yoğun bakım üniteleri, hastane bölümleri içinde mortalitesi en yüksek birimlerdir. Yoğun bakım ünitesinde izlenen hasta gruplarına ve özelliklerine bağlı olarak mortalite %16 ile %67 arasında değişmektedir. Yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda prognozu, önceki hastalıklar ve yeni gelişen olayların da etkilediği pek çok faktör belirler. Bu faktörlerin bilinmesi ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi, yoğun bakımla ilgilenenler için önemli konulardandır. Gözlenen mortalite hızının objektif olarak değerlendirilebilmesi için, hastalığın şiddetinin bilinmesi ve beklenen mortalite hızıyla karşılaştırılması gerekir. Prognostik sistemlerden elde edilen objektif hastalık şiddeti ölçüm skalaları, kaba mortalite hızının yorumlanmasında ve klinik performansın hastaneler ve uluslararası düzeyde karşılaştırılmasında faydalıdır. Bu konuda en çok bilinen ve yaygın olarak kullanılan sistem, APACHE II (Acute physiology and chronic health evaluation) skorudur (5,6).

Yoğun bakımlarda, mortalite üzerine etkili olduğu bildirilen pek çok faktör vardır. Bunların içinde özellikle mekanik ventilasyon (MV) gerektiren solunum yetmezliğinin bulunması, komplikasyon gelişmesi (renal yetmezlik, sepsis gibi..) ve yüksek APACHE II skoru, üzerinde en çok durulan risk faktörleridir (8, 9). Ancak solunum, Yoğun Bakım Ünitesi hastalarında mortaliteyi etkileyen faktörlerin sadece bunlarla sınırlı olmadığı düşünülmektedir. Son yıllarda yoğun bakımlardaki gelişmeye paralel olarak ülkemizde de bu konuda yapılan çalışmalar giderek artmaktadır (10, 11).

Yoğun Bakımın hedefleri, yaşam riski bulunan kritik olarak hasta olanların risk altında veya yetersizlik gösteren vital fonksiyonlarının monitorize edilmesi ve desteklenmesi, yeterli tanısal girişimlerin yapılması ve sonucu olumlu etkileyecek medikal ve cerrahi tedavilerin uygulanmasıdır. Hasta popülasyonu çok değişik patolojilerle kendisini gösterebilir. Ancak risk altındaki bir veya daha fazla vital fonksiyonun potansiyel döndürülebilirlik ihtimalini taşır (3,7).

Yoğun Bakım Hastalarının Tanımlanması

İki tip hasta yoğun bakıma yatırılmaktan fayda görür

- Akut hastalık, kronik üstü akut (sepsis, myokard enfarktüsü, gastrointestinal hemoraji gibi) veya cerrahi yada diğer yoğun tedavilerin (perkütan girişimler gibi) bir veya daha fazla vital fonksiyonu tehdit ederek, yaşamı tehdit edici durumlara yol açması nedeni ile monitorizasyon ve tedavi gerektiren hastalar.
- Kardiyovasküler, solunum, renal, metabolik veya serebral fonksiyonlar gibi bir veya daha fazla vital fonksiyonun yetmezliğini gösteren, ancak, anlamlı bir fonksiyonel iyileşme gösterebilecek hastalar.

Prensip olarak tedavi edilemeyen, terminal son dönem hastalar yatırılmaz. Bazen palyatif bakım amacı ile yoğun bakım gerektiren hastaların yatırılması düşünülebilir. Buna ilave, beyin ölümü olan hastalar veya beyin ölümü beklenen hastalar, organ donörü olması bekleniyorsa Yoğun Bakım'a yatırılabilir (3).

Karışık yoğun bakım, ara yoğun bakım veya ayrı ayrı üniteler kararı verilirken aşağıdakiler düşünülmelidir;

1. Yoğun Bakım maliyetlerinde yatak başı ekipmanının yükü göreceli azdır (personel maliyetlerinin yanında). Karışık basamakların bulunduğu ünitede bütün yataklar en üst seviyede donatılmalıdır.

2. Hastaları değişik üniteler arasında veya ekipmana göre değişik yataklar arasında transfer etmek, bilgi kaybı, bakımın sürekliliğinin kaybı ve önlenemez ve gereksiz iş yükü binmesi gibi belirli bir takım riskleri beraberinde getirir (3).

Yoğun bakım servisleri; ümidi kesilen hastaların daha iyi şartlarda ölsünler diye kabul edildiği servisler olmayıp, ağır durumda bulunan ve kurtulma ümidi olan hastaların geniş tedavi olanaklarından yararlansınlar diye gönderildiği servislerdir. Bu bakış açısı doğrultusunda; Amerikan Yoğun Bakım Derneği (Society of Critical CareMedicine) yoğun bakım hastalarını, tıbbi anlamda "Fizyolojik olarak fonksiyonları dalgalanma gösteren, hayatta kalmayı sağlamak için doktor, hemşire arasında kurulan uyumla yürütülecek bir tedaviye, bu tedavinin dalgalanmalar göstermeden uygulanmasına, özellikle detaylara yönelik özene ihtiyaç duyan hastalar, fizyolojik dekompansasyon nedeni ile risk altında bulunan hastalar ve beklenmeyen ters(advers) olayları önleyebilmek ve yoğun bakım ekibi tarafından anında müdahale imkanı sağlayabilmek için sürekli monitörizasyon gerektiren hastalar, yoğun bakım hastalarıdır şeklinde tanımlar (12).

Avrupa Yoğun Bakım Derneği (EuropianSociety of İntensiveCare Medicine) "Akut hastalık, cerrahi girişim veya diğer bir yoğun bakım tedavi nedeni ile bir veya birden fazla

vital fonksiyonun tehdit altında olduğu durumlarda, sürekli monitorizasyonu gerektiren hastalar ile kardiyovasküler, serebral, solunumsal, renal, metabolik gibi nedenler ile vital fonksiyonlardan herhangi birinin fonksiyon yetersizliği içerisine düştüğü hastalar ve tedavisi mümkün olmadığı bilinen bir hastalığın terminal safhasında bulunan ve normal servise kabulü amaca uygun düşmeyen hastalar, yoğun bakım hastalarını oluşturur" şeklinde tanımlamaktadır (12, 13).

Bu tanımlamadan anlaşılacağı gibi,

A-Kritik Hastalar,

B- Seyri sırasında kritikleşme tehdidi altında bulunan hastalar,

C- Çok yakından izlenmesi gereken ve bu amaçla monitorizasyon, hemşire ve hekim takibi altında bulunması gereken hastalar, yoğun bakım hastalarını oluşturur (12).

Gerekli Yoğun Bakım Yatak Sayısı

Yoğun bakım yataklarının sayısı; hastanenin tipine göre, spesifik hasta gruplarının yatırılma durumuna göre, hastanenin coğrafi lokasyonuna göre, akut hasta yataklarının sayısına göre v.s değişir. Avrupa'da ortalama hastane yataklarının % 5'i, üniversite hastanelerinin yataklarının % 10'u yoğun bakım yatağıdır. ABD'de rakamlar daha da yüksektir. Bu rakamlar aynı zamanda hastanenin referans hastane olup olmamasına göre değişir (3).

Mimari, medikal ve cerrahi ekip ve yardımcı personel % 100 aktivite ve doluluk oranına göre hesaplanmalıdır. Pratikte, saatlere göre hesaplandığında doluluk oranı sadece %75 olacaktır. Bu ünitenin major acillere cevap verebilmesini sağlayacak ve erken taburculuğu önleyecektir (3).

YOĞUN BAKIM SKORLAMA SİSTEMLERİ

Yoğun Bakım Ünitelerine kabul edilen hastalar; çok farklı koşullarda olabildiğinden, bu hastaların ve Yoğun Bakım Ünitelerinin morbidite ve mortalite yönünden karşılaştırılmaları, sonuçların değerlendirilmesi ve prognozun belirlenmesi çok önemli ancak oldukça zordur. Bundan dolayı çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu sistemlerde hastalığın süresi, tipi, derecesi, hastanın fizyolojik rezervi, tedaviye yanıtı, tedavinin derecesi, tedavinin tipi gibi etkenler göz önüne alınarak hasta değerlendirilmeye calışılır (14).

Günümüze kadar, kritik hastalıklardaki prognoz ve sonucun belirlenmesi oldukca karışık olarak görünüyor ve kritik hastalıklara yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi boyunca mortal olarak bakılıyordu. Bu yüzden mortalite tahminine yönelik skorlama

sistemleri geliştirildi. Yoğun bakım uzmanlığı giderek gelişirken ve hasta sağkalım oranı giderek düzelirken, nörofizyolojik disfonksiyon, posttravmatik stres bozuklukları, bozulmuş yaşam kalitesi ve ilerleyen derin kas zafiyeti gibi konuları içine alan uzun dönemde morbidite (longterm morbidity) terimi ortaya çıktı. Böylece kritik hastalığın ciddiyeti, karışıklığı ve tedavisini yakalamak icin geliştirilen sistemlere ek olarak uzun sureli morbiditeye etkili olacak organ disfonksiyon bozukluklarını içeren ileri bir anlayışa ihtiyaç doğdu (15).

Skorlama sistemlerinin gelişmesindeki evrim son 20 yıl içerisinde ivme kazanmıştır ve hala devam etmektedir. Skorlama sistemleri birçok amacla kullanılmaktadır:

- Randomize, kontrollü çalışmalar ve klinik araştırmalarda kullanılır;
- Yönetimsel amaçlar için kullanılır;
- Yoğun Bakım Ünitesinin performansını değerlendirmek için kullanılır;
- Bireysel olarak hastaların prognozunu ve tedavi şemasını belirlemek için kullanılır;[16].

Yaygın Olarak Kullanılan Yoğun Bakım Skorlama Sistemleri

1. **Prognostik skorlama sistemleri (severity of illness scores) :**

- TISS 1974-1983
- Apache I (1981)
- Saps (simplified acute physiology score)-1984
- Apache II
- Apache III-1991-1998
- Mpm -1982-1988
- Mpm II-1993-1994
- Saps II
- Saps III 2006
- Apache IV-2006

Apache II Skorlama Sistemi

Rutin kullanım için Karmaşık olan APACHE sistemi Onüç ayrı merkezde 5815 yoğun bakım hastasının verileri kullanılarak, Knaus ve arkadaşları tarafından düzenlenerek, klinik olarak daha basit ve kullanışlı bir sınıflandırma sistemi olan APACHE II (Tablo 1) oluşturulmuştur. APACHE I'in basitleştirilmiş şeklidir. Yapılandırıldığı 1985 yılından beri en yaygın kullanılan skorlama sistemidir (18).

APACHE II de fizyolojik ölçümlerin sayısı sonucu belirlemede değer kaybı olmayacak şekilde 34 ten 12 ye indirgenmiştir. Örneğin; daha az sıklıkla ölçülen serum osmolaritesi, laktik asit düzeyi ve anerji için cilt testi gibi APACHE I de yer alan fizyolojik ölçümler iptal edilmiş; kan üre nitrojeni(BUN) yerine daha spesifik olan serum kreatinin değeri alınmış ve serum bikarbonatı yerine arteriel pH kullanılmıştır (20).

İptal edilen her bir değişken için öngörülen revize edilmiş, sistem orijinal APACHE sistemiyle karşılaştırılmış ve bunun sonucunda tüm vital organ sistemlerindeki fizyolojik bozulmaları yansıtan en düşük değişken sayısı 12 olarak bulunmuştur (20).

Bu indirgenme sırasında serum glukoz düzeyi, serum albumin düzeyi, santral ven basıncı ve idrar debisi gibi değişkenlerin sonucu belirlemede çok az bir rol oynadıkları ve tedavideki değişikliklerden daha çok etkilendikleri saptanmıştır (18).

APACHE II de bazı fizyolojik değişkenlerin şık değerleri ve ağırlık puanları da değiştirilmiştir. Önceki bilgilerin analizi ve diğer araştırmacıların yaptıkları çalışmalar sonucunda Glasgow koma skalası (GKS) ile ölçülen nörolojik fonksiyonun diğer ölçümlere göre daha ağırlıklı puana sahip olması gerektiği belirlenmiştir (19). Renal fonksiyon kaybı çok kötü bir prognoztik belirleyici olduğundan; tüm akut renal yetmezlik olgularında serum kreatinin değerinin aldığı puanın iki katı eklenir (21). Son olarak orijinal APACHE sisteminde değerlendirmeye alınan alveolo-arteriel oksijen basınç gradienti (PA-a DO2)' ni hesaplamak için kullanılan denklem inspire edilen oksijen düzeyine (FiO2) bağımlı olduğundan; FiO2 nin 0.5 ten az olduğu durumlarda arteriel kan parsiyel oksijen basıncı (PaO2) nın değerlendirildiği bir ağırlık sistemi geliştirilmiştir (20). APACHE II de kullanılan diğer 9 fizyolojik değişken ilk sistemdeki gibi kalmıştır. Kayda alınan değer, yine hastanın Yoğun Bakım Ünitesindeki ilk 24 saatinde normalden en çok sapma gösteren değerdir (20). APACHE II; akut fizyoloji skoru yaş ve kronik sağlık değerlendirmesi olmak üzere üç bölümden oluşur. Bu üç bölümden alınan puanlar toplanır ve operasyon geçirip geçirmeyeceğine göre hastane mortalitesi belirlenir (17).

Yaş

Kronolojik yaş, fizyolojik rezervdeki azalmayı yansıttığı için, akut hastalık durumunda hastalık ciddiyetinden bağımsız olarak mortalite riskini belirleyen, önemli bir etken olduğundan ağırlıklı puan olarak eklenmiştir.

Kronik Sağlık Durumu

Hastada ciddi bir organ yetmezliği [siroz, portal hipertansiyon, üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, hepatik ensefalopati, klas IV kardiyovaskuler hastalık, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), hipoksi, sekonder polisitemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, kronik hemodiyaliz… gibi] veya immun sistem depresyonu (kemoterapi, radyasyon, steroid tedavisi, lösemi, lenfoma, AIDS.... vs.) anamnezi varsa; Cerrahi gerektirmeyen veya acil cerrahi geciren postoperatif donemdeki hastaya 5 puan, Elektif postoperatif hastaya 2 puan verilir (16).

Akut Fizyoloji Skoru [Acute Physiology Score (APS)]

Bu ölcumler rektal ısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, PO2, arteryel pH, serum sodyumu, potasyumu, kan kreatinini, hematokrit ve beyaz küre değerleri ile nörolojik puandır. Ölculen her parametreye normal değerinden sapmaya göre (azalma veya artma) 0, 1, 2, 3 veya 4 puan verilir (16).

Toplam akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık durumu puanlarının birlikte oluşturduğu rakamsal puan değerine Glasgow koma skalası (GKS)'nın beklenen en yüksek değeri olan 15'ten hastanın GKS'nın çıkarılması ile elde edilen nörolojik puan eklenir. Üç gruptaki skorların toplanması total APACHE II skorunu verir. APACHE II, yoğun bakıma yatışın ilk 24 saatinde değerlendirilir. Teorik olarak en yüksek skoru 71 olmakla birlikte, 50'nin üzerinde pek görülmemektedir Toplam skor mortalite ile paralellik gösterir. Örneğin; skor 10 ise mortalite % 10, 20 ise % 20, 30 ise %40, 35 ise % 75'tir. Skor 35'in üzerinde olduğunda bu %80'in üzerine çıkar (16).

APACHE II'de kaydedilen değerler, hastanın yoğun bakımdaki ilk 24 saatinde normalden en çok sapma gösteren değerlerdir. Kronolojik yaş, fizyolojik rezervdeki azalmayı yansıttığı için, akut hastalık durumunda hastalık ciddiyetinden bağımsız olarak mortalite riskini belirleyen önemli bir etken olduğundan, ağırlıklı puan olarak eklenmiştir. Ciddi organ sistem bozukluğu ya da immünsupresyon öyküsü olanlarda, opere edilmemiş ya da acil cerrahi yatışlara 5 puan verilirken, elektif yatışlara 2 puan verilmiştir (17).

Bu sistem çok sayıda fizyolojik değişkenin yanı sıra hastanın yaşı ve yoğun bakıma yatış tanısının bilinmesine de gereksinim göstermektedir (17). APACHE'de yer alan laktik asit düzeyi, anerji için cilt testi ve serum osmolaritesi gibi fizyolojik ölçümler çıkarılmış, kan üre nitrojeni (BUN) yerine serum kreatinin, serum bikarbonatı yerine ise arteryel pH kullanılmıştır. Serum albumin ve glukoz düzeyi, santral venöz basınç, idrar debisi gibi değişkenlerin tedavideki değişikliklerden daha çok etkilendiklerinden, sonucu belirlemede

daha az önemli oldukları kabul edilmiştir (17). Bireysel sonuçların değerlendirilmesinden çok hasta gruplarının karşılaştırılmasında tercih edilir (17).

APACHE II sistemi prospektif olarak birçok merkezde binlerce hastada kullanılmış ve değişik tedavi metodlarının mukayesesini mümkün kılmıştır. Skordaki her bir puan artış, hastane mortalitesinde aşağı yukarı %1'lik bir artışı gösterir (16).

APACHE II skorlama sisteminin yetersizlikleri de vardır: Yaşlı hastalar gereğinden yüksek puan alabilmekte, akut fizyoloji skorunun hemodinamik destek tedavisi için ilaç kullanımı, mekanik ventilasyon için düzenlenmiş ölçümleri bulunmamaktadır (17).

Total akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık durumu puanlarının birlikte değerlendirilmesiyle oluşan APACHE II Skorlama sistemi Tablo 2.1 de gösterilmiştir (20).

Tablo 1. Apache II Skorlama Sistemi

APS (puan)	4	3	2	1	0	1	2	3	4	Skor
T°C (rektal)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama kan basıncı	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49	
Nabız	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solunum sayısı	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
a) FIO2 ≥ 0.5 ise, (A-aDO2) kullan	≥500	350-499	200-349		< 200					
b) FIO2<0.5 ise, (PaO2)kullan					> 70	61-70		55-60	< 55	
pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Na	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110	
K	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Kreatinin (ABY ise puanın 2 katını al)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6			
Hematokrit	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
BK	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
TOPLAM										

2. Organ Disfonksiyon Tanımlama Skorları

- Mods(multipl organ dysfunction score)-1995
- Sofa 1996 Sepsise bağlı organ yetmezliği değerlendirmesi-1996 (sepsis releated organ failure assessment= sofa= sequential organ failure assessment score
- Lods(logistic organ dysfunction sistem)

- Organ disfonksiyon ve/veya infeksiyon skoru [organ dysfunction and/or infection (odin)]
- Pediatrik lojistik organ disfonksiyonu [pediatric logistic organ disfunction (pelod)]
- Pediatrik stabilite indeksi [pediatric stability index (psı)]
- Composite saps II / lod skor-2001

3. **Travma Skorlama Sistemleri**

Tablo 2. Trauma score (TS)

Puan	GKS	SKB (mmHg)	SS (sol/dk)
0	3	0	0
1	4 – 5	< 50	< 5
2	6 – 8	50 – 75	5 – 9
3	9 – 12	76 – 90	> 30
4	13 – 15	> 90	10 – 30

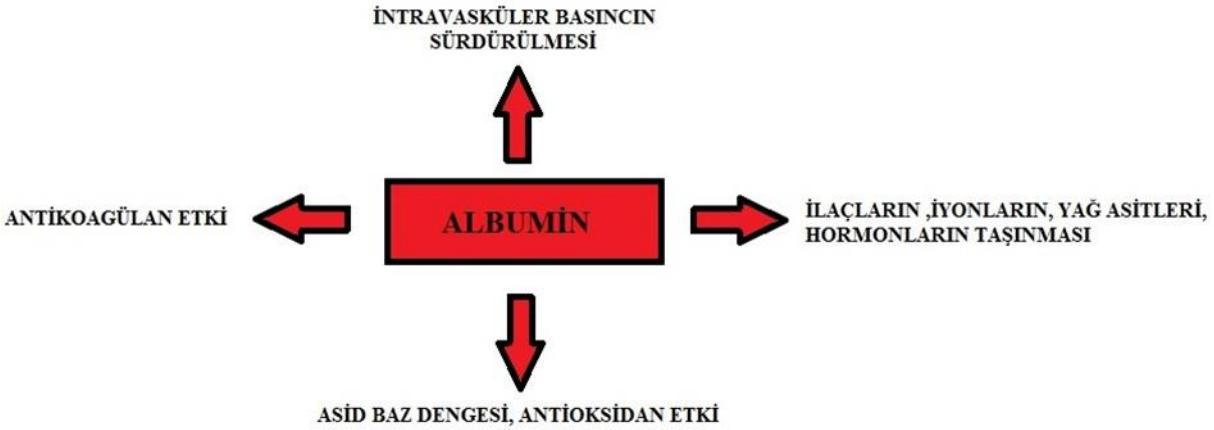
Tablo 3. GKS (Glasgow Koma Skalası) ve FOUR (Full Outline of unresponsiveness) skoru

	Puan	Yetişkin	Çocuk
Göz açma	4	Spontan	Spontan
	3	Ses ile	Ses ile
	2	Ağrı ile	Ağrı ile
	1	Yok	Yok
Sözel yanıt	5	Oriente	Alert, normal konuşma
	4	Konfüze	Ağlama
	3	Uygunsuz kelimeler	Devamlı irrite
	2	Anlamsız kelimeler	Huzursuz, ajite
	1	Yok	Yok
Motor yanıt	6	Emirlere uyum	Spontan amaçlı
	5	Ağrıyı lokalize eder	Ağrıyı lokalize eder
	4	Çekme	Çekme
	3	Anormal fleksiyon	Anormal fleksiyon
	2	Anormal ekstansiyon	Anormal ekstansiyon
	1	Yok	Yok

ALBÜMİN

Albümin doğal olarak bulunan bir plazma proteinidir. 69.000 Dalton ağırlığındaki bu protein 548 amino asitten oluşmuştur. Yüksek solubiliteye ve negatif yüke sahiptir. Sağlıklı insan karaciğeri günde 9-12 gram albümin üretir. Albümin sentezinde plazma kolloid onkotik basınçtaki ve ekstravasküler alandaki ozmolalitedeki değişiklik önemlidir. Albüminin fizyolojik etkileri aşağıda (Şekil 1) özetlenmiştir. İnsulin, tiroksin, ve kortizol de albümin sentezini tetikler (22, 23). Albüminin büyük bölümü ekstravasküler alandadır. Ekstravasküler alandaki toplam albümin miktarı yaklaşık 160 gr.dır. İntravasküler alandaki albümin miktarı ise 120 gr.dır. İntertisyel alanda albümin konsatrasyonu serum albumin konsantrasyonuna göre (4 gr/dl) düşüktür. Albüminin katabolizması vasküler endotelde meydana gelir ve günlük yıkılan albümin miktarı 9-12 gr/dl (% 4)dir. Kalori ve protein eksikliği albümin sentezini etkiler. Normal koşullarda albümin intravasküler alandan kapiler duvar boyunca intertisyel alana geçer. İntertisyel alana geçen albümin lenfatik sistem ile intravasküler alana geri döner (22, 23).

Albuminin Fizyolojik Görevleri



Şekil 1. Albuminin fizyolojik etkileri

- Plazma onkotik basıncının sağlanması: İntertisyel alan ile plazma arasındaki sıvı hareketi basınca bağlıdır. Hidrostatik basınç damar kompartmanı duvarına karşı bir güç oluşturur. Kolloid onkotik basınç ise sıvıyı damar kompartmanına çekmeye çalışır. Albümin plazma proteinlerinin yarısından fazlasını oluşturmasına rağmen plazma onkotik basıncının % 75 ve % 80'ini meydana getirir.

- Birçok molekülün bağlanmasını ve taşınmasını sağlar.
- Serbest radikallerin temizlenmesini sağlar
- Trombosit fonksiyonlarının inhibisyonu ve antitrombotik etki oluşturur.
- Kapiler membran permeabilitesinin düzenlenmesini sağlar (24).

Düşük serum albumin düzeyleri ile ciddi hastalık ve kötü prognoz arasında ilişki olduğu uzun yıllardır birçok çalışma ile değişik hasta gruplarında gösterilmiştir (25). Phillips ve ark. 7735 orta yaşlı bireyi, ortalama 9, 2 yıl takip ederek yaptıkları prospektif epidemiyolojik çalışmada, serum albumin konsantrasyonu düşük olan hastalarda mortalite hızının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (26). Spesifik hastalıklarda albuminin prognostik yararı ile ilgili yapılan çalışmalarda, diyaliz hastalarında, siroz gelişmiş hastalarda, gastrointestinal sistem kanaması, kalp yetmezliği, kafa travması olan hastalarda, cerrahi geçiren hastalarda, ülseratif kolit, yanık, juvenil romatoid artrit ve kanser hastalarında hipoalbumineminin kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (27, 28, 29).

Yatan hastalarda yapılan çalışmalarda hipoalbumineminin hastanede yatış süresini, komplikasyon oranlarını ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Reinhardt ve ark. hastaneye yatan hastalarda, serum albumin konsantrasyonu 3, 4 mg/dl'den düşük olanlarda mortalite hızının % 24, 6 2 mg/dl'den düşük olanlarda ise %62 olduğunu bildirmişlerdir (30). Sullivan ve ark.'nın çalışmasında ise hipoalbumineminin taburculuk sonrası devam etmesinin de kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (31). Vincent ve ark. (90 kohort çalışma ile) yaptıkları meta-analizde, hipoalbumineminin akut hastalıklarda düzeye bağlı olarak kötü prognozun belirleyicisi olduğunu ve serum albumin konsantrasyonunda 1mg/dl düşüşün mortalite riskini % 137, morbidite riskini %89, yoğun bakımda yatış süresinin uzaması riskini % 28, hastanede yatış süresinin uzaması riskini % 71 artırdığını bildirmişlerdir (32). Hipoalbuminemi ile kötü prognoz arasındaki ilişkinin hastaların inflamasyon ve beslenme durumundan bağımsız olduğunu göstermişlerdir. Yoğun bakım hastalarında da serum albumin düşüklüğünün mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (32).

Serum albumin düzeyi mortalite belirleyicisi olarak APACHE III skorlama sistemine değerlendirme parametrelerinden biri olarak eklenmiştir ve APACHE IV skorlama sisteminde de yer almaktadır(33, 34). İnflamatuvar olaylar hipoalbumineminin en sık nedenidir. İnflamatuvar sitokinler, özellikle IL-6 ve TNF-α albumin gen transkripsiyonunu inhibe ederek albumin sentezini baskılar (35, 27, 36, 37).İnflamasyonda sitokin aracılı gelişen akut faz yanıtında antiproteazlar, C-reaktif protein, fibrinojen, α1-antitripsin, komleman C3 gibi birçok plazma proteininin yapımı ve sekresyonu artarken albumin ve transferrin gibi yapıcı proteinlerin plazma konsantrasyonları düşer. İnflamasyonda konsantrasyonu düşen bu

proteinlere negatif akut faz proteinleri denir(27, 38). İnflamatuvar süreçte hipoalbuminemi gelişiminden sorumlu diğer faktörler, resusitasyonda kullanılan sıvılar ile hemodilüsyon, inflamasyon alanlarında vasküler geçirgenliğin artışına bağlı albuminin ekstravasküler alana kaybı ve hücrelerde albumin tüketiminin artmasıdır (39).

Sepsisde hipoalbuminemi en sık kapiller geçirgenliğin artışına bağlı olarak albumin dağılımının değişimi sonucu gelişir. Serumda ve ödem sıvısında kolloid ozmotik basınçların ölçümü sepsiste kapiller geçirgenliğin artışını yansıtır (40). Sitokin salınımına bağlı olarak kapiller endotelden kaçış hızı %300 artar. Septik hastalardaki ödem gelişimine, lenfatik fonksiyonların kapiller kaçış hızını kompanze edememesi de katkıda bulunur (41, 42).

Strese bağlı kapiller geçirgenlik artışında albuminin, kapiller yataklardan kaçak miktarını sınırlayıcı etkisi olduğu düşünülmektedir. Endotel hücrelerin, damar duvarındaki glikoproteinlerin yapısını ve dağılımını değiştirerek kapiller membranın geçirgenlik özelliklerini kontrol ettiği ve mekanizma tam olarak bilinmese de albuminin de bu etkide rol oynadığı öne sürülmektedir. Albumin molekülünde bulunan kuvvetli negatif yüklerin membranda bulunan diğer negatif yüklü molekülleri ittiği veya albuminin endotelyal hücrelere bağlanarak kanalların büyüklüğünü azalttığı savunulmaktadır (35, 43). Ayrıca albuminin endotelyal hücre apoptozisini önleyerek endotelyal hücre yapısını koruduğu ileri sürülmektedir (44).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma için 17.09.2014 tarih ve B.30.2.TRK.0.20.05.04.050.04.02/8028 sayılı T.Ü. Etik Kurul TUTF-BAEK 2014/154 protokol nolu ve 17/14 karar nolu onayı alındıktan sonra başlanmıştır (Ek 1). Bu çalışma; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Merkezi Hastanesi İç Hastalıkları ABD'ye bağlı Yoğun Bakım BD Kliniği'nde yatmış olan hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Hastalara ait verilerin bilimsel amaçlı ve çalışmalarda değerlendirilebilmesi ve kullanılması açısından; hasta veya yakınlarının bilgilendirilmiş yazılı ve imzalı onamları hasta dosyalarında mevcuttur. Verilerin toplanması ve değerlendirilmesi sırasında hasta isimleri veri tabanına alınmamış olup protokol numaraları ile çalışılmıştır. İstatistik değerlendirme aşamasında protokol numaraları da kör edilmiştir

Hastalar ve Çalışma Protokolü

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Merkezi Hastanesi İç Hastalıkları ABD Yoğun Bakım BD Kliniği'nde 01.01.2012 ila 31.12.2012 tarihleri arasında herhangi bir tanı ile yatarak tedavi görmüş olan, 18-70 yaş arası, kadın ve erkek hasta verileri geriye dönük olarak taranmıştır**.** Hastaların; yaş, cinsiyet, yatış tanısı, yatış süresi ve sonlanım durumları belirlenmiş, yatış günü çalışılmış olan Albümin(mg/dl) değerleri ortak bir veri tabanında toplanmıştır. Hasta yatış süresi "28 günlük" izlem ve mortalite olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme

Gerekli örneklem sayısı G-Power© 3.0.10 PC (Fraz Faul, UniverstatKiel, Kiel, Germany) yazılımı ile; (effect size 0.5, two-tailed, α 0.05, power 0.9) 150 hasta olarak hesaplanmıştır. Parametrik veriler normal dağılımları açısından Student's T testi ile değerlendirilmiştir. Uygun durumlarda parametrelerin ilişki ve etkilerinin değerlendirilmesinde, Pearson korelasyon testi (r), 28 günlük mortalite öngörüsü ve etkisi hesaplanmasında Receiver Operator Characteristics (ROC) Area Under Curve (AUC) çalışması, ayrıca Kaplan-Meier ve Regresyon analizleri uygulanmıştır. İstatistiksel analizler SPSS (SPSS PC Ver.22; IBM© SPSS Inc., New York, U.S.) yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Albumin düzeylerinin hasta yatış süresi ve sağkalımı üzerine etkisinin değerlendirilmesinde, hastalık ağırlık durumlarının sonuçlara etkisini en aza indirebilmek amacıyla veriler hastaların hesaplanan APACHE II skorlarına göre tartılarak düzeltilmiştir. Veriler; ortalama ± standart sapma (mean±SD) olarak verilmiştir. Çift-uçlu ihtimaller (two-tailed probabilities) % 95 güvenilirlik aralığında ve <0.05 olması durumunda anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Kabul ve çalışma dışı kriterleri sonrası; ortalama yaş 64, 9±16, 5 (erkek 64, 5±16, 2 ve kadın 65, 1±16, 2)olan toplam 166 (103 erkek, %62) hastanın verileri çalışmaya alınmıştır. En sık tanılar Tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 4. Çalışmaya alınmış hastalarda tanılar

TANI	n
Solunum yetmezliği	30
Pnömoni	20
Dekompanse kalp yetmezliği	20
Akut böbrek yetmezliği	15
Alt ekstremite arterlerinin embolizm ve trombozu	1
Malignite	11
Diyabetes mellitüs	9
Kronik böbrek yetmezliği	9
Sepsis	8
Serebrovasküler hastalıklar	8
Kronik iskemik kalp hastalığı	6
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	6
Kardiyak arrest	5
Pulmoner embolizm	3
Diğer	12

Cinsiyete göre yaş, mortalite oranları (28 günlük izlemde) ve ortalama yatış süreleri Tablo 5'de verilmiştir. Yapılan analizde yaş, yatış günü, sonlanım ve Albümin düzeyleri cinsiyet açısından istatistiksel bir fark göstermemiştir.

Tablo 5. Cinsiyete göre yaş, mortalite oranları ve ortalama yatış süreleri

Cinsiyet	Yaş	Yatış Günü	Ölüm n (%)	Taburcu n (%)	Albümin
Genel	64, 9±16, 5	8, 9±12, 5	69(%41, 6)	97(%58, 4)	2, 9±0, 7
erkek	64, 5±16, 2	7, 6±8, 1	40(%38, 8)	63(%61, 2)	2, 9±0, 7
kadın	65, 1±16, 2	10, 9±17, 3	29(%46, 0)	34(%54, 0)	3, 0±0, 6

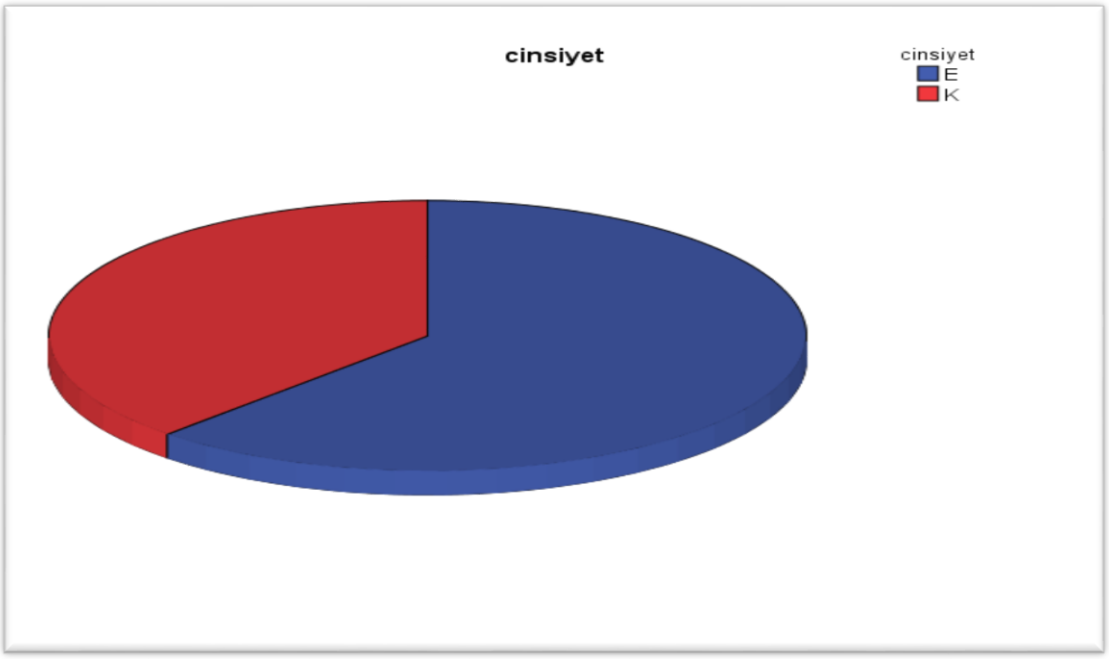
Hasta sonlanımı ile Albümin, yaş ve yatış günü değerleri Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 6. Hasta sonlanımı ile Albümin, yaş ve yatış günü değerleri

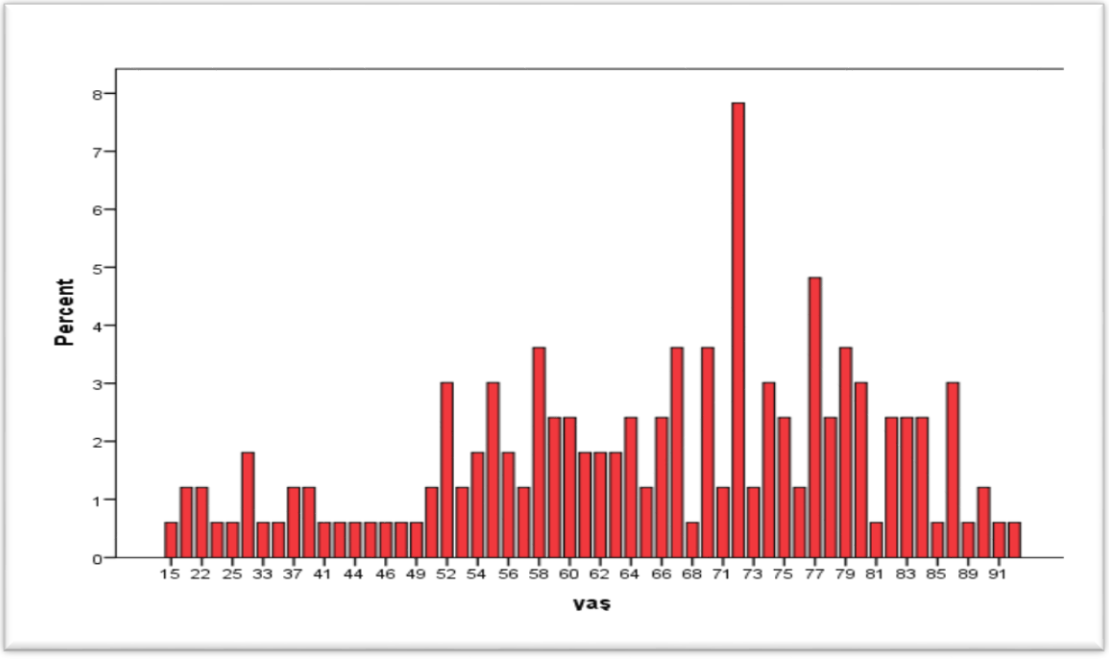
	Taburcu	Ölüm
Abümin	3, 0±0, 6	2, 7±0, 7
erkek	2, 9±0, 7	2, 8±0, 5
kadın	3, 2±0, 7	2, 7±0, 6
Yatış Günü	9, 1±11, 7	8, 6±13, 7
Yaş	64, 7±65, 1	65, 1±15, 8

Hasta mortalitesi açısından uygulanan Student-T testi ve korrelasyon analizi; hasta yaşı, cinsiyeti veya yatış süresi istatistiksel bir ilişki göstermezken, yüksek Albümin düzeyleri ile hasta taburculuğu istatistiksel olarak anlamlı birliktelik ortaya koymaktadır ($p<0, 01$ $t=2, 6$ ve $p<0, 05$ $r=0, 2$). Regresyon analizi de aynı etkiyi yakalarken ($p<0, 01$ $t=2, 6$); Kaplan-Meier analizi, yüksek Albümin düzeyleri ile hasta taburculuğu arasında, istatistiksel anlam kazanamamış olsa da, makul bir ilişkiye işaret etmektedir (Log Rank $x^2=3, 3$ ve $p=0, 07$).

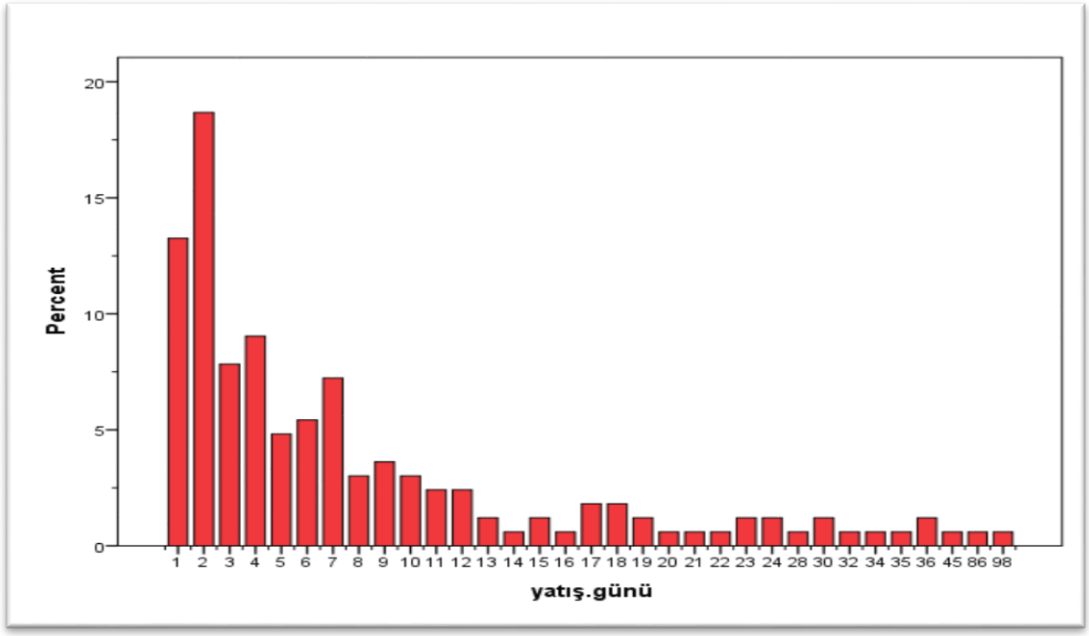
Bunun yanında ROC analizi, Albümin değeri 2, 9 mg/dl ve üzerinde olduğunda %50 sensitivite ve %70 spesivite kazanmakta olup, yüksek Albümin düzeylerinin hasta taburculuğuna işaret etme ihtimalini anlamlı olarak saptamıştır ($p=0, 005$, $AUC=0, 628$).



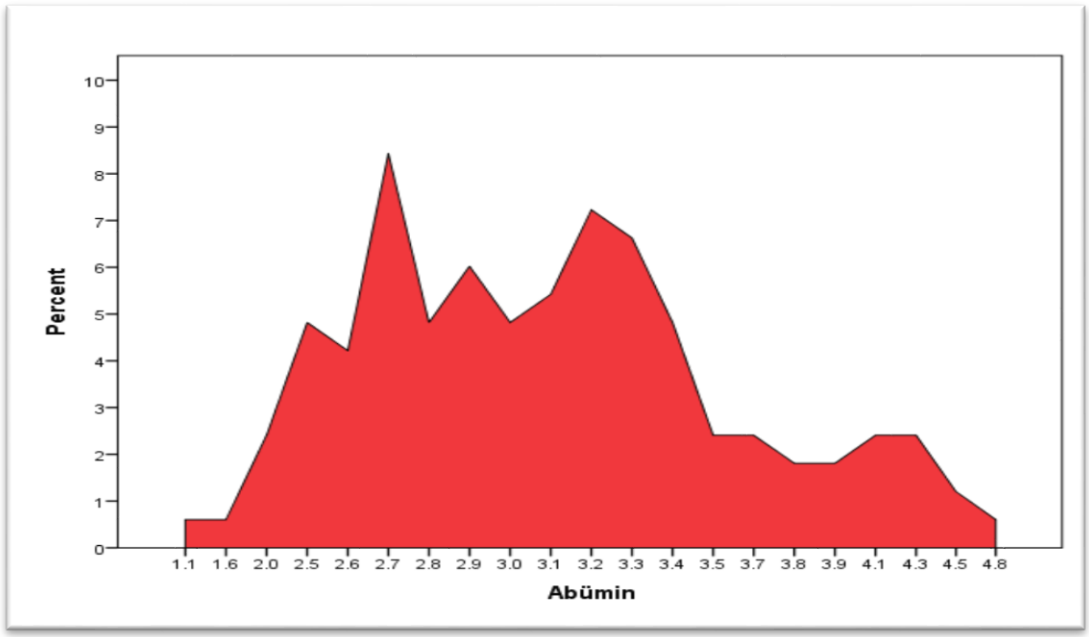
Şekil 2. Cinsiyet oranı



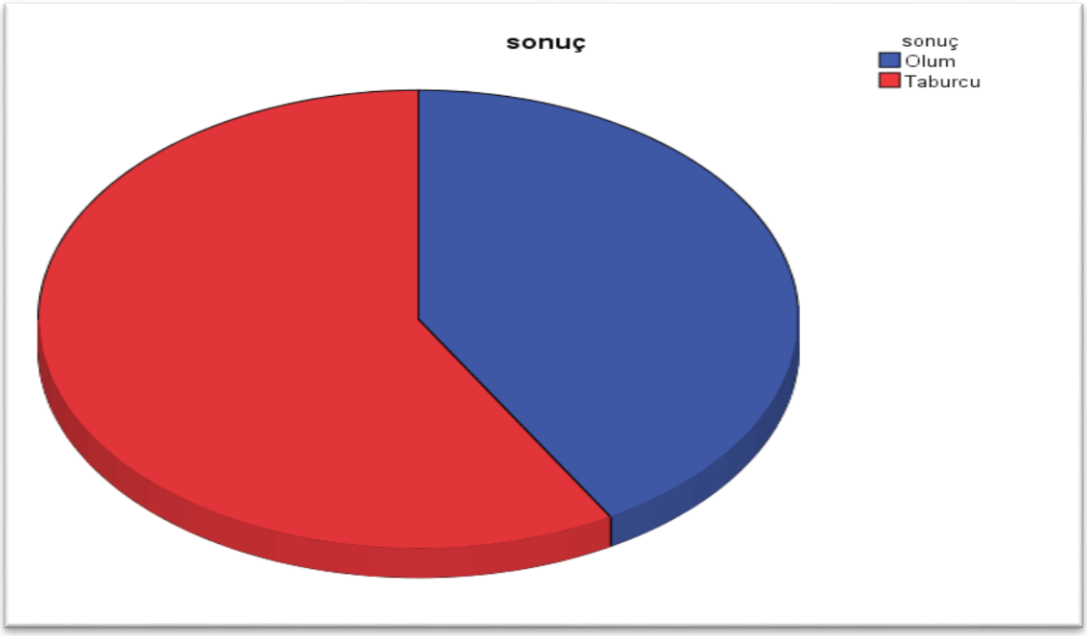
Şekil 3. TÜTF Dahili YBÜ de yatarak tedavi görmüş olan, hastaların yaşa göre dağılım yüzdelerini gösteren grafik



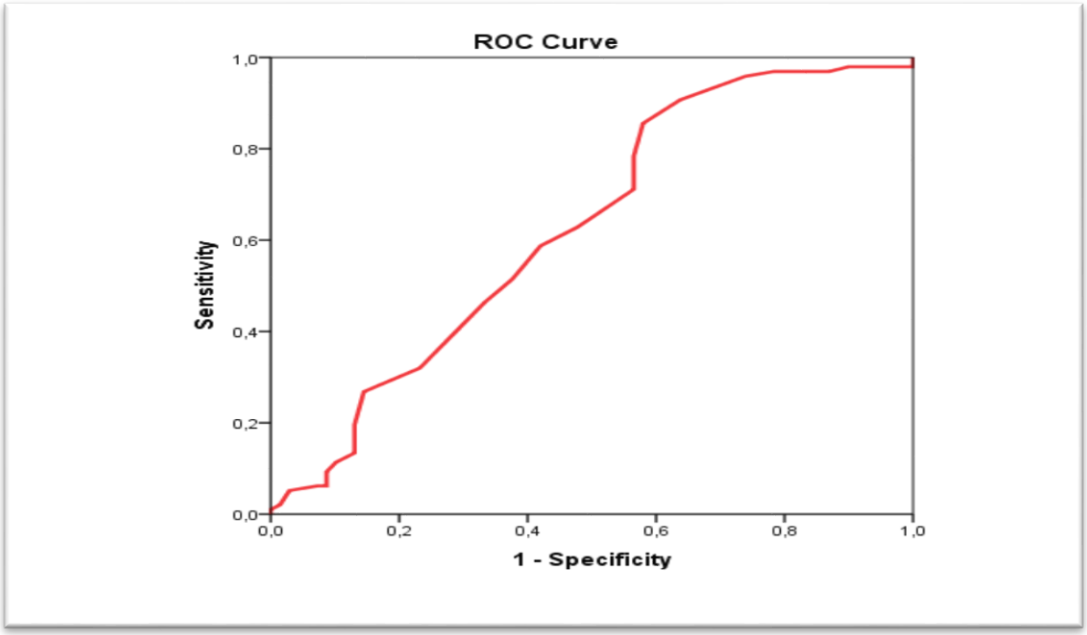
Şekil 4. TÜTF Dahili YBÜ de yatarak tedavi görmüş olan, hastaların yatış günü sürelerinin yuzde dagılımını gösteren grafik



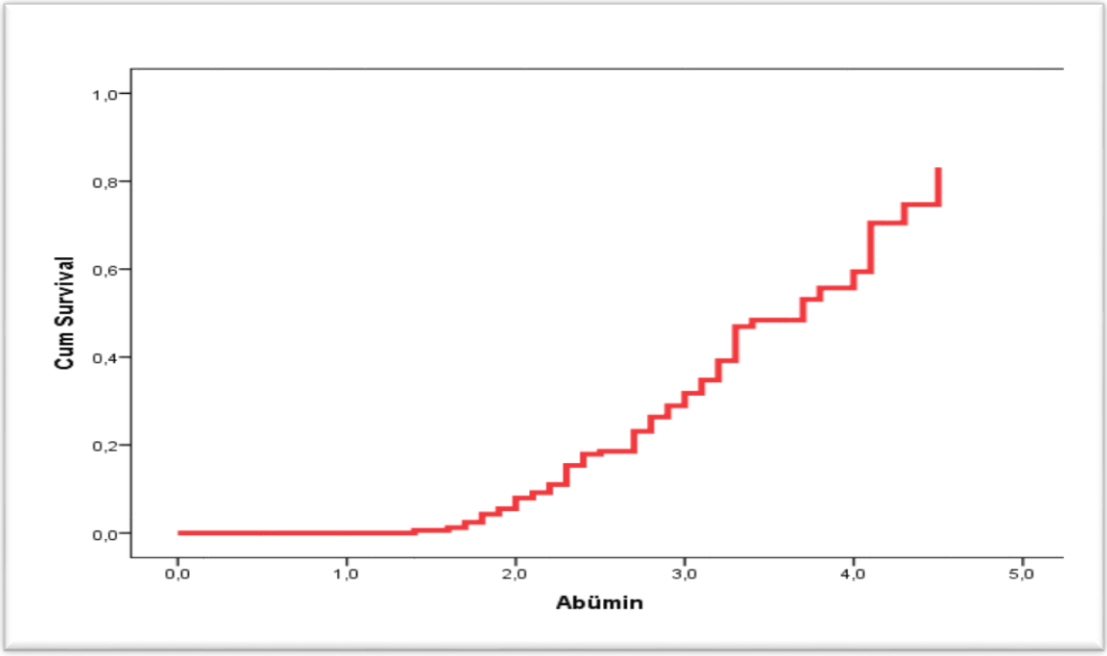
Şekil 5. Yatış günü çalışılmış olan Albümin(mg/dl) değerlerinin yuzde dağılımlarını gösteren grafik



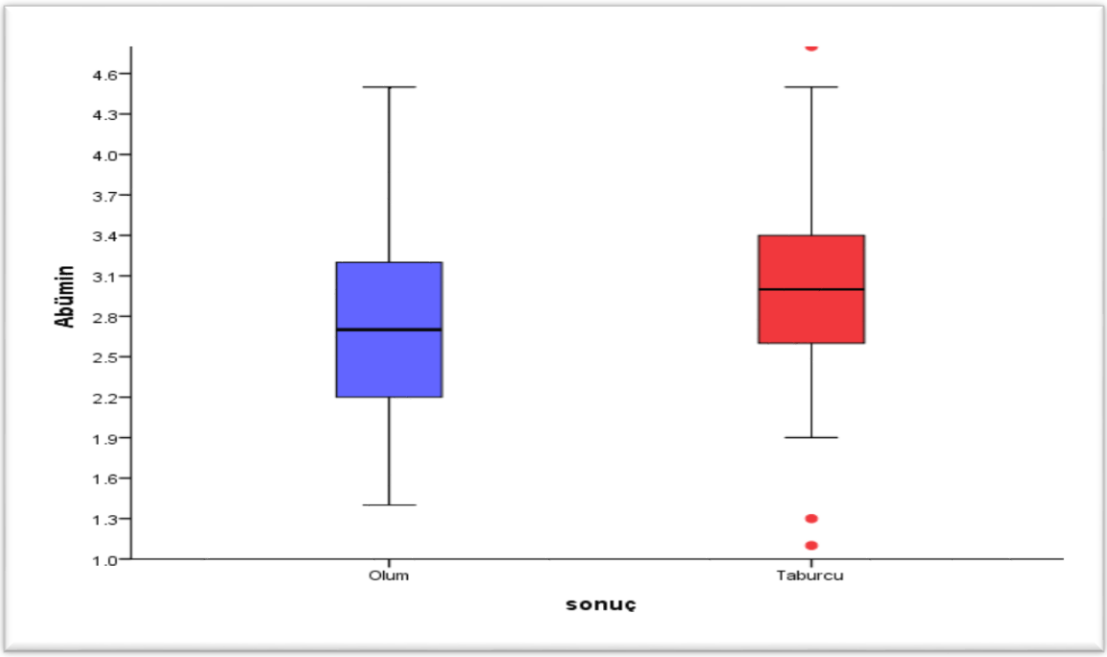
Şekil 6. Ölüm ve taburculuk oranı



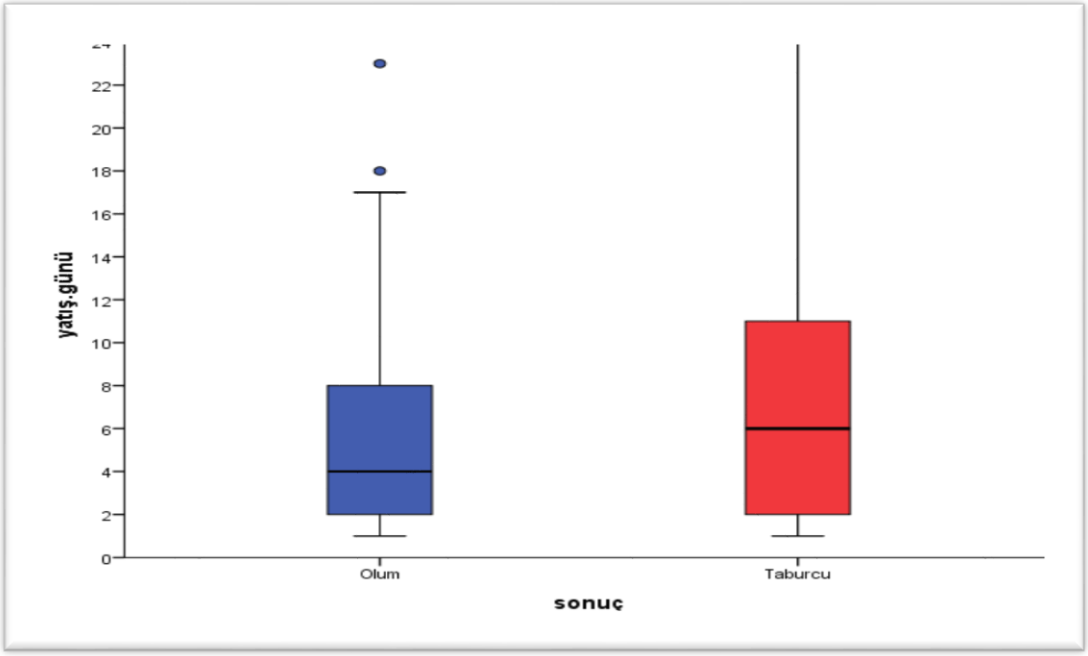
Şekil 7. yapılan çalışmanın ROC analizi, sensitivite ve spesivite eğrisi



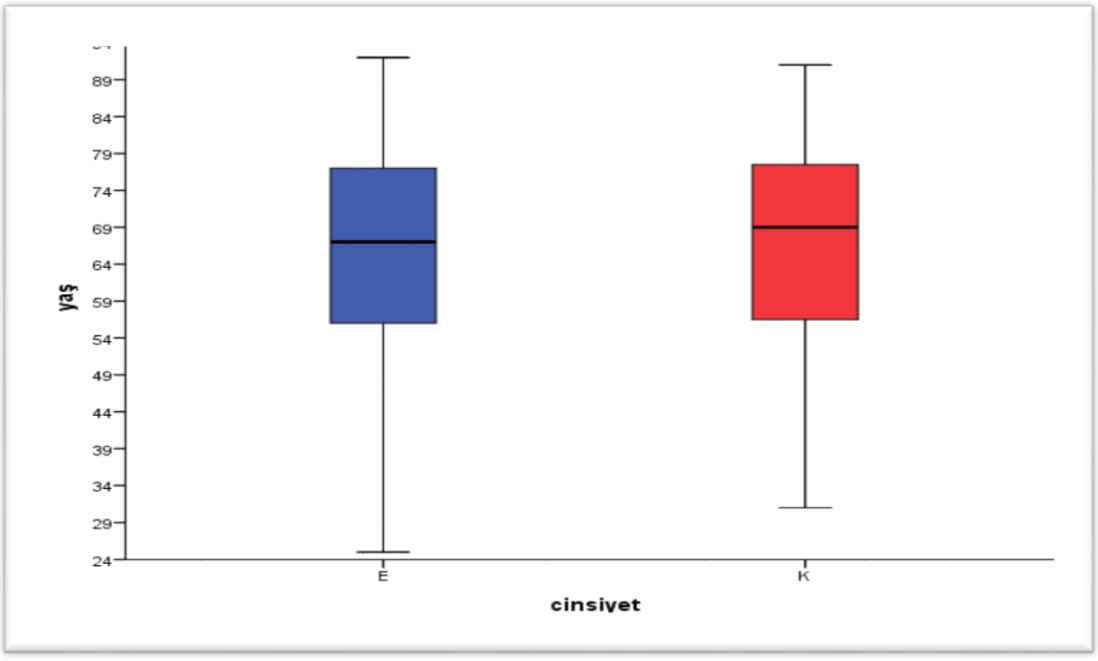
Şekil 8. Albümin düzeyi ile kümülatif hasta hayatta kalımı arasındaki ilişkiyi gösteren eğri



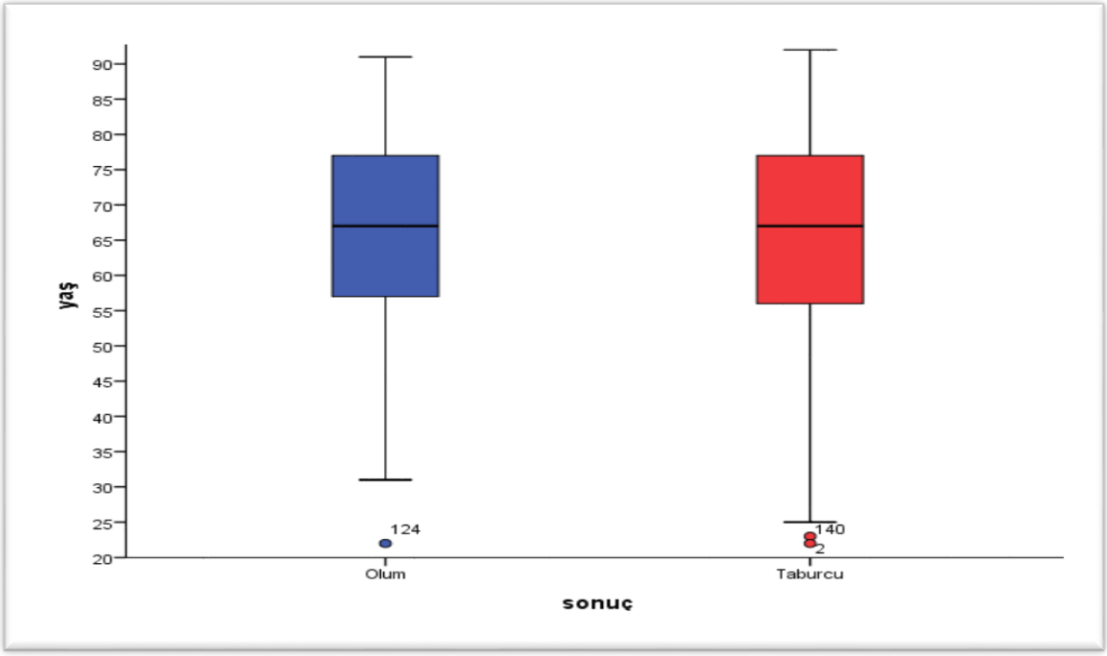
Şekil 9. Ölüm ve taburculuk sonuçları ile albumin değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren grafik



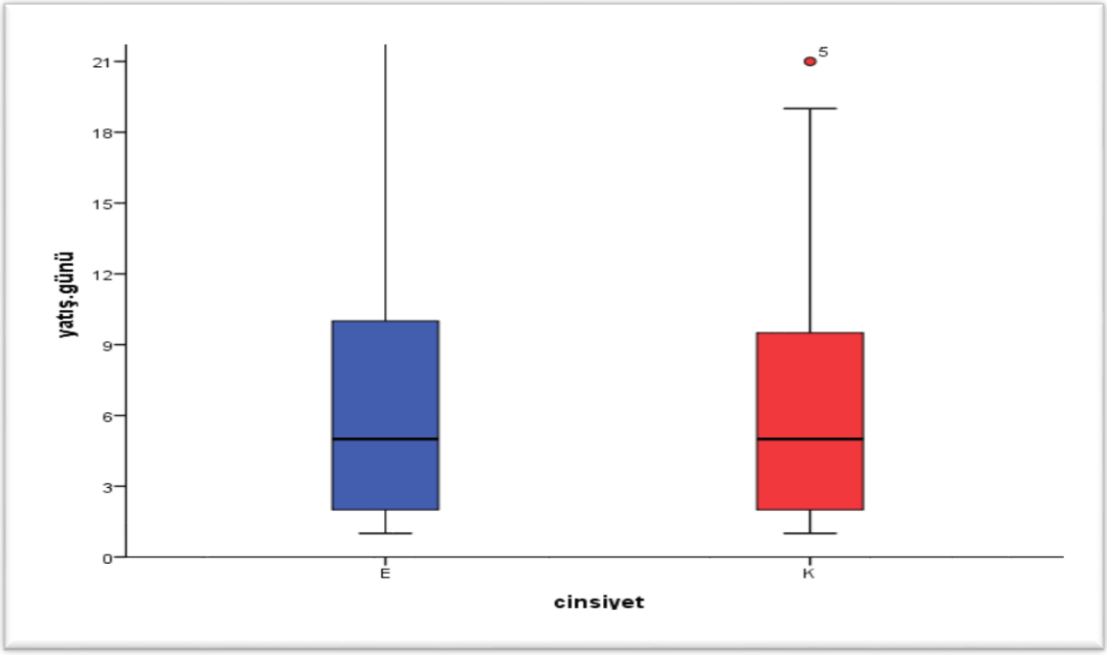
Şekil 10. Ölüm ve taburculuk sonuçları ile yatış günü arasındaki ilişkiyi gösteren box plot grafiği



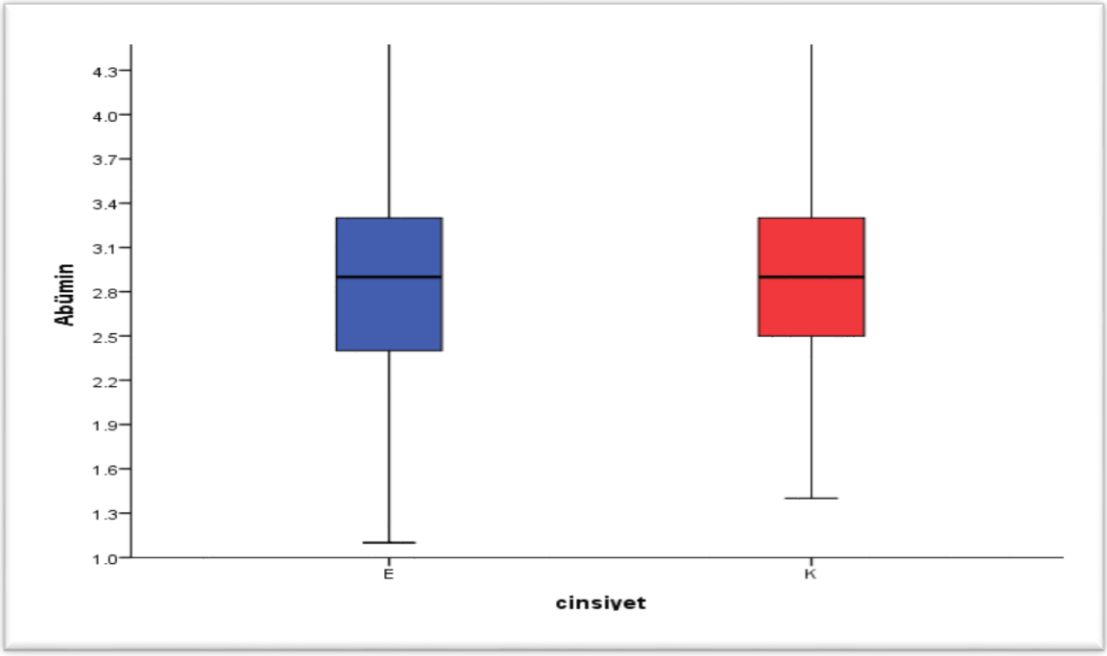
Şekil 11. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetleri ile yaşları arasındaki ilişkiyi gösteren box plot grafiği



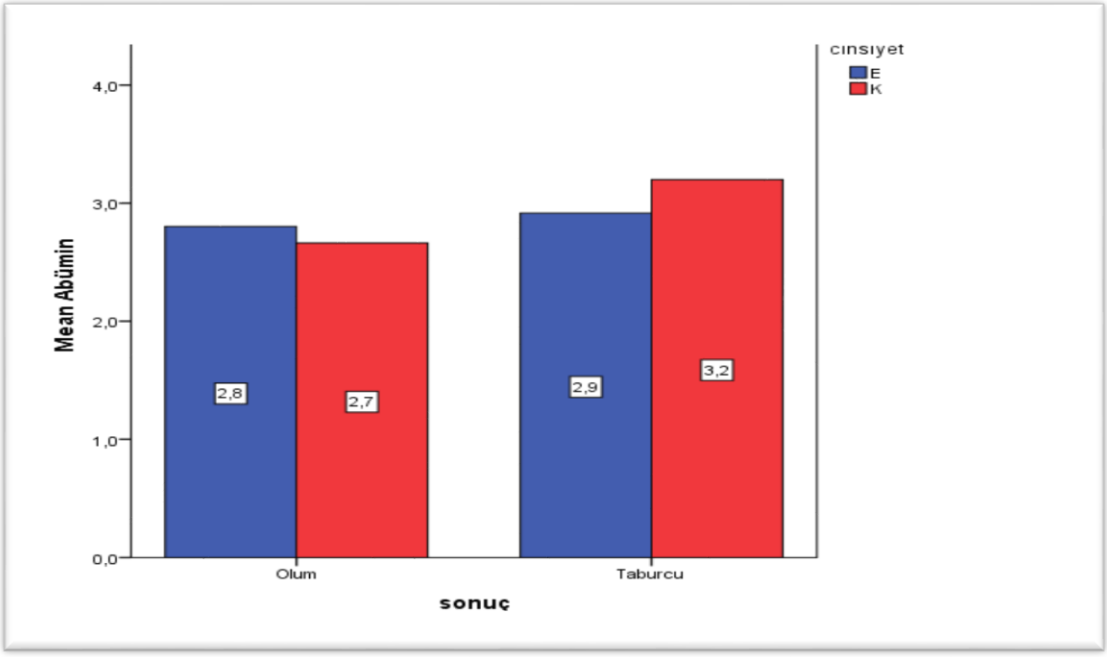
Şekil 12. Ölüm ve taburculuk sonuçları ile yaşları arasındaki ilişkiyi gösteren box plot grafiği



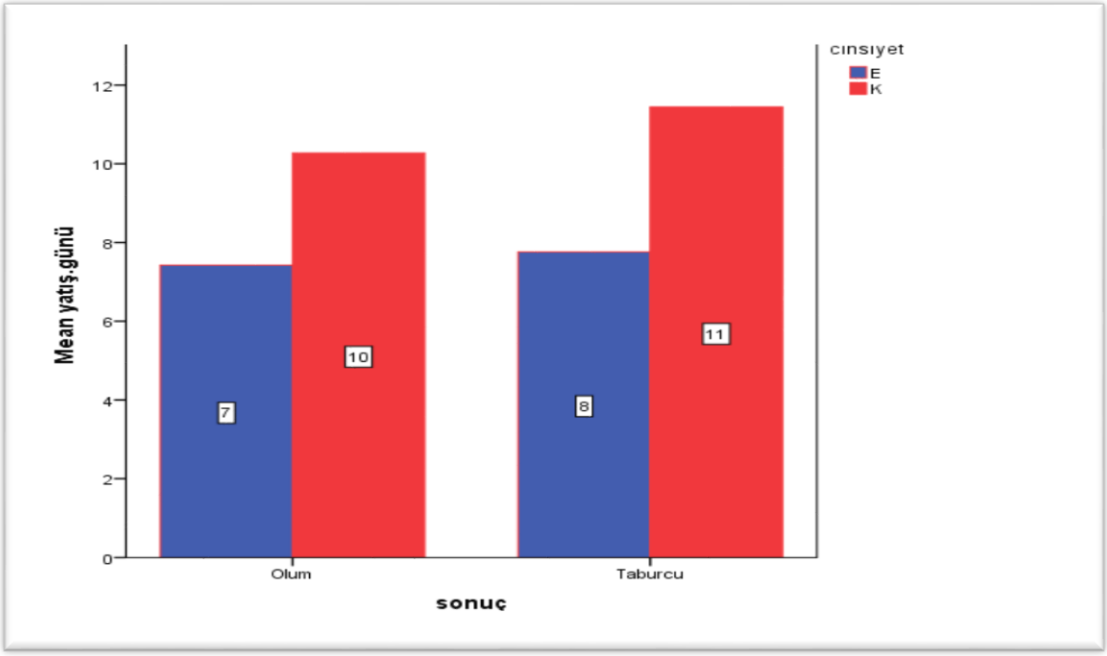
Şekil 13. Cinsiyetleri ile yatış günü süresi arasındaki ilişkiyi gösteren box plot grafiği



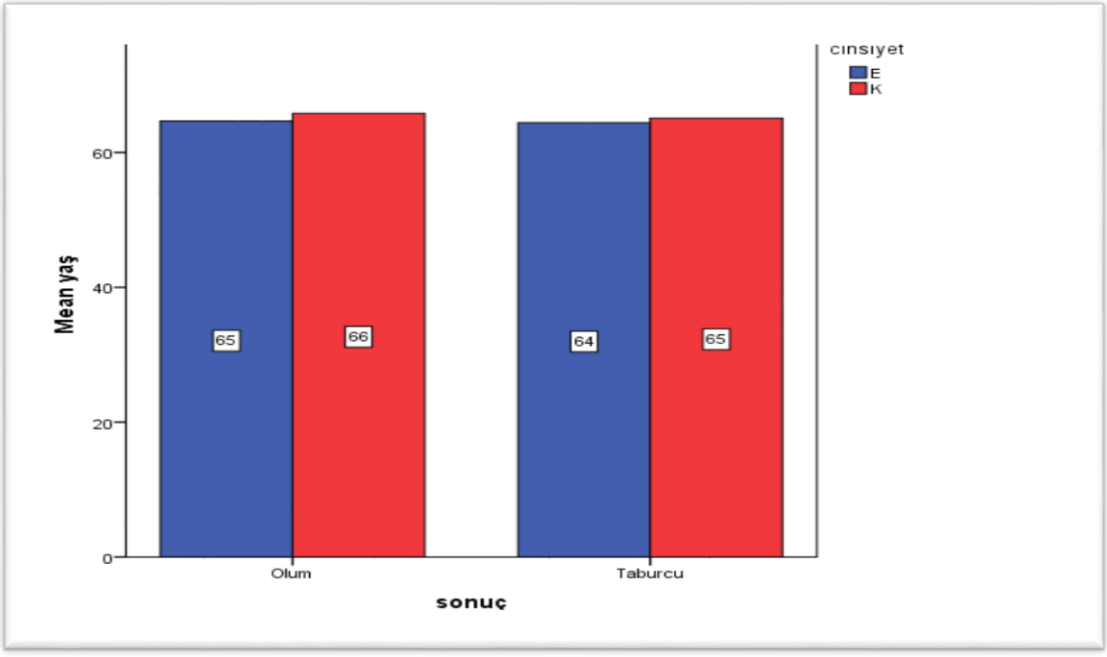
Şekil 14. Cinsiyetleri ile albumin değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren box plot grafiği



Şekil 15. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetlere göre ölüm ve taburculuğu ile ortalama albumin değeri arasındaki ilişkiyi gösteren grafik



Şekil 16. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetlere göre ölüm ve taburculuğu ile ortalama yatış günü süresi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik



Şekil 17. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetlere göre ölüm ve taburculuğu ile ortalama yaş arasındaki ilişkiyi gösteren grafik

TARTIŞMA

Albumin plazma onkotik basıncının büyük kısmından sorumlu ve aynı zamanda negatif akut faz reaktanı olan, bir çok ek fonksiyonu bulunan bir plazma proteinidir. Albumin düzeyleri hem akut faz reaktanı olarak, hemde hastanın metabolik durumunun, organ fonksiyonlarının (karaciğer gibi) dolaylı bir göstergesi olarak hasta genel durumu hakkında bilgi verici bir parametredir(44-49). Çeşitli hastalık gruplarında derece belirteci olarak yer bulmuştur. Albumin düzeyleri rutin biyokimyasal tetkiklerde bakılan, özel tetkiklere göre nispeten daha ucuz ve ulaşılabilir bir tetkik olduğundan, hasta sörviini, ağırlık durumunu ve dolayısıyla yaklaşımını etkileyebilecektir. Bizim yaptığımız çalışmada dahili yoğun bakımda yatarak tedavi almış olan hastaların serum albumin düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişkinin araştırıldı.

Serum albumin konsantrasyonu genellikle besinsel durumu belirleyici parametre olarak kullanılmaktadır(50). Plazma proteinlerinin % 50-60'ını oluşturur. Plazma onkotik basıncının yaklaşık % 80'i albumin fraksiyonundan kaynaklanır(58).Albümin dolaşımdaki ve intertisyel aralıktaki sıvı dengesini sağlamada önemli bir rol oynamaktadır. Albumin ayrıca çeşitli fizyolojik maddeler ve ilaçlar için non-spesifik bir taşıyıcı ve serbest oksijen radikallerinin tutucusudur (38, 43, 39, 44).

Serum albumin konsantrasyonu yaygın olarak besinsel durumu belirleyici bir parametre olarak kullanılmasına rağmen, yoğun bakım hastalarında nutrisyonel olmayan faktörlerde akut hipoalbuminemi gelişmesinde çok önemlidir. Besinsel faktörlerin yanısıra, kronik inflamatuar hastalıklar, enfeksiyon, nefrotik sendrom, hepatik siroz, kalp yetmezliği de serum albumin düzeyini etkileyen en sık sebeplerdir(58).İnflamasyon, travma veya sepsise bağlı akut faz yanıtında C-reaktif protein gibi pozitif akut faz yanıtı proteinlerinin sentezi

artarken, albumin sentezinden sorumlu Mrna transkripsyonunda azalma meydana gelir. Aynı zamanda yine akut faz yanıtında rol oynayan IL-6 TNF-alfa gibi mediatörlerde benzer rol oynar(36, 37, 27, 35).Bu bağlamda albumin akut faz reaktanı olarak tanımlanmaktadır. Bunun yanında albümin değerleri mortalite riskini belirlemek içinde kullanılan bir parametredir(33, 68) . EPESE çalışmasında 71 yaş ve üzerindeki hastalarda serum albümin seviyesinin 4.3'den 3.4' düşmesinin kardiyak hastalık, kanser ve mortalite riskini arttırdığı bildirilmiştir(66). Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA), çalışmasında da azalmış albümin seviyelerinin cardiyovasküler riski arttırdığı belirtilmiştir(59). Bizim yaptığımız çalışmada EPESE ve LAST çalışmalarla uyumu şekilde hastalarımızın yatış günü bakılan albümin değeri 2.9 mg/dl nın altında değerlerde olduğu zaman mortalite değerinin anlamlı derecede arttığı görümüştür.

Yoğun bakım hastalarında serum albümin konsantrasyonun önemli bir belirleyicisi, albümin sentezi ve yıkılımının oranı, kristalloid ve kolloid sıvılarla dilüsyon ve intravasküler alandan intertisyel boşluğa albüminin kaçağıdır(69). Albüminin yarı ömrü yaklaşık olarak 20 gün olduğu için hepatik sentez hızında bir azalma albümin seviyesini kritik hastalığın ilk birkaç gününde önemli derecede etkilemez(67, 39). Ayrıca hipoalbuminemik kritik hastada hepatik sentez hızı arttırılır ve katabolizması azaltılır.(25) Önceki çalışmalar majör cerrahi sonrası kullanılan intravenöz sıvıların hipoalbuminemiye sebep olabileceğini göstermiştir.Albuminin kapiller kaçağı intertisyal alana doğru %300 artan oranda sistemik vaskuler bir yanıt olarak görülebilmektedir(64, 65).. Albümin sentezindeki azalma yada artmış katabolizmadan ziyade vasküler geçirgenlikteki değişkenlik ve sıvı resesutasyonun etkileri hastalarda albuminin konsantrasyonunda akut değişikliklere neden olabilir(39). Kapiller hiperpermabilitenin derecesi muhtemelen sistemik inflamatuar yanıtın derecesi ile ilişkili olduğu için, intertisyel alana albüminin kaçağının sonucu olarak akut hipoalbuminemi yüksek mortaliteye sahip hastalarda en büyük olabilir.

Ancak kritik hastalarda albüminin kullanımı tartışılmaktadır. Çok merkezli olarak gerçekleştirilen SOAP çalışması ve Cochrane metaanalizinde mortaliteyi arttırdığı bildirilmesine rağmen daha sonra gerçekleştirilen SAFE çalışmasında mortalite üzerine olumsuz bir etkisi gösterilmemiştir (51, 52, 57). Sağlıklı kişilerde albüminin KOB'un % 75-% 80'inden sorumlu olduğu gösterilmesine rağmen kritik hastada bu oran değişkenlik gösterir (54). Kritik hastada kapiller geçirgenliğin artması, lenfatik drenajın bozulması, albümin sentezi ve yıkımının artması nedeni ile hipoalbüminemi sıktır. Hipoalbüminemi sıklığı erişkin kritik hastalarda %30-40 olarak gösterilmiştir (55, 56). Tonnesen M, arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kritik hastalarda albümin 2.5 gr/dl'nin altına düştüğünde ve kolloid onkotik

basıncın 15 mm/Hg nın altna düştüğünde mortalitenin arttığı gösterilmiştir (56). Bizim çalışmamızla Tonnesen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma karşılaştırdığımızda albümin değeri 2.9 mg/dl nin altına düştüğünde mortalitenin attığı görülmüştür ancak bizim çalışmamızda kolloid onkotik basınç ölçümü yapılmadı.

Albümin kullanımı ile ilgili olarak farklı görüşler olmasına rağmen pratikte hastada şok tablosu varsa % 4-5'lik izoonkotik albümin diğer durumlarda hiperonkotik albümin (% 20-25'lik human albümin) kullanımı tercih edilmektedir. Ülkemizde % 20-25'lik konsantrasyonlarda albümin bulunmaktadır. Bu konsantrasyonlardaki preparatlar daha çok sıvı yükünü interstisyel alandan çekmek için kullanılır (53, 58). Akut respiratuar distres sendromunda hastalığın erken döneminde sıvı döngüsünün hızlanması ve kapiller geçirgenliğin artması nedeniyle interstisyel alana sıvı geçişi artar ve kolloid onkotik basınç azalır. ARDS'de erken dönemde bronkoalveolar lavaj sıvı örneklerinde albümin düzeyinin yüksek olduğu ve bunun geç dönemde de devam ettiği tespit edilmiştir (70, 71). Bu nedenle Martin ve arkadaşları hipoproteinemisi olan ARDS'li hastalarda ilk üç günde furosemid ve albümin kullanımının mortaliteyi önemli derecede azalttığını göstermişlerdir (60).Sepsiste kapiller geçirgenliğin artması, asidoz ve enflamatuar sitokin üretiminin artması nedeniyle hipoalbüminemi ve hipovolemi sıktır (43).

Kritik hastalarda akut hipoalbunemi başlangıcı ve mortalite arasında bir ilişki olmasına rağmen albümin içeren solüsyonların rutin kullanımını haklı çıkarmaz. Kritik hastalarda yapılan birkaç prospective, randomise çalışmada albümin desteğinin mortalite ve morbitideteye faydalı bir etkisi gösterilememiştir (61).

APACHE II skorunda, hastanın mortalite olasılığının hesaplanmasını sağlayan bir lojistik regresyon modeli kullanılmaktadır (18). Rooij ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada yoğun bakım ve sonrası mortalitede risk faktörü olarak yüksek APACHE II skorunu göstermişlerdir (62). APACHE II skorları yoğun bakımda izlemde ve servise devirde hasta prognozunu öngörmede değerli parametre olarak kabul edilebilir. A. Mccluskey ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada 24-48 saat arasında alınan serum albumin konsantrasyonunun hastanın yoğun bakıma ilk girişinde ölçülen APACHE II skorundan daha iyi bir prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir (63). Mccluskey ve arkadaşlarını ilk gün ölçülen albümin değerinin yoğun bakımdaki hastaların pronozunu değerlendirmede 2.gün bakılan değere göre daha yetersiz olduğunu belirtmiştir. Ancak biz çalışmamızda 2. Gün albümin değerlendirmesi yapmamıza rağmen ilk gün ölçülen albümin değerleri hastaların mortalitesini belirlemede anlamlı olarak bulundu. Mccluskey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 24-48 saat arasında ölçülen albümin değerleri ölen hastalarda 2mg/dl'nin altında

olarak saptamıştır. Fakat mortal seyreden hastalarda giriş albümin değeri 2.5'in altında bulmuştur. Farklı çalışmalarda belirtildiği gibi 2.5 mg/dl nin altındaki giriş albümin değerleri mortalite açısından zaten istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur[56]. Bizim sonuçlarımız da Mccluskey ve arkadaşlarını yaptığı çalışma ile uyumluydu. Ancak çalışmamızda, hasta prognozunu öngörmede ilk gün alınan albümin değerleri ile prognoz karşılaştırması yapıldı. Olguların yoğun bakıma alındıklarındaki albümin düzeylerinin yoğun bakımda kalış süresini ve mortalite düzeyini önemli derecede etkilediğiniğini bulduk.,

Ayrıca mekanik ventilatör desteği alan hastaların weaning başarısını belirleyen markırlardan biri olduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (72, 73). Yang PH ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada albmin değeri 2.8 ± 0.6 altında olan hastalarda mekanik ventilatör kalış süresini uzattığı bildirilmiştir. Dasgupta A ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise serum konsantrasyonu mekanik ven tilatörde kalış süresi ve mortalite oranını arttırdığını bildirmiştir (74).

Yatışın 12-24 saat arası alınan albümin değerinden 24 - 48 saat arasında alınan serum albumin konsantrasyonunun daha iyi bir prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir (63) (73). Bizim sonuçlarımız da Mccluskey ve arkadaşlarını yaptığı çalışma ile uyumluydu. Ancak çalışmamızda, hasta prognozunu öngörmede ilk gün alınan albümin değerleri ile prognoz karşılaştırması yapıldı. Olguların yoğun bakıma alındıklarındaki albümin düzeylerinin yoğun bakımda kalış süresini ve mortalite düzeyini önemli derecede etkilediğiniğini bulduk.

Albümin değeri 2, 9 mg/dl ve üzerinde olduğunda % 50 sensitivite ve % 70 spesivite kazanmakta olup, yüksek Albümin düzeylerinin hasta taburculuğuna işaret etme ihtimalini anlamlı olarak saptamıştır.

SONUÇLAR

Albümin düzeyinin yoğun bakıma kabul edilen kritik hastalarda anlamlı düzeyde düşük saptandığı ve bu düşük değerlerin hastalığın şiddeti ve mortalite ile korele olduğunu gözledik ve prognoz belirlemede Albümin düzeylerinin önemli bir marker olabileceği düşüncesindeyiz. YBÜ'de hasta gruplarında prognostik tahminde APACHE II, SOFA gibi tüm sistemleri değerlendiren, skorlama sistemlerine eşlik eden, ek bir gösterge olabileceğini düşünüyoruz. Albümin'nin hastalık şiddeti ve prognozu hakkında fikir veren yönlendirici özelliği nedeni ile hastalığın takibinde değerli bir parametre olarak kullanılabilir.

ÖZET

Albumin plazma; onkotik basıncının büyük kısmından sorumlu ve aynı zamanda negatif akut faz reaktanı olan, bir çok ek fonksiyonu bulunan bir plazma proteinidir. Metabolik ve travmatik stress durumlarında, vücutta ortaya çıkan inflamatuvar sitokinler albumin üzerine negatif etki göstermekte ve serum albumin seviyelerinde düşüş meydana getirmektedir. Albumin düzeyleri hem akut faz reaktanı olarak hastanın, metabolik durumunun ve organ fonksiyonlarının (karaciğer gibi) dolaylı bir göstergesi olarak hasta genel durumu hakkında bilgi verici bir parametredir. Çeşitli hastalık gruplarında derece belirteci olarak yer bulmuştur. Ayrıca bir çok ilaç ve hormon albumine bağlı olarak taşınmaktadır. Dolayısıyla normal düzeyleri, sistemlerin sağkalımı açısından önemlidir. Bu açıdan benzer şekilde kabaca, yoğun bakım hastalarında da gidişatı etkileyebilecek, veya öngörebilecek basit bir belirteç olarak kullanılabilirliğinin sorgulanması yerinde olabilecektir. Planlanan çalışmada dahili yoğun bakımda yatarak tedavi almış olan hastaların, serum albumin düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Merkezi Hastanesi İç Hastalıkları ABD Yoğun Bakım BD Kliniği'nde 01.01.2012 ila 31.12.2012 tarihleri arasında herhangi bir tanı ile yatarak tedavi görmüş olan, 18-70 yaş arası, kadın ve erkek hasta verileri geriye dönük olarak taranmıştır. Hastaların; yaş, cinsiyet, yatış tanısı, yatış süresi ve sonlanım durumları belirlenmiş, yatış günü çalışılmış olan Albümin(mg/dl) değerleri ortak bir veri tabanında toplanmıştır. Hasta yatış süresi "28 günlük" izlem ve mortalite olarak kabul edilmiştir.

Kabul ve çalışma dışı kriterleri sonrası; ortalama yaş 64, 9±16, 5 (erkek 64, 5±16, 2 ve kadın 65, 1±16, 2) olan toplam 166 (103 erkek, %62) hastanın verileri çalışmaya alınmıştır.

Yapılan analizde yaş, yatış günü, sonlanım ve Albümin düzeyleri cinsiyet açısından istatistiksel bir fark göstermemiştir. Hasta mortalitesi açısından uygulanan Student-T testi ve korrelasyon analizi; hasta yaşı, cinsiyeti veya yatış süresi istatistiksel bir ilişki göstermezken, yüksek Albümin düzeyleri ile hasta taburculuğu istatistiksel olarak anlamlı birliktelik ortaya koymaktadır (p<0, 01 t=2, 6 ve p<0, 05 r=0, 2). Regresyon analizi de aynı etkiyi yakalarken (p<0, 01 t=2, 6); Kaplan-Meier analizi, yüksek Albümin düzeyleri ile hasta taburculuğu arasında, istatistiksel anlam kazanamamış olsa da, makul bir ilişkiye işaret etmektedir (Log Rank x^2=3, 3 ve p=0, 07). Bunun yanında ROC analizi, Albümin değeri 2, 9 mg/dl ve üzerinde olduğunda %50 sensitivite ve %70 spesivite kazanmakta olup, yüksek Albümin düzeylerinin hasta taburculuğuna işaret etme ihtimalini anlamlı olarak saptamıştır (p=0, 005, AUC=0, 628).

Çalışmamızda hastaların giriş albümin seviyelerinin, yoğun bakımda kalış süresi ve mortalite oranını işaret eden anlamlı bir parametre olarak bulduk.

Anahtar kelimeler: Albumin düzeyi, mortalite, yoğun bakım

RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVEL OF SERUM ALBUMIN AND MORTALITY OF PATIENTS HOSPITALIZED IN INTERNAL INTENSIVE CARE CLINIC OF TRAKYA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL

SUMMARY

Albumin, which is responsible for the majority of plasma oncotic pressure, also has acute phase reactant and many additional functions. It is a plasma protein. Under the condition of traumatic and metabolic stress, inflammatory cytokines appearing on the body show a negative effect upon albumin and cause a decrease in the level of serum albumin. Albumin levels, as well as showing acute phase reactant of a patient's metabolic condition and indirectly being an indicator of organ functions (like the liver), are also a parameter that lets us work out a patient's general condition. In various types of illness groups, it acts as a degree indicator. Moreover, many medicines and hormones are dependant on being transported by albumin. Therefore, regular levels of albumin are important on the survival of body systems. In this respect, for patients in intensive care units, it might be better to work with albumin due to its availability and because of its ability of being a simple indicator. On this planned study, the goal is to search for the relationship between mortality and serum albumin levels of patients in the intensive care unit.

Data from the 18-70 age range, male and female, treated from 01.01.2012 to 31.12.2012, with any diagnosis, in the Intensive Care Unit of Trakya University Medical Faculty Hospital, Education And Research Centre and the Internal Medicine Department was used. In this study, it is accepted that patient stay time is '28 days' observation and mortality.

After acceptance and working criteria a total of 166 patients, whose average age was 64, 9±16, 5 (male 64, 5±16, 2 and female 65, 1±16, 2), was included in the study.

With regard to patient mortality, neither Student-T test nor Correlation Analysis, states any relation according to patient age, gender or stay-time. However, the relationship between high albumin rates and patient discharge, gave meaningful statistical data ($p<0$, 01 $t=2.6$ and $p<0.05$ $r=0.2$). Regression analysis shows the same point ($p<0.01$ $t=2.6$); while Kaplan-Meier analysis catches no statistical data between albumin rates and patient discharge. The only thing it does point out is a reasonable relationship between them (Log Rank $x2=3.3$ and $p=0.07$).

In addition to this, ROC analysis states the probability of patient discharge with the proof of high albumin rates, which is equal or higher than 2.9 mg/dl, gains 50% sensitivity and 70% specificity ($p=0.005$, $AUC=0.628$).

In our study we found that the enterance albumine levels of patients are a significant parameter for critical care unit stay time and mortality rate.

Key words: Albumine levels, mortality, critical care unit

KAYNAKLAR

1. Çınar E. Trakya Üniversitesi Hastanesi ve Edirne Devlet Hastanesi Yoğun Bakım Birimlerinde Çalışan Hemşirelerin, Hemşirelik Bakımı Hizmetlerinin Değerlendirilmesi (Tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2007.

2. Albert R K, Slutsky A, Ranieri M. Clinical Critical Care Medicine, Akpir K, Tuğrul S. (Çeviri). Klinik Yoğun Bakım, İstanbul Tıp Kitapevi 2009.

3. Uysal N, Gündoğdu N, Ekinci E, Mutlu G et al. Üçüncü basamak merkezde dahili yoğun bakım hastalarının prognozu. Yoğun Bakım Dergisi 2010;1(1):1-5.

4. Yanaral Uludağ T. Yoğun Bakım Hastalarında Prokalsitonin ve C-reaktif protein'in Prognostik Anlamının Apache II ve Sofa Skorlarıyla Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi (Tez). İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.

5. Uçgun İ, Metintaş M, Moral H, Alataş F, Bektaş Y, Yıldırım H, Erginel S, Bal C. Patolojisi Olmayan Solunum Yoğun Bakım Hastalarında Mortalite Hızı ve Yüksek Riskli Hastanın Belirlenmesi. Official journal of the Turkish Thoracic Society 2003;4(2):151-60.

6. Kesecioğlu J.2000 Focus on: The history of anesthesia from intensive care to treatment of the critically ill. Curr Anest and Crit Care 2000;11(3):150-8.

7. İnal V, Halhallı S, Yekdeş C, Ortaburun Y, Merev E . ProcalcItonIn düzeyİ İle erken antİbİyotİk kullanımının yatış süresİ üzerİne etkİsİ 9. ulusal dahili ve cerrahi bilimler yoğun bakım kongresi 1. avrasya yoğun bakım toplantısı poster presentations. Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Dergisi 2012;3(3):54-7.

8. Hirani NA, Macfarlane JT, Rodgers FG. Aetiology and outcome of severe community-acquired pneumonia. Thorax 1997;52(1):17-21.

9. Boussat S, El'rini T, Dubiez A,Depiere A,Barak F,Capellier G. Predictive factors of death in primary lung cancer patients on admission to the intensive care unit. Int Care Med. 2000;26(12):1811-6.

10. Ceylan Emel, İtil Oya, Arı Gülsüm, Ellidokuz Hülya, Uçan Eyüp Sabri, Akkoçlu Atila İç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde izlenmiş hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler. Toraks Dergisi 2001;2(1):6-12.

11. Gurkan ÖU, Berk Ö, Kaya A. Evaluation of a respiratory intermediate care unit in Ankara: Two year analysis. Turkish Respiratory Journal 2001;2(2):20-5.

12. Akpir K. yoğun bakım serüveni: dün bugün Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2002;1(1):6-12.

13. Guidelines committee; society of critical care medicine Guidelines for the definition of an intensivist and the practice of critical care medicine. Critical Care Med 1992;20:540-42.

14. Akman H, Reyhan E. Skorlama Sistemleri. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/reanimasyonnot/newpage24.htm

15. Margeret SH. Pulmonary and Critical Care Medicine, University Health Network, Assistant Professor of Medicine; Clinics in Chest Medicine 2003;24(4): 751-62. Prognostication and İntensive Care Unit Outcome:The Envolving role of scoring Systems,Clinics in Chest Medicine.2003;24(4):751-62.

16. Kalaycioğlu N, Kaplan M, Ünsel M. Yoğun Bakımda Prognostik Faktörler ve Skorlama Sistemleri, Turkish Journal of Intensive Care Medicine Yoğun Bakım Dergisi 2006;6(4):147-59.

17. Karabıyık L. Yoğun bakımda skorlama sistemleri. Turkish Journal of Intensive Care Medicine Yoğun Bakım Dergisi 2010; 9(3):129-43.

18. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13(10):818-29.

19. Teres D, Brown RB, Lemeshow S. Predicting mortality of intensive care unit patients: the importance of coma. Crit Care Med 1982;10(2):86-95.

20. Sakarya M. Skorlama sistemleri. Türk Yoğunbakım Derneği Dergisi, 2006;4(2):66-73.

21. Sweet SJ, Glenney CU, Fitzgibbons JP (1981)Synergistic effect of akut renal failure and respiratory failure in the surgical intensive Care Unit Am J Surg 141(4):492-7.

22. Boldt J, Suttner S. Plasma subsitutes. Minerva Anestesiol 2005;7(12):741-58.

23. Mc Clelland DB. Human albumin solutions. BMJ 1990; 300(6716):35-7.

24. Çıtak A. Klinikte İnsan Albümini ve Taze Donmuş Plazma Kullanımı. Güncel , Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği Yayını Bahar 2007;4.

25. Törer B. Prematüre Bebeklerde Hipoalbumineminin Yenidoğan Dönemi Sorunları ve Mortalite Üzerine Etkisi(Tez), Ankara: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi;2010.

26. Phillips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. Lancet. 1989;2(8677):1434-6.

27. Theodore Peters Jr. All about albumin. Biochemistry, Genetics, and Medical Applications. First Edition, San Diego, California Academic Press, 1996.

28. Kaysen GA, Johansen KL, Cheng SC, Jin C, Chertow GM. Trends and outcomes associated with serum albumin concentration among incident dialysis patients in the United States. J Ren Nutr 2008;18(4):323-31.

29. Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. J Clin Epidemiol. 1997;50(6):693-703.

30. Reinhardt GF, Myscofski JW, Wilkens DB, Dobrin PB, Mangan JE Jr, Stannard RT. Incidence and mortality of hypoalbuminemic patients in hospitalized veterans. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1980;4(4):357-9.

31. Sullivan DH, Roberson PK, Bopp MM. Hypoalbuminemia 3 months after hospital discharge: significance for long-term survival. J Am Geriatr Soc. 2005;53(7):1222-6.

32. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. Ann Surg. 2003 ;237(3):319-34.

33. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, Sirio CA, Murphy DJ, Lotring T, Damiano A, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest.1991;100(6):1619-36.

34. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. Crit Care Med. 2006;34(5):1297-310.

35. Vincent JL. Relevance of albumin in modern critical care medicine. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2009 Jun;23(2):183-91. .

36. Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. Hepatology. 1990;12(5):1179-86

37. Brenner DA, Buck M, Feitelberg SP, Chojkier M. Tumor necrosis factor-alpha inhibits albumin gene expression in a murine model of cachexia. J Clin Invest.1990;85(1):248-55.

38. Margarson MP, Soni N. Serum albumin: touchstone or totem? Anaesthesia. 1998;53(8):789-803.

39. Carl A. Burtis and Edward R. Ashwood. Tietz, Textbook of Clinical Chemistry 3rd edition, Philadelphia, Pa, WB Saunders Co, 1999.

40. Ellman H. Capillary permeability in septic patients. Crit Care Med.1984;12(8):629-33.

41. Elias RM, Johnston MG, Hayashi A, Nelson W. Decreased lymphatic pumping after intravenous endotoxin administration in sheep. Am J Physiol.1987;253(6 Pt 2):H1349-57.

42. Johnston MG, Elias RM, Hayashi A, Nelson W. Role of the lymphatic circulatory system in shock. J Burn Care Rehabil. 1987;8(6):469-74.

43. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. Br J Anaesth. 2000;85(4):599-610.

44. Zoellner H, Höfler M, Beckmann R, Hufnagl P, Vanyek E, Bielek E, Wojta J, Fabry A, Lockie S, Binder BR. Serum albumin is a specific inhibitor of apoptosis in human endothelial cells. J Cell Sci. 1996; 109(Pt 10):2571-80.

45. Whlcher J, Spence C. When is serum albumin worth measuring'? Anncils q/ Clinical Biocheniistrj. 1987; 24(Pt 6) 572-80.

46. Emerson TE. Unique features of albumin: a brief review. Critical Care Medicine 1989; 17(7): 690-94.

47. Fleck A, Hawker F, Wallace PI. Raınes G, Trotter J, Ledıngham I McA, Calman KC. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. Lancet 1985; 1(8432): 781-84.

48. Rothschıld MA, Oratz M, Schreıber SS. Serum albumin. Hepcrtology 1988; 8 385401. (50)(5)**(29)-** Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. J Clin Epidemiol.1997;50(6):693–703.

49. Pollock CA, Ibels LS, Zhu FY, Warnant M, Caterson RJ, Waugh DA, Mahony JF .Protein intake in renal Disease. J Am J Am Soc Nephrol 1997;8(5):777-783

50. Alderman MH. Blood pressuremanagement: Individualizedtreatmentbased on absolute risk and the potential for benefit. AnnInternMed 1993; 119(4): 329-335.

51. Schalk B. W. M, Visser M, Bremmer M. A, Penninx B. W. J. H, Bouter L. M., and Deeg D. J. H. Change of Serum Albumin and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality Longitudinal Aging Study. Amsterdam American Journal of Epidemiology .2006;164 (10):969-77

52. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. Crit Care Med 2005; 33(8): 1681-1687.

53. Ballmer PE, Ochsenbein AF, Schütz-Hofmann S. Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease. Metabolism. 1994 Jun;43(6):697-705.

54. de Rooij SE, Govers A, Korevaar JC, Abu-Hanna A, Levi M, de Jonge E. Short-term and long-term mortality in very elderly patients admitted to an intensive care unit. Intensive Care Med. 2006;32(7):1039–44.

55. McCluskey A, Thomas AN, Bowles BJ, Kishen R. The prognostic value of serial measurements of serum albumin concentration in patients admitted to an intensive care unit. Anaesthesia. 1996 Aug;51(8):724-27. PubMed PMID: 8795312.

56. Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM, Calman KC. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. Lancet. 1985;1(8432):781-84.

57. Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. SAFE Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Australian Red Cross Blood Service; George Institute for International Health N Engl J Med 2007;357(9):874-84.

58. Cochrane Injuries Group Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. BJM 1998; 317(7153): 235-240.

59. Mendez CM, Mcclain CJ, Marsano LS. Albumin therapy in clinical practice. Nutr Clin Prac 2005; 20(3): 314-320.

60. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. Crit Care Med. 2006;34(5):1297-310

61. Pichard C, Kudsk KA . Nutrition Support to Pharmacologic Nutrition in the Intensive Care Unit. nutritional assessment of intensive care unıt patients . Springer Science &Business Media 21 Ocak 2002 correia MITD(2002). ((((Telci L. Yoğun Bakımda Human Albümin Kullanımı. Yoğun Bakım Derneği Dergisi. 2005;2(Ptl 3):76-78

62. Tone O, Ito U, Tomita H, Masaoka H, Tominaga B. High Colloid oncotic therapy for brain edema with cerebral hemorrhage. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1994; 60: 568-570**.**

63. Tsangaris H,Armaganidis A,Nakos G.. Fluid management in acute respiratory distress syndrome: a step forward. Crit Care Med 2006; 34(4): 1292-1293.

64. Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, Sprung LC Gerlach H Ranieri VM.; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients investigators. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. Crit Care Med 2005; 9(6): R745-R754.

65. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: Relationship to inflammation and nutrition.Semin Dial. 2004; 17(6):432-37

66. Marino PL. Colloid and crystalloid resuscitation. In: Marino PL (ed). The ICU Book (2nd ed) Baltimore: Williams & Wilkins 1998; 228-241.

67. Tonnesen AS, Gabel JC, McLeavey CA. Relation between lowered colloid osmotic pressure, respiratory failure, and death. Crit Care Med 1977; 5(5): 239-240.

68. SAFE study investigators. Comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Eng J Med 2004; 350(22): 2247-2256.

69. McClelland DB. ABC of transfusion. Human albumin solutions. BMJ 1990; 300(6716): 35-37.

70. Corti M, Guralnik JM, Salive ME, Sorkin JD. Serum albumin levels and physical disability as predictors of mortality in older persons. JAMA. 1994;272(13):1036–1042

71. Uhing MR. The albumin controversy. Clin Perinatol. 2004 Sep;31(3):475-88.

72. Yang P-H, Hung J-Y, Yang C-J. Successful weaning predictors in a respiratory care center in Taiwan. Kaohsiung J Med Sci 2008;24(2):85-91.

73. Clochesy JM, Daly BJ, Montenegro HD. Weaning chronically critically ill adults from mechanical ventilatory support: a descriptive study. Am J Crit Care 1995;4(2):93-9.

74. Dasgupta A, Rice R, Mascha E, Litaker D, Stoller JK. Four-year experience with a unit for long-term ventilation (respiratory special care unit) at the Cleveland Clinic Foundation. Chest. 1999 Aug;116 (2) :447-55.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2014/154	
	PROTOKOL ADI	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Yoğun Bakım Kliniğinde Yatan Hastalarda Serum Albumin Düzeyi ile Mortalite Arasındaki İlişki	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Yrd. Doç. Dr. Volkan İNAL	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:17 /14**	**Tarih:17.09.2014**	
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Volkan İNAL'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Devrim AYDİN'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti		İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K		E☐ H☒	E☐ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K		E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	E		E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K		E☐ H☐	E☐ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E		E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E		E☐ H☐	E☐ H☐	
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K		E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E		E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K		E☐ H☐	E☐ H☐	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E		E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K		E☐ H☐	E☐ H☐	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E		E☐ H☐	E☐ H☐	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E		E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E		E☐ H☒	E☒ H☐	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E		E☐ H☐	E☐ H☐	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı