

Kritik hastada human albümin kullanımı: Üç vaka takdimi

Başak Akyıldız¹, Agop Çitak², Demet Soysal³, Metin Karaböcüoğlu⁴, Nedret Uzel⁴

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Uzmanı, ⁴Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Akyıldız B, Çitak A, Soysal D, Karaböcüoğlu M, Uzel N. (Department of Pediatrics, İstanbul University İstanbul Medical Faculty, İstanbul, Turkey). The use of human albumin in critical patients: three case reports. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 43-47.

Effective volume therapy is a mainstay of managing critically ill patients. Crystalloid and colloid solutions for volume replacement are used in the intensive care unit for this purpose. Recently, it has been reported that colloids are clearly more effective than crystalloids in attaining resuscitation endpoints as judged by need for administration of far smaller volumes. Albumin offers several advantages compared with other colloids such as hydroxyethyl starch and dextran, by decreasing risk of coagulopathy and tissue deposition and, anaphylactoid reactions. In this review, we aimed to discuss the use of human albumin solution in three patients with distinct indications.

Key words: albumin, colloid oncotic pressure, critical patient.

ÖZET: Kritik hastalarda yeterli sıvı tedavisi esastır. Bu amaçla yoğun bakımda kristalloid ve kolloid solüsyonlar kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kolloid solüsyonların daha az hacimle sıvı resüstasyonunda yeterli oldukları bildirilmiştir. Hidroksietilstarch, dextran ile karşılaştırıldıklarında albüminin dokuda depolanmaması, daha az koagülopati ve anafilaktik reaksiyona neden olması gibi birkaç avantajı vardır. Bu yazıda üç farklı hastada üç farklı amaçla albümin kullanımı tartışılmıştır.

Anahtar kelime: albümin, kolloid onkotik basınç, kritik hasta.

Albüminin 66.500 dalton ağırlığında, 585 aminoasitten oluşan yüksek solubiliteye sahip negatif yüklü bir proteindir. Sağlıklı insanda karaciğerde ortalama 9-12 gr albümin üretilir. Bunun %42'si intravasküler alanda geri kalanı ekstravasküler alanda yer alır¹. Albüminin ana fonksiyonu sıvıyı intravasküler alanda tutan kolloid onkotik basıncı (KOB) düzenlenmektedir². Albüminin normal plazma konsantrasyonu 3.5-5 gr/dl arasında olup, konsantrasyonu 2.5 gr/dl'nin altına düştüğü zaman plazma onkotik basıncında azalma meydana gelir³.

Yeterli sıvı tedavisi kritik hastada prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Sıvı tedavisinde kristalloid ya da kolloid kullanımı hakkında farklı görüşler vardır⁴. Bununla birlikte kapiller kaçışa bağlı kolloid onkotik basıncın

azaldığı durumlarda, kolloidler intravasküler alanda daha uzun süre kalmaları ve intersisyel alandan sıvı çekmeleri nedeni ile avantajlıdır⁵. Semisentetik kolloidler daha ucuz ve kolay elde edilebilir olmalarına rağmen anafilaksi, kanama, böbrek yetmezliği gibi yan etkilerinin daha fazla olması ve özellikle çocuk yaş grubunda kullanımı ile ilgili yeterli veri olmaması kolloid olarak albümin kullanımını ön plana çıkarmıştır^{5,6}.

Kritik hastalarda albüminin kullanımı tartışılmaktadır. Cochrane metaanalizinde albümin kullanımının mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir⁷. Bu çalışma sonrasında albümin kullanımı belirgin ölçüde azalmıştır. Daha sonra yapılan SAFE çalışmasında mortaliteyi arttırmadığı gösterilmiş olup tekrar yaygınlaşmıştır⁸. Biz de diğer kolloidlere göre avantajlarının fazla olması nedeni ile üç vakada albümin kullanımını gözden geçirdik.

Vakaların Takdimi

Vaka 1

Üç aylık erkek hasta ağır metabolik asidoz ve bilinç değişikliği nedeniyle getirildi. Kalıtsal metabolik hastalık ve sepsis ön tanısı ile yatırıldı. Entübe edildi ve mekanik ventilatöre bağlandı. Sıvı eksikliği ve asidoza yönelik intravenöz sıvı tedavisi düzenlendi. Bazal metabolik tetkikleri alındı ve beslenme ve metabolizma anabilimdalı ile hasta konsülte edildi. Ön tanı olarak organik asidemi düşüldü. Sepsise yönelik tüm kültürleri alındıktan sonra ampisilin-sulbaktam ve sefotaksim başlandı. Yatışının birinci gününde ani hipoksemi ve akciğer grafisinde bilateral diffüz infiltrasyon görüldü ve hasta akut respiratuar distres (ARDS) olarak değerlendirildi. Kardiyak indeksi normaldi. Yüksek PEEP (10 cm H₂O) ve düşük tidal hacimle ventile edilen hastanın hipoksemisi kısmen düzeldi. Eş zamanlı yapılan ekokardiyografik inceleme normal olarak değerlendirildi. İkinci gün hastanın oligoanürisi gelişti ve sıvı kısıtlaması yapıldı, 1 mg/kg furosemid intravenöz uygulandı. Santral venöz basınç (CVP) izlemi için santral venöz kateteri takıldı ve 8 mmHg olarak ölçüldü. Tekrarlayan furosemid dozları ile saatte 1 ml/kg'dan az idrar çıkışı olan hastada anazarka tarzında ödem gelişti. Bunun üzerine hemodiyalizasyon tedavisi yapılması planlandı. Biyokimya değerlerinde albümin düzeyi 2.6 gr/dl ve KOB 11 mmHg olan hastaya %20'lik human albümin 1 gr/kg ve furosemid saatte 0.1 mg/kg dozunda başlandı. İzleminde furosemid dozu saatte 0.4 mg/kg'a kadar çıkıldı. Günlük KOB ve albümin düzeyi izlemi ile bu tedaviye üç gün devam edildi Hastanın yatışının dördüncü gününde idrar çıkışı arttı (3 ml/ kg/saat) ve ödemleri geriledi, hipoksemisi tamamen düzeldi. Metabolik tarama incelemeleri sonucu organik asidemi tanısı konulan hasta yatışının altıncı gününde ekstübe edildi. Ekstübasyonu tolere etmediği için hasta tekrar entübe edildi. Akciğer grafisinde kardiyomegalisi görülen hastaya ekokardiyografik inceleme yapıldı. Dilate kardiyomiopati saptandı. Dobutamin, furosemid ve kaptopril tedavisi başlandı. Dördüncü gününde hasta tekrar ekstübe edildi. İzleminde herhengi bir komplikasyon gelişmedi. Tedavisinin düzenlenmesi için beslenme ve metabolizme servisine devredildi.

Vaka 2

Üç yaşında kız hastanın yenidoğan döneminde ekstrahepatik biliyer atrezi tanısı konularak iki aylık iken ameliyat edildiği, izleminde iki

yaşında iken tekrar karaciğer yetmezliği geliştiği ve bunun üzerine karaciğer nakli yapılması planlandığı öğrenildi. Hasta ameliyat sonrası izlem için yoğun bakım servisine alındı. Yatışının ikinci gününde oligüri ve karında asit saptanan hastanın KOB 10 mmHg, serum albümin düzeyi 2.3 gr/dl olması üzerine 1 gr/kg %20'lik human albümin verildi. Hastanın idrar çıkışı arttı ve asiti geriledi. İzleminde üçüncü gün kısıtlı sıvı ve spironolakton tedavisi başlandı. Günlük karın çevresi, ve KOB izlemi yapılan hastaya hipoalbüminemi (<2.5 gr/dl) nedeniyle (KOB karın <15 mmHg) üç gün tekrarlayan albümin infüzyonları uygulandı. Karın çevresi ve ultrasonografisi izlemlerinde asit miktarında azalma tespit edildi. Ameliyat sonrası ikinci gününde enteral beslenme başlanan hastanın intravenöz sıvısı dördüncü günde kesildi. Beşinci gün hasta gastroenteroloji servisine devredildi.

Vaka 3

On aylık erkek hasta iki gündür ateş, halsizlik ve bir gün sonrada tüm vücudunda son bir saat içinde hızla yayılan döküntüleri ve bilinç değişikliği nedeniyle meningokosemi ön tanısıyla yatırıldı. Glasgow koma skoru 5 ve periferik dolaşım yetersizliği olan hasta entübe edildi. Sıvı resüsitasyonuna başlandı ve seftriakson yapıldı. Santral venöz kateteri takıldı ve (CVP 10 mmHg'a çıkana kadar serum fizyolojik tekrarlandı (40 ml/kg), yeterli idrar çıkışı sağlandı. Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %49 olan hastaya dobutamin başlandı. İzleminde CVP 11 mmHg olmasına karşın hipotansiyon geliştiği için dobutamine ek olarak, dopamin ve cevap alınmadığı için sonrasında adrenalin başlandı. Anemisi ve PT-aPTT uzun olduğu için eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma verildi. Hipokalsemi olan hastaya kalsiyum infüzyonu başlandı. Tedavinin ikinci saatinde idrar çıkışı gerileyen hastaya hipoalbüminemi (albümin 2.4 gr/dl) ve KOB (13 mmHg) düşük olduğu için %5'lik (bir kısım %20'lik albümin ve üç kısım serum fizyolojik) konsantrasyonda human albümin 20 ml/kg yapıldı. Albümin sonrasında tansiyon değerleri düzelen hastanın adrenalin infüzyonu üçüncü günde ve dobutamin infüzyonu beşinci gününde kesildi. İkinci gün enteral beslenmeye başladı ve sekizinci günde intravenöz sıvısı kesildi. Dokuzuncu gün ekstübe edildi. İleri izlem ve tedavi için enfeksiyon hastalıkları servisine devredildi.

Tartışma

Plazma kolloid onkotik basıncı sıvıyı damar içinde tutan en önemli güçlerden biri olup, temel bileşenini kapiller membran porlarından geçmeyen plazma proteinleri oluşturmaktadır⁹. Kolloid onkotik basıncın normal değeri erişkinler için 25 ± 2 mmHg'dır ve çocuklarda bu değere postnatal birinci aydan sonra ulaşıldığı gösterilmiştir¹⁰. Sağlıklı kişilerde albuminin KOB'un %75-80'inden sorumlu olduğu gösterilmesine rağmen kritik hastada bu oran değişkenlik gösterir¹¹. Kritik hastada kapiller geçirgenliğin artması, lenfatik drenajın bozulması, albumin sentezi ve yıkımının artması nedeni ile hipoalbuminemi siktir. Hipoalbuminemi sıklığı erişkin kritik hastalarda %30-40 çocuklarda ise %57 olarak gösterilmiştir^{12,13}. Bir çalışmada kritik hastalarda albumin 2.5 gr/dl'nin ve KOB 15 mmHg'nin altına düştüğünde mortalitenin arttığı gösterilmiştir¹³. Sunduğumuz üç vakada olduğu gibi biz de uygulamalarımızda kolloid onkotik basınç değerinin 15 mmHg altında olduğundan albumin verdik.

Albumin en pahalı kolloittir. Birçok hastanenin toplam ilaç giderlerinin %30'unu oluşturduğu gösterilmiştir¹¹. Ülkemizde 118 hastada albumin kullanımını değerlendiren bir çalışmada %67.8 oranında uygun endikasyonlarla kullanılmadığı bildirilmiştir¹⁴. Diğer kolloid solüsyonları ve kristalloidler ile karşılaştırıldığında hidroksietil-starch (HES) solüsyonundan iki kat, kristalloid solüsyonundan 30 kat daha pahalıdır¹². Solüsyonların elde edilme ve saflaştırma sürecinin yüksek maliyet gerektirmesi, ayrıca enfeksiyon bulaşı anafilaktik şok, kardiyak arrest ve solunum yetmezliği gibi yan etkilerinin olması fiyat yarar ilişkisinin doğru değerlendirilerek hastalara albumin verilmesi gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır¹⁴. Vincent ve arkadaşları¹⁵ albumin kullanımı sonrası meydana gelen ölümcül ve ölümcül olmayan komplikasyon oranlarının her 10^6 doz için 5.28 olduğunu bildirmişlerdir¹⁵. Günümüzde albumin kullanımının kabul gören endikasyonları şok, yanıklar, akut respiratuvar distres sendromu, nefrotik sendrom, plazmaferez ve karaciğer sirozudur⁷.

Kritik hastada kolloidler kristalloidlere göre daha fazla hacim genişletmeleri nedeni ile avantajlıdır. Dubniks ve arkadaşları¹⁶ %5 albumin, %4 jelatin, %6 HES ve %0.9 NaCl'ün hacim genişletebilme kapasitelerini değerlendirmişler ve bunun sonucunda

albuminin HES, jelatin ve %0.9 NaCl'ye göre daha avantajlı olduğunu bildirmişlerdir¹⁶. Yine çok merkezli olarak gerçekleştirilen SOAP çalışması ve Cochrane metaanalizinde mortaliteyi arttırdığı bildirilmesine rağmen daha sonra gerçekleştirilen SAFE çalışmasında mortalite üzerine olumsuz bir etkisi gösterilmemiştir^{7,8,17}. Albumin kullanımı ile ilgili olarak farklı görüşler olmasına rağmen pratikte hastada şok tablosu varsa %4-5'lik izoonkotik albumin diğer durumlarda hiperonkotik albumin (%20-25'lik human albumin) kullanımı tercih edilmektedir^{1,5}. Ülkemizde %20-25'lik konsantrasyonlarda albumin bulunmaktadır. Bu konsantrasyonlardaki preparatlar daha çok sıvı yükünü interstisyel alandan çekmek için kullanılır^{5,18}.

Akut respiratuvar 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 albumin düzeyinin yüksek olduğu ve bunun geç dönemde de devam ettiği tespit edilmiştir^{18,19}. Bu nedenle Martin ve arkadaşları²⁰ hipoproteinemisi olan ARDS'li hastalarda ilk üç günde furosemid ve albumin kullanımının mortaliteyi önemli derecede azalttığını göstermişlerdir. Yine birinci hastamızda olduğu gibi kapiller geçirgenliğin artmasına ek olarak, yüksek PEEP değerleri ile ventile edilen hastalarda kalp debisinin azalmasına bağlı olarak hipotansiyon olur, glomeruler fitrasyon değeri düşer, ödem ve oligüri gelişmesi kolaylaşır. Hipoproteinemi varlığında albumin verilmesi hipotansiyonu engelleyebilir.

Albuminin bir başka kullanım endikasyonu ise fulminan hepatitdir²⁰. Albumin sentezinin bozulması ve kolloid onkotik basıncın azalması sonucu hastalarda asit gelişir. Bu durumda albumin ve diüretik kullanımının asitin tekrarlama riskini azalttığı bildirilmiştir^{21,22}. Ayrıca albumin fulminan hepatitte dolaşımda bulunan toksin nötralizasyonuna yardımcı olur²². Yine spontan bakteriyel peritonitli hastalarda antibiyoterapiye ek olarak albumin verilmesinin hepatorenal sendrom riskini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Albumin solüsyonu asitli hastalarda kolloid onkotik basıncı düzenleyerek parasentez ile daha fazla volüm boşaltılabilesine imkan vermesi, işlem sırası ve sonrasında hipotansiyonun önlenmesi açısından da önemlidir²².

Karaciğer nakli yapılan hastalarda cerrahi girişim, stres, nütrisyon dengesinin bozulması ve azalmış senteze bağlı olarak hipoalbuminemi gelişme riski yüksektir. Bu nedenle ikinci olgumuzda olduğu gibi intravasküler sıvı hacminin azaldığı durumlarda serum fizyolojik verilmesi yerine albumin uygulanması daha az volümle kolloid onkotik basıncını artırır ve asit gelişimini önler²³.

Sepsiste kapiller geçirgenliğin artması, asidoz ve enflamatuar sitokin üretiminin artması nedeniyle hipoalbuminemi ve hipovolemi sıkıdır²⁴. Hipovolemi nedeni ile damar yatağının doldurmaya yönelik çok miktarda kristalloid verilmesi gerekebilir⁵. Kristalloidlerin yaklaşık %75'inin interstisyel alana geçmesine ek olarak hiperkloremik metabolik asidoz görülebilir^{9,5,24}. Bu nedenle şokta kolloidal onkotik basıncın azalması ve fazla miktarlarda sıvı resüstasyonuna gerek olduğu durumlarda intravasküler alanı doldurmaya yönelik kolloidal sıvı kullanımı önerilmektedir⁵. Semisentetik olan dekstran, HES gibi kolloidal sıvılar ucuz olmalarına rağmen koagülasyon sistemine olumsuz etkileri ve böbrek yetmezliği yapması nedeni ile özellikle çocukluk yaş grubunda önerilmemektedir⁶. Yüzde 4-5'lik human albumin kolloidal onkotik basıncı yaklaşık 20 mmHg olup intravasküler alanda yaklaşık 3-4 saat kalabilmektedir^{5,25}. Meningokosemi gibi sepsisin erken döneminde kristalloid resüstasyonuna rağmen hipotansiyonun devam ettiği olgularda human albumin uygulaması intravasküler alanı 4-5 kat daha fazla genişletmekte ve kapiller kaçıışı engellemektedir²⁶. Vakamızda iki kez %0.9 NaCl 20 ml/kg verilmesine rağmen hipotansiyonun devam etmesi nedeniyle kolloid olarak albumin kullandık ve bu tedavi ile CVP değerlerinin daha uzun süre yüksek kaldığını gördük.

Sonuç olarak çocuk hastalarda sıvı tedavisinde albumin pahalı olmasına rağmen güvenilir bir kolloiddir. Uygun endikasyonlarla kullanıldığında hasta prognozuna olumlu etkisi vardır.

KAYNAKLAR

1. Soni N, Margaron M. Albumin. Where are we now? *Current Anaesthesia & Crit Care* 2004; 15: 61-68.
2. Uhing MR. Albumin controversy. *Clin Perinatol* 2004; 31: 475-488.
3. Grootendorst AF, van Wilgenburg MG, de Laat PH, van der Hoven B. Albumin abuse in intensive care medicine. *Intensive Care Med* 1998; 14: 554-557.
4. Boldt J, Suttner S. Plasma substitutes. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71: 741-758.
5. Marino PL. Colloid and crystalloid resuscitation. In: Marino PL (ed). *The ICU Book* (2nd ed) Baltimore: Williams & Wilkins 1998; 228-241.
6. Groeneveld AB. Albumin and artificial colloids in fluid management: where does the clinical evidence of their utility stand? *Crit Care* 2000; 4: 16-20.
7. Cochrane Injuries Group Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 235-240.
8. SAFE study investigators. Comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-2256.
9. Fishel RS, Are C, Barbul A. Vessel injury and capillary leak. *Crit Care Med* 2003; 31: 502-511.
10. Susmane JB, de Soto M, Torbati D. Plasma colloid osmotic pressure healthy in infants. *Crit Care* 2001; 5: 261-264.
11. Mendez CM, McClain CJ, Marsano LS. Albumin therapy in clinical practice. *Nutr Clin Prac* 2005; 20: 314-320.
12. McClelland DB. ABC of transfusion. Human albumin solutions. *BMJ* 1990; 300: 35-37.
13. Tonnesen AS, Gabel JC, McLeavey CA. Relation between lowered colloid osmotic pressure, respiratory failure, and death. *Crit Care Med* 1977; 5: 239-240.
14. Yılmaz M, Fidan E, Sönmez M ve ark. Hastanemizde human albumin infüzyon endikasyonlarının değerlendirilmesi. *Int J Hematol Oncol* 2006; 16: 18-22.
15. Vincent JL, Wilkes MM, Navickis RJ. Safety of human albumin-serious adverse events reported worldwide in 1998-2000. *Br J Anaesth* 2003; 91: 625-630.
16. Dubniks M, Persson J, Grande PO. Plasma volume expansion of 5% albumin, 4% gelatin, 6% HES 130/0.4, and normal saline under increased microvascular permeability in the rat. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 293-299.
17. Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, et al; 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: R745-754.
18. 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.
19. Martin GS. Fluid management in acute respiratory distress syndrome: a step forward. *Crit Care Med* 2006; 34: 1292-1293.
20. 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: 1681-1687.
21. Maor Y. The use of albumin in patients with decompensated cirrhosis: the case in favor. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 115-118.
22. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-409.

23. Schleien CL, Cantwell GP, Tzakis AG. Liver transplantation. In: Rogers MC, Nichols DG (eds). Text Book of Pediatric Intensive Care (3rd ed). Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 1193-1214.
24. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. Br J Anaesth 2000; 85: 599-610.
25. Griffel MI, Kaufman BS. Pharmacology of colloids and crystalloids. Crit Care Clin 1992; 8: 235-253.
26. Nadel S. Albumin and meningococcal disease. Hosp Med 2000; 61: 364.