

# HİPOALBÜMİNEMİNİN KLİNİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mois BAHAR

Albümin yüksek solübilite gösteren ve 585 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Plazma konsantrasyonu 40 g/L'dir, molekül ağırlığı 66,248 olup IgG'nin ise 150,000'dir. Yüksek negatif bir yüke sahiptir: -17. Günlük üretimi 9-14 g/gün olup tamamı karaciğerdedir, depolanması ve rezervi yoktur. Albümin üretimi karaciğer dışındaki ekstrasvasküler kompartımana ait kolloid osmotik basınç ve osmolalite değişiklikleriyle gerçekleşir. Sentezi insülin/T4 veya kortizol ile artar. Katabolizma günde 9-12 g olup damar endoteline yakın hücrelerin pinositozu iledir. Yarılanma ömrü 14-21 gün arasındadır.

Ekstrasvasküler aralıkta da bulunan albüminin miktarı intravasküler kompartımanından % 30 daha fazladır. Total intravasküler albüminin % 4-5'i her bir saatte ekstravaze olur ve bu hareket Transkapiller Kaçış Oranı (Transcapillary Escape Rate) olarak tanımlanır.

1. Kapiller ve interstisyel serbest albümin konsantrasyonuna
2. Kapillerlerin albümine olan permeabilitesine
3. Solvent/solut hareketlerine
4. Kapiller duvar boyunca varolan elektrik yüklerine
5. Lenf dokusundaki protein miktarına (plazmadakinin % 80'idir)

göre bu Transkapiller Kaçış Oranı (TKO) dengelenir.

## Albümin metabolizması

Normal erişkinde günde yaklaşık 14 g albümin, karaciğerde protein (çoğunlukla kas) katabolizması ve intestinal absorpsiyondan gelen aminoasitlerin sentezinden üretilir. Sentez oranı tüm vücut albümin havuzunun (3.5-5 g/kg) % 5'ini ifade eder. Total vücut albüminin % 60'ı interstisyel ve % 40'ı da intravasküler kompartımandadır. Kapiller duvar boyunca kompartımanlar arasındaki albümin hareketi günde ortalama 120 g kadardır.

Albümin, dolaşım sisteminden interstisyum vasıtasıyla lenf sistemine ve duktus torasikus yolu ile yeniden ven dolaşımına geçiş yapar. İntravasküler kompartımanı terkeden albümin moleküllerinin akibeti tamamen açıklanmış bir konu değildir. Albüminin parçalanması doğrudan doğruya intravasküler kompartımanda muhtemelen endotel hücreleri tarafından oluşmaktadır. Albüminin % 10'unu böbrek degradasyona uğratmakta ve % 10'una yakın bir miktarı da gastrointestinal traktus içine kaçarak dağılmaktadır. Albüminin çoğu kas ve cilt dokusunda kaybolmaktadır, dokulara göre dağılımı ise tablo 1'de belirtilmiştir (1).

Tablo 1. Normal insan vücudunda albümin dağılımı.

	Ekstrasvasküler albümin		
	Miktar g/70 kg	EVK %	Sıvıda konsantrasyon g/L
Deri	100	41	10-15
Kas	96	40	10-15
Karaciğer	6	3	-
Barsak	18	7	25-30
Derialtı vs.	22	9	16
İntravasküler albümin			
Plazma	118	49	42

EVK: Ekstrasvasküler kompartıman völümü.

## Albümin dağılımı ve hipoalbüminemi mekanizması

Normal koşullarda albümin interstisyel aralıkta serbest bir dağılım göstermez. Bu dağılım interstisyel "hyaluronan glycosaminglycan" ve kollajen jel matriksin hidrasyon durumu ile değişir. İnterstisyel matriksin kapladığı alan kısmen

albümin dağılımından ayrı tutulur. İnterstisyel matriksin hidrasyonu arttıkça albümin dağılımı için daha çok alan oluşur (Şekil).

	Albümin: 40 g/L	Albümin: 32 g/L
Vasküler alan	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○
Albümin içeren alan (intertisyum)	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
Albümin içermeyen alan (intertisyum)		○ ○ ○ ○ ○ ○

Ekstraselüler su

Salin yüklenmesi ile ekstraselüler su artışı

Şekil. Ekstraselüler suyun artması ile serum albümin düzeyinin düşmesini gösteren şema.

Akciğerlerdeki intravasküler hidrostatik basıncın artması hyaluranon miktarını, interstisyel aralıktan dışarıya lenfatik damarlara çıkarmaktadır. Hyaluranon interstisyum alanını genişleterek albüminin daha geniş alana dağılımına neden olmakta ve böylelikle serum albümin düzeyi düşmektedir. Deneysel çalışmalarda akut salin yüklemelerinden sonra benzer serum albümin düşüşleri saptanmıştır (5,6). Hipoalbüminemi ile seyreden değişik patolojilere ("eutyroid sick syndro-

me", kronik malnütrisyon, gastrointestinal kanser) ait klinik tablolarda neden aynı mekanizma ile açıklanabilir.

Genellikle, hipoalbüminemi tek başına albümin sentezinin azalmasına bağlı değildir. Sentez azalması, parçalanma artışı, ekstraselüler aralığa kaçış artışı ve protein alınımının azalması gibi multifaktörlerin varlığı etken olarak görülmelidir (Tablo 2).

Tablo 2. Hipoalbüminemi nedenleri.

Artan kayıp	Azalan üretim
Albümin degradasyonu artışı	Protein alınımının azalması
Transkapiller albümin kaçışı artışı	Albümin sentezinin azalması

### Hipoalbüminemiye neden olan klinik tablolar

Serum albüminin düşüş derecesine göre hipoalbüminemi 3 sınıflamada değerlendirilebilir (Tablo 3). Bu sınıflama ile albümin miktarı ile hastalıklar arasında çok yakın bir iliş-

ki kurmak doğru değildir, çünkü genellikle hastalığın ağırlığı ve şiddeti doğrultusunda albümin daha da derin düşüşler gösterebilmektedir.

Tablo 3. Hipoalbüminemi sınıflandırması.

Serum albümin <20 g/L	Serum albümin 20-23 g/L	Serum albümin 23-30 g/L
-Nefrotik sendrom -Gastroenteropati (protein kaybı ile birarada) -Sepsis	-Karaciğer sirozu -Glomerülonefrit	-Akut-faz reaksiyonlar (karsinoma, viral infeksiyonlar vb) -Protein enerji malnütrisyonu



### **Hipoalbumineminin önemli bir nedeni: Kapiller kaçak**

Intravasküler albuminin transkapiller kaçış oranı, fizyolojik koşullarda saatte % 5 civarındadır. İnflamasyon koşullarında TKO birkaç kat artabilmektedir (2,3). İnterferon alfa ve interlökin-2 immünoterapisi gören melanoma hastalarında yapılmış olan bir çalışmada TKO'nun artmış olduğu saptanmıştır (1). Bu kaçığın artışına etki eden muhtemel direkt ya da indirekt mediyatörler interlökin-2, interferon-alfa ve interlökin-6'dir. Her ne kadar akut faz reksiyonların nedenleri

sitokinler, hormonlar ve sinirsel stimülasyonlar ise de transkapiller membran kaçığının kesin tanımının tek bir faktöre bağlanması olası değildir.

Albumin sentezine etki eden pekçok faktör vardır (Tablo 4). Azalan albumin sentezi düşük serum albuminin ek bir nedeni olabilir. Ani birkaç saat içindeki hipoalbuminemi ayırıtulacak olursa albumin sentezinin azalmasına bağlı hipoalbuminemi saatler hatta günler boyunca oluşur.

**Tablo 4. Albumin sentezine etki eden faktörler.**

1. Nutrisyon
2. Akut faz reaksiyonları
3. Sitokinler
4. Karaciğer fonksiyon bozukluğu
5. Asidoz
6. Diğer faktörler, örn.hormonlar

Yüksek rakımda yapılmış olan bir çalışmaya göre fizik egzersizin albumin sentezini stimüle eden bir etken olduğu saptanmıştır (1).

Özellikle ciddi ağır travmalı veya sepsisli yoğun bakım hastalarında metabolik asidoz karşılaşılan bir durumdur ve katabolizma artışı biraradadır. Yeterli nutrisyona rağmen kas doku kaybı olan bu hastalarda metabolik asidoz protein katabolizmasını etkileyen önemli bir faktör olabilmektedir. Gö-nüllü sağlıklı kişilerde peroral NH<sub>4</sub>Cl ile oluşturulan asidozun albumin ve kas protein sentezini azalttığı tespit edilmiştir (1).

### **Hipoalbuminemi önemli bir risk faktörüdür**

Hipoalbumineminin hastaların postoperatif dönemini olumsuz yönde etkilediğine ilk dikkat çekenler 1950'lerde Rhoads ve Alexander olmuştur. 1970-80'lerde ve sonrasında hipoalbumineminin değişik klinik durumlarda hastalık seyrinde çok önemli prognostik bir değeri olduğu saptanmıştır. Geniş serilerde yapılmış olan birçok çalışmada hipoalbuminemi hastalarda postoperatif komplikasyonlarda, organ disfonksiyonlarında belirgin artış, daha yüksek bir mortalite, hastane yatış süresinde uzama ve tekrar yatışlarda bir artma saptanmıştır.

Nutrisyon yetersizliği açısından olaya yaklaşıldığında, hipoalbuminemi ve kötü prognoz ilişkisi tümüyle malnutrisyona bağlanamaz. Çünkü hipoalbuminemi yalnızca malnutrisyonlu hastalarda görülen bir klinik tablo değildir. Anorexia nervosa hastalarında çok yoğun bir kilo kaybı olmasına rağmen serum albumin düzeyi normal sınırlar içindedir. Çoğu koşullarda malnutrisyonlu hastada yeterli bir nutrisyon desteği, serum albuminini normal düzeyine çıkaramamakta-

dır. Bu nedenlere göre hipoalbuminemi, malnutrisyon tanı parametresi olmaktan ziyade prognostik açıdan geniş anlamda bir risk faktörü olarak değerlendirilmelidir (4).

### **Hipoalbuminemi diğer hastalıklara eşlik eder**

Hipoalbuminemi değişik komplikasyonlara ve ölüme neden olan birçok fizyolojik değişikliklerle birarada olur:

- deri anerjileri
- "euthyroid sick syndrome"
- plazma onkotik basıncının düşmesi ve interstisyel aralığa sıvı kaçığının olması, bunun sonucunda dilüsyona bağlı hipoalbumineminin oluşması
- akciğerde interstisyel ödem
- hipervolemi ve ödeme bağlı kalp ve dolayısıyla solunum yetersizliği
- distribüsyon alanının artmasına bağlı olarak ilaç farmakokinetiğinin değişikliğe uğraması.

### **Akut-faz yanıtında hipoalbuminemi**

İnflamatuar yanıt sırasında karaciğerin sentez artışı ile ortaya çıkan proteinlerdir. Sepsis ve travmada albumin, karaciğerdeki sentez azalmasına bağlı olarak negatif bir akut-faz proteini gibi kabul edilir. Yakın zamanlara ait bazı çalışmalar sepsise bağlı hipoalbumineminin patojenezinde bazı şüpheli noktalar ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmalarla albumin sentezinin azalmadığı saptanmış ve hipoalbumineminin ana nedeni olarak sadece sentezin sorumlu tutulamayacağı ve "Kapiller Kaçak Sendromu" fenomeniyle açıklamanın daha doğru olabileceği görüşü benimsenmiştir.

Transkapiller kaçak oranının artmasına ait nedenlerin açıklaması tam olarak anlaşılmış değildir. Postüle edilen, kapiller duvar bariyer fonksiyonunun bozukluğudur.

## KAYNAKLAR

- 1- Ballmer PE: Causes and mechanisms of hypoalbuminemia, *Clinical Nutrition* 20:271 (2001).
- 2- 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* 43:697 (1994).
- 3- Fleck A, Raines G, Hawer F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM, Calman KC: Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminemia in disease and injury, *Lancet* i:781 (1985).
- 4- Franch-Arcas G: The meaning of hypoalbuminemia in clinical practice, *Clinical Nutrition* 20:265 (2001).
- 5- Lobo DN, Stanga Z, Simpson JAD, Anderson JA, Rowlands BJ, Allison SP: Changes in serum albumin concentration, other biochemical and haematological parameters, and bioelectrical impedance following crystalloid infusions in normal subjects (abstract), *Br J Surg* 88: (baskıda) (2001).
- 6- Mullins RJ, Garrison RN: Fractional change in blood volume following normal saline infusion in high-risk patients before noncardiac surgery, *Ann Surg* 209:651 (1989).