



T.C.

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI**

**PREMATÜRE BEBEKLERDE HİPOALBUMİNEMİNİN
YENİDOĞAN DÖNEMİ SORUNLARI VE
MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Birgin TÖRER

ANKARA

2010



T.C.

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI**

**PREMATÜRE BEBEKLERDE HİPOALBUMİNEMİNİN
YENİDOĞAN DÖNEMİ SORUNLARI VE
MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Birgin TÖRER

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hande GÜLCAN

ANKARA

2010

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesinde yandal eğitimime olanak tanıyan Prof. Dr. Mehmet Haberal'a ve Yard. Doç. Dr. Turgut Noyan'a,

Yandal eğitimimde katkısı bulunan Prof. Dr. Berkan Gürakan'a,

Neonatoloji eğitimimde ve tezimin yazımında en büyük katkıya sahip olan ve hayatın tüm yönlerini beraber paylaştığımız Doç. Dr. Hande Gülcan'a,

Yandal eğitimimde ve tezimin yazımında bana her konuda destek olan Doç. Dr. Aylin Tarcan'a,

İhtisasım boyunca beraber çalışmaktan çok mutlu olduğum sevgili arkadaşlarım Dr. Deniz Hanta ve Dr. Zeliha Öztürk'e,

Neonatolojinin ve hayatın tüm ince ayrıntılarını benimle paylaşan yenidoğan sorumlu hemşiresi Mediha Gürdoğan'a,

Ekibin içinde olmaktan çok gurur duyduğum başta yenidoğan hemşireleri olmak üzere tüm yenidoğan yoğun bakım ekibine,

Tüm yaşamım boyunca bana destek olan sevgili aileme, yoğun yandal eğitimim sırasında her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Nurkan Törer'e ve yaşamımın en büyük sevinci oğlum Arda Törer'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Birgin TÖRER

ÖZET

Törer B., Hipoalbumineminin prematüre bebeklerde yenidoğan dönemi sorunları ve mortalite üzerine etkisi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Yandal Uzmanlık Tezi, 2010.

Ciddi hastalık durumlarında serum albumin düzeylerinin düştüğü ve hipoalbumineminin hastalık ciddiyeti ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu yetişkinlerde gösterilmiştir. Bu konuda çocuklarda daha sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen özellikle yoğun bakım hastalarında hipoalbumineminin morbidite ve mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatırılarak izlenen, gebelik haftası 32 hafta ve altında olan prematüre hastalarda hipoalbumineminin prognoza ve mortaliteye etkisi araştırıldı. Çalışmaya doğum ağırlığı ortalaması 1272 ± 390 g, gebelik yaşı ortalaması $29,19 \pm 2,18$ hafta olan 98 kız, 101 erkek toplam 199 hasta alındı. Hastaların serum albumin düzeyi ortalaması $3,06 \pm 0,47$ mg/dl idi. Serum albumin düzeyi ile gebelik haftası ($r = 0,529$; $p = 0,01$) arasında anlamlı negatif ilişki bulundu. Bu nedenle hastalar gebelik haftası 28 hafta ve altında olanlar ve 29 hafta ve üzerinde olanlar olarak iki gruba ayrıldı ve bu gruplarda serum albumin düzeyi persentilleri oluşturuldu. Serum albumin düzeyi 25 persentilin altında olan grup hipoalbuminemi grubu olarak tanımlandı. Hipoalbuminemi grubunda respiratuvar distress sendromu ve erken sepsis sıklığı diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek bulundu. Preeklemtik anne bebeklerinin oranı hipoalbuminemi grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük, antenatal steroid uygulanmayan hastaların oranı ve erken doğum eylemi saptanan anne bebeklerinin oranı anlamlı olarak yüksekti. Mekanik ventilasyon, oksijen tedavisi ve hastanede yatış süreleri albumin persentil grupları arasında farklı bulunmadı. Mortalite hipoalbuminemi grubunda diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek bulundu. Serum albumin düzeyinin $2,72$ mg/dl'nin altında olmasının %71 duyarlılık ve %86 özgüllük ile mortaliteyi belirlediği gösterildi. Serum albuminin 25 persentilin altında olması ve doğum ağırlığı; gebelik yaşı, BE ve laktat düzeyinden bağımsız olarak mortaliteyi öngörmede anlamlı bulundu.

Anahtar Kelimeler: Hipoalbuminemi, prematurite, mortalite, prognoz.

ABSTRACT

**Törer B., Association of hypoalbuminemia and mortality risk in premature infants.
Baskent University Faculty of Medicine, Thesis in Neonatology, 2010.**

Diminished circulating level of albumin is common in critically ill patients and the increased likelihood of poor outcomes in critically ill adult patients is well recognized. Several pediatric studies have also suggested an association between low serum albumin and adverse clinical sequelae such as prolonged length of intensive care stay and mortality. In this study, we evaluated the relationship between hypoalbuminemia and mortality in preterm infants smaller than 32 weeks of gestational age. One hundred and ninety nine infants with a mean birth weight of 1016 ± 391 g, and a mean gestational age of 27.5 ± 2.6 weeks were included in the study. The mean serum albumin was 3.06 ± 0.47 mg/dl and serum albumin was correlated with gestational age ($r = 0.529$; $p = 0.01$). Patients were divided into two groups according to their gestational age as the infants with gestational age below 29 weeks and those with gestational age of 29 weeks and above. Serum albumin percentiles were established in these gestational age groups. Infants with serum albumin lower than 25 percentile were defined as the infants in hypoalbuminemia group. Prevalence of respiratory distress syndrome and early neonatal sepsis was significantly higher in hypoalbuminemia group. Proportion of infants of preeclamptic mothers was significantly lower, but proportion of infants without antenatal steroid exposure and proportion of infants of mothers with preterm labor was significantly higher in hypoalbuminemia group. No significant difference was found in length of ventilator and oxygen support and length of hospital stay between albumin percentile groups. Mortality was significantly higher in hypoalbuminemia group. Serum albumin concentrations lower than 2.72mg/dl was associated with mortality, with a sensitivity of 71% and a specificity of 86%. Logistic regression analysis showed that serum albumin lower than 25 percentile, and birth weight were independent predictive variables of mortality.

Key Words: Hypoalbuminemia, prematurity, mortality, prognosis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Albuminin Yapısı	2
2.2. Albumin Metabolizması	2
2.3. Albuminin Fizyolojik Fonksiyonları	3
2.3.1. Kolloid Ozmotik Basınç Etkisi.....	3
2.3.2. Bağlanma ve Transport Özellikleri	4
2.3.3. Antikoagulan Etkileri	5
2.3.4. Antioksidan Etkileri.....	5
2.3.5. Mikrovasküler Bütünlüğün Korunması	5
2.3.6. Asit-Baz Fonksiyonu	6
2.4. Normal Serum Albumin Düzeyleri	6
2.5. Hipoalbuminemi	6
2.5.1. Herediter Analbuminemi	6
2.5.2. Protein-Kalori Malnutrisyonu	7
2.5.3. İnflamasyon	7
2.5.4. Karaciğer Hastalığı.....	7
2.5.5. Renal Hastalık	8
2.5.6. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	8
2.5.7. Cerrahi Müdahaleler	8
2.5.8. Yanıklar	9
2.6. Serum Albumin Düzeyinin Prognostik Değeri.....	9

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
4. BULGULAR	13
5. TARTIŞMA.....	23
6. SONUÇLAR.....	30
7. ÖNERİLER	31
KAYNAKLAR.....	32

SİMGELER ve KISALTMALAR

ANOVA	: Tek yönlü varyans analizi
APACHE	: “ <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i> ”
AUC	: “ <i>Area Under the Curve</i> ”
BE	: Baz fazlalığı
BPD	: Bronkopulmoner displazi
CRIB	: “ <i>Clinical Risk Index for Babies</i> ”
G	: Gram
IL-6	: İnterlökin-6
İKK	: İnrakraniyal kanama
mg/dl	: Miligram/desilitre
mmol/L	: Milimol/litre
NEK	: nekrotizan enterokolit
OO	: Olasılıklar oranı
PDA	: Patent duktus arteriosus
PVL	: Periventriküler lökomalazi
RDS	: respiratuvar distress sendromu
ROC	: “ <i>Receiver Operating Characteristic</i> ”
ROP	: Prematüre retinopatisi
SGA	: Gebelik haftasına göre küçük
SNAP	: “ <i>Score for Neonatal Acute Physiology</i> ”
SNAPPE	: “ <i>Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension</i> ”
SPSS	: “ <i>Statistical Program for Social Sciences</i> ”
TNF	: Tümör nekrozis faktör

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
4.1. Bebeklere ait özellikler.....	13
4.2. Anneye ait özellikler.....	14
4.3. Yenidoğan dönemi sorunları ve mortalite	15
4.4. Gebelik yaş gruplarına göre serum albumin persentilleri.....	17
4.5. Albumin persentil gruplarında bebeklere ait özellikler	17
4.6. Albumin persentil gruplarında anneye ait özellikler	18
4.7. Albumin persentil gruplarında yenidoğan dönemi sorunları	20
4.8. Gebelik yaşı, doğum ağırlığı, albumin <25p olması, BE ve laktat düzeyinin mortaliteyi öngörmedeki etkisinin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	21

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
4.1. Gebelik haftasına göre serum albumin ortalaması	16
4.2. Doğum ağırlığı ve serum albumin persentil gruplarına göre hastaların dağılımı.....	21
4.3. Mortalitenin belirlenmesinde serum albumin ve laktat düzeyi için ‘‘ROC curve’’ ..	22
4.4. Serum albumin ve laktat düzeyi ortalamaları	22
5.1. Albumin persentil gruplarına göre RDS sıklığı.....	24
5.2. Albumin persentil gruplarına göre antenatal steroid uygulanma sıklığı.....	25
5.3. Albumin persentil gruplarına göre erken sepsis sıklığı	26
5.4. Albumin persentil gruplarına göre mortalite	28
5.5. Doğum ağırlığı ve serum albumin düzeylerine göre hastaların dağılım	29

1. GİRİŞ

Albumin, 585 aminoasit içeren tek bir polipeptid zincirden oluşan, moleküler ağırlığı 66248 dalton olan küçük bir proteindir (1-5). Hepatositlerde gerçekleşen albumin sentezinin en önemli düzenleyicisi interstisyel sıvının kolloid ozmotik basıncıdır, ancak albumin sentezi besinsel, hormonal ve inflamatuvar faktörlerden de etkilenir (1-6). Albumin sentezlendikten sonra intravasküler ve ekstrasvasküler kompartmanlara dağılır, vücuttaki total albuminin %40'ı intravasküler (plazma) kompartmanda, %60'ı interstisyel sıvıdadır (4).

Albuminin en önemli fizyolojik fonksiyonu kolloid ozmotik basınç sağlamaktır, plazma kolloid ozmotik basıncının %75-80'ninden sorumludur (1, 4). Albumin iyonları, metabolitleri, ilaçları ve hormonları geri dönüşümlü olarak bağlar ve dolaşımında depolanmalarında ve taşınmalarında görev yapar (1). Ayrıca albuminin antikoagulan ve antioksidan fonksiyonları vardır, asit-baz dengesinin sağlanmasında ve mikrovasküler bütünlüğün korunmasında da rol oynar (1, 3, 6-9).

Ciddi hastalık durumlarında serum albumin düzeylerinin düştüğü ve hipoalbuminemiyenin hastalık ciddiyeti ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu yetişkinlerde kanıtlanmıştır. Vincent ve ark. (90 kohort çalışma ile) yaptıkları meta-analizde, hipoalbuminemiyenin akut hastalıklarda düzeye bağlı olarak kötü prognozun belirleyicisi olduğunu ve mortalite, morbidite ile yoğun bakımda yatış süresinin uzaması riskini arttırdığını bildirmişlerdir (10). Serum albumin düzeyi mortalite belirleyicisi olarak APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) III ve APACHE IV skorum sistemleri parametreleri arasında yer almaktadır (11, 12). Serum albumin düzeyinin prognostik değeri ile ilgili çocuklarda sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen hipoalbuminemiyenin özellikle yoğun bakım hastalarında kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (13-17).

Bu çalışmada, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatırılarak izlenen, gebelik haftası 32 hafta ve altında olan prematüre hastalarda hipoalbuminemiyenin yenidoğan dönemi sorunları ve mortaliteye etkisini araştırmak amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Albuminin Yapısı

Albumin, insan plazmasında en sık bulunan proteindir ve 585 aminoasit içeren tek bir polipeptid zincirden oluşur (1-5). Moleküler ağırlığı 66248 dalton olan albumin diğer plazma proteinlerine oranla küçük bir proteindir (1, 5). Albumin zincirinin yapısında karbonhidrat bulunmaz, zincirde triptofan ve methionin oranı düşük, lizin, arjinin, glutamik asit ve aspartik asit gibi negatif yüklü aminoasit oranı yüksektir (2). Albuminin eliptik bir şekli vardır ve içsel viskozitesi düşüktür (1,3). Albumin molekülü çok esnektir, çevresel faktörlerdeki değişikliklere bağlı olarak şekil değiştirir, özellikle fizyolojik koşullarda kolayca eski şekline döner (2). Albuminin denaturasyonu ancak fizyolojik olmayan ısı, pH değişikliklerinde ve iyonik veya kimyasal çevresel değişikliklerinde gerçekleşir (2).

2.2 Albumin Metabolizması

Albumin sentezi hepatositlerde endoplazmik retikuluma bağlı polizomlarda gerçekleşir (1, 5). Albumin depolanmadığından karaciğerde albumin rezervi yoktur ve gerekli durumlarda karaciğerdeki albumin sentezi en fazla 2–3 kat artırılabilir (1-4). İnterstisyel sıvının kolloid ozmotik basıncı, albumin sentezinin en önemli düzenleyicisidir, ancak albumin sentezi besinsel, hormonal ve inflamatuvar faktörlerden de etkilenir (1-6). Diyetle protein ve enerji alımı azaldığında, özellikle lösin, arjinin, izolösin ve valin gibi aminoasitlerin eksikliğinde albumin sentez hızı azalır (1-3). Yüksek insulin, tiroksin, kortisol, büyüme hormonu konsantrasyonlarında albumin sentezi artarken tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar sitokinlerin arttığı inflamasyon durumlarında ise albumin sentezi azalır (1-4).

Albumin sentezlendikten sonra intravasküler ve ekstravasküler kompartmanlara dağılır. Vücuttaki total albuminin %40'ı intravasküler (plazma) kompartmanda, %60'ı interstisyel sıvıdadır, ancak albumin konsantrasyonu interstisyel sıvıda plazmaya göre daha düşüktür (4). Total albuminin %15'i cilt ve kas dokusunda bulunur (4).

İntravasküler ve ekstravasküler kompartmanlardaki albumin dağılımı dinamik bir dengededir. Albumin sürekli olarak intravasküler aralıktan interstisyel aralığa geçer ve lenfatik sistem yoluyla intravasküler alana geri döner (2, 3). Kapiller duvar boyunca gerçekleşen bu albumin geçişi, albuminin dolaşım yarı ömrü veya transkapiller kaçış hızı olarak ölçülür ve tanımlanır (1). Albuminin dolaşım yarı ömrü normalde 16–18 saattir (1).

Transkapiller kaçış hızı ise bir saatte intravasküler aralıktan interstisyel aralığa geçen albumin yüzdesi olarak tanımlanır ve sağlıklı gönüllülerde % 4-5 olarak ölçülmüştür (1, 5).

Albuminin ekstravasküler aralığa kaçış mekanizması oldukça karmaşıktır ve hidrostatik basınç, kolloid onkotik basınç ve kapiller gözeneklerin büyüklüğü ile ilişkilidir (3, 4). Vücutta bulunan organların çoğunda devamlılık gösteren kesintisiz kapillerler mevcuttur ve kapiller endotelden albumin geçişi aktif transport ile sağlanır (3, 4). Albumin, albondin olarak tanımlanan ve beyin hariç birçok kapiller yatakta yaygın olarak bulunan yüzey reseptörüne bağlanır ve interstisyel alana taşınır (3, 4). İnce barsak, pankreas, adrenal bezler gibi organlarda ise gözenekli kapillerler mevcuttur, endotel hücrelerin arasındaki gözeneklerden sıvı ve küçük proteinlerin geçişi sağlanır (3, 4). Karaciğer, dalak ve kemik iliği gibi organlarda ise geniş sinüsoidler mevcuttur ve bu sinüsoidler büyük proteinlerin bile geçişine imkân sağlar (3, 4).

Albumin katabolizması dokularda vasküler endotel hücrelerde gerçekleşir (1). Albumin endositotik vesiküller içine alınır ve endotel hücrelerde lizozomlar ile birleşir (3). Bu mekanizmada dokularda yaygın olarak bulunan ve gp18, gp30 olarak bilinen endotel yüzey membran reseptörleri ile denatüre albuminin bağlanması reseptör aracılı lizozomal yıkım için bir sinyaldir (3). Albumin yıkımının %50'i kas ve cilt dokusunda, %15'i karaciğerde gerçekleşirken, %10'u gastrointestinal sistemden kaybedilir (3, 4). Gastrointestinal sistemden aminoasitler ve peptidler geri emilir. Üriner sistem ile albumin kaybı ise çok az miktardadır (4, 6). Albuminin normal plazma yarı ömrü 15-19 gündür (6).

2.3 Albuminin Fizyolojik Fonksiyonları

2.3.1 Kolloid Ozmotik Basınç Etkisi

Albumin intravasküler protein kütesinin yarısını, total protein molekülü sayısının dörtte üçünü oluşturur ve plazma kolloid ozmotik basıncının %75-80'ninden sorumludur (1, 4). Albuminin bu ozmotik etkisinin %60'ı albuminin onkotik basıncına, geri kalan %40'ı ise albuminin negatif yüklü olmasına bağlıdır. Albuminin negatif yüklü olması pozitif yüklü solüt partiküllerin intravasküler alanda tutulması için çekim gücü sağlar (3, 4). Ayrıca, albumin interstisyumda da en fazla bulunan proteindir ve interstisyel kolloid ozmotik basınçtan da sorumludur (1).

Kapiller membrandan sıvı akışı (J_v) Starling yasasına göre tanımlanır: $J_v = L_p [(P_c - P_i) - \sigma (\pi_c - \pi_i)]$ Bu denklemde L_p kapiller duvarda hidrostatik geçirgenlik katsayısını, P_c

kapiller hidrostatik basıncı, P_i interstisyel hidrostatik basıncı (doku turgoru), σ onkotik refleksiyon katsayısını, π_c kapiller ozmotik basıncı, π_i interstisyel ozmotik basıncı tanımlar. L_p kapiller membranın su ve küçük solütlere geçirgenliğini yansıtırken σ kapiller membranın proteinlere geçirgenliğini yansıtır (4, 5). Bu denklemde görüldüğü üzere kapiller kolloid ozmotik basınç gradiyenti interstisyuma sıvı geçişini belirler (1, 3-5). Ayrıca kapiller membran geçirgenliğindeki değişiklikler (L_p veya σ) hidrostatik veya ozmotik basınçlarda değişiklik olmaksızın interstisyuma sıvı geçişini belirleyebilir (4, 5).

Albumin sağlıklı bireylerde kolloid onkotik basıncın en önemli belirleyicisidir ancak kritik hastalık durumlarında serum albumin konsantrasyonu ile kolloid onkotik basınç arasındaki ilişki zayıftır (5, 18). Bu hastalarda akut faz reaktanı proteinlerin veya immunoglobulinlerin artmasına bağlı olarak kolloid onkotik basınç ile total protein konsantrasyonu arasındaki ilişki daha güçlüdür (5).

2.3.2 Bağlanma ve Transport Özellikleri

Albumin negatif yüklü bir protein olmasına rağmen katyon ve anyonlara zayıf ve geri dönüşümlü olarak bağlanabilir. Bu nedenle albumin birçok metabolitin dolaşımında depolandığı ve taşındığı molekül olarak görev yapar (1). Albumin en kuvvetli olarak uzun zincirli yağ asitleri, bilirubin, hematin gibi orta büyüklükteki hidrofobik organik anyonlara bağlanır (3). Askorbat ve triptofan gibi daha az hidrofobik ve daha küçük moleküller albumine spesifik olarak ama düşük afinite ile bağlanır (3). Tek değerli katyonlar albumine bağlanamazken kalsiyum, magnezyum gibi iki değerli katyonlar bağlanabilir (3). Asidik ilaçlar, α 1-asit glikoprotein gibi plazma proteinlerine bağlanma eğiliminde iken bazik ilaçlar albumine bağlanma eğilimindedir, ancak istisnalar olabilir (3).

Albumine bağlanan diğer endojen bileşikler safra asitleri, eikosanoidler, bakır, çinko, akuakobalamindir. Albumin ayrıca steroidler, vitamin D, tiroksin gibi spesifik bağlayıcı proteinleri olan bazı maddelerin de sekonder veya tersiyer taşıyıcı proteindir (3, 4). Albumin birçok hormonu spesifik bağlayıcı proteinlerinden daha düşük afinite ile bağlar ve bu hormonlar için rezervuar görevi yapar. Dolaşımında bulunan serbest hormon kullanıldığında veya vücuttan atıldığında, yeterli miktarda hormon serbestleştirerek dolaşımında uygun düzeyde serbest hormon bulunmasını sağlar (6).

Albuminin ilaçlar ile bağlanması ilaçların dokulara ulaşması ve metabolizması için önemlidir. Albumin molekülünün üzerinde 4 ayrı bağlanma alanı vardır. Aynı bağlanma

alanına bağlanan ilaçlar birbiri ile yarışırken birbirlerinin yerini alabilirler. Albuminin farklı bağlanma alanlarına bağlanan ilaçlar ise birbirlerinin yerine geçemezler. Bu durum albumine kuvvetli bağlanan ve güvenlik sınırları dar olan warfarin, fenitoin, indometazin, furosemid, digoksin gibi ilaçlar için klinik açıdan önemlidir, çünkü ilaçların albuminden ayrılması ilaçların dağılımını, farmakolojik etkilerini, metabolizmasını ve atılımını değiştirebilir (1, 3). İlaç-albumin etkileşiminde bireysel farklılıklar da olabilir, ısı, pH, iyonik kuvvetler in-vitro olarak ilaçların farmakokinetiğini etkileyebilir (3).

2.3.3 Antikoagülan Etkileri

Albuminin heparin benzeri ancak daha zayıf antikoagülan etkileri bulunmaktadır (7). Albumin ve heparinin yapısı benzerlik gösterir. Heparin negatif yüklü sülfat grupları içerir ve antitrombin III'ün pozitif yüklü gruplarına bağlanarak antikoagülan etki gösterir. Albuminin de negatif yüklü grupları heparin benzeri aktivite gösterir ve faktör Xa'nın antitrombin III ile nötralizasyonunu artırır. Albumin, ayrıca platelet aktive edici faktör ve siklooksijenaz yolu üzerinden de etki ederek platelet agregasyonunu inhibe eder (19).

2.3.4 Antioksidan Etkileri

Fizyolojik koşullarda albuminin önemli bir antioksidan potansiyeli vardır. Albumin redükte sülfidril grupların en önemli ekstrasvasküler kaynağıdır. Bu sülfidril gruplar, tioller olarak da adlandırılır ve süperoksit, hidroksil, peroksinitrit radikalleri gibi reaktif oksijen ve nitrojen türevlerinin temizlenmesinde rol alır (8). Ayrıca albumin serbest Cu^{+2} 'ı bağlayarak bu reaktif türevlerin yapımını azaltır, çünkü Cu^{+2} serbest radikallerin yapımını hızlandıran önemli bir iyondur (1).

2.3.5 Mikrovasküler Bütünlüğün Korunması

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 endotel hücrelere bağlanarak kanalların büyüklüğünü azalttığı savunulmaktadır (3, 4). Ayrıca albuminin endotel hücre apoptozisini önleyerek endotel hücre yapısını koruduğu ileri sürülmektedir (9).

2.3.6 Asit-Baz Fonksiyonu

Albumin, fizyolojik olmayan koşullarda plazma tamponu olarak görev yapar (6). Fizyolojik pH'da albuminin net 19 negatif yükü vardır ve normal anyon açığıının yarısından sorumludur (3). Plazma pH'ındaki değişikliklerde albuminin serbest iyonlara ve diğer yüklü moleküllere bağlanması artar (6). Serum albumin konsantrasyonundaki düşme, standart bikarbonat konsantrasyonunu ve baz fazlalığını (BE) artırarak, anyon açığını azaltarak metabolik alkalozaya yol açar (20).

2.4 Normal Serum Albumin Düzeyleri

Normal serum albumin konsantrasyonu yetişkinlerde ortalama $4,2\pm 0,35$ mg/dl'dir ve normal değer aralığı 3,5-5 mg/dl'dir (21). Yenidoğanlarda serum albumin düzeyleri daha düşüktür. Kanakoudi ve ark. serum albumininin normal değer aralığını term yenidoğanlarda 2,8-4,3 mg/dl, preterm yenidoğanlarda 2,42-4,3 mg/dl olarak bildirmişlerdir (22). Preterm bebeklerde gebelik haftası azaldıkça serum albumin düzeyleri düşer (17, 23, 24). Serum albumin düzeyi 30. gebelik haftasından önce ortalama 1,9 mg/dl iken termde ortalama 3,1 mg/dl'e ulaşır (23). Yenidoğan bebeklerde patolojik hipoalbuminemi tanımlamak üzere kesin referans değerleri bulunmamaktadır.

2.5 Hipoalbuminemi

Hipoalbuminemi, albumin sentezini, katabolizmasını, vasküler ve ekstravasküler dağılımını ve eksojen kaybını etkileyen birçok faktör sonucu gelişebilir.

2.5.1 Herediter Analbuminemi

Herediter analbuminemi ilk kez 1954 yılında bildirilmiştir (3). Lokal gen mutasyonu sonucu geliştiği düşünölen ve çok nadir görölen analbuminemide yapılan elektroforetik çalışmalarda albumin saptanamaz ve plazma albumin düzeyi 0,1mg/dl'nin altındadır (3). Hastaların çoğu asemptomatiktir, hafif lipid metabolizması bozuklukları ve periferik ödem gibi hayatı tehdit etmeyen bulgular görölebilir (3, 6). Bu hastalarda albuminin katabolizması yavaşlamıştır ve albuminin plazma yarılanma ömrü 50-60 gündür (6).

2.5.2 Protein-Kalori Malnutrisyonu

Serum albumin düzeyi, protein-kalori malnutrisyonunun saptanmasında ve takibinde kullanılmaktadır, ancak serum albumin konsantrasyonu beslenme durumunun iyi bir göstergesi değildir. Protein alımının azaldığı veya arttığı durumlarda albumin cevabı, albuminin relatif olarak uzun yarılanma ömrü (15-19 gün) nedeniyle yavaştır (5, 6). Ayrıca protein alımının yetersiz olmasına bağlı olarak albumin sentezinin azaldığı durumlarda albuminin katabolizması yavaşlar. Bu kompanzasyon mekanizması ile serum albumin konsantrasyonu korunmaya çalışılır. Ancak akut veya kronik inflamasyon bu kompanzasyon mekanizmasını bozarak yetersiz protein ve kalori alımında hipoalbuminemi gelişimini kolaylaştırır.

2.5.3 İnflamasyon

İnflamatuvar olaylar hipoalbumineminin en sık nedenidir. İnflamatuvar sitokinler, özellikle IL-6 ve TNF- α albumin gen transkripsiyonunu inhibe ederek albumin sentezini baskılar (4, 21, 25, 26). İnflamasyonda sitokin aracılı gelişen akut faz yanıtında anti-proteazlar, C-reaktif protein, fibrinojen, α 1-antitripsin, kompleman 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 (1, 21). İnflamatuvar süreçte hipoalbuminemi gelişiminden sorumlu diğer faktörler, resusitasyonda kullanılan sıvılar ile hemodilüsyon, inflamasyon alanlarında vasküler geçirgenliğin artmasına bağlı albuminin ekstravasküler alana kaybı ve hücrelerde albumin tüketiminin artmasıdır (6).

Sepsiste hipoalbuminemi en sık kapiller geçirgenliğin artmasına bağlı olarak albumin dağılımının değişimi sonucu gelişir. Serumda ve ödem sıvısında kolloid ozmotik basınçların ölçümü sepsiste kapiller geçirgenliğin artmasını yansıtır (27). Sitokin salınımına bağlı olarak kapiller endotelden kaçış hızı %300 artar (28, 29). Septik hastalardaki ödem gelişimine, lenfatik fonksiyonların kapiller kaçış hızını kompanze edememesi de katkıda bulunur (30, 31).

2.5.4 Karaciğer Hastalığı

Karaciğer hastalıklarında özellikle sirozda hipoalbuminemi gelişebilir. Albumin sentezi sadece karaciğerde gerçekleşmesine rağmen serum albumin düzeyi karaciğerin sentez fonksiyonlarının iyi bir göstergesi değildir (1, 21). Parankim hasarı, karaciğer

fonksiyonlarında %95 kayıba neden olmadıkça albumin sentez yeteneği azalmaz (6). Bu nedenle hepatoselüler hastalıkların çoğunda saptanan hipoalbuminemiden başka mekanizmalar sorumludur. İmmünglobulin düzeylerindeki artış, albuminin ekstravasküler alana kaçışı, toksinlerin albumin sentezini inhibe etmesi serum albumin düzeylerinde düşüklüğe yol açabilir (6).

2.5.5 Renal Hastalık

Böbreklerden filtre edilen albumin normalde proksimal tübüler hücrelerden geri emilir (6, 21). Protein kaybettiren nefropatilerde ise idrarla belirgin albumin kaybı olur. Herediter analbuminemi dışında en düşük plazma albumin düzeyleri nefrotik sendromlu hastalarda görülür (6). Ayrıca kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda tekrarlayan diyalizler nedeniyle albumin kaybına bağlı olarak da hipoalbuminemi gelişebilir (6).

2.5.6 Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Akut viral gastroenterit gibi intestinal sistemin inflamatuvar hastalıklarında gastrointestinal yoldan albumin kaybı artabilir ancak bu kayıp çok fazla ve uzun süreli olmadıkça klinik sorun yaratmaz (6). Protein kaybettiren enteropatiye yol açan hastalıklarda ise albumin kaybı nefrotik sendromda idrarla kaybedilen albumin miktarı kadar fazla olabilir. Ayrıca protein kaybettiren enteropati lenfanjektaziye bağlı gelişmişse immunoglobulinler gibi albuminden daha büyük proteinler de kaybedilebilir (6).

2.5.7 Cerrahi Müdahaleler

Cerrahi müdahale geçiren hastalarda hipoalbuminemi gelişebilir. Komplike olmayan ciddi cerrahi geçiren hastaların cerrahi sonrası 5 günlük sürede serum albumin düzeylerini etkileyen faktörler değerlendirildiğinde, hipoalbumineminin %77 oranında yeniden dağılıma, %18 oranında kan kaybına, %6 oranında katabolizma artışına bağlı olduğu gösterilmiştir (32).

Yenidoğanlarda hipoalbumineminin nekrotizan enterokolit riskinde artış ve nekrotizan enterokolit nedeniyle opere edilen hastalarda anastamoz kaçırma riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (33,34). Kenny ve ark. yenidoğanlarda cerrahi sonrası hipoalbuminemi gelişme oranını %27 olarak bildirmişlerdir (35).

2.5.8 Yanıklar

Ciddi yanıklarda, yanık alanından yoğun protein kaybı olur. Ayrıca mikrovasküler geçirgenlik artışına bağlı albuminin ekstravasküler alana kaçıışı ve albumin sentezinin azalması serum albumin düzeyini düşürür. Yanığa bağlı gelişebilen protein kaybettiren nefropati de hipoalbuminemi artırır (1).

2.6 Serum Albumin Düzeyinin Prognostik Değeri

Düşük serum albumin düzeyleri ile ciddi hastalık ve kötü prognoz arasında ilişki olduğu uzun yıllardır birçok çalışma ile değişik hasta gruplarında gösterilmiştir. 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 (36).

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 (21, 37-47).

Yatan hastalarda yapılan çalışmalarda hipoalbumineminin hastanede yatış süresini, komplikasyon oranlarını ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (48-51). 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 (48). Sullivan ve ark.'nın çalışmasında ise hipoalbumineminin taburculuk sonrası devam etmesinin de kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (52). 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. Hipoalbuminemi ile kötü prognoz arasındaki ilişkinin hastaların inflamasyon ve beslenme durumundan bağımsız olduğunu göstermişlerdir (10).

Yoğun bakım hastalarında da serum albumin düşüklüğünün mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (18, 53-55). Serum albumin düzeyi mortalite belirleyicisi olarak APACHE

III skortlama sistemine değerlendirme parametrelerinden biri olarak eklenmiştir ve APACHE IV skortlama sisteminde de yer almaktadır (11, 12).

Serum albumin düzeyinin prognostik değeri yetişkinlerde çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir ancak çocuklarda bu konuda fazla çalışma yoktur. Wong ve ark. son dönem böbrek hastalığı olan ve diyaliz gereksinimi başlayan pediatrik hastalarda hipoalbuminemisinin ölüm riskini artırdığını yayınlamışlardır (13). Durward ve ark. pediatrik yoğun bakım hastalarında hipoalbuminemisinin, mortalitenin bağımsız belirleyicisi olmadığını ancak hipoalbuminemi olan hastaların yoğun bakımda yatış süresinin daha uzun olduğunu bildirmişlerdir (14).

Leite ve ark. kalp ameliyatı yapılan pediatrik hastalarda serum albumin konsantrasyonundaki düşüklüğün mortalite, cerrahi sonrası infeksiyon ve hastanede yatış süresi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (15). Horowitz ve ark. ise pediatrik yoğun bakım hastalarında hipoalbuminemi olan hastalarda ventilatörde kalış süresinin ve mortalitenin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (16). Bu konuda yenidoğanlarda yapılan tek retrospektif çalışmada ise Morris ve ark. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda ölçülen en düşük albumin düzeyi ile mortalite arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (17).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Ekim 2008 ile Kasım 2009 tarihleri arasında yatırılarak izlenen, hastanemizde doğan veya yaşamının ilk 24 saati içinde hastanemize gelen, son adet tarihi ve/veya erken obstetrik ultrasosografiye göre gebelik haftası 32 hafta ve altında olan prematüre hastalar dahil edildi. Majör konjenital anomalisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların veli/vasisinden olur alındı (Etik Kurul Onayı, Sayı: KA08/267).

Hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabulü sırasında rutin kanları (tam kan sayımı, C-reaktif protein ve kan grubu) alınırken serum albumin düzeyi çalışılması için de kan alındı. Serum albumin seviyeleri kolorimetrik olarak bromkresol yeşili (BCG) reaktifi kullanarak bitiş noktası metodolojisi yöntemi ile Roche Hitachi 912 otoanalizöründe (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) çalışıldı.

Hastaların yatışında demografik özellikleri kaydedildi. Hastaların prenatal özellikleri (annede preeklamsi, diyabet, erken membran rüptürü, erken doğum eylemi, koryoamniyonit, çoğul gebelik olması, anneye antenatal steroid uygulanması) öğrenildi.

Serum albumin düzeyinin prematüre hastalarda morbidite ve mortaliteye etkisini değerlendirmek üzere çalışmaya dahil edilen bebekler:

- Respiratuvar distress sendromu (RDS) ve surfaktan tedavisi
- İlk kan gazı ve serum laktat değerleri
- Sepsis
- Patent duktus arteriosus (PDA)
- İntrakraniyal kanama (İKK)
- Nekrotizan enterokolit (NEK)
- Bronkopulmoner displazi (BPD)
- Ventilasyon tedavisi süresi
- Oksijen tedavisi süresi

- Periventriküler lökomalazi (PVL)
- Prematüre retinopatisi (ROP) açısından prospektif olarak takip edildi.

Bronkopulmoner displazi, , NEK (Evre ≥ 2), İKK (Evre ≥ 3), ROP (Evre > 2) ve PVL yenidoğan dönemi sorunları (morbiditeler) olarak tanımlandı.

Hastaneden taburcu olan veya eksitus olan hastaların hastanede yatış süresi ve taburculuk ağırlığı kaydedildi.

Yenidoğanlarda serum albumin düzeyi gebelik haftasına göre değiştiğinden ve hipoalbuminemi tanımlamak üzere kesin referans değerleri bulunmadığından dolayı hastaların gebelik haftalarına göre serum albumin düzeyi persentillerinin oluşturulması planlandı. Hastalar gebelik haftası 28 hafta ve altında olanlar ve 29 hafta ve üzerinde olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grupta serum albumin düzeyi persentilleri oluşturuldu. Bu persentillere göre tüm hastalar serum albumin düzeyi 25 persentilin altında olanlar, 25-75 persentil arasında olanlar ve 75 persentilden büyük olanlar olarak gruplandırıldı. Persentillere göre gruplanan hastalar arasında istatistiksel analiz yapıldı. Serum albumin düzeyi 25 persentilin altında olan grup hipoalbuminemi grubu olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz için "*SPSS 11.0 for Windows*" paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca, minimum – maksimum olarak kesikli değişkenler ise sayı ve yüzdeler olarak verildi. Yüzdelerin karşılaştırılmasında "*ki-kare testi*" kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise *tek yönlü varyans analizi* (ANOVA) kullanıldı. Serum albuminin 25 persentilin altında olmasının mortaliteyi öngörmedeki etkisi *lojistik regresyon analizi* ile değerlendirildi. Serum albumin ve laktat düzeyinin mortaliteyi belirlemede en iyi eşik değerlerini belirlemek için "*Receiver Operating Characteristic (ROC) curve*" kullanıldı. $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlılık sınırı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 23 ile 32 gebelik haftaları arasında doğan toplam 199 prematüre bebek dahil edildi. Bu bebeklerin demografik özellikleri, serum albumin düzeyi ve ilk kan gazı değerleri ortalamaları Tablo 4.1’de verildi.

Tablo 4.1 Bebeklere ait özellikler

Bebeklerin Özellikleri	
Doğum ağırlığı (gram)*	1272 ± 390
Gebelik yaşı (hafta)*	29,19 ± 2,18
Cinsiyet (kız/erkek)	98/101
Doğum şekli (normal doğum/sezaryen)	36/163
SGA (var/toplam)	30/199
Serum albumin düzeyi (mg/dl)*	3,06 ± 0,47
pH*	7,24 ± 0,12
BE* (mmol/L)	-7,29 ± 5,05
Laktat* (mmol/L)	3,6 ± 2,7

*Ortalama±SD

Çalışmaya alınan hastaların annelerinin özellikleri tablo 4.2’de verildi.

Hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışlarındaki izlem sonuçları ve mortalite oranı Tablo 4.3’de verildi. Mortalite oranı %17,6 (35 hasta) olarak belirlendi.

Tablo 4.2 Anneye ait özellikler

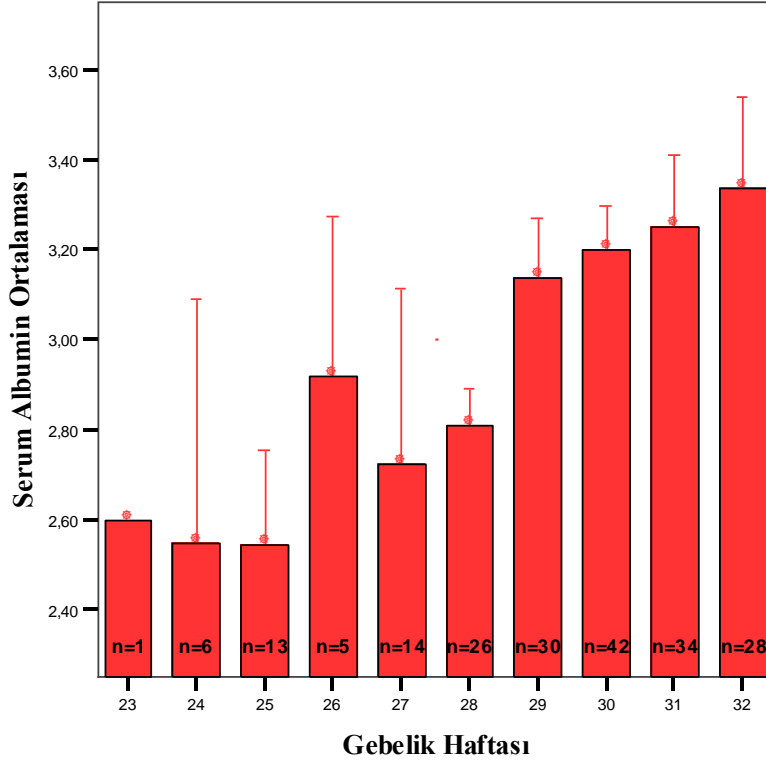
Annelerin Özellikleri	Hasta sayısı (%)
Preeklamsi	53 (26,6)
Gestasyonel diabet	18 (9)
Erken membran rüptürü (>24 saat)	47 (23,6)
Koryoamniyonit	32 (16,1)
Erken doğum eylemi	135 (67,8)
Çoğul gebelik	
İkiz gebelik	64 (32,2)
Üçüz gebelik	31 (15,6)
Antenatal steroid kullanımı (tam doz)	111 (55,8)

Tablo 4.3 Yenidoğan dönemi sorunları ve mortalite

	Sonuçlar
RDS	116/199 (57,7)
Erken sepsis	92/199 (46,2)
PDA	33/199 (16,6)
Medikal Tedavi	30/199(15,1)
Cerrahi Tedavi	3 (1,5)
NEK	43/199 (21,6)
Evre 1	22 (11,1)
Evre 2	17 (8,5)
Evre 3	4 (2)
İKK	30/185 (16,2)
Evre 1	16 (8,7)
Evre 2	3 (1,6)
Evre 3	5 (2,7)
Evre 4	6 (3,2)
PVL	9/179 (5)
BPD	29/169(17,1)
Hafif	18 (10,6)
Orta	8 (4,7)
Ağır	3 (1,8)
ROP	9/169 (5,3)
Mekanik ventilasyon süresi (gün)*	4,05 ± 7,99
Oksijen tedavisi süresi (gün)*	12,84 ± 20,74
Hastanede yatış süresi (gün)*	27,9 ± 22,8
Mortalite	35/199 (17,6)

*Ortalama ± SD

Hastaların serum albumin düzeyi ortalaması $3,06 \pm 0,47$ mg/dl idi. Serum albumin düzeyi ile gebelik haftası ($r = 0,529$; $p = 0,01$) arasında anlamlı pozitif ilişki bulundu. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1 Gebelik haftasına göre serum albumin ortalaması

Serum albumin düzeyi gebelik haftasına göre değiştiği için hastalar gebelik haftası 28 hafta ve altında olanlar ve 29 hafta ve üstünde olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Gebelik haftası 28 hafta ve altında olan grupta 65 hasta (%32,7) 29 hafta ve üstünde olan grupta ise 134 hasta (%67,3) vardı. Her iki grupta serum albumin düzeyi persentilleri oluşturuldu. (Tablo 4.4). Bu persentillere göre tüm hastalar serum albumin düzeyi 25 persentilin altında olanlar, 25-75 persentil arasında olanlar ve 75 persentilden büyük olanlar olarak gruplandırıldı.

Tablo 4.4 Gebelik yaş gruplarına göre serum albumin persentilleri

			Persentil Kesim Noktaları						
			5	10	25	50	75	90	95
Ortalama serum albumin düzeyleri	Gebelik yaşı	≤28	1,93	2,24	2,51	2,74	3,01	3,14	3,29
		>28	2,58	2,74	2,93	3,27	3,47	3,70	3,84

Hastaların demografik özellikleri, serum albumin düzeyi ve ilk kan gazı değerleri ortalamalarının albumin persentil gruplarındaki değerleri Tablo 4.5’de verildi. Gruplar arasında doğum şekli ve ilk kan gazındaki pH, BE, laktat düzeyi ortalamaları yönünden anlamlı fark bulundu.

Tablo 4.5 Albumin persentil gruplarında bebeklere ait özellikler

	Serum albumin persentil grupları			p
	<25p	25-75p	>75p	
Doğum ağırlığı (gram)*	1208 ± 391	1290 ± 366	1300 ± 434	0,404
Gebelik yaşı (hafta)*	28,86 ± 2,36	29,29 ± 1,98	29,31 ± 2,36	0,473
Cinsiyet				
Kız	21/98 (%21,4)	55/98 (%56,1)	22/98 (%22,4)	0,120
Erkek	30/101 (%29,7)	42/101 (%41,6)	29/101 (%28,7)	
Doğum şekli				
Normal doğum	18/36 (%50)	15/36 (41,7)	3/36 (8,3)	0,001
Sezeryan	33/163 (%20,2)	82/163 (50,3)	48/163 (%29,4)	
SGA				
Yok	44/169 (%26,0)	83/169 (%49,1)	42/169 (%24,9)	0,836
Var	7/30 (%23,3)	14/30 (%46,7)	9/30 (%30,0)	
pH*	7,19 ± 0,14	7,26 ± 0,10	7,25 ± 0,11	0,004
BE* (mmol/L)	-9,64 ± 5,69	-6,81 ± 4,02	-5,80 ± 5,50	0,001
Laktat* (mmol/L)	4,74 ± 3,84	3,20 ± 2,21	3,34 ± 1,89	0,003
Toplam	51 (%25,8)	97 (%49,0)	50 (%25,3)	

*Ortalama ± SD

Tablo 4.6’da annelere ait özelliklerin albumin persentil gruplarındaki dağılımı verildi. Gruplar arasında preeklemsi, erken doğum eylemi ve antenatal steroid uygulaması yönünden anlamlı fark saptandı.

Tablo 4.6 Albumin persentil gruplarında anneye ait özellikler

		Serum albumin persentil grupları			Toplam	P
		<25p	25-75p	>75p		
Preeklemsi	yok	43 (%29,5)	73 (%50,0)	30 (%20,5)	146	0,012
	var	8 (%15,1)	24 (%45,3)	21 (%39,6)	53	
Gestasyonel diyabet	yok	45 (%24,9)	88 (%48,6)	48 (%26,5)	181	0,581
	var	6 (%33,3)	9 (%50,0)	3 (%16,7)	18	
Erken membran rüptürü	yok	38 (%25,0)	71 (%46,7)	43 (%28,3)	152	0,276
	var	13 (%27,7)	26 (%55,3)	8 (%17,0)	47	
Maternal koryoamniyonit	yok	41 (%24,6)	80 (%47,9)	46 (%27,5)	167	0,320
	var	10 (%31,3)	17 (%53,1)	5 (%15,6)	32	
Erken doğum eylemi	yok	14 (%21,9)	26 (%40,6)	24 (%37,5)	64	0,035
	var	37 (%27,4)	71(%52,6)	27(%20,0)	135	
Çoğul gebelik	tek	27 (%26,0)	50 (%48,0)	27 (%26,0)	104	0,699
	ikiz	15 (%23,4)	30 (%46,9)	19 (%29,7)	64	
	üçüz	9 (29,0)	17 (%54,8)	5 (16,2)	31	
Antenatal steroid kullanımı (tam doz)	Yok	31 (35,6)	44 (50,6)	13 (13,8)	88	0,001
	var	20 (18,0)	53 (47,7)	38 (34,3)	111	
Toplam		51 (%25,6)	97 (%48,8)	51 (%25,6)	199	

Tablo 4.7’de gruplara göre hastaların izlem sonuçları ve mortalite oranı verildi. Gruplar arasında PDA, İKK, BPD, NEK, ROP ve PVL sıklığı yönünden fark saptanmadı. RDS ve erken sepsis sıklığı gruplar arasında anlamlı farklı bulundu. Mortalite oranı da gruplar arasında anlamlı farklı idi.

Serum albuminin 25 persentilin altında olması ve doğum ağırlığı; gebelik yaşı, BE ve laktat düzeyinden bağımsız olarak mortaliteyi öngörmeye anlamlı bulundu. (Tablo 4.8) Şekil 4.2’de doğum ağırlığı ve serum albumin persentil gruplarına göre sağ kalan ve ölen hastaların dağılımı görülmektedir.

Hastaların tümünde serum albumin düzeyi için %71 duyarlılık ve %86 özgüllük ile mortaliteyi belirlemede en iyi eşik değerin 2,72mg/dl olduğu görüldü. Laktat düzeyi için ise %72 duyarlılık ve %68 özgüllük ile mortaliteyi belirleme de en iyi eşik değerin 3,5 mmol/L olduğu görüldü. (Şekil 4.3) Şekil 4.4’de sağ kalan ve ölen hastaların serum albumin ve laktat düzeylerinin ortalamaları görülmektedir.

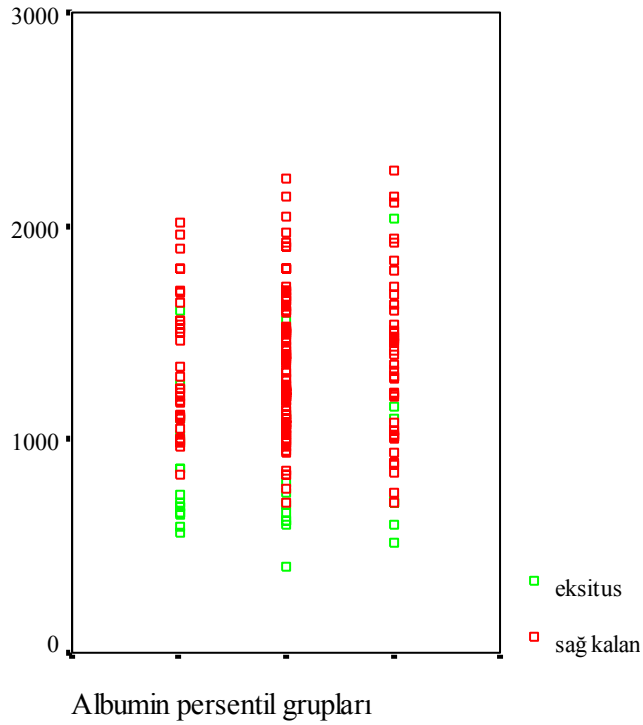
Tablo 4.7 Albumin persentil gruplarında yenidoğan dönemi sorunları

		Serum albumin persentil grupları			Toplam	p
		<25p	25-75p	>75p		
RDS	yok	17 (%20,5)	37 (%44,6)	29 (%34,9)	83	0,033
	var	34 (%29,3)	60 (%51,7)	22 (%19,0)	116	
Erken Sepsis	yok	23 (%21,5)	48 (%44,9)	36 (%33,6)	107	0,016
	var	28 (%30,4)	49 (%53,3)	15 (16,3)	92	
PDA	yok	40 (%24,1)	82 (%49,4)	44 (%26,5)	166	0,521
	var	11 (%33,3)	15 (%45,5)	7 (%21,2)	33	
İKK	yok	36 (%20,7)	91 (%52,3)	47 (%27,0)	174	0,058
	var	6 (%54,5)	3 (%27,3)	2 (%18,2)	11	
BPD	yok	28 (%20,0)	75 (%53,6)	37 (%26,4)	140	0,602
	var	8 (%27,6)	13 (%44,8)	8 (%27,6)	29	
NEK	yok	45 (%25,2)	85 (%47,8)	48 (%27,0)	178	0,450
	var	6 (%28,6)	12 (%57,1)	3 (%14,3)	21	
ROP	yok	33 (%20,6)	84 (%52,5)	43 (%26,9)	160	0,663
	var	3 (%33,3)	4 (%44,5)	2 (%22,2)	9	
PVL	yok	40 (%23,2)	88 (%51,2)	44 (%25,6)	172	0,405
	var	1 (%11,1)	5 (%55,6)	3 (%33,3)	9	
Mekanik ventilasyon süresi (gün)*		5,2 ± 8,2	3,8 ± 8,0	3,3 ± 7,7		0,489
Oksijen tedavisi süresi (gün)*		11,6 ± 13,9	13,1 ± 20,0	13,4 ± 27,3		0,886
Hastanede yatış süresi (gün)*		24,6 ± 18,0	30,7 ± 22,7	26,1 ± 26,7		0,224
Mortalite	yok	34 (%20,7)	87 (%53,0)	43 (%26,3)	164	0,003
	var	17 (%48,6)	10 (%28,6)	8 (%22,8)	35	
Toplam		51 (%25,6)	97 (%48,8)	51 (%25,6)	199	

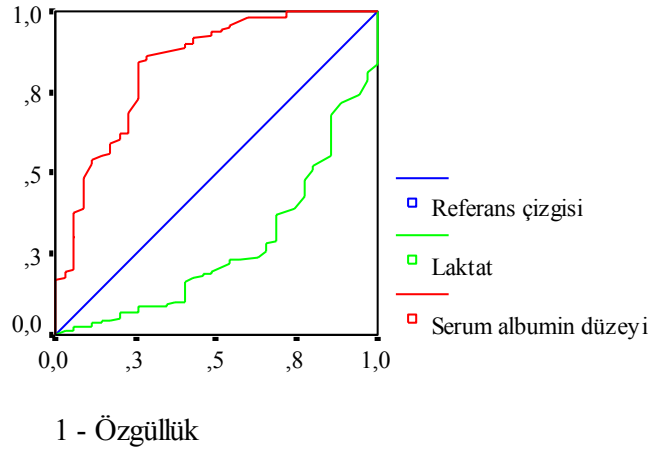
*Ortalama ± SD

Tablo 4.8 Gebelik yaşı, doğum ağırlığı, albumin <25p olması, BE ve laktat düzeyinin mortaliteyi öngörmedeki etkisinin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

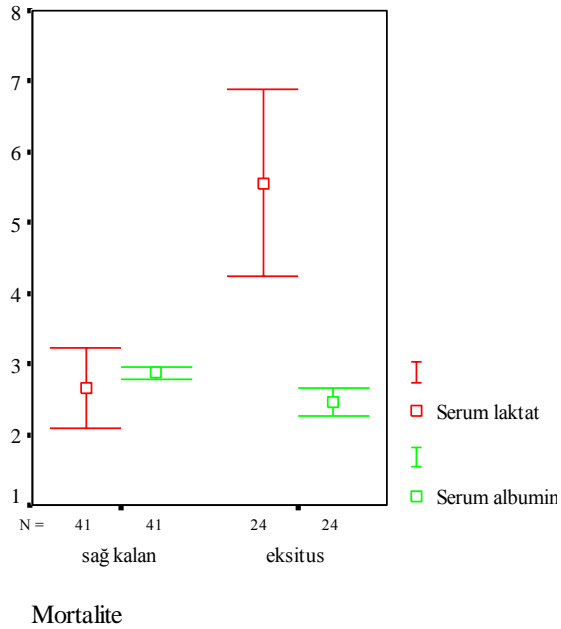
	p	Olasılıklar Oranı (OO)	OO için %95 CI	
			Alt sınır	Üst sınır
Gebelik yaş	0,066	0,743	0,541	1,020
Doğum ağırlığı	0,006	0,997	0,994	0,999
Albumin <25p	0,024	3,400	1,178	9,813
BE	0,173	0,915	0,805	1,040
Laktat	0,637	1,055	0,845	1,318



Şekil 4.2: Doğum ağırlığı ve serum albumin persentil gruplarına göre hastaların dağılımı



Şekil 4.3 Mortalitenin belirlenmesinde serum albumin ve laktat düzeyi için “ROC curve”. Serum albumin düzeyi için AUC=0,83 ($p<0,001$); laktat düzeyi için AUC=0,27 ($p<0,001$)



Şekil 4.4: Serum albumin ve laktat düzeyi ortalamaları

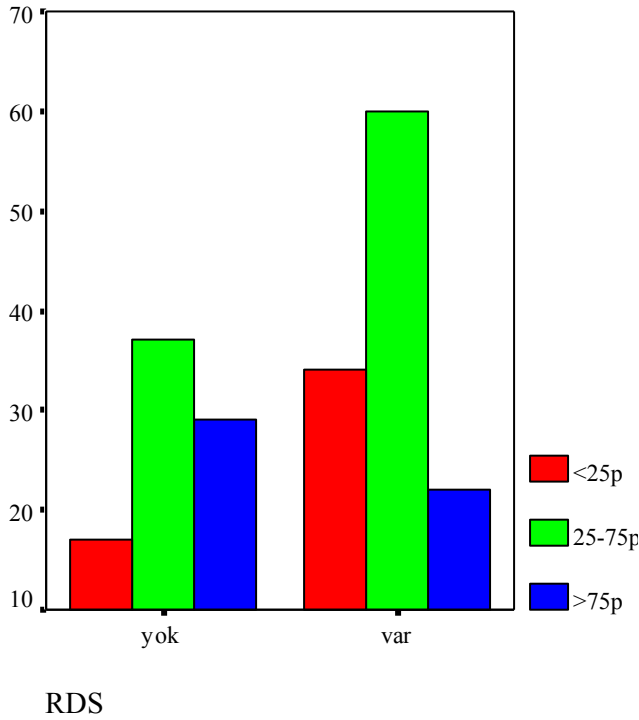
5. TARTIŞMA

Bu çalışmada gebelik haftası 32 hafta ve altında olan prematüre hastalarda yaşamlarının ilk 24 saati içinde çalışılan serum albumin düzeyinin prognostik değeri araştırıldı. Yenidoğanlarda serum albumin düzeyi yetişkinlere göre daha düşüktür ve prematüre bebeklerde gebelik haftası azaldıkça serum albumin düzeyleri düşer (17, 22-24, 56). Cartlidge ve ark. 30. gebelik haftasından önce serum albumin düzeyinin ortalama 1,9 mg/dl iken termde ortalama 3,1 mg/dl'e ulaştığını bildirmiştir (23). Çalışmamızda da serum albumin düzeyi ile gebelik haftası arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Prematüre bebeklerde hipoalbuminemi belirlemek üzere kesin referans değerleri bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda gebelik haftalarına göre serum albumin düzeyi persentilleri oluşturuldu. Ancak, her gebelik haftasındaki hasta sayısı yeterli olmadığı için serum albumin düzeyi dağılımı gözönünde tutularak hastalar gebelik haftası 28 hafta ve altında olanlar ve 29 hafta ve üzerinde olanlar olarak iki gruba ayrıldı ve bu gruplarda serum albumin düzeyi persentilleri oluşturuldu. Serum albumin düzeyi 25 persentilin altında olan grup hipoalbuminemi grubu olarak tanımlandı.

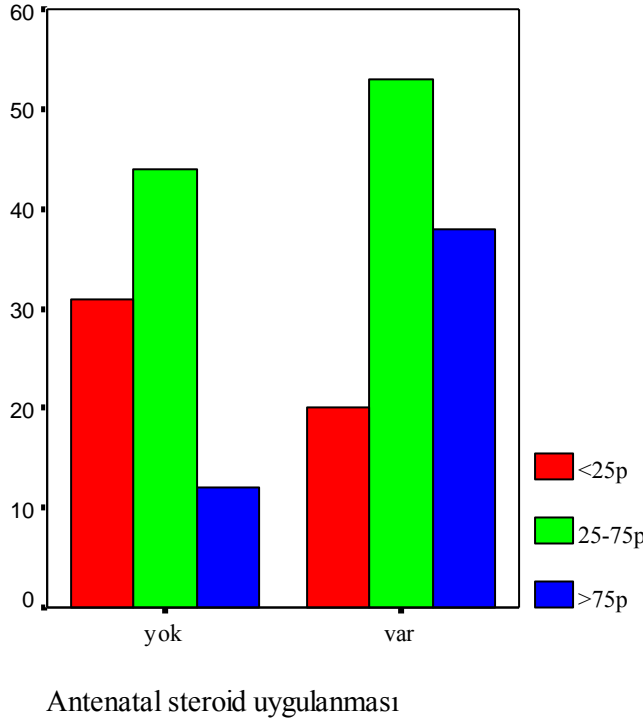
Prematüre hastalarda serum albumin konsantrasyonunun beslenme durumunun iyi bir göstergesi olmadığı bilinmektedir (58-61). Çalışmamızda da gebelik haftasına göre küçük (SGA) bebeklerin albumin persentil grupları arasındaki dağılımının farklı olmadığı saptandı. Bu nedenle fetal dönemde albumin metabolizmasının malnütrisyonun etkilenmediği düşünüldü.

Prematüre bebeklerde alveoler kapiller membran geçirgenliğindeki artış akut ve kronik akciğer hastalığı patogenezinde önemli rol oynar (62-64). Respiratuvar distress sendromunda alveoler kapiller membranın immatüresine bağlı olarak sıvı ve proteinler alveolar aralığa sızar, alveolar aspiratta albumin düzeyi yüksek saptanır (64, 65). Albumin ve diğer proteinlerin alveolar aralığa sızması surfaktanı inaktive ederek de RDS patogenezinde katkıda bulunur (66). Plazma protein düzeylerinin RDS'de düşük olduğu ilk kez Bland'ın çalışmasında gösterilmiştir (67). Moison ve ark.'nın çalışmasında da RDS olan prematüre bebeklerin tümünde doğumda hipoalbuminemi saptanmış, RDS bulguları düzelen hastaların 4. günden sonra albumin düzeyleri yükselmeye başlarken kronik akciğer hastalığı gelişen hastaların 10. güne kadar albumin düzeylerinin düşük kaldığı gösterilmiştir (68). Bizim çalışmamızda da hipoalbuminemi grubunda RDS sıklığı diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek bulundu. (Şekil 5.1) Hipoalbuminemi grubunda, ilk

kan gazındaki pH değeri diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük, BE ve laktat düzeyleri ise anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca hipoalbuminemi grubunda antenatal steroid uygulanmayan hastaların oranı diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. (Şekil 5.2) Antenatal steroidlerin fetal akciğer maturasyonunu hızlandırarak RDS gelişimini önlediği bilinmektedir (69). Hayvan çalışmalarında antenatal kortikosteroidlerin pulmoner kapiller geçirgenliği azaltarak protein kaçağını azalttığı gösterilmiştir (70 71). Watts ve ark. da çalışmalarında BPD tanısıyla izlenen hastalarda deksametazon tedavisinin kapiller geçirgenliği azalttığını ve trakeal aspirat örneklerinde albumin konsantrasyonunu düşürdüğünü bildirmişlerdir (72). Çalışmamızda BPD sıklığı yönünden albumin persentil grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. Hastaların izleminde serum albumin düzeylerinin takip edilmemiş olması nedeniyle çalışmamızda hipoalbuminemi ve BPD ilişkisi değerlendirilemedi. Mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi süreleri açısından da albumin persentil grupları arasında fark saptanmadı.

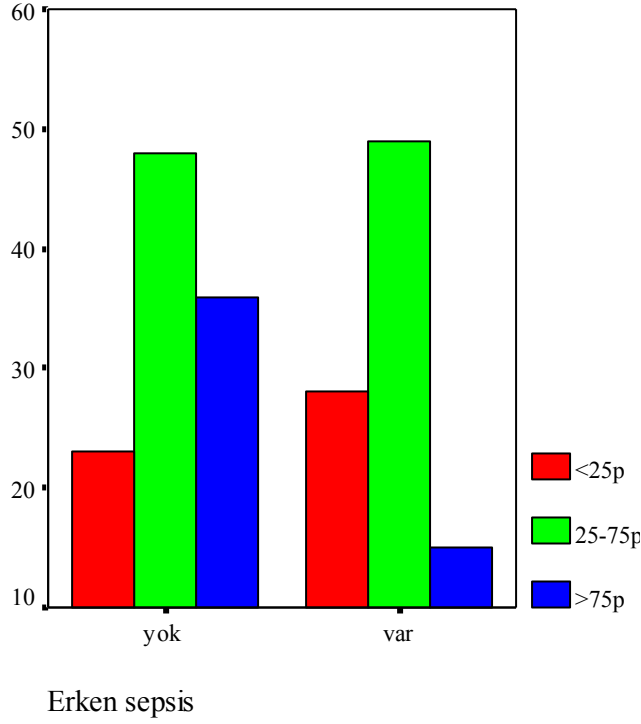


Şekil 5.1: Albumin persentil gruplarına göre RDS sıklığı



Şekil 5.2: Albumin persentil gruplarına göre antenatal steroid uygulanma sıklığı

Albumin negatif akut faz proteinidir ve inflamatuvar sitokinler, özellikle IL-6 ve TNF- α direk olarak albumin gen transkripsiyonunu inhibe eder (26, 25, 73). Sepsiste kapiller geçirgenliğin artması, lenfatik fonksiyonların kapiller kaçış hızını kompanse edememesi ve protein katabolizmasının artışı da serum albumin düzeyinin düşmesine neden olur (28-31, 74). Çalışmamızda da hipoalbuminemi grubunda erken sepsis sıklığı diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek bulundu. (Şekil 5.3) Hayatın ilk 24 saatinde serum albumin konsantrasyonunun düşük olmasının erken sepsiste fetal (sistemik) inflamatuvar yanıt sendromu ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Hipoalbuminemi grubunda erken doğum eylemi saptanan anne bebeklerinin oranının diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunması da bu düşüncüyü desteklemektedir. Klinik koryoamniyonit ile annede klinik bulgu olmaksızın histolojik koryoamniyonitin de fetal (sistemik) inflamatuvar yanıt sendromu ve erken doğum eylemi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (75-77). Ancak çalışmamızda annede koryoamniyonit olması yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulunmamasının, tüm hastaların plasenta patolojisinin değerlendirilememiş olması ve koryoamniyonitin sadece klinik olarak belirlenmesine bağlı olabileceği düşünüldü.



Şekil 5.3: Albumin persentil gruplarına göre erken sepsis sıklığı

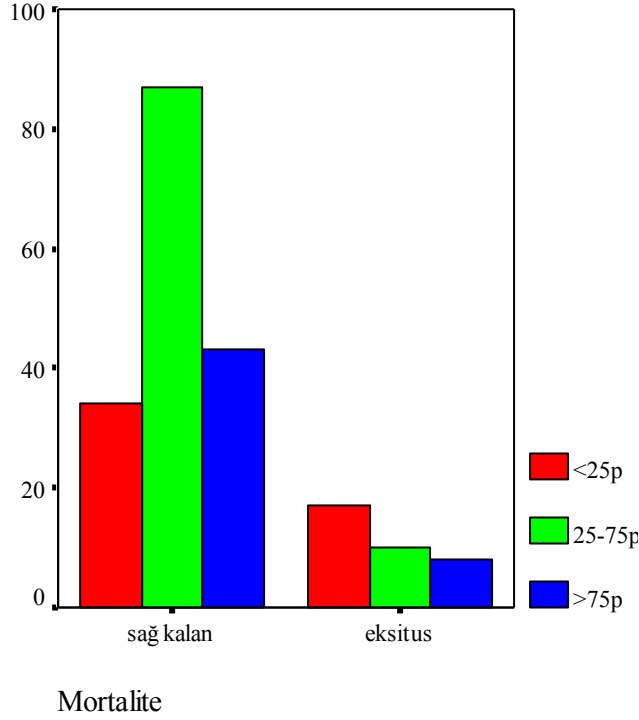
Ciddi preeklemside serum albumin konsantrasyonu ve plazma kolloid onkotik basıncı düşer ve albumin düzeyi hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir (1, 78). Ancak preeklematik anne bebeklerinde hipoalbuminemi sıklığı ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda preeklematik anne bebeklerinin oranı hipoalbuminemi grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşüktü. Bu durumun, prematüre doğumun erken doğum eylemi nedeniyle olmayıp anne ile ilişkili endikasyona bağlı olması ve gebelerin çoğuna antenatal steroid tedavisi uygulanmış olmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Atkinson ve ark. hipoalbuminemisi olan yenidoğanlarda NEK riskinin daha yüksek olduğunu, hipoalbumineminin barsaklarda bakteriyel çoğalmaya ve iskemik olaylara yatkınlık sağlayabileceğini bildirmişlerdir (33). Bizim çalışmamızda NEK, PDA, İKK, ROP, PVL oranları albumin persentil grupları arasında anlamlı farklı bulunmadı. Çalışmamızda hastaların serum albumin düzeyi ölçümleri takip edilmediği için serum albumin düzeyinin bu morbiditelerle ilişkisi değerlendirilemedi.

Yetişkinlerde yapılan birçok çalışmada hipoalbumineminin hastanede ve yoğun bakımda yatış süresini uzattığı gösterilmiştir (3, 10, 48-51). Çocuklarda yapılan

çalışmalarda ise Durward ve ark., Leite ve ark. ile Horowitz ve ark. hipoalbumineminin pediatrik yoğun bakımda yatış sũresini uzattığını bildirmişlerdir (14-16). Yenidoğanlarda yapılan tek çalışmada ise Morris ve ark. Çok dũřuk doğum ağırlıklı yenidoğanlarda albumin dũzeyi ile hastanede yatış sũresi arasında ilişki olmadığını yayınlamışlardır (17). Bizim çalışmamızda da hastanede yatış sũresi albumin persentil grupları arasında farklı bulunmadı. Preterm yenidoğanlarda hastanede yatış sũresinin doğumdaki serum albumin dũzeyi ile ilişkili olmaksızın prematũrelik sorunlarına bağlı olduğu dũřũnũldũ.

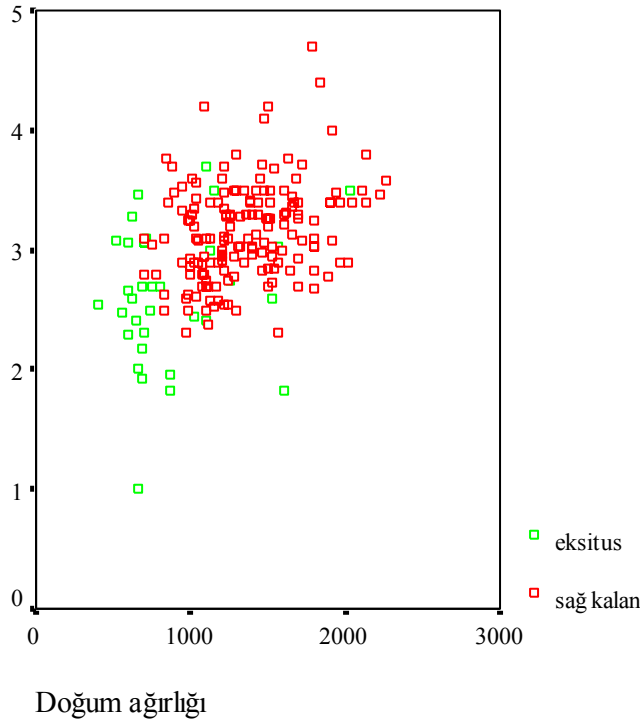
Serum albumin dũzeyinin yetişkinlerde kũtũ prognozun ve mortalitenin belirleyicisi olduğu birçok çalışma ile gũsterilmiřtir (18, 48-55). Vincent ve ark. 291433 hastanın dahil edildiği ve 90 kohort çalışmanın incelendiği meta-analizde, serum albumin konsantrasyonunda 1mg/dl dũřũřũn mortalite riskini %137 artırdığını bildirmişlerdir. (Y1) Serum albumin dũzeyi mortalite belirleyicisi olarak APACHE III ve APACHE IV skora sistemleri parametreleri arasında yer almaktadır (11, 12). Çocuklarda hipoalbuminemi ile mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Durward ve ark. yoğun bakım hastalarında hipoalbumineminin sık olduğunu ancak mortalitenin bağımsız belirleyicisi olmadığını rapor etmişlerdir (14). Leite ve ark. kalp ameliyatı yapılan hastalarda hipoalbumineminin mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (15). Horowitz ve ark. da yoğun bakıma yatışta saptanan hipoalbumineminin mortalitenin belirleyicisi olduğunu rapor etmişlerdir (16). Kenny ve ark. cerrahi sonrası parenteral beslenen yenidoğanlarda yaptıkları çalışmada hipoalbuminemi saptanan hastalarda mortalitenin daha yũksek olduğunu bildirmişlerdir. Morris ve ark. ise çok dũřuk doğum ağırlıklı prematũrelerde ilk ۆlũlen albumin dũzeyinin ve izlemde ۆlũlen en dũřuk albumin dũzeyinin mortalite ile ilişkisini araştırmışlardır (17). İlk ۆlũlen albumin dũzeyinin mortalite ile ilişkili olmadığını ancak izlemde ۆlũlen en dũřuk albumin dũzeyi ile mortalite arasında negatif ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Ancak alışma retrospektif olduğu için ilk albumin ۆlũmũnũn zamanlaması standardize edilememiştir. Bizim alışmamızda da hipoalbuminemi grubunda mortalite diğer gruplara gũre anlamlı oranda yũksek bulundu. (şekil 5.4) Tũm hastalar değerlendirildiğinde serum albumin dũzeyinin 2,72mg/dl'nin altında olmasının %71 duyarlılık ve %86 ۆzgũllũk ile mortaliteyi belirlediği gũsterildi. Ayrıca serum albuminin 25 persentilin altında olmasının ve doğum ağırlığının; gebelik yaşı, BE ve laktat dũzeyinden bağımsız olarak mortaliteyi belirlediği gũsterildi.



Şekil 5.4: Albumin persentil gruplarına göre mortalite

Neonatal mortalitenin belirleyicisi olarak öncelikle doğum ağırlığı ve gebelik haftası kullanılmıştır. Son zamanlarda yenidoğan yoğun bakımlarda verilen destek tedavilerinin gelişmesi ve çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda sağkalım oranlarının artması ile mortalite risk değerlendirmesi önem kazanmıştır. Bu amaçla birçok skorlama sistemleri oluşturulmuştur ve doğumdan sonra bebeklerin ilk klinik durumunu yansıtan fizyolojik parametrelerin değerlendirilmesi ile hastalık ciddiyetini saptamak ve mortalite riskini belirlemek amaçlanmıştır. Üzerinde daha sık çalışılan ve kullanılan skorlama sistemleri “*Clinical Risk Index for Babies*” (CRIB) ve “*Score for Neonatal Acute Physiology*” (SNAP) dir (79, 80). Bu skorlama sistemleri daha sonra parametre sayıları azaltılarak CRIB 2, SNAP 2, “*Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension 2*” (SNAPPE 2) olarak güncellenmiştir (81, 82). Son olarak Dammann ve ark. SNAP 2 ve SNAPPE 2’nin 28 gebelik haftasından küçük, aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde de mortalitenin belirleyicisi olarak kullanılabileceğini yayınlamışlardır (83). Bizim çalışmamızda da doğumda saptanan hipoalbumineminin mortalitenin belirleyicisi olduğu gösterildi, bu nedenle skorlama sistemleri ile serum albumin düzeyinin beraber kullanılmasının mortalite riskinin belirlenmesine katkı sağlayacağı düşünüldü.

Serum laktat düzeyinin yükselmesi doku perfüzyon bozukluğunun göstergelerinden birisidir ve yenidoğanlarda özellikle tekrarlanan ölçümlerde laktat düzeyinin yüksek olması kötü prognoz ve mortalite riskini artırır (84-88). Çalışmamızda hipoalbuminemi ve hiperlaktateminin mortaliteyi belirlemede duyarlılıklarının benzer olduğu ancak hipoalbuminemisinin özgüllüğünün daha iyi olduğu bulundu. Ayrıca, doğum ağırlığının ve serum albuminin 25 persentilin altında olmasının gebelik yaşı, BE ve laktat düzeyinden bağımsız olarak mortalityi belirlediği gösterildi. Şekil 5.5’de sağ kalan ve ölen hastaların doğum ağırlığı ve serum albumin düzeylerine göre dağılımı görülmektedir.



Şekil 5.5: Doğum ağırlığı ve serum albumin düzeylerine göre hastaların dağılımı

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada gebelik haftası 32 hafta ve altında olan prematüre hastalarda doğumda saptanan hipoalbumineminin yenidoğan dönemi sorunları ve mortalite üzerine etkisi araştırıldı.

- Serum albumin düzeyi ile gebelik haftası arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Hipoalbuminemiye belirlemek üzere albumin düzeyi persentilleri oluşturuldu.
- Hipoalbuminemi grubunda RDS sıklığı diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek bulundu. Hipoalbuminemi grubunda, ilk kan gazındaki pH değeri diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük, BE ve laktat düzeyleri ise anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca hipoalbuminemi grubunda antenatal steroid uygulanmayan hastaların oranı diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
- Hipoalbuminemi grubunda erken doğum eylemi saptanan anne bebeklerinin oranı diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti ancak annede koryoamniyonit olması yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Hipoalbuminemi grubunda erken sepsis sıklığının diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek olduğu gösterildi.
- Preeklentik anne bebeklerinin oranı hipoalbuminemi grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulundu.
- Mekanik ventilasyon, oksijen tedavisi ve hastanede yatış süreleri albumin persentil grupları arasında farklı bulunmadı. Hipoalbuminemi grubunda mortalite diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek bulundu. Serum albumin düzeyinin 2,72mg/dl'nin altında olmasının %71 duyarlılık ve %86 özgüllük ile mortaliteyi belirlediği saptandı. Serum albuminin 25 persentilin altında olmasının ve doğum ağırlığının; gebelik yaşı, BE ve laktat düzeyinden bağımsız olarak mortaliteyi belirlediği gösterildi.

7. ÖNERİLER

- Prematüre hastaların mortalite riskini belirlemede serum albumin düzeyi pratik ve kolay bir yöntem olarak kullanılabilir.
- Preterm yenidoğanlarda gebelik haftalarına göre serum albumin persentillerinin oluşturulması için her gebelik haftasında daha fazla vaka örneği ile değerlendirmenin yapılacağı çalışmalar gerekmektedir.
- Serum albumin düzeyinin tekrarlanan ölçümlerle değerlendirilmesinin prematürelere morbidite ve mortaliteyi belirlemedeki yararını araştıran daha çok hastayı kapsayan ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
- Serum albumin düzeyinin prematürelere mortalite riskini belirlemede kullanılan CRIB 2 ve SNAPPE 2 gibi skorlama sistemleri ile beraber kullanılmasının bu testlerin duyarlılık ve özgüllüğünü artırıp artırmayacağını araştıran ileri araştırmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Margaron MP, Soni N. Serum albumin: touchstone or totem? *Anaesthesia*. 1998;53(8):789-803.
2. Soni N, Margaron M. Albumin. Where are we now? *Current Anaesthesia and Critical Care*. 2004;15:61-68.
3. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth*. 2000;85(4):599-610.
4. Vincent JL. Relevance of albumin in modern critical care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2009 Jun;23(2):183-91.
5. Uhing MR. The albumin controversy. *Clin Perinatol*. 2004 Sep;31(3):475-88.
6. Carl A. Burtis and Edward R. Ashwood. *Tietz, Textbook of Clinical Chemistry* 3rd edition, Philadelphia, Pa, WB Saunders Co, 1999.
7. Jørgensen KA, Stoffersen E. Heparin like activity of albumin. *Thromb Res*. 1979;16(3-4):569-74.
8. Halliwell B. Albumin--an important extracellular antioxidant? *Biochem Pharmacol*. 1988;37(4):569-71.
9. 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.
10. 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 Mar;237(3):319-34.
11. 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.
12. 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.
13. Wong CS, Hingorani S, Gillen DL, Sherrard DJ, Watkins SL, Brandt JR, Ball A, Stehman-Breen CO. Hypoalbuminemia and risk of death in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2002;61(2):630-7.
14. Durward A, Mayer A, Skellett S, Taylor D, Hanna S, Tibby SM, Murdoch IA. Hypoalbuminaemia in critically ill children: incidence, prognosis, and influence on the anion gap. *Arch Dis Child*. 2003;88(5):419-22.

15. Leite HP, Fisberg M, de Carvalho WB, de Camargo Carvalho AC. Serum albumin and clinical outcome in pediatric cardiac surgery. *Nutrition*. 2005;21(5):553-8.
16. Horowitz IN, Tai K. Hypoalbuminemia in critically ill children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(11):1048-52.
17. Morris I, McCallion N, El-Khuffash A, Molloy EJ. Serum albumin and mortality in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(4):F310-2.
18. Blunt MC, Nicholson JP, Park GR. Serum albumin and colloid osmotic pressure in survivors and nonsurvivors of prolonged critical illness. *Anaesthesia*. 1998;53(8):755-61.
19. Jørgensen KA, Stoffersen E. On the inhibitory effect of albumin on platelet aggregation. *Thromb Res*. 1980 Jan 1-15;17(1-2):13-8.
20. McAuliffe JJ, Lind LJ, Leith DE, Fencel V. Hypoproteinemic alkalosis. *Am J Med*. 1986 Jul;81(1):86-90.
21. Theodore Peters Jr. All about albumin. *Biochemistry, Genetics, and Medical Applications*. First Edition, San Diego, California ACADEMIC PRESS , 1996.
22. Kanakoudi F, Drossou V, Tzimouli V, Diamanti E, Konstantinidis T, Germenis A, Kremenopoulos G. Serum concentrations of 10 acute-phase proteins in healthy term and preterm infants from birth to age 6 months. *Clin Chem*. 1995;41(4):605-8.
23. Cartlidge PH, Rutter N. Serum albumin concentrations and oedema in the newborn. *Arch Dis Child*. 1986;61(7):657-60.
24. Reading RF, Ellis R, Fleetwood A. Plasma albumin and total protein in preterm babies from birth to eight weeks. *Early Hum Dev*. 1990;22(2):81-7.
25. 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.
26. 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.
27. Ellman H. Capillary permeability in septic patients. *Crit Care Med*. 1984;12(8):629-33.
28. 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):781-4.

29. 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.
30. Elias RM, Johnston MG, Hayashi A, Nelson W. Decreased lymphatic pumping after intravenous endotoxin administration in sheep. *Am J Physiol*. 1987;253:H1349-57.
31. 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.
32. Smeets HJ, Kievit J, Dulfer FT, Hermans J, Moolenaar AJ. Analysis of post-operative hypoalbuminaemia: a clinical study. *Int Surg*. 1994;79(2):152-7.
33. Atkinson SD, Tuggle DW, Tunell WP. Hypoalbuminemia may predispose infants to necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 1989;24(7):674-6.
34. Weber TR, Tracy TF Jr, Silen ML, Powell MA. Enterostomy and its closure in newborns. *Arch Surg*. 1995;130(5):534-7.
35. Kenny SE, Pierro A, Isherwood D, Donnell SC, Van Saene HK, Lloyd DA. Hypoalbuminaemia in surgical neonates receiving parenteral nutrition. *J Pediatr Surg*. 1995;30(3):454-7.
36. 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.
37. 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.
38. Zoli M, Cordiani MR, Marchesini G, Iervese T, Labate AM, Bonazzi C, Bianchi G, Pisi E. Prognostic indicators in compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1991;86(10):1508-13.
39. Tung CF, Chow WK, Chang CS, Peng YC, Hu WH. The prevalence and significance of hypoalbuminemia in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Hepatogastroenterology*. 2007 Jun;54(76):1153-6.
40. Oshitani N, Kitano A, Fukushima R, Okabe H, Kashima K, Nakamura S, Obata A, Matsumoto T, Okawa K, Kobayashi K. Predictive factors for the response of ulcerative colitis patients during the acute-phase treatment. *Digestion*. 1990;46(2):107-13.
41. Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J*. 2008;155(5):883-9.

42. Schirmer-Mikalsen K, Vik A, Gisvold SE, Skandsen T, Hynne H, Klepstad P. Severe head injury: control of physiological variables, organ failure and complications in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(9):1194-201.
43. Kudsk KA, Tolley EA, DeWitt RC, Janu PG, Blackwell AP, Yeary S, King BK. Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003;27(1):1-9.
44. Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg.* 1999;134(1):36-42.
45. Fritz HG, Brandes H, Bredle DL, Bitterlich A, Vollandt R, Specht M, Franke UF, Wahlers T, Meier-Hellmann A. Post-operative hypoalbuminaemia and procalcitonin elevation for prediction of outcome in cardiopulmonary bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(10):1276-83.
46. Gottschlich MM, Baumer T, Jenkins M, Khoury J, Warden GD. The prognostic value of nutritional and inflammatory indices in patients with burns. *J Burn Care Rehabil.* 1992;13(1):105-13.
47. Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol.* 1997 Jun;50(6):693-703.
48. Reinhardt GF, Myscowski 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 Jul-Aug;4(4):357-9.
49. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW. Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996 Apr;77(4):340-5.
50. Herrmann FR, Safran C, Levkoff SE, Minaker KL. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission. *Arch Intern Med.* 1992;152(1):125-30.
51. Llop JM, Muñoz C, Badía MB, Virgili N, Tubau M, Ramón JM, Pita A, Jódar JR. Serum albumin as indicator of clinical evolution in patients on parenteral nutrition. Multivariate study. *Clin Nutr.* 2001 Feb;20(1):77-81.
52. 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.
53. 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):724-7.

54. Yap FH, Joynt GM, Buckley TA, Wong EL. Association of serum albumin concentration and mortality risk in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. 2002;30(2):202-7.
55. Freire AX, Bridges L, Umpierrez GE, Kuhl D, Kitabchi AE. Admission hyperglycemia and other risk factors as predictors of hospital mortality in a medical ICU population. *Chest*. 2005;128(5):3109-16.
56. Zlotkin SH, Casselman CW. Percentile estimates of reference values for total protein and albumin in sera of premature infants (less than 37 weeks of gestation). *Clin Chem*. 1987;33(3):411-3.
57. Assessment of protein nutritional status. A committee report. *Am J Clin Nutr*. 1970;23(6):807-19.
58. Nadeau L, Forest JC, Masson M, Morrissette I, Larivière F, Caron M. Biochemical markers in the assessment of protein-calorie malnutrition in premature neonates. *Clin Chem*. 1986;32(7):1269-73.
59. Polberger SK, Fex GA, Axelsson IE, Räihä NC. Eleven plasma proteins as indicators of protein nutritional status in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1990;86(6):916-21.
60. Raubenstine DA, Ballantine TV, Greecher CP, Webb SL. Neonatal serum protein levels as indicators of nutritional status: normal values and correlation with anthropometric data. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990;10(1):53-61.
61. Moyer-Mileur LJ. Anthropometric and laboratory assessment of very low birth weight infants: the most helpful measurements and why. *Semin Perinatol*. 2007;31(2):96-103.
62. Groneck P, Götze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics*. 1994;93(5):712-8.
63. Zimmerman JJ. Bronchoalveolar inflammatory pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol*. 1995 Jun;22(2):429-56.
64. Jefferies AL, Coates G, O'Brodovich H. Pulmonary epithelial permeability in hyaline-membrane disease. *N Engl J Med*. 1984 Oct 25;311(17):1075-80.
65. Watts CL, Bruce MC. Comparison of secretory component for immunoglobulin A with albumin as reference proteins in tracheal aspirate from preterm infants. *J Pediatr*. 1995;127(1):113-22.
66. Jamie B. Warren and JoDee M. Anderson. Core Concepts: Respiratory Distress Syndrome. *Neoreviews* 2009 10: e351-e361

67. Bland RD. Cord-blood total protein level as a screening aid for the idiopathic respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med.* 1972 Jul 6;287(1):9-13.
68. Moison RM, Haasnoot AA, Van Zoeren-Grobbe D, Berger HM. Plasma proteins in acute and chronic lung disease of the newborn. *Free Radic Biol Med.* 1998;25(3):321-8.
69. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD004454.
70. Ikegami M, Berry D, elKady T, Pettenazzo A, Seidner S, Jobe A. Corticosteroids and surfactant change lung function and protein leaks in the lungs of ventilated premature rabbits. *J Clin Invest.* 1987;79(5):1371-8.
71. Rebello CM, Ikegami M, Ervin MG, Polk DH, Jobe AH. Postnatal lung function and protein permeability after fetal or maternal corticosteroids in preterm lambs. *J Appl Physiol.* 1997;83(1):213-8.
72. Watts CL, Bruce MC. Effect of dexamethasone therapy on fibronectin and albumin levels in lung secretions of infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1992;121(4):597-607.
73. Haupt W, Holzheimer RG, Riese J, Klein P, Hohenberger W. Association of low preoperative serum albumin concentrations and the acute phase response. *Eur J Surg.* 1999;165(4):307-13.
74. Ruot B, Papet I, Bechereau F, Denis P, Buffiere C, Gimonet J, Glomot F, Elyousfi M, Breuille D, Obled C. Increased albumin plasma efflux contributes to hypoalbuminemia only during early phase of sepsis in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;284(3):R707-13.
75. Cornette L. Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004;9(6):459-70.
76. Yoon BH, Romero R, Kim M, Oh SY, Kim CJ, Jun JK. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1124–1129.
77. Reilly SD, and Faye-Petersen OM. Chorioamnionitis and Funisitis: Their Implications for the Neonate. *NeoReviews* 2008;9:e411-e417.
78. Gojnic M, Petkovic S, Papic M, Mostic T, Jeremic K, Vilendecic Z, Djordjevic S. Plasma albumin level as an indicator of severity of preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2004;31(3):209-10.
79. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network. *Lancet.* 1993;342(8865):193-8.

80. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics*. 1993 Mar;91(3):617-23.
81. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr*. 2001;138(1):92-100.
82. Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W; UK Neonatal Staffing Study Collaborative Group. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet*. 2003;361(9371):1789-91.
83. Dammann O, Shah B, Naples M, Bednarek F, Zupancic J, Allred EN, Leviton A;ELGAN Study Investigators. Interinstitutional variation in prediction of death by SNAP-II and SNAPPE-II among extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2009;124(5):e1001-6.
84. Nadeem M, Clarke A, Dempsey EM. Day 1 serum lactate values in preterm infants less than 32 weeks gestation. *Eur J Pediatr*. 2009 Oct 16. [Epub ahead of print]
85. Miletin J, Pichova K, Dempsey EM. Bedside detection of low systemic flow in the very low birth weight infant on day 1 of life. *Eur J Pediatr*. 2009;168(7):809-13.
86. Hussain F, Gilshenan K, Gray PH. Does lactate level in the first 12 hours of life predict mortality in extremely premature infants? *J Paediatr Child Health*. 2009 May;45(5):263-7.
87. Groenendaal F, Lindemans C, Uiterwaal CS, de Vries LS. Early arterial lactate and prediction of outcome in preterm neonates admitted to a neonatal intensive care unit. *Biol Neonate*. 2003;83(3):171-6.
88. Cheung PY, Finer NN. Plasma lactate concentration as a predictor of death in neonates with severe hypoxemia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr*. 1994;125(5 Pt 1):763-8.