



Öznur Eroğlu Ermiş
Asu Özgültekin

Yoğun Bakım Hastalarında Kapiller Kaçağı Engellemede HES ve GELATİN Solüsyonlarının İdrar Mikroalbumin Düzeyleri ile Değerlendirilmesi

The Effect of HES and GELATINE Solutions on the Capillary Leak Assessed by the Measurement of Urine Microalbumine/Creatinine Ratio

Geliş Tarihi/Received: 29.01.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 02.05.2013

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.
ISSN: 1300-5804

Öznur Eroğlu Ermiş (✉)
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Asu Özgültekin
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: oznurermis@yahoo.com
Tel.: +90 216 391 0680

ÖZET Amaç: Bu çalışmada, yoğun bakımda klinik izlemeleri sırasında sıvı tedavisi olarak ortalama molekül ağırlığı 200.000 dalton olan %6 Hidroksietil Nişasta (HES) ve ortalama molekül ağırlığı 30.000 dalton olan %4 Süksinilli Jelatin kullanılan hastalarda sistemik kapiller kaçağın glomerüler komponentini yansıttığı düşünülen idrar mikroalbumin/kreatinin düzeyleri ile takip edilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız bilinen böbrek hastalığı ve Diyabetes Mellitus ile bilinen hamileliği olmayan, ilk 48 saat içerisinde ölüm gerçekleşmesi beklenmeyen, kliniğimize başvuru öncesi hastanede yatış süresi 24 saati aşmayan ve erken yatış döneminde sıvı tedavisine kolloid eklenmesi planlanan 60 hasta randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. Kristaloit sıvı tedavisine ek olarak bir gruba %6 Hidroksietil Nişasta (HES), diğer gruba ise %4 Süksinilli Jelatin infüzyonu ilave edilmiştir. Hastaların yatışının 1. Ve 48. saatinde SOFA skoru, SIRS, sepsis, septik şok, MOF durumu ve hastaların kan ve idrar örnekleri alınarak idrarda albumin ve kreatinin (mikroalbumin/kreatinin oranı; MACR), kanda albumin (gr/dl), BUN (mg/dl), kreatin (mg/dl), arter kan gazı değerleri (PO₂/FiO₂) kaydedilmiştir.

Bulgular: İlk yatış MACR değerinde iki grup arasında anlamlı farklılık yok iken, 48. Saatte HES kullanılmış olan hastalarda MACR değeri jelatin kullanılmı olan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,05).

Sonuç: Mikroalbuminürinin yoğun bakım ünitelerine kabul edilen geniş yelpazedeki hastalardaki kapiller kaçağı gösteren önemli bir parametre olduğu, orta molekül ağırlıklı HES solüsyonunun da bu önemli problemle

başa çıkabilmek için ek bir yardımcı yöntem olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kapiller kaçak değerlendirilmesi, glomerüler kapiller kaçak, kapiller kaçak sendromu, idrar mikroalbumin/kreatinin oranı, MACR, hidroksietil nişasta, HES, jelatin

SUMMARY Objective: In this study, we aimed to detect the effects of two commonly used colloid solutions, Hydroxyethyl starch 130/0.4(2000.000 dalton MW)(HES 130) and Gelatin 4 % (30.000 dalton MW) on glomerular capillary leak, which can be used as a surrogate of the systemic capillary leak. We measured the urine microalbumin/creatinine ratio (MACR) to assess the rate of glomerular capillary leak. **Material and Method:** The patients who were admitted to the hospital in the past 24 hours, in whom the colloid fluid replacement within the first 24 hours of their ICU stay was indicated, and who were expected to survive more than 48 hours were included in the study. The patients who had diabetes mellitus or known renal diseases were excluded. 60 patients were randomly divided into two groups: Group I received HES130(n=30) and Group II received Gelatin 4% at the rate of 12-16 ml/kg/day for 48 hours, in addition to the cristalloid infusions. Sofa Scores; clinical diagnosis of SIRS, sepsis, septic shock, multiorgan failure were noted; blood samples for albumin, BUN, and creatinine levels; urine samples for albumin ve creatinine (microalbumin/creatinine ratio-MACR) ratios were collected; blood –gas analysis results were also recorded on the first and the 48th hours of ICU admission.

Results: There were no difference in MACRs on admission, whereas MACRs were significantly low in HES group on the 48th hours measurements($p<0,05$).

Conclusion: We conclude that, the medium molecular weight HES solutions can be a useful tool in limiting the capillary leakage on ICU patients who are under the effect of systemic inflammatory reactions.

Key Words: Capillary leak assessed, glomerular capillary leak, capillary leak syndrome, urine microalbumine/creatinine ratio, MACR, Hydroxyethyl starch, HES, gelatine

Giriş

Yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi edilen kritik hastalarda kapiller permeabilitedeki artma sonucu meydana gelen kapiller kaçış ve bu durumun getirdiği komplikasyonlar önemli bir problem teşkil etmektedir. Travma, enfeksiyon, cerrahi girişim, yanıklar ve kanama gibi bir çok akut olarak gelişen patolojik durumun kapiller permeabilitede lokal artışa neden olduğu uzun süredir bilinse de; bu lokal inflamatuvar değişikliklerin ölçülebilir sistemik etkilerinin olduğu son zamanlarda değerlendirilmektedir.

Böbrekler benzersiz olarak kapiller permeabilitenin aynasıdır. Çünkü kardiyak outputun %25'ini alır ve geniş yüzeyli fenestre (delikli) endotelyumdan filtreler. Filtrelenen albuminin tübüler reabsorpsiyonu %99'un üzerinde olması nedeniyle glomerüler permeabilitedeki küçük değişiklikler albumin atılımında büyük değişikliklere neden olur (1). İdrarda düşük miktarda albumin atılımının ölçülmesi (mikroalbuminüri) sistemik vasküler permeabilite değişimlerini göstermek için sensitif ve noninvaziv bir yöntemdir (2).

Mikroalbuminüri aynı zamanda hem sistemik hem de lokal inflamasyonun nonspesifik bir göstergesi olarak bilinir ve mikroalbuminürinin multiorgan yetmezliği patogenezinde temel olan sistemik kapiller kaçığın glomerüler komponentini yansıttığı düşünülmektedir (3).

Mikroalbuminüri travma (4), cerrahi (5), iskemi ve reperfüzyon hasarı (6,7), sepsis ve MOF (8,9) ile ilişkili kapiller sızma için sensitif bir marker olarak gösterilmiştir. İdrar albumin atılımı cerrahi ve iskemi gibi akut inflamatuvar stimuluslardan dakikalar sonra, aortik cerrahiden sonra 4 saat içinde (10) ve travmadan sonra 8 saat içinde başlar (11).

Travma sonrası mikroalbumin atılımı ile PO₂/FiO₂ oranı arasında ise ters bir ilişki mevcuttur. Akciğerlerde interstisyel ödem; koruyucu etkisi olan lenfatik drenaj, pulmoner sürfaktanlar ve alveolleri açık tutan alveol duvar basıncını baskılayabilir. Bu durum; artmış sistemik vasküler permeabilitenin pulmoner disfonksiyonda rolü olduğunu düşündürür (12).

Permeabilite ödemi ile organ yetmezliği arasında gelişmekte olan bu ilişki, erken inflamatuvar dönemde protein ve sıvı ekstrasvazyonunu önlemeye yönelik girişimleri başlatmıştır. Molekül ağırlığı 100-300 kDa arasında olan solüsyonların daha düşük (50 kDa'dan düşük) veya daha büyük moleküler ağırlıklı olanlardan (300kDa-3.4milyon Da) veya %5 albuminden daha efektif olduğu bulunmuştur. Bu da ödemi önlemede optimum molekül ağırlığının önemini

göstermektedir (13,14). Küçük moleküller kapiller duvardan geçerler, çok büyük moleküller ise daha düşük onkotik basınca ve daha az efektif kapiller sızdırmazlığa sebep olabilirler. Ayrıca kolloid yapısındaki sıvıların kapiller endotelinde "sealing effect" adı verilen bir mekanizmayla damar dışına sıvı ve albumin kaçışını engellediğine dair çalışmalar da mevcuttur (15,16).

Bu çalışmada, yoğun bakımda klinik izlemleri sırasında sıvı tedavisi olarak ortalama molekül ağırlığı 200.000 dalton olan %6 Hidroksietil Nişasta (HES) ve ortalama molekül ağırlığı 30.000 dalton olan %4 Süksinilli Jelatin kullanılan hastalarda sistemik kapiller kaçışın glomerüler komponentini yansıttığı düşünülen idrar mikroalbumin/kreatinin düzeyleri ile takip edilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, erişkin yoğun bakım ünitesinde toplam 60 olgu üzerine yapılmıştır. Olguların yaşları 18 ile 80 arasında değişmektedir. Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma için hasta veya yakınları bilgilendirilerek onamları alınmıştır.

Çalışmamız bilinen böbrek hastalığı ve Diyabetes Mellitus ile bilinen hamileliği olmayan, ilk 48 saat içerisinde ölüm gerçekleşmesi beklenmeyen, kliniğimize başvuru öncesi hastanede yatış süresi 24 saati aşmayan ve erken yatış döneminde sıvı tedavisine kolloid eklenmesi planlanan hastalarda uygulanmıştır.

Çalışma kriterlerine uygun olan hastaların yoğun bakıma ilk yatış saati içerisinde SOFA skorları değerlendirilmiştir. Hastalarda SIRS, sepsis, septik şok ve MOF mevcudiyeti belirlenmiştir. Hastaların yoğun bakıma yatışının ilk saati içerisinde kan ve idrar örnekleri alınarak idrarda albumin ve kreatinin (mikroalbumin/kreatinin oranı; MACR), kanda albumin (gr/dl), BUN (mg/dl), kreatin (mg/dl), arter kan gazı değerleri (PO₂/FiO₂) kaydedilmiştir.

Hastalar kapalı zarf yöntemi kullanılarak randomize şekilde iki gruba ayrılmıştır. Kristaloit sıvı tedavisine ek olarak bir gruba %6 Hidroksietil Nişasta (HES), diğer gruba ise %4 Süksinilli Jelatin infüzyonu ilave edilmiştir. Hastalara kolloid sıvı tedavisi en az 12-16 ml/kg/24 saat olacak şekilde 48 saat boyunca infüzyon şeklinde uygulanmıştır.

Çalışma gruplarının yoğun bakımda takibinin 48. saatinde hastaların SOFA skoru tekrar değerlendirilmiş ve SIRS, sepsis, septik şok ve MOF durumunda değişiklik olup olmadığına bakılmıştır. Kan ve idrar örnekleri 48. Saat değerlendirmeleri

için tekrar alınmış ve idrar mikroalbumin (MACR), kan albumin, BUN, kreatinin ve arter kan gazı değerlendirmeleri yapılmıştır.

Mikroalbumin, Abbot Aoreset Otoanalizöründe Immunoturbidimetry yöntemi ile ölçülmüştür. Sonuçlar kişiler arasındaki idrar akım hızına bağlı varyasyonları elimine etmek ve hidrasyon ve diüretiklerden daha az etkilenmesini sağlamak amacıyla mikroalbumin/kreatinin oranı (MACR) olarak hesaplandı. Mikroalbuminüri Jaffe metodu ile analiz edilmiştir.

Mikroalbumin mg/dl, kreatinin mg/dl, mikroalbumin/kreatinin oranı ise 1000 ile çarpılarak mg/gr olarak belirlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Böbrek Vakfı'nın belirlediği değerlere göre spot idrar örneğinde albumin/kreatinin oranı erkeklerde <17 mg/gr, kadınlarda <25 mg/gr ise normal; erkeklerde 17-250 mg/gr, kadınlarda 25-355 mg/gr ise mikroalbuminüri; erkeklerde >250 mg/gr, kadınlarda >355 mg/gr ise makroalbuminüri olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda sınır değerleri olarak bu oranlar referans alınmıştır.

Her iki grup arasında ilk yatış ve 48 saatte ölçülen tüm parametreler karşılaştırılmıştır.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare

testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma 24'ü (%40) kadın, 36'sı (%60) erkek olmak üzere toplam 60 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 19 ile 80 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması $61,84 \pm 17,60$ yıldır.

Yaşlar ve cinsiyetler arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Gruplara göre mortalite sonuçları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). HES grubunda %40; Gelatin grubunda % 30 oranında eksitus görülmektedir.

İlk yatışta ve 48. saatte Gelatin ve HES grubunun elde edilen SOFA skoru değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Gruplara göre ilk yatış-48. saat SOFA skoru farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). İlk yatış düzeyleri, 48. saat düzeyleri ve ilk yatışa göre 48. saatte meydana gelen yüzde değişim oranları Tablo 2'de gösterilmektedir.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında ortalama±standant sapma değerlendirmelerindeki standant sapmalar uç değerler gösterdiği ve sağlıklı sonuç vermeyeceği için medyan değerler kullanılarak karşılaştırılmıştır.

İlk yatışta ve 48. saatte elde edilen spot idrarda mikroalbuminüri değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Tablo 1. Gruplara göre yaş, cinsiyet ve tedavi sonrası durum değerlendirmesi

		HES	Gelatin	p
Yaş (yıl)		60,47±18,42	63,32±16,89	0,542⁺⁺
Cinsiyet n (%)	Kadın	9 (%30)	15 (%50)	0,114⁺
	Erkek	21 (%70)	15 (%50)	
Sonuç n (%)	Eksitus	12 (%40)	9 (%30)	0,417⁺
	Şifa	18 (%60)	21 (%70)	

+Student t test, ++Ki-Kare test

Tablo 2. Gruplara göre SOFA skoru değerlendirmesi

	SOFA SKOR		p	
	HES	Gelatin		
İlk Yatış		7,65±2,82	8,97±1,61	0,066
48. Saat		7,41±2,79	8,62±1,86	0,141
İlk Yatış – 48. Saat Fark		0,24±0,68	0,34±1,14	0,948

Mann Whitney U test

Tablo 3. Gruplara göre spot idrarda mikroalbuminüri değerlendirilmesi

Spot idrarda Mikroalbuminüri (mg/dl)	HES	Gelatin	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
İlk Yatış	13,07±18,47 (7,43)	15,39±33,35 (5,88)	0,261
48. Saat	5,59±8,69 (2,78)	10,91±13,03 (7,33)	0,057
İlk Yatış -48. Saat Fark	7,48±17,84 (3,32)	4,48±27,93 (-1,84)	0,031*

Mann Whitney U test, *p<0,05

Tablo 4. Gruplara Göre Spot İdrarda MACR Değerlendirmesi

Spot İdrarda MACR (mg/g)	HES	Gelatin	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
İlk Yatış	216,79±228,96 (133,75)	443,84±1236,01 (109,79)	0,859
48. Saat	171,70±219,21 (71,34)	314,47±513,14 (163,29)	0,014*
İlk Yatış – 48. Saat Fark	45,09±279,69 (24,45)	129,36±811,32 (-34,31)	0,287

Mann Whitney U test

Tablo 5. Spot idrarda MACR sınıflamasına göre dağılım

Spot İdrarda MACR	HES	Gelatin
	n (%)	n (%)
İlk Yatış		
Normal	3 (%10,0)	7 (%23,3)
Mikroalbuminüri	18 (%60,0)	14 (%46,7)
Proteinüri	9 (%30,0)	9 (%30,0)
48. saat		
Normal	9 (%30,0)	1 (%3,3)
Mikroalbuminüri	16 (%53,3)	22 (%73,3)
Proteinüri	5 (%16,7)	7 (%23,3)

HES grubunun 48. saat-ilk yatış spot idrarda mikroalbuminüri farkları Gelofusine grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (p<0,05). İlk yatış düzeyleri, 48. saat düzeyleri ve ilk yatışa göre 48. saatte meydana gelen yüzde değişim oranları Tablo 3'de gösterilmektedir.

İlk yatışta elde edilen spot idrarda MACR değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). 48. saatte HES grubundaki MACR değerleri ise Gelatin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür (p<0,05).

Gruplara göre ilk yatış-48. saat MACR farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). İlk yatış düzeyleri, 48. saat düzeyleri ve ilk yatışa göre 48. saatte meydana gelen yüzde değişim oranları Tablo 4'de gösterilmektedir.

Spot idrarda MACR düzeylerini sınıflayarak elde edilen oranlarda; İlk yatışta HES grubunda %10 normal; %60 mikroalbuminüri; % 30 oranında proteinüri saptanırken; Gelatin grubunda ise %23,3 normal; %46,7 oranında mikroalbuminüri ve % 30 oranında proteinüri saptanmıştır.

48. saat ölçümlerinde ise İlk yatışta HES grubunda %30 normal; %53,3 mikroalbuminüri; % 16,7 oranında proteinüri saptanırken; Gelatin grubunda ise %3,3 normal; %73,3 oranında mikroalbuminüri ve % 23,3 oranında proteinüri saptanmıştır.

İlk yatışta ve 24 saatte elde edilen kan albümin değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Gruplara göre ilk yatış-48. saat albumin farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

İlk yatışta ve 24 saatte elde edilen BUN değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Gruplara göre ilk yatış-48. saat kanda BUN farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p<0,05). Gelatin grubunun ilk yatışa göre 48. saatteki düşüş miktarı anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır.

İlk yatışta ve 24 saatte elde edilen kan keratinin değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Gruplara göre ilk yatış-48. saat kreatin farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

İlk yatışta ve 24 saatte elde edilen arter kan gazı değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Gruplara göre ilk yatış-48. saat arter kan gazı farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplara göre ilk yatış ve 48. saatte SIRS görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). İlk yatışta HES grubunda %26,7'sinde; Gelatin grubunda %23,3'ünde görülürken. 48. saatte HES grubunda %33,3'sinde; Gelatin grubunda %30'unda SIRS görülmektedir.

Gruplara göre ilk yatış ve 48. saatte Sepsis görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). İlk yatışta HES grubunda %20'sinde; Gelatin grubunda %10'nunda görülürken. 48. saatte HES grubunda %26,7'sinde; Gelatin grubunda %13,3'ünde Sepsis görülmektedir.

Gruplara göre ilk yatış ve 48. saatte Septik Şok görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). İlk yatışta HES grubunda %6,7'sinde; Gelatin grubunda hiç görülmezken; 48. saatte HES grubunda %10'unda; Gelatin grubunda %6,7'sinde septik şok görülmektedir.

Gruplara göre ilk yatış ve 48. saatte MOF görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). İlk yatışta HES grubunda %40'ında; Gelatin grubunda %26,7'sinde görülürken. 48. saatte HES grubunda %40'ında; Gelatin grubunda %33,3'ünde multiorgan yetmezliği görülmektedir.

Tartışma

Çalışmamızda yoğun bakımda klinik izlemleri sırasında sıvı tedavisi olarak ortalama molekül ağırlığı 200.000 dalton olan %6 Hidroksietil Nişasta (HES) ve ortalama molekül ağırlığı 30.000 dalton olan %4 Süksinilli Jelatin kullanılan hastalarda sistemik kapiller kaçışın glomerüler komponentini yansıttığı düşünülen idrar mikroalbumin/kreatinin düzeyleri ile takip edildiği çalışmamızda ilk yatış MACR değerinde iki grup arasında anlamlı farklılık yok iken, 48. Saatte HES kullanılmış olan hastalarda MACR değeri gelatin kullanılmış olan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Sepsis, travma ve diğer doku yaralanmaları sonrası gelişen organ yetmezliği ve ölüm ile uzamış ve abartılı inflamatuvar sitimülasyon arasındaki ilişki hakkında güçlü kanıtlar mevcuttur. Travma, major cerrahi, yanıklar, kanama gibi pek çok akut patolojik durum, proinflamatuvar mediatörlerin artışı ve çeşitli hücrel elemanların aktivasyonu ile karakterize olan sistemik inflamatuvar yanıtın başlaması ile ilişkilidir (17).

Yoğun bakım hastalarında sistemik inflamatuvar reaksiyon sık görülmektedir. SIRS, sınırlanamadığı takdirde çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanabilir. Çoklu organ yetmezliği, tüm yoğun bakım ölümlerinin %80'inden sorumludur. Bu

nedenle organ yetmezliği olasılığının erken belirlenebilmesi ve önlenmesi önemlidir.

Akut inflamatuvar reaksiyonun temelinde lökosit-endotelial hücre etkileşiminden açığa çıkan lokal cevap ve inflamatuvar mediatörlerin salınımı vardır. Vasküler permabiliteyi artırdığı bilinen mediatörler hasara karşı oluşmuş entegre inflamatuvar cevabın komponentleridir ve histamin, bradykinin, platelet-derived activating factor, proteazlar (aktive nötrofillerden salınan), serbest oksijen radikalleri, tümör nekrosis faktör, active kompleman, leukotriene B4, ve tromboksan A2 içerir (18). Bu mediatörlerin neden olduğu cevaplardan biri de plazma proteinlerine karşı sistemik kapiller geçişin hızlı artışıdır.

Inflamasyon, vücudun iç ve dış uyaranlar nedeniyle oluşan doku hasarına verdiği yanıtıdır. Hasarlanan bölgede vazodilatasyon ve mikrovasküler geçirgenlik artışı oluşur. Doku hasarından kaynaklanan lokal cevabın genel bir reaksiyona dönüşmesi ile SIRS oluşur. SIRS'da başta tümör nekroz faktör- α ve interlökin-1 olmak üzere çeşitli inflamatuvar sitokinler salınır (19). Sitokinlere bağlı olarak membran yapılarında hasar oluşur, kapiller ve glomerüler geçirgenlik artar (20,21). Glomerüler geçirgenlikte en küçük değişim, idrarla atılan albümin miktarını etkiler. Glomerüler geçirgenlik artışının erken döneminde görülen mikroalbuminüri, tübüler reabsorbsiyon ile düzeltilmeye çalışılır. Hasar devam ettikçe reabsorbsiyon kapasitesi aşılır ve albüminüri meydana gelir (21).

Kapiller geçirgenlik artışını ölçmeye yönelik ilk çalışmalar, 1951 yılında Pappenheimer'la başlamıştır. Kapiller membran molekül diffüzyonunu belirleyebilmek için bir çok yöntem denenmiş, ancak zaman alıcı, invaziv ve pahalı yöntemler olduğu için pratikte kullanılmamıştır. Zikria ve arkadaşlarının çalışmalarında kapiller kaçış ve ödemin, sistemik inflamatuvar cevap sendromu ve çoklu organ yetersizliği tablolarında rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada kapiller kaçışın patogenezi anlamak ve ortaya çıkarmanın kapiller kaçışı önlemek ve tedavi etmek için teorik, deneysel ve pratik yaklaşımların ortaya çıkmasını sağlayabileceği söylenmiştir (15). Travma ve enfeksiyonun kapiller permeabilitede lokal artışa neden olduğu uzun süredir bilinse de bu lokal inflamatuvar değişikliklerin travma ve enfeksiyon sahasından uzakta ölçülebilir etkilerinin olduğu son zamanlarda değerlendirilmektedir. Günümüzde kapiller geçirgenlik artışı, radyoimmünoassay yöntemiyle mikroalbuminüri düzeyleri ölçülerek belirlenmektedir (22,23).

Mikroalbuminüri ölçümlerinin, kapiller kaçışın erken döneminde ciddi komplikasyon gelişimi açısından riskli hastalıkları belirlemek amacıyla kullanılan bir ölçüm yöntemi olduğu da düşünülmektedir (3). İdrarda düşük düzeyli albumin atılımı (mikroalbuminüri) sağlıklı insanlarda, diyabet, travma, cerrahi, iskemi ve reperfüzyon hasarı gelişmiş hastalarda sistemik vasküler permeabilite değişimlerini göstermek için sensitif ve noninvaziv bir metod sağlar (1,4-7,24,25). İdrar

albumin atılımının cerrahi ve iskemi gibi akut inflamatuvar stimulusdan dakikalar sonra, aortik cerrahiden sonra 4 saat içinde veya travmadan sonra 8 saat içinde başladığı gösterilmiştir (6,11). Kapiller geçirgenlik artışının ölçülmesi, akut durumlarda sistemik inflamasyonun yaygınlığını ve çoklu organ yetmezliği gelişebilme olasılığını gösterirken, kronik hastalıklarda organ hasarını erken dönemde ortaya koyabilir (26).

Deneysel çalışmalar monosit yüzeyinden ve endotelial hücrelerden salınan adezyon moleküllerinin modelini oluşturmayı amaçlamıştır. Lökositlerin endotel üzerine yuvarlanma ve yapışması, travma, şok, reperfüzyon veya değişik mediatörlerin (endotoksin gibi) salınımı sonrası oluşan kapiller kaçış sendromunun ana mekanizmalarından birini oluşturmaktadır. Anahtar - kilit ilişkisi ile monositler lökosit yüzeyine bağlanır ve endotel yüzeyine yapışana kadar deseleryasyona sebep olur. Sonuç olarak lökositler interstisiyel aralığa geçer, endotel hasarı oluşturur. Endotel hasarını minimize etmek kapiller kaçışı engeller (27).

Kolloid solüsyonların kapiller kaçışı engellemedeki rolleri H.J. Dieterich tarafından incelenmiştir. Çalışmacı dextran, HES, Gelatin ve human albuminin endotelial adezyon moleküllerinin salınımına olan etkisini incelemiştir. Çalışmasında human albuminin interselüler adezyon molekül-1 veya E-selektin gibi salınımı üzerine stimulator (proinflamatuvar) etkisi olabileceği gösterilmiştir. Çalışmanın diğer bir bulgusu ise kolloidlerin buna zıt olarak farklı etki göstermesidir. Özellikle orta molekül ağırlıklı HES'in adezyon moleküllerinin daha az salınımına sebep olduğu gösterilmiştir (27).

Kolloid solüsyonların kapiller kaçışı engellemedeki rolleri benzer şekilde Zikria ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Molekül ağırlığı 100-300 kDa arasında olan solüsyonların daha düşük (50 kDa'dan düşük) veya daha büyük moleküler ağırlıklı olanlardan (300kDa - 3.4milyon Da) veya %5 albuminden daha efektif olduğu bulunmuştur, bu da orta molekül ağırlıklı solüsyonların ödemi önlemede daha etkili olduğunu göstermektedir (13,14). Küçük moleküller kapiller duvardan geçerler, çok büyük moleküller ise daha düşük onkotik basınca ve daha az efektif kapiller sızdırmazlığa sebep olabilirler (2).

Birçok çalışmada HES'in sadece endotel hasarını önlemekle kalmadığı ayrıca kapiller kaçış sendromu olduğunda da kullanılabileceği gösterilmiştir (27). HES moleküllerinin neden kapiller kaçıştan geçemediğinin sebebi halen daha tam olarak bilinmemektedir. Bazı yazarlar bu durumu mekanik olarak "sealing of the leak" olarak tarif etmişlerdir. HES ksantin oksidazı ve serbest radikal oluşumunu inhibe eder ve kapiller kaçışı azaltır böylelikle kapiller "sealant" (dolgu) etkisi gösterir (16,28).

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalar travma, medikal ya da major cerrahi olmak üzere çok geniş bir yelpaze

içindedirler. Bu hastalar yoğun bakıma geldiklerinde SIRS tablosu içerisinde ya da çok muhtemel SIRS gelişebilecek olan hastalardır. Yoğun bakımda takip edilen bu hasta grubu kapiller kaçık ve kapiller kaçığın getirdiği komplikasyonlar açısından risk altındadırlar. Biz de yoğun bakım ünitesine kabul edilen bu geniş hasta grubunda, %6 Hidroksietil Nişasta (HES) ve %4 Süksinilli Jelatin kullanımının kapiller kaçışı engellemedeki rollerini değerlendirmek üzere idrar albümin atılım oranı (MACR) düzeylerine baktık. Çalışmamızda klinik olarak kullanımda olan 130.000, 200.000, 450.000 dalton ağırlıklı HES solüsyonlarından orta molekül ağırlıklı 200.000 dalton HES solüsyonu ile 30.000 dalton ağırlığındaki düşük molekül ağırlıklı gelatin solüsyonunu tercih ettik.

Çalışmamızda gruplara göre SOFA skoru değerlendirmesi yapılmış; ilk yatışta ve 48. saatte Gelatin ve HES grubunun elde edilen SOFA skoru değerlerinde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Çalışmamızda spot idrarda mikroalbumin ve kreatinin düzeyleri değerlendirilmiş, bunların birbirine oranı olan mikroalbumin/kreatinin oranı referans değeri olarak kullanılmıştır. Her ne kadar idrarda mikroalbumin düzeyi de çalışma ile uyumlu olarak HES grubunda düşmüş olarak gözüksede, tek başına idrarda mikroalbumin düzeyi hidrasyon ve diüretiklerden etkilenerek sonuç için yanıltıcı olabilir. Mikroalbuminürinin derecesi idrar mikroalbumin/idrar kreatinin oranı (MACR) ile daha güvenilir bir şekilde belirlenebilir. Spot idrarda bakılan idrar albumin konsantrasyonu eş zamanlı kreatinin atılımı ile standartize edilerek hem idrar miktarının bilinmemesine bağlı yanlış hesaplamalardan kaçınılır hem de kişiler arasındaki idrar akım hızındaki varyasyonlar elimine edilir. Diğer taraftan MACR epidemiyolojik çalışmalar için daha avantajlıdır. Çünkü kolay toplanabilir ve 24 saatlik idrar ile korelasyonu yüksektir.

Sonuçlarımıza göre ilk yatış MACR değerinde iki grup arasında anlamlı farklılık yok iken, 48. Saatte HES kullanılmış olan hastalarda MACR değeri gelatin kullanılmış olan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,014<0,05$). 48. Saatte ilk yatışa göre HES grubunda MACR da düşme söz konusu iken, gelatin grubunda ise artma mevcuttur. Fakat HES grubundaki düşme istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmamıştır ($p>0,05$).

Allison ve arkadaşları 16-83 yaş aralığındaki 45 travma hastasında sıvı resüsitasyonu olarak HES ve gelatine kullanımının sistemik kapiller permeabilite üzerine etkisini araştırdığı bir klinik çalışma yapmışlardır. Sistemik kapiller kaçık düzeyinin idrarda MACR ile takip edildiği bu çalışmada HES resüsitasyonlu randomize hastalar, gelatin almış olanlara göre anlamlı derecede düşük kapiller kaçık göstermiştir (2). Allison ve arkadaşlarına göre bu gözlemi açıklayan çeşitli olası mekanizmalar vardır. Plazma kolloid onkotik basıncı cerrahi ya da travma sonrası hızla düşer. Resüsitasyon sırasında

kolloid infüzyonu böbrek ultrafiltrasyonunu değiştirir. Böbrek ultrafiltrasyonu kan basıncı tarafından yönlendirilmektedir. Glomerüler membran boyunca ultrafiltrasyona onkotik basınç gradiyenti ile karşı çıkılır. Optimal büyüklükteki HES, gelatinden daha büyük ölçüde kapiller duvar boyunca kolloid onkotik basıncı artırır. Bu işlem dokudaki ödemi azaltır ve böbrekte glomerüllerde filtrasyon fraksiyonunu azaltır ve sonuç olarak renal tübüllere geçen albumin miktarı azalır.

Hastalar her iki grupta da 1. ve 48. saatte kabul edilen kadın ve erkek proteinüri sınır değerlerine göre değerlendirilmiştir. Buna göre spot idrarda MACR düzeylerini sınıflayarak elde edilen oranlarda; ilk yatışta HES grubunda %10 normal; %60 mikroalbuminüri; %30 oranında proteinüri saptanırken; gelatin grubunda ise %23,3 normal; %46,7 oranında mikroalbuminüri ve %30 oranında proteinüri saptanmıştır. 48.saat ölçümlerinde ise HES grubunda %30 normal; %53,3 mikroalbuminüri; %16,7 oranında proteinüri saptanırken; gelatin grubunda ise %3,3 normal; %73,3 oranında mikroalbuminüri ve %23,3 oranında proteinüri saptanmıştır. Bu sonuçlarda HES grubunda ilk yatışta medyan değer 133,75 ile mikroalbuminürik sınırdaki iken 48. saatte 71,34 ile yine mikroalbuminürik sınırdaki kalmıştır. Gelatin grubunda ise ilk yatışta medyan değer 109,79 iken 48. saatte artarak 163,29 olmuş ve yine mikroalbuminürik sınırdaki kalmıştır (mikroalbuminüri:30-300 mg/gr).

Çalışmamızda HES ve Gelatin gruplarının her ikisinde de kan albümin düzeyleri ise 48. Saatte ilk yatışa göre düşmüştür. İlk yatışta ve 48. saatte elde edilen kan albümin değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Yoğun bakım hastalarında hipoalbuminemi çok sık rastlanan klinik bir problemdir. Genellikle hipoalbuminemi tek başına albumin sentezinin azalmasına bağlı değildir. Sentez azalması, parçalanma artışı, ekstravasküler aralığa kaçış artışı ve protein alımının azalması gibi multifaktörlerin varlığı etken olarak görülmektedir. Hipoalbumineminin major sebebi olarak albuminin transkapiller kaçışını sorumlu tutan çalışmalar mevcuttur. Kapiller kaçak ve mikroalbuminürinin, akut ve kronik hastalıklarda, hipoalbumineminin önemli sebeplerinden biri olduğu düşünülmektedir (29).

Allison ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HES ve gelatin resüsitasyonu yapılan hastalarda serum kreatinin düzeylerinin takibinde anlamlı farklılık görülmemiştir. Çalışmamızda HES grubunun BUN ($p>0,05$) ve kreatinin ($p>0,05$) değerlerinde düşme görülürken, gelatin grubunun BUN ($p=0,043<0,05$) ve kreatinin ($p>0,05$) değerlerinin arttığı görülmüştür.

Randomizasyona rağmen, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da gelatin grubunun yaş ortalaması ve SOFA skorlaması belirgin olarak daha yüksekti. Bu durumun gelatin grubundaki MACR ve BUN değerlerindeki 48.saatte görülen

yükselmeye etkisi olduğu akla gelebilir. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan bu farkın klinik olarak da çok önemli olmadığı görüşündeyiz. Gelatinin böbrekten albumin atılımını arttırması ise pek olası değildir, çünkü modifiye gelatin infüzyonlarının albumin atılımı üzerine herhangi bir etkisi olmadığı daha önce yapılmış bir çalışmada gösterilmiştir (30).

Akciğerlerin de böbrekler gibi permeabilite ödeme kısmi olarak daha duyarlı olduğu görülmektedir. Akciğerlerde interstisyel ödem; koruyucu etkisi olan lenfatik drenaj ve pulmoner sürfaktanlar ve alveollerini açık tutan alveol duvar basıncını baskılayabilir. Travma sonrası, mikroalbumin atılımı ile PO₂/FiO₂ oranı arasında ters bir ilişki mevcuttur. Bu durum artmış sistemik vasküler permeabilitenin pulmoner disfonksiyonda rolü olduğunu düşündürür (4).

Allison ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HES ile tedavi edilmiş hastalarda 48. saatteki PO₂/FiO₂ oranı ilk yatışa göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. HES ile tedavi edilen hastalarda 48. saatte gaz değişiminde belirgin iyileşme interstisyel pulmoner ödemin azalmasına veya HES'in ödemden bağımsız olarak antiinflamatuvar etkisine bağlanmıştır (2).

Bizim çalışmamızda ise her iki grupta da PO₂/FiO₂ oranı 48. Saatte ilk yatışa göre yüksek bulunmuştur fakat bu değerler gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Mikroalbuminürinin SIRS, sepsis ve sepsisin ilerleyen tablolarıyla bir paralellik gösterdiği bilindiğinden hasta gruplarımızın MACR düzeyleri SIRS, sepsis, septik şok ve MOF tablolarının görülme oranlarıyla da karşılaştırılmıştır. Mikroalbuminürinin yüksek görüldüğü gelatin grubunda 48. saatte %30 oranında SIRS görülürken, HES grubunun %33,3'ünde SIRS görülmektedir ($p>0,05$). Yine 48. saatte gelatin grubunun %13,3'ünde, HES grubunun %26,7'sinde sepsis; gelatin grubunun %6,7'sinde, HES grubunun %10'unda septik şok; HES grubunun %40'ında, gelatin grubunun %33,3'ünde multiorgan yetmezliği görülmektedir ($p>0,05$). Bu bulgulara göre çalışmamızda SIRS ve septik tablolarla mikroalbuminüri düzeyleri arasında bir paralellik gösterilememiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda ilk yatışta elde edilen spot idrarda MACR değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekte iken 48. saatte HES grubundaki MACR değerleri ise gelatin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür ($p=0,014$). Orta molekül ağırlıklı HES'in bu anlamda çalışmamızda olumlu etkileri gösterilmiştir. Ancak bu etkisinin daha iyi değerlendirilmesi için daha fazla sayıda ve homojen gruplarla yapılacak çalışmalarla daha net sonuçlara ulaşılabileceğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G, Feldt-Rasmussen B. Microalbuminuria reflects a generalised transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects. *Clin Sci* 1995;88:629–33.
2. Allison KP, Gosling P, Jones S, Palister I, Porter KM. Randomized Trial of Hydroxyethyl Starch versus Gelatine for Trauma Resuscitation. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 1999;47:1114-21.
3. Evans G, Greaves I. Microalbuminuria as a predictor of outcome. *BMJ* 1999;318:207–8.
4. Gosling P, Sanghera K, Dickson G. Generalised vascular permeability and pulmonary functions in patients following serious trauma. *J Trauma* 1994;36:477-81.
5. Gosling P, Shearman CP, Gwynn BR, Simms MH, Bainbridge ET. Microproteinuria: response to operation. *BMJ* 1988;296:338–9.
6. Smith CT, Gosling P, Sanghera K, Green MA, Paterson IS, Shearman CP. Microproteinuria predicts the severity of systemic effects of reperfusion injury following infrarenal aortic aneurysm surgery. *Ann Vasc Surg* 1994;8:1-5.
7. Gosling P, Hughes EA, Reynolds TM, Fox JP. Microalbuminuria is an early response following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991;12:508-13.
8. Roine I. Microalbuminuria: An index of severity in childhood meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:584–8.
9. MacKinnon KL, Molnar Z, Watson ID, Shearer E, Lowe D. Use of microalbuminuria as an indicator for the development of sepsis and multiple organ failure. *Br J Anaesth* 1997;678P.
10. Smith CT, Gosling P, Sanghera K, Green MA, Paterson IS, Shearman CP. Microproteinuria predicts the severity of systemic effects of reperfusion injury following infrarenal aortic aneurysm surgery. *Ann Vasc Surg* 1994;8:1-5.
11. Pallister I, Gosling P, Alpar K, Bradley S. Prediction of post traumatic adult respiratory distress syndrome by albumin excretion rate 8 hours after admission. *J Trauma* 1997;42:1056-61.
12. Gosling P, Sanghera K, Dickson G. Generalised vascular permeability and pulmonary functions in patients following serious trauma. *J Trauma* 1994;36:477-81.
13. Zikria BA, King TC, Stanford J, Freeman HP. A biophysical approach to capillary permeability. *Surgery* 1989;105:625-31.
14. Traylor RJ, Pearl RG. Crystalloid versus colloid versus colloid: all colloids are not created equal. *Anesth Analg* 1996;83:209-12.
15. Zikria BA, Bascom JU. Mechanisms of multiple organ failure. In: Zikria BA, Oz MO, Carlson RW, eds. *Reperfusion Injuries and Clinical Capillary Leak Syndrome*. Armonk, NY: Futura Publishing Co; 1994:443–92.
16. Zikria BA. A biophysical approach: sealing of capillary leak by intravenous biodegradable macromolecules. In: Zikria BA, Oz MO, Carlson RW, eds. *Reperfusion Injuries and Clinical Capillary Leak Syndrome*. Armonk, NY: Futura Publishing Co; 1994:547–600.
17. Parrillo JE. (1993) Pathogenetic mechanism of septic shock. *N Eng J Med* 328:1471-7.
18. Gosling P. Prevention of posttraumatic clinical capillary leak syndrome. *Trauma* 1999;1:91-103.
19. Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. *Br j Surg* 1997;84:920-35.
20. Gosling P, Brudney S, McGrath L, Riseboro S, Manji M. Mortality prediction at admission to intensive care: A comparison of microalbuminuria with acute physiology scores after 24 hours. *Crit Care Med* 2003; 31: 98-103.
21. Thorevska N, Sabahi R, Upadya A, Manthous C, Amoateng- Adjepong Y. Microalbuminuria in critically ill medical patients: Prevalence, and prognostic significance. *Crit Care Med* 2003;31:1075-81.
22. Bergstein JM. A practical approach to proteinuria. *Pediatr Nephrol* 1999;13:697-700.
23. De Gaudio A, Spina R, Di Filippo A, Feri M. Glomerular permeability and trauma: A correlation between microalbuminuria and Injury Severity Score. *Crit Care Med* 1999;27:2105-8.
24. Shearman CP, Gosling P, Simms MH. Glomerular permeability to large molecules: a marker of vascular permeability. *Br J Surg* 1988;75:1273.
25. Feldt-Rasmussen B. Increased transcapillary escape rate of albumin in type I (insulin dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1986;29:282-6.
26. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, Chavers B, Coresh J, Engelgau M et al. Microalbuminuria in the US population: Third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis* 2002;39:445-59.
27. Hans- Jürgen Dieterich, MD. Recent Developments in European Colloid Solutions. *J Trauma* 2003;54:S26-S30.
28. Nielsen VG, Tan S, Brix A, Baird MS, Parks DA. Hextend (hetastarch solution) decrease multiple organ injury and xanthine oxidase release after hepatoenteric ischemia-reperfusion in rabbits. *Crit Care Med* 1997;25:1565–74.
29. Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminemia in disease and injury. *Lancet* 1985;1:781–4.
30. Beetham R, Dawney A, Cattell W. The effect of a synthetic polypeptide on the renal handling of protein in man. *Clin Sci* 1987;72:245-9.