



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNDE YATAN HASTALARIN SERUM
ALBÜMİN SEVİYELERİ İLE HASTANE İÇİ MORTALİTE
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Ali Kaan GÜREN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**HAYDARPAŞA NUMUNE SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİNDE YATAN HASTALARIN SERUM
ALBÜMİN SEVİYELERİ İLE HASTANE İÇİ MORTALİTE
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Ali Kaan GÜREN

Tez Danışmanı:

Prof.Dr.Refik DEMİRTUNÇ

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada çok fazla emeği olan, çalışmamızın planlanma aşamasından son anına kadar desteğini her zaman çekinmeden sunan, bilim konusundaki istek ve azmini her zaman kendime örnek aldığım, hekimlik sanatının ne demek olduğunu bizlere öğreten kıymetli hocam Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ'a,

Asistanlık eğitimim boyunca klinik bilgi, tecrübeleriyle bir hekim olarak yetişmeme katkıda bulunan, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman bizlerden esirgemeyen değerli hocalarım Prof .Dr. Kadir KAYATAŞ ve Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN'e,

Dört yıl boyunca asistan hekimliğin birçok zorluğuna beraber göğüs gerdiğimiz, birçok olumsuzluğu beraber aştığımız, birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, her zaman zihnimde güzel anılarla hatırlayacağım Dahiliye C servisindeki asistan arkadaşlarıma, birbirimize katabildiğimiz her şey için birlikte çalıştığım Dahiliye A ve Dahiliye B servislerindeki asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan keyif aldığım ve her zaman bir ekip olmanın mutluluğunu ve güvenini bana hissettiren servisimizin çok değerli hemşire, personel ve sekreterlerine,

Dahiliye C servisi ve İç Hastalıkları kliniğinin yapıtaşlarından olan, iyiliklerini asla unutamayacağım Zülbiye ÖZTÜRK YÜCE'ye,

Bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren Uzm. Dr. Hasan DERMENCİ'ye,

Hayatta sahip olduğum her şeyi borçlu olduğum, bugünü göremese de hayatta ve asistan hekimlik sürecinde zorlandığım her anda öğrettikleriyle bana güç veren annem Kezban GÜREN'e, hayatımın her anında her zaman yanımda olan babam Mustafa GÜREN ve ablam Ezgi GÜREN'e, hekimliğe ve asistanlığa beraber başladığım, yol arkadaşım, biricik eşim Ceren UZUNOĞLU GÜREN'e en içten şekilde teşekkür ederim.

Dr. Ali Kaan GÜREN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	12
İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	14
BULGULAR.....	15
TARTIŞMA.....	24
SONUÇLAR.....	28
KAYNAKLAR.....	29
ÖZGEÇMİŞ.....	35
EKLER.....	37

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Patofizyolojik nedene göre hipoalbüminemi sebepleri

Tablo 4.1. Temel Karakteristik Özellikler

Tablo 4.2. İç Hastalıkları kliniğine yatış nedenleri

Tablo 4.3. Ek hastalıkların dağılımı

Tablo 4.4. Laboratuvar Bulguları

Tablo 4.5. Gruplar arasında yatış süresi, tekrarlayan yatış sayısı ve mortaliteye kadar geçen süre, mortalite ve yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacının değerlendirilmesi

Tablo 4.6. Gruplar arasında laboratuvar değerlerinin ve Charlson skorunun karşılaştırılması

Tablo 4.7. Mortaliteye göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

Şekil 4.1. Hasta Grupları

Şekil 5.1. Gruplar ve mortalite oranları

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFP: Alfa-Fetoprotein

AİDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu)

CKİ: Charlson Komorbidite İndeksi

CRP: C-Reaktif Protein

DBP: D vitamini bağlayıcı protein

FDH: Familial Dysalbuminemic Hyperthyroxinemia (Ailesel Disalbuminematik Hipertriiodotironinemi)

HİS: Health Information System (Sağlık Bilgi Sistemi)

HOCl: Hipoklorik asit

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

NO: Nitrik oksit

SA: Serum albümin

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü alfa

PKE: Protein kaybettiren enteropati

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

ÖZET

Amaç: Albümin vücutta birçok yaşamsal fonksiyonda görev alan yapısal bir proteindir. Seviyesi, üretiminde azalmaya, tüketiminde ve kaybında artmaya sebep olan birçok hastalıkta normal popülasyona göre düşük olarak saptanır. Yapılan çalışmalarda belirli tanılara sahip spesifik hasta gruplarında veya hastanede yatan tüm hasta popülasyonlarında serum albümin ve mortalite arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Biz çalışmamızda sadece İç Hastalıkları kliniğinde yatan, yatış tanılarına ve sahip oldukları ek hastalıklara bakılmaksızın tüm hastaların, yatışlarının ilk 24 saati içinde ölçülen serum albümin seviyeleriyle, hastane içi mortalite, hastanede yatış süresi, hastane yatışı sırasında gelişen yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı ve bir sene içindeki tekrarlayan hastane yatışları arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi(SBÜ) Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği Servisi'nde 01.06.2018-01.06.2019 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen 3391 hasta tarandı. Dışlama kriterleri nedeniyle 1195 hasta ve eksik veri nedeniyle 32 hasta dışlandı. Çalışma toplam 2164 olgu ile yapıldı. Hastalar, serum albümin değeri 2.5g/dl'nin altında olanlar (Grup 1), 2.5-3.5g/dl arasında olanlar (Grup 2), 3,5-4,5g/dl arasında olanlar (Grup 3) ve 4,5g/dl'nin üzerinde olanlar (Grup 4) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Gruplar arasında hastane içi mortalite, hastanede yatış süresi, hastane yatışı sırasında gelişen yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı, bir sene içindeki tekrarlayan hastane yatışı, mortaliteye kadar geçen süre karşılaştırıldı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22(IBM SPSS 22,Türkiye) programı kullanılmış olup anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma, yaşları 18 ile 104 yıl arasında değişmekte olan, 1050'si (%49) erkek ve 1114'si (%51) kadın olmak üzere toplam 2164 olgu ile yapıldı. Hastalar, 220'si (%10.2) albümin değeri < 2.5 g/dl (Grup 1), 1054'ü (%48.7) 2.5-3.5 g/dl arasında (Grup 2), 863'ü (%39.9) 3.5-4.5 g/dl arasında (Grup 3) ve 27'si (%1.2) > 4.5 g/dl (Grup 4) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Grup 1'de mortalite oranı %41,4, Grup 2'de mortalite oranı %12.9, Grup 3'te mortalite %3,1, Grup 4'te mortalite %0 olarak

saptandı. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında serum albümin seviyesi düşük olan gruplarda hastane içi mortalite, hastanede yatış süresi, hastane yatışı sırasında gelişen yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı ve tekrarlayan hastane yatışı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu($p<0.05$). Serum albümin seviyesi düştükçe hastane içi mortalite, hastanede yatış süresi, hastane yatışı sırasında gelişen yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı ve tekrarlayan hastane yatışı artmaktaydı.

Sonuç: Hipoalbüminemi, İç Hastalıkları kliniğinde yatan hastalarda artmış hastane içi mortalite ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Hastaların, hastane yatışlarında hastane içi mortaliteyi, hastanede yatış sürelerini, yatışları sırasında gelişen yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyaçlarını ve tekrarlayan hastane yatışlarını öngörmeye bağımsız bir risk faktör olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Hipoalbüminemi, Albümin, Mortalite, Hospitalizasyon

ABSTRACT

Aim: Albumin is a structural protein which is responsible for many vital functions in the body. Comparing to the normal population, its level decreased in many diseases which cause decreased in production, increased in consumption and increased in loss. Studies have revealed the relationship between serum albumin level and the mortality rate in specific patient groups and the entire patient population in the hospital. Our study includes the patients that hospitalize in the internal medicine clinic regardless of their diagnosis on admission and additional diseases. We aimed to determine the relationship between the serum albumin level of the entire patient population which is measured within the first 24 hours of their hospitalization and its relation with the mortality rate in the hospital, duration of hospitalization, need for the follow-up in the intensive care unit developed during hospitalization and the recurrent hospitalizations.

Material and Method: In our study, 3391 patients who were hospitalized in the University of Health Sciences Haydarpaşa Numune Health Practice and Research Center Internal Medicine Clinic Service between 01.06.2018-01.06.2019 were scanned. 1195 patients were excluded due to exclusion criteria and 32 patients were excluded due to missing data. The study was performed with a total of 2164 cases.

Patients should be those with albumin less than 2.5g/dl (Group 1), 2.5-3.5g/dl (Group 2), 3.5-4.5g/dl (Group 3) and over 4.5g/dl (Group 4). divided into 4 groups. Intra-hospital mortality, length of hospitalization, need for follow-up in the intensive care unit developed during hospitalization, recurrent hospitalization, and time to mortality were compared between the groups. Statistical analysis for assessing the findings obtained in the studies IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS 22, Turkey) software used is the significance $p < 0.05$ were evaluated.

Results: The study was conducted with a total of 2164 cases, 1050 (49%) male and 1114 (51%) female, ranging in age from 18 to 104 years. While 88.3% of the patients were alive, 11.7% died. Patients were between 220 (10.2%) albumin value < 2.5 g/dl (Group 1), 1054 (48.7%) between 2.5-3.5g/dl (Group 2), 863 (39.9%) between 3.5-4.5g/dl (Group 3), and It was divided into 4 groups, 27 (1.2%) > 4.5 g/dl (Group 4). The mortality rate was %41,4 in Group 1, %12,9 in Group 2, %3,1 in Group 3, %0 in Group 4. When the groups were compared among each other, in groups with low serum albumin levels, a statistically significant difference was found between in-hospital mortality, length of hospitalization, need for follow-up in the intensive care unit developed during hospitalization and recurrent hospitalization ($p < 0.05$). As the serum albumin level decreased, in-hospital mortality, duration of hospitalization, follow-up and recurrent hospitalization increased in the intensive care unit that developed during hospitalization.

Conclusion: Hypoalbuminemia was associated with increased in-hospital mortality and poor prognosis in patients hospitalized in the internal medicine clinic. It can be used as an independent risk factor in predicting patients' in-hospital mortality during hospital admissions, length of hospitalization, follow-up needs in the intensive care unit developed during their admissions and recurrent hospital admissions.

Key Words: Hypoalbuminemia, Albumin, Mortality, Hospitalization

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Serum albümin, karaciğerde sentezlenen vücutta birçok yaşamsal fonksiyonda görev alan yapısal bir protein ve inflamatuvar durumlarda bir belirteç olarak kullanılabilir negatîf bir akut faz reaktanıdır (1).

Hipoalbüminemi, hastanede yatan hastalarda oldukça sık görülen bir durumdur. Meydana geldiği durumlar iyi tanımlanmış olsa da oluş mekanizması hakkında net bir görüş birliği yoktur. Akut durumlarda inflamasyona bağılı damar duvar geçirgenliğinin artmasıyla birlikte serum albümininin damar dışına çıkışının artması sonucu oluştuğu, kronik durumlarda ise malnütrisyon ve karaciğerde albümin sentezinde azalma sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (2,3).

Hastaların bu akut ve kronik hastalıklar ve hastalıkların yol açtığı komplikasyonlar nedeniyle hastane yatışları mevcuttur. Yatışları sırasında ölçülen serum albümin seviyeleri hastalıklara ve hastalıkların komplikasyonlarına bağılı olarak düşük saptanacaktır. Yine bu hastaların yatışları sırasında hastalıklara ve hastalıkların komplikasyonlarına bağılı gelişen mortaliteleri olmaktadır.

Serum albümin düzeylerindeki azalma, plazmanın ozmotik basıncında değışikliklere neden olarak sıvı dağılım dengesinin bozulmasına, kapillerdeki sızıntıyı arttırarak mikrovasküler dolaşımda bozulmaya, ilaçları bağılayıcılığında azalma ile ilaçların dağılımının bozulmasına, ilaçların metabolize edilmesinde ve atılımında azalmaya ve serbest formlarının kandaki miktarlarında artışa neden olacağı gibi; antioksidan etkisinin azalmasına bağılı olarak dolaşımdaki serbest oksijen radikallerinde artışa da neden olacaktır. Hipoalbüminemi, albüminin antikoagülan etkisinin azalmasıyla hiperkoagulan durumların ortaya çıkmasına sebep olur. Bu gibi etkilerle hipoalbümineminin yaşamsal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olduğu düşünülmektedir (4).

Serum albümin seviyesiyle mortalite arasındaki ilişki bilinmektedir (5). Fakat literatürde sadece İç Hastalıkları kliniğinde yatan hastaları kapsayan, hastaların tanılarında bağımsız olarak yapılmış bir çalışma yoktur. Biz buradan yola çıkarak çalışmamızda İç Hastalıkları kliniğinde yatan, yatış tanılarına ve sahip oldukları ek hastalıklara bakılmaksızın tüm hastaların, yatışlarının ilk 24 saati içinde ölçülen serum

albümin seviyesiyle, hastane içi mortalite, hastanede yatış süresi, hastane yatışı sırasında gelişen yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı ve bir yıl içinde tekrarlayan hastane yatışları arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. SERUM ALBÜMİN

2.1.1. Serum Albüminin Tanımı ve Yapısı

Albümin adı, proteinleri gösteren erken Germen terimi albumenden türemiştir. Albumen ise pişmiş yumurtanın sarısını çevreleyen beyaz bölümünü gösteren Latince kelime albus'tan (beyaz) köken almaktadır (6).

Serum albümin(SA) plazmada en fazla oranda bulunan plazma proteindir (7). SA, ayırt edici yapısal özellikleri ve kendine özgü ligand bağlanma özellikleri ile karakterize edilen homolog proteinlerin oluşturduğu spesifik bir ailenin üyesidir. Bu aileyi, serum albüminin dışında a-fetoprotein (AFP), afamin ve D vitamini bağlayıcı protein (DBP) oluşturur (8).

Molekül ağırlığı 66300 Da'dur. 383 amino asidin oluşturduğu tek bir polipeptit zincirinden oluşur. Bu polipeptit zincir, karbonhidrat içermemesi, az miktarda triptofan ile metiyonin ve fazla miktarda lizin, arginin, glutamik asit, aspartik asit içermesi ile karakterizedir (9). Dolaşımdaki olgun albümin molekülü, 17 disülfid köprüleri ile katlanarak ve tutularak bir dizi a-heliks şeklinde düzenlenmiştir (10). SA, fizyolojik pH'da (pH=7.4) negatif yüklüdür (11).

SA molekülü çok esnektir ve çevre koşullarındaki değişikliklere göre ligandların bağlanması ile kolayca şekil değiştirebilir (9). Özellikle fizyolojik koşullarda kolayca şekil değiştirdikten sonra, moleküle güçlülük sağlayan disülfid köprüleri sayesinde hızlı bir şekilde şeklini geri kazanır (12). Moleküldeki zincirler arası rüptürlerden sonra molekül bu köprüleri yeniden kurabilir ve yapısını yeniden

kazanabilir. Denatürasyon, sıcaklıktaki, pH derecesindeki ve iyon düzeylerindeki dramatik ve fizyolojik olmayan değişikliklere bağlı olarak meydana gelebilir (4).

2.1.2. Serum Albüminin Sentezi ve Metabolizması

SA sentezi, 4. kromozomun uzun kolunda yer alan ALB geni tarafından yönetilir. ALB geni, SA ailesinin diğer üyelerinin genlerinin (yani AFP, afamin ve DBP) bulunduğu q11-22 pozisyonundaki sentromerin yakınındadır (13).

SA vücutta sadece karaciğerde sentezlenir(1,14). İlk olarak karaciğerde pre-proalbümin olarak sentezlenen albümin, daha sonra albüminin hücre içi formu olan proalbümine dönüştürülür. Proalbümin sentezlendikten sonra, insan hepatositlerinin Golgi cisimciği, proalbüminin peptid zincirinin 6-amino asit sekansını ortadan kaldırır ve albümin sentezi tamamlanmış olur (15).

Karaciğerde sentezi tamamlanan albümin tüm vücut dokularına dağıldığı gibi hepatik interstisyel boşluğa da dağılır. Kolloidlerin bu alandaki konsantrasyonlarının hepatik albümin sentezi için ozmotik bir düzenleyici olduğu düşünülmektedir (16).

İnterlökin-1 (IL-1) (17)ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinler ve tümör nekroz faktörü α (TNF- α) albümin sentezini azaltır (4). İnsülin albümin sentezi için gereklidir. Kortikosteroidlerin ise iki yönlü etkileri vardır; insülin veya aminoasitlerle birlikteyken albümin sentezini arttırırken, aynı zamanda albümin katabolizmasını da arttırırlar (4).

Yaklaşık 70 kilogramlık sağlıklı bir insanın karaciğeri günde 200 miligram/kilogram albümin sentezlemektedir. Bu da günde 14 gram albümin üretildiği anlamına gelmektedir. SA 35-45 gram/litrelik bir serum aralığına sahiptir ve tüm vücutta yaklaşık 300 gram albümin mevcuttur. Albümin yaklaşık 21 günlük bir yarı ömre sahiptir (18).

Plazma bölmesi 300 gramlık albümin havuzunun yaklaşık % 42'sini tutar, geri kalanı ekstra vasküler bölmelerdedir. Bunlardan bir bölümü dokuya bağlıdır ve bu nedenle dolaşım için uygun değildir. Her gün 120-140 gram albümin ekstravasküler boşluğa kaybedilir. Bunların çoğu lenfatik drenaj ile dolaşımda geri kazandırılır. Albümin ayrıca bağırsak yoluyla da (her gün yaklaşık 1 gram) kaybedilir, burada sindirim yoluyla yeniden emilen amino asitleri ve peptitlerin bir kısmı gastrointestinal sistemde serbest bırakılır. Sağlıklı kişilerde minimal üriner albümin kaybı vardır. Her

gün böbreklerden geçen 70 kilogram albüminin, glomerüler membrandan sadece birkaç gramı geçer. Bunların neredeyse tamamı yeniden emilir ve idrar kaybı genellikle 10-20 miligram/gün'den fazla değildir (4).

70 kilogramlık sağlıklı bir yetişkinde metabolize edilen günlük albümin 14 gram/gün civarındadır, bu da günlük tüm vücut protein döngüsünün % 2-3'üne eşittir. Albümin vücudun çoğu organında parçalanır. Kas ve cilt dokuları günlük albümin miktarının % 40-60'ını parçalamaktadır (19). Karaciğer, yüksek protein metabolizması oranına rağmen metabolize edilen total albüminin yaklaşık % 13'ünü metabolize eder. Böbrekler yıkımın yaklaşık % 10'dan sorumluyken, albüminin % 10'u mide duvarından gastrointestinal sisteme sızmaktadır (4).

2.1.3. Serum Albüminin Fonksiyonları

SA vücutta birçok yaşamsal fonksiyonda görev alan yapısal bir protein ve inflamatuvar durumlarda bir belirteç olarak kullanılabilir negatif bir akut faz reaktanıdır. Başlıca fizyolojik fonksiyonları arasında, kolloid ozmotik basıncın düzenlenmesi, membran geçirgenliğinin düzenlenmesi, ligand bağlayıcı ve taşıyıcı protein olarak görev yapması, serbest radikallerin nötralize etmesi ve antioksidan etkisi sayılabilir (20).

2.1.3.1. Kolloid ozmotik basınç etkisi: SA, plazmanın onkotik basıncının (25-33 milimetre civa) % 80'inden sorumludur. Onkotik basınçtaki değişiklikler SA sentezini uyaran faktörlerin başında gelmektedir. Bu basıncın yaklaşık üçte ikisi basit ozmotik basınç ile temsil edilir. Diğer bir etkisi esas olarak Donnan etkisinden kaynaklanmaktadır. Donnan etkisi, fizyolojik pH'da düşük SA'in izoelektirik noktası nedeniyle albümine bir negatif yük vermesidir (21). Bununla birlikte SA, interstisyumdaki baskın proteindir ve interstisyel kolloid ozmotik basınca katkıda bulunur. Kılcal membran boyunca SA tarafından sağlanan kolloid ozmotik basınç gradyanı, mutlak plazma değerinden ziyade interstisyuma sıvı kaymasının belirlenmesinde daha büyük öneme sahiptir (22).

2.1.3.2. Bağlayıcı ve taşıyıcı olma özelliği: SA molekülünün yapısı, birçok farklı maddeyi içerebilecek şekildedir. Esnek bir moleküldür ve albümine bağlı

bileşikler yapı içine kolayca gömülebilir. Bağlayıcılığı araştıran çalışmalarda bazı genel eğilimler ortaya çıkmıştır. En güçlü şekilde bağlananlar, uzun zincirli yağ asitleri, bilirubin ve hematin gibi orta büyüklükte hidrofobik organik anyonlardır. Askorbat ve triptofan gibi daha az hidrofobik ve küçük olan maddeler albümine daha düşük afinite ile bağlanır (23). SA'ya tek değerlikli katyonlar bağlanamazken, kalsiyum ve magnezyum gibi iki değerlikli katyonlar bağlanabilir. Albümin güçlü bir negatif yüke sahiptir, ancak bileşiğin yükü ile albümine bağlanma derecesi arasında çok az korelasyon vardır (24). Asidik ilaçlar, 1-alfa asit glikoprotein gibi diğer plazma proteinlerine bağlanma eğilimindeyken, alkali ilaçlar albümine bağlanma eğilimindedir. İstisnalar vardır ve bazı ilaçlar her iki taşıyıcı proteine de bağlanabilir (4).

Albümine bağlanan diğer endojen bileşikler arasında safra asitleri, eikosanoidler, bakır, çinko, folat ve aquacobalamin bulunur. Albümin ayrıca spesifik bağlanma proteinlerine sahip bazı maddeler için, örneğin D vitamini ve tiroksin gibi türevleri de dahil olmak üzere steroidler için ikincil veya üçüncül bir taşıyıcıdır. Bu klinik olarak anlamlı olabilir. Steroidler, albümin için düşük bir bağlanma afinitesine sahiptir, ancak yüksek albümin konsantrasyonu nedeniyle büyük bir bağlanma kapasitesi vardır. Bu nedenle, albümin tarafından önemli bir miktar taşınabilir ve düşük bağlanma afinitesi, hedef bölgelerde kolay yüklenme anlamına gelir (23).

İlaç bağlanması, bağlı ilacın doku bölgelerine verilmesini ve ilacın metabolize edilmesini güçlü bir şekilde etkiler. Serbest serum konsantrasyonu bu işlemlerle ilgili önemli bir faktördür. SA'ya yüksek derecede bağlı ilaçlar, serbest formdaki toplam serum konsantrasyonunun sadece küçük bir yüzdesine sahiptir (24).

İlaçların bağlanma yerlerinde başka ilaçlar veya endojen maddelerle yer değişimi meydana gelebilir ve bu değişim, ilacın dağılımını, farmakolojik etkisini, metabolizmasını ve atılımını değiştirebilir. Albümin molekülü üzerinde çeşitli bağlanma yerleri vardır. Sudlow ve ark. , ilaçları bağlanma bölgelerine göre iki gruba ayırmıştır (25). Bu bağlayıcı bölgeler, bölge I ve bölge II olarak adlandırılmıştır. Bölge I, salisilatlar, varfarin, fenilbutazon, indometasin, digoksin, furosemid, fenitoin, klorpropamid ve bazı penisilinler dahil olmak üzere birçok farklı ilacın bağlandığı bölgedir. Buraya, bilirubin gibi endojen bileşikler, metil kırmızısı, Evans mavisi ve bromokresol yeşili gibi boyalar da bağlanır (23).

Bölge II ise L-triptofan, tiroksin (site I'de de bağlanabilir), orta zincirli yağ asitleri ve klorür gibi bileşiklerin bağlanmasından sorumludur. Buraya bağlanan ilaçlar arasında diazepam ve diğer 2,3-benzodiazepinler, iyonize karboksil gruplarına (ibuprofen ve naproksen gibi) sahip steroidal olmayan anti-inflamatuar ajanlar ve klofibrat bulunur. Diğer birçok madde albümin molekülü üzerindeki çeşitli farklı yerlere bağlanır (4).

Kritik hastalıklarda ilaç-albümin etkileşimlerini etkileyen birçok faktör vardır. Böbrek yetmezliği, ilgili mekanizmalara iyi bir örnektir. Serum albümin konsantrasyonu, hasar görmüş glomerüller yoluyla artan albümin kaybına bağlı olarak doğrudan azalabilir, bu doğrudan etkinin dışında, böbrek yetmezliğinde gelişen pH değişimi ve bağlanma bölgeleri için ilaçlarla rekabet eden bileşiklerin birikmesi de ilaçların serbest fraksiyonunda bir artışa neden olabilir ve bu da ilaç etkisinin artmasına neden olur (26).

Özellikle SA sentez ve metabolizmasını etkileyen hastalıkları olan hastalarda ilaç dozları ve etkileşimleri konusunda dikkatli davranmak gerekmektedir.

2.1.3.3. Antioksidan etkisi: SA'nın sürekli oksidatif strese maruz kalan bir vücut bölgesi olan plazmada antioksidan aktiviteler yaptığı bilinmektedir. Özellikle inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol oynayan oksijensiz radikallerin atılmasında rol oynar. İnsan serum albümininin fizyolojik çözeltilerinin polimorf-nükleer lökositler tarafından oksijensiz radikallerin üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (27). Bunun, albümin molekülü üzerindeki sülfhidril (-SH) gruplarının bolluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunlar, aktif nötrofiller tarafından salınan miyeloperoksidaz enziminden oluşturulan hipoklorik asit (HOCl) gibi oksitleyici ajanların önemli temizleyicileridir (28). Romatoid artritli hastalardan alınan serum, HOCl ve hidrojen peroksit (H₂O₂) ile a1-antiproteinaz inaktivasyonuna karşı azalmış koruma gösterir (29).

2.1.3.4. Mikrovasküler dolaşıma etkisi: SA'nın, kapiller damarlardaki strese bağlı geçirgenlik artışları sırasında kapiller yataklardan sızıntıyı sınırlamada bir rolü vardır (30). Endotelial hücrelerin, damar duvarındaki glikoproteinlerin doğasını ve dağılımını değiştirerek kılcal zarın geçirgenlik özelliklerini kontrol edebildiği

görülmektedir. Tam mekanizma net olmasa da, albüminin bu eylemde rol oynadığı bilinmektedir. SA'nın güçlü negatif yükü sayesinde membrandaki diğer negatif yüklü molekülleri ittiği veya albümin molekülünün kanal boyutunu azaltarak yer kaplayıcı bir işlevi olduğu düşünülmektedir (4). Bu işlev için sadece az miktarda albümin gereklidir. Albüminin endotel hücre kültürlerinde apoptozu önleyerek doğrudan koruyucu bir işlevi olduğu da görülmüştür (31).

Diğer kolloidlerin de mikrovasküler mimarinin korunmasında etkili olması muhtemeldir (32). Orta molekül ağırlıklı nişastaların, kristalloid, albümin ve daha küçük moleküler ağırlıklı nişastalara kıyasla hayvan çalışmalarında daha yüksek yansıma katsayıları ve daha az transkapiller sızıntıya yol açtığı gösterilmiştir (4).

SA, dolaşımdaki en önemli sülfhidril gruplarının kaynağıdır. Nitrik oksit (NO), kararlı bir S-nitrosotiol grubu oluşturmak için bu sülfhidril gruplarına bağlanır ve böylece inaktivasyondan korunur. SA'nın NO'nun vazodilatör özellikleri üzerindeki etkileri in vitro olarak incelenmiştir (33). Albümin, NO'ya karşı vazodilatör yanıtın maksimum şiddetini azaltmıştır. Albüminin farklı vasküler yataklarda vasküler tonusun modülasyonunda bir rolü olması mümkündür, ancak bunun için bir kanıt yoktur (34).

2.1.3.5. Nöroprotektif etkisi: SA, beyin dolaşımının hemodinamik özelliklerini düzenleme kabiliyeti ve nöronal ve glial hücreler üzerindeki doğrudan nöroprotektif etkileri nedeniyle birçok nörolojik hastalıkta rol oynamaktadır. Deneysel iskemik inmede, ekzojen SA uygulamasının beyin ödemi azalttığı, iskemik trombozu önlediği, hemodilüsyon sağlaması ve iskemik dokuya perfüzyonu artırarak nöroprotektif özellikte olduğu bulunmuştur. Alzheimer hastalığının deneysel modellerinde, SA, polimerizasyonu inhibe ederek ve b-amiloid klerensini artırarak nöroproteksiyonda rol oynamaktadır. SA'nın bu nöroprotektif etkileri kısmen anti-oksidan özelliklerine ve nöronal veya glial hücrelerin hücre içi sinyalleşmesinin modülasyonuna atfedilir (35).

2.1.3.6. Antikoagulan etkisi: SA'nın antikoagulan ve antitrombotik işlevleri olduğu bilinmektedir. Bu fonksiyonların farklı mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu mekanizmalardan birisi NO oluşturan S-nitrosotiyolleri bağlama,

NO'nun hızlı inaktivasyonunun inhibe edilmesi ve böylece trombositlerin agregasyonunun önlenmesidir (36).

SA, heparin benzeri bir etki göstermektedir. Heparin, antitrombin III üzerinde pozitif yüklü gruplara bağlanan negatif yüklü sülfat gruplarına sahiptir, böylece antikoagülan etkiye neden olur. SA da heparin gibi birçok negatif yüklü gruba sahiptir. Araştırmalar, SA'nın faktör Xa'nın antitrombin III ile nötralizasyonunu artırarak heparin benzeri bir etkisi olduğunu göstermiştir (37). Nefrotik sendromda görülen hiperkoagülasyon durumunun kısmen eşlik eden hipoalbüminemi ile açıklanabileceği de ileri sürülmektedir. Bu, albüminin trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisinin olmaması ile de ilişkili olabilir (38).

2.1.3.7. Asit-Baz dengesindeki rolü: SA, üzerinde birçok yüklü rezidü molekül bulunması ve SA'nın plazmada bol miktarda bulunması nedeniyle etkili bir plazma tamponu olarak işlev görebilmektedir (39). Fizyolojik pH'da, albüminin net negatif yükü vardır. Normal anyon açığının yaklaşık olarak yarısından bu negatif yükler sorumludur. Plazma protein konsantrasyonundaki azalmalar metabolik alkalozu neden olur. SA'daki 1 gram/desilitre'lik azalma, standart bikarbonatı 3.4 minimol/Litre artırabilir, 3.7 minimol/Litre'den fazla baz üretebilir ve anyon boşluğunu 3 minimol/Litre azaltabilir (28).

2.1.4. Serum Albümin ve Primer Hastalıkları

2.1.4.1. Analbüminemi: SA'nın bulunmadığı veya SA seviyesinin önemli ölçüde düşük bulunduğu çok nadir görülen, resesif kalıtılan genetik bir bozukluktur (40).

Analbüminemi ilk kez 1954'te Almanya'da 31 yaşında, artmış eritrosit sedimantasyon hızı, adet öncesi ayak bileği ödemi ve yorgunluk nedeniyle araştırılan ancak ek hastalığı olmayan bir kadında bildirilmiştir (41).

Bugüne kadar, dünya çapında 41 ailede 50 analbüminemi vakası tespit edilmiştir ve bu da hastalığın çoğu popülasyon için 1/1000000 oranında görüldüğünü göstermektedir (42).

Kalıcı açıklanamayan hipoproteinemi gözleendiğinde analbüminemi tanısı akla gelmeli ve plazma protein elektroforez paterninde bir SA bandı olup olmadığı doğrulanmalıdır (43). Ana şikayetler ödem ve yorgunluktur. Analbüminemik hastalarda sabit bir özellik de SA seviyesinin düşmesine ikincil olarak yükseldiği kabul edilen ve üst sınırların çok üzerinde olan lipoprotein ve toplam kolesterol düzeyleridir (44).

2.1.4.2. Ailesel disalbüminemik hipertiroksinemi ve ailesel disalbüminemik hipertriiodotironinemi(FDH): Otozomal dominant kalıtılan genetik bir hastalıklardır (45). FDH, Total T4'ün yaklaşık iki katına çıkması ve daha az bir oranda ölçülen toplam reverse T3 seviyesiyle karakterizedir (46).

FDH hastaları ötiroid olsa da, ölçümler standart klinik laboratuvar teknikleriyle yapıldığından serbest T4 değerleri sıklıkla yüksek olarak bulunur (47). Bu yalancı bir yüksekliktir ve bu durum sıklıkla uygunsuz ilaç tedavisi veya ablatif tiroid tedavileriyle sonuçlanır (48).

2.1.4.3. Ailesel hiperzinkemi: Ailesel hiperzinkemi, çinkonun SA tarafından normalden daha fazla bağlanması sonucu ortaya çıkan bir durum olarak tanımlanabilir. Bu anormal bağlamanın biyokimyasal temeli hala tam olarak bilinmemektedir ve bu tablodan bir SA genetik varyantının sorumlu olabileceği varsayılmaktadır (49). Belirgin klinik semptomları veya anormallikleri yoktur (50).

2.1.5. Serum Albümin Seviyesini Arttıran Durumlar

Hiperalbümineminin en sık nedeni sıvı kaybına bağlı gelişen dehidratasyondur (51). Sıvı kaybı nedenleri arasında akut enfeksiyonlar, yanıklar, stres durumları sayılabilir. Hiperalbüminemi yapan diğer nedenler arasında azalmış sıvı alımı, yüksek proteinli diyetle beslenme ve iatrojenik nedenler vardır (52).

İatrojenik nedenler arasında hastaya dışarıdan verilen endikasyon dışı veya yüksek doz insan serum albümin preparatlarının dışında kortikosteroid kullanımı da sayılabilir. Bu etkinin kortikosteroid kaynaklı artmış glomerüler filtrasyon hızı ve buna bağlı olarak artan sıvı kaybı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (53). Hayvanlar

üzerinde yapılan çalışmalarda da kortikosteroid kullanımının SA düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (54).

2.1.6. Serum Albümin Seviyesini Azaltan Durumlar

Hipoalbüminemi, SA üretiminde azalmaya, tüketiminde ve kaybında artmaya sebep olan birçok hastalıkta normal popülasyona göre düşük olarak ölçülür. Albümin ayrıca bir negatif akut faz reaktanı olduğundan inflamasyonun eşlik ettiği tüm hastalıklarda, serum düzeyi azalmış olarak ölçülebilir (55). Hipoalbüminemi yapan başlıca hastalıklar arasında, akut ve kronik karaciğer hastalıkları, maligniteler, nefrotik sendrom, septik şok gibi hastalıklar sayılabilir. Hipoalbüminemi nedenleri Tablo 2.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Patofizyolojik nedene göre hipoalbumemi sebepleri (18)

Azaltılmış sentez
Genetik anormallikler (kusurlu albümin sentezi, mutasyonlar)
Karaciğer Sirozu
Akut karaciğer yetmezliği
Akut ve kronik hepatit
Malabsorpsiyon sendromları
Beslenme yetersizlikleri (düşük proteinli diyetler)
Diyabetes Mellitus
Kronik metabolik asidoz
Artmış katabolizma
Enfeksiyonlar, Sepsis
Maligniteler
Dağılımda değişiklik
Hemodilüsyon (örn. Hamilelik)
Azalmış lenfatik klerens (örn. Büyük cerrahi sırasında)
Transkapiller kaçış hızında artış (örn. Büyük cerrahi ve travma, kalp yetmezliği, sıvı kaybı, vaskülit, diyabet, kardiyopulmoner bypass cerrahisi, enfeksiyonlar, sepsis, şok, iskemi / reperfüzyon, hipotiroidizm, yanıklar, geniş cilt hastalıkları)
Böbrek, cilt, bağırsak yoluyla artan kayıp
Nefrotik sendrom
Geniş yanıklar, geniş cilt hastalıkları
Protein kaybeden enteropati

SA, düzeyinde azalmaya yol açan genetik geçişli sentez hastalıkları Bölüm 2.1.4.'te anlatılmıştır (bkz:Bölüm 2.1.4.).

SA, karaciğerde üretilir. Karaciğer'in sentez fonksiyonunu bozan akut veya kronik tüm hastalıklarda SA seviyeleri düşük bulur. Akut hastalıklarda SA seviyelerindeki düşüş, genellikle ilk hafta içinde gözlenmeye başlar, hastalık progrese oldukça düşüş devam edebilir (56).

SA, sentezinde kullanılan aminoasitler vücuttaki proteinlerin yıkımıyla oluşan aminoasitlerden ve nutrisyonla alınan proteinlerin yıkımından sağlanmaktadır. Bu nedenle malnütrisyonla alınan aminoasit miktarı azalacağından SA seviyelerinde düşüş gözlenir. (57).

Sepsis ve diğer inflamatuvar hastalıkları olan hastalarda, artmış vasküler geçirgenlik, hipoalbumineminin gelişimine katılan transkapiller albümin kaybını artırır, bu da SA seviyesinde düşüşe neden olur (58).

Diyabetik hastalarda insülin infüzyonunun SA seviyesinde düşüklüğe yol açtığı gösterilmiştir (59).

Maligniteli hastalarda salgılanan sitokinlerin, özellikle IL-6 ve tümör nekroz faktörü α 'nın (TNF- α) aracılık ettiği akut faz reaksiyonlarında SA düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Bu hem doğrudan albümin sentezindeki azalmayla hem de malnütrisyonla yol açarak olmaktadır (60).

SA, karaciğerde sentezlendikten sonra intravasküler kompartmana salgılanır. Daha sonra oradan da ekstravasküler kompartmana geçer. Bu geçiş fizyolojik koşullar altında saatte yaklaşık %5 oranındadır. Fakat inflamatuvar koşullar altında intravasküler kompartmandan ekstravasküler kompartmana geçen SA miktarı birkaç kat artabilir. Bu olay da inflamasyonun görüldüğü tüm durumlarda hipoalbuminemi gözükmesine neden olmaktadır (61).

Nefrotik sendrom, proteinüri, hipoalbuminemi ve ödem ile karakterize bir böbrek hastalığıdır. Farklı mekanizmalarla oluşan birçok böbrek hastalığında proteinüriye bağlı olarak hipoalbuminemi gözlenir (62).

Protein kaybettiren enteropati(PKE) bir hastalık değil, farklı etiyolojilere sahip çeşitli hastalık durumlarında gelişen bir sendromdur. PKE genellikle genetik yatkınlıktan veya idiyopatik lenfatik vasküler tıkanıklıktan kaynaklandığından şüphelenilen primer bağırsak lenfektazisi ile ilişkilidir. Hastalarda bağırsak yoluyla kaybedilen protein nedeniyle hipoalbuminemi gözlenir (63).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.OLGULAR

3.1.1. Olgu Grubunun Seçimi

Çalışmamız, SBÜ Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği Servisi'nde 01.06.2018-01.06.2019 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen, yaşları 18 ile 104 yıl arasında değişmekte olan, 1050'si (%49) erkek ve 1114'ü (%51) kadın olmak üzere toplam 2164 olgu ile yapılmıştır.

Veriler retrospektif olarak elde edildi. Hastaların verileri geriye dönük olarak hasta dosyaları ve hastanenin elektronik sistemi kullanılarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, hastaneye yatış tarihleri, hastanede yatış süreleri, tekrarlayan yatış sayıları, hastaneye yatış tanıları, hastaneye yatışından önce sahip oldukları kronik hastalıkları, takipleri sırasında gelişen yoğun bakım ünitesi(YBÜ) ihtiyaçları, mortaliteleri, serum albümin, protein, hemoglobin, lökosit ve nötrofil sayıları, C-reaktif protein (CRP) düzeyleri Health Information System (HİS) kullanılarak kaydedildi.

Hastalar, SA seviyelerine göre 4 gruba ayrıldı. 220 hastada (%10.2) SA değeri <2.5g/dl (Grup 1), 1054 hastada SA (%48.7) 2.5-3.5g/dl arasında (Grup 2), 863 hastada SA (%39.9) 3.5-4.5g/dl arasında (Grup 3) ve 27 hastada SA (%1.2) >4.5g/dl (Grup 4) olmak üzere hastalar 4 grup altında incelenmiştir. Gruplar arası hastanede yatış süresi, hastane içi mortalite, mortaliteye kadar geçen süre, bir yıl içindeki tekrarlayan yatış sayıları, YBÜ ihtiyaçları karşılaştırıldı.

3.1.2. Dahil Etme Kriterleri:

- 18 ve üzeri yaşlarda, 01.06.2018-01.06.2019 tarihleri arasında SBÜ Haydarpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği'nde yatan hastalardan, ilk 24 saat içinde SA değeri bakılmış olan hastalar.

3.1.3. Hariç Tutma Kriterleri:

- Yatışından önce, son 3 ay içinde kan, kan ürünü transfüzyonu ve albümin replasmanı yapılmış hastalar,
- Araştırmaya dahil edilen süre içindeki yatışı esnasında kan, kan ürünü ve albümin replasmanı yapılmış olan hastalar,
- Kan ve kan ürünü replasmanı, rutin ilaç tedavisi amacıyla interne edilmiş hastalar,
- Gebe hastalar,
- Yatışı yapıldıktan sonra 1 gün içinde başka bölümlere devredilen hastalar,
- Pre-operatif medikasyon amacıyla interne edilen hastalar,
- Hastanedeki İç Hastalıkları dışı diğer kliniklerden devir alınmış olan hastalar,
- Kendi isteğiyle hastaneden ayrılan hastalar.

3.2.YÖNTEMLER

Hastaların test parametreleri Abbott Architect'in reaktifleri kullanılarak çalışmanın yapıldığı hastanemizin biyokimya laboratuvarında enzimatik, kolorimetrik ve kemilüminesans mikropartikül immünoassay (CMIA) yöntemleriyle Abbott Architect Ci 4100 (Architect-Aeroset-Abbott Diagnostics, IL, USA) cihazında ölçüldü. Tam kan sayımı parametreleri ise impedans ve kolorimetrik yöntemlerle Mindray BC-5800 (Mindray BioMedical Electronics Co., Ltd., Shenzhen, China) cihazında ölçüldü. Cihazlarda çalışılan testler ve yöntemleri aşağıda belirtilmiştir:

- Albümin: Bromcresol Green-Boya bağlama yöntemi
- Total Protein: Biüret Yöntemi
- CRP: İmmünotürbidimetrik yöntem
- Lökosit sayısı: Elektriksel impedans yöntemi
- Hemoglobin: Kolorimetrik yöntem
- Trombosit sayısı: Elektriksel impedans yöntemi

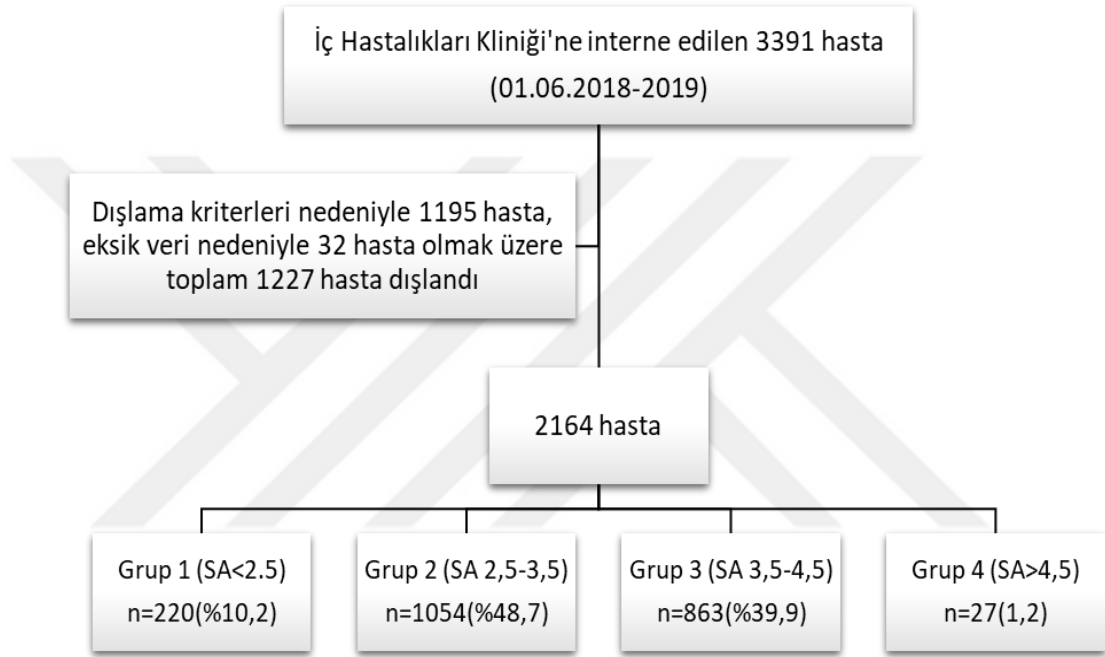
Hastaların komorbidite skorları Charlson Komorbidite İndeksi(CKİ) kullanılarak hesaplandı. CKİ'ye göre komorbidite skoru, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik pulmoner hastalık, peptik ülser hastalığı, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık, diabetes mellitus, karaciğer hastalığı (hafif derecede), bağ doku hastalığı, demans 1 puan, diabetes mellitus (uç organ hasarının eşlik ettiği), renal hastalık (orta veya ağır derecede), hemipleji, non metastatik solid tümör, lösemi, lenfoma, multipl myeloma 2 puan, karaciğer hastalığı (orta veya ağır derecede) 3 puan, metastatik solid tümör ve Acquired Immune Deficiency Syndrome (AİDS) 6 puan verilerek hesaplandı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda, SBÜ Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği Servisi'nde 01.06.2018-01.06.2019 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen 3391 hasta taranmıştır. Dışlama kriterleri nedeniyle 1195 hasta ve eksik veri nedeniyle 32 hasta dışlanmıştır.



Şekil 4.1. Hasta Grupları

Çalışma yaşları 18 ile 104 yıl arasında değişmekte olan, 1050'si (%49) erkek ve 1114'si (%51) kadın olmak üzere toplam 2164 olgu ile yapılmıştır. Çalışma 220'si (%10.2) albümin değeri <2.5g/dl (Grup 1), 1054'ü (%48.7) 2.5-3.5g/dl arasında (Grup 2), 863'ü (%39.9) 3.5-4.5g/dl arasında (Grup 3) ve 27'si (%1.2) >4.5g/dl (Grup 4) olmak üzere 4 grup altında incelenmiştir.

Tablo 4.1. Temel Karakteristik Özellikler

		Min-Max	Ort±SS
Yaş (yıl)		18-104	66,15±18,05
Yatış süresi (gün) (medyan)		1-56	9,37±7,43 (7)
Yatış Sayısı(medyan)		1-5	1,15±0,6 (1)
Charlson skoru(medyan)		0-15	4,71±2,75 (5)
Mortaliteye kadar geçen süre (gün) (medyan)		1-56	15,08±11,61 (12)
		n	%
Cinsiyet	Erkek	1050	49
	Kadın	1114	51
YBÜ İhtiyacı		203	9,4
Mortalite		254	11,7

Olguların yaşları 18 ile 104 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 66.15±18.05 yıldır. Yatış süreleri 1 ile 56 gün arasında değişmekte olup, ortalaması 9.37±7.43 medyanı 7 gündür. Yatış sayıları 1 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalaması 1.5±0.6 ve medyanı 1'dir. Charlson skorları 0 ile 15 arasında değişmekte olup, ortalaması 4.71±2.75 ve medyanı 5'dir. Mortaliteye kadar geçen süre 1 ile 56 gün arasında değişmekte olup, ortalaması 15.08±11.61 ve medyanı 12 gündür.

Olguların %49'u erkekken, %51'i kadındır. Hastaların %9.4'ünün takipleri sırasında YBÜ'nde takip ihtiyacı gelişmiştir. Hastaların %11.7'si eksitus olmuştur.

Tablo 4.2. İç Hastalıkları kliniğine yatış nedenleri

Yatış Nedeni	n	%
Pnömoni	353	16,3
Akut Böbrek Hasarı	323	15,1
Gastrointestinal Hemoraji	205	9,5
Akut Dekompanse Kalp Yetmezliği	189	8,8
Malignite Tetkik	119	5,5
Akut Pankreatit	109	5
Anemi Etyoloji Araştırması	95	4,4
Elektrolit Bozukluğu	95	4,4
Diyabet Regülasyonu	94	4,3
Üriner Sistem Enfeksiyonu	88	4,1
Palyasyon	84	3,9
Karaciğer Fonksiyon Testlerinde Yükseklik	61	2,8
Diyabetik Ketoasidoz	29	1,3
Dekompanse Karaciğer Sirozu	36	1,7
Akut Gastroenterit	18	0,8
İnflamatuvar Bağırsak Hastalık Atağı	18	0,8
Kontrolsüz Diyabetik Ayak	15	0,7
Febril Nötropeni	16	0,7
Hipoglisemi	15	0,7
Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı Atağı	16	0,7
Selülit (Yumuşak Doku Enfeksiyonu)	16	0,7
Trombositopeni Etyoloji Araştırması	15	0,7
Mantar Zehirlenmesi	12	0,6
Nötropeni-Bisitopeni-Pansitopeni Etyoloji Araştırması	13	0,6
Pulmoner Emboli	12	0,6
Akut Kolanjit	10	0,5
Hipertansif Kriz	8	0,4
Katater Enfeksiyonu	8	0,4
Tirotoksikoz	8	0,4
Nedeni Bilinmeyen Ateş	6	0,3
Non-ketotik Hiperosmolar Koma	6	0,3
Peritonit	6	0,3
Trigliserit Yüksekliği	6	0,3
Diğer	60	2,5

Olguların yatış nedenleri Tablo 4.2.'de görüldüğu gibi dağılım göstermektedir.

Tablo 4.3. Ek hastalıkların dağılımı

	n	%
Ek Hastalık (n=3633)		
Diyabetes Mellitus	780	36
Kalp Yetmezliği	521	24,1
Koroner Arter Hastalığı	483	22,3
Böbrek Yetmezliği	338	15,6
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	335	15,5
Solid Tümör	318	14,7
Demans	186	8,6
Serebrovasküler Hastalık	173	8
Karaciğer Hastalığı	100	4,6
Hemipleji	97	4,4
Periferik Arter Hastalığı	64	2,9
Bağ Doku Hastalığı	53	2,4
Lösemi/Lenfoma	21	1,7

Olguların %36'sında diyabetes mellitus, %24.1'inde kalp yetmezliği, %22.3'ünde koroner arter hastalığı, %15.6'sında böbrek yetmezliği, %8'inde serabrovasküler hastalık, %8.6'sında demans, %15.5'inde kronik obstruktif akciğer hastalığı, %14.7'sinde solid tümör ve %16'sında diğer hastalıklar görülmektedir. Görülen diğer hastalıklar Tablo 3'de görüldüğü gibi dağılım göstermektedir.

Tablo 4.4. Laboratuvar Bulguları

	Min-Max	Ort±SS
Albümin (g/dl)	1,1-5	3,28±0,62
Total Protein (g/dl)	3,2-10,8	6,08±0,94
Hemoglobün (g/dl)	3,4-19,6	10,56±2,42
Lökosit (/mm³) (medyan)	200-138850	10148,72±6878,76 (8770)
Nötrofil (/mm³) (medyan)	20-111140	7891,02±7398,66 (6370)
CRP (mg/dl) (medyan)	0-36	6,39±7,3 (3,6)

Olguların albümin değerleri 1.1 ile 5g/dl arasında değişmekte olup, ortalaması 3.28 ± 0.62 g/dl'dir. Total protein değerleri 3.2 ile 10.8g/dl arasında değişmekte olup, ortalaması 6.08 ± 0.94 g/dl'dr. CRP değerleri 0 ile 36mg/dl arasında değişmekte olup, ortalaması 6.39 ± 7.3 mg/dl ve medyanı 3.6mg/dl'dir. Lökosit değerleri 200 ile $138850/\text{mm}^3$ arasında değişmekte olup, ortalaması $10148.72\pm6878.76/\text{mm}^3$ ve medyanı $8770/\text{mm}^3$ 'dür. Nötrofil değerleri 20 ile $111140/\text{mm}^3$ arasında değiştirmekte olup, ortalaması $7891.02\pm7398.66/\text{mm}^3$ medyanı $6370/\text{mm}^3$ 'dür. Lökosit/Nötrofil oranı 0.11 ile 46 arasında değişmekte olup, ortalaması 1.51 ± 1.64 ve medyanı 1.3'dür. Hemoglobin değerleri 4.7 ile 19.6g/dl arasında değişmekte olup, ortalaması 10.56 ± 2.42 g/dl'dir.

Tablo 4.5. Gruplar arasında yatış süresi, tekrarlayan yatış sayısı ve mortaliteye kadar geçen süre, mortalite ve YBÜ ihtiyacının değerlendirilmesi

	Grup 1(n=220)	Grup 2(n=1054)	Grup 3(n=863)	Grup 4(n=27)	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Yaş (yıl)	71,14±13,32 (72)	70,13±25,86 (73)	61,2±19,21 (65)	38,34±19,02 (31)	¹ 0,000*
Yatış Süresi (gün)	14,33±10,07 (12)	10,48±7,52 (8)	6,9±5,37 (6)	4,52±2,47 (4)	¹ 0,000*
T.Y.S.	1,29±0,63 (1)	1,19±0,76 (1)	1,07±0,3 (1)	1±0 (1)	¹ 0,000*
M.K.G.S.(gün)	15,76±12,33 (13)	14,45±10,91 (11,5)	15,96±12,75 (11)	-	¹ 0,791
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Mortalite	91 (%41,4)	136 (%12,9)	27 (%3,1)	0 (%0)	² 0,000*
Ybü İhtiyacı	70 (%32)	111 (%10,6)	22 (%2,5)	0 (%0)	² 0,000*

¹Kruskal Wallis Test ²Ki-Kare Test *p<0.05

(M:K.G.S.:Mortaliteye Kadar Geçen Süre, T.Y.S.:Tekrarlayan yatış sayısı)

Gruplar arasında yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in yaş değerlerinin, Grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olmadığı ($p_1:0,909$; $p>0.05$) fakat, Grup 3 ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p_2:0.000$; $p_3:0.000$; $p<0.05$). Grup 2'nin yaş değerleri, Grup 3 ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p_2:0.000$; $p<0.05$). Grup 3'ün yaş değerleri Grup 4'ün yaş

değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde yüksek bulunmuştur. ($p_1:0.000$; $p<0.05$).

Gruplar arasında yatış süresi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in yatış süresi değerleri, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$). Grup 2'nin yatış süresi değerleri, Grup 3 ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$). Grup 3'ün yatış süresi değerleri, Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.016$; $p<0.05$).

Gruplar arasında bir yıl içerisindeki tekrarlayan yatış sayısı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in yatış sayısı değerleri, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.002$; $p_2:0.000$; $p_3:0.001$; $p<0.05$). Grup 2'nin yatış sayısı değerleri, Grup 3 ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p_2:0.033$; $p<0.05$). Grup 3 ve Grup 4 arasında yatış sayısı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında mortaliteye kadar hastanede geçen süre değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p_1:0.791$; $p>0.05$).

Gruplar arasında mortalite görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p_1:0.000$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'de mortalite görülme oranı (%41.4), Grup 2(%12.9), Grup 3 (%3.1) ve Grup 4'den (%0) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p<0.05$). Grup 2'de mortalite görülme oranı (%12.9), Grup 3 (%3.1) ve Grup 4'den (%0) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p_2:0.039$; $p<0.05$). Grup 3 ve Grup 4 arasında mortalite görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında takipleri sırasında gelişen YBÜ ihtiyacı oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'de YBÜ ihtiyacı görülme oranı

(%32), Grup 2(%10.6), Grup 3 (%2.5) ve Grup 4'den (%0) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p_2:0.000$; $p_3:0.001$; $p<0.05$). Grup 2'de YBÜ ihtiyacı görülme oranı (%10.6), Grup 3'den (%2.5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında YBÜ ihtiyacı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.6. Gruplar arasında laboratuvar değerlerinin ve Charlson skorunun karşılaştırılması

	Grup 1(n=220)	Grup 2(n=1054)	Grup 3(n=863)	Grup 4(n=27)	P
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Total Protein (g/dl)	5,21±1,12 (5,2) ^a	5,79±1,12 (5,7) ^b	6,58±0,7 (6,6) ^c	7,46±0,65 (7,5) ^d	10,000*
Hemoglobin (g/dl)	9,23±1,85 (9,1) ^a	10,07±2,82 (10) ^{ab}	11,73±2,45 (11,5) ^b	12,06±2,5 (12,35) ^b	10,001*
Lökosit (/mm³)	12269±7768 (12245)	10482±7687 (8940)	9206±5450 (8280)	8433±3138 (8035)	20,000*
Nötrofil (/mm³)	10406±7437 (8900)	8206±6436 (6680)	6649±4101 (5550)	5891±3048(4530)	20,000*
CRP (mg/dl)	11.38±7,77 (9,6)	7,84±7,82 (5,3)	3.6±5,1 (1,2)	1,42±2,72 (0,3)	20,000*
Charlson Skoru	6,87±2,39 (7)	5,15±2,42 (5)	3.71±2,66 (4)	1,31±1,91 (1)	20,000*

¹ANOVA ² Kruskal Wallis Test * $p<0.05$

Gruplar arasında protein değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p_1:0.000$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in protein değerleri, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p_2:0.000$; $p_3:0.000$; $p<0.05$). Grup 2'nin protein değerleri, Grup 3 ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p_2:0.000$; $p<0.05$). Grup 3'ün protein değerleri, Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p<0.05$).

Gruplar arasında CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p_1:0.000$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in CRP değerleri, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p_2:0.000$; $p_3:0.000$; $p<0.05$). Grup 2'nin CRP değerleri, Grup 3 ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek

bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p_2:0.000$; $p<0.05$). Grup 3'ün CRP değerleri Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p<0.05$).

Gruplar arasında lökosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p_1:0.000$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in lökosit değerleri, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p_2:0.000$; $p_3:0.000$; $p<0.05$). Grup 2'nin lökosit değerleri, Grup 3 ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p_2:0.000$; $p<0.05$). Grup 3'ün lökosit değerleri, Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p<0.05$).

Gruplar arasında nötrofil değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p_1:0.000$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in nötrofil değerleri, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p_2:0.000$; $p_3:0.000$; $p<0.05$). Grup 2'nin nötrofil değerleri, Grup 3 ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p_2:0.000$; $p<0.05$). Grup 3'ün nötrofil değerleri, Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p<0.05$).

Gruplar arasında hemogloblin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p_1:0.001$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in hemogloblin değerleri, Grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmazken, Grup 3 ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0.178$; $p_2:0.000$; $p_3:0.000$; $p<0.05$). Grup 2'nin hemogloblin değerleri ile Grup 3 ve Grup 4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmamaktadır ($p_1:0.234$; $p_2:0.255$; $p>0.05$). Grup 3'ün hemogloblin değerleri ile Grup 4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmamaktadır ($p_1:0.460$; $p>0.05$).

Gruplar arasında Charlson Komorbidite İndeksi(CKİ)'yle hesaplanan Charlson komorbidite skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p_1:0.000$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in Charlson Skorları, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p_2:0.000$; $p_3:0.000$; $p<0.05$). Grup 2'nin Charlson Skorları, Grup 3 ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek

bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p_2:0.000$; $p<0.05$). Grup 3'ün Charlson Skorları, Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p<0.05$).

Tablo 4.7. Mortaliteye göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

	Mortalite		p
	Yok	Var	
	Ort±SS	Ort±SS	
Total Protein (g/dl)	6,15±0,91	5,56±0,94	¹ 0,000*
Hemoglobin (g/dl)	10,67±2,44	9,79±2,15	¹ 0,000*
Lökosit (/mm³)(medyan)	9794,78±6363,16 (8600)	12820,12±9539,6 (10950)	² 0,000*
Nötrofil (/mm³)(medyan)	7508,17±7258,59 (6150)	10781,22±7816,84 (9155)	² 0,000*
CRP (mg/dl) (medyan)	5,8±6,97 (3)	10,81±8,13 (9,5)	² 0,000*
Charlson skoru(medyan)	4,4±2,67 (5)	7,02±2,16 (7)	² 0,000*

¹Student t Test

²Mann Whitney U Test

* $p<0.05$

Yaşayanların protein değerleri, eksitus olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p<0.05$).

Yaşayanların CRP değerleri, eksitus olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p<0.05$).

Yaşayanların lökosit değerleri, eksitus olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p<0.05$).

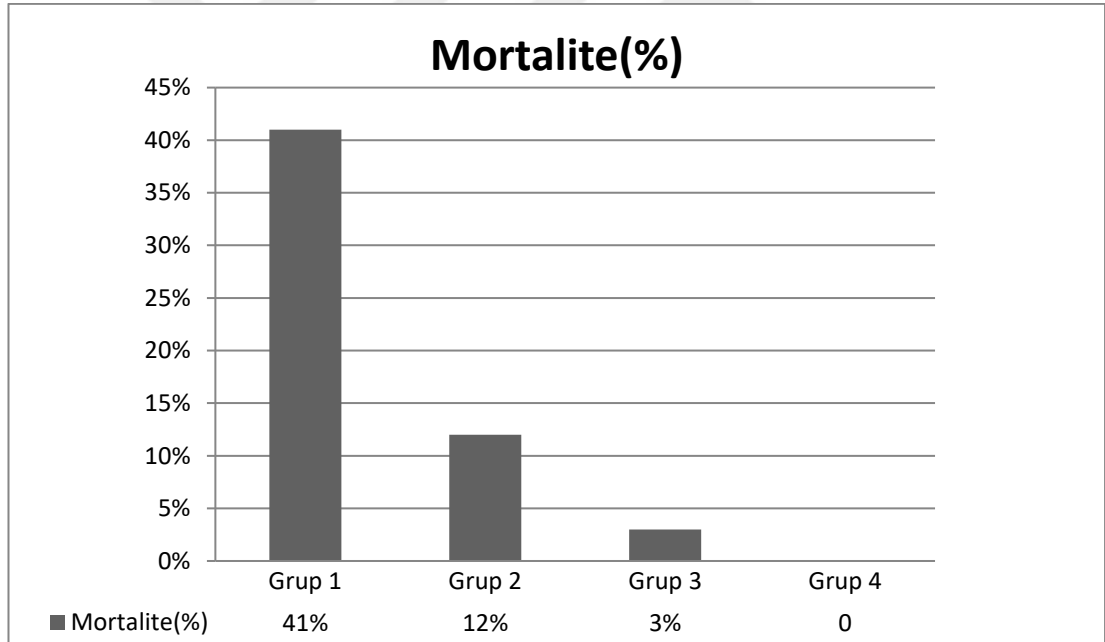
Yaşayanların nötrofil değerleri, eksitus olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p<0.05$).

Yaşayanların hemoglobin değerleri, eksitus olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p<0.05$).

Yaşayanların Charlson skoru değerleri, eksitus olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p<0.05$).

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda İç Hastalıkları kliniğinde yatan hastaların, hastaneye başvurularında ölçülen SA seviyeleri ile hastane içi mortaliteleri, hastanede yatış süreleri ve tekrarlayan hastane yatışları arasında negatif yönlü bir ilişki olduğunu saptadık. SA seviyesine göre ayrılan gruplar incelendiğinde mortalite oranları, SA seviyesi düşük olan gruptan yüksek olan gruba doğru sırasıyla %41, %12, %3, %0 olarak bulundu (Şekil 5.1). SA seviyeleri düştükçe, hastaların hastane içi mortaliteleri, hastanede yatış süreleri ve tekrarlayan hastane yatışları artmaktaydı. Bu ilişki, SA seviyesinin, hastane içi mortalite, hastane yatış süresi ve tekrarlayan hastane yatışlarını öngörmeye hastanın yaşından, sahip olduğu komorbiditelerden ve yatış nedeninden bağımsız olarak tek başına bir parametre olarak kullanılabileceğini bize gösterdi.



Şekil 5.1: Gruplar ve mortalite oranları

Hermann F.R. ve arkadaşlarının, hastanelerindeki tüm hastaları alarak yaptıkları çalışmada hastaların %21'nin hipoalbüminemisi (SA<3,4g/dl) olduğu gösterilmişti. Hipoalbüminemisi olan grupta mortalite %14, SA düzeyi normal veya yüksek olan grupta mortalite %4 ve tüm gruplarda mortalite %6'ydı (17). Akirov A. ve arkadaşlarının, hastanelerindeki tüm bölümlerde yatan hastalarla yaptıkları

çalışmada hastaların %29'unun hipoalbüminemisi olduğu gösterilmiştir. Hipoalbüminemisi olan gruplarda mortalitenin %34 ve %12, SA düzeyi normal ve yüksek olan gruplarda sırası ile %2 ve %0.3, tüm gruplarda ise mortalitenin %6 olduğu bildirilmiştir (64). Vincent J.L. ve arkadaşlarının yaptıkları meta analizde hipoalbüminemisi (SA<3,4 g/dl) olan hastalar tüm hastaların %21'i oranındaydı (55). Bizim çalışmamızda ise hastaların %58,7'sinin hipoalbüminemisi (SA<3,5 g/dl) vardı. Hipoalbüminemisi olan hastaların mortaliteleri %41 ve %12, SA düzeyi normal ve yüksek olan hastaların mortaliteleri sırası ile %3 ve %0, tüm hastaların ise mortaliteleri %11,7 olarak bulundu. Bu fark İç Hastalıkları kliniğinde yatan hastaların, diğer bölümlerde ve hastane genelinde yatan diğer hastalara göre, SA seviyelerinin daha düşük olduğunu ve prognozlarının daha mortal seyrettiğini bize gösterdi.

Daha önce yapılan çalışmalarda SA seviyesi ve mortalite arasındaki ilişki tüm hastane popülasyonunda veya sadece yoğun bakım ünitesi(YBÜ)'nde takip edilen hastalarda araştırılmıştı(14,65-66). Fakat serviste yatan hastaların YBÜ'nde takip ihtiyacı gelişme olasılığı ve SA seviyesi arasındaki ilişki ile ilgili bir veri yoktu. Bizim çalışmamızda İç Hastalıkları kliniğinde yatan hastaların %9,4'ünde yatışları sırasında YBÜ'de takip ihtiyacı gelişti. SA seviyesine göre belirlenen gruplarda, SA düzeyi düşükten yükseğe doğru olmak üzere YBÜ'de takip ihtiyaçları %32, %10, %2,5 ve %0 olarak bulundu. Bu da İç Hastalıkları kliniğinde yatan hastaların SA seviyesi ile YBÜ'de takip ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bize gösterdi($p<0.05$).

Hermann F.R. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, hipoalbüminemisi (SA<3,4) olan hastaların, SA seviyesi normal (SA≥3.5 g/dl) olan hastalara göre daha uzun süre hastanede kaldıkları ve daha fazla tekrarlayan hastane yatışlarına sahip oldukları bildirilmiştir (17). Akirov A. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada SA seviyesinin düşük olduğu hasta gruplarında (SA≤2,5 g/dl ve 2,5-3,5 g/dl) SA seviyesi normal(3,5-4,5 g/dl) veya yüksek (SA≥4,5 g/dl) olan gruplara oranla hastane yatışlarının daha uzun olduğunu bildirmiştir (64). Bizim çalışmamızdaki veriler de SA seviyesinin düşük olduğu gruplarda (SA<2,5 g/dl ve 2,5-3,5 g/dl), SA seviyesi normal (3,5-4,5 g/dl) veya yüksek (SA>4,5 g/dl) olan gruplara oranla hastanede yatış süresinin ve bir yıl içersindeki tekrarlayan hastane yatışlarının anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdi($p<0.05$).

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak, SA seviyesi ile mortaliteye kadar hastanede geçen süre arasındaki ilişkiyi inceledik. SA seviyesinin farklı olduğu gruplar ile mortaliteye kadar hastanede geçen süre arasında anlamlı fark olmadığını gördük ($p=0,791$; $p>0.05$).

Daha önce yapılan çalışmalarda sepsis, akut dekompanse kalp yetmezliği, akut non-iskemik kalp yetmezliği, son dönem böbrek yetmezliği, kolorektal kanser, iskemik inme tanılarında sahip olan hasta gruplarında düşük serum albümin seviyesi ile yüksek mortalite ve morbidite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (67-72). Fakat biz belirlenmiş bir hasta grubunu değil, İç Hastalıkları kliniğinde yatan tüm hastaları çalışmamıza dahil ettik. Hastaların sahip oldukları komorbiditeler CKİ'yle hesaplandıktan sonra, komorbidite skorları SA ile karşılaştırıldığında, SA seviyelerinin düşmesiyle komorbidite skorlarının arttığını saptadık. Fakat hastaların sahip oldukları komorbiditeler hastalıklar değişkenlik göstermekteydi. Burada da SA seviyesinin, komorbiditelerle ilişkili olduğunu fakat bunun tek bir tanıya özgü olmadığını ve tüm komorbiditelerde düşük olarak saptanabileceğini gördük. Birbirlerinden farklı komorbiditelere sahip olan hastalardaki SA seviyesindeki bu düşüklük ile hastane içi mortalitedeki artış arasında anlamlı bir ilişki bulduk ($p<0.05$).

Daha önce yapılan birçok çalışmada hemoglobin seviyelerindeki azalma ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (73-74). Biz de çalışmamızda mortaliteyle hemoglobin değerinin negatif yönlü korelasyon gösterdiğini, mortalitenin yüksek olduğu gruplarda hemoglobin değerinin diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük olduğunu saptadık ($p<0.05$).

Lökosit değerinin yatan hastalarda prognozu ve mortaliteyi göstermede önemli bir parametre olduğu bilinmektedir (75,76). Wahhed U. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Lökosit değerinin, artması gibi ($Lökosit>25000/mm^3$) azalmasının da ($Lökosit<4000/mm^3$) hastane içi mortalite için anlamlı olduğu gösterilmiştir (66). Bizim çalışmamızda ise mortaliteyle lökosit değerinin pozitif yönlü korelasyon gösterdiği, mortalitenin yüksek olduğu gruplarda lökosit değerinin anlamlı olarak yüksek sapyandı ($p<0.05$).

Ho K.M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP ve hastane içi mortalite arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (65). Bizim çalışmamızda da mortaliteyle CRP

değerinin pozitif yönlü korelasyon gösterdiği, mortalitenin yüksek olduğu gruplarda CRP değerinin de diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$).

Serum Albümin seviyesinin yaşla beraber azaldığı uzun süredir bilinmektedir (77,78). Hermann F.R. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada SA seviyesinin her dekatta %9,7 azaldığı bildirilmiştir (17). Bizim çalışmamızda ise SA seviyesine göre yaşlar kıyaslandığında SA seviyesinin düşük olduğu grupların (Grup 1 ve 2, $SA<3.5$ g/dl) yaş ortalamasının, SA normal veya yüksek olan grupların (Grup 3 ve 4, $SA\geq 3.5$ g/dl) yaş ortalamasından anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p<0.05$). Fakat Grup 1 ($SA<2.5$ g/dl) ve Grup 2 (SA 2.5 ile 3.5 g/dl arasında) birbiriyle kıyaslandığında yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p_1:0.909$; $p>0.05$).

Çalışmamızın sınırlayıcı faktörlerinin en önemlisi, hastaların taburculuk sonrası verilerinin elimizde olmayıştıydı. Taburcu edildikten bir süre sonra başka hastane tarafından interne edilen hastaların, tekrarlayan yatış veya o hastanede eksitus gerçekleştiyse hastane içi mortalitesi tarafımızca kayıt edilemedi. Hastalar retrospektif olarak HIS ve hasta dosyaları üzerinden tarandığı için mortaliteyi ve SA seviyesini etkileyebilecek obezite, sigara ve alkol kullanımı gibi veriler elimizde yoktu. Hastalarımızın bir kısmı acil servis başvurusundan sonra interne edildiği için, acil serviste yapılan hidrasyon, diürez veya SA seviyesini etkileyebilecek diğer tedaviler göz önünde bulundurulamadı.

Çalışmamızın güçlü yönü geniş bir hasta grubunda, her yaş grubunu kapsayarak, hastaların sahip olduğu tanılardan bağımsız olarak yapıyor oluşuydu. Hastaların %98'inin SA düzeyleri ölçülmüştü. Çalışmamızda bakılan protein, CRP, lökosit, nötrofil, hemoglobilin gibi ölçümler hastaların %98'inde mevcuttu. Hastaların sahip oldukları komorbid hastalıklar eksiksiz olarak kaydedildi.

Çalışmamız sadece İç Hastalıkları kliniğinde yatan hastalarda yapılmış olması, tüm yaş gruplarını kapsaması, akut ve kronik durumları beraber ele alması, belirli bir hastalığa veya yatış tanısına sahip hasta grupları yerine tüm hasta gruplarını kapsaması, belirlenmiş bir süreyi değil hastaların hastanede yattığı tüm süreyi kapsaması ve SA seviyesini sadece düşük ve normal-yüksek olarak 2 grupta değil, 4 grup halinde incelemesi ile diğer çalışmalardan ayrılmaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, İç Hastalıkları kliniğinde yatan hastaların, hastaneye başvurularında ölçülen SA seviyelerindeki düşüklük ile artmış hastane içi mortalite, artmış hastane yatış süresi, artmış YBÜ takip ihtiyacı ve artmış tekrarlayan hastane yatışları arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0.05$).

Hipoalbüminemi, İç Hastalıkları kliniğinde yatan hastalarda çok sık olarak görülmektedir. Hipoalbüminemi, hastalar için kötü prognoz işaretidir ve hastane yatışlarındaki prognozu ve mortaliteyi öngörmeye bağımsız bir faktör olarak kullanılabilir.

Fakat hastaların hastanede yattıkları süre içinde yapılacak seri SA ölçümleriyle SA seviyesindeki değişimlerin prognoza etkisini daha detaylı olarak gösteren ve hipoalbüminemisi olan hastalarda SA replasmanının veya SA yükseltici tedavilerin prognoza olan etkilerini gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. He XM, Carter DC. Atomic structure and chemistry of human serum albumin. *Nature* 1992; 358: 209–15.
2. Soeters, P. B., Wolfe, R. R., & Shenkin, A. (2018). Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. doi:10.1002/jpen.1451 .
3. Levitt, D., & Levitt, M. (2016). Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *International Journal of General Medicine*, Volume 9, 229–255. doi:10.2147/ijgm.s102819
4. Nicholson, J. P., Wolmarans, M. R., & Park, G. R. (2000). The role of albumin in critical illness. *British Journal of Anaesthesia*, 85(4), 599–610. doi:10.1093/bja/85.4.599 .
5. Jellinge, M. E., Henriksen, D. P., Hallas, P., & Brabrand, M. (2014). Hypoalbuminemia Is a Strong Predictor of 30-Day All-Cause Mortality in Acutely Admitted Medical Patients: A Prospective, Observational, Cohort Study. *PLoS ONE*, 9(8), e105983. doi:10.137.
6. Fanali, G., di Masi, A., Trezza, V., Marino, M., Fasano, M., & Ascenzi, P. (2012). Human serum albumin: From bench to bedside. *Molecular Aspects of Medicine*, 33(3), 209–290. doi:10.1016/j.mam.2011.12.002.
7. Gosling P. Albumin and the critically ill. *Care Crit Ill* 1995; II: 57–61.
8. Fasano, M., Fanali, G., Leboffe, L., Ascenzi, P., 2007. Heme binding to albuminoid proteins is the result of recent evolution. *IUBMB Life* 59, 436–440.
9. Peters TJ. The albumin molecule: its structure and chemical properties. In: All About Albumin. Biochemistry, Genetics And Medical Applications. San Diego: Academic Press, 1996: 9–75.
10. Doweiko JP, Nompleggi DJ. Role of albumin in human physiology and pathophysiology. *J Parent Enteral Nutr* 1991; 15: 207–11.
11. Bert JL, Pearce RH. In: The interstitium and microvascular exchange Handbook of Physiology, section 2, The Cardiovascular System, Microcirculation. Renkin EM, Michel CC, editors. IV. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1984. pp. 521–547.
12. Carter DC, Ho JX. Structure of serum albumin. *Adv Protein Chem*. 1994;45:153-203. doi:10.1016/s0065-3233(08)60640-3.
13. Mikkelsen, M., Jacobsen, P., Henningsen, K., 1977. Possible localization of Gc-System on chromosome 4. Loss of long arm 4 material associated with fatherchild incompatibility within the Gc-System. *Hum. Hered.* 27, 105–107.

14. Yap, F. H. Y., Joynt, G. M., Buckley, T. A., & Wong, E. L. Y. (2002). Association of Serum Albumin Concentration and Mortality Risk in Critically Ill Patients. *Anaesthesia and Intensive Care*, 30(2), 202–207. doi:10.1177/0310057x0203000213..
15. Minghetti PP, Ruffner DE, Kuang WJ, et al. Molecular structure of the human albumin gene is revealed by nucleotide sequence within q11-22 of chromosome 4. *J Biol Chem*. 1986;261(15):6747-6757.
16. Yamauchi A, Fukuhara Y, Yamamoto S, et al. Oncotic pressure regulates gene transcriptions of albumin and apolipoprotein B in cultured rat hepatoma cells. *Am J Physiol*. 1992;263(2 Pt 1):C397-C404. doi:10.1152/ajpcell.1992.263.2.C397.
17. Herrmann, F. R. (1992). Serum Albumin Level on Admission as a Predictor of Death, Length of Stay, and Readmission. *Archives of Internal Medicine*, 152(1), 125. doi:10.1001/archinte.1992.00400130135017 .
18. Gatta, A., Verardo, A., & Bolognesi, M. (2012). Hypoalbuminemia. *Internal and Emergency Medicine*, 7(S3), 193–199. doi:10.1007/s11739-012-0802-0.
19. Yedgar S, Carew TE, Pittman RC, Beltz WF, Steinberg D. Tissue sites of catabolism of albumin in rabbits. *Am J Physiol* 1983; 244: E101–7.
20. Mendez DL, Jensen RA, McElroy LA, Pena JM, Esquerra RM. The effect of non-enzymatic glycation on the unfolding of human serum albumin. *Arch Biochem Biophys*. 2005;444(2):92-99. doi:10.1016/j.abb.2005.10.019.
21. Peters TJ. Historical perspective. In: All About Albumin. Biochemistry, Genetics And Medical Applications. San Diego: Academic Press, 1996: 1–8.
22. Margaron, M., Soni, N., 1998. Serum albumin: touchstone or totem? *Anaesthesia* 53, 789–803.
23. Peters TJ. Genetics: the albumin gene. In: All About Albumin. Biochemistry, Genetics, And Medical Applications. San Diego: Academic Press, 1996: 133–87.
24. Glauser MP, Heumann D, Baumgartner JD, Cohen J. Pathogenesis and potential strategies for prevention and treatment of septic shock: an update. *Clin Infect Dis* 1994; 18: S205–16.
25. Sudlow G, Birkett DJ, Wade DN. The characterisation of two specific drug binding sites on human serum albumin. *Mol Pharmacol* 1975; 11: 824–32.
26. I Andreason F. Protein binding of drugs in plasma from patients with acute renal failure. *Acta Pharmacol Toxicol* 1973; 32: 417–29.
27. Holt ME, Ryall ME, Campbell AK. Albumin inhibits human polymorphonuclear leucocyte luminol-dependent chemiluminescence: evidence for oxygen radical scavenging. *Br J Exp Pathol*. 1984;65(2):231-241.

28. Hoye RC, Bennett SH, Geelhoed GW, Gorschboth C. Fluid volume and albumin kinetics occurring with major surgery. *J Am Med Assoc* 1972; 222: 1255–61.
29. Tullis JL. Albumin: 1. Background and Use. *JAMA*. 1977;237(4):355–360. doi:10.1001/jama.1977.03270310039005.
30. Demling RH. Effect of plasma and interstitial protein content on tissue oedema formation. *Curr Stud Hematol Blood Transfusion* 1986; 53: 36–52.
31. Zoellner H, Hofler M, Beckmann R, Hufnagl P, Vanyek E, Bielek E, et al. Serum albumin is a specific inhibitor of apoptosis in human endothelial cells. *J Cell Sci* 1996; 109: 2571–80.
32. Traylor RJ, Pearl RG. Crystalloid versus colloid versus colloid: all colloids are not created equal. *Anesth Analg* 1996; 83: 209–12.
33. Kaufmann MA, Castelli I, Pargger H, Drop LJ. Nitric oxide dose– response study in the isolated perfused rat kidney after inhibition of endothelium-derived relaxing factor synthesis: the role of albumin. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273: 855–62.
34. Keaney JF, Simon DI, Stamler JS, Jaraki O, Scharfstein J, Vita JA, et al. NO forms an adduct with serum albumin that has endothelium-derived relaxing factor-like properties. *J Clin Invest* 1993; 91: 1582–9.
35. Prajapati, K.D., Sharma, S.S., Roy, N., 2011. Current perspectives on potential role of albumin in neuroprotection. *Rev. Neurosci.* 22, 355–363.
36. Evans TW. Review article: albumin as a drug--biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16 Suppl 5:6-11. doi:10.1046/j.1365-2036.16.s5.2.x.
37. Jorgensen KA, Stoffersen E. Heparin like activity of albumin. *Thromb Res.* 1979;16(3-4):569-574. doi:10.1016/0049-3848(79)90105-1.
38. Jorgensen KA, Stoffersen E. On the inhibitory effect of albumin on platelet aggregation. *Thromb Res* 1980; 17: 13–8.
39. Doweiko JP, Nompleggi DJ. Role of albumin in human physiology and pathophysiology. *J Parent Enteral Nutr* 1991; 15: 207–11.
40. Peters TJ. Ligand binding by albumin. In: All About Albumin. Biochemistry, Genetics And Medical Applications. San Diego: Academic Press, 1996: 76–132.
41. Bennhold, H., Peters, H., Roth, E., 1954. Ober einen Fall von kompletter Analbuminaemie ohne wesentliche klinische Krankheitszeichen. *Verh. Dtsch. Ges. Inn.*
42. Watkins, S., Madison, J., Galliano, M., Minchiotti, L., Putnam, F.W., 1994b. Analbuminemia: three cases resulting from different point mutations in the.

43. Lyon, A.W., Meinert, P., Bruce, G.A., Laxdal, V.A., Salkie, M.L., 1998. Influence of methodology on the detection and diagnosis of congenital analbuminemia.
44. Baldo, G., Fellin, R., Manzato, E., Baiocchi, M.R., Ongaro, G., Baggio, G., Fabiani, F., Pauluzzi, S., Crepaldi, G., 1983. Characterization of hyperlipidemia in two.
45. Yabu, Y., Miyai, K., Kobayashi, A., Miki, K., Doi, K., Takamatsu, J., Mozai, T., Matsuzuka, F., Kuma, K., 1987. A new type of albumin with predominantly.
46. Weiss, R.E., Sunthornthepvarakul, T., Angkeow, P., Marcus-Bagley, D., Cox, N., Alper, C.A., Refetoff, S., 1995. Linkage of familial dysalbuminemic.
47. Stockigt, J.R., Stevens, V., White, E.L., Barlow, J.W., 1983. "Unbound analog" radioimmunoassays for free thyroxine measure the albumin-bound hormone.
48. Croxson, M.S., Palmer, B.N., Holdaway, I.M., Frengley, P.A., Evans, M.C., 1985. Detection of familial dysalbuminaemic hyperthyroxinaemia. *Br. Med. J.* 290,.
49. Krebs, N.F., Hambidge, K.M., Jacobs, M.A., Rasbach, J.O., 1985. The effects of a dietary zinc supplement during lactation on longitudinal changes in maternal.
50. Tubek, S., Grzanka, P., Tubek, I., 2008. Role of zinc in hemostasis: a review. *Biol. Trace Elem. Res.* 121, 1–8.
51. Busher JT (1990). "Chapter 101: Serum Albumin and Globulin". In Walker HK, Hall WD, Hurst JW (eds.). *Clinical methods : the history, physical, and laboratory examinations* (3rd ed.). Boston: Butterworths. ISBN 978-0409900774.
52. Mutlu EA, Keshavarzian A, Mutlu GM (June 2006). "Hyperalbuminemia and elevated transaminases associated with high-protein diet". *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 41 (6): 759–60. doi:10.1080/00365520500442625. PMID 16716979.
53. Tinklenberg RL, Murphy SD, Mochel JP, et al. Evaluation of dose-response effects of short-term oral prednisone administration on clinicopathologic and hemodynamic variables in healthy dogs. *Am J Vet Res.* 2020;81(4):317-325. doi:10.2460/ajvr.81.4.317.
54. Lowe AD, Campbell KL, Barger A, Schaeffer DJ, Borst L. Clinical, clinicopathological and histological changes observed in 14 cats treated with glucocorticoids. *Vet Rec.* 2008;162(24):777-783. doi:10.1136/vr.162.24.777.
55. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg.* 2003;237(3):319-334. doi:10.1097/01.SLA.0000055547.93484.87.
56. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, Hafkenscheid JC, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest.* 1987;79(6):1635-1641. doi:10.1172/JCI113000.

57. Peters TJ. *Metabolism: albumin in the body*. In: *All About Albumin. Biochemistry, Genetics And Medical Applications*. San Diego: Academic Press, 1996: 188–250.
58. 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;43(6):697-705. doi:10.1016/0026-0495(94)90117-1.
59. De Feo P, Gaisano MG, Haymond MW. *Differential effects of insulin deficiency on albumin and fibrinogen synthesis in humans*. *J Clin Invest* 1991; 88: 833–40.
60. Brenner DA, Buck M, Feitelberg SP, Chojkier M. *Tumor necrosis factor- α inhibits albumin gene expression in a murine model of cachexia*. *J Clin Invest* 1990; 85: 248–55.
61. Fleck A, Raines G, Hawker F, et al. *Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury*. *Lancet*. 1985;1(8432):781-784. doi:10.1016/s0140-6736(85)91447-3.
62. Carroll M. F., Temte J. L. *Proteinuria in adults: a diagnostic approach*. *American Family Physician*. 2000;62(6):1333–1340.
63. Freeman HJ, Nimmo M. *Intestinal lymphangiectasia in adults*. *World J Gastrointest Oncol*. 2011;3(2):19-23. doi:10.4251/wjgo.v3.i2.19.
64. Akirov, A., Masri-Iraqi, H., Atamna, A., & Shimon, I. (2017). *Low Albumin Levels Are Associated with Mortality Risk in Hospitalized Patients*. *The American Journal of Medicine*, 130(12), 1465.e11–1465.e19. doi:10.1016/j.amjmed.2017.07.020 .
65. Ho, K. M., Lee, K. Y., Dobb, G. J., & Webb, S. A. R. (2007). *C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study*. *Intensive Care Medicine*, 34(3), 481–487. doi:10.1007/s00134-007-0928-0.
66. Waheed U, Williams P, Brett S, Baldock G, Soni N. *White cell count and intensive care unit outcome*. *Anaesthesia*. 2003;58(2):180-182. doi:10.1046/j.1365-2044.2003.02964_5.x.
67. Furukawa, M., Kinoshita, K., Yamaguchi, J., Hori, S., & Sakurai, A. (2019). *Sepsis patients with complication of hypoglycemia and hypoalbuminemia are an early and easy identification of high mortality risk*. *Internal and Emergency Medicine*. doi:10.1007/s11.
68. Uthamalingam S, Kandala J, Daley M, et al. *Serum albumin and mortality in acutely decompensated heart failure*. *Am Heart J*. 2010;160(6):1149-1155. doi:10.1016/j.ahj.2010.09.004.
69. Ancion A, Allepaerts S, Oury C, Gori AS, Piérard LA, Lancellotti P. *Serum albumin level and hospital mortality in acute non-ischemic heart failure*. *ESC Heart Fail*. 2017;4(2):138-145. doi:10.1002/ehf2.12128.

70. Alcázar Lázaro V, del Ser Quijano T, Barba Martín R. Hypoalbuminemia and other prognostic factors of mortality at different time points after ischemic stroke. *Nutr Hosp.* 2013;28(2):456-463. doi:10.3305/nh.2013.28.2.6301.
71. Hu WH, Eisenstein S, Parry L, Ramamoorthy S. Preoperative malnutrition with mild hypoalbuminemia associated with postoperative mortality and morbidity of colorectal cancer: a propensity score matching study. *Nutr J.* 2019;18(1):33. doi:10.1186/s12937-019-0458-y.
72. Toft-Petersen AP, Torp-Pedersen C, Weinreich UM, Rasmussen BS. Association between hemoglobin and prognosis in patients admitted to hospital for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2813-2820. Published 2016 Nov 10. doi:10.2147/COPD.S116269.
73. Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1618-1623.
74. Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996;348:1055-1060.
75. Chang R, Wong GY. Prognostic significance of marked leukocytosis in hospitalised patients. *Journal of General Internal Medicine* 1991; 6: 199 – 203.
76. Finch SC. Granulocytosis. In: Williams WJ, Beutler E, Ersley AJ, et al, eds. *Hematology*. New York: McGraw Hill, 1983;794–801.
77. Greenblatt DJ. Reduced serum albumin concentration in the elderly: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *J Am Geriatr Soc.* 1979;27:20-22.
78. Cooper JK, Gardner C. Effect of aging on serum albumin. *J Am Geriatr Soc.* 1989;37:1039-1042.