

NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA FUROSEMİDİN ALBUMİN İLE İNVİTRO İNKÜBASYONU NATRIÜRETİK VE DİÜRETİK ETKİSİNE KATKIDA BULUNUR MU?

DOES IN VIVO INCUBATION OF FUROSEMİDE WITH ALBUMIN INCREASE ITS
NATRIURETIC AND DIURETIC EFFECTS IN PATIENTS WITH NEPHROTIC SYNDROME ?

Abdülkadir Unsal, Dilek Erdener*, Ercan Ok, Yusuf Kurtulmuş*, Hüseyin Töz,
Ali İhsan Günal, Soner Duman, Fehmi Akçiçek, Ali Başçı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, »Biyokimya Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Furosemid (F) plazma albuminine yüksek oranda bağlanarak taşındığından, hipoalbuminemi renal tübüllere daha az diüretik ulaştığı ve nefrotik sendromda furosemidin diüretik etkisinin azaldığı ileri sürülmektedir. Inoue, analbuminemi sıçanlarda albumin ve furosemidin tek başlarına natriüretik etkisinin olmadığını, furosemidin albumin ile inkübasyonu ile oluşan kompleksin infüzyonu ile natriürezde belirgin artış olduğunu göstermiştir. İnsanlarda kontrollü çalışma olmamasına rağmen, diüretik etkiyi artırmak için furosemidin albumin ile kombine edilmesi tavsiye edilmektedir.

Nefrotik sendromlu, hipoalbuminemi ödemli hastalarda, infüzyon öncesi inkübe edilen furosemid ile albuminin natriüretik etkisini tek başına furosemid ile karşılaştırmak amacıyla bu klinik çalışma yapıldı.

Çalışmaya, serum albumin düzeyi 1.0-3.0 g/dl arasında (ort. 1.8 ± 1.0), serum kreatinin < 2.0 mg/dl (ort. 0.7 ± 0.1) olan, ödemli 10 nefrotik sendromlu hasta alındı. Çalışma 3 evreden oluştu. 1. evre: 60 mg F, 50 ml şalin içinde 15 dakikada infüze edildi, 2. evre: 60 mg F, 50 ml %20'lik albumin solüsyonu içine karıştırılarak 10 dakika süreyle oda sıcaklığında inkübe edildi (FA); hemen sonra 15 dakikada infüze edildi, 3. evre: 60 mg F, 50 ml şalin içinde 15 dakikada infüze edildi (1. evrenin aynısı).

Her evre öncesi vücut ağırlıkları arasında 0.5 kg dan fazla fark olmaması için evreler arası 1-3 gün süre bırakıldı. İnfüzyon onlar dan sonraki 6 saatlik dönem natriürez (UNa) ve idrar miktarı (V) açısından değerlendirildi. Sonuçlar tabloda gösterilmiştir.

	Kontrol	F	FA
UNa (mmol/st)	1.1±0.3	17.7±2.4	20.7+3.5 *
V (ml/st)	39+5	196*21	204+28 *

*ns

Furosemid tek başına güçlü diüretik ve natriüretik etki göstermiştir; albumin ile inkübe edilmesi furosemidin yaptığı diüretik ve natriüretik etkiye anlamlı katkıda bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Nefrotik sendrom, ödem, furosemid, albumin, natriürez.

SUMMARY

It has been claimed that the diuretic action of furosemide (F) is decreased in patients with nephrotic syndrome (NS), because less F reaches renal tubules in hypoalbuminemia since F is bound tightly to albumin (A). It has been showed that F acts only after being bound to A in analbuminemic rats. It is advised to combine F with A in order to increase the diuretic effect, although there is not any controlled study in man.

We investigated the diuretic effect of furosemide-albumin (FA) complex incubated just before infusion and compared with the effect of F alone, in the same patients. We selected 10 edematous patients with NS whose serum albumin is between 1,0 - 3,0 g/dl (mean $1,8 \pm 1,0$ g/dl) and serum creatinine less than 2 mg/dl (mean 0.7 ± 0.1 mg/dl). They were maintained on bed rest and 40 mmol sodium diet, while all medications were stopped. The study consisted of 3 stages: Stage 1: 60 mg F in 50 ml of saline was infused in 15 minutes; Stage 2: 60 mg F incubated with 50 ml of 20% human albumin 10 minutes before infusion, then infused in 15 minutes; Stage 3: 60 mg F in 50 ml of saline was infused in 15 minutes (same as stage 1).

Between F and FA infusions, 1 to 3 days were left for stabilization of body weight. Urine volume (V) and natriuresis (UNa) during 6 hours after infusions were compared. The results are shown in the table.

	Kontrol	F	FA
UNa (nunol/st)	1.1*0.3	17.7*2.4	20.7+3.5 *
V (ml/st)	39+5	196+21	204+28*

*ns

Furosemide alone proved to have strongly diuretic and natriuretic effect. Previous incubation with albumin did not significantly increase the natriuretic effect of furosemide in patients with nephrotic edema.

Key Words: Nephrotic syndrome, edema, furosemide, albumin, natriuresis.

GİRİŞ

İleri derecede ödemi olan ve diüretiklere dirençli nefrotik hastalarda albumin infüzyonunun furosemid ile kombinasyonu, yararı kesin olarak gösterilmemiş olsa da, klinikte sıklıkla uygulanan bir tedavi yöntemidir. Çok yaygın uygulanıyor olmasına karşılık, literatürde bu konuda yeterince yayınlanmış araştırmanın bulunmaması ilgi çekicidir. İntravenöz konsantr albumin solüsyonunun oldukça pahalı olmasının yanısıra idrarla kaybının hızlı oluşu etkisini kısıtlamaktadır (1, 2).

Potent bir lup diüretiği olan furosemid, plazma albuminine yüksek oranda bağlanır ve dolaşımına geldiği proksimal tübül hücrelerinden lümenine sekrete edilerek esas etki yeri olan Henle kulpuna erişir (3). Nefrotik hastalarda görülen furosemid direncinin, hipoalbuminemi nedeniyle ilacın peritübüler alana ulaşmasının bozulması sonucu meydana geldiği (3); bu nedenle de furosemidin albumin ile inkübe edilerek bir kompleks oluşturduktan sonra infüzyonunun, hipoalbuminematik hastalarda etkin bir diüzeze yol açabileceği öne sürülmüştür (4). Gerçekten de Inoue, yaptığı ilgi çekici çalışmada analbuminematik sıçanlarda ne tek başına furosemid, ne de tek başına albumin ile natriürezde artış olmazken, infüzyon öncesi inkübe edilerek oluşturulan furosemid-albumin kompleksi ile diürezde belirgin artış sağlandığını göstermiştir (4).

Nefrotik sendromlu, hipoalbuminematik ödemli hastalarda, infüzyon öncesi inkübe edilen furosemid ile albuminin natriüretik etkisini tek başına furosemid ile karşılaştırmak; pahalı bir tedavi şekli olan ve klinikte yaygın olarak kullanılmasına rağmen, prospektif kontrollü olarak insanlarda araştırma yapılmamış olan albumin uygulamasının tek başına furosemide gerçekten üstün olup olmadığını araştırmak amacıyla bu klinik çalışma yapıldı.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya yaşları 16-53 arasında olan, böbrek yetmezliği olmayan, hipoalbuminematik ve ödemli 10 nefrotik sendromlu hasta alındı. Çalışmaya alınma kriterleri: serum albumin düzeyi 1.0-3.0 g/dl, serum kreatinin <2.0 mg/dl, tedavisiz ya da tedaviye rağmen ödemin olması idi.

Çalışma, hastalar hastaneye yatırılarak yakın gözlem altında yapıldı. Hastalara hiçbir ilaç verilmedi, daha önceden almakta olanların tüm ilaçları kesildi. Hastaların hepsine 40 mmol Na içeren tuzdan kısıtlı diyet verildi. Hastaların kan basıncı (KB), vücut ağırlığı ve idrar miktarı (V) takibi yapıldı. Günde iki kere KB ölçüldü. Hergün sabah aynı tartıda, aç olarak ve miksiyon sonrası vücut ağırlığı ölçüldü. Günlük idrar

miktarı, 6 ve 18 saatlik olmak üzere (08-14 ve 14-08 saatleri arasında) iki porsiyon halinde toplandı. Yatak istirahati ve tuzsuz diyet ile hastaların hemen hepsinde, başlangıçta vücut ağırlığında azalma oldu; ancak ödem tamamen düzelmedi. Hastaların vücut ağırlığı ardışık 3 gün sabit kaldıktan sonra çalışma başladı.

Furosemid-albumin (FA) inkübasyonu; Inoue'nun çalışmasında (4) tanımlanana benzer olarak, 60 mg furosemid (F) ile 10 g albumin (A) (%20'lik solüsyon, 50 ml) karıştırılarak oda sıcaklığında 10 dakika bekletilmesiyle gerçekleştirildi.

Çalışma 3 evreden oluştu:

1. evre : 60 mg F, 50 ml şalin içinde 15 dakikada infüze edildi,

2. evre : 60 mg F, 50 ml %20'lik albumin solüsyonu içine karıştırılarak 10 dakika süreyle oda sıcaklığında inkübe edildi; hemen sonra 15 dakikada infüze edildi (FA),

3. evre : 60 mg F, 50 ml şalin içinde 15 dakikada infüze edildi (1. evrenin aynısı).

İnfüzyonlara sabah saat sekizde başlandı ve sonrasında biriktirilen 6 saatlik idrar örnekleri çalışma için esas alındı. Her evre öncesi vücut ağırlıkları arasında 0.5 kg'dan fazla fark olmaması için evreler arası 1-3 gün süre bırakıldı. Her evreden bir gün önce kontrol için kan ve idrar örnekleri alındı. Çalışma ve kontrol günlerinde kan ve idrarda albumin, Na, K ve kreatinin ölçümleri yapıldı.

Her 3 evredeki ve kontrol dönemlerindeki ilk porsiyon (08-14) idrarları natriürez ve diürez açısından karşılaştırıldı.. Değerlendirmelerde kolaylık olması amacıyla, her evre öncesi bakılan üç kontrol dönemine ait natriürez ve diürez sonuçlarının ortalamaları alındı ve (K) olarak adlandırıldı. Benzer şekilde, 1. ve 3. evreye (iki F evresi) ait sonuçların da ortalamaları alındı ve (F) olarak adlandırıldı. K, F ve FA'e ait natriürez ve diürez karşılaştırıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya 10 hasta katıldı. Üçü erkek, 7'si kadın olan hastaların ortalama yaşı 30 ,4 (16-53 yıl) idi. Kan albumin düzeyi ort. 1.8±0.1 g/dl (1.1 - 2.6 g/dl); serum kreatinin ort. 0.7±0.1 mg/dl (0.41-1.70 mg/dl) idi

Biyopsi sonuçlarına göre: 1 hastada membranöz glomerulonefrit, 1 hastada membranöz nefropati ve fokal segmental glomeruloskleroz, 1 hastada fokal segmental glomeruloskleroz, 1 hastada membranoproliferatif glomerulonefrit, 1 hastada minimal lezyon hastalığı, 1 hastada amiloidoz (AA tipi), 3 hastada sekonder nefrotik sendrom (2'si SLE tip V, diğerinde primer hastalık belirlenemedi-vaskülit?)

mevcuttu. Bir hastaya ise böbrek biyopsisi yapılmamıştı.

Hastaların bazal natriürez değerleri oldukça farklı (0.11 - 3.10 mmol/saat arası) olup ortalama 1.1 ± 0.3 mmol/st idi. Bu değer F infüzyonu ile 15 katından fazla artıp ortalama 17.7 ± 2.4 mmol/st'e; FA infüzyonu ile de 20.7 ± 3.5 mmol/st'e yükseldi. F ile FA arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.49$) (Tablo 1, Şekil 1).

Bazal diürez miktarı da değişken (26-70 ml/saat arası) olup, ortalama 39 ± 5 ml/st idi. Bu değer F infüzyonu ile 5 katı kadar artarak 196 ± 21 ml/st'e; FA infüzyonu ile de 204 ± 28 ml/st'e yükseldi. F ile FA arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.81$) (Tablo 1, Şekil 2).

FA ile natriürez 5 hastada (SD, HU, TÇ, EŞ, YB) artarken diğerlerinde azaldı (Şekil 3); ortalama olarak hafif bir artış oldu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.49$) (Tablo 1, Şekil 1). İki hastada (HU ve EŞ) artış çok az iken, bir hastada (YB) 3 katına yakın artış oldu. Bu hastanın (YB) bazal natriürez de diğerlerinden çok yüksekti. Bazal natriürez yüksek olan başka bir hastada (HÖ) ise FA ile hafif bir düşüş oldu (Şekil 3).

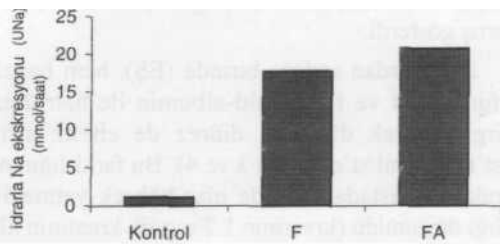
FA ile diürez de hastaların yarısında (SD, HÖ, TÇ, EŞ, YB) artarken, diğer yarısında azaldı (Şekil 4); ortalama olarak hafif artış oldu ($p=0.81$, ns) (Tablo 1). Sadece bir hastada (TÇ) %50'ye yakın artış olurken diğerlerindeki artış daha azdı (Şekil 4).

Sonuç olarak, albumin ile inkübasyon, furosemidin yaptığı natriürez ve diürezde anlamlı bir artışa yol açmadı.

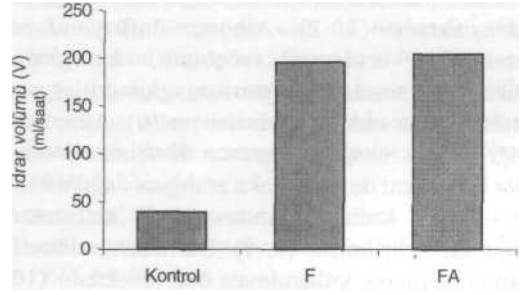
Tablo 1: F ve FA infüzyonu sonrası ortalama natriürez (UNa) ve diürez (V) sonuçları

	Kontrol	F	FA
UNa (mmol/st)	1.1 ± 0.3	17.7 ± 2.4	$20.7 \pm 3.5^*$
V (ml/st)	39 ± 5	196 ± 21	$204 \pm 28^*$

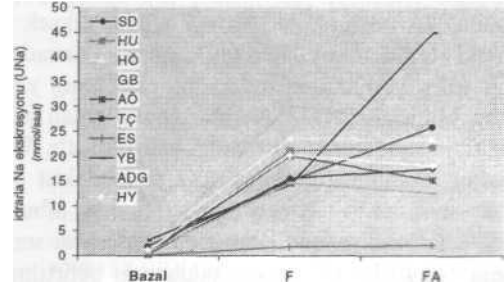
*ns



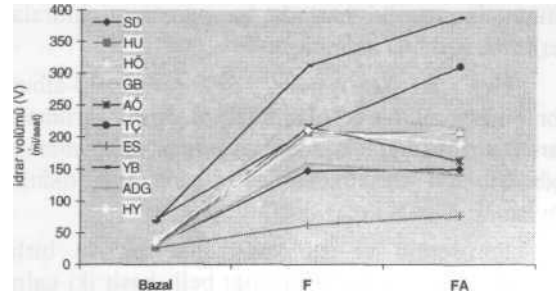
Şekil 1. F ve FA infüzyonu sonrası ortalama natriürez (UNa) değerleri



Şekil 2. F ve FA infüzyonu sonrası ortalama diürez (V) sonuçları



Şekil 3. Hastaların F ve FA infüzyonu sonrası natriürez sonuçları



Şekil 4. Hastaların F ve FA infüzyonu sonrası diürez sonuçları

TARTIŞMA

Nefrotik ödem tedavisinde altta yatan hastalığın tedavisi yanında birtakım ortak tedavi yaklaşımları söz konusudur: diyetle tuz kısıtlaması, yatak istirahati, albumin ile plazma volüm ekspansiyonu, diüretikler, ultrafiltrasyon. İntravenöz konsantre albumin solüsyonları ile plazma volüm ekspansiyonu, ileri derecede ödemi olan nefrotik hastalarda günümüzde de sıklıkla uygulanan bir tedavi şeklidir. Oldukça pahalı

olmasının yanısıra idrarla kaybının hızlı oluşu etkisini kısıtlamaktadır (1, 2). Albumin infüzyonu sonrası proteinüride artmanın sebebinin, intraglomeruler basıncın artmasının (5) yanısıra glomeruler porların çapında artma olduğu bildirilmiştir (6). Albuminin yol açtığı volüm ekspansiyonunun kısa süreli oluşunun diğer bir nedeni de hızla doku aralığına dağılmasıdır (7). Tek başına kullanıldığında yeterli natriüzeze yol açmadığı bildirilmiştir (8, 9). Bu nedenle diüretiklerle kombine edilerek kullanılması önerilmektedir (10, 11). Ancak, kombinasyon tedavisinin de yararı açık olarak gösterilemediği gibi, bu konuda literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Diüretik tedaviye albumin infüzyonunun eklenmesinin yararlı olduğunu bidiren başlıca iki önemli çalışma mevcuttur. Davison 25 yıl önce yaptığı çalışmada, 13 nefrotik hastanın 7'sinde yüksek doz furosemid ile ödemin düzeldiğini, kalan 6 hastada ise diüretik tedaviye albumin infüzyonu eklemenin yararlı olduğunu bildirmiştir (11). Ancak bu hastalardan sadece 2'sinin furosemide dirençli olduğu belirtilmiştir. Weiss tarafından yürütülen diğer çalışma retrospektif olup, nefrotik sendromlu 24 çocuğa 404 doz albumin-furosemid infüzyonu uygulanmış; her infüzyon sonrası ortalama %2.46'lık kilo kaybı sağlandığı belirtilmiştir (12). Ancak, bu tedavi sırasında 10 çocukta en az bir kez akut hipertansiyon gelişmiş, başlangıçta hipertansif olan 13 hastanın 5'inde de kan basıncında artış gözlenmiştir. Albuminin azaltılması ya da furosemid dozunun artırılması ile hastaların çoğunda kan basıncı kontrol altına alınmış, iki hastada ise parenteral hidralazin verilmek zorunda kalmıştır.

Her iki çalışmada da furosemid-albumin kombinasyonu, bu iki ajanın tek başlarına verilmesiyle karşılaştırılmadığı için, sonucun gerçekten kombinasyon tedavisine mi yoksa bunlardan birisine mi ait olduğunu söylemek aslında kolay değildir.

Furosemid ve albuminin tek tek ve birlikte uygulamalarının karşılaştırıldığı belli başlı iki çalışma mevcuttur. Bunlardan birincisinde, Sjöström, 5 hastada furosemid, albumin, dekstran, albumin-furosemid ve dekstran-furosemid infüzyonlarının natriüretik ve diüretik etkilerini karşılaştırmıştır (13). Albumin infüzyonu ile oluşan natriürez kontrol natriürez değerini geçemezken, dekstran infüzyonu ile %25'e yakın artış sağlanmıştır. Furosemid ile oluşan natriürez kontrol değerinin 4 katına ulaşmış; albumin-furosemid ile 4.5 kat, dekstran-furosemid ile de 4.8 kat artış olmuştur. Albumin ya da dekstran ile volüm ekspansiyonunun furosemidin oluşturduğu natriüzeze katkısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kliniğimizde yürütülen diğer çalışmada da Akççek, belirgin sodyum

retansiyonu olan 8 nefrotik hastada albumin, furosemid ve albumin-furosemid infüzyonu uygulamış ve albuminin ne tek başına, ne de diüretik ile kombine edilmesi durumunda natriüzeze artırmadığını açık olarak saptamıştır (14).

Furosemid plazma albuminine yüksek oranda bağlanarak taşındığından, hipoalbuminemik durumlarda renal tübüllere daha az diüretik ulaşacağı ve furosemidin etkisinin azalabileceği ileri sürülmektedir. Inoue, analbuminemik sıçanlarda albumin ve furosemidin tek başlarına natriüretik etkisinin olmadığını, furosemidin albumin ile inkübasyonu ile oluşan kompleksin infüzyonu ile natriürezde belirgin artış olduğunu göstermiştir (4). Aynı çalışmada, insanlarda da albumin-furosemid kompleksinin diüzeze artırdığı bildirilmiş olmasına rağmen, çalışmaya alınan 16 hipoalbuminemik hastanın hiç birisinde nefrotik sendromun olmaması dikkat çekicidir.

Bizim çalışmamızda furosemid-albumin kompleksi ile natriüzeze, furosemid ile karşılaştırılınca, 5 hastada artarken diğerlerinde azaldı; ortalama olarak istatistiksel anlamlı olmayan hafif bir artış oldu ($p=0.49$) (Tablo 1, şekil 1 ve şekil 3). Sadece bir hastada (YB) furosemide göre belirgin natriürez artışı oldu (sırasıyla 14.3 mmol/st ve 44.8 mmol/st). Bu hastanın bazal natriüzeze (3.10 mmol/st) de diğer hastalardan çok yüksekti; günde 100 mEq'a yakın sodyum atılımı me ve uttu. Bazal natriüzeze yüksek olan diğer 2 hastadan birinde (TÇ) de natriürez daha az oranda artarken, diğer hastada (HÖ) ise çok hafif azalma gösterdi. Diğer hastalarda da furosemid-albumin ile natriürez, furosemide göre ya azaldı, ya da çok az artış gösterdi.

Furosemid-albumin kompleksinin yol açtığı diürez de, furosemide göre, hastaların yarısında artarken diğer yarısında azaldı; ortalama olarak ise ılımlı bir artış saptandı ($p=0.81$) (Tablo 1, şekil 2 ve şekil 4). En yüksek artış, bir hastada (TÇ) %50'ye yakın oranda oldu. Hastalardan YB'nin diürez değerleri, natriürezde olduğu gibi hem bazal hem de furosemid ve furosemid-albumin infüzyonu sonrası tüm hastalar içinde en yüksek idi. Bu iki hasta dışındakilerde furosemid-albumin ile diürez, furosemide göre ya azaldı, ya da çok az artış gösterdi.

Hastalardan sadece birinde (EŞ), hem bazal hem de furosemid ve furosemid-albumin ile natriürez çok belirgin olarak düşüktü; diürez de en az arttı (62 ml/st'ten 76 ml/st'e) (şekil 3 ve 4). Bu farklılığın nedeni olarak, bu hastada hafif de olsa böbrek yetmezliğinin varlığı düşünüldü (kreatinin 1.7 mg/dl, kreatinin klirensi 58 ml/dk).

Albumin ile inkübasyon yöntemi, furosemid-albumin kombinasyonuna göre daha az albumin

kullanılması nedeniyle biraz daha ekonomik olmasına karşılık; biz, en azından kullandığımız bu dozlarda, furosemide göre anlamlı bir üstünlüğünü saptamadık.

Bu konuda sistematik bir inceleme yapmak için yürütülen bu çalışmada sonuç olarak; albumin ile önceden inkübasyonun, furosemidin yaptığı natriüretik ve diüretik etkiyi anlamı olarak artırmadığı gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Dorhout Mees EJ, Koomans HA. Pathogenesis of edema in the nephrotic syndrome, in *The Regulation of Sodium and Chloride Balance*, edited by Seldin DW, Giebisch G. Raven Press, New York, 1990; pp 321-351.
2. Humphreys MH. Mechanisms and management of nephrotic edema. *Kidney Int* 1994; 45: 266-281.
3. Brater DC. Resistance to diuretics: Mechanisms and clinical implications. *Adv Nephrol* 1993; 22: 349-369.
4. Inoue M, Okajima K, Itoh K, et al. Mechanism of furosemide resistance in analbuminemic rats and hypoalbuminemic patients. *Kidney Int* 1987; 32: 198-203.
5. Kaysen GA, Gambertoglio J, Jiminez L, et al. Effects of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int* 1986; 29: 572-577.
6. Shemesh O, Deen WM, Brenner BM, et al. Effect of colloid volume expansion on glomerular barrier selectivity in humans. *Kidney Int* 1986; 29: 916-923.
7. Dorhout Mees EJ. Does it make sense to administer albumin to the patient with the nephrotic oedema? *NephrolDial Transplant* 1996; 11: 1224-1226.
8. Koomans HA, Geers AB, Meiracker AH, et al. Effects of plasma volum expansion on renal salt handling in patients with the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*. 1984;4:227-234.
9. Rabelink TJ, Bijlsma JA, Koomans HA. Isooncotic volume expansion in the nephrotic syndrome. *Clin Sci* 1993; 84: 627-632.
10. Cameron JS. The nephrotic syndrome: Management, complications, and pathophysiology, in *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, edited by Davison AM, Cameron JS, Griinfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG, 2nd Ed. Oxford University Press, Oxford, 1998; pp 461-492.
11. Davison AM, Lambie AT, Verth AH, Cash JD. Salt-poor human albumin in management of nephrotic syndrome. *Br Med J* 1974; 1: 481-484.
12. Weiss RA, Schoeneman M, Greifer I. Treatment of severe nephrotic edema with albumin and furosemide. *NY State J Med* 1984; 84: 384-386.
13. Sjöström PA, Odling BG, Beermann BA, Karlberg BE. Pharmacokinetics and effects of frusemide in patients with the nephrotic syndrome. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:173-180.
14. Akçiçek F, Dorhout Mees EJ. Diuretic effects of furosemide in patients with the nephrotic syndrome: is it potentiated by intravenous albumin? *Br Med J* 1995; 310: 162-163.