

Yoğun Bakım Hastalarının Prognozlarının Belirlenmesinde Serum İyonize Kalsiyum ve Parathormon Değerlerinin Önemi

*Uzm.Dr.Dursun YÜRÜK**
*Prof.Dr.Yaşar YEŞİLKAYA**
*Prof.Dr. Yücel ARITAŞ**
*Uzm.Dr.Mustafa ŞAHİN**
*Uzm.Dr.Recep HARMANDA**

Durumu kritik hastaların tedavisinde hipokalseminin teşhis edilmesi önemlidir. Eğer hasta tedavi edilmezse kardiyak, nörolojik, pulmoner ve metabolik problemlere yol açar. Yoğun bakım hastalarında mortalite oranları hâlâ oldukça yüksektir. Bu çalışmada hangi hastalara kalsiyum tedavisi yapılmasının gerekli olduğu ve hangi faktörlerin iyonize kalsiyum seviyesini etkilediği araştırılmıştır. Çalışmamız travma ve travma dışı nedenlerle yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastaların postoperatif ilk beş gün içindeki serum iyonize kalsiyum ve parathormon seviyelerindeki değişiklikler ile prognoz arasındaki ilişkiyi aydınlatmak amacıyla düzenlendi.

MATERYEL VE METOD

İyonize kalsiyum ve parathormon düzeylerinin diagnostik önemini belirlemeyi amaçlayan bu prospektif çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Yoğun Bakım Servislerinde Mart 1992-Eylül-1992 tarihleri arasında tedavi edilen 50 hasta üzerinde yapılmıştır.

Majör travmalı 25 hasta ve travma dışı nedenlerle tedavisi yapılan 25 hasta çalışmaya alındı. Çalışma grubunda 12'si kadın, 38'i erkek olmak üzere toplam 50 hasta vardı. Erkek hastalar 17-90 yaşlar arasında olup, yaş ortalaması 56 ± 5.51 , kadın hastalar ise 28-30 yaşlar arasında olup, yaş ortalaması 44.73 ± 3.11 yaş idi.

APACHE II skoru 10 ve üzerinde olan hastalar çalışmaya alındı. I.grup travmayla gelen ve kaybedilen yedi hastadan, 2.grup travmayla gelen ve postoperatif yaşayan 18 hastadan, 3.grup travma dışı nedenlerle gelen ve postoperatif kaybedilen 12 hastadan, 4.grup travma dışı nedenlerle gelen ve postop~: itif dönemde yaşayan 13 hastadan, 5.grup ise elektif şartlarda inguinal herniorafi yapılan ve kontrol grubu olarak kabul edilen 15 hastadan oluşuyordu.

Tüm yoğun bakım hastalarından postoperatif 1., 2., 3., 4., 5., 6. ve 10.günlerde olmak üzere her gün için 18 cc kan alınarak, serumda total kalsiyum, iyonize kalsiyum, parathormon, total protein, albumin ve magnezyum seviyeleri ölçüldü.

İyonize kalsiyum, Orion 93-20 iyon selektif elektrodu kullanılarak ilk 72 saat içerisinde tayin edildi. Serum Parathormon (PTH)'u İse Diagnostic Product Cooperation (DPC) radiolimmunoassay kiti ile çalışıldı ve Berthold LB 2111 Gama Counter ile okundu.

Travma grubundaki hastalar ilk altı günkü resusitasyon periyodunda (0-14 ünite), ortalama 5.82 ünite kan aldılar. Travma dışı nedenlerle başvuran hastalar ise (0-30 ünite), ortalama 4.151 ünite kan aldılar.

BULGULAR

Beş grubun 1.gün iyonize kalsiyum ortalamaları arası farklar ($F=30.8$) ve 4.gün iyonize kalsiyum ortalamaları arası farklar ($F=19.8$) anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 2).

Travmalı kaybedilen (I.grup) ve travma nedeniyle gelen ve yaşayan (2.grup) hastaların 1. ve 3. gün iyonize kalsiyum ortalamaları arası farklar istatistik olarak anlamlı bulunurken, 6.gün iyonize kalsiyum ortalamaları arası farklar istatistik olarak anlamsız bulundu (Tablo 3).

Travma dışı nedenlerle kaybedilen (3.grup) ve travma dışı nedenle gelen ve yaşayan (4.grup) hastaların 1.gün iyonize kalsiyum ortalamaları arası farklar istatistik olarak anlamlı, 3. ve 6. gün iyonize kalsiyum ortalamaları arası farklar ise istatistik olarak anlamsız bulundu (Tablo 4).

Travmalı kaybedilen hastalar (I.grup) ve travma dışı nedenle kaybedilen hastaların (3.grup) postoperatif günlere göre iyonize kalsiyum ortalamaları arası farklar istatistik olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$).

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD
KAYSERİ

Tablo 1. Çalışma grubundaki hastalar (n=50)

Travma nedeniyle başvuran hastalar (n=25)	
Travma nedeni	Hasta sayısı
Trafik kazası	15
Ateşli silahla yaralanma	5
Yüksekten düşme	2
Delici cisim yaralanması	2
Balkon çökmesi	1

Travma dışı nedenlerle başvuran hastalar (n=25)	
Travma dışı neden	Hasta sayısı
Sepsis	10
Üst GİS kanaması	6
intestinal perforasyon	3
Mezenter arter oklüzyonu	2
Diğerleri	4

Tablo 2. 1,2, 3, 4, 5 gruplarında günlere göre iyonize kalsiyum değerleri (mg/dl)

Grup	Postoperatif Günler						
	1	2	3	4	5	6	10
1 grup	3.3	3.42	3.67	3.77	3.84	4.11	4.29
2 grup	3.9	4	4.08	4.19	4.22	4.24	4.38
3 grup	3.26	3.32	3.70	3.79	3.91	4.09	4.21
4 grup	3.86	3.9	3.99	4.12	4.12	4.13	4.34
5 grup	4.94			4.98			

Tablo 6. 3. ve 5. grup hastaların postoperatif günlere göre iyonize kalsiyum ortalamaları arasındaki farklar (mg/dl)

Günler		LGrup	5.Grup	t	p
1	X±Sx	3.26±0.31	4.94±0.04	8.60	<0.05
4	X±Sx	3.79±0.14	4.98±0.04	6.20	<0.05

Tablo 3. 1. ve 2. grup hastaların postoperatif günlere göre İyonize kalsiyum ortalamaları arası farklar (mg/dl)

Günler		LGrup	2.Grup	t	p
1	X±Sx	3.30±0.20	3.92±0.16	2.72	<0.05
2	X±Sx	3.67±0.16	4.08±0.09	2.35	<0.05
3	X±Sx	4.11±0.13	4.24±0.09	0.89	>0.05

X: Aritmetik ortalama Sx: Standart hata

Tablo 7. 1,2, 3, 4, 5 gruplarında günlere göre Para thormon (PTH) değerleri (ng/ml)

Grup	Postoperatif Günler						
	1	2	3	4	5	6	10
1 grup	0.39	0.37	0.37	0.37	0.34	0.34	0.31
2 grup	0.29	0.26	0.25	0.24	0.24	0.23	0.23
3 grup	0.43	0.40	0.36	0.40	0.38	0.39	0.35
4 gruo	0.28	0.26	0.25	0.23	0.22	0.22	0.22
5 grup	0.18			0.17			

Tablo 4. 3. ve 4. grup hastaların postoperatif günlere göre iyonize kalsiyum ortalamaları arası farklar (mg/dl)

Günler		3.Grup	4.Grup	t	p
1	X±Sx	3.26±0.13	3.86±0.10	4.82	<0.05
3	X±Sx	3.70±0.15	3.99±0.13	1.83	>0.05
6	X±Sx	4.09±0.13	4.13±0.08	0.88	>0.05

Tablo 8. 1. ve 5. grup hastaların postoperatif günlere göre PTH değerleri arası farklar

Günler		LGrup	5.Grup	t	p
1	X+Sx	0.39±0.08	0.18±0.03	2.36	<0.05
4	X±Sx	0.37±0.07	0.17±0.03	3.27	<0.05

Tablo 5. 1. ve 5. grup hastaların postoperatif günlere göre iyonize kalsiyum ortalamaları arası farklar (mg/dl)

Günler		1.Grup	5.Grup	t	P
1	X+Sx	3.30±0.20	4.94±0.04	6.20	<0.05
4	X±Sx	3.77±0.08	4.98±0.04	6.73	0.05

Beş grubun 1.gün PTH ortalamaları farklar (F-2.66) ve 4.gün PTH ortalamaları arası farklar (F-4.24) istatistikli olarak anlamlı bulundu.

Travmalı kaybedilen (1 grup) ve travma dışı nedenlerle kaybedilen (3 grup) hastaların postoperatif 1.,

3., 6. gün PTH değerleri arası farklar istatistikli olarak anlamsız bulundu (p>0.05).

Beş grubun 1.gün total kalsiyum ortalamaları farkları (F=20.51) ve 4.gün total kalsiyum ortalamaları arası farklar (F=4.88) istatistikli olarak anlamlı bulundu. 1., 2., 3., 4., 5. gruplarında 1.gün total protein ortalamaları arası farkların tayininde varyans analizi testi yapıldı ve 1.gün total protein ortalamaları arası farklar (F-12.17) ve 4.gün total protein ortalamaları arası farklar (F-11.83) istatistikli olarak anlamlı bulundu. 1, 2, 3, 4, 5 gruplarının 1.gün albümin ortalamaları arası farklar (F-9.25) ve 4.gün albümin ortalamaları arası farklar (F-3.79) varyans analizi ile test edildi. Beş grubun 1. ve 4.gün albümin ortalamaları arası farklar istatistikli

Tablo 9. 3. ve 5. grup hastaların postoperatif günlere göre PTH değerleri arası farklar

Günler		3.Grup	ö.Grup	t	P
1	X±Sx	0.43±0.06	0.18±0.03	3.56	<0.05
4	X±Sx	0.40±0.06	0.17±0.03	3.27	<0.05

olarak anlamlı bulundu. Beş grubun 1.gün magnezyum ortalamaları arası farklar anlamlı, 4.gün magnezyum ortalamaları arası farklar ise anlamsız bulundu.

Hastaların hiçbirinde, hipokalsemiye bağlı tetani, bronkospazm, laringeal spazm oluşmadı. Tüm hastalarda Chvostek ve Trousseau testleri negatifti. Sepsisli 10 hastanın yedisinde gram negatif mikroorganizmalar izole edildi. E.coli en çok izole edilen gram negatif mikroorganizma olup üç hastada, Klebsiella ise iki hastada izole edildi.

TARTIŞMA

Yoğun bakım hastalarında hipokalsemi önemli bir problemdir. Travma nedeniyle oluşan hipovolemi, hipoperfüzyon ve hipoksi hipokalsemiyi artıran sebeplerdir. Ayrıca enfeksiyon da hipokalsemiyi artırır (1,6,12,18). Sepsiste iyonize kalsiyum düşüklüğünün nedeni kalsiyumun ekstrasellüler ortamdan intrasellüler ortama göçüdür. Hipokalsemi tedavi edilmezse kardiyak, pulmoner ve metabolik problemlere yol açar (2,9,11,12,14, 16,18,19,21).

Ciddi volüm açıklan nedeniyle hipovolemik şoklu hastalara önemli oranda (bazı hastalarda 17-21 lt kadar) sıvı ve kan replasmanı yapılır. Transfüzyon hızı, transfüze edilen kan ünitesi sayısı, hastanın kristalloid ve kolloid mayı açığı ve hastada mevcut enfeksiyon, serum iyonize kalsiyum seviyesini etkiler (2,6,18). Transfüze edilen kandaki sitrat da kalsiyum ile şelasyon yaparak iyonize kalsiyum seviyesini düşürür (11,19). Trunkey ve arkadaşlarının maymunlarda yaptıkları çalışmada septik şokta iyonize kalsiyum ile serum albümini ve proteini arasındaki ilişki araştırılmış olup, kontrol grubunda serum albümin ve serum proteini ile iyonize kalsiyum arasında sıkı bir korrelasyonun mevcut olduğu, buna karşılık septik şoklu grupta iyonize kalsiyum ile serum albümini ve serum proteini arasında bir korrelasyonun bulunmadığı tesbit edilmiştir (17,23). Zaloga ve arkadaşları termal yanıklı hastalarda serum total ve iyonize kalsiyum seviyeleri arasında direkt bir korrelasyon bulamamışlardır (19,25).

Burchard ve arkadaşları, domuzlarda sepsis oluşturarak ekstrasellüler kalsiyum seviyelerindeki azalmanın ve parathormon seviyesindeki artışın, sepsisten sonraki ilk 24 saatte daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir (7). Çalışmamızda ise sepsisli hastalarda ilk 24 saatte alınan kanlarda, iyonize kalsiyum değerleri diğer günlere göre daha düşük, parathormon değerleri ise diğer günlere göre daha yüksek bulundu. Burchard ve arkadaşları uygulanan cerrahi prosedür ve altta yatan hastalık ne olursa olsun durumu kritik hastalarda

iyonize kalsiyum seviyelerinin azaldığını belirttiler (7). Bu sonuçlar yoğun bakım hastalarında yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz bulgulara paralel olup, bizim çalışmamızda da uygulanan cerrahi prosedüre bağlı olmaksızın iyonize kalsiyum seviyelerinin düştüğü, buna karşılık parathormon seviyelerinin arttığı görüldü.

Hipokalsemik gruptaki hastalarda albümin seviyelerinin daha düşük, kan transfüzyonunun daha fazla, yoğun bakımda kalma sürelerinin daha uzun, mortalitenin ise daha yüksek olduğu görülmüştür (8). Hipokalsemik hastalarda renal yetmezlik, sepsis ve kalp yetmezliği görülme oranlarının normokalsemik gruptan daha fazla olduğu da ayrıca rapor edilmiştir (8). Bizim çalışmamızda kaybedilen 19 hastanın altısında renal yetmezlik vardı. Renal yetmezlik yoğun bakım hastalarında önemli bir mortalite nedenidir.

Kalsiyumun intrasellüler ortama geçtiği durumlarda fazla kalsiyum verilirse, hastanın durumu düzelince, patolojik kalsiyum depolarının rezorbe olmasıyla hiperkalsemi oluşabilir (3,4). Bizim çalışmamızda her beş ünite kan transfüzyonu başına bir ampul %10'luk kalsiyum klorür verildi. Bunun haricinde kalsiyum tedavisi verilmedi. Bu tedavi ile yaşayan hastalarda iyonize kalsiyum seviyeleri normale döndü. Hipovolemi, hipoksi, sepsis, hipoperfüzyon, asit-baz dengesi bozuklukları düzeltilirse iyonize kalsiyum seviyeleri tedricen normale döner. Kalsiyumun sitratla şelasyonu, fosfat seviyesindeki artış, hipoparatiroidi ve vitamin D yetmezliği durumlarında kalsiyum verilmesi faydalıdır (5,7).

Albümin iyonize kalsiyum seviyesini etkileyen diğer bir faktördür (13). Kovalik ve arkadaşlarının çalışmalarında albümin verilmeyen hastalarda iyonize kalsiyum 1.96 mEq/l, albümin verilenlerde ise 1.8 mEq/l bulunmuştur. Bu çalışmada iyonize kalsiyum/total kalsiyum oranı albümin verilenlerde 0.42, verilmeyenlerde ise 0.49 olarak belirtildi. Albüminin iyonize kalsiyumu bağlayarak iyonize kalsiyum seviyesini daha da düşürdüğü ileri sürülmektedir (20,22).

Çalışmamızda, yoğun bakımda tedavisi yapılan hastaların 19'u (%38) kaybedildi. Bu 19 hastanın 13'ü ilk 11 gün içerisinde kaybedildi. Kaybedilen hastaların sadece altısı 11 günden daha uzun süre yaşadı. Literatürde çeşitli çalışmalarda (6,15,24) yoğun bakım hastalarının %18-48'inin kaybedildiği belirtilmektedir.

APACHE II (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Durumu Değerlendirilmesi) skorunda görülen artma, major komplikasyonların gelişimi ile ve hastanede ölüm riskiyle korrelasyon gösterir (11,24). APACHE II skoru yüksekliği ve iyonize kalsiyum düşüklüğü arasında ters bir orantı vardır. Durumu çok kötü olan hastalarda intrasellüler kalsiyum akümülyasyonu ile iyonize kalsiyum düşer (7,10,15, 18,19). 1.gün iyonize kalsiyumu 3.3 mg/dl'den düşük olan hastaların %70'i kaybedildi. Ancak bu hastaların APACHE II skorları da 14 veya daha yüksekti. İyonize kalsiyum seviyesi 1.gün 3.3 mg/dl (1.6 mEq/L)'den düşükse, parathormon seviyesi 0.34 ng/ml'den daha yükseğe ve APACHE II skoru da (10'dan ne kadar) yükseğe mortalite o oranda fazladır.

KAYNAKLAR

1. Abugassa SO. Bone mass in disorders of calcium metabolism and abnormal parathyroid function. *Acta Chirurg (Suppl)* 1991;563:1-56.
2. Aderka D, Schwartz D, Dan M et al. Bacteremic hypocalcemia, a comparison between the calcium levels of bacteremic and nonbacteremic patients with infection. *Arch Int Med* 1987; 147:232-6.
3. Allen DG, Orchard CH. Intracellular calcium concentration during hypoxia and metabolic inhibition in mammalian ventricular muscle. *J Physiol* 1983; 339:107-22.
4. Antonsson JM, Fiddian-Green RG. The role of the gut in shock and multiple system organ failure. *Eur J Surg* 1991; 157:3-12.
5. Bar RS, Wilson HE, Mazzaferri EL. Hypomagnesemic hypocalcemia secondary to renal magnesium wasting. *Ann Int Med* 1975;82:646-9.
6. Bhattacharya SK, Luther RW, Pate JW. Soft tissue calcium and magnesium content in acute pancreatitis in the dog; Calcium accumulation a mechanism for hypocalcemia in acute pancreatitis. *J Lab Clin Med* 1985; 105:422-7.
7. Burchard KW, Gann DS, Coliiton J et al. Ionized calcium, parathormone and mortality in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1990; 212:543-50.
8. Burhinsky DA, Riera GS, Favus MJ et al. Evidence that blood ionized calcium can regulate serum 1,25 (OH)₂D₃ independently of parathyroid hormone and phosphorus in the rat. *J Clin Invest* 1985; 76:1599-604.
9. Bushinsky DA, Riera GS, Favus MJ et al. Response of serum 1,25 (OH)₂D₃ to variation of ionized calcium during chronic acidosis. *Am J Physiol* 1985; 249:361-5.
10. Capen CC. Fine structural alterations of parathyroid glands in response to experimental and spontaneous changes of calcium in extracellular fluids. *Am J Med* 1971; 50:598-611.
11. Chalain T, Micheil WL, O'keefe SJ. The effect of fuel source on amino acid metabolism in critically ill patients. *J Surg Res* 1992; 52:167-76.
12. Chernow B, Smith J, Rainey TG et al. Hypomagnesemia: implications for the critical care specialist. *Crit Care Med* 1982; 10:193-6.
13. Chernow B, Zaioga G, McFadden E et al. Hypocalcemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 1982;10:848-51.
14. Clark OH. *Tiroid paratiroid*. Curr Surg Diag Treat. Norwaik, Connecticut, Los altos, California: Appleton lange, 1992: 265-80.
15. Denis R, Lucas CE, Ledgerwood AM et al. The beneficial role of calcium supplementation during resuscitation from shock. *J Trauma* 1985; 25:594-600.
16. Drop LJ, Laver MB. Low plasma ionized calcium and response to calcium therapy in critically ill man. *Anesthesiology* 1975; 43:300-6.
17. Forster J, Querusio L, Burchard KW et al. Hypercalcemia in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1985; 202:512-8.
18. Ginsburg R, Esserman LJ, Bristow MR. Myocardial performance and extracellular ionized calcium in a severely failing human heart. *Ann Int Med* 1983; 98:603-6.
19. Harms HM, Kaptaina U, Kuipmann WR et al. Pulse amplitude and frequency modulation of parathyroid hormone in plasma. *J Clin Endoc Met* 1989; 69:843-51.
20. Kovalik SG, Ledgerwood AM, Lucas CE et al. The cardiac effect of altered calcium homeostasis after albumin resuscitation. *J Trauma* 1991; 21:275-9.
21. Markowitz ME, Arnaud S, Rosen JF et ai. Temporal interrelationships between the circadian rhythms of serum parathyroid hormone and calcium concentrations. *J Clin Endoc Met* 1988; 67:1068-73.
22. Pedersen KO. Protein bound calcium in human serum. Quantitative examination of binding and its variables by a molecular binding model and clinical implications for measurement of ionized calcium. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 7:321-9.
23. Trunkey D, Carpenter MA, Hoicroft J. Ionized calcium and magnesium: the effect of septic shock in the baboon. *J Trauma* 1978; 18:166-72.
24. Wilson C, Heath Di, imrle CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg* 1990; 77:1260:4.
25. Zaioga GP, Chernow B. The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis. *Ann Int Med* 1987; 107:36-41.