

Heparinin Kan Basıncı ve İyonize Kalsiyum Seviyesi Üzerine Etkileri

Dr. Ergun SALMAN, Dr. Murat ÖZEREN, Dr. Mete HİDİROĞLU, Doç. Dr. Ertan YÜCEL

SSK Ankara Hastanesi Kalp-Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara

ÖZET

Heparin in vitro olarak iyonize kalsiyumu bağlar, intravenöz bolus verildiğinde vazodilatatör etki gösterir. Heparinin in vivo etkilerini araştırmak için açık kalp ameliyatı planlanan 30 hasta iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 20 hastaya 300 IU/kg intravenöz bolus heparin verildi. Bu grupta heparin verilmesinden sonra ortalama arteriyel basınç ve iyonize kalsiyum seviyelerinde önemli azalmalar meydana geldi. İkinci gruptaki 10 hastaya ise bolus heparin verilmesinden hemen önce 125 mg kalsiyum klorid verildi. Bu grupta iyonize kalsiyum seviyelerinde yükselme oldu, ortalama arteriyel basınçta bir değişme olmadı.

Bu verilerden açık kalp cerrahisinde özellikle riskli hastalarda kardiopulmoner bypass öncesi iyonize kalsiyum seviyelerine özel dikkat edilmesinin, heparinin yavaş enjeksiyonunun faydalı olacağı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Kardiopulmoner bypass, heparin, iyonize kalsiyum

Heparinin in vivo etkisi konusunda ihtilafli raporlar vardır, in vitro olarak iyonize kalsiyumu bağladığı, bu etkinin doza bağlı olduğu ise iyi bilinmektedir (1-3). İyi bilinen bir diğer husus da intravenöz bolus heparinin geçici vazodilatasyon etkisidir (4,5). Literatürdeki bazı çalışmalarda intrasellüler ve ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonları ile kan basıncı seviyeleri arasındaki ilişki vurgulanmaktadır (6,8). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda da sitrat infüzyonu ile meydana getirilen hipokalsemi ve hipotansiyonun periferik vazodilatasyon ile birlikte olduğu bildirilmektedir (9,10).

Bu bilgilerin ışığında heparinin açık kalp cerrahisinde bolus enjeksiyonun iyonize kalsiyum seviyeleri ve hemodinami üzerine olan etkilerini ortaya koymak için aşağıdaki çalışmayı gerçekleştirdik.

MATERYEL ve METOD

Açık kalp cerrahisi uygulanan 20 erişkin hastada (Grup I) heparinin bolus enjeksiyonunun iyonize kalsiyum, total kalsiyum, pH, kalp hızı ve ortalama arteriyel basınç üzerine etkileri araştırıldı. Vazoaktif drog alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 12'si erkek, 8'i kadın olan hastalarda ortalama yaş 36.8 idi. Ameliyat için endikasyonlar koroner arter hastalığı (5 hasta), valvuler kalp hastalığı (12 hasta), atriyal septal defekt (3 hasta) idi.

Premedikasyon diazepam ile yapıldı. Propofol, atracurium ile indüksiyondan sonra anestezi fentanil, droperidol, azot protoksit, oksijen ile devam ettirildi. Hastaların hiçbirine çalışma öncesi veya sırasında kalsiyum verilmedi, kan transfüzyonu yapılmadı. Tüm hastaların EKG'si, radial arter basıncı, santral venöz basıncı devamlı olarak monitörize edildi. İyonize kalsiyum, pH ölçümleri BL 500 Radiometer blood gas system cihazı ile, total kalsiyum ölçümü Technicon RAXT auto analyser cihazı ile yapıldı. Ölçümler heparin verilmeden önce ve 300 IU/kg heparin intravenöz bolus verildikten sonra kan basıncındaki maksimum azalma anında, kan basıncında değişme olmamışsa bolus heparin verildikten 3 dakika sonra yapıldı.

Açık kalp cerrahisi uygulanan diğer 10 hastaya (Grup II) da (6'sı erkek, 4'ü kadın: ortalama yaş 41.1: 3'ü koroner arter hastası, 5'i valvuler kalp hastası, 2'si atriyal septal defekt) aynı ölçümler yapıldı ancak bu grup hastalara heparin verilmesinden hemen önce 125 mg kalsiyum klorid verildi. İstatistiksel analizler t testi ile yapıldı.

BULGULAR

I. grupta 300 IU/kg bolus heparin verilen 20 hastanın 18'inde ortalama arteriyel basınçta düşme meydana geldi, 2 hastanın ortalama arteriyel basıncı ise değişmedi. Kan basıncındaki maksimum azalma için ortalama zaman süresi 81 sn idi. Ortalama arteriyel basınç heparin öncesi ortalama 80 mmHg iken heparin sonrası ortalama 67 mmHg oldu ($p<0.001$). Heparin verilmesinden sonra iyonize kalsiyum değeri ortalama 1.2 mmol/L'den ortalama 1.02 mmol/L'ye düştü ($p<0.01$). Kalp hızı, total kalsiyum ve pH değerlerinde ise bir değişme olmadı (Tablo 1).

Tablo 1. Heparin öncesi herhangi bir medikasyon yapılmayan hasta grubundaki (Grup I) sonuçlar

| | Hasta sayısı | Heparin öncesi | Heparin sonrası | p değeri |
|---------------------------|--------------|----------------|-----------------|----------|
| İyonize kalsiyum (mmol/L) | 20 | 1.12 | 1.02 | p<0.01 |
| Total kalsiyum (mmol/L) | 20 | 2.34 | 2.35 | anlamsız |
| pH | 20 | 7.37 | 7.37 | anlamsız |
| Kalp hızı (vuru/dakika) | 20 | 76 | 74 | anlamsız |
| Ortalama arteryel basınç | 20 | 80 mmHg | 67 mmHg | p<0.001 |

Tablo 2. Heparin öncesi kalsiyum klorid verilen hasta grubundaki (Grup II) sonuçlar

| | Hasta sayısı | Heparin ve CaCl ₂ | | p değeri |
|---------------------------|--------------|------------------------------|-----------|----------|
| | | Öncesi | Sonrası | |
| İyonize kalsiyum (mmol/L) | 10 | 1.04 | 1.18 | p<0.005 |
| Ortalama arteryel basınç | 10 | 81.1 mmHg | 81.4 mmHg | anlamsız |

Heparin verilmeden önce 125 mg kalsiyum klorid enjekte edilen II. grupta ortalama arteryel basınç değişmedi (heparin öncesi ortalama 81.1 mmHg, heparin sonrası ortalama 81.4 mmHg), iyonize kalsiyum seviyeleri ise önemli derecede yükseldi (heparin öncesi ortalama 1.04 mmol/L, heparin sonrası ortalama 1.18 mmol/L; p<0.005) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Sonuçlarımız intravenöz bolus heparinin kan iyonize kalsiyum seviyelerinde akut bir düşmeye neden olduğunu gösterdi. Heparin enjeksiyonundan sonra değişmeyen total kalsiyum ve pH değerleri bu düşmenin sirkülasyondaki heparin tarafından iyonize kalsiyumun bağlanması sonucu oluştuğu hipotezini destekledi. Heparinin hemodinamide meydana getirdiği değişiklikler hipokalsemi meydana getirmek için sitrat infüzyonu yapılan deney hayvanlarında elde edilen sonuçlara benzerdi (9,10).

Azalmış periferik rezistansa cevap olarak kardiyak performansın yeteri kadar artmaması hipokalseminin miyokardiyal kontraktülide üzerindeki depresan etkisine bağlandı (2). Vazodilatasyon sonrası refleks taşikardi gelişmeyişinin de hipokalseminin direkt negatif kronotropik etkisine bağlı olabileceği düşünüldü. Heparinin hipotansif etkisinin belirgin olduğu bilinmekle birlikte bunun hangi mekanizma ile gerçekleştiği konusunda tam bir fikir birliği yoktur.

Konchigeri heparinin vasküler duvara direkt bir etki veya histamine benzer bir aktivite gösterdiği üzerinde durmaktadır (5).

Marin-Neto ve arkadaşları yaptıkları bizimkine benzer bir çalışmada sonuçları anlamlı bulmamışlardır (12). Ancak onların ölçümleri heparinin bolus enjeksiyonundan 10 dakika sonra yapılmıştı, bizim çalışmamızda tesbit ettiğimiz gibi hen hipokalsemi hem de kan basıncı düşmesinin kısa süreli olduğu göz önüne alınırsa, böyle bir neticenin ölçümlerin on dakika gibi uzun bir zaman sonrasında yapılmasından kaynaklandığı anlaşılmaktadır.

Heparinin lipoprotein lipazı aktive ettiği, serbest yağ asitlerinin liberasyonu ile sekonder olarak bazı drogların albuminden ayrılmasına neden olduğu bilinmektedir (13,14). Böyle bir etki beta bloker alan olgularda bu drogları plazma proteinlerinden ayırarak heparinin meydana getirdiği hipotansiyona katkıda bulunabilir.

Jones ve arkadaşları köpeklerde heparinin iyonize kalsiyum seviyelerini etkilemediğini bildirmektedir (2). Burada heparin verilme hızı veya köpeklerdeki daha iyi kalsiyum homeostazisi etkili olabilir. Catinella ve arkadaşları (1) 20 hastalık bir çalışma grubunda kardiyopulmoner bypass öncesi verilen bolus heparinin iyonize kalsiyum seviyesini ortalama 1.04 mmol/L'den 0.96 mmol/L'ye düşürdüğünü tesbit et-

tiler. Bizim sonuçlarımız da Catinella ve ark.'nın buldukları sonuçlara benzemektedir.

Sonuç olarak unstable hemodinamili hastalarda ameliyat sırasında iyonize kalsiyumun monitorizasyonu hipokalsemiyi tayine ve heparin sonrası iyonize kalsiyum düşmesinin neden olacağı kötü sonuçların önlenmesine yardımcı olacaktır. Benzer dikkatler düşük iyonize kalsiyumlu masif pulmoner embolili, hemodializ yapılan akut renal yetmezlikli hastalara da yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Catinella FP, Cunningham JN, Strauss ED, Adams PX, Laschinger JC, Spencer FC: Variation in total and ionized calcium during cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 24:593, 1983
2. Jones RM, Hill AB, Nahrwold ML, Tair AR: Effect of protamine on plasma ionized calcium in the dog. *Can Anaesth Soc J* 29:65, 1982
3. Urban P, Scheidegger D, Buchmann B: Determination of ionized calcium levels in critical care medicine. *Clin Chem* 31:264, 1985
4. Seltzer JL, Gerson JL: Decrease in arterial pressure following heparin injection prior to cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesth Scand* 23:575, 1979
5. Konchigeri HN: Hemodynamic effects of heparin in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesth Analg* 63:235, 1984
6. Resnick LM, Laragh JH, Sealey JE, Alderman MH: Divalent cations in essential hypertension. *N Engl J Med* 309:888, 1983
7. Kesteloot H, Geboers J: Calcium and blood pressure. *Lancet* 1:813, 1982
8. Erne P, Bolli P, Bergisser E, Buehler FR: Correlation of platelet calcium with blood pressure. Effect of antihypertensive therapy. *N Engl J Med* 310:1084, 1984
9. Drop LJ, Scheidegger D: Plasma ionized calcium concentrations. Important determinant of the hemodynamic response to calcium infusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 79:425, 1980
10. Scheidegger D, Drop LJ, Schellenberg JC: Role of the systemic vasculature in the hemodynamic response to changes in plasma ionized calcium. *Arch Surg* 115:206, 1980
11. Bristow MR, Schwartz D, Binetti G, Harrison DC, Daniels JR: Ionized calcium and the heart. Elucidation of in vivo concentration-response relationships in the open-chest dog. *Circ Res* 41:565, 1977
12. Marin-Neto JA, Sykes MK, Marin JLB, Orchard C, Chakrabati MK: Effects of heparin and protamine on left ventricular performance in the dog. *Cardiovasc Res* 13:254, 1979
13. Storstein L, Janssen H: Studies on digitalis. VI. The effect of heparin on serum protein binding of digitoxin and digoxin. *Clin Pharm Ther* 20:15, 1976
14. Wood AJJ, Robertson D, Robertson RM, Wilkinson GR, Wood M: Elevated plasma free drug concentrations of propranolol and diazepam during cardiac catheterization. *Circulation* 62:1119, 1980