



Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Homosistein, Vitamin B12 ve Folik Asit Seviyelerinin Değişimi ve Birbirleri ile Olan İlişkilerinin İncelenmesi

Hatice Bilge Açık¹, Mehmet Salih Aydın², Mustafa Göz³, Mahmut Padak⁴, Reşat Dikme⁵, Ömer Göç⁶

1 Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye ORCID: 0000-0003-1085-933X

2 Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye ORCID: 0000-0002-6652-6035

3 Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye ORCID: 0000-0003-1951-8881

4 Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Şanlıurfa, Türkiye ORCID: 0000-0001-6863-1907

5 Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Şanlıurfa, Türkiye ORCID: 0000-0001-9157-7830

6 Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Biyomedikal Cihaz Teknolojileri, Şanlıurfa, Türkiye ORCID: 0000-0002-3047-6232

Geliş: 14.03.2019; Revizyon: 12.04.2019; Kabul Tarihi: 15.05.2019

Öz

Amaç: Yaptığımız bu çalışmada Kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında homosistein, vitamin B12 ve folik asit parametrelerinin değişimlerine bakılarak birbirleri ile olan ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Göğüs Kalp Damar Cerrahisi bölümünde çeşitli sebeplerden dolayı KPB cerrahisi ile ameliyat olan hastalardan ameliyat öncesi, pompaya (kalp akciğer makinesi) giriş, kross klemp sonrası ve protamin verilmesi sonrası olmak üzere 4 jelsüz tüpe kan alınarak bir çalışma grubu oluşturuldu. Alınan kanlarda serum Vitamin B12 düzeyi ve serum Folik asit düzeyi Kemilüminesans yöntemi ile serum Homosistein düzeyi ise Kolorimetrik yöntem ile ölçülmüştür.

Bulgular: Vitamin B12, pg/MI değeri; Ameliyat öncesi 206.30 ± 64.76 , Pompaya Giriş 108.03 ± 35.75 , Kross Klemp Sonrası 128.53 ± 38.43 , Protamin Sonrası 141.33 ± 39.21 , $p < 0,001$ olarak bulunmuştur. Folik Asit, ng/MI değeri sırasıyla; 10.04 ± 2.89 , 6.53 ± 1.84 , 6.53 ± 1.95 , 9.02 ± 2.83 ve $p < 0,001$ olarak bulunmuştur. Homosistein, $\mu\text{mol/L}$ değeri sırasıyla; 14.40 ± 4.48 , 7.63 ± 2.30 , 9.44 ± 2.62 , 9.15 ± 2.55 ve $p < 0,001$ olarak bulunmuştur.

Sonuç: Pompaya girişte homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeyi prime solüsyondan dolayı sayısal olarak düşerken; pompa girişinden kross klemp sonrasına kadar homosisteinde anlamlı artış olmuş, folik asit düzeyinde artış olmamış, vitamin B12 oranındaki artış ise homosistein kadar olmamıştır. Bu durum Vitamin B12 ve Folik asit düzeyi ile serum homosistein konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon göstermiştir. Kross klemp sonrasından protamin sonrasına kadarki dönemde homosistein seviyesinde düşüş olmasına rağmen, Vitamin B12 ve folik asit seviyesinde yükselmeler olmuştur. Bu yükseklik homosisteinin Vitamin B12 ve folik asit ile negatif ilişkisine destek olmaktadır. Perfüzyon süresi uzadıkça artan inflamatuvar yanıt ve kullanılan ilaçlar ile homosistein seviyesinde değişimlere neden olmuş fakat bu etkileşimlerin homosistein, Vitamin B12 ve folik asit düzeyi ile ilişkisi istatistiksel olarak gösterilememiştir.

Anahtar kelimeler: Kardiyopulmoner bypass, Homosistein, Vitamin B 12, Folik asid.

DOI: 10.5798/dicletip.528618

Yazışma Adresi / Correspondence: Hatice Bilge Açık, Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
e-mail: bilgeacik@gmail.com

Investigation of the Relationship Between Homocysteine, Vitamin B12 and Folic Acid Levels and their Relationship between the Cardiopulmonary Bypass

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate the association between homocysteine, vitamin B12 and folic acid parameters in cardiopulmonary bypass (CPB).

Methods: In the thoracic cardiovascular surgery department, a study group was formed by taking 4 gel-free scales from pre-operative, pump (heart lung machine), after cross-clamp and protamine administration from patients who underwent surgery with CPB surgery for various reasons. Serum vitamin B12 level and serum Folic acid level were measured by chemiluminescence method and serum homocysteine level by Colorimetric method.

Results: Vitamin B12, pg / mL value; Preoperatively 206.30 ± 64.76 , Pump Entry 108.03 ± 35.75 , Post Cross Clamp 128.53 ± 38.43 , Post Protamine 141.33 ± 39.21 , $p < 0.001$. Folic Acid, ng / ml value respectively; 10.04 ± 2.89 , 6.53 ± 1.84 , 6.53 ± 1.95 , 9.02 ± 2.83 and $p < 0.001$ respectively. Homocysteine, $\mu\text{mol} / \text{L}$ values were found to be 14.40 ± 4.48 , 7.63 ± 2.30 , 9.44 ± 2.62 , 9.15 ± 2.55 and $p < 0.001$ respectively.

Conclusions: While homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels were decreased by prime solution in the pump, there was a significant increase in homocysteine from the pump inlet to the end of the cross clamp, no increase in folic acid level, and no increase in vitamin B12 as homocysteine. This showed a negative correlation between Vitamin B12 and Folic acid level and serum homocysteine concentration. Although there was a decrease in homocysteine levels after the crosstalk after protamine, there was a rise in vitamin B12 and folic acid levels. This elevation supports the negative association of homocysteine with Vitamin B12 and folic acid. Increased duration of perfusion resulted in increased inflammatory response and changes in homocysteine levels with drugs used, but these interactions were not statistically related to homocysteine, Vitamin B12 and folic acid levels.

Keywords: Cardiopulmonary bypass, Homocysteine, Vitamin B 12, Folic Acid.

GİRİŞ

Ekstakorporal dolaşım sırasında kan vücut dışına çıkmakta ve vasküler endotelden farklı yapay materyal yüzeylerle temas halinde kalmaktadır. Temas sırasında ve sonrasında metabolizmada, kanda, dokularda ve immün sistemde değişiklik olmaktadır. Yabancı olarak algılanan yüzeylerden dolayı spesifik (immün) ve non spesifik (inflamatuvar) yanıtlar oluşmaktadır. Non endotel yüzeylerden dolayı kandaki ve metabolizmadaki değişim neticesinde plazmada bulunan birçok parametre de değişmektedir. Bu parametreler arasında homosistein, vitamin B12 ve folik asit de bulunmaktadır. Metiyonin metabolizması sonucunda meydana gelen ve sülfür içeren bir aminoasit olan homosistein, transsülfürasyon veya remetilasyon yöntemlerinden birini seçerek metabolize olur. Remetilasyon sürecinde; homosisteinden, metiyoninin tekrardan sentezi iki farklı metotla gerçekleşir¹⁻³. Kısa ve uzun yol şeklinde

metabolize olan homosistein uzun yolda 5-metiltetrahydrofolatın bir metil grubu, kobalamin (vitamin B12) bağımlı enzim olan metiyonin sentetaz (MS) vasıtası ile homosisteine aktarılarak metiyonin meydana gelirken öbür yandan da tetrahydrofolat oluşur. Oluşan tetrahydrofolat yeniden 5-10 metilentetrahydrofolata dönüşür.

Homosistein seviyesi; metabolizmadaki dejenerasyonlar (enzim yıkımları vb.), kronik hastalıklar, vitamin ve gıda alımı yetersizlikleri, kişisel özellikler (yaş, cinsiyet vb.) ve tedavi amaçlı olarak kullanılan ilaçlardan etkilenmektedir. Homosisteinin 5-15 mmol/L düzeyi uygun seviye olarak kabul edilmekte ve 16 mmol/L üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak adlandırılmaktadır⁴. Plazmada artmış olan homosistein seviyesi hiperhomosisteinemiye ve bu durum homosisteinüriye neden olmaktadır. Artan plazma homosistein düzeyi, arteriyal ve venöz trombozis, stroke,

miyokardiyal infarktüs ve kronik renal yetersizlik gibi birçok hastalık için önemli risk faktörüdür. Ayrıca hiperhomosisteinemi inme (stroke-felç) oluşumunda önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir^{1,5-7}. Kardiyopulmoner bypass'ın yan etkileri arasında inme olduğundan homosistein seviyesi önem arz etmektedir. Vitamin B12 ve folik asit homosistein metabolizması için koenzim görevi görmekte olup homosistein düzeylerini etkilemektedir. Normal bireylerde serum vitamin B12 ve folat konsantrasyonları ile plazma homosistein konsantrasyonu arasında negatif bir ilişki olup; Vitamin B12 ve folik asit eksikliğinde hiperhomosisteinemi oluşmakta; artan homosistein düzeyi ise folik asit alınımı ile normal seviyelere çekilebilmektedir⁸⁻¹⁰.

Homosisteinin kalp damar hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olup ve her 5 mmol/L'lik artışın kardiyovasküler hastalık riskini erkeklerde 1.35, kadınlarda ise 1.42 kat arttırdığı bildirilmiştir^{8,9,11,12}. Artmış homosistein konsantrasyonunun istenen seviyelere çekilmesine yönelik uygulamalar, alta yatan nedenlere göre değişmesine rağmen, bu yönde en etkili olarak kullanılan madde folik asit olmuştur^{8,13}. Folik asidin vitamin B12 ile birlikte veya tek başına kullanımı plazma homosistein seviyesini düşürebilmektedir. Folik asit, vitamin B12 ile birlikte kullanılırsa, plazma homosistein

seviyesini %32, tek başına kullanılırsa %25 oranında düşürmektedir. Bu nedenle birçok hastalık için risk faktörü olan ve kardiyovasküler hastalıklarda plazma homosisteinindeki artışına sebep olan etkenlerin araştırılması ve istenen düzeylere çekilmesi kişi sağlığı açısından önem taşımaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız kardiyovasküler cerrahiye olanaklı kılan kardiyopulmoner bypass yönteminde homosistein seviyesi incelenmiş olup, folik asit ve vitamin B12 ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Kardiyopulmoner bypass sırasında kullanılan cihaz ve tüp setler prime sıvısı ile doldurulmakta ve bu durum kandaki parametrelerde ani düşüşler yaratmaktadır. Yapmış olduğumuz bu çalışmada homosistein, vitamin B12 ve folik asit parametrelerinin düşüşü ve sonrasındaki değişiminin nasıl olacağı konusunda araştırmalar yapılarak birbirleri ile olan bağlantıları araştırılmıştır.

YÖNTEMLER

Hastalardan alınan bu dört farklı zamandaki kan örnekleri 5000 rpm de 10 dk santrifüj edildikten sonra serum kısmı eppendorf tüplerine alınıp -80 0C de derin dondurucuda saklandı. Yeterli sayıda numune elde edildiğinde numuneler çözülerek otoanalizör cihazında ticari kitler kullanılarak serum

Tablo 1: Grupların vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri.

	Ameliyat öncesi (n=30)	Pompaya Giriş (n=30)	Kross Klemp Sonrası (n=30)	Protamin Sonrası (n=30)	p
Vitamin B12, pg/MI	206,30 ±64,76a***,b***,c***	108,03 ± 35,75e**	128,53 ± 38,43	141,33 ± 39,21	<0,001
Folik Asit, ng/MI	10,04 ± 2,89a***,b***	6,53 ± 1,84 e***	6,53 ± 1,95f***	9,02 ± 2,83	<0,001
Homosistein, µmol/L	14,40 ± 4,48 a***,b***,c***	7,63 ± 2,30d*	9,44 ± 2,62	9,15 ± 2,55	<0,001

Ortalama ± Standart Sapma

a. Ameliyat Öncesi ile Pompaya Giriş arasında fark vardır.

c. Ameliyat Öncesi ile Protamin Sonrası arasında fark vardır.

e. Pompaya Giriş ile Protamin Sonrası arasında fark vardır.

* p < 0,05

*** p < 0,001

b. Ameliyat Öncesi ile Kross Klemp Sonrası arasında fark vardır.

d. Pompaya Giriş ile Kross Klemp Sonrası arasında fark vardır.

f. Kross Klemp Sonrası ile Protamin Sonrası arasında fark vardır.

** p < 0,01

Vitamin B12 düzeyi ve serum Folik asit düzeyi Kemilüminesans yöntemi ile, serum Homosistein düzeyi ise Kolorimetrik yöntem ile ölçülmüştür. Çalışmamızda Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda rutin olarak kullanılan cihazlardan yararlanılmıştır.

Bu çalışma KPB kullanılarak elektif açık kalp cerrahisi (koroner arter greftleme, kapak replasmanı-tamiri) uygulanan hastalar üzerinde yapıldı. Çalışma için Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı.

a) Homosistein Düzeylerinin Ölçülmesi

Örneklerin içerdiği homosistein düzeyleri Siemens marka ticari kitlerle İmmulate 2000 hormon otoanalizöründe kemilüminesans yönteme göre çalışılmıştır. Sonuçlar kit prospektüsünde belirtildiği gibi hesaplanmış ve sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ olarak ifade edilmiştir.

b) Vitamin B12 Düzeylerinin Ölçülmesi

Örneklerin içerdiği Vitamin B12 düzeyleri Siemens marka ticari kitlerle, Siemens ADVIA Centaur XP hormon otoanalizöründe kemilüminesans yönteme göre çalışılmıştır. Sonuçlar kit prospektüsünde belirtildiği gibi hesaplanmış ve sonuçlar pg/mL olarak ifade edilmiştir.

c) Folik Asit Düzeylerinin Ölçülmesi

Örneklerin içerdiği Folik asit düzeyleri Siemens marka ticari kitlerle, Siemens ADVIA Centaur XP hormon otoanalizöründe kemilüminesans yönteme göre çalışılmıştır. Sonuçlar kit prospektüsünde belirtildiği gibi hesaplanmış ve sonuçlar ng/mL olarak ifade edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS Versiyon 11.5 (SPSS Inc. Chicago USA) bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Grupların ortalamaları arasındaki farkın önemi One-Way ANOVA testi ile karşılaştırılmıştır. Parametreler

arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile araştırılmıştır. $p < 0.05$ "den küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Tablo 1'de de görüleceği gibi B12 düzeyleri gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur. Ameliyat öncesi ile pompaya giriş, kros klemp sonrası ve protamin sonrası B12 düzeyleri karşılaştırıldığında, serum örneklerinin içerdiği B12 düzeyleri diğer gruplara göre yüksek ve istatistiksel açıdan ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Pompaya giriş ile protamin sonrası serum örneklerinin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında serum örneklerinin içerdiği B12 düzeyi düşük ve orta düzeyde anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.01$).

Tablo 2: Ameliyat Öncesi Korelasyon Tablosu.

	Folik Asit	Homosistein
Vitamin B12 <i>r</i>		-,472
<i>p</i>	,534	,008
Folik Asit <i>r</i>	,002	-,356
<i>P</i>		,054

Ameliyat öncesi testler arasındaki korelasyona bakıldığında, B12 ve folik asit düzeyleri arasında pozitif, B12 ve homosistein düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (Sırasıyla $r=0,534$ $p:0,002$ - $r= -0,472$ $p:0,008$). Folik asit ve homosistein düzeyleri arasında negatif bir ilişki saptanmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($r= -0,356$ $p:0,054$)

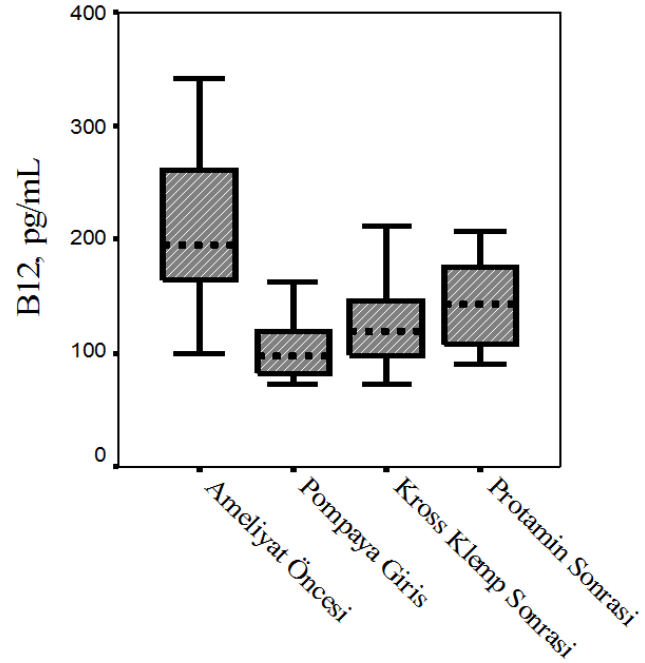
Tablo 3: Protamin Sonrası Korelasyon Tablosu.

	Folik Asit	Homosistein
Vitamin B12 <i>r</i>		-,062
<i>p</i>	-,055	,744
Folik Asit <i>r</i>	,772	-,241
<i>P</i>		,199

Protamin sonrası testler arasındaki korelasyona bakıldığında, B12 ile folik asit ve homosistein düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (Sırasıyla $r= -0,055$ $p:0,772$ $r= -0,062$ $p:0,744$). Folik asit ve homosistein düzeyleri arasında negatif bir ilişki saptanmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($r= -0,241$ $p:0,199$)

Serum örneklerinin içerdiği Folik asit düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Ameliyat öncesi ile pompaya giriş, kros klemp sonrası folik asit düzeyleri karşılaştırıldığında, serum örneklerinin içerdiği folik asit düzeyi diğer gruplara göre yüksek ve istatistiksel açıdan ileri düzeyde anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Pompaya giriş folik asit düzeyleri protamin sonrası folik asit düzeylerine göre düşük ve ileri düzeyde ilişki saptanmıştır ($p < 0,001$). Aynı şekilde kros klemp sonrası folik asit düzeyleri ile protamin sonrası folik asit düzeyleri karşılaştırıldığında düşük ve ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0,001$).

Tablo 1'e tekrar baktığımızda homosistein düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel açıdan ileri düzeyde anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Ameliyat öncesi ile pompaya giriş, kros klemp sonrası ve protamin sonrası homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında, serum örneklerinin içerdiği homosistein düzeyleri diğer gruplara göre yüksek ve istatistiksel açıdan ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Pompaya giriş homosistein düzeyleri kros klemp sonrası homosistein düzeylerine göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$).

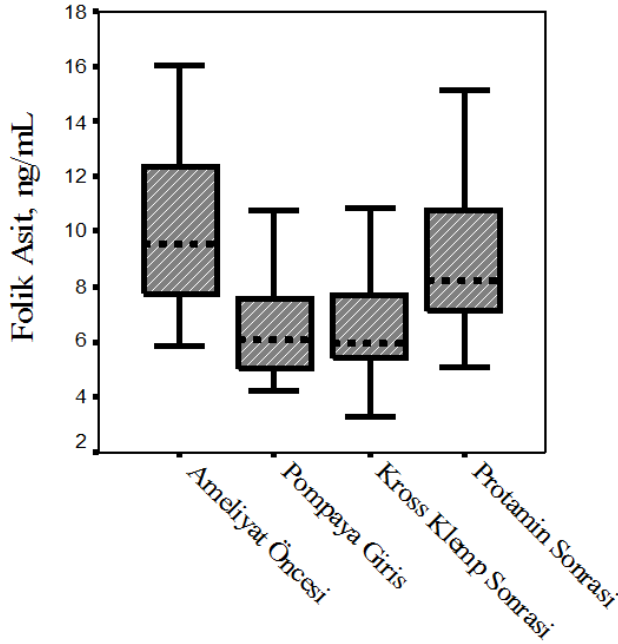


Şekil 1. Gruplar arasında B12 düzeylerinin fark, dağılım ve standart sapmaları.

TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri arasında hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara ve hipertansiyon gibi belli başlı faktörler dışında serum homosistein yüksekliği bağımsız bir risk faktörüdür. Bu tür hastalıklarda risk artışı, homosistein aracılı endotel hücre disfonksiyonuna bağlı olarak artış göstermektedir^{14,15}. Homosistein ile ilgili olarak Clarke ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, periferik vasküler hastalığı olanların %28'inde, serebrovasküler hastalığı olanların %42'sinde, koroner arter hastalığı olanların %30'unda yüksek homosistein seviyesi saptanmış ve homosistein yüksekliğinin kardiyovasküler hastalık açısından önemli bir risk faktörü olduğu ortaya çıkarılmıştır¹⁶. Homosisteinürinin, vitamin B12 ve folik asit ile ilişkisi ortaya konduğundan beri homosistein yüksekliğinin, artmış koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, inme ve venöz tromboembolik hastalık riski ile ilişkilerini gösteren çalışmalarda hızlanma olmuştur. Bu çalışmalara ek olarak kardiyovasküler hastalığa

sahip olanlarda, yüksek homosistein düzeyleriyle birlikte daha yüksek perioperatif morbidite ve mortalite oranları görülmektedir¹⁷. Bununla birlikte önceki çalışmalar, yüksek homosistein düzeylerinin uzun dönem takiplerde risk artışına neden olduğunu göstermiştir¹⁸.



Şekil 2. Gruplar arasında folik asit düzeylerinin fark, dağılım ve standart sapmaları.

Koroner arter bypass cerrahisinde ekstrakorporal dolaşım günümüzde hala standart perfüzyon tekniği olup, bu tekniğin kullanılmasında faydalar kadar zararları da olabilmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların cerrahi tedavisinde kullanılan kardiyopulmoner bypass sisteminde başta kalp olmak üzere önemli organlarımız iskekiye maruz kalmakta ve bundan dolayı da kardiyopulmoner bypass sonrasında iskemik inme olabilmektedir. 66 hastayı kapsayan iskemik inme geçirmiş bir çalışmada, serum homosistein ve lipoprotein düzeylerinin, iskemik inme açısından birbirinden bağımsız birer risk faktörü olduğu ortaya çıkmıştır¹⁹. Kardiyopulmoner bypassın zararlı etkilerinde homosistein seviyesi önemlidir. Homosistein

seviyesinin yüksek olması organ veya sistemler üzerinde olumsuz etkilere neden olabilmektedir.

Yaptığımız çalışmada kardiyopulmoner bypass öncesindeki homosistein, vitamin B12 ve folik asit seviyeleri kardiyopulmoner bypassa girildikten sonra yaklaşık %50 oranında azalmaktadır. Bunun en temel sebebi prime solüsyondur. Prime solüsyon kullanmamızın amacı kardiyopulmoner bypass devresine aktarılacak hatlardaki havayı dışarı çıkartmaktır. Temelde prime solüsyonlar için kristalloid ve kolloid sıvılar kullanılmaktadır. Kristalloid sıvıların başlıcaları dextroz, isoloyte, ringer ve mannitol, kolloid sıvıların başlıcaları ise; albümin, dextran, jelatin ve hidroksi etil starc tır. Erişkin hastalar için 1.2-1.5 litre dengeli prime solüsyonu kullanılır. Çocuk hastalar için daha az prime volüm kullanılır. Formül yardımıyla istenilen hemotokrit ve prime volüm hesaplanmaktadır. Ayrıca prime solüsyonun içine gerekli olan ilaçlar, kan ve heparin de eklenir. Hastaya verilmeden önce de prime volüm resirküle edilir ve filtre edilerek partiküller ve hava çıkarılır. Prime solüsyonunun kullanım amacı; hemotokriti düşürmek ve hipotermi sırasında viskoziteyi düşürerek mikroperfüzyonu artırmaktır. Yapılan çalışmamızda kullanılan prime solüsyon miktarları değiştiğinden homosistein, vitamin B12 ve folik asit seviyesindeki değişimlerin farklı olduğunu gördük.

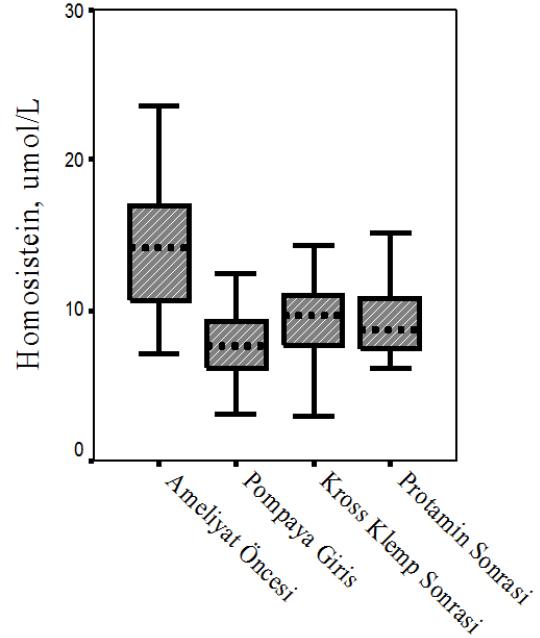
Prime solüsyonun fazla kullanılmasıyla oluşan derin hemodilüsyon oranlarına (hematokrit %18'in altında olması) bağlı olarak Vitamin B12 ve folik asit seviyelerindeki düşüş homosisteindeki düşüşten daha fazla olduğundan dolayı, homosisteinin zararlı etkileri ile multi-organ yetmezlikleri görülebilmektedir.

Yapılan çalışmamızda kross klemp sonrasında protamin sonrasına kadarki dönemde homosistein seviyesinde düşüş olmasına rağmen, vitamin B12 ve folik asit seviyesinde

yükselmeler olduğunu gördük. Bu yükseklik homosisteinin, vitamin B12 ve folik asit ile negatif ilişkisine destek olmaktadır. Kardiyopulmoner bypass sırasında perfüzyon sürelerindeki artışın, homosistein düzeyi ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Yapılan çalışmamızda pompaya giriş ile birlikte homosistein seviyesinde düşme olmakta fakat perfüzyon süresinin artması ile birlikte homosistein seviyesinin de arttığını gözlemledik.

Yüksek homosistein seviyelerine sahip vakaların büyük bir kısmında vitamin eksiklikleri vardır. Bu maddeler homosistein metabolizmasında rol oynadıklarından, eksikliklerinde hafif, orta ve nadiren de ağır düzeyde yüksek homosistein seviyesi görülmektedir^{20,21}.

Kardiyopulmoner bypass yöntemiyle kardiyovasküler cerrahi geçiren hastalarda, pompaya girişte homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin prime solüsyondan dolayı sayısal olarak düştüğü gözlemlendi. Pompa girişinden kross klemp sonrasına kadar homosisteinde anlamlı artış olmasına rağmen; folik asit düzeyinde artış olmadı, vitamin B12 oranındaki artış ise homosistein kadar olmadı. Bu durumda vitamin B12 ve folik asit düzeyi ile serum homosistein konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon olduğu görüldü. Kross klemp sonrasında protamin sonrasına kadarki dönemde homosistein seviyesinde düşüş olmasına rağmen, vitamin B12 ve folik asit seviyesinde yükselmeler olduğu görüldü. Bu yükseklik homosisteinin vitamin B12 ve folik asit ile negatif ilişkisine destek oldu. Perfüzyon süresi uzadıkça artan inflamatuvar yanıt ve kullanılan ilaçlar ile homosistein seviyesinde değişimlere neden olduğu görüldü fakat bu etkileşimlerin homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeyi ile ilişkisi istatistiksel olarak gösterilemedi.



Şekil 3. Gruplar arasında homosistein düzeylerinin fark, dağılım ve standart sapmaları.

Yapılan çalışmamızda pompa girişinden kross klemp sonrasına kadar homosisteinde anlamlı artış olmasına rağmen; folik asit düzeyinde artış olmamış, vitamin B12 oranındaki artış ise homosistein kadar olamamıştır. Bu durum şunu göstermektedir ki; vitamin B12 ve folik asit düzeyi ile kan homosistein konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon vardır. Ayrıca perfüzyon süresi uzadıkça artan inflamatuvar yanıt homosistein seviyesini artırmıştır. İnflamatuvar yanıtın artması ve stres ile artan homosisteinin zararları arasında vasküler hasarda etkili mekanizmalar aşağıda sıralanmıştır²²⁻²⁵.

- NO üretiminde düşme
- Reaktif oksijen radikallerinin üretiminde yükselme
- Plazma antioksidan aktivitesinde azalma
- Doku faktörlerinin üretiminde artma
- Heparin sülfat salınımında azalma
- Faktör V, X ve XII aktivasyonunda artma
- Fibrinojen düzeyinde artma

- Vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon artışı
- Lipid peroksidasyonunda artma

Azalan folik asit ve vitamin B12 seviyesine bağlı olarak artan homosistein seviyesi, endotel fonksiyonunu bozmakta ve bundan dolayı NO salınımının azalmasına neden olmaktadır. Yüksek homosistein seviyesi aynı zamanda, antitrombinin endotel hücrelerine olan affinitesini azaltır. Bundan dolayı homosistein, koagülasyon inhibisyon mekanizmalarında kısıtlayıcıdır.

Bu mekanizmalar, endotel tabakasının tromboza olan rezistansında ve NO"ın vazodilatör etkisinde azalmaya neden olurlar. Benzer olarak, KPB esliğinde yapılan kardiyak operasyonlarda da, trombinin aşırı salınımına, NO sentezinin azalmasına ve protein C ve doku faktörlerinin azalmasına bağlı olarak, pıhtılaşmaya yatkınlık görülmektedir^{26,27}. Buna dayanarak, yüksek homosistein düzeyinin bu hastalarda, koagülasyona yatkınlığı daha da arttırabileceği söylenebilir²⁸. Kardiyak cerrahi sonrası trombotik komplikasyonların, preoperatif yüksek homosistein seviyeleri varlığında artması, güncel çalışmaların, yüksek homosisteinli hastalarda antikoagülan tedavi rejimlerinin kullanımını ortaya atmasına neden olmuştur.

Ranucci ve arkadaşları tarafından 531 hasta ile yapılan çalışmada, kardiyopulmoner bypass ile kardiyak cerrahi geçiren hastalar homosistein düzeylerine göre gruplara ayrılarak demografik veri ve ek hastalık dağılımları incelemiştir. Vaka sonrası veriler incelendiğinde; homosistein düzeyi yüksek olan gruplarda ekstübasyon süresi, Mİ ve tromboembolik olay sayısında belirgin artış olduğunu göstermişlerdir. Aynı şekilde KPB perfüzyon sürelerindeki artışın, homosistein düzeyi ile korelasyon gösterdiği gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda perioperatif veriler incelendiğinde, homosistein yüksek olan KPB

hastalarında perfüzyon süresine ek olarak yoğun bakım kalış sürelerinde de belirgin artış olduğu tespit edilmiştir. Kardiyopulmoner bypassa vitamin B12 ve folik asit metabolizmasını etkileyen anestezi ilaçları, kaogülasyon ilaçları, antibiyotikler, kalp ritmini veya kan basıncını ayarlayan ilaçların yanında methotraxate, fenitoin, teofilin gibi diğer ilaçlar serum homosistein düzeyini arttırdığı bilinmektedir.

Bu çalışma; Harran Üniversitesi/ Şanlıurfa'da "1ST INTERNATIONAL CONGRESS ON CANCER AND ION CHANNELS" kongresinde 22.09.2017 tarihinde poster olarak sunulmuştur.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma, HR. Ü Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 13088 proje numarası ile desteklenmiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: This study was supported by the project number of 13088 by the HRU Research Fund Treasurer.

KAYNAKLAR

1. Fattal-Valevski A, Bassan H, Korman SH, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: importance of early diagnosis. J Child Neurol. 2000; 15: 539-43.
2. Cumming AM, Olujohungbe A, Keeney S, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism in patients with homozygous sickle cell disease and stroke. Br J Haematol. 1999; 107: 569-71.
3. Markus HS, Ali N, Swaminathan R, et al. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. Stroke. 1997; 28: 1739-43.
4. Utku U, Çelik Y. Serebrovasküler hastalıklar. In: Balkan S, ed. Ankara: Güneş Kitapevi. 2002: 49-61.
5. Hademenos GJ, Alberts MJ, Awad I, et al. Advances in the genetics of cerebrovascular disease and stroke. Neurology. 2001; 24; 56: 997-1008. Review.
6. Kostulas K, Crisby M, Huang WX, et al. A methylenetetrahydrofolate reductase gene

polymorphism in ischaemic stroke and in carotid artery stenosis. *Eur J Clin Invest.* 1998; 28: 285-9.

7. Engbersen AM, Franken DG, Boers GH, et al. Thermolabile 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet.* 1995; 56: 142-50.
8. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2001; 29: 181-90.
9. Schmitz C, Lindpaintner K, Verhoef P, Gaziano JM, Buring J. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and myocardial infarction. A case-control study. *Circulation.* 1996; 15; 94: 1812-4.
10. Dekou V, Whincup P, Papacosta O, et al. The effect of the C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British regional heart study. *Atherosclerosis.* 2001; 15; 154: 659-66.
11. Tice JA, Ross E, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness of vitamin therapy to lower plasma homocysteine levels for the prevention of coronary heart disease: effect of grain fortification and beyond. *JAMA.* 2001; 22-29; 286: 936-43.
12. Fallon UB, Ben-Shlomo Y, Elwood P, Ubbink JB, Smith GD. Homocysteine and coronary heart disease in the Caerphilly cohort: a 10 year follow up. *Heart.* 2001; 85: 153-8.
13. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation.* 1996; 1; 93: 7-9.
14. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1997; 24; 337: 230-6.
15. Sakurabayashi T, Fujimoto M, Takaesu Y, et al. Association between plasma homocysteine concentration and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Jpn Circ J.* 1999; 63: 692-6.
16. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Graham Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 1991; 25; 324: 1149-55.
17. Ranucci M, Ballotta A, Frigiola A, et al. Pre-operative homocysteine levels and morbidity and mortality following cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2009 Apr; 30: 995-1004. doi: 10.1093/eurheartj/ehp015. Epub 2009; 17.
18. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1997; 24; 337: 230-6.
19. Dhamija RK, Gaba P, Arora S, et al. Homocysteine and lipoprotein (a) correlation in ischemic stroke patients. *J Neurol Sci.* 2009 Jun 15; 281: 64-8. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.341. Epub 2009;13.
20. J. Auer, R. Berent, B. Eber: Homocysteine: a novel risk factor in vascular disease. *Coronary Health Care* 2001; 5: 89-99.
21. *Medical Biochemistry, N. V. Bhagavan, Fourth Edition, Sayfa: 354-6.*
22. Chao CL, Kuo TL, Lee YT: Effects of methionine-induced hyperhomocysteinemia on endothelium-dependent vasodilation and oxidative status in healthy adults. *Circulation* 2000; 101: 485-90.
23. Outinen PA, Sood SK, Liaw PC, et al.: Characterization of the stressinducing effects of homocysteine. *Biochem J* 1998; 332: 213-21.
24. Jakubowski H: Metabolism of homocysteine thiolactone in human cell cultures. Possible mechanism for pathological consequences of elevated homocysteine levels. *J Biol Chem* 1997; 272: 1935-42.
25. Loscalzo J: The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 5-7.
26. Ranucci M, Frigiola A, Menicanti L, et al.: Postoperative antithrombin levels and outcome in cardiac operations. *Crit Care Med* 2005; 33: 355-360.
27. Ranucci M, Ditta A, Boncilli A, et al.: Determinants of antithrombin consumption in cardiac operations requiring cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2004; 19: 47-52.
28. Ranucci M, Ballotta A, Frigiola A, et al.: Preoperative homocysteine levels and morbidity and mortality following cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009; 30: 995-1004.