**Özet**

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

**Materyal ve Metod:** 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 jelsiz 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 Giriş108.03 ± 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, μmol/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 homositeinin Vitamin B12 ve folik asit ile negatif ilişkisine destek olmaktadır. Perfüzyon süresi uzadıkça artan inflamatuar 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 baypas, Homosistein, Vitamin B 12, Folik asid

**INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN HOMOCYSTEINE, VITAMIN B12 AND FOLIC ACID LEVELS AND THEIR RELATIONSHIP BETWEEN THE CARDIOPULMONARY BYPASS**

**ABSTRACT**

**Background:** 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, μmol / 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 solu- tion 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 homocyte 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.

**Key words:** 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 (inflamatuar) 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 metodla gerçekleşir (1,2,3). Kısa ve uzun yol şeklinde metabolize olan homosistein uzun yolda 5- metiltetrahidrofolatın bir metil grubu, kobalamin (vitamin B12) bağımlı enzim olan metiyonin sentetaz (MS) vasıtası ile homosisteine aktarılarak metiyonin meydana gelirken öbür yandan da tetrahidrofolat oluşur. Oluşan tetrahidrofolat yeniden 5-10 metilentetrahidrofolata dönüşür.

Homosistein seviyesi; metobolizmadaki 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 adlandırılmaktadır(4). 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(1,5,6,7). 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 çekilebilmektedir(8,9,10).

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, altta yatan nedenlere göre değişmesine rağmen, bu yönde en etkili olarak kullanlılan 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 kulanılırsa %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 cerrahiyi 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.

**MATERYAL VE METOD**

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 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.

1. **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 μmol/L olarak ifade edilmiştir.

1. **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.

1. **Folik Asit Düzeylerinin Ölçülmesi**

Örneklerin içerdiği Folik asit düzeyleri Siemens marka ticari kitlerle, Siemens ADVIA Centaur XP hormon otoanalizöründe kemilüminessans 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 I.** 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.

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

**c.** Ameliyat Öncesi ile Protamin Sonrası arasında fark vardır.

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

**e.** Pompaya Giriş ile Protamin Sonrası arasında fark vardır.

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

\* p < 0,05

\*\* p < 0,01

\*\*\* p < 0,001

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).

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).

**Tablo II.** Ameliyat Öncesi Korelasyon Tablosu

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Folik Asit** | **Homosistein** |
| Vitamin B12 *r* *p*Folik Asit *r* *p* | ,534,002 | -,472,008-,356,054 |

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 III.** Protamin Sonrası Korelasyon Tablosu

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Folik Asit** | **Homosistein** |
| Vitamin B12 *r* *p*Folik Asit *r* *p* | -,055,772 | -,062,744-,241,199 |

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)



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



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



**Şekil 3.** Gruplar arasında homosistein 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 çıkarılmıştır(16). 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 görülmektedir(17). Bununla birlikte önceki çalışmalar, yüksek homosistein düzeylerinin uzun dönem takiplerde risk artışına neden olduğunu göstermiştir(18).

Koroner arter bypass cerrahisinde ekstrakorporal dolaşım günümüzde hala standart perfüzyon tekniği olup, bu tekniğin kullanılmasında faydalar kadar zararlarıda olabilmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların cerrahi tedavisinde kullanılan kardiyopulmoner bypass sisteminde başta kalp olmak üzere önemli organlarımız iskemiye 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 çıkmıştır(19). 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 aktarılarak 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 sonrasından protamin sonrasına kadarki dönemde homosistein seviyesinde düşüş olmasına rağmen, vitamin B12 ve folik asit seviyesinde yükselmeler olduğunu gördük. Bu yükseklik homositeinin, 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 gözlendi. Pompa girişinden kross klemp sonrasına kadar homosisteinde anlamlı artış olmasına rağmen; folik asit düzeyinde artış olmadı, vitamin B12 oranındaki artış ise homosistein kadar olamadı. Bu durumda vitamin B12 ve folik asit düzeyi ile serum homosistein konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon olduğu görüldü. Kross klemp sonrasından protamin sonrasına kadarki dönemde homosistein seviyesinde düşüş olmasına rağmen, vitamin B12 ve folik asit seviyesinde yükselmeler olduğu görüldü. Bu yükseklik homositeinin vitamin B12 ve folik asit ile negatif ilişkisine destek oldu. Perfüzyon süresi uzadıkça artan inflamatuar 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.

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 inflamatuar yanıt homosistein seviyesini artırmıştır. İnflamatuar yanıtın artması ve stres ile artan homosisteinin zararları arasında vasküler hasarda etkili mekanizmalar aşağıda sıralanmıştır (22, 23, 24, 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‟in 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 söylenebilir (28). 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 bypassta vitamin B12 ve folik asit metabolizmasını etkileyen anestezik ilaçlar, kaogülasyon ilaçları, antibiyotikler, kalp ritmini veya kan basıncını ayarlayan ilaçların yanında methotraxate, fenitoin, teofilin gibi diğer ilaçlar serum homosistein düzeyini arttırdığı bilinmektedir.