

T.C.  
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

**MAJÖR CERRAHİDE HOMOSİSTEİN, B 12 VİTAMİNİ VE FOLİK ASİT  
DÜZEYLERİNİN NİTRÖZ OKSİT KULLANIMI İLE İLİŞKİSİ VE RİSK  
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Esen ÖZGÜVEN**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Melek ÇİVİ**

**MANİSA 2010**

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca her yönü ile iyi bir hekim olmamız için bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, tezimin gerçekleşmesi için desteğini esirgemeyen, ilgi ve güvenini her zaman üzerimde hissettiğim sayın hocam Prof. Dr. Melek ÇİVİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esen ÖZGÜVEN



## İÇİNDEKİLER

<b>I. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>II. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>III. MATERYAL VE METOT</b>	<b>29</b>
<b>IV. BULGULAR</b>	<b>31</b>
<b>V. TARTIŞMA</b>	<b>43</b>
<b>VI. SONUÇ</b>	<b>52</b>
<b>VII. ÖZET</b>	<b>53</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>55</b>
<b>IX. KAYNAKLAR</b>	<b>57</b>

## I. GİRİŞ

Genel anestezi uygulamalarında kullanılan tek inorganik gaz olan nitröz oksit yüz yılı aşkın süredir yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Nitröz oksit, B12 vitaminindeki kobalt atomunu geriye dönüşümsüz şekilde okside ederek miyelin formasyonunda gerekli metiyonin sentaz ve DNA sentezi için gereken timidilat sentetazı inhibe eder (2). Bu inhibisyon hızlı ve uzun sürelidir. Uzamış ve tekrarlayan nitröz oksit maruziyeti megaloblastik değişikliklere ve spinal kord dejenerasyonuna neden olur (3,4,5). İki saat kadar kısa süreli nitröz oksit uygulamaları bile metiyonin sentaz aktivitesinde %50 azalma ile ilişkilidir (6).

Toplumda B12 vitamini ve folat eksikliğine sık rastlanmaktadır. Özellikle yaşlılarda ve sosyoekonomik olarak düşük kişilerde oranın daha fazla olması bu hastaların cerrahisinde artmış postoperatif komplikasyonlara yol açmaktadır. B12 vitamini ve folik asit homosisteinin (hcy) metiyonine dönüşümünde görev alırlar, eksikliklerinde homosistein seviyelerinde artış görülür (7). Artmış homosistein seviyeleri kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur (8).

Homosistein metiyonin metabolizmasında yer alan bir aminoasittir. Tiol bileşiklerinin metabolik yollarında merkezi görev üstlenmiştir. Esansiyel bir aminoasit olan metiyoninden sistein sentezlenmesi sırasında meydana gelen bir ara üründür. Normal metabolik şartlar altında homosistein oluşumu ve eliminasyonu arasında kesin bir denge vardır. Vücuttaki homosistein transsülfürasyon veya remetilasyon ile metabolize olur. Bu yollarda görevli enzimler folat, vitamin B12 ve B6 vitaminlerine ihtiyaç duyarlar (9,10).

Homosistein seviyelerinde artışa hiperhomosisteinemi denir ve bir çok neden bu duruma sebep olabilir. Akut homosistein yüksekliklerinin invitro olarak endotelial hücrelere direkt sitotoksik etki yaptığı, trombosit adhezyonunu hızlandırdığı ve prokoagülan aktiviteye neden olduğu gösterilmiştir (11). Sağlıklı gönüllülerde yürütülen bir çalışmada metiyonin yüklemesi sonrası 2-4 saatte homosistein seviyelerinde yükselme olduğu ve bununla ilişkili olarak akıma bağlı vazodilatasyon inhibisyonu ve endotelial disfonksiyonun ortaya çıktığı görülmüştür. Bu durum artmış homosistein seviyelerinin acil klinik sonuçlara yol açabileceğini işaret etmektedir (12). Ateroskleroz, inme, miyokard infarktüsü, gebelerde doğum defektleri, yaşlılarda

kognitif ve nörolojik bozukluklar üzerine yüksek homosistein seviyelerinin etkili olduğu bildirilmiştir (13).

Vitamin B12 kullanımı ve folat desteğinin sağlanması yüksek homosistein konsantrasyonlarını azaltmada önemli bir stratejidir (14). Malnütrisyonlu ve vitamin eksikliği olan olgularda görülen postoperatif komplikasyonların ve yatış süresinin verilen nutrisyon desteği ile azaldığı izlenmiştir (15). Folat ve B12 vitamininin plazma homosistein konsantrasyonu için önemli ve etkilenebilir faktörler olduğu unutulmamalıdır.

İki yüz milyon üzerinde erişkin her yıl non kardiyak majör cerrahi operasyon geçirmektedir. Bu hastaların bir kısmı perioperatif kardiyovasküler komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. Bu komplikasyonlar uzamış hastane yatışlarına ve artmış sağlık maliyetlerine neden olmaktadır (16).

Cerrahi sonrası nitroz oksit nedenli metiyonin sentaz inhibisyonu sonucu hiperhomosisteinemi görülür. Yapılan çalışmalarda homosistein seviyelerinin en az bir hafta yüksek kaldığı görülmüştür (17). Hiperhomosisteineminin arteriyel ve venöz tromboz riskinde artışa neden olması postoperatif miyokard infarktüsü ve tromboembolizm ile ilişkilidir. Postoperatif ilk gece miyokard infarktüsü görülme oranı pik yapmaktadır. Bunun etiolojisinde nitroz oksit nedenli homosistein konsantrasyonunda ani artışların yer aldığı düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda nitroz oksit kullanılan genel anestezide, cerrahi sonrası komplikasyon görülme insidansının çok yüksek olduğu tesbit edilmiş ve majör cerrahi geçirecek olgularda nitroz oksit kullanımının sorgulanması önerilmiştir (16).

Bu randomize kontrollü çalışmada majör cerrahi geçirecek hastalarda nitroz oksit kullanımının homosistein düzeyi üzerine etkisinin araştırılması birincil amaçtır. İkincil amaç ise preoperatif folat, vitamin B12 düzeyi ve diğer risk faktörleri ile homosistein düzeyindeki değişiklikler ve postoperatif komplikasyonların ilişkisinin değerlendirilmesidir. Böylece uygun anestezi yönteminin belirlenmesine ve oluşabilecek komplikasyonların önlenmesine katkıda bulunmak hedeflenmiştir.

## II. GENEL BİLGİLER

### II.1. B12 VİTAMİNİ

B12 vitamini korin adı verilen dört pirol halkasından oluşan çekirdek, çekirdeğe bağlı bir nükleotid grubu ve çekirdekdeki kobalt atomuna bağlı bir R grubu şeklinde üç kısımdan oluşan bir moleküldür (18). Koordinasyon bağları ile bağlı olan R grubuna göre B12 vitamini isimlendirilir. Siyanokobalamin, metilkobalamin, hidrosikobalamin ve adenoilkobalamin başlıca B12 vitaminidirler. En sık kullanılan siyanokobalamin aktif değildir. Üzerindeki siyanid grubu ayrılınca aktif hale geçer. Metil kobalamin ve hidrosikobalamin ise enzimatik tepkimelerde rol alan formlardır (19,20).

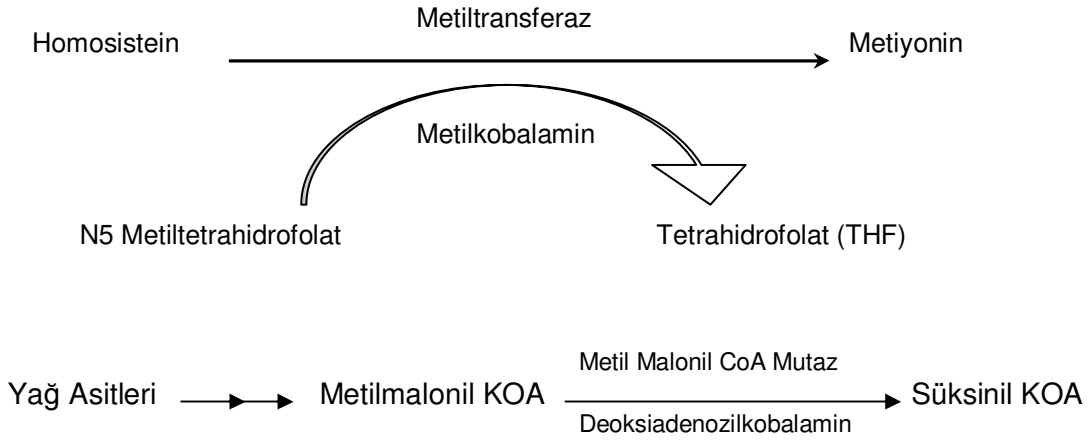
1948 yılında ilk kez saf olarak izole edilen B12 vitamini insan vücudunda sentezlenemez ancak dışarıdan diyetle alınabilir. Özellikle hayvansal gıdalar B12 yönünden zengindir. Peynir, süt, yumurta ise daha az vitamin içerirken sebzelerde bu miktar oldukça azdır (18). Tam vejeteryenlerde B12 eksikliği görülme sıklığı daha fazladır (21). Günlük kobalamin ihtiyacı erişkinde 1-4 µg'dır. Vücutta ise toplam 2-10 mg arasında değişen kobalamin deposu bulunur. Bunun büyük kısmı karaciğerdedir (22). Vücuttaki depolar uzun süre alım problemi yaşansa da tükenmez. Folik asitin aksine B12 eksikliği yıllar içerisinde yavaş gelişir.

Oral alınan B12 vitamininin emiliminde aktif ve pasif transport mekanizmaları vardır. İnce barsaklara ulaşan B12'nin jejunum ve ileumdan taşıyıcıya ihtiyaç duymadan pasif absorpsiyonu gerçekleşir. Aktif yolda ise midede serbest kalan B12 paryetal hücrelerden salınan intrinsek faktör ile birleşir. İleum distal kısmında mukoza spesifik reseptörler ile etkileşerek emilir. İntrinsek faktörden ayrılan kobalamin transkobalamin taşıyıcı proteinine bağlanır. Transkobalaminlerden transkobalamin II B12 için esansiyel taşıyıcıdır. Eksikliğinde B12 vitamin yetmezliği belirtileri görülür. Dolaşımdaki B12 ardından başta karaciğer olmak üzere böbrek, kalp, beyin gibi organlarda depolanır. Safra ile itrah edilen kobalamin enterohepatik siklusa girer, absorbe olmayan kısım gaita ve az miktarı idrar ile atılır (18,23).

B12 vitamini insanda başlıca iki biyokimyasal tepkimeye rol oynar. Bunlar;  
1-Metilmalonil koenzim A'nın süksinilkoenzim A'ya izomerizasyonu  
2-Homosisteinin metiyonine metilasyonu

Her iki tepkimeye kofaktör olan B12 vitamini yetersizliğinde hem metilmalonik asit hem de homosistein seviyelerinde artış meydana gelir (24).

### Şekil 1- B 12 vitaminin kofaktör olarak görev aldığı tepkimeler



Homosisteinden metiyonin oluşumunda rol alan metil transferaz(metiyonin sentaz) enziminin kofaktörü metoksikobalamindir. Bu tepkime için folik asit de gereklidir. Metoksikobalamin yetersizliğinde folik asit metil-tetrahydrofolat formunda kalacak ve sonunda da timidin sentezinde kullanılan N5-10 metilen tetrahydrofolat yapımı azalacaktır (25). Yetersiz metiyonin sonucunda pürin yapımı ve dolayısıyla DNA yapımı gecikir. RNA ve protein yapımı ise sürmekte olduğundan megaloblastik değişiklikler ortaya çıkar. Homosistein seviyelerinde olan artış da vasküler patolojilere zemin hazırlar (22,26,27).

Deoksiadenozilkobalamin metilmalonil koenzim A mutaz enziminin kofaktörü olup eksikliğinde metilmalonil koenzim A ve yağ asitleri birikir ve hücre yapısında özellikle sinir sisteminde miyelin hasarına neden olurlar. Adenozilmetiyonin myelin için gerekli metilasyon tepkimelerinde görev aldığından yetersizliği sonucu nörolojik bulgular görülmeye başlar (25,28).

B12 vitamini DNA sentezinde ve nörolojik fonksiyonlarda önemli rol oynaması nedeni ile eksikliğinde hematolojik ve nörolojik hastalıklar görülür. Bu



hastalıkların büyük bir kısmı erken tanı ve uygun tedavi ile geri döndürülebilmesi önemlidir (29,30).

B12 vitamin eksikliğinin toplum içinde gerçek yaygınlığının ne olduğu çok net değildir. Ancak görülme sıklığı ileri yaşlarda daha fazla olduğu bilinmektedir. B12 vitamin eksikliği altmış yaşın üzerinde yaklaşık %10-15 sıklıkla görülür (31,32). B12 eksikliğinin başlıca nedenleri tablo 1’de görülmektedir.

**Tablo 1 - B12 VİTAMİN EKSİKLİĞİNİN NEDENLERİ**

Alım yetersizliği	Vejeteryan diyet	
Absorbsiyon bozukluğu	Gastrik nedenler	Pernisyöz anemi
		Gastrektomi
	İntestinal nedenler	Malabsorbsiyon sendromu
		Bakteriyel aşırı büyüme
	Konjenital defektler	Konjenital IF eksikliği
		Hereditör transkobalamin II eksikliği
		Metilmalonil asidüri
Imerslund-Grosbeck sendromu		
Diğer nedenler	İlaçlar	Metformin, neomisin, kolşisin, nitroz oksit, PAS, proton pompa inhibitörleri
	Pankreas hastalıkları	
	Hemodiyaliz	

Hastalık tablosu sinsi bir başlangıç gösterir

B12 vitamin eksikliğinde klinik bulgular üç ana başlıkta değerlendirilebilir.

1- Hematolojik bulgular: B12 vitamin eksikliğindeki hematolojik bulgular DNA sentezindeki bozulmalar sonrasında olur. Anemiye bağlı semptomlar görülür. Megaloblastik anemi tipik tablodur, olgularda makrositik ve hiperkromik eritrositler ve hipersegmente nötrofiller izlenir. Tüm kemik iliği serilerini etkileyip pansitopeniye de neden olabilir.

2- Nörolojik bulgular: B12 vitamin eksikliğindeki nörolojik bulgular anemi şiddetinden bağımsızdır. Esas patoloji aksonal dejenerasyon ve periferik sinirler ile medulla spinalisin lateral-posterior kısmında demyelinizasyondur (28). Yaşlı hastalarda nörolojik belirtiler daha sık izlenir. Parestezi en sık karşılaşılan şikayettir. Erken tanı, önlenabilir sinir hasarının tedavisi açısından önemlidir. Nörolojik bulguların yanı sıra psikiyatrik bulguların görülmesi de olasıdır. Demans, konsantrasyon kaybı gibi bir çok şikayetler olgularda bulunabilir (33).

3- Gastrointestinal sistem bulguları: Glossit ve buna bağlı ağrı, anoreksi, konstipasyon, diyare, meteorizm yakınmalarına da rastlanabilir (34).

Tanıda testler kullanım amacına göre ikiye ayrılır. Tarama amaçlı serum B12 seviyesinin ölçülmesi en yaygın kullanılan yöntemdir. B12 eksikliğin tesbiti sonrası nedeni bulmaya yönelik araştırma testleri kullanılır. Serumda B12 seviyeleri 100 pg/ml altında ise ölçümler oldukça spesifiktir fakat 100-400 pg/ml arasındaki değerlerde spesifikliğı düşüktür (35). Bu aralıktaki değerler ile karşılaşıldığında serum veya idrar homosistein veya metil malonik asit seviyeleri bakılması önerilmektedir. Homosistein seviyelerini yükseltebilecek diğer bir neden olan folat eksikliği bu durumda ekarte edilmelidir. Metil malonik asit ise sadece B12 vitamin eksikliğinde yükselir (36). B12 vitamin eksikliğinin klinik bulguları B12 düzeyi normal veya hafif azalma göstermesi durumunda dahi ortaya çıkabilir.

## II.2. FOLİK ASİT

Adını ilk kez 1941 yılında ıspanaktan izole edilmesi sebebiyle yaprak anlamına gelen “folium” dan almış olan folik asit 1943 yılında ilk kez sarı kristal halde sentez edilmiştir.

Folik asitin vücuttaki çeşitli indirgenmiş türevlerine ise genel olarak folatlar denir ve metabolik olarak aktif olan formlar bunlardır. Folik asit pteridin, p-aminobenzoik asit ve glutamik asitten meydana gelir ve suda çözünen bir vitamindir. Folik asit türevlerinden pürin ve pirimidin homosistein ve metiyonin aminoasitlerinin metabolizması gibi önemli biyokimyasal olaylarda görev alırlar. Bu nedenle de hematopoetik dokular, gastrointestinal sistem mukozası ve fetüs gelişimi gibi DNA yapımının hızlı olduğu dokularda folat hayati gerekli bir maddedir (37).

Folik asit hücre çoğalması ve büyümesi için gerekli bir molekül olup tek karbon alıp vererek fonksiyon görür. Vücuda alındıktan sonra önce dihidrofolata

(DHF), ardından tetrahidrofolata (THF) çevrilir. Tetrahidrofolat formları vücutta nükleik asitlerin ve aminoasitlerin metabolik tepkimelerde tek karbonlu birimlerin taşınmasını ve aktarımını yapar.

Serbest folik asit ince barsağın proksimal kısmından daha hızlı olmakla beraber tüm ince barsak boyunca absorbe edilmektedir. Pteridin halkası ince barsakta indirgenerek tetrahidrofolat haline geçer. Absorbe olduktan sonra glikoproteinlere bağlanır. Başta karaciğer olmak üzere diğer dokulara dağılmaktadır. Enterohepatik sıklusa giren folik asit idrarla itrah edilir (37,38). Kanda dolaşan ve proteinlerine bağlı olarak taşınan 5-metil tetrahidrofolat hücre içinde glutamik asitle konjuge edilir ve tetrahidrofolat şeklinde depolanır.

Doğal folatların büyük kısmı poliglutamattır. Poliglutamattır doğal koenzim olup metabolik reaksiyonlara katılabilmesi için poliglutamattır formundaki folatın, dihidrofolat ve tetrahidrofolat formlarından birisine indirgenmesi gerekir (39). Yalnızca bu indirgenmiş formlar biyolojik olarak aktiftirler. İnsanlarda N5-metil tetrahidrofolat başlıca bulunan folat formudur (40).

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) folat metabolizmasının en önemli enzimi durumundadır. Timidin sentezinde gerekli tek karbon vericisi olan 5 metil-tetrahidrofolat'ın redüksiyonunu sağlar. 5 metil tetrahidrofolat ise homosisteinin metiyonine metilasyonu için gereklidir. MTHFR eksikliği hiperhomosisteinemi ve homosistinüri'ye neden olmaktadır (41).

Vücutta folik asit sentez edilememesi nedeniyle insanlar bu ihtiyacı diyetten karşılamak durumundadırlar (25). Folattan zengin diyet kaynakları arasında; maya ekstraktı, karaciğer, dalak, böbrek, yeşil yapraklı sebzeler (ıspanak, lahana) ve turunçgiller bulunmaktadır. Daha az oranlarda da ekmek, patates ve süt ürünlerinde folat ihtiyacını karşılamaya katkıda bulunurlar (39,42). Özellikle yoğurdun oldukça fazla folik asit içerdiği bildirilmiştir (43). Gıdalardaki folatların %90'ı poliglutamattır, %10'u monoglutamattır olarak bulunur.

Diyetle yeterli miktarda folik asit temini için gıda maddelerinin hem içeriği hem de hazırlanma şekli önemlidir. Kaynatma ve pişirme sırasında vitamin özelliğinin % 50-90'ı kaybolmaktadır (25,39,42).

Normalde serum folat düzeyi 5-20 ng/ml'dir. Daha sağlıklı folat düzeyi göstergesi olan eritrosit folatı ise 140 ng/ml düzeyindedir (44). Erişkinde günlük alınması gereken folat miktarı yaklaşık 400 µg'dır. Bu miktar gebelerde artan ihtiyaç

ile 600 µg/gün'e kadar çıkar (45). Eğer folat alımı duracak olursa depolar üç dört ay içerisinde boşalır.

Amerikan Gıda ve İlaç Derneği'nin uygulaması ile 1988'den bu yana tüm zenginleştirilmiş tahıl ürünlerine 100 g için 140 µg olacak şekilde folik asit eklenmesi sonucu folik asit eksikliği insidansı belirgin olarak azalmıştır (46). Folik asit eksikliğinin nedenleri tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 2- Folik asit eksikliği nedenleri**

Folat Alım Azlığı	Yaşlılık
	Nutrisyonel yetmezlik
	Alkolizm
Absorbsiyon bozukluğu	Çöliak hastalığı
	Tropikal sprue
	Crohn hastalığı
	Amiloidoz
Folat ihtiyacında artış	Gebelik
	Laktasyon
	Miyeloproliferatif hastalıklar
	Malign hastalıklar
	Ergenlik
İlaçlara bağlı eksiklik	Metotreksat
	Trimetoprim-Sülfametoksazol
	Pirimetamin
	Triamteren
	İzoniazid
	Sülfasalazin
	Fenobarbital
	Fenitoin
Oral kontraseptifler	

Folat eksikliğinin majör klinik semptomu megaloblastik anemidir. Folat veya kobalamin eksikliğine bağlı gelişen hematolojik değişiklikler birbirinden ayırt

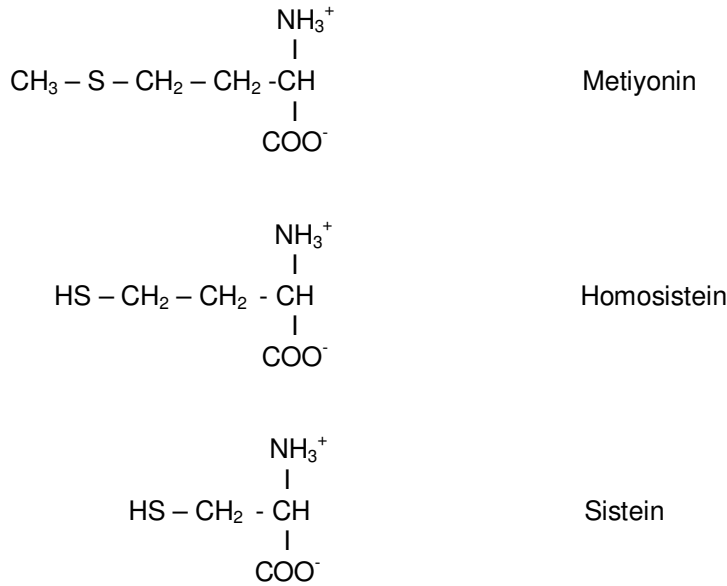
edilemezler (42). Gastrointestinal sistem bozukları benzerdir, ancak pernisiyöz anemiye göre daha yaygın ve ciddi olabilir. İshal sık görülür, şeliozis ve glossit bulunabilir. Ancak kobalamin eksikliğinden farklı olarak nörolojik bozukluk oluşmamaktadır (25).

Folik asit eksikliğinin tanısında serum folat düzeyi yardımcı olmakla birlikte beslenme ve folik asit alımı ile kolayca etkilenip yanıtıcı sonuçlar verebilirler. Bu nedenle folat eksikliğinin en güvenilir laboratuvar tetkiki eritrosit folat seviyesi ölçümüdür.

### II.3 HOMOSİSTEİN

Homosistein esansiyel bir aminoasit olan metiyoninden sistein sentezi sırasında meydana gelen bir ara üründür. Bir sülfhidril grubu taşımasından dolayı bu iki aminoaside benzerlik gösterir ve sisteine benzerliğinden dolayı homosistein olarak isimlendirilmiştir (47). Şekil 2'de bu aminoasitlerin kimyasal yapıları görülmektedir. Sülfür içeren bir aminoasit olan homosistein tiol bileşiklerinin metabolik yollarında merkezi rol oynamaktadır (48).

**Şekil-2 Metiyonin, Homosistein, Sistein kimyasal yapıları**



Homosistein dolaşımında %80-90 oranında proteine bağlı olarak, %5-10 homosistein-sistin ve disülfid homosistein formunda, yalnızca % 1'i serbest homosistein halinde bulunmaktadır. Vücuttaki ihtiyaç durumuna göre remetile olarak metiyonine, transsülfüre olarak da sisteine dönüştürülür. İlgili reaksiyonlarda metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), metiyonin sentaz (MS), sistatyonin beta sentaz (CBS) enzimleri görevlidir. Folik asit, B12 vitamini ve B6 vitamini ise sırasıyla bu enzimlerin koenzimidirler.

Remetilasyon işleminde homosisteinden tekrar metiyoninin sentezi iki yolla olmaktadır. Böylece hücre için homosisteinin yaklaşık yarısı metiyonine geri çevrilmiş olur. Birinci yolda bir metil vericisi olan betain metil grubunu homosisteine aktararak metiyonin oluşturur. İkinci yolda ise 10-metil tetrahidrofolat MTHFR enzimi aracılığıyla 5-metil tetrahidrofolat'a dönüşür ardından 5-metil tetrahidrofolat MS enzimi sayesinde metil grubunu homosisteine aktararak metiyonin oluşumunu gerçekleştirir (49,50).

Remetilasyon satüre olduğunda veya sistein ihtiyacı doğduğunda ise CBS yolu ile homosistein sistatyonine çevrilir sonra da sisteine hidroliz olur (51). Sistein idrar ile atılır (52). Şekil 3'te homosistein metabolizması özetlenmiştir.

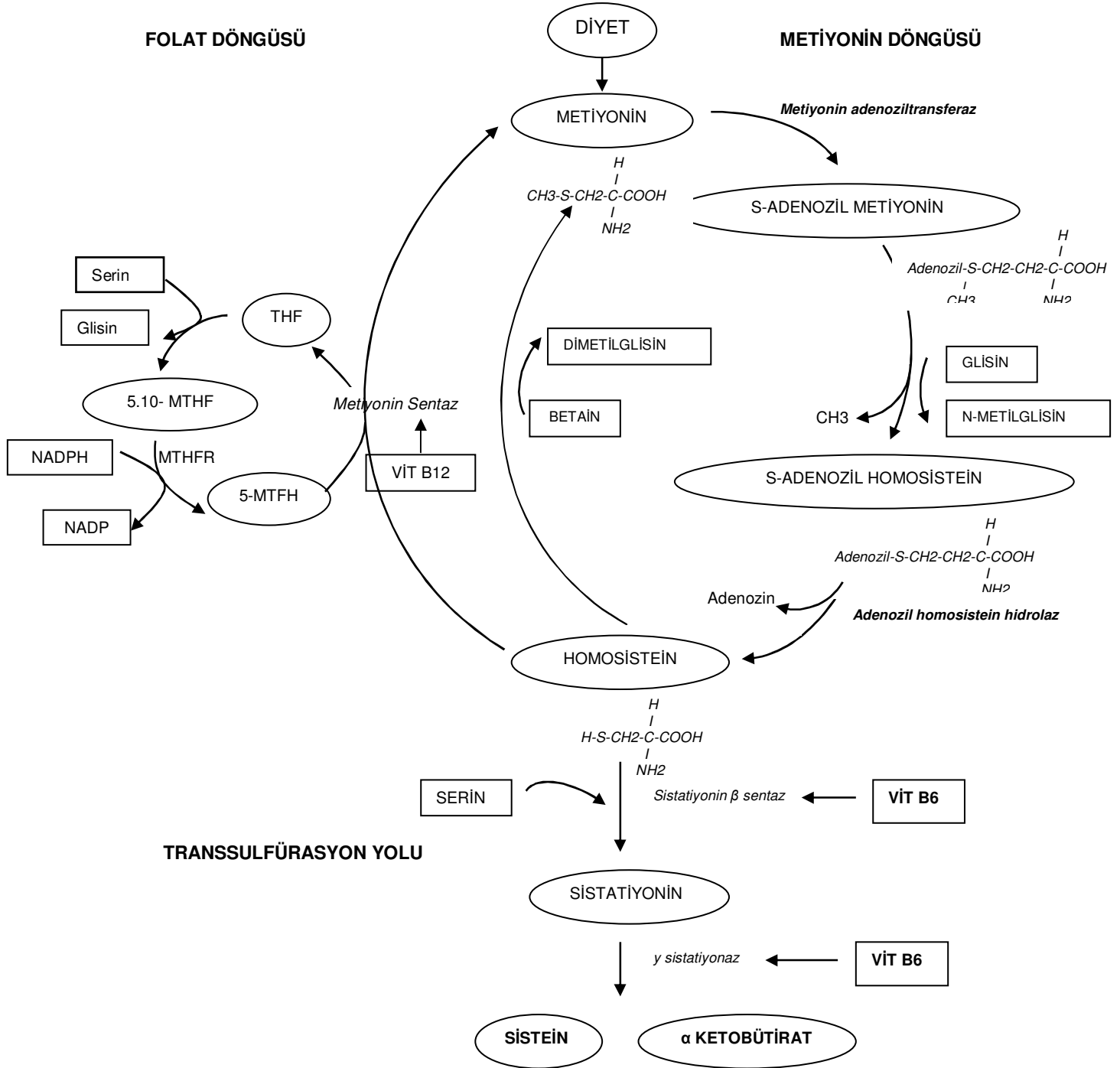
Total homosistein kandaki bağlı ve serbest homosistein formlarının tamamını ifade eder. Bunların hepsini kanda ölçebilen tekniklerin sonucu toplam homosistein miktarını verir. Sağlıklı insanda homosistein kan değeri genellikle 5-15  $\mu\text{mol/L}$  düzeyindedir ve 16  $\mu\text{mol/L}$  üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak değerlendirilmektedir. Kang ve arkadaşları (53) kan total homosistein değerlerini normal 5-15  $\mu\text{mol/L}$  olarak belirtmiş, orta (15-30  $\mu\text{mol/L}$ ), ara (30-100  $\mu\text{mol/L}$ ) ve ağır (100  $\mu\text{mol/L}$  üzeri) hiperhomosisteinemi şeklinde bir gruplama yapmıştır.

Homosistein kanda en çok " high performance liquid chromatography"(HPLC) yöntemiyle ölçülmektedir (54). Ancak enzim immünassay (ELİSA) metodu daha ucuz, hızlı ve kolay olması avantajları dolayısıyla onun yerini alabilir. Postprandial homosistein düzeylerinde yükselmeler olabilmesi nedeniyle en az 12 saat açlıktan sonra test yapılması önerilmektedir.

Bekleme süresi ve sıcaklığa bağlı olarak kan hücreleri homosisteini salacağı için alınan kan örnekleri zaman kaybetmeden santrifüjlenmesi en uygun olmalıdır.

Bunu yapmak mümkün olamıyorsa plazma ayrılana kadar dondurmak da kullanılabilir bir yöntemdir (46).

**Şekil 3- Metiyoninin sisteine dönüşümünde homosistein ve diğer oluşan bileşikler**



Hiperhomosisteinemiye doğuştan veya sonradan kazanılan birçok faktör neden olabilmektedir. Genetik, fizyolojik ve patolojik nedenler tablo 3'te özetlenmiştir.

**1. Yaş ve Cinsiyet :** Erkeklerde kadınlardan daha yüksek homosistein seviyesi olup, yaşla birlikte homosistein değeri daha da artmaktadır. Bu durum hem vitamin düzeylerine hem de cinsiyet hormonlarının etkisi ile ortaya çıkabilmektedir. Plazma homosistein seviyeleri postmenapozal dönemde artar (56). Gebelikte ise artan östrojen seviyeleri ile plazmadaki seviyesi düşer.

Premenapozal ve postmenapozal kadınlarda progesteron veya östrojen-progesteron kombine hormon replasmanı plazma total homosistein seviyelerini düşürür ki, bu kardiyovasküler risklerin azaltılmasına yardımcı olabilir.

Toplumda yaşlı popülasyonda kan homosistein seviyeleri daha yüksek olarak görülmektedir. Homosistein ile yaş arasındaki ilişki çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (57). 65 yaşın üzerindeki kişilerin homosistein düzeyi 45 yaş altındaki kişilerden % 23 daha yüksek bildirilmiştir (58). Bu yükseklik renal fonksiyonun yaşla ilişkili azalmasına bağlı olabileceği gibi homosistein metabolizmasındaki enzimlerin yaşla ilişkili azalmasından da kaynaklanabilir (59).

Ayrıca, standart laboratuvar kriteriyle çok yaşlı kişilerdeki folat ve vitamin B12 seviyeleri normal sınırlarda olanlarda, sublinik ve doku seviyesinde eksikliklerin olduğu yükselmiş homosistein metabolitlerinin ve metil malonik asit (MMA) seviyeleri ile kanıtlandığı öne sürülmektedir. Homosistein ve MMA doku seviyesi konsantrasyonlarının folat ve vitamin B12 eksikliğinin daha sensitif ve spesifik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Kriter olarak, yükselmiş homosistein ve MMA seviyeleri alındığında "New Mexico Aging Process Study" ve "Framingham Kalp Çalışması"nda yaşlı hastalarda sırasıyla yaklaşık %7 ve %12 vitamin B12 eksikliği olduğu görülmüştür (60).

Yaşamın ilk 40 yılı süresince sabit olan olan homosistein daha sonrasında hızlıca yükselir. Bunun patogeneğinde yaşlılarda folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 yetersizliklerinin önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Kardiyovasküler olaylar ve yüksek kan homosistein seviyeleri arasındaki ilişki önem kazanmaktadır. 65 yaş ve üzerindeki koroner arter hastalığı (KAH) olanlar aynı yaş grubundaki sağlıklı kişilere göre daha yüksek homosistein seviyesine sahiptir. KAH'lı yaşlı erkeklerin % 43'ünde yüksek kan homosistein seviyeleri görülmesine karşı KAH'lı olmayanlarda bu oran % 15 olarak bulunmuştur (61).



**Tablo 3- Homosistein seviyesini etkileyen faktörler**

Genetik Nedenler	CBS eksikliği
	MS eksikliği
	MTHFR eksikliği
Fizyolojik Durumlar	İleri yaş
	Erkek cinsiyet
	Glomerül filtrasyon azalması
	Menapoz
Yaşam Tarzına bağlı nedenler	Sigara-Alkol kullanımı
	Fiziksel inaktivite
	Vitamin alımı
Hastalıklara bağlı	Vitamin B12 eksikliği
	Vitamin B6 eksikliği
	Folat eksikliği
	Malnütrisyon
	Böbrek yetmezliği, hipotiroidi
İlaçlara bağlı	Metotreksat, fenitoin, OKS, antiepileptikler, teofilin, asetilsistein ve nitröz oksit, L-dopa, karbamazepin

2. Yaşam tarzı : Sigara, alkol ve kafein kullanımı fazla olan kişilerde homosistein seviyesi yükselir. Yapılan bir çalışmada sigara tüketimi yükselmiş homosistein düzeyleri ile ilişkili çıkmıştır (62). Kato ve arkadaşları (63) kadınlarda günlük 20 tanenin üzerinde sigara kullanımının homosistein düzeylerini % 18 yükselttiğini bildirmişlerdir. Nygard'ın (64) bir çalışmasında bir sigaranın homosistein konsantrasyonunu erkeklerde % 0.5, kadınlarda % 1 oranında yükselttiğini göstermişlerdir. Sigaranın homosistein düzeyini artırma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte aslında vitamin düzeyini olumsuz etkileyerek homosistein yüksekliğine yol açtığı düşünülmektedir (65). Çünkü sigara kullananlarda hem meyve-sebze tüketimi ve buna bağlı vitamin alımı azalırken hem de vitamin ihtiyacının arttığı gösterilmiştir (65).

Yayınlanan çalışmalarda alkol tüketimi ile hiperhomosisteinemi arasında farklı görüşler bildirilmiştir (66). Sigara, artmış kan kolesterolü ve yaşam inaktivitesinin homosistein değerlerinin yükselmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Alkoliklerde homosistein değerlerinde yükselme izlenebilir, bunun beslenme yetersizliği veya emilim bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (67).

3. Genetik faktörler : Homosistein metabolizmasında görevli enzimlerden CBS, MTHFR ve MS enzimlerinin hatalı ve eksik sentezlenmesi hiperhomosisteinemi ve homosistinüriye neden olmaktadır. Bu enzimlerden CBS eksikliği en yaygın görüleni olup otozomal resesif geçiş özelliği gösterir. CBS genindeki mutasyonlar genellikle homosistinüriye neden olmaktadır. Bu hastalığın homozigot formu olan konjenital homosistinüri açlık esnasında 400 µmol/L' e varan plazma homosisteini ile karşımıza çıkar.

Heterozigotlarda, CBS eksikliğinin önemine dair bilinenler daha azdır. Ancak metiyonin yüklenmesinden sonra hiperhomosisteinemiye neden olabilir. Son çalışmalarda bu tip hastalarda özellikle prematür ateroskleroz riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (68).

Hiperhomosisteinemi yaygın bir nedeni de MTHFR enzim eksikliğidir. MTHFR'nin homozigot formunda orta veya ciddi hiperhomosisteinemi ve erken ölümler görülür. MTHFR genindeki en yaygın mutasyon 677. kodondaki C→T değişimi olmasıdır. Söz konusu mutasyonda alanin aminoasiti yerine valin aminoasiti gelmektedir ve polimorfizmin homozigot sıklığı popülasyonlara göre değişiklik göstermekte olup %5-10 oranındadır. Bu durumdaki hastalarda plazma homosistein seviyesi genelde 20-40 µmol/L'dir (68).

Tayvan'da yapılan bir çalışmada ise MTHFR geni açısından homozigot olan kişilerin genetik bakımdan KAH için bir risk grubu olarak kabul edilmesi gerektiği bildirilmektedir (66). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada ise MTHFR'nin TT genotipi KAH için bağımsız bir risk faktörü kabul edilmemekle birlikte, koroner aterosklerozun yaygınlığı ve plazma homosisteinin düzeyleri hakkında, özellikle de plazma folat düzeyi toplum ortalamasının altında olanlarda, önemli bir gösterge olacağı bildirilmektedir (68).

4. Beslenme ve hastalıklarla ilgili faktörler: Metiyonin içeriği zengin gıdalarla beslenmenin, özellikle hayvansal ağırlıklı gıda tüketiminin kanda yüksek homosistein seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (70). Homosisteinin diyetdeki kaynağı L-metiyonindir. Meyve ve sebze de %0,9-1,2 g. metiyonin bulunurken, hayvansal

yiyecekler daha yüksek metiyonin içeriğine sahiptir. Kırmızı et ve balıkta %2,7 g. inek sütünde ise %2,9 g. metiyonin içerir. Metiyoninin yüksek konsantrasyonlarına maruz kalan hücreler homosistein yapımını arttırabilirler (71). Metiyonin yüklenmesinin karaciğer hücreleri tarafından homosistein düzeylerini yükselttiği invitro deneylerle kanıtlanmıştır (71).

Homosistein metabolizmasında önemli rol oynayan folik asit, B12 ve B6 vitaminin diyetle yetersiz alımı veya vücutta kullanılmasında patoloji olduğu durumlarda hiperhomosisteinemi meydana gelir (64,72).

Fung (73) 466 olguda meyve-sebze, işlenmemiş tahıl ve kümes hayvanları etinden zengin beslenenlerde kırmızı et, yağlı süt ürünleri ve işlenmiş tahıldan zengin beslenenlere göre serum folat düzeyinin daha yüksek, buna karşılık homosistein düzeyini daha düşük bulmuştur. Aynı şekilde Oshaug (74) ekmek ve sebze tüketimi ile homosistein arasında negatif bir ilişki bildirmiştir. Bazı ilgili çalışmalarda da aradaki ilişki gösterilmiştir (64,75). Bu şekilde, meyve-sebze ağırlıklı beslenmenin serum folat düzeyini yükselterek homosisteini düşürdüğü kabul edilmekle birlikte vejetaryen diyet önerilmemektedir. Çünkü, bu diyetle birlikte B12 vitamini eksikliğine bağlı homosisteinde yükselme görülmektedir (76).

B12 vitamini eksikliği olan hastalarla yapılan çalışmalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında homosistein düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Hidroksikobalamin tedavisi sonrasında homosistein değerlerinin iki hafta içerisinde normale döndüğü tesbit edilmiştir.

Folik asit eksikliği yaş ilerledikçe artan homosistein seviyeleri ile birliktelik göstermektedir. Vitamin düzeyi ile homosistein konsantrasyonu arasında negatif korelasyon olduğunu ilk kez ortaya koyan Kang ve arkadaşları(77) bunu ilk önce folat eksikliği olan kişiler üzerinde göstermişlerdir.

B6 vitamini CBS enziminin ko-enzimi olup eksikliğinde enzimin aktivitesi düşer ve sonuçta serbest ve proteine bağlı homosistein düzeylerinde artış meydana gelir.

Bazı hastalıklar homosistein metabolizmasını etkilemektedir.

Homosisteinin metabolizmasında ve vücuttan itrahında böbrekler önemli görev üstlenirler. Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma homosistein metabolizmasındaki enzim aktivitelerinin düşmesine yol açar. Glomerüler filtrasyon hızı ile homosistein konsantrasyonları arasında ters ilişki vardır (78). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin artışına bağlı olarak homosistein konsantrasyonu ortalamanın 4 kat üzerine çıkabilir.

Pernisiyöz anemi hastalarında homosistein seviyelerinde artış görülmüştür. 404 hastanın katıldığı bir kobalamin eksikliği çalışmasında hastaların %96'sında serum homosistein seviyeleri ortalamanın üç standart sapma üstünde bulunmuştur (79).

Bazı çalışmalarda hipotiroidi olgularında homosistein konsantrasyonunun arttığı ve bunun vasküler hastalık sıklığı ile ilişkili olduğu savunulmuştur (79).

### **Hiperhomosisteineminin vücuttaki etkileri ve hastalıklarla olan ilişkisi**

#### **1. Kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisi**

Tüm dünya çapında kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. İlk defa 1975 yılında Mc Cully aterosklerozda homosisteinin etkisine dikkat çekmiş ve artmış homosisteinin vasküler rahatsızlıklara neden olabileceği iddia edilmiştir.

Clarke ve arkadaşları (80) metiyonin yükleme testi sonrası orta seviyedeki hiperhomosisteinemisi olan olguları inceleyerek inme geçirenlerde %42, kardiyovasküler hastalığı olanlarda da %30 hiperhomosisteinemi saptamışlardır. Erken tıkaçıcı damar hastalığı görülme riski homosistein seviyeleri yüksek olanlarda 30 kat fazla olduğu bulunmuştur. Homosisteinin vasküler hastalıkların diğer nedenleri ile olan ilişkisini inceleyen bir çalışmada sigara ve hipertansiyon ile sinerjistik etki ettiği gösterilmiştir (81). Kanada'da yapılan 165 kalp damar hastalığı nedeni ölümleri inceleyen bir araştırmada düşük folik asit düzeyinin bu olgularda anlamlı olduğu bulunmuştur. Aterosklerotik damar hastalıklarında kan B12 vitamini ve folik asiti düzeylerinin artırılarak yapılan çalışmalarda plazma homosistein seviyesinin düşürülmesi sonucu kardiyovasküler hastalık riskinde azalma izlenmiştir (82).

Son yıllarda yapılan birçok kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili klinik çalışmada artan kan homosistein seviyelerinin serebral, kardiyak ve periferik vasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu bildirilerek diğer risk faktörlerinden bağımsız majör bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Hiperhomosisteineminin sigara ve arteryel hipertansiyon gibi vasküler hastalık için riski arttırdığı bulunmuş, sigara içen ve hipertansif hastalarda risk katlanmasına yol açtığı gösterilmiştir (83).

Buna karşılık altı prospektif çalışmada, homosistein düzeyi ile ölümcül olan ve olmayan koroner arter hastalığı ve inme arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Bir meta-analiz çalışmasında, araştırmaların çoğunun heterojen olduğu ve

homosisteinin düşünöldüğü gibi kalp üzerine zararlı etkisinin olmadığı fakat sağlıklı yaşantının bir göstergesi olabileceği vurgulanmıştır (84).

Ateroskleroz oluşumu üzerine etkisi yönünden homosisteine bağı olası mekanizmalar şunlardır.

1. Endotel disfonksiyonu
2. Direkt sitotoksik hasar yapma
3. Düz kas hücrelerinde proliferasyon uyarılması
4. Nitrik oksit salımı ve LDL oksidasyonunda artış
5. Serbest radikal oluşumu ve oksidatif hasar

**Endotel disfonksiyonu** : Endotel antitrombotik özelliklere sahip, damar duvarına adhezyonu önleyen, vasküler hemostazı düzenleyen önemli bir organdır. Sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi, gibi risk faktörlerinin endotelin bu fonksiyonlarını bozarak ateroskleroz oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (85). Çalışmalarda homosisteine bağı aterosklerozda endotel hasarı olan bölgelerde trombosit birikimi ve trombositten zengin trombus oluşumu görölmüştür. Harker ve arkadaşları (86) homosisteine bağı endotel hasarında subendotelyal matriksin açığa çıkması ve trombosit aktivasyonunun etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Celermajer ve arkadaşlarının hiperhomosisteinemili hastalarda bozulmuş endotele bağı vazodilatasyonu göstermişlerdir. Genç hiperhomosisteinemili hastalarda bozulmuş endotelyal antikoagölan fonksiyonunu Berg ve arkadaşları (87) bildirdikleri çalışma ile desteklemiştir.

Vasküler hastalıkların gelişiminde, son yıllarda bağımsız bir risk faktörü olarak dikkati çeken yüksek plazma homosistein düzeyinin homosistinürili çocuklarda ve koroner arter hastalarında vasküler endotel fonksiyonu bozduğu bildirilmiştir (88).

Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, homosisteinin çeşitli düzeylerde damar endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu kabul edilmektedir. Homosistein, faktör V, X ve XII'nin aktivitelerini hızlandırıp, protein C'nin aktivasyonunu baskılayarak, endotelin normal antitrombotik özelliğini değiştirir. Aynı zamanda, endotelde trombodulin ve heparin sülfat salınımını baskımlarken, doku plazminojen aktivatörleri salınımını uyarır. Böylece protrombotik bir ortam yaratarak trombin oluşumunu hızlandırır. Tüm bu olaylar tromboembolik olaylara uygun bir zemin hazırlar (89).

Homosisteinin bazı etkileri endotelial disfonksiyon ve daha spesifik olarak nitrik oksidin salınımı veya etkilerinin azalması sonucu ortaya çıkmaktadır. Endotel hücrelerinin potansiyel toksik bir tiol olan homosisteinin neden olduğu hasarı sınırlamak üzere endojen nitrik oksit yapımını arttırdığı düşünülebilir.

**Sitotoksik Etki :** Homosistein düz kas hücrelerinde mitogeneze ve sitotoksik etkiye yol açabilmektedir. Homosistein homosistin, disülfidler ve homosistein tiolaktone otooksidasyonu ve bu esnada oluşan potent reaktif oksijen radikalleri (hidrojen peroksit ve süperoksit anyon radikal) aracılığıyla oksidatif zarar oluşturması ateroskleroza yol açan muhtemel mekanizmalar içinde bulunmaktadır (90).

**Düz Kas Hücrelerinin Proliferasyonu :** Ateroskleroz ve trombüs oluşumunda etkili olduğu bilinmesine rağmen son yıllarda yapılan çalışmalar hiperhomosisteineminin direkt olarak vasküler endotel hücrelerinde hasarlanmaya neden olabildiği endotelin antikoagülan özelliğini prokoagülana dönüştürebildiği ve düz kas hücrelerinde proliferasyona yol açabildiği gösterilmiştir (91).

**Nitrik Oksit Salınımı ve LDL Oksidasyonu :** Homosistein, endotelium derived relaxing factor (EDRF) ve nitrik oksit (NO) bulunan ortamda S-nitrozotiyollere döner .Bu form vazodilatör ve antitrombositer etkilere sahiptir. Damar endoteli ile homosisteinin üç saatin üzerinde uzun süreli teması endotel EDRF yanıtını bozmaktadır. Homosisteinle yapılan hayvan çalışmalarda güçlü bir vazodilatör ve trombosit agregasyon inhibitörü olan nitrik oksitin endotelial hücrelerinden salınımının bozulduğunu göstermişlerdir (92).

Süperoksit radikali NO'ü inaktive ederek onun etkinliğini azaltmaktadır. NO eksikliği homosisteinin homosistein tiolaktana okside olmasına neden olur. Homosistein tiolaktunun, düşük dansiteli lipoproteinlerle birleşmesi ile agregatlar oluşur ve bu agregatlar intimal makrofajlar tarafından fagositoza uğrayarak damar duvarında önceden oluşmuş ateroskleroz plaklardaki köpük hücrelere katılırlar.

Bu yol damar duvarındaki kollajen dokunun aşırı sülfatlanmasına yol açarak damar duvarındaki hasarı daha da arttırır (93).

**Serbest Radikallerin Oluşumu :** Hidrojen peroksit ve süperoksit gibi reaktif oksijen molekülleri homosisteinin otooksidasyonu sırasında oluşmaktadır. Bunlardan

özellikle hidrojen peroksidin hiperhomosisteinemiye sekonder vasküler hasarlanmada ciddi rol oynadığı düşünülmektedir. Hidroksil radikalının süperoksid anyon radikali oluşumuna bağlı olarak endotelial membranı ve içindeki lipoprotein partikülleri düzeyinde bir etkiyle lipid peroksidasyonunu tetiklediği gösterilmiştir. Homosistein kanda hızlı bir şekilde otooksidasyona uğrayarak homosistin, mikst disülfidler ve homosistein tiolaktan oluşturduğu bilinmektedir. Metiyonin metabolizması sırasında oluşan homosistein, sistein gibi tiyol grubu içeren bileşiklerin otooksidasyonu serbest radikal oluşumuna neden olmaktadır. Serbest radikaller çeşitli enzimlerin ve bazı biyolojik olarak önemli bileşiklerin inaktivasyonuna ve aynı zamanda lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır (94).

## 2. Nöropsikiyatrik hastalıklarla olan ilişkisi:

Alzheimer Hastalığı'nda homosistein seviyelerindeki artış ile birlikte serum Vitamin B12 ve folat seviyelerinin düşük olması vasküler demans (VD)'larda olduğu gibi Alzheimer hastalığı'nda da gösterilmiştir ve bunun da bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (95). Hiperhomosisteinemi vasküler demanslarda, demansı olmayan serebral vasküler hastalıklarda, hatta kardiovasküler hastalıklarda da gözlenmiştir (96). Bazı çalışmalarda demansı olmayan yaşlı kişilerde de artmış homosistein seviyelerinin kognitif performansı etkilediği belirtilmektedir. Yaşlı populasyonda prospektif incelemeler demans olmadan homosistein seviyesi yüksek olanlarda, homosistein yüksek olmayan aynı yaştaki kişilere göre kognitif fonksiyonlar yönünden karşılaştırıldığında homosistein seviyesinde artma ile kognitif fonksiyonlardaki düşüklüğün paralel olduğu belirtilmiştir (97).

Vasküler endotelial dokuya direkt hasar vererek vasküler patolojinin başlamasına neden olduğu gibi nöronal hücre ölümü yaparak bir yerde dejeneratif bir sürecin de başlamasına neden olmaktadır. Direkt nörotoksik etki ile ve N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörleri yoluyla glutamat nörotoksitesisi yaparak bu etkiye neden olduğu belirtilmektedir (98). Homosistein asit gibi homosistein metabolitleri glutamaterjik NMDA reseptörlerine oksitotoksik etki yapar, bu etki glutamatın yaptığı hasardan daha fazladır. NMDA reseptörlerine etki ile intrasellüler Ca artması proapoptotik proteinlerin artması ve apoptoz ile hücre ölümü olur. Eksitotoksik etki daha çok kortikal ve hipokampal nöronlara apoptozis yoluyla nöronal hasar şeklindedir. Burada metiyonin yetmezliği sistein yetmezliğinden daha fazla rol oynuyor olabilir. Homosisteinin metiyonine dönüşüm için B12, sisteine dönüşüm için

folat ve piridoksini kullanmaktadır. Hiperhomosisteinemi daha çok metiyonin metabolizmasında oksidatif stres etkisiyle hasar yapmaktadır (99).

## II.4. NİTRÖZ OKSİT

### Tarihçe

Kloroform, eter ve nitröz oksit ilk genel inhalasyon anestetikleri olup ilk ikisi tarihte yerlerini almışken nitröz oksit halen tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir.

1772'de Joseph Priestly tarafından tanıtılan nitröz oksit ( $N_2O$ )'in, 1800'de Davy tarafından inhalasyonla analjezi sağlayabileceğini bildirilmiştir. 1844 yılında Horace Wells nitröz oksiti ilk kez anestezide denemiş ancak cerrahi anestezi oluşturmadaki etki gücünün yeterli olmaması sebebiyle kullanımdan vazgeçilmiştir. Colton 1863'te  $N_2O$ 'in tekrar kullanımını teşvik edici çalışmalarda bulunmuştur. O zamandan beri cerrahi ve dental anestezide yaygın olarak tercih edilmektedir (100).

### Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Anestezide kullanılan tek inorganik bileşik olan nitröz oksit amonyum nitratın kontrollü bir şekilde ısıtılmasıyla yani termal dekompozisyon ile elde edilir.  $N_2O$  renksiz ve kokusuz bir gaz olup solunum yollarında irritasyona yol açmaz. Kaynama noktası  $-88.5^{\circ}C$ , buhar basıncı oda ısısında 50 atmosferdir. Kendisi yanıcı olmamakla beraber  $450^{\circ}C$ 'nin üzerinde azot ve  $O_2$ 'ye ayrılarak yanmayı kolaylaştırır. Basınç altında sıvı olarak korunur, çünkü kritik ısısı oda ısısının altındadır. Kanda erirliği ve kan-gaz dağılım katsayısı düşük olup 0.47'dir. Bu özelliği, etkisinin hızlı başlayıp hızlı sonlanmasını ve anestezinin daha kolay kontrol edilebilmesini sağlar (101). İyi bir analjezik olan nitröz oksitin MAK değeri 104 olup anestezi etkinliği düşüktür; fakat ikinci gaz etkisiyle birlikte verildiği volatil anestezinin alveoler yoğunluğunu artırır ve indüksiyonu hızlandırır. Azot protoksitin analjezik etkisi güçlüdür. Bu etki kısmen de olsa opioid reseptörleri ve endorfin sistemi ile ilişkilidir (102).



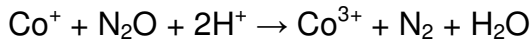
### **Organ Sistemleri Üzerine Etkileri:**

N<sub>2</sub>O'in kalp üzerine etkisi doza bağımlı direkt miyokard depresyonudur ama bu etkisi sağlıklı bireylerde artan sempatik sinir sistemi aktivitesi ile dengelenir. Alta yatan koroner arter hastalığı olanlarda veya ciddi hipovolemik olgularda bu mekanizma yeterli olmayabilir. N<sub>2</sub>O'in endojen katekolaminleri arttırması nedeniyle epinefrin kaynaklı disritmilerle sık karşılaşılır. Periferik damar direncini değiştirmmez ama pulmoner vazokonstriksiyona bağlı olarak pulmoner damar direncini ve saę atrium basıncını hafifçe arttırır sonuçta pulmoner hipertansiyon varsa kullanımı uygun değildir. Takipneye yol açar, tidal volümü dūřür. Serebral kan akımı ve volümünü arttırarak kafa içi basıncında hafif yūkselme yapar, serebral oksijen tūketimini de arttırır. Kullanılan diğer inhalasyon anesteziğlerin tersine, önemli kas gevşemesi oluşturmaz. Hepatik ve renal kan akımını azaltır. Kemoreseptör triger zonun ya da medulladaki kusma merkezinin uyarılmasına bağlı olarak, postoperatif bulantı ve kusmaya neden olduğu dūřünölmektedir. Çok yūksel konsantrasyonlarda iskelet kası rijiditesi yapabilir, ama malign hipertermiyi tetikleyici değildir (103).

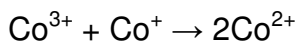
### **Biyotransformasyon ve Toksikite:**

Derlenme sırasında, N<sub>2</sub>O'in neredeyse tümü ekspirasyonla elimine edilir; çok kūük bir kısmı ise ciltten atılır. N<sub>2</sub>O, B12 vitaminini ko-faktör olarak kullanan enzimleri ve B12 vitamini çekirdeęindeki kobalt atomunu geri dōnūřümsüz bir biçimde okside ederek inaktive eder.

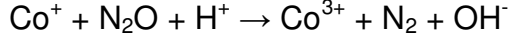
Nitröz oksitin biyolojik etkileşimlerinden kaynaklanan asit, anesteziğ ve analjeziğ etkilerini sağlarken, nitröz oksit ayrıca metiyonin sentaz fonksiyonu da etkiler. Nitröz oksit, kobalamindeki (Vitamin B12) kobalt I (Co<sup>+</sup>) formunu Co<sup>3+</sup> 'e çevirir.



Hızlıca daha ileri bir reaksiyon başlar:



Ancak, nitröz oksitin kobalamin oksidasyonuna neden olan ve kobalamini irreverzibl olarak oksidize eden hidroksil radikalleri ile bağlantılı alternatif bir reaksiyona da sebep olduğu bilinmektedir (104).



Yukarıdaki mekanizmalarda herhangi birisi ile sonuçta oluşan oksidize kobalt katyonu, metiyonin sentaz için koenzim olarak görev yapan kobalamin oluşumunu engeller. Metiyonin sentaz, DNA, RNA, myelin ve katekolaminlerin sentezi için gerekli metil gruplarının oluşumunda hayati rol oynayan sitozolik bir enzimdir. Metil grubu sonrasında s-adenozilmetiyonin homosisteine çevrilir ki bu sayede metiyonin yolağına tekrar katılabilir veya sistatona metabolize edilebilir. Kobalamine ek olarak metiyonin sentaz, koenzim olarak görev yapmak için 5-metiltetrahidrofolata ihtiyaç duyar. Folat tarafından bir karbon transferi, pirimidinlerin ve pürinlerin sentezinde ve serin ve glisin metabolizmalarında önemli rol oynar. Serin ve glisin arasındaki etkileşim, metiyonin oluşturmak için homosisteine metil gruplarının eklenmesine yol açar. Metil grupları ilk olarak tetrahidrofolata bağlanır ve daha sonra 5-metilentetrahidrofolata indirgenecek olan 5,10-metilentetrahidrofolat oluşur. Bu önemlidir çünkü 5-metilentetrahidrofolat oluşumu için tek yoldur. Metil grubu daha sonra kobalamine aktarılır ve metilkobalamain oluşur ki bu, metiyonin sentaz için son metil grubu vericisidir.

Bu yol, sellüler fonksiyon için kritiktir ve metiyonin sentaz aktivitesinde azalma, hem genetik hem protein bozuklukları ile sonlanabilir. Pernisyöz anemi veya ileal hastalığı olanlar, alkolikler, ileri yaşta kişiler ve malnütrisyonlu hastalar gibi kobalamin eksikliği olan kişileri kapsayan hasta grupları, metiyonin sentaz aktivitesinde azalmaya özellikle yatkındır (105).

Preklinik çalışmalarda Sharer ve arkadaşları (106) 860 ppm veya daha düşük konsantrasyonlarda nitröz oksite 24 saat maruziyetin, Sprague-Dawley ratlarda metiyonin sentaz fonksiyonunu anlamlı derecede değiştirmedini göstermişlerdir. Ancak, ratlarda anestezik konsantrasyonlarda metiyonin sentaz aktivitesini hızlıca inhibe olmuştur; %50 nitröz oksit maruziyeti metiyonin sentaz aktivitesini 30 dakika içinde azaltmıştır ve aktivite, 6 saat sonrasına kadar izlenememiştir. Nitröz oksit plasentayı hızlıca geçtiği için, fetüste bu inhibisyonun olduğu izlenmiştir. (60 dakika %50 nitröz oksit, metiyonin sentaz aktivitesini maternal karaciğerde %11; fetal

karaciğerde %18 inhibe etmiştir) (107). Bu bulgular türler arası farklılık nedeniyle klinik uygulamalardan farklıdır, ratlar insanlara göre nitroz-oksit ilişkili metiyonin sentaz inhibisyonuna daha duyarlıdır. Ancak, nitroz oksit anestezisi (%70) alan hastalarda 46 dakikalık metiyonin sentaz aktivitesi yarılanma süresi ile birlikte, karaciğer biopsilerinde ölçülen metiyonin sentaz aktivitesinde azalma saptanmıştır (108). 200 dakikalık nitroz oksit anestezisi sonrasında metiyonin sentaz aktivitesi sifıra yaklaşmıştır. Koblin ve arkadaşları (109), nitroz oksitin (%70) yaklaşık 1.5 saat sonrasında karaciğer biopsilerinde metiyonin sentaz aktivitesini beklenen aktiviteye göre %50 azalttığını göstermişlerdir. Tipik olarak enzim fonksiyonları nitroz oksit maruziyetinden sonraki 3-4 gün içinde düzelmektedir. Bu etki ile uyumlu olarak, nitroz oksit maruziyetinin süresi, artmış homosistein düzeyleri ile bağlantılıdır ki bu durum, preoperatif kompleks vitamin B uygulaması ile önlenabilir (14,110).

Folat siklusundaki önemli bir enzim olan 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) da, 5-metiltetrahidrofolat oluşumuna neden olan homosisteinin metionine dönüşümünde değerli rol oynamaktadır. Son dönemdeki veriler, MTHFR'deki homozigot mutasyon bulunanların nitroz oksit anestezisi sonrasında heterozigot olanlara göre daha yüksek plazma homosistein düzey artışına sahip olduklarını göstermiştir (111).

Anestezik konsantrasyonlarda uzun süre nitroz oksite maruz kalma, kemik iliği depresyonu (megaloblastik anemi) ve nörolojik patoloji (periferik nöropati ve pernisiyöz anemi) ile sonuçlanır. Gebelerde teratojenik etkisi nedeniyle kullanılmasından kaçınılması önerilir. Bunun yanısıra, kemotaksisi ve polimorfonükleer lökositlerin hareketlerini etkileyerek enfeksiyonlara karşı immünolojik yanıtları da değiştirebilir. Uzun süre N<sub>2</sub>O verilen hastalarda ameliyat sonrası konvülsiyon şeklinde motor aktivite, hastada rahatsızlık yaratan üşüme ve sıkıntı hissi ile belirgin Azot protoksit çekilme sendromu ortaya çıkabilmektedir Bu tablonun mekanizması, uygulama sırasında N<sub>2</sub>O' e bir fiziksel bağımlılık oluşması ve girişim sonunda bu gazın kesilince bir çekilme sendromu ortaya çıkmasıyla açıklanmaktadır. Hastaya subanestezik dozda N<sub>2</sub>O verilmesinin durumu düzeltmesi bu görüşü desteklemektedir.

### **Kontrendikasyonları:**

Kanda solübilitesi nitrojenden 35 kez fazla olduğu için nitrojenin kan akımı tarafından absorbe edilmesinden daha hızlı olarak hava içeren vücut doku ve

boşluklarına difüze olur. Kapalı boşluklar ise genişleyemeyeceği için içlerindeki basınç artar. Bu duruma bağlı olarak; hava embolisi, pnömotoraks, akut intestinal obstrüksiyon, intrakraniyal hava, pulmoner hava kistleri, intraoküler hava kabarcıkları, timpanik membran greftleri olan durumlarda kontrendikedir.

### **İlaç Etkileşimleri:**

N<sub>2</sub>O'in MAK değeri yüksek olup, 104'tür. Bu nedenle tam bir genel anestezi olarak kullanılması uygun olmaz; genellikle daha güçlü volatil anestezi ile birlikte kullanılır. % 65 N<sub>2</sub>O, volatil anesteziğin MAK değerini yaklaşık olarak %50 azaltır (102). Nitröz oksit nöromusküler blokajı artırır ancak bu etkisi volatil ajanlardan daha azdır.

### **Difüzyon Hipoksisi (Fink fenomeni):**

Anestezi ajan kesildiği zaman kısa süre içinde alveole oksijen, azot protoksit, karbondioksit ve su buharı dolar. Yüksek erirliğe sahip N<sub>2</sub>O hızla alveol boşluğuna difüze olur. Bu arada çok fazla karbondioksit uzaklaştırılır, alveoler oksijen dilüe olur ve hipoksi meydana gelir. Bu olaya fink fenomeni denir.

Nitröz oksite maruz kalan hem hasta hem de sağlık çalışanlarında çeşitli olumsuz etkileri söz konusudur.

### **Hasta maruziyet etkileri**

#### **İmmün Etkiler**

Nitröz oksit, immün sistem üzerinde mononükleer hücre proliferasyonunda azalma ve nötrofil kemotaksisinde azalma veya artmayı da kapsayan birçok etki ile ilişkilidir. Son dönemde yapılan çok merkezli bir çalışmada nitröz oksit uygulanan (%65 nitröz oksit'e karşılık %65 nitrojen) 418 kolorektal cerrahi hastasında nitröz oksitin yara iyileşmesi ve yara yeri infeksiyonu üzerine etkileri araştırılmış ve infeksiyon oranı, yara iyileşmesi, hastanede kalış süresi veya mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (112).

ENIGMA çalışması, intraoperatif daha yüksek oksijen konsantrasyonunun (%80 oksijen,%20 nitrojen) nitröz oksit (%70), oksijen (%30) karışımına göre postoperatif yararlarını araştırmıştır (16). Yara yeri infeksiyonu, ateş, pnömoni ve

atelektaziye de kapsayan postoperatif komplikasyon insidansı açısından her iki grup arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılıklar kaydedilmiştir.

### **Hematolojik Toksikite**

Metiyonin sentaz inhibisyonu, megaloblastik anemi gibi anlamlı hematolojik komplikasyonlara yol açabilir. Aslında kritik hastalarda kısa süreli (2-6 saat) nitroz oksit maruziyeti bile megaloblastik kemik iliği değişikliklerine neden olabilir (113). %20'ye varan oranda kobalamin eksikliği bulunması nedeniyle metiyonin sentaz supresyonu açısından risk altında bulunan bir diğer grup da yaşlılardır. Deleu ve arkadaşları (114), randomize olarak propofol veya nitroz oksit anestezisi verilen yaşlı hastaları takip etmişlerdir. Sonuçlara göre; nitroz oksit grubunda postoperatif serum folat düzeyleri, propofol grubuna göre daha düşüktü. Nitroz oksit grubunda preoperatif ve postoperatif dönemler karşılaştırıldığında hematokrit ve hemoglobin düzeyleri de düşüktü ve ortalama hücre hemoglobin düzeyleri hafifçe ancak anlamlı derecede artmıştı, fakat iki anestezik grup arasında farklılık bildirilmedi. Üç hastada glossit, ılımlı ataksi ve periferik polinöropati gibi nörolojik problemler izlenmiştir ve bu şikayetler, folat tedavisi ile düzelmiştir. Koblin ve arkadaşları (115), kalça protezi uygulanan yaşlı hastalarda 3 saatlik nitroz oksit uygulaması sonrasında metiyonin sentazın iki belirteci (üriner formik asit ve formiminoglutamik asit üriner ekskresyonu) ait herhangi bir değişiklik saptamamışlardır. Waldman ve arkadaşlarının (116) yaptığı bir başka çalışmada, nitroz oksite maruz bırakılan ortopedik ve nöroşirürjik cerrahi hastalarında lökosit sayımında perioperatif küçük bir yükselme haricinde hematolojik anormalliğe rastlanmamıştır. Başka çalışmalar, 6 saati geçen nitroz oksit maruziyetinin preoperatif folinik asit desteği ile önlenemeyen hematolojik değişikliklere yol açtığını saptamışlardır. Ancak metiyonin sentaz için substratlar ve kobalamin açısından açığı olan hastalar, kısa süreli nitroz oksit maruziyeti için bile potansiyel riske sahiptir. Son dönemde yapılan bir olgu sunumunda preoperatif tanısı konmamış kobalamin eksikliği olan bir çocukta nitroz oksit-temelli anestezi uygulanması sonrası, vitamin desteği ile düzelen nörolojik semptomlar ve pansitopeni geliştiği bildirilmiştir (117).

### **Nörolojik Etkiler**

İndirgenmiş metiyonin sentaz fonksiyonu, spinal kordun subakut kombine nörodejenerasyonuna yol açabilir ki bu durumun uzun-süreli nitroz oksit kullanımında

da geliştiği bildirilmiştir (118). Nadir konjenital gen defektleri olan hastalarda nitröz oksit maruziyeti sonrasında daha ciddi nörolojik komplikasyonlar bildirilmiştir (119). Kronik nitröz oksit maruziyeti sonrasında maymunlarda ve domuzlarda myelin dejenerasyonu gözlenmiştir.

Nitröz oksit toksisitesi açısından kobalamin eksikliği bulunan hastaların risk altında olmaları, eksiklikten şüphe duyulması durumunda nitröz oksit kullanılmadan önce gerekli testlerin yapılması gerektiğini göstermiştir. Serum kobalamin seviyeleri, doku kobalamin düzeyini zayıf derecede yansıttığı için normal serum kobalamin düzeyi, yetmezliği ekarte etmez. Metil malonik asit ve homosistein düzeylerinin gösterilmesi kobalamin eksikliği tanısının konulmasında hassas olarak tetkikler olarak kabul edilmiştir ve bu bağlamda yararlı olabilir. Sonuç olarak, potansiyel toksisite riskini azaltmak için malnütrisyonlu hastalarda nitröz oksit anestezisi öncesi hem kobalaminin hem de folatın replase edilmesinin önemli olduğu önerisini yapan araştırmalar mevcuttur (120). Her ne kadar daha önce nitröz oksit nörolojik hasarlarında tedavi amacıyla kullanılmış olsa da, folat monoterapisi bu bağlamda nörolojik hasarı tetikleyebileceği korkusuna bağlı olarak kullanılmamalıdır (114).

NMDA reseptörlerini inhibe eden diğer birçok ilaç gibi nitröz oksit hem nöroproteksiyon hem nörotoksositeye yol açar.

### **Miyokardial Etkiler**

Nitröz oksit, perioperatif dönemde artmış miyokardial risk ile ilişkilidir (121). Badner ve arkadaşları (110) homosisteinin metiyonine dönüşümü, metiyonin sentaz bağımlı olduğu için, nitröz oksit uygulamasının plazma homosistein düzeyleri üzerine olan etkilerini araştırmışlar ve nitröz oksit uygulaması ile anlamlı artış izlemişlerdir. Artmış homosistein düzeyleri, kardiyak morbidite açısından bağımsız risk faktörüdür ve potansiyel olarak endotel disfonksiyonu ve prokoagülasyon yoluyla etkili olur (64). Karotid endarterektomi uygulanacak 90 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada randomize olarak belirlenen gruplara isofluran veya isofluran-nitröz oksit uygulanmıştır. İlk 24-48 saatte süresince uzamış iskemik olaylarla birlikte izlenen iskemi insidansının nitröz oksit grubunda arttığı saptanmıştır (121).

Unutulmaması gereken nokta, nitröz oksit ve artmış homosistein düzeylerinden kaynaklandığı düşünölen herhangi bir risk henüz kanıtlanmamıştır (120).

Öte yandan nitroz oksit diğer volatil anesteziyelere göre daha az kardiyodepresan etkilere sahiptir ve bu nedenle intraoperatif hemodinamik parametreleri iyileştirebilir (122).

### **Sağlık çalışanı maruziyet etkileri**

Nitroz oksit anestezisi ağırlı tedavisi, obstetrik, acil tıp ve diş hekimliğini de kapsayan birçok tıbbi uygulamada kullanılmaktadır. Mesleki güvenlik ve sağlık enstitüsü tarafından önerilen mesleki maruziyet düzeyi (OEL) sadece 25 ppm'dir.

Nitroz oksitin sınır konsantrasyonu rutin olarak 1000-2000 ppm'dir. Anesteziyel atık gaz uzaklaştırması, ameliyathanede bu değerleri anlamlı derecede azaltmıştır (123).

### **Reprodüktif Etkiler**

Nitroz oksite bağlı metiyonin sentaz inhibisyonu, doz ve süre bağımlıdır. Bu nedenle çevresel nitroz oksit maruziyetinin mesleki riski tetikleyebileceği akla yatkındır. Üreme üzerinde potansiyel etkileri araştıran hayvan çalışmalarının çoğu uzamış uygulamalarda oldukça yüksek dozları kullanmıştır ki bu da klinik uygulamalarda bu sonuçların değerliliğini sınırlamaktadır. Mesleki maruziyet ile uyumlu nitroz oksit dozlarına ait çalışmalar, gebelik sırasında uygulandığında 1000 ppm ile artmış fetal kayıp ve bozulmuş fetal gelişim olduğunu ancak 500 ppm veya daha düşük dozlarda bu etkilerin izlenmediğini göstermiştir (124). Bu toksik etkiler, folinik asit veya metiyonin uygulanması ile azalmaktadır ki bu da, metiyonin sentaz yoluyla olan bağlantıyı göstermektedir. İlginç olarak, gestasyon süresince 10000 ppm'e (%1) kadar nitroz oksit maruziyeti genç ratların davranışsal gelişimini etkilememiş, daha yüksek dozların etkisi olmuştur ancak bu sonuçların klinik değerliliği belirsizdir.

Her ne kadar bazı hayvan çalışmalarında 5000 ppm'de izlenmiş olsa da 1000 ppm veya daha düşük dozlarda nitroz oksit-ilişkili fertilitate problemi izlenmemiştir. Yani, nitroz oksitin fetotoksisite ve fertilitate bozukluklarına yol açtığına dair prelinik veriler mevcuttur ancak, bu toksisitenin OEL altındaki konsantrasyonlarda geliştiğini gösterir kanıt yoktur. Hayvan verileri bu toksisite için eşik değeri olarak 500 ppm'i gösterir. Dahası, ratlar insanlara göre nitroz oksitin metiyonin sentaz üzerindeki inhibitör etkisine daha duyarlı gibi gözüktüğü için, prelinik veriler, insan maruziyeti için mevcut OEL değerlerinin yeterli olduğunu öne sürmektedir (108).

Mesleki maruziyet çalışmalarının çoğu, modern tahliye ve ameliyathane havalandırma sistemleri üzerinde durmaktadır. Bu çalışmalar çoğunlukla spesifik olarak nitröz oksite değil tüm anestezi gazlarına maruziyeti araştırmaktadır ve sıklıkla anestezi gaz maruziyet değerleri ölçülmemiştir. Bu nedenle, günümüz pratiğine bu çalışmaların yansımalarının değeri şüphelidir.

OEL düzeyi altında nitröz oksite mesleki maruziyetin üreme üzerine toksisitesi ile ilgili şüpheler, yeterli veri ile desteklenememiştir. Sadece nitröz oksit seviyelerinin ölçülebildiği ve uygun kontrol grupları üzerinde yapılan yeterli güçteki prospektif çalışmalardan sağlanan veriler, bu sorunu çözebilecektir.

### **Genotoksisite**

Nitröz oksit ilişkili metiyonin sentaz inhibisyonu, transmetilasyon reaksiyonları, folat metabolizması ve bu nedenle pürin ve pirimidin üretimi ile etkileşebilir. Bu nedenle, nitröz oksitin genotoksik etkileri biyolojik olarak olasıdır ve volatil anesteziğin veya nitröz oksitin (72 saat için %50) genotoksisite göstergesi olan kardeş kromatid değişimini indükleyebileceğini öne süren birkaç invitro çalışma vardır (125). Nitröz oksite tek başına maruziyet sonrası genotoksisiteye dair çok az klinik kanıt mevcuttur. Son dönemdeki çalışmalar, daha çok gaz karışımları üzerine yoğunlaşmıştır ve mesleki maruziyet ile genotoksisite arasındaki ilişki lenfositlerde gösterilmiştir. 50 hekimi kapsayan bir (25 anesteziyolog ve 25 maruziyete uğramayan) çalışmada, sevofluran ( $8.9 \pm 5.6$  ppm) ve nitröz oksite ( $119 \pm 39$  ppm) mesleki maruziyetin, kardeş kromatid değişimi seviyelerinde artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (126). Ameliyathaneden 2 ay uzaklaşmanın kardeş kromatid değişimi seviyelerinde normale dönüş ile sonlandırıldığının gösterilmesi, etkinin geri dönüşürülebilirliğini göstermiştir.



### III. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi ilaç etik kurulundan onay ve hastaların imzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındıktan sonra, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi ameliyathanesinde yapılmıştır.

Çalışmaya 30-70 yaş aralığında gönüllü 250 hasta dahil edildi. Son bir ay içinde anestezi almış olanlar, özgeçmişinde ve ailesinde hiperhomosisteinemi olan hastalar, bilinen karaciğer hastalığı olanlar, hava embolisi olanlar, akut intestinal tıkanıklığı, intrakranial hava, pulmoner hava kistleri, intraoküler hava kistleri, timpanik membran greftleme ve gebeler araştırma dışı bırakıldı. İki saatin üzerinde sürecek major cerrahi operasyona alınacak çeşitli kliniklerden (genel cerrahi, üroloji, kadın hastalıkları ve doğum, nöroşirurji, ortopedi, plastik cerrahi) olgular çalışmaya dahil edildi. Hastalar ameliyathaneye gelişlerinde bir olgu N<sub>2</sub>O alan gruba sonraki ise N<sub>2</sub>O almayan gruba alınarak randomize seçildi.

Her iki gruptaki hastaların sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, ağırlık, sigara, alkol tüketimi), beslenme durumu (vejeteryen beslenme, kırmızı et ağırlıklı beslenme ve tahıl tüketimi), preoperatif vitamin desteği alımı, yandaş hastalık varlığı (koroner arter hastalığı, hipertansiyon, geçirilmiş tromboemboli öyküsü, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabetes mellitus, megaloblastik anemi, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık ve geçirilmiş miyokard iskemisi) bir anket formuna kaydedildi.

Operasyona girmeden hemen önce 12 saatlik açlık süresi sonrası hastalardan kan örnekleri alındı. Örneklerin transportu 2-4 °C'de yapıldı. Celal Bayar Üniversitesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra serum ve plazmaları ayrılıp hemen çalışıldı. Serum B12 ve folat düzeyleri immünoenzimatik sandwich ölçüm yöntemi ile Unicel DXI 800 (Becker Coulter) otoanalizöründe tayin edildi. Plazma homosistein düzeyleri kemilüminesans yöntemle, otomatik immunassay analizör (Immulate-2000, Diagnostic Products Corporation LA, USA) kullanılarak tespit edildi.

Hastalara 18-20 g intravenöz kateter ile el sırtındaki periferik venlerden damar yolu açıldı. elektrokardiyografi (EKG), noninvaziv kan basıncı ve periferik oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>) monitörizasyonları yapıldı.

Grup N'e (nitroz oksit kullanılan grup: Grup N) (n=125) indüksiyon propofol 2 mg/kg, rokuronyum 0.6 mg/kg ve fentanil 0.1 mg/kg ve idamede %33 oksijen + %67 nitroz oksit karışımı ve inhalasyon ajanı olarak sevofluran uygulandı.

Grup K'ye (nitroz oksit kullanılmayan grup: Grup K) (n=125) indüksiyon propofol 2 mg/kg, rokuronyum 0.6 mg/kg ve fentanil 0.1 mg/kg ve idamede %33 oksijen + %67 hava karışımı ve inhalasyon ajanı olarak sevofluran uygulandı.

Cilt kapatmaya geçildiğinde sevofluran konsantrasyonu %50 azaltıldı. Son iki cerrahi sütünürde tüm anestezi kesildi. Taze gaz akımı 5 L/dakikaya artırılarak spontan solunumu gelene kadar %100 O<sub>2</sub> ile kontrollü solunumu sağlandı. Spontan solunumu yeterli düzeye ulaşması üzerine (tidal volüm  $\geq$ 4 mL/dk ) trakeal ekstübasyon uygulandı. Ekstübe edilen olgular derlenmenin değerlendirilmesi için 30 dakika süre için derlenme odasına alındılar. Maske ile 5 L/dk oksijen uygulandı. Derlenmesi tamamlanan hastalar takip edildikleri kliniklere gönderildi.

Hastalar postoperatif 24 saatteki erken komplikasyonları (bulantı-kusma, solunum sıkıntısı, taşikardi, taşipne, miyokard iskemisi ve enfarktüsü) yönünden yattıkları kliniklerde takip edildi. Postoperatif 24. saatte hastalardan kan alınarak homosistein düzeyi tespit edildi.

Çalışma bitiminde anestezi uygulama süresi beklenenden çok uzun veya çok kısa sürmüş olan 23 hasta çalışma dışı bırakılarak istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. Kalan toplam 227 hastanın verileri istatistiksel olarak değerlendirildi.

Verilerin analizinde Student t-testi, ki-kare testi, tek yönlü varyans analizi ve Pearson korelasyon analizleri, Kruskal-Wallis testi kullanıldı. P< 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

#### IV. BULGULAR

Nitröz oksit alan grupta yaş ortalaması 49,13 olan 44 erkek, 69'u kadın toplam 113 hasta mevcuttu. Nitröz oksit almayan gruptaki 114 hastanın ise yaş ortalaması 49,26 olup hastaların 37'si erkek, 77'si kadındı. Cinsiyet, sigara, alkol kullanımı ve yandaş hastalık yönünden gruplar benzerdi (Tablo 4). Hastaların yaş, boy, BMI, ASA skoru dağılımları tablo 5'te verilmiştir ve yine iki grubun benzer olduğu görülmektedir.

**Tablo 4 - Cinsiyet, alkol-sigara kullanımı ve yandaş hastalık varlığı durumuna göre iki grubun karşılaştırılması**

	Nitröz oksit alan		Nitröz oksit almayan		P
	Sayı	%	Sayı	%	
Erkek	44	54.3	37	45.7	0.308
Kadın	69	47.3	77	52.7	
Alkol alan	11	52.4	10	47.6	0.802
Alkol almayan	102	49.5	104	50.5	
Sigara kullanan	34	54.8	28	45.2	0.305
Sigara kullanmayan	58	45.3	70	54.7	
Sigarayı bırakmış	21	56.8	16	43.2	
Yandaş hastalığı olan	36	48.0	39	52.0	0.706
Yandaş hastalığı olmayan	77	50.7	75	49.3	

**Tablo 5 - Nitröz oksit alan ve almayan gruplarında hasta özelliklerinin karşılaştırılması**

	Nitröz oksit alan ortalama±SD	Nitröz oksit almayan ortalama±SD	P
Yaş	49.13±11.14	49.26±11.6	0.931
BMI	27.36±4.68	27.78±5.37	0.526
Ağırlık	74.61±12.54	74.74±13.11	0.941
ASA	1.10±0.3	1.17±0.38	0.135

Ortalama cerrahi süresi nitröz oksit alan grupta 158.5 dakika, almayan grupta ise 149.4 dakika olarak bulundu. Benzer şekilde ortalama anestezi süreleri incelendiğinde nitröz oksit grubunda 170.7, kontrol grubunda 160.5 dakika olarak tesbit edildi. İki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6- Her iki gruptaki operasyon ve anestezi süre ortalamaları**

	Nitröz oksit alan ortalama±SD	Nitröz oksit almayan ortalama±SD	P
Operasyon süresi	158.5±38.70	149.4±38.04	0.075
Anestezi süresi	170.7±40.55	160.5±38.98	0.053

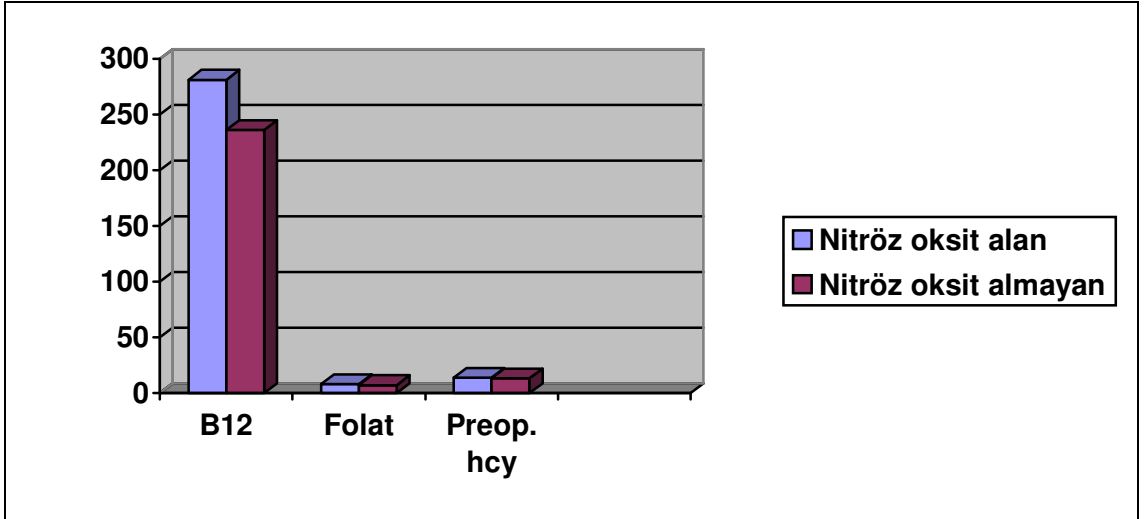
Çalışmada vitamin B12 için 126,5-505 pg/dl, folat için 3-15 ng/ml ve homosistein içinse 5-12  $\mu$ mol/L arasındaki değerler normal olarak kabul edildi.

Hastaların preoperatif B12, folik asit ve homosistein ortalama düzeyleri ve postoperatif homosistein ortalama düzeyleri tablo 7’de ve grafik olarak Grafik 1’de verilmiştir.

**Tablo 7- Nitröz oksit alan ve almayan gruplarda B12, folat, homosistein ortalama değerlerinin karşılaştırılması**

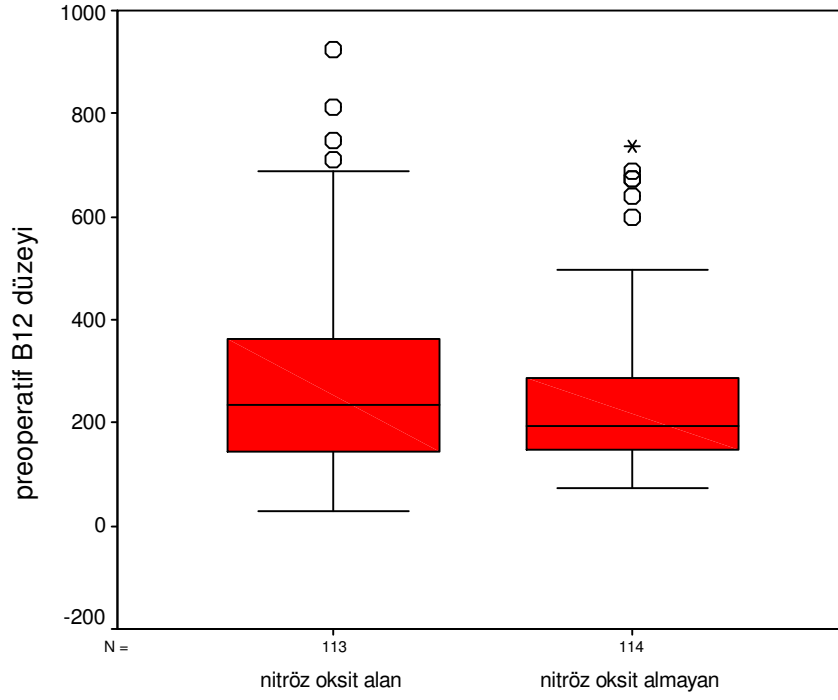
	Nitröz oksit alanlar	Nitröz oksit almayanlar	P
Ortalama preoperatif B12	281 .09	236.08	0.041
Ortalama preoperatif folat	8.14	7.07	0.145
Ortalama preop. homosistein	13.64	13.03	0.517
Ortalama postop homosistein	15.26	8.61	0.000

**Grafik 1- Her iki grupta preoperatif kan değerleri**

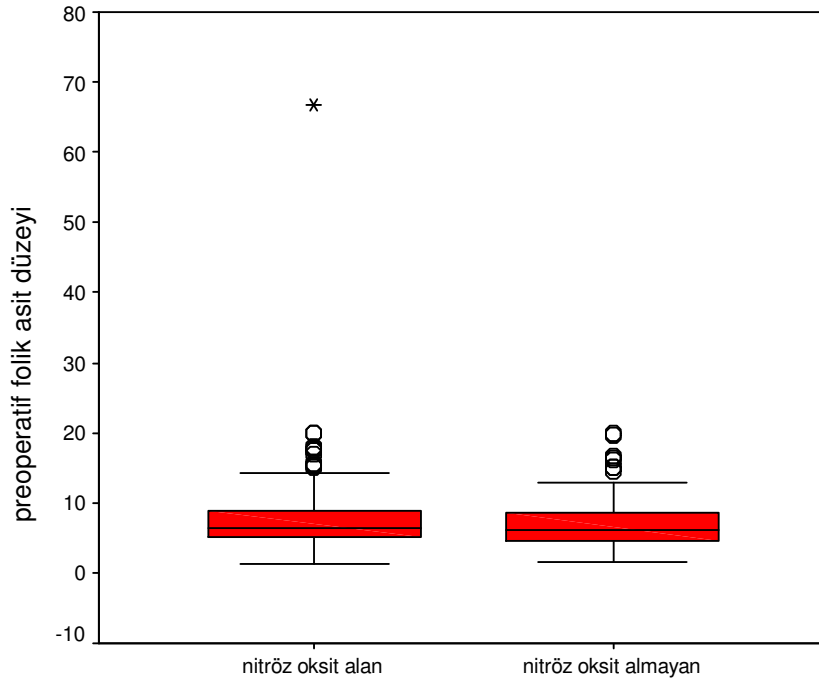


Operasyon öncesi vitamin B12, folat ve homosistein düzeylerinin karşılaştırılmasında nitröz oksit alan grupta ortalama B12 vitamin değeri almayan gruba göre daha yüksekti ve bu yükseklik istatistik olarak anlamlı bulundu (p:0.041). Bu karşılaştırmalar grafik 2, 3 ve 4'te gösterilmiştir.

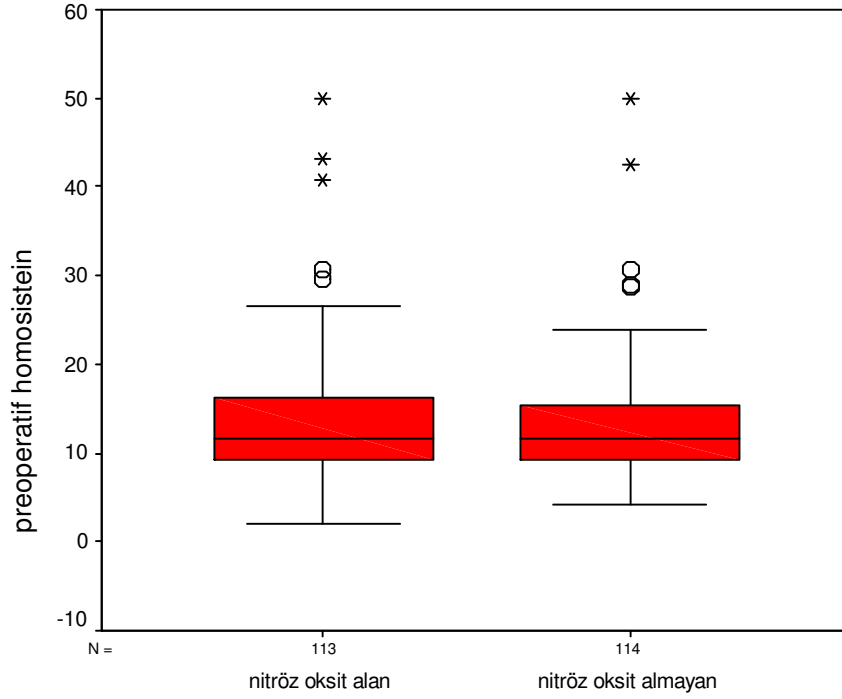
**Grafik-2 Nitroz oksit alan ve almayan gruplarda B12 düzeylerinin karşılaştırılması**



**Grafik-3 Nitroz oksit alan ve almayan gruplarda folat düzeylerinin karşılaştırılması**

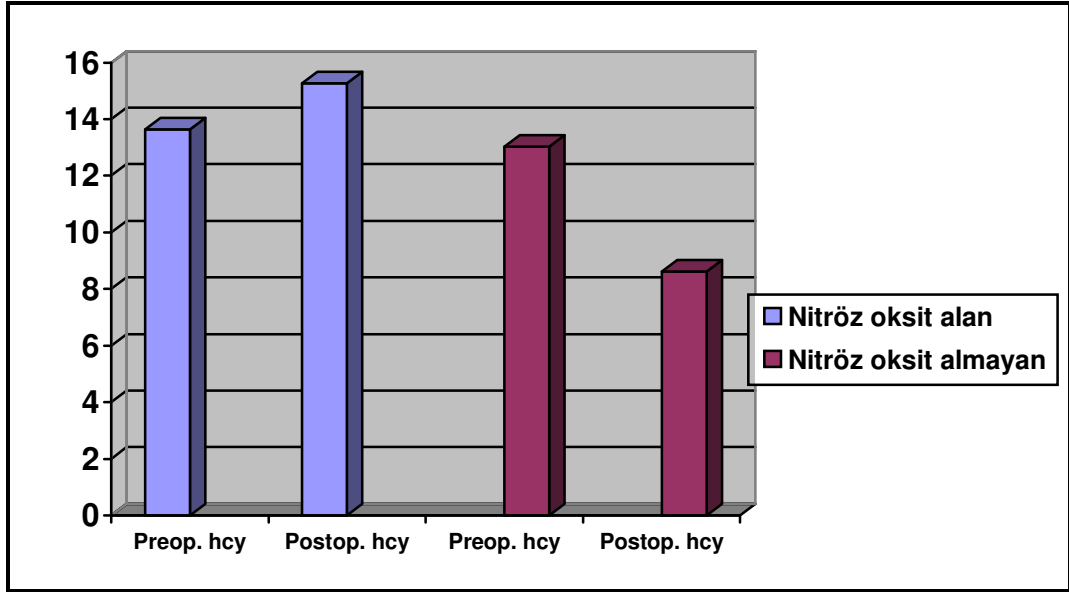


**Grafik-4 Nitroz oksit alan ve almayan gruplarda preoperatif homosistein düzeylerinin karşılaştırılması**

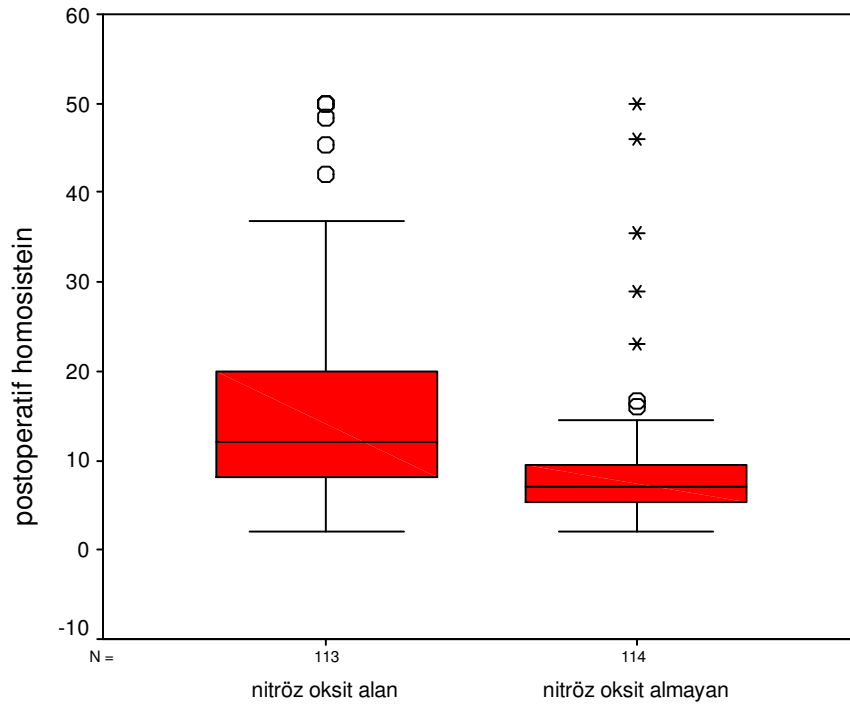


Nitroz oksit anestezisinin homosistein konsantrasyonuna olan etkisini gösteren postoperatif homosistein ortalama konsantrasyonu incelendiğinde nitroz oksit alan grupta 15.26  $\mu\text{mol/L}$ , almayan grupta ise 8.61  $\mu\text{mol/L}$  olarak bulundu. Nitroz oksit alan grupta ortalama homosistein değerinde artış olurken nitroz oksit almayan grupta tersine operasyon sonrası ortalama homosistein konsantrasyonunda azalma izlendi. İstatistik olarak iki grup arasında ileri derecede anlamlı fark mevcuttur ( $p < 0.000$ ) (Grafik 5 ve grafik 6).

**Grafik 5- Her iki grupta preoperatif ve postoperatif homosistein değerleri**



**Grafik-6 Nitröz oksit alan ve almayan gruplarda postoperatif homosistein düzeylerinin karşılaştırılması**





Erkeklerde kadınlara göre preoperatif folat düzeyleri 6.6 ng/ml'e karşı 8.1 ng/ml ile daha düşük bulundu ancak istatistik olarak fark anlamlı değildi (p:0.055). Homosistein değerleri ise daha yüksek saptandı. Erkeklerde ortalama homosistein konsantrasyonu 15 µmol/L, kadınlarda ise 12 µmol/L olarak tesbit edildi (p:0.001) (Tablo 8).

**Tablo 8- Cinsiyete göre B12, folat ve homosistein değerlerinin karşılaştırılması**

	Erkek		Kadın		p
	Ortalama	St.sapma	Ortalama	St.sapma	
Preoperatif B12	247.7	162.1	264.4	167.9	0.469
Preoperatif folat	6.6	4.1	8.1	6.1	0.055
Preoperatif hcy	15.3	8.7	12,2	5.5	0.001
Postoperatif hcy	14.8	11.7	10.2	7.6	0.000

Sigara ve alkol kullanan ve kullanmayan hastalar homosistein değerleri yönünden karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (P>0.05) (Tablo 9 -10).

**Tablo 9- Sigara kullanımının homosistein ile ilişkisi**

	Sigara		P
	Kullanan ortalama±SD	Kullanmayan ortalama±SD	
Preop. Hcy	13.9±8.0	13.1±6.6	0.408
Postop. Hcy	13.3±10.1	11.3±9.2	0.157

**Tablo 10- Alkol kullanımının homosistein ile ilişkisi**

	Alkol		P
	Kullanan ortalama±SD	Kullanmayan ortalama±SD	
Preop. Hcy	13.9±6.9	13.2±7.0	0.684
Postop. Hcy	13.9±10.6	11.7±9.4	0.310

Nitröz oksit alan ve almayan hasta grupları eşlik eden kronik hastalıkların homosistein üzerine etkileri yönünden karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki tesbit edilmedi (Tablo11).

**Tablo 11- Yandaş hastalık varlığı ile homosistein ilişkisi**

	Yandaş hastalık		P
	Olan ortalama±SD	Olmayan ortalama±SD	
Preop. Hcy	13.3±4.9	13.3±7.8	0.961
Postop. Hcy	10.9±8.4	12.4±10	0.266

Yaş ile homosistein arasındaki ilişki irdelendiğinde yaş ilerledikçe preoperatif homosistein değerlerinin de yükseldiği anlaşılmaktadır (r:0.314, p:0.001) (Tablo 12).

Nitröz oksit alan hasta grubunda anestezi süresi ile homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilmedi (r:0.030 p:0.753 ve r:0.072 p:0.451) (Tablo 12).

Nitröz oksit alan grupta preoperatif B12 değeri yüksek olan olgularda preoperatif ve postoperatif homosistein seviyesi düşük bulundu, istatistik olarak orta düzeyde ilişki (r:-0.401, p:0.000 ve r:-0.433, p:0.000) mevcuttur (Tablo 12).

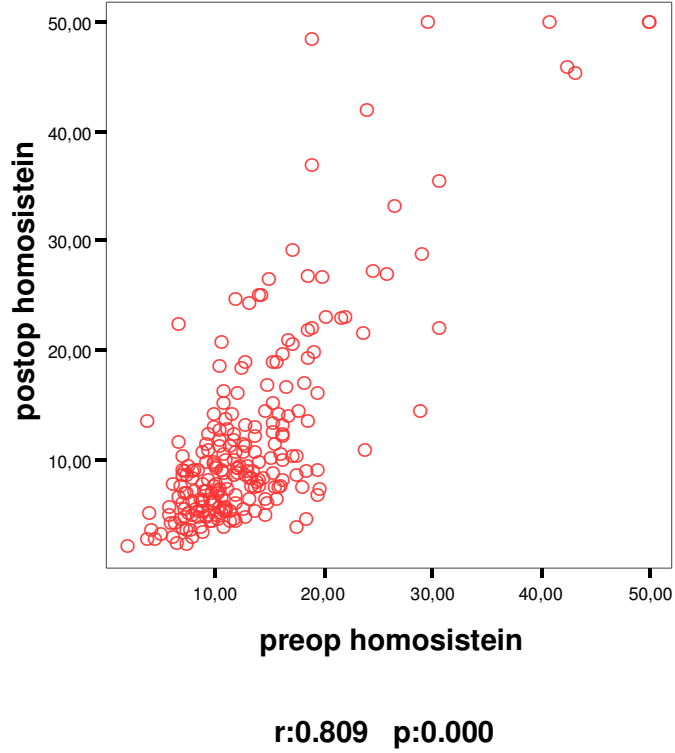
**Tablo-12 Nitroz oksit alan grupta B12, folat, homosistein, anestezi süresi ve yaş arasındaki ilişki**

<b>Değişken</b>	<b>r*</b>	<b>p</b>
Yaş-Operasyon süresi	-0.13	0.16
Yaş-Anestezi süresi	-0.11	0.24
Yaş-Preoperatif B12	0.077	0.42
Yaş-Preopertaif folat	0.034	0.71
Yaş-Preoperatif hcy	<b>0.314</b>	<b>0.001</b>
Yaş-Postoperatif hcy	0.087	0.358
Anestezi s.-Preop B12	0.092	0.334
Anestezi s.-Preop. folat	0.061	0.519
Anestezi s.-Preop. hcy	0.030	0.753
Anestezi s.-Postop. hcy	0.072	0.451
Preop. B12-Preop. folat	0.059	0.538
Preop. B12-Preop. hcy	<b>-0.401</b>	<b>0.000</b>
Preop. B12-Postop. hcy	<b>-0.433</b>	<b>0.000</b>
Preop. Folat-Preop. hcy	-0.104	0.273
Preop. folat-Postop. hcy	-0.145	0.125
Preop. hcy-Postop. hcy	<b>0.809</b>	<b>0.000</b>

r = pearson korelasyon katsayısı

Nitroz oksit alan grupta preoperatif homosistein değeri yüksek olan olguların postoperatif 24. saat homosistein değerleri de yüksekti ve anlamlı derecede ilişki (r:0.809, p:0.000) saptandı. Nitroz oksit almayan grupta da benzer şekilde preoperatif olarak yüksek homosistein değeri olan hastaların postoperatif homosistein değerleri de yüksek bulundu (Tablo 12, Grafik 7).

**Grafik 7- Preoperatif ve postoperatif homosistein seviyelerinin birbiriyle olan ilişkisi**



Nitröz oksit almayan gruptaki hastalarda preoperatif düşük folat seviyelerinin hem operasyon öncesi hem de operasyon sonrası saptanan yüksek homosistein değerleri ile ilişkili olduğu ( $r: -0.328, p:0.000$  ve  $r:-0.249, p:0.008$ ) izlendi. Benzer şekilde preoperatif düşük B12 değerleri preoperatif ve postoperatif yüksek homosistein konsantrasyonları arasında ilişki saptandı ( $r: -0.185, p:0.048$  ve  $r: -0.205, p:0.028$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13- Nitröz oksit almayan grupta B12, folat, homosistein, anestezi süresi ve yaş arasındaki ilişki**

<b>Değişken</b>	<b>r*</b>	<b>p</b>
Yaş-Operasyon süresi	0.09	0.335
Yaş-Anestezi süresi	0.09	0.30
Yaş-Preoperatif B12	<b>0.258</b>	<b>0.006</b>
Yaş-Preopertaif folat	-0.96	0.312
Yaş-Preoperatif hcy	-0.19	0.839
Yaş-Postoperatif hcy	-0.156	0.097
Anestezi s.-Preop. B12	-0.007	0.940
Anestezi s.-Preop. folat	-0.004	0.967
Anestezi s.-Preop. hcy	0.004	0.966
Anestezi s.-Postop. hcy	-0.068	0.470
Preop. B12-Preop. folat	-0.043	0.653
Preop. B12-Preop. hcy	<b>-0.185</b>	<b>0.048</b>
Preop. B12-Postop. hcy	<b>-0.205</b>	<b>0.028</b>
Preop. Folat-Preop. hcy	<b>-0.328</b>	<b>0.000</b>
Preop. folat-Postop. hcy	<b>-0.249</b>	<b>0.008</b>
Preop. hcy-Postop. hcy	<b>0.875</b>	<b>0.000</b>

r = pearson korelasyon katsayısı

Nitröz oksit uygulanan olguların hiçbirinde postoperatif majör bir komplikasyon tesbit edilmedi. Bu çalışma grubunda en sık karşılaşılan yan etki postoperatif bulantı-kusma olmasına karşın istatistik olarak anlamlı bulunmadı.

Beslenme düzeni ve çeşitli besin türleri tüketiminin B12, folat ve homosistein değerlerinin üzerine etkisi incelendiğinde haftada birden fazla süt tüketen hastalarda daha seyrek alanlara göre preoperatif B12 düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü

(p:0.011). Aynı hastalarda postoperatif homosistein değerleri ise daha düşük saptandı (p:0.033). Haftada birden fazla peynir tüketen hastaların preoperatif B12 değerleri daha az alanlarla kıyaslandığında anlamlı şekilde daha düşük bulundu (p: 0.014). Kırmızı et tüketiminin incelemesinde herhangi bir ilişki tesbit edilmezken, beyaz et alımının haftada bir ve daha sık olduğu kişilerin daha az tüketenlere oranla postoperatif homosistein değerlerinin daha düşük olduğu saptandı (p:0.035) (Tablo14).

**Tablo 14. Farklı besin grupları tüketimi ile kan B12 vitamini, folat ve homosistein değerleri arasındaki ilişki**

	Süt tüketimi			Peynir tüketimi			Beyaz et tüketimi		
	Hft'da 1'den çok	15 günden az	p	Hft'da 1'den çok	15 günden az	p	Hft'da 1'den çok	15 günden az	p
Preop. B12	292.54±171	235.7±7.2	<b>0.011</b>	254±159	422±300	<b>0.014</b>	255.2±156	266.4±188	0.646
Preop. folat	8.22±7.2	7.2±3.9	0.174	7.57±5.5	8.8±6.1	0.57	7.58±6	7.68±4.1	0.901
Preop.hcy	12.4±4.8	13.9±8.11	0.107	13.4±7	9.8±5.2	0.21	12.9±6.5	14.2±8.1	0.198
Postop. hcy	10.2±7.3	13±10.6	<b>0.033</b>	11.9±9.4	9.6±5.8	0.52	11±8.1	14±12.1	<b>0.035</b>

Sebze ve meyve tüketiminin kan B12, folat ve homosistein değerleri üzerine etkisi Kruskal Wallis testi ile incelendiğinde günde en az bir kez sebze tüketenlerde daha az alanlara göre preoperatif folik asit düzeyinin anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü (p:0.017). Meyve tüketiminde de benzer olarak günde en az bir kez meyve yiyen kişilerde folik asit düzeyi anlamlı şekilde daha seyrek tüketenlere oranla yüksek bulundu (p:0.041). Diğer kan parametreleri üzerinde herhangi bir etki izlenmedi.

## V. TARTIŞMA

Majör cerrahi operasyon geçiren hastalarda nitroz oksit anestezisinin homosistein üzerine etkisi, homosistein konsantrasyonu ile ilişkili diğer faktörler ve homosisteine bağlı olası komplikasyonların araştırıldığı bu çalışmada saptanan temel bulgu nitroz oksit anestezisi uygulanan olgularda uygulanmayan gruba göre anlamlı şekilde homosistein konsantrasyonunda artış olmasıdır.

Nitroz oksitin B12 ve folat metabolizması ile etkileşimi ve metiyonin sentaz aktivitesinde meydana gelen azalma sonucu DNA sentezi için gerekli formların oluşmaması söz konusudur. Yapılan çalışmalarda bu etkinin zaman ilişkili olduğu gösterilmiş olup, sistemik hastalığı bulunan kişilerde bu etkiler daha yüksek oranda izlenmektedir (127). Nitroz oksit kullanılmaya başladıktan sonra metiyonin sentaz aktivitesindeki inaktivasyonun yarılanma ömrü 46 dakika olarak bildirilmiştir (106,128). İki saatlik nitroz oksit anestezisine maruz kalmanın metiyonin sentaz aktivitesinde %50 azalmaya neden olduğu gösteren yayınlar bulunmaktadır (129). Bu enzim üzerindeki etkinin nitroz oksitin hem konsantrasyonuna hem de uygulama süresine bağlı olarak değişiklik gösterdiği ifade edilmektedir. Nitroz oksitin homosistein konsantrasyonu üzerindeki yükselme etkisi hem insan karaciğer biyopsi örneklerinde hem de lenfosit hücre kültürlerindeki çalışmalarda saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada gelişen homosistein yüksekliğinin en az bir hafta devam ettiği belirtilmiştir (17,110).

Uzun süreli homosistein artışları kardiyovasküler sistem hastalıkları için bağımsız risk faktörüdür (130). Akut artışların ise endotel disfonksiyonuna neden olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (131). Myles ve arkadaşları (132) nitroz oksitin endotel fonksiyonları üzerine etkisini inceledikleri yeni bir çalışmada homosistein konsantrasyonunda olan artışa ilave olarak, postoperatif L-arjinin ve L-sitrülin düzeylerinde azalma olduğunu ve bunun da cerrahi sonrası gelişen endotelial oksidatif strese katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir. Bunlara ek olarak akut prokoagulan etkileri de patogeneze katkıda bulunmaktadır. Koroner arter hastalıklı kişilerde yüksek homosistein konsantrasyonları artmış komplikasyon ve kardiyak mortalite ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar vardır (133). Nitroz oksitin köpekler

üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada epikardial koroner arter vazokonstrüksiyonuna neden olduğu ve diğer inhalasyon anestezi ajanlarından farklı olarak miyokard iskemi ve reperfüzyon hasarından korumadığı bildirilmiştir. Nitröz oksit anestezisinin intraoperatif ve postoperatif hipoksik epizodlara neden olabileceği iddia edilmiştir (134).

Myles ve arkadaşları (6) çok merkezli yürüttükleri çalışmada nitröz oksit grubunda hem homosistein değerlerinde anlamlı yükselme saptamış hem de bu yükselmenin postoperatif komplikasyonlarla (MI, inme, demans) ilişkili olduğunu bulmuşlardır. En az bir majör komplikasyon görülme sıklığını %17 olarak bildirmişlerdir. Yine nitröz oksit anestezisi alan hastalarda postoperatif demans, kognitif fonksiyonlarda bozulma görülmüş ve bu klinik tablonun B12 tedavisi ile semptomatik iyileştiği görülmüştür. Bu bildiri yapan araştırmacılar anestezi alacak hastalarda B12 eksikliğini araştırılmasını ve postoperatif dönemde kognitif fonksiyonların takibini önermişlerdir (135). Nitröz oksit anestezisi sonrası gelişen parestezi ve spinal kord dejenerasyonu ile sonuçlanan olgu bildirimleri de yapılmıştır (136). Foschi ve arkadaşları (137) da yaptıkları çalışmada nitröz oksitin total homosistein konsantrasyonunu arttırıcı etkilerini göstererek, bu etkinin operasyon sonrası 24. saatte belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Badner ve arkadaşlarının (110) yürüttüğü bir diğer çalışmada da nitröz oksit anestezisi ile homosistein konsantrasyonlarında ortalama 10 µmol/L artış izlemişlerdir. Randomize çalışmaların bir metaanalizinde plazma homosistein konsantrasyonunun 3 µmol/L azaltılması ile MI riskinde %16, inme riskinde %24 ve venöz tromboembolizm riskinde %25 azalma olabileceği vurgusu yapılmıştır (138).

Bizim çalışmamızda hiperhomosisteinemiye bağlı bir majör komplikasyon saptamadık. Bu sonuç, çalışma grubundaki hastalarda olası postoperatif komplikasyon gelişimi için risk faktörü olabilecek kardiyak, pulmoner, vasküler ek hastalıkların oldukça az olması ile açıklanabilir. Myles ve arkadaşları (16) yaptıkları geniş hasta gruplu bir çalışmada nitröz oksit anestezisi alanlarda benzer şekilde miyokard iskemisi artışının istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlar ve bunun nedenini de koroner arter hastalığı gibi altta yatan hastalığı olanların bu çalışmada az sayıda olmasına bağlamışlardır. Aynı araştırmacılar riskli hasta popülasyonu ile yapacakları yeni bir çalışma planladıklarını bildirmişlerdir. Badner ve arkadaşları (8) ise nitröz oksit grubunda homosistein yükselmesinin anlamlı olduğunu ve miyokard iskemik hasarının da artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Cerrahi sonrası ilk gün belirgin



olan bu iskemik durumun postoperatif MI ile güçlü ilişkili olduğu iddia edilmiştir. Plazma homosistein seviyesinin 17 µmol/L üzerine çıktığında postoperatif miyokard iskemisi riskinin iki kat arttığı tesbit edilmiştir. Bununla birlikte homosistein ve KVS hastalıkları arasındaki ilişkiyi inceleyen toplam 24.000 hasta içeren sekiz çalışmanın değerlendirilmesinde homosistein düşürücü yaklaşımların MI, inme ve ölüm oranlarında anlamlı bir azalmaya yol açmadığı görülmüştür (139). Daha önce yapılan bir araştırmada ise altı hafta boyunca folik asit, B12 ve piridoksin kullanımının homosistein seviyesinde düşme sağladığı ve daha önemlisi karotid aterosklerozu yavaşlattığı bildirilmiştir (27). Ancak bu vitaminlerin desteğinin veya düzenli bakliyat tüketiminin koruyucu etkinliği üzerine farklı görüşler söz konusudur. Düzenli vitamin desteğinin hiperhomosisteinemi riskini azalttığını ancak nitröz oksit uygulaması ile ilişkili komplikasyonlara karşı koruyamadığı gösterilmiştir (6). Anesteziden hemen önce ve 12 saat sonra 30 mg folinik asit verilmesi bir çok hastada indüklenen plazma homosistein konsantrasyon artışını önlerken daha düşük miktarların etkisiz olduğu görülmüştür. Son yapılan bir çalışmada koruyucu folat ve B vitamini kullanmanın hastanede yatış süresi ve postoperatif komplikasyonlar yönünden bir üstünlüğü olmadığı tesbit edilmiştir (16). Yine folat desteği ile düşürülen kan homosistein değerlerinin kardiyak hastalıklar üzerine minimal olumlu etkisi olduğu ancak inme riskini etkilemediği gösterilmiştir (140). Ermens ve arkadaşları (17) operasyon öncesi ve sonrası kan B12, folat, homosistein ve metiyonin değerlerindeki değişimi incelemişler ve nitröz oksit alan grupta maruziyet zamanı ile doğru orantılı olarak homosistein düzeylerinde artış olduğunu görmüşlerdir. Kısa süreli maruziyet nedeniyle ise operasyon sonrası megaloblastik değişiklikler nadir olarak izlenmiştir. Bizim çalışmamızda B12 ve folat tedavisi alan olgular çalışmaya alınmadığından bu vitaminlerin koruyucu etkisi hakkında bir yorum yapılmadı.

Nitröz oksite bağlı homosistein yükselmesi olgular arasında farklılıklar göstermektedir. Maruziyet süresi dışında birçok faktörün bunun üzerinde etkili olabileceği düşünülmelidir. Özellikle preoperatif B12 ve folat değerleri düşük olan olgularda homosistein düzeylerinin belirgin yükselmesi bu vitaminlerin önemine vurgu yapmaktadır (17). Bizim araştırmamızda anestezisi süresi ile homosistein konsantrasyonu arasında korelasyon saptamadık. Bunun nedeni benzer çalışmalara kıyasla ortalama anestezisi süresinin nisbeten kısa olması ile açıklanabilir. Çünkü diğer çalışmalardan bir tanesinde ortalama 4 - 4.5 saatlik, diğerinde ise ortalama 3 saatlik cerrahi süreleri varken, bizim çalışmamızda ortalama anestezisi süresi 170

dakika idi. Anestezi süresinin uzaması ile homosistein konsantrasyonunda görülen artışa farklı yayınlarda da vurgu yapılmıştır (6,14).

Yaptığımız çalışmada preoperatif homosistein değerleri yüksek olan olguların postoperatif homosistein değerlerinin de yüksek olduğunu bulduk. İtalya'da yapılan koroner bypass cerrahisi olan hastalarda yürütülen bir araştırmada preoperatif homosistein değerleri bakılmıştır. Bu olgulardaki yüksek homosistein ile cerrahi sonrası artmış mortalite ve morbiditenin (tromboembolik sonuçlar, mezenter iskemi, ABY) ilişkisi belirtilmiştir. Bu hastaların cerrahisinde intravenöz anestezi kullanılmıştır. Altta hiperhomosisteinemi olan olgularda operasyon sonrası spesifik antitrombotik stratejilerin uygulanması akılcı görünmektedir (141). Bu durumda anesteziden bağımsız olarak preoperatif yüksek homosistein değerlerinin bile postoperatif istenmeyen sonuçlar ile ilişkili olabileceği görülmektedir.

Çalışmamızda her iki grupta da preoperatif B12 düzeyleri ile homosistein arasında negatif bir ilişki olduğunu saptadık. Bu yeterli B12 vitamininin homosistein yüksekliği için koruyucu olduğu ile ilgili yayınları desteklemektedir (142). Badner ve arkadaşları randomize olarak yaptıkları ve operasyon öncesi bir hafta koruyucu B6 ve B12 vitamini vererek postoperatif dönemde homosistein üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmada plasebo alan grupta belirgin homosistein yüksekliği saptamışlar ve B12 değeri yüksek olgularda ise homosistein düzeyinde azalma görmüşlerdir (14). Bir diğer çalışmada da benzer olarak B12 vitamini ve folatın homosistein ile olan anlamlı ters korelasyon ilişkisi bulunmuştur ( $p < 0.0001$ )(13). Lindebaum ve arkadaşları (60) düşük B12 seviyelerini plazma homosistein düzeylerindeki artışla ilişkili bulmuşlardır. Uzakdoğudan bildirilen bir araştırma sonuçlarına göre folat, B6, B12 vitamin eksikliklerinden birden fazlasının kişide bulunmasının artmış homosistein riski üzerine additif etkili olduğu ortaya konmuştur (143). Kostarika'da yapılan çalışmada sadece B12 vitamini ile homosistein arasındaki ilişkinin anlamlı bulunduğu, yaş, sigara-alkol ve diyetle vitamin alımının homosistein üzerine bir etkisinin olmadığı tesbit edilmiştir (144). Sağlıklı kişilerde Türkiye'de yapılan bir yayında düşük B12 seviyelerinin yüksek homosistein değerleri ile ilişkisi anlamlı bulunmuştur (145). Nitroz oksite mesleki olarak maruz kalan sağlık personeliyle yapılan bir çalışmada maruziyet derecesiyle orantılı olarak B12 değerinde düşme ve homosistein konsantrasyonunda artış olduğu bildirilmiştir (146).

Preoperatif folat ve homosistein arasında saptadığımız negatif korelasyona benzer sonuçları Myles ve arkadaşları da (6) kendi araştırmalarında nitroz oksit

almayan grupta saptamışlardır. Metil tuzak hipotezi olarak tanımlanan durumda normal total folat konsantrasyonlarında bile folat yetmezliği oluşabilir. Folatın transport veya eksresyonunda olan problemler nedeni 5- metilentetrahidrofolat ve 10-MTHF düzeyinde azalma izlenir. Nitröz oksit alan grupta folat ve postoperatif homosistein arasındaki ilişki olmadığı bulgusu erken postoperatif dönemde nitröz oksit ile indüklenen bozulmuş intrasellüler folat transportu mekanizmasını desteklemektedir. Yaşlılarda belirgin şekilde düşük plazma folat konsantrasyonları ile total homosistein konsantrasyonu arasında bir ilişki vardır (7). Bizim yürüttüğümüz çalışmada yaş ve folat düzeyi arasında ilişki saptanamamıştır. Beslenme ve diyet özelliklerinin hastalardaki folat konsantrasyonu üzerine olan etkisi incelendiğinde vegan durum, folat desteği ve tromboembolizm öyküsünün anlamlı değişkenler olduğu bildirilmiştir (7). Aynı çalışmada folat ve homosistein arasında negatif korelasyon gösterilmiş olup belirgin fark oluşturan faktörler olarak vitamin desteği, düzenli tahıl tüketimi ve sigara kullanımı saptanmıştır. Artmış folat alımı erkeklerde azalmış inme riskiyle ilişkili bulunmuştur. Türkiye’de yapılan bir çalışmada benzer şekilde plazma homosistein ve serum folat düzeyleri arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (145). Folat ve B12 vitamini alımının artırılması plazma homosisteinin düşmesini sağladığını gösteren yayınlar vardır (147). Son yayınlanan ve beslenme durumunun etkisini araştıran bir yurtdışı araştırmada folik asit destekli gıda tüketen kişilerde artmış folat ve B12 vitamini değerlerinin düşük homosistein konsantrasyonları ile olan ilişkisi ortaya konmuştur.

Hiperhomosisteinemi için risk faktörü incelemesinde sigara, alkol kullanımının etkili olmadığını tesbit ettik (p:0.157 ve p:0.310). Benzer şekilde Myles ve arkadaşlarının çalışmasında ASA ve KAH varlığı dışında anlamlı bir farklılık yaratan risk faktörü saptanamamıştır (6). Tam aksine Türkiye’de yapılan risk faktörleri araştırmasında sigara içmeyenlerde orta ve ağır içicilere göre anlamlı düşük homosistein tesbit edilmiştir (145). Benzer sonuçları bildiren yurtdışı yayınlar da mevcuttur (75). Sigaranın homosistein düzeyini nasıl yükselttiği tam bilinmemekle birlikte esas olarak vitamin düzeyini olumsuz etkileyerek homosistein yüksekliğine yol açtığı düşünülmektedir. Çünkü sigara içenlerde bir taraftan meyve-sebze tüketimi, buna bağlı vitamin alımı azalırken diğer taraftan vitamin ihtiyacının arttığı gösterilmiştir (65).

İleri yaş ile homosistein konsantrasyonu arasında anlamlı ilişki olduğunu bildiren farklı çalışmalar mevcuttur (64,145). Her yirmi yıl için homosistein düzeyinin

ortalama 1.3  $\mu\text{mol/L}$  yükseldiği bildirilmiştir (148). Framingham çalışmasında, 65 yaşın üzerindeki kişilerin homosistein düzeyinin 45 yaş altındaki kişilerden % 23 daha yüksek olduğu bildirilmiştir (62). Türkiye’de yapılan bir çalışmada yaş ile B12 vitamini arasında negatif, homosistein arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır (149). Bizim çalışmamızda homosistein ile yaş arasındaki ilişkiyi ortaya koymamıza karşın B12 ve folat ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

Homosisteinin artan yaşla yükseliş göstermesinde etkili olan nedenin yıllar içinde bozulan renal fonksiyon nedeniyle homosistein metabolizmasının etkilenmesi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yaşlılarda barsaklarda B12 malabsorpsiyonu sıklığı fazla olması sebebi ile homosistein düzeyinde yükselme izlendiği de sanılmaktadır. Yine yaşla birlikte homosistein metabolizmasında yer alan enzim fonksiyonlarında olası azalmaların olması da nedenler arasında gösterilmiştir (59). Yaşlı hastalarda folat ve B12 eksikliğinin fazla olması homosistein artışının daha belirgin olmasının nedeni olabilir. Folat destekli günlük kahvaltı ve gıdalara folat ilavesi ile homosistein konsantrasyonlarının azaltılması önemli bir strateji olarak görünmekte ve bazı ülkelerde uygulanmaktadır (150). Hastada mevcut malnütrisyondan cerrahi sonrası gelişen komplikasyonlara yol açabilen bir risk faktörü olduğunu düşündüren yayınlarda riskin 2-10 kat arttığı ve kötü beslenmenin ölüm oranlarını da etkilediği anlaşılmıştır. Nutrisyonel destekle hem komplikasyon sıklığında hem de hastanede kalış süresinde azalma olduğu izlenmiştir (15). Hastaların elektif cerrahi öncesi bu nutrisyonel veya diyet açısından değerlendirilmesi ve gereken desteğin sağlanarak uygun anestezi tekniğinin seçilmesi düşünülmelidir. Birçok farklı mekanizma ile nitröz oksit folat metabolizmasını etkileyerek immünite ve iyileşmeyi bozmaktadır (134).

Çalışmamızda erkeklerdeki homosistein değerlerinin kadınlara göre belirgin şekilde yüksek olduğunu bulduk ( $p:0.000$ ). Bu bulguyu destekleyen bir çok yayın mevcuttur (7,75,151). Araştırma analizimizde erkeklerde kadınlara göre folat düzeyi daha düşük saptanmış ancak aradaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmadı. Cinsiyetin homosistein düzeyleri üzerine etkisini anlamlandıran birçok faktör bildirilmiştir. Burada erkeklerde kas kitlesinin fazlalığı ve yüksek CPK sentezinin rolü muhtemeldir. İngiltere’de yapılan çalışmada erkeklerde kadınlara göre anlamlı homosistein yüksekliği saptanmış ve ırklar arasında da homosistein seviyelerinde farklılıklar olduğu bulunmuştur (152). Vietnam’da yaşlı popülasyonda yapılan çalışmada araştırmacılar erkek cinsiyet ve ileri yaşın yüksek homosistein ile ilişkisini ortaya koymuşlardır (143). Genetik farklılıklar, sigara içiciliği gibi faktörlerin bulunan

farklılıkta rol oynaması muhtemeldir (153). Postmenapozal kadınlarda östrojen destek tedavisi ile homosistein düzeyinde önemli düşüşler bildirilmiştir (9). Erkek-kadın arasındaki farklılıkta erkeklerin beslenme alışkanlıklarının kadınlara göre daha farklı olması da yatmaktadır. Yapılan çalışmalarda kadınların süt, süt ürünleri, taze sebze ve meyve tüketimlerinin daha çok olduğu, erkeklerde sigara, alkol, kahve ve et ürünleri tüketiminin daha fazla olduğunu göstermektedir (150).

Nitröz oksit alan ve almayan hastaları postoperatif bulantı-kusma yönünden karşılaştırdığımızda anlamlı fark saptamadık. Bizim sonucumuza benzer şekilde Türkiye'den bildirilen nitröz oksit-oksijen ile hava-oksijen anestezi uygulamasının karşılaştırıldığı bir çalışmada postoperatif bulantı-kusmanın şiddet ve sıklığı açısından iki grup arasında fark bulunamamıştır (154). Bunun aksine Myles ve arkadaşlarının (16) çalışmasında nitröz oksit anestezisinin belirgin bulantı kusmaya neden olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmacılar anestezi rejiminden nitröz oksitin kaldırılmasının hastalara, postoperatif dönemde konfor sağlayabileceğini savunmaktadırlar.

Kronik hastalıklar ile homosistein arasında bizim yaptığımız çalışmada anlamlı bir ilişki tesbit edemedik. Farklı yayınlarda değişik sonuçlar bildirilmiştir. Özellikle kronik böbrek yetmezliği olan ve kreatinin değerleri yüksek olgularda plazma homosistein konsantrasyonunda artış ve ateroskleroz tablosu rapor edilmiştir (142). Shankar ve arkadaşlarının (155) yaptığı çalışmada GFR 60 altında olan böbrek hastalarında diğer faktörlerden bağımsız şekilde plazma homosistein seviyesi belirgin yüksek bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızdaki hastaların sorgulamasında böbrek yetmezlikli olgu olmadığı için buna yönelik bir yorumda bulunamadık.

Beslenme durumu ve diyetin folat, B vitamini düzeyleri ile homosistein konsantrasyonu üzerine etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Yaptığımız bu çalışma sonucunda haftada birden fazla süt tüketen kişilerde daha seyrek tüketenlere göre B12 değerlerinin daha yüksek, postoperatif homosistein düzeylerinin ise düşük olduğunu saptadık. Yüksek homosistein değerlerinin yetersiz beslenme ve vitamin alımının bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (13). Coğrafi ve kültürel farklılıklar, beslenme ve pişirme alışkanlıkları gibi birçok bağımsız değişken B12 vitamini ve folat üzerinden homosistein değerlerini etkileyebilmektedir. İran'dan bildirilen bir çalışmada homosistein değerlerini diğer toplumların ortalama değerlerinden daha yüksek olduğunu saptamışlar ve bunu ırksal, genetik, çevresel nedenlere bağlı olduğunu gösteren sonuçlar elde etmişlerdir (156). Sebzelerin uzun

süre pişirilmesi ile folat içeriğinin %90 oranında kaybolduğu gösterilmiştir. Tahıl ürünlerinin folat ile zenginleştirilmesi koruyucu bir yöntem olarak kullanılmaktadır (157). Kahvaltıda folat ile güçlendirilmiş tahıl gevreği kahvaltısı yapanlarda B12 ve B6 düzeyleri yüksek bulunmuş, ayrıca homosistein konsantrasyonun düşük olduğu sonucuna varılmıştır (158). Buna karşın folat eklenmesinin B12 eksikliğine bağlı nörolojik komplikasyonları önlemediği ve tanıda gecikmelere sebep olabileceği yönünde eleştiriler de yapılmıştır.

Fung ve arkadaşları (73) 466 olguda meyve-sebze, işlenmemiş tahıl ve kümes hayvanları etinden zengin beslenenlerde kırmızı et, yağlı süt ürünleri ve işlenmiş tahıldan zengin beslenenlere göre serum folat düzeyinin daha yüksek, buna karşılık homosistein düzeyini daha düşük bulmuşlardır. Oshaug ve arkadaşları (74) ekmek ve sebze tüketimi ile homosistein arasında negatif bir ilişki bildirmişlerdir. Hordaland çalışmasında meyve-sebze ve portakal suyu tüketiminin plazma folat seviyelerini arttırıcı etkisi olduğu belirtilmiştir (158). Benzer ilişki diğer çalışmalarda da gösterilmiştir (64,75,159). Bu şekilde, meyve-sebze ağırlıklı beslenmenin serum folat düzeyini yükselterek homosisteini düşürdüğü kabul edilmekle birlikte vejetaryen diyet önerilmemektedir. Çünkü bu durumda B12 vitamini düşüklüğüne bağlı homosisteinde yükselme ortaya çıkmaktadır.

ABD'de yaklaşık 6000 kişi ile yapılan ve beslenme ve homosistein ilişkisini araştıran bir çalışmada bizim bulgularımızı destekler sonuçlar bildirilmiştir. Homosistein konsantrasyonu hiç süt tüketmeyenlerde ayda 30 kez ve üzerinde tüketenlere göre %15, hiç yoğurt yemeyenlerde daha sık tüketenlere oranla %6.4 daha yüksek saptanmıştır. Soğuk tahıl gevreği ile kahvaltı yapmayanların ayda 30 ve üzerinde tüketenlere kıyasla homosistein konsantrasyonu %7.4 yüksek tesbit edilirken, taze sebze (brokoli, kabak, lahana ve benzeri turpgiller) asla yemeyenlerde ayda 30 ve üzeri alanlara oranla %16.5 daha fazla homosistein bulunmuştur. Meyve ve suları, peynir, et, kahve ve çay ile ise anlamlı bir ilişki tesbit edilmemiştir (150). En güçlü ilişkinin soğuk tahıl gevreği kahvaltısı ile olması artmış folat değerlerinin homosistein ile olan zıt ilişkisini göstermektedir. Malinow ve arkadaşları (160) tahıl kahvaltısı ile alınan folat içeriği ve homosistein konsantrasyonunun arasındaki ilişkiyi tesbit etmişlerdir. ABD'de güçlendirilmiş tahıl gevreği kahvaltısı folatın başlıca kaynağıdır. Süt tüketenlerde saptadığımız ilişkiye benzer şekilde süt içeriğindeki riboflavin ile homosistein düzeyi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (62,150). Bir süt ürünü olan peynirin hazırlanması sırasında suda eriyen bir vitamin

olan riboflavinin büyük ölçüde kaybolması nedenli homosistein üzerine düşürücü etkinin saptanamayacağı konusunda görüşler bizim çalışmamızdaki peynir-homosistein arasında ilişki bulunamamasını da açıklayabilir. Taze sebze tüketiminin özellikle brokolinin düşük homosistein ile ilişkili olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (159). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada meyve sebze tüketimini homosistein değerlerinde anlamlı azalma yaptığı, Akdeniz tipi diyetin ise etkisinin olmadığı bildirilmiştir (75). Meyve-sebze ağırlıklı gıda tüketiminin Türk toplumunda da düşük homosistein değerleri ile uyumlu olduğu bulunmuştur (145). Bizim çalışmamızda sık sebze ve meyve tüketenlerde daha yüksek folat seviyeleri tesbit etmemize karşın homosistein üzerine anlamlı bir etki saptamadık. Bunun nedeni sebze-meyve tüketimini sorgularken miktar ve porsiyon gibi ayrıntılara girilmemiş olması, daha detaylı besin çeşitliliğinin sorulmamış olması olabilir. Sosyoekonomik ve eğitim düzeyinin ise homosistein üzerine olan etkisi saptanmamıştır. BMI ile değerlendirildiğinde obezitenin homosistein yüksekliği ile ilgili olduğu bildiren yayınlar vardır (145). Metiyonin içeriğinden dolayı etler, deniz ürünleri, yumurta gibi hayvansal gıdalar ile plazma homosistein konsantrasyonu arasında pozitif bir ilişki olması muhtemeldir (161). Adölesan popülasyonda yapılan bir çalışmada tahıl ve süt ürünlerinin homosistein değerleri ile negatif korelasyonu, tavuk eti tüketimi ile pozitif ilişkisi ortaya konmuştur. Kırmızı et, sebze ve meyve tüketimi arasında bir etkileşim gösterilmemiştir (162). Bizim çalışmamızda ise kırmızı et ile bir ilişki saptanmazken, beyaz eti daha sık tüketenlerde homosistein değeri daha düşük tesbit edildi. Yaşlılarda nutrisyonel etmenlerinin rolünün araştırıldığı bir çalışmada diyetdeki protein ile homosistein arasında negatif ilişki bulunmuştur (163). Önceki yayınlarda kısa süreli metiyonin kullanımı ile tam ters sonuçlar bildirildiği hatırlansa da uzun süreli protein alımının farklı aminoasitler aracılığı ile homosistein üzerinde farklı etkiler yapma ihtimali ortaya konmuştur (164). Sonuç olarak protein içeriğinin homosistein üzerine olan etkisi ile ilgili farklı görüşler söz konusudur.

## VI. SONUÇ

Metiyonin metabolizmasında yer alan bir aminoasit olan homosistein düzeyinde yükselme B12 vitamini ve folik asit eksikliği ile ilişkilidir. Uzun süreli artmış plazma homosistein seviyesi kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Nitröz oksit yıllardır anestezi uygulamasında kullanılmakta olan bir inhalasyon anesteziği olup, metiyonin sentezi inhibe ederek hiperhomosisteinemiye neden olmaktadır. Nitröz oksit anestezisi uygulanan hastalarda postoperatif homosistein konsantrasyonu artışı ve buna bağlı komplikasyon görülme sıklığında artış olduğuna yönelik yayınlar mevcuttur.

Majör cerrahide homosistein, B12 ve folik asit düzeylerinin nitröz oksit kullanımı ile ilişkisi ve risk faktörlerinin değerlendirilmesini hedeflediğimiz bu çalışma sonucunda nitröz oksit anestezisi alan hasta grubunda nitröz oksit anestezisi almayan gruba göre homosistein konsantrasyonunda anlamlı bir şekilde artış izlendi. Bu artış tespit edilmesine rağmen hiperhomosisteinemiye bağlı major bir komplikasyon saptanmadı. Bununla birlikte daha geniş hasta popülasyonu ile farklı risk faktörlerini taşıyan hasta grupları ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Diğer çalışmalarca da desteklenen homosistein konsantrasyonunu ile B12 düzeyleri arasındaki ters korelasyon gösterildi. Bununla ilişkili olarak B12 ve folat düzeylerinin özellikle risk grubu hastalarda operasyon öncesi değerlendirilmesi, komplikasyonları önlemek için gerekli önlemlerin alınması ve uygun anestezi yönteminin seçilmesine katkıda bulunabilir.

İleri yaş ve erkek cinsiyetin homosistein düzeyi yüksekliği için predispozan faktörlerin arasında yer aldığı çalışmamızda tespit edildi.

Araştırmamızda hasta beslenme durumu irdelendiğinde süt tüketiminin B12 ve homosisteinle, meyve-sebze tüketiminin ise folatla olan ilişkisi belirlendi. Bununla birlikte daha sağlıklı ve detaylı veriler için beslenme alışkanlıkları ve diyet özelliklerinin homosistein yüksekliği ile ilişkisinin saptanmasına yönelik detaylı diyet sorgulamasını içeren çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.



## VII. ÖZET

Bu randomize kontrollü çalışmada majör cerrahi geçirecek hastalarda nitroz oksit kullanımının homosistein düzeyi üzerine etkisinin araştırılması ve preoperatif folat, vitamin B12 düzeyi ve diğer risk faktörleri ile homosistein düzeyindeki değişiklikler ve postoperatif komplikasyonların ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Böylece uygun anestezi yönteminin belirlenmesine ve oluşabilecek komplikasyonların önlenmesine katkıda bulunmak hedeflenmiştir.

Çalışmaya 30-70 yaş aralığında gönüllü 250 hasta randomize şekilde dahil edildi. Çalışma bitiminde anestezi uygulama süresi beklenenden çok uzun veya çok kısa sürmüş olan 23 hasta çalışma dışı bırakılarak kalan toplam 227 hastanın verileri istatistiksel olarak değerlendirildi.

Her iki gruptaki hastaların sosyodemografik özellikleri, beslenme durumu ve yandaş hastalık durumu operasyon öncesi bir anket formuna kaydedildi.

Nitroz oksit kullanılan gruba (n=125) indüksiyon propofol 2 mg/kg, rokuronyum 0,6 mg/kg ve fentanil 0.1 mg/kg ve idamede %33 oksijen + %67 nitroz oksid karışımı ve inhalasyon ajanı olarak sevofluran uygulandı. Nitroz oksit kullanılmayan gruba (n=125) ise indüksiyon propofol 2 mg/kg, rokuronyum 0.6 mg/kg ve fentanil 0.1 mg/kg ve idamede %33 oksijen + %67 hava karışımı ve inhalasyon ajanı olarak sevofluran uygulandı.

Hastalardan indüksiyon öncesi kan alınarak B12 vitamini, folat ve homosistein değerleri bakıldı. Postoperatif 24 saatteki erken komplikasyonlar yönünden yattıkları kliniklerde takip edildi ve postoperatif 24. saatte hastalardan kan alınarak homosistein düzeyi tespit edildi. Örneklerin transportu 2-4 °C'de yapıldı. Celal Bayar Üniversitesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda plazmaları ayrılıp hemen çalışıldı.

Nitroz oksit anestezisi alan hasta grubunda nitroz oksit anestezisi almayan gruba göre homosistein konsantrasyonunda anlamlı bir şekilde artış izlendi. Bu artış tespit edilmesine rağmen hiperhomosisteinemiye bağlı major bir komplikasyon saptanmadı.

İleri yaş ve erkek cinsiyetin homosistein düzeyi yüksekliği için predispozan faktörlerin arasında yer aldığı çalışmamızda tespit edildi.

Diğer çalışmalarca da desteklenen homosistein konsantrasyonunu ile B12 düzeyleri arasındaki ters korelasyon gösterildi.

Araştırmamızda hasta beslenme durumunun irdelendiğinde süt tüketiminin B12 ve homosisteinle, meyve-sebze tüketiminin ise folatla olan ilişkisi belirlendi.

Sonuç olarak nitröz oksit anestezisi ile homosistein artışının ilişkili olduğunu, ancak bunun postoperatif komplikasyonlara neden olduğu iddialarının daha geniş ve farklı risk gruplarında yapılacak çalışmalar ile ortaya konması gerektiği, bununla birlikte preoperatif B12 ve folat değerlerinin değerlendirilmesinin olası komplikasyonların önlenmesi yönünden değerli olabileceği dşnld.

## VIII. SUMMARY

The objectives of this randomized controlled trial were to examine the effects of nitrous oxide, preoperative folate, vitamin B12 status and the other risk factors on plasma homocysteine levels and to assess whether these variables correlate with postoperative complications in patients undergoing major surgery. Therefore, contributing to choose the proper anesthetic technique and prevent possible postoperative complications was aimed.

250 volunteered-patients, aged between 30-70 yr, were randomly included into the study. 23 patients, those who had longer or shorter duration of anesthesia than expected, were excluded from the study and the data of the remaining 227 patients were evaluated statistically.

In both groups of patients, demographic characteristics, nutritional status and history of concomitant illness were recorded in a questionnaire before the operation. While the nitrous oxide-free group (n=125) received 33% oxygen with 67% air, 33% oxygen with 67% nitrous oxide mixture was administered to patients assigned to nitrous oxide-based anesthesia (n = 125). In both groups, the induction of anesthesia was performed with propofol 2 mg/kg, rocuronium 0.6 mg/kg and fentanyl 0.1 mg/kg and anesthesia was maintained with sevoflurane.

On the day of surgery, before the induction of anesthesia, venous blood sample was taken from each of the study participants and plasma vitamin B12, folate and homocysteine concentrations were measured. Patients were screened for a predetermined set of postoperative complications occurring in the first 24 postoperative hours. Also, on the 24<sup>th</sup> postoperative hour, blood samples were obtained in order to analyze homocysteine levels. Blood samples were transported at 2-4°C. Plasma was immediately separated and assays were performed at Celal Bayar University Hospital Biochemistry Laboratory.

The nitrous oxide group had a significantly increased plasma homocysteine concentration when compared with the nitrous oxide-free group. However, despite the increase in homocysteine levels, we did not observe any major complication due to hyperhomocysteinemia.

In the present study, male gender and advanced age were also observed to be the predisposing factors of plasma homocysteine concentration elevations.

As shown by other studies, we found that there is a negative correlation between homocysteine and vitamin B12 concentrations.

We also assessed that, while dietary intake of milk is associated with plasma vitamin B12 and homocysteine levels, dietary intake of vegetables or fruits is related with folate concentrations.

In conclusion, the present study suggests that nitrous oxide is related with elevated homocysteine levels, however, more studies, performed in a broad and different range of risk groups, are required to evaluate the claims about hyperhomocysteinemia causing postoperative complications. Nevertheless, preoperative vitamin B12 and folate concentration assays may have beneficial effects on prevention of possible complications.

## IX. KAYNAKLAR

1. James MFM: Nitrous oxide: still useful in the year 2000? *Current Opin Anaesthesiology* 12: 461-466;1999.
2. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP: *Inhalation Anesthetics: Clinical Anesthesiology*. Üçüncü baskı. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP (eds) McGraw-Hill, Los Angeles 2002, S. 164-166.
3. Rosener M, Dichgans J. Severe combined degeneration of the spinal cord after nitrous oxide anaesthesia in a vegetarian. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:354.
4. Marie RM, Le Biez E, Busson P, et al. Nitrous oxide anesthesia-associated myelopathy. *Arch Neurol* 2000;57:380-382.
5. Maze M, Fujinaga M. Recent advances in understanding the actions and toxicity of nitrous oxide. *Anaesthesia* 2000;55:311-314.
6. Myles P, Chan MT, Leslie K, Peyton P, Paech M, Forbes A. Effect of nitrous oxide on plasma homocysteine and folate in patients undergoing major surgery. *British Journal of Anesthesia* 2008;100(6):780-786.
7. Myles P, Chan MT, Forbes A, Leslie K, Paech M, Peyton P. Preoperative folate and homocysteine status in undergoing major surgery. *Clinical Nutrition* 2006;25:736-745.
8. Badner NH, Beattie WS, Freeman D, Spence JD. Nitrous oxide induced increased homocysteine concentrations are associated with increased postoperative myocardial ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. *Anest Analg* 2000;91:1073-1079.
9. Dikmen M. Homosistein metabolizması ve hastalıklarla ilişkisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24:645-652.
10. Değirmenci U, Tamer L, Atik U. Homosistein ve klinik önemi. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;2:213-217.
11. Badner NH, Spence JD. Homocysteine, nitrous oxide and atherosclerosis. *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology* .2001;15:185-193.

12. Andersson A, Brattstrom L, Israelsson B, Isaksson A, Hultberg B. The effect of excess daily methionine intake on plasma homocysteine levels after a methionine loading test in humans. *Clin Chim Acta* 1990;192:69-76.
13. Fakhrzadeh H, Ghothbi S, Nouri M, Bandarian F, Shafae AR, Larijani B. Total plasma homocysteine, folate and Vitamin B12 status in healthy Iranian adults: the Tehran homocysteine survey. *Biomedcentral* 2006;6:29.
14. Badner NH, Freeman D, Spence JD: Preoperative oral B vitamins prevent nitrous oxide-induced postoperative plasma homocysteine increases. *Anest Analg* 2001; 93:1507-1510.
15. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balcı C, Zencir M, Erdem E. The influence of nutritional status on complications after major intrabdominal surgery. *Journal of the American College of Nutrition*. 2004;23:227-232.
16. Myles PS, Leslie K, Chan MT, Forbes A, Paech MJ, Peyton P, Silbert BS, Pascoe E, ENIGMA Trial Group: Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: A randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2007;107:221–231.
17. Ermens AA, Refsum H, Ruprecht J, Spijkers LJ, Guttormsen AB, Lindemans J, Ueland PM, Abels J: Monitoring cobalamin inactivation during nitrous oxide anesthesia by determination of homocysteine and folate in plasma and urine. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49:385–393.
18. Dündar S. Megaloblastik anemiler, İliçin G, Biberöğlü K, Süleymanlar G, Ünal S Editörler. İç Hastalıkları. Bölüm 10. Hematolojik hastalıklar, 2. Baskı. Ankara. Güneş Kitabevi 2003; 1795-1799.
19. Gözükara E. Biyokimya. 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001:706-709.
20. Herbert V. Vitamin B-12: plant sources, requirements, and assay. *Am J Clin Nutr* 1988;48:852-858.
21. World Health Organisation, Food and Agricultural Organisation of the United Nations. Vitamin B12. In *Vitamin and mineral requirements in human nutrition*. Second edition. 2004:279-288.
22. Lee GR, Herbert V. Nutritional factors in the production and function of erythrocytes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP,

- Rodgers GM, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. Baltimore:Williams & Wilkins, 1999:228-266.
23. Linker CA. Blood, In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, Editors. Current Medical Diagnosis and Treatment. 42nd ed. New York. McGraw-Hill Companies 2003; 474- 476.
  24. Crayn E. Vitamin B12 deficiency; recognition and management. Primary Care Case Reviews 2002; 5(2): 53-60.
  25. Çağatay Ü, Güvenç B. Megaloblastik Anemiler. Çeviri Editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 15. Baskıdan Çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 674-680.
  26. Grasbeck R. Nutritional Anemias. Megaloblastic Anaemia. Hematology 2005;10:227-228.
  27. Volkov I, Pres Y, Rudoy I. Vitamin B12 could be a "Master Key" in the regulation of Multiple Pathological Processes. J Nippon Med Sch 2006;73:65-69.
  28. Soysal T. Megaloblastik Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler Sempozyumu. İstanbul, 2001: 33-47.
  29. Maralcan M, Ellidokuz E. Vitamin B12 Eksikliği. Güncel Gastroenteroloji 2004: 8/3: 199-204.
  30. Oh RC, Brown DL. Vitamin B12 Deficiency. American Family Physician. 2003; 67(5): 979-986.
  31. Wolters M, Ströhle A, Hahn A. Cobalamin: A Critical Vitamin in The Elderly. Prev Med 2004; 39(6): 1256-1266.
  32. Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, et al. High Prevalence Of Cobalamin Deficiency In Elderly Outpatients. J Am Geriatr Soc 1992; 40(12):1197-1204.
  33. Dankı D, Telci Ş, Dilbaz N, Okay İT. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2006; 16:109-113.
  34. Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic Anemias. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 12th ed. New York: McGraw Hill.1991: 1523-1529.
  35. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. Arch Intern Med 1999; 159: 1289-1298.
  36. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. Am J Med 1994; 96: 239-246.

37. Clarok WG, Brater IDC, Johnson AR. Antianemic drugs. In: Goth's Medical Pharmacology. St.Louis: CV Mosby Company, 1988:612-613.
38. Gilman AG, Rail TW, Nies AS, Taylor P. Hematopoietic agents. In: The pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Press Inc, 1990.
39. Onat T. Vitaminler. Çeviri Editörü: Aslan D. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Beşinci Baskıdan Çeviri. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005: 543-567.
40. McCormick DB, Greene HL. Vitamins. In: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook Of Clinical Chemistry. 3th ed. Philadelphia: Saunders,1999: 999-1028.
41. Rosenblatt DS. Methylenetetrahydrofolate reductase. Clin Invest Med 2001; 24(1):56-59.
42. Miller SM Vitamins. In: Bishop ML, Duben-Engelkirk JL, Fody EP. Clinical Chemistry Principles, Procedures, Correlations. 3th Ed. Philadelphia: Lippincott.1996:581-635.
43. Sybesma W, Starrenburg M, Tijsselling L, Hoefnagel M, Hugenholtz J. Effects of cultivation conditions on folate production by lactic acid bacteria. Appl Environ Microbiol 2003;69:4542-4548.
44. Bailey LB. Folate status assessment. J Nutr 1990: 120:1508-1511.
45. Miller SM, Mears M. Nutritional Status Assesment. In: Anderson SC, Cockayne S. Clinical Chemistry Concept and Applications. New York: Mc Graw Hill, 2003: 579-611.
46. Rader JI. Folic acide fortification, folate status and plasma homocysteine. J Nutr 2002;132:2466-2470.
47. Hoffbrand AV, Weir DG. Historical review. British Journal of Haematology 2001;113:579-589.
48. Dikmen M. Homosistein Metabolizması ve Hastalıklarla İlişkisi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004;24:645-652.
49. Nelen W, Blom HJ, Thomas C, Steegers E,Boers GH, Eskes T. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the charge in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. Nutrition Org 1998;128:1336.
50. Schwartz SM, Siscovick DS, Malinow R, Rosendaal FR. Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common



- variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Circulation* 1997;96:412-417.
51. Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine pathways and regulation. *Eur J Pediatr* 1998;157(2):40-44.
  52. Audelin MC, Genest J. Homocysteine and cardiovascular disease, in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2001; 159 : 497-511.
  53. Kang SS, Zhou J, Wong PWK, Kowalisyn J, Strosch G. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1988;43 :414-421.
  54. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP. Total homocysteine in plasma or serum: Methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39:1764 -1779.
  55. Refsum H et al . Assessment of homocysteine status. *J Inherit Metab Dis* 1997 ; 20 : 286-294.
  56. Van der Mooren MJ, Wouters MG et al. Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 801-880.
  57. Ganji V, Kafai MR. Demographic, health, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 826-833.
  58. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PWF, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentrations in the Framingham offspring cohort. *Am J Clin Nutr.* 2001;73: 613–621.
  59. Norlund L, Grubb A et al. The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med.* 1998;36:175-178.
  60. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994;96(3):444-446.
  61. Aronow WS, Ahn C, Schonfeld MR. Association between plasma homocysteine and extracranial carotid arterial disease in older persons. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1432-1433.
  62. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PWF, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentrations in the Framingham offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 2001;73:613-621.

63. Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore RE, Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Riboli E. Epidemiologic correlates of serum folate and homocysteine levels among users and non-users of vitamin supplement. *Int J Vitam Res.* 1999;69: 322-329.
64. Nygard O, Vollset SE, Refsum HM. Total homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274 (19):1526-1533.
65. Piyathilake CJ, Macaluso M, Hine RJ, Richards EW, Krumdieck CL. Local and systemic effects of cigarette smoking on folate and vitamin B12. *Am J Clin Nutr.* 1994;60:559-566.
66. Chao CL, Tsai HH, Lee CM et al. The graded effect of hyperhomocysteinemia on the severity and extend of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999;147:379.
67. Cravo ML, Gloria LM, Selhub J: Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B12 and vitamin B6 status. *Am J Clin Nutr* 1996;63:220-224.
68. Perna AF, Castaldo P, Ingrosso D, et al. Homocysteine, a new cardiovascular risk factor is also a powerful uremic toxin. *J Nephrol* 1999;12:230-40.
69. Tokgözoğlu SL, Alikasifoğlu M, Atalar E ve ark. MTHFR genotype and the risk and extend of coronary artery disease in a population with low plasma folate. *Heart* 1999; 81: 518-522.
70. Malinow MR, Sexton G, Averbuch M, Grosman M: Homocysteinemia in daily practice. *Coronary Artery Disease* 1990;1:215-220.
71. Svardal A, Refsum H, Ueland PM. Determination of invivo protein binding of homocystein and its relation to free homocysteine in the liver and other tissues of the rat. *J. Biol Chem* 1986;261:3156-3163.
72. Ubbink JB. Vitamin nutrition status and homocysteine. *Nutr Rev* 1994;52:383-393.
73. Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N, Tofler GH, Willett WC, Hu FB. Associations between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr.* 2000;73:61-66.
74. Oshaug A, Bugge KH, Refsum H. Diet, an independent determinant for plasma total homocysteine. A cross sectional study of Norwegian workers on platforms in the North Sea. *Eur J Clin Nutr* 1998;52: 7-11.

75. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zeimbekis A, Chrysohoou C, Stefanadis C. The association between lifestyle related factors and plasma homocysteine levels in healthy individuals from the "ATTICA" Study. *Int J Cardiol.* 2005;98:471-477.
76. Krajcovicova-Kudlackova M, Blazicek P, Kopcova J, Bederova A, Babinska K. Homocysteine levels in vegetarians versus omnivores. *Annals of Nutrition and Metabolism.*2000;44: 135-138.
77. Kang SS, Passen EL, Ruggie N, Wong PWK, Sora H. Thermolabile defect of methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation* 1993; 88:1463-1469.
78. Boston AG, Athrop L. Hyperhomocysteinemia end-stage renal disease: Prevalance, etiology and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney int* 1997;52:10-20.
79. Savage D et al. Sensitivity of serum methylmalonic acid and folate deficiencies. *American Journal of Medicine* 1993; 96:239-246.
80. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia. *NEJM* 1991; 324: 1149-1155.
81. Graham IA et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European concerted action project. *JAMA*, 1997; 277 (22): 1775-1781.
82. Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SA. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000;72:324-332.
83. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. "Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease": the European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277:1775-1781.
84. Cleophas TJ, Hornstra N, Hoogstraten B, Der Meulen J. Homocysteine a risk factor for coronary artery disease or not? A meta-analysis. *Am J Cardiol* 2000;86(9):1005-1009.
85. Aksoy M, Akdemir İ ve ark. Homosistein düzeyi yüksek olan koroner arter hastalarında, tedavi ile plazma homosistein düzeyinde sağlanan düşmenin vasküler endotel fonksiyonu ve myokardın iskemi yükü üzerine etkisi, *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2000;28: 28-41.
86. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R. Homocysteinemia:vascular injury and arterial thrombosis.*N Engl J Med* 1974;291:537-543.

87. Van Den Berg M, Boers GH, Franken DG, et al. Hyperhomocysteinaemia and endothelial dysfunction in young patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Clin Invest* 1995;25:176-81.
88. Chambers JC, Obeid O, McGregor A, Powell-Tuck J, Kooner JS. The relationship between hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction is concentration-dependent and present even at physiological levels. *Circulation* 1998; 98:192.
89. McDowell IFW, Long D. Homocysteine and endothelial dysfunction: A link with cardiovascular disease. *J Nutr* 2000;130:3695-725.
90. Chen C, Halkos ME, Surowiec SM et al. Effects of homocysteine on smooth muscle cell proliferation in both cell culture and artery perfusion culture models. *J Surg Res* 2000; 88: 26-33.
91. Franklin HE, Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis, *New Eng J Med* 1998; 338: 1042-1050.
92. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91: 308-318.
93. Delen Y. Tip 2 diyabetes Mellitus'a bağlı olarak gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara hiperhomosisteineminin katkısı ve homosistein metabolizmasını etkileyen faktörler. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanlık tezi. İzmir, 1999.
94. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996;98:5-7.
95. Seshadri S, Beiser A, Selhub J et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease *N Eng J Med* 2002;346:476-483.
96. Tane D, Haim M, Godbout U et al. Prospective study of serum homocysteine and risk ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke* 2003;34:632-636.
97. Prins ND, den Heijer T, Hofman A et al. Homocysteine and cognitive function in the elderly. The Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2002;1375-1380.
98. Wright CB, Lee HS, Paik MC, Stabler SP, Allen RH, Sacco RL. Total homocysteine and cognition in a tri-ethnic cohort: The Northern Manhattan Study. *Neurology* 2004;63:254-260.

99. Miller JW, Green R, Mungas DM et al. Homocysteine, vitamin B12, and vascular disease in AD patients. *Neurology* 2002;58:1471-1475.
100. Kayhan Z. İnhalasyon Anestetikleri. Klinik Anestezi. Üçüncü Baskı Ankara: Logos Yayıncılık 2004:84-86.
101. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. İnhalasyon Anestezikleri. Klinik Anesteziyoloji Dördüncü baskı Güneş Tıp Kitabevleri 2008:155-179.
102. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP: Inhalation Anesthetics: Clinical Anesthesiology. Üçüncü baskı. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP (eds) McGraw-Hill, Los Angeles 2002, S. 127-151.
103. İnan G. Bispektral indeks kontrollü düşük akımlı anestezide sevofluran-azot protoksit ve seofluran-remifentanil anestezisinin karşılaştırılması. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık tezi. Ankara, 2008.
104. Frasca V, Riazzi BS, Matthews RG: In vitro inactivation of methionine synthase by nitrous oxide. *J Biol Chem* 1986; 261:15823-6.
105. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, Blickle JF. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004; 171:251-259.
106. Deacon R, Lumb M, Perry J, Chanarin I, Minty B, Halsey M, Nunn J: Inactivation of methionine synthase by nitrous oxide. *Eur J Biochem* 1980;104:419-423.
107. Baden JM, Serra M, Mazze RI: Inhibition of fetal methionine synthase by nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1984; 56:523-526.
108. Royston BD, Nunn JF, Weinbren HK, Royston D, Cormack RS: Rate of inactivation of human and rodent hepatic methionine synthase by nitrous oxide. *Anesthesiology* 1988; 68:213-216.
109. Koblin DD, Watson JE, Deady JE, Stokstad EL, Eger EI II: Inactivation of methionine synthetase by nitrous oxide in mice. *Anesthesiology* 1981; 54:324-335.
110. Badner NH, Drader K, Freeman D, Spence JD: The use of intraoperative nitrous oxide leads to postoperative increases in plasma homocysteine. *Anesth Analg* 1998; 87:711-713.

111. Nagele P, Zeugswetter B, Huepfl M, Mittelboeck M, Foedinger M: Influence of mutations in the MTHFR gene on homocysteine levels after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 2007;107:A7.
112. Fleischmann E, Lenhardt R, Kurz A, Herbst F, Fulesdi B, Greif R, Sessler DI, Akca O, Outcomes Research Group: Nitrous oxide and risk of surgical wound infection: A randomised trial. *Lancet* 2005; 366:1101-1107.
113. Reynolds E: Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006; 5:949-960.
114. Deleu D, Louon A, Sivagnanam S, Sundaram K, Okereke P, Gravell D, Al-Salmy HS, Al Bahrani I, Nam D, Knox-MacAulay H, Hanssens Y: Long-term effects of nitrous oxide anaesthesia on laboratory and clinical parameters in elderly Omani patients: A randomized double-blind study. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25:271-277.
115. Koblin DD, Tomerson BW, Waldman FM, Lampe GH, Wauk LZ, Eger EI II: Effect of nitrous oxide on folate and vitamin B12 metabolism in patients. *Anesth Analg* 1990; 71:610-617.
116. Waldman FM, Koblin DD, Lampe GH, Wauk LZ, Eger EI II: Hematologic effects of nitrous oxide in surgical patients. *Anesth Analg* 1990; 71:618-624.
117. Felmet K, Robins B, Tilford D, Hayflick SJ. Acute neurologic decompensation in an infant with cobalamin deficiency exposed to nitrous oxide. *J Pediatr* 2000; 137:427-428.
118. Doran M, Rassam SS, Jones LM, Underhill S: Toxicity after intermittent inhalation of nitrous oxide for analgesia. *BMJ* 2004; 328:1364-1365.
119. Selzer RR, Rosenblatt DS, Laxova R, Hogan K: Adverse effect of nitrous oxide in a child with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *N Engl J Med* 2003; 349:45-50.
120. Sanders RD, Weimann J, Maze M. Biologic Effects of Nitrous Oxide A Mechanistic and Toxicologic Review. *Anesthesiology* 2008; 109:707-722.
121. Badner NH, Beattie WS, Freeman D, Spence JD: Nitrous oxide-induced increased homocysteine concentrations are associated with increased postoperative myocardial ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 2000; 91:1073-1079.
122. Baum JA: The carrier gas in anaesthesia: Nitrous oxide/oxygen, medical air/oxygen and pure oxygen. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004; 17:513-516.

123. Gray WM: Occupational exposure to nitrous oxide in four hospitals. *Anaesthesia* 1989; 44:511-514.
124. Vieira E, Cleaton-Jones P, Moyes D: Effects of low intermittent concentrations of nitrous oxide on the developing rat fetus. *Br J Anaesth* 1983; 55:67-69.
125. Hoerauf KH, Schrogendorfer KF, Wiesner G, Gruber M, Spacek A, Kress HG, Rudiger HW: Sister chromatid exchange in human lymphocytes exposed to isoflurane and nitrous oxide in vitro. *Br J Anaesth* 1999; 82:268-270.
126. Eroglu A, Celep F, Erciyas N. A comparison of sister chromatid exchanges in lymphocytes of anesthesiologists to nonanesthesiologists in the same hospital. *Anesth Analg* 2006; 102:1573-1577.
127. Tapiero H, Kew KD, Gate L, Machover D. Prevention of pathologies associated with oxidative stress and dietary intake deficiencies: folate deficiency and requirements. *Biomed Pharmacother* 2001;55:381-390.
128. Kondo H, Osborne ML, Kolhouse JF et al. Nitrous oxide has multiple deleterious effects on cobalamin metabolism and causes decreases in activities of both mammalian cobalamin-dependent enzymes in rats. *J Clin Invest* 1981; 67: 1270-1283.
129. Nunn JF: Clinical aspects of the interaction between nitrous oxide and vitamin B12. *British Journal of Anaesthesia* 1987; 59:3-13.
130. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K: Homocysteine and coronary atherosclerosis. *Journal of American College Cardiology* 1996; 27:517-527.
131. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J et al. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: an effect reversible with vitamin C therapy. *Circulation* 1999;99:1156-1160.
132. Myles P, Chan MT, Kaye D, McIlroy DR, Lau C, Symons J, Chen S. Effect of nitrous oxide anesthesia on plasma homocysteine and endothelial function. *Anesthesiology* 2008;109:657-663.
133. Stubbs PJ, Al-Obaidi MK, Conroy RM, et al. Effect of plasma homocysteine concentration on early and late events in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;102:605-610.
134. Myles PS, Leslie K, Silbert B, Paech MJ, Peyton P: A review of the risks and benefits of nitrous oxide in current anaesthetic practice. *Anaesthesia Intensive Care* 2004; 32:165-172.

135. El Otmani et al. Postoperative dementia: toxicity of nitrous oxide. *Encephale* 2007;33(1):95-97.
136. Renard D, Dutray A, Remy A, Castelnovo G, Labauge P Subacute combined degeneration of the spinal cord caused by nitrous oxide anaesthesia. *Neurology Science* 2009 ;30(1):75-76.
137. Foschi D. Effects of surgical stress and nitrous oxide anaesthesia on peri-operative plasma levels of total homocysteine randomised, controlled study in general surgery. *Anesthesia* 2001;56(7):676-679.
138. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *British Medicine Journal* 2002; 325: 1202-1206.
139. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;7:4.
140. Chambers JC, Ueland PM, Obeid OA, Wrigley J, Refsum H, Kooner JS. Improved vascular endothelial function after oral B vitamins: An effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation*. 2000;102(20):2479-2483.
141. Ranucci M et al. Preoperative homocysteine levels and morbidity and mortality following cardiac surgery. *European Heart Journal* 2009; 30: 995-1004.
142. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2001;29:181-90.
143. Chen K, Pan W, Yang F, Wei F, Shaw NS, Lin BF. Association of B vitamins status and homocysteine levels in elderly Taiwanese. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2005; 14 (3):250-255.
144. Holst-Schumacher I, Monge-Rojas R, Cambronero-Gutiérrez P, Brenes G. Genetic, dietary and other lifestyle determinants of serum homocysteine levels in young adults in Costa Rica. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;17(4):263-70.
145. Aksoy ŞN, Geyikli İ, Saygılı Eİ. Sağlıklı Kişilerde Plazma Homosistein Düzeyinin Belirleyicileri. *Türk Biyokimya Dergisi* 2006; 31 (4) ; 175-181.
146. Krajewski W, Kucharska M, Pilacik B, Fobker M, Stetkiewicz J, Nofer J. Wronska-Nofer T. Impaired vitamin B12 metabolic status in healthcare workers occupationally exposed to nitrous oxide. *British Journal of Anaesthesia* 2007; 99(6):812-818.



147. Rasmussen LB, Ovesen L, Bulow I, Knudsen N, Laurberg P, Perrild H. Folate intake, lifestyle factors, and homocysteine concentrations in younger and older women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72:1156-1163.
148. Stein JH, McBride PE: Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: pathophysiology, screening, and treatment. *Arch Intern Med* 1998, 158:1301-1306.
149. Özdem S, Gültekin M. Yaşlılarda serum B12 vitamini, folat ve plazma homosistein düzeyleri. *Türk Geriatri Dergisi* 2006; 9(2):59-64.
150. Ganji V, Kafai MR. Frequent consumption of milk, yogurt, cold breakfast cereals, peppers, and cruciferous vegetables and intakes of dietary folate and riboflavin but not vitamins B12 and B6 are inversely associated with serum total homocysteine concentrations in the US population. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004;80:1500-1507.
151. Lussier-Cacan S, Xhignesse M, Piolot A, Selhub J, Davignon J, Genest J Jr: Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits. *American Journal of Clinical Nutrition* 1996,64:587-593.
152. Cappuccio FP, Homocysteine levels in men and women of different ethnic and cultural background living in England *Atherosclerosis*. 2002 ;164(1):95-102.
153. Ganji V, Kafai MR. Demographic, health, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *American Journal of Clinical Nutrition* 2003; 77:826-833.
154. Hatice Türe, et al. The effect of nitrous oxide on postoperative nausea and vomiting .*Marmara Medical Journal* 2007;20(2);85-91.
155. Shankar A, Wang JJ, Chua B, Rochtchina E, Flood V, Mitchell P. Positive Association between Plasma Homocysteine Level and Chronic Kidney Disease *Kidney Blood Press* 2008;31:55-62.
156. Sadeghian S et al. Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in premature coronary artery disease. *Biomedcentral Cardiovascular Disorders* 2006, 6:38.
157. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH: The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *New England Journal of Medicine* 1999,340:1449-1454.
158. Tucker KL, Olson B, Bakun P, Dallal GE, Selhub J, Rosenberg H. Breakfast cereal fortified with folic acid, vitamin B6, and vitamin B12 increases vitamin

- concentrations and reduces homocysteine concentrations: a randomized trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004;79:805-811.
159. Tucker KL, Selhub J, Wilson PW, Rosenberg IH. Dietary intake pattern relates to plasma folate and homocysteine concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr* 1996;126:3025-3031.
160. Malinow MR, Duell B, Irvin-Jones A, Upson BM, Graf EE. Increased plasma homocysteine after withdrawal of ready-to-eat breakfast cereal from the diet: prevention by breakfast cereal providing 200 g folic acid. *J American College Nutrition* 2000;19:452-457.
161. Haulrik N, Toubro S, Dyeberg J, Stender S, Skov AR, Astrup A. Effect of protein and meat intakes on plasma homocysteine concentration: a 6-mo randomized controlled treatment in overweight subjects. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002;76:1202-1206.
162. Lutsey et al. Serum homocysteine is related to food intake in adolescents: the Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006;83:1380-1386.
163. Stolzenberg-Solomon RZ, Miller ER, Maguire MG, Selhub J, Appel LJ. Association of dietary protein intake and coffee consumption with serum homocysteine concentrations in an older population. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999;69:467-475.
164. Reeds PJ, Beckett PR. Protein and amino acids. In: Ziegler EE, Filer LJ, eds. *Present knowledge in nutrition*. 7th ed. Washington, DC: ILSI Press, 1996:67-86.

