

Hematoloji

Nitrous Oxide Kullanımının Vitamin B12 Metabolizması Üzerine Etkileri

*Uzm.Dr.Kadri YAMAÇ**
*Uzm.Dr.Pakize TUNCA***

Nitrous oxide (N₂O kullanımının kemik iliğinde lökosit ve eritrosit yapımı ile interferansa girdiği ilk kez 1956'da Lassen ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (1). Daha sonraki yıllarda yapılan pek çok klinik ve laboratuvar araştırması N₂O ile vitamin B12 arasındaki metabolik ilişkiye açıklık getirmiştir. Bu yazıda N₂O kullanımının vitamin B12 metabolizması ilerine etkileri toplu halde gözden geçirilecektir.

Vitamin B12

Vitamin B12 (kobalamin) memeliler tarafından sentezlenemeyen esansiyel bir vitamindir. Molekül ağırlığı 1355'dir ve suda erir. Kimyasal yapısı; korrin adı verilen bir porfirin halkası, bu halkanın ortasında yer alan monovalan formdaki kobalt atomu ve bu halkanın tutunduğu diğer nükleotid yapılardan oluşur. Vitamin B12 molekülünün %4'ünü kobalt oluşturur. Hücre metabolizmasında önemi olan 4 kobalamin vardır. Bunlar siyanokobalamin (CN-Cbl), hidrosikobalamin (OH-Cbl), adenzilkobalamin (Ado-Cbl) ve metilkobalamin (OH-Cbl), adenzilkobalamin (Ado-Cbl) ve metilkobalamin (Me-Cbl)'dir (2). CN-Cbl ve OH-Cbl'nin koenzim aktivitesi yoktur. Ancak dokulardaki koenzim sentez ile aktif koenzim şekilleri olan Me-Cbl ve Ado-Cbl'ye dönüşürler.

Vitamin B12'ye Bağlı Metabolik Reaksiyonlar

Memelilerde B12 vitamininin rol aldığı iki önemli enzimatik reaksiyon vardır, birisi homosisteinden metionin oluşumu, diğeri de metilmalonik

asitin süksinik asite çevrilmesidir. B12 vitamini homosisteinden metionin oluşumu sırasında rol alan metionin sentetaz enziminin ko-enzimi olarak çalışır ve bu reaksiyondaki metil taşınması işlemi kobalt tarafından gerçekleştirilir (transmetilasyon). İşlem sırasında vit-B12 metil grubunu kaybeder ve rejenere olabilmesi için folik asitin plazmadaki temel formu olan N5-metiltetrahidrofolik asit (N5-methyl-FH4) gerekir. N5-metil-FH4 burada metil vericisi olarak görev yapar. N5-metil-FH4 daha sonra tetrahidrofolata (FH4)'a döner ve FH4 den de 5,10 metilentetrahidrofolat oluşur. 5,10 metilentetrahidrofolat da DNA yapımı için gerekli olan purin ve timidin gibi bazların sentezi için gereklidir. B12 veya folik asit eksikliği durumlarında ardarda işleyen bu mekanizmalar bozulmakta, ortaya çıkan kusurlu DNA sentezi sonucunda da (başta kemik iliğindeki hematopoetik hücrelerde olmak üzere) hücrelerde megaloblastik değişiklikler oluşmaktadır. Vitamin B12 eksikliğinde propianatın süksinil-CoA'ya dönüşümünün bozulmasına bağlı olarak santral sinir sisteminde miyelin sentezi kusurlu olmakta ve subakut kombine dejenerasyon olarak bilinen klasik nöropati tablosu oluşmaktadır.

Nitrous Oxide (N₂O)

Nitrous oxide (dinitrogen monoxide-N₂O) ilk kez 1844'de Colton tarafından anestezi amaçla kullanılmaya başlanmış inorganik bir gazdır. İyi bir analjezik, ancak zayıf bir anestezi olarak bilinir.

*Gazi Üniv. Tıp Fak. Hematoloji BD

**Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Hast. Anesteziyoloji Bölümü

Bugün genel anestezide diğer ajanlarla kombine olarak kullanılmaktadır, Aneslezik amaçlar dışında major cerrahi girişimlerde operasyon sonrası ağrılar ve miyokard iskemisine sekonder göğüs ağrılarının tedavisinde sıkça kullanım alanı bulmuştur. Nitrous oxide'in yan etkileri arasında vitamin B12 metabolizması üzerine olanı uzun süredir ilgi çekmiştir.

Nitrous Oxide ve Vitamin B12 Metabolizması

Nitrous oxide vitamin B12'yi oksitler (3). Böylece redükle durumdaki kobalamin (Cob-(I) alamin)'den okside kobalamin (Cob (III) ahimin) oluşur. Oxide kobalt transmetilasyon yapmadığı için metionin sentezi bozulur ve serum metionin düzeyi azalır. Kobalamine bağımlı metionin sentetaz aktivitesinin azalması, insanlarda kobalamin eksikliğinde ortaya çıkan kusurlu dNA sentezinin nedenidir (4). 1878'de Ames ve ark. 24 saat N₂O uygulanmasının DNA sentezini bozduğunu (5), yine aynı yıl Deacon ve ark. hayvan deneyler* ile N₂O'nun metionin sentetaz aktivitesini hızla inaktive ettiğini gösterdiler (6).

Uzun süreli N₂O uygulanması, istenmeyen hematolojik değişiklikler yanında sinir dokusunun dejenerasyonuna da yol açar. Layser ve ark. N₂O kullanan diş hekimlerinde vitamin B12 eksikliğinde oluşan klasik nöropatiye benzer tablo saptamışlardır (7).

Nitrous Oxide ile Oluşan Hematolojik Değişiklikler

Anestezik dozlarda 24 saat N₂O alan hastalarda kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler başlar. Ames ve ark.'nın 24 saat süreyle %50 N₂O ve %50 O₂ karışımı uyguladıkları 8 hastanın tamamında kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler ortaya çıkmıştır (5). Skaeel ve ark.'nın çalışmasında da %70 N₂O 24 saat verilmiş ve hastaların tamamında megaloblastik değişiklikler saptanmıştır (8). N₂O ile megaloblastik kemik iliği değişiklikleri saptananlarda deoxy-uridine (dU) supresyon testi, B12 eksikliği olanlardakine benzer şekilde anormal bulgular vermektedir (5,8). 1985'de Sweeney ve ark. cerrahi işlemler sırasında N₂O kullanan 21 diş hekimini incelediklerinde serum kobalamin ve folat düzeylerinin normal kaldığını, ancak 3 kişinin kemik iliğinde minimal megaloblastik değişiklikler sap-

tadıklarım, bunlarda dU supresyon testinin de bozuk olduğunu, bu 3 kişiden ikisinin periferik kan yaymalarında hipersegmentasyon olduğunu bildirdiler (9).

N₂O kullanımının Vitamin B12'yi okside ederek inaktif hale getirdiği ve bunun sonucu olarak da kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler, anormal dU supresyon tesii ve lökopeni gibi değişiklikler yapabildiği iyi bilinmekle beraber serum Y11-B12 düzeylerine etkisi hakkındaki yayınlar daha sınırlıdır. Bu konuda hayvanlarda yapılan bir araştırmada sıçanlara 18 gün süreyle 1/1 oranında O₂ ve N₂O uygulanmış ve serum kobalamin düzeylerinin 3. günden itibaren azalmaya başladığı, 18. günde en az düzeye indiği Muir ve ark. tarafından gösterilmiştir (10). Aynı çalışmada N₂O verilmesiyle serumdaki mikrobiyolojik olarak inaktif vitamin B12 analoglarının ise arttığı anlaşılmıştır. İnaktif vitamin B12 analoglarının ise arttığı anlaşılmıştır. İnaktif kobalamin artışının endojen kobalamin kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Endojen kobalamin düzeylerindeki azalmanın nedeni olarak da N₂O ile oluşan irreversible oksidatif hasar gösterilmektedir (10). Gökbcn ve arkadaşları %60 N₂O ile 2 saatten fazla cerrahi anestezisi uygulanan hastalarda operasyon sırasında serum kobalamin düzeylerinde azalma olduğunu ve bu azalmanın operasyon sonrası 24.saatten başlayarak 72. saatte tamamen normale döndüğünü gösterdiler (11). B12 düzeylerinin kısa sürede normale dönmesini de vitamin B12 depolarının replase olması ile açıkladılar. N₂O'nun hematopoezis üzerine etkisinin doza bağımlı olması muhtemeldir ve her obguda beklenmez. Thompson ve Lawn %35 N₂O, %65 O₂ uyguladıkları hastalarda periferik kan yaymalarında morfolojik değişiklik görmediler (12). Yufuni ve ark.da 24 saate kadar %30 N₂O verdikleri hastalarda hematolojik değişiklik olmadığını bildirdiler (13). Literatürde 30 dk. ve altındaki sürelerle N₂O'ya maruz kalınmasının zararsız olduğu, 30 dak. ile 2 saat arası maruziyet durumlarında değişken cevapların görülebileceği, 2 saat üzerindeki maruziyetlerde ise hepatik metionin sentetaz aktivitesi ile belirgin interferans söz konusu olduğu bildirilmiştir (14). Vit B12 eksikliği durumlarında serum folik asit düzeyleri (N5-methyl-FH4) artar - "methyltetrahydrofolate trap hipotezi"- (15,2). Hayvan deneylerinde nitrous oxide uygulanmasının serum folik asit artması yaratabileceği ve bunun da

Naü'nun, folik asilin dokular tarafından tutulmasını azaltmasına ve folal polyglulamate sentezini inhibe etmesine bağlı olduğu bildirilmiştir (16,17). Skaeel ve arkadaşları N₂O uygulanması ile ilk saatlerden başlayarak serum folik asil düzeylerinin antiğini bildirmişlerdir (18).

N₂O kullanımının sitopeni yapıp yapmadığı konusunda literatürde farklı raporlar vardır. Skaeel ve ark. %70 N₂O uyguladıkları kişilerde 7 ile 9. günlerde maksimuma ulaşan lökopeni bildirmişlerdir (8). Ames ve arkadaşları ise değişik sürelerle %50 N₂O uyguladıkları 17 kişinin hiçbirisinde lökopeni olmazken, olguların tümünde trombositopeni saptadıklarını bildirmişlerdir (5). Lassen ve Ablett'e göre N₂O'e 4 gün ya da daha fazla maruz kalanlarda ise agranülositoz görülebilmektedir (1,19). N₂O kullanımı 4 günü aştığı takdirde lökosit sayısı azalmakta (1,8), 24 saate kadar süren maruziyetlerde ise kusurlu DNA sentezinin düzelmesine kadar geçen süre içinde, periferik kanda mevcut lökosit deposu lökopeni gelişmesine engel olabilmektedir (11). Bu veriler gösteriyor ki N₂O uygulaması lökopeni veya trombositopeni gelişimine yol açabilirse de her olguda bekleneneğine dair yeterli kanıt yoktur.

SONUÇ

N₂O çok uzun yıllardan beri klinik anestezide kullanılan, loksik etkileri minimal bir ajandır. Bu et-

kiler farklı derecelerde olmakla birlikte, kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler, anormal dU supresyon testi (B12 eksikliği olan haslalardakine benzer şekilde), periferik kanda nörofil hipersegmentasyonu, lökopeni veya trombositopeni ve bazen de B12 eksikliğindeki benzer nöropati tablosu olarak sıralanabilir. Mamafih bu yan etkiler; çeşitli araştırmalarda çok farklı bildiriler olmakla beraber, hem tüm hastalarda saptanmamakta hem de kullanım süresi ve konsantrasyon ile ilişkili gözükmemektedir. Saptanan bu yan etkilerinin hemen tamamı laboratuvar değişikliği olarak kalmakta ve nadiren klinik semptomatolojiye yol açmaktadır, DNA sentezi üzerine etkisinin yara iyileşmesi ve enfeksiyonlar yönünden ne gibi sonuçları olacağına dair kapsamlı araştırmalar gereklidir. Hematolojik yan etkiler dolayısıyla nadir de olsa N₂O kullanımını tamamen bırakan anestezistler olduğu biliniyor. Gözden geçirdiğimiz, bilgilere göre kanımızca latent pernisiyöz anemisi olanlar, latent B12 vitamin eksikliği olasılığı olan vejeteryanlar ve cerrahi anestezisi dışındaki endikasyonlarla 24 saatin üzerinde N₂O kullanılması gereken durumlarda dikkatli olunması, bu gibi olgularda N₂O'nun uygulamasıyla birlikte günde iki kez 30 mg folinik asit verilmesi yeterli önlem olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Lassen HCA, Ilenriksen L, Neukirch F, and Kristensen HS: Treatment of tetanus; severe bone marrow depression after prolonged nitrous oxide anaesthesia. *lancet*, 1956, 1: 527-30.
2. William S., Megaloblastic Anemias, in Cecil Textbook of Medicine, W.B. Saunders Company. Volume I. p.902, 1988.
3. Banks RGS, Henderson RJ, Pralt JM: Reactions of gases in solution. Part III. Some reactions of nitrous oxide with transition-metal complexes. *J.Chem. Soc.(A)*, 2886. 1968.
4. Mctz J, Kelly A, Sweet VC, Waxman S, Herbert V: Deranged DNA synthesis by bone marrow from vitamin B12 deficient humans. *Br.J.Haematol*, 1968, 14:575-92.
5. Ames JAL, Burman JF, Rees GM, Nancekivill DO, and Mollin DL (1978): Megaloblastic haematopoiesis in patients receiving nitrous oxide, *lancet*. 1978, 2: 339.
6. Deacon R, Lumb M, Perry J, Chanarin I, Minty B, Halsey MJ, and Nunn JF: Selective inactivation of vitamin B12 in rats by nitrous oxide. *lancet* 1978, 2: 1023.
7. Layzer RB, Fishman RA, Schafer JA: Neuropathy following abuse of nitrous oxide. *Neurology*, 1978, 28: 504-6.
8. Skacel PO, Hewlett AM, Lewis JD, Lumb M, Nunn JF, and Chanarin I: Studies on the haemopoietic toxicity of nitrous oxide in man. *Br.J.Haematol.*, 1983, 53, 189.
9. Sweeney B et al: Toxicity of bone marrow in dentists exposed to nitrous oxide. *British Medical Journal*, volume 1985,291:567-9.
10. Muir M and Chanarin I: Conversion of endogenous cobalamins into microbiologically-inactive cobalamin analogues in rats by exposure to nitrous oxide. *British J. of Haematology*. 1984,58: 517-23.
11. Gokben M and Iisener Z: Effect of nitrous oxide on serum vitamin-B12 levels under surgical anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Belgica* N2, p 71, June 1985.
12. Thompson PL, and Ixiwn fi: Nitrous oxide as an analgesic in acute myocardial infarction. *JAMA* 1976, 235. 924.

13. Petrovsky BV. and Yufuni SN: Therapeutic analgesic anaesthesia. *Khirurgiya (Mosk.)*, 38, 7,1962.
14. Nunn JI: Clinical aspects of the interaction between nitrous oxide and vitamin B1. *Br.J.Anaesth.*, 1987, 59: 3-13.
15. Ramzi SC, Vinay K, Stanley L: *Robbins Pathologic Basis of Disease*; W.B. Saunders Company, p.681, 1989.
16. Nanckievill DO, Amess JAL: The effects of olinic asit on patients who have received nitrous oxide. VI, European Congress of Anaesthesia, London, p.29, 1982.
17. Kolhouse JI, Kondo II, Allen NC, Podell II, Allen RII: Cobalamin analogues are present in human plasma and can mask cobalamin analogues are present in human plasma and can mask cobalamin deficiency because current radioisotope dilution assays are not spesific for the cobalamin. *New Eng.J. Med.*, 1978, 299, 785-92.
18. Skaccl PC), Chanarin I, Ilawlett A, and Nunn JF: Failure to correct nitrous-oxide toxicity with folinic acid. *Anesthesiology*, 1982, 57,557.
19. Ablett JJI: Tetanus and the anaesthetist. *Br.J. Anaesth.*, 1956, 28, 258.