

Koroner Arter Bypass Cerrahisi Uygulanan Hastalarda N-Asetil Sisteinin Miyokardiyal Reperfüzyon Hasarını Önlemedeki Rolü

The Role Of N-Acetyl Cystein For Myocardial Reperfusion Damage Protection, In Patients Who Was Performed Coronary Artery Bypass Surgery

Okan Özocak¹, Orhan Bozoğlan², Faruk Serhatlıoğlu³, Bülent Meşe², Kemalettin Erdem⁴, Cemal Kahraman³

1Karaman Devlet Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Karaman, Türkiye

2Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

3Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

4Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Bolu, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada kardiyopulmoner bypass ile koroner arter bypass cerrahisi yapılan hastalarda gelişen iskemi reperfüzyon hasarının başlangıç kardiyopleji solüsyonuna eklenen N-asetil sistein ile önlenmesi araştırıldı.

Yöntem: Bu çalışma damar cerrahisi kliniğinde kardiyopulmoner bypass eşliğinde elektif koroner arter bypass cerrahisi yapılan 60 hasta (43 erkek, 17 kadın) dahil edildi. Ardışık olarak hastalar 30'u kontrol, 30'u çalışma grubu olarak ayrıldı. Çalışma grubuna kardiyopleji solüsyonuna 300 mg N-asetil sistein eklendi. Hastalardan preoperatif, postoperatif kan örnekleri alınarak miyokardiyal hasar belirteçleri (CK-MB, troponin) çalışıldı. Hastalar postoperatif inotrop ihtiyacı ve aritmi gelişimi yönünden izlendi.

Bulgular: Çalışma grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında miyokardiyal hasar belirteçlerinden çalışmaya alınan hastaların demografik verileri, preoperatif eşlik eden risk faktörleri, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, hemoglobin değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Çalışma grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında miyokardiyal hasar belirteçlerinden CK-MB düzeyleri 24. ve 48. saatlerde, troponin düzeyleri ise 6. 12. 24. ve 48. saatlerde istatistiksel olarak düşük bulundu. Postoperatif inotropik destek ihtiyacı ve aritmi görülme sıklığı çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere daha az bulundu.

Sonuç: Kardiyopulmoner bypass eşliğinde koroner arter bypass cerrahisi yapılan hastalarda kardiyopleji solüsyonlarına 300 mg N-asetil sistein eklenmesi ile reperfüzyon hasarı oluşumu azaltılmaktadır. Miyokardiyal korunma yöntemleri hakkında en etkin yöntemin saptanması için geniş çapta daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter bypass cerrahisi, miyokardiyal koruma, n-asetil sistein.

Abstract

Objective: In this study we researched prevention of ischemic reperfusion damage by adding N-acetyl-cystein to primary cardioplegy solution in patients underwent coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass.

Method: In this study, 60 patients (43 male, 17 female) were enrolled who were performed coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass at vascular surgery clinic. Consecutively patients divided as 30 patients for study and 30 patients for control groups. 300 mg N-acetyl cystein added to study group's cardioplegy solution. Myocardial damage markers (CK-MB, troponin) were obtained from patients pre and postoperatively. Patients followed for postoperative inotropic need and developing arrhythmia.

Results: There was no statistical significance in comparison of demographic data, preoperative accompanying risk factors, left ventricle ejection fraction, hemoglobin levels of patients' of the study. Comparing 24th and 48th hour plasma CK-MB levels and 6th, 12th, 24th and 48th hours troponin levels, study group's levels were lower than control group. This difference was statistically significant. Postoperative inotropic support need and incidence of arrhythmia was lower in the study group, and this was statistically significant.

Conclusion: Reperfusion damage decreases in patients who underwent coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass by adding 300 mg N-acetyl cystein. Further research is needed for detecting most effective procedure about myocardial protection.

Keywords: Coronary artery bypass surgery, myocardial protection, n-acetyl cysteine

Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH), tüm dünyada ölümlerin en başta gelen nedeni olup önemli bir sağlık sorunudur. Koroner arter bypass cerrahisi (CABG) tarihsel gelişiminde kardiyopulmoner bypass'ın (CPB) uygulamaya girmesinin ardından miyokardiyal koruma, üzerinde en çok durulan ve halen araştırılmaya devam edilen konu olmuştur. Bigelow'un deneysel hipoter-

mik arrest modelleri, Lewis'in hipotermik yöntemle atriyal septal defekt (ASD) onarımı, Melrose'un potasyumdan zengin kardiyoplejik solüsyonlarla kardiyak arrest çalışmalarının temelinde iyi bir miyokardiyal koruma fikri yatmaktadır. Bunun için de kardiyak metabolizmayı yavaşlatan ve iskemi esnasında miyokardın beslenmesini sağlayan maddeler ve çevre şart-



ları çeşitli kombinasyonlarla test edilmiştir(1). Kardiyopleji solüsyonları kalp cerrahisinde kalp akciğer makinasından sonraki en önemli buluştur. Kalp cerrahisinin ilk yıllarında kalp ameliyatları, cerrahi tekniğe ve cerrahın hızına bağlı olacak şekilde çalışan kalp üzerinde yapılmıştır. Kardiyopulmoner bypass teknolojisinin geliştirilmesi cerrahlara kansız bir sahada ve daha uzun sürede çalışma imkanı sağlamış olmakla birlikte kardiyak arrest durumunda oluşan miyokardiyal hasar tablosu beraberinde miyokardiyal koruma ihtiyacını da getirmiştir(2). İşkemik dokuların yeniden kanlandırılması işlemi neticesinde dokuda ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri doku hasarı oluşumuna sebep olur. N-asetil sistein (NAS) antioksidan, mukolitik, vazodilatör etkileri olan glutasyon sentezinin öncül maddesidir(3). Biz bu çalışmada CPB ile CABG yapılan hastalarda NAS'in koroner reperfüzyon hasarı oluşumunu önlemedeki etkinliğini klinik ve biyokimyasal parametreler eşliğinde araştırdık.

Materyal ve Metod

Bu alışma yerel etik kurulu onayı alınarak Ekim 2010 - Mart 2011 tarihleri arasında kalp damar cerrahisi kliniğinde 60 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların her birinden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Kardiyoloji kalp damar cerrahisi konseyinde elektif CABG kararı verilen ardışık 60 koroner arter hastası çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri kayıt edildi. Ekokardiyografi ile preoperatif sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilmeyen hastalar çalışmaya dahil edildiler. Kötü ventrikül fonksiyonu (LVEF <%30), ek kardiyak cerrahi geçirecek olan, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler hastalığı, acil ameliyat endikasyonu ve 80 yaş üzeri olan hastalar ise çalışmaya dahil edilmediler. Çalışmaya alınan olgular iki gruba ayrıldı. Grup 1 (n:30) kontrol grubu, Grup 2 (n:30) alışma grubu olarak adlandırıldı. Tüm hastalar, median sternotomi ile ameliyat edildi. Sol internal torasik arter, safen ven grefti hazırlandı. Aktive pıhtılaşma zamanı (APZ) >480 sn olacak şekilde sistemik heparinizasyon yapıldı. Arteriyel kanüstasyon asendan aortadan, venöz kanüstasyon ise sağ atriyumdan yapıldı. Kanüstasyondan sonra roller pompa (Jostra Heart Lung Machine HL 20, Jostra AB,

Lund, İsveç) ve membran oksijenatör (Medtronic Trillium, Affinity NT 541T, Minneapolis, USA) kullanılarak CPB sağlandı. Hastalar vücut ısıları 28-32 °C arasında olacak şekilde soğutuldu. Aorta kross klemp konduktan sonra aort kökünden root kanülü vasıtasıyla 15cc/kg soğuk hiperkalemik kristaloid kardiyopleji verilerek kalp durduruldu. Operasyonun uzun sürmesi halinde her 20 dakikada bir kardiyopleji infüzyonu tekrarlandı. Çalışma grubuna başlangıç kardiyopleji solüsyonuna N-asetilsistein (Asist, Hüsnü Arsan ilaçları A.ř.) 300 mg eklendi. İdame kardiyopleji solüsyonlarına ise NAS ilave edilmedi. Tüm distal anastomozlar kross klemp altında, proksimal anastomozlar ise aortaya konulan yan klemp altında yapıldı. Proksimal anastomozlar tamamlandıktan sonra CPB sonlandırıldı. Hastalar entübe halde yoğun bakım ünitesine alındı. Klinik olarak uygun kriterlere geldiklerinde ekstübe edildiler. Hastalara yoğun bakım ünitesinde, sürekli EKG takibi yapıldı. Hastaların klinik sonuçlarına ilişkin değişkenler kaydedildi. Hastaların perioperatif parametreleri (CPB süresi, kross klemp süresi, kullanılan greft sayısı, LİTA kullanımı) kaydedildi. Postoperatif değerlendirilmelerde EKG değişikliği ile beraber cTn-I değeri yükselen bir hasta MI olarak değerlendirildi. Bu hasta çalışma dışı bırakılarak yerine başka bir hasta dahil edildi. Laboratuar analizleri için 5 farklı zamanda santral venöz kateterden kan örnekleri alındı. Kanlar santrifüj edilerek ayrılan plazmada CK-MB ve cTnI çalıştırıldı. Kan örnekleri; T0= Postoperatif 0.saat (bazal değer, hasta yoğun bakıma ulaştığında), T1=Postoperatif 6.saat, T2=Postoperatif 12.saat, T3=Postoperatif 24.saat, T4= Postoperatif 48.saatte alındı.

İstatiksel değerlendirme

Çalışmada veriler SPSS 16,0 for windows paket programına aktarılarak analiz edildi. Gruplar arasında cinsiyet, bypass sayısı, komplikasyon ve sigara kullanımı gibi kategorik değerkenler arasındaki farkı değerlendirmede ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasındaki sürekli değerkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Her bir grupta, farklı zamanlarda alınan kan örneklerinde çalışılan CK-MB ve cTnI ölçümleri arasındaki karşılaştırmada tekrarlayan ölçümlerde Varyans analizi kullanıldı. Bu testin sonucunda fark saptandığında ise farkın hangi ölçümlerden kaynaklandığını belir-



lemede Wilcoxon testi kullanıldı. Kullanılan testlerde "p" değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri, sigara kullanımı, eşlik eden DM ve HT varlığı, preoperatif sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, hemoglobin değerı, intraoperatif yapılan bypass sayısı, kross klemp süresi ve CPB süreleri tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Hastaların preoperatif ve intraoperatif verileri

Değişkenler	Çalışma grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	p
Demografik Veriler			
Yaş (yıl)	61,71 ± 10,2	61,29± 9,2	> 0,05
Cinsiyet (E/K)	21/9	22/8	> 0,05
Preoperatif Veriler			
Sigara (%)	70	66.6	> 0,05
DM	8	7	> 0,05
LVEF (%)	47.0±8.5	49.4±6.3	> 0,05
Hemoglobin (gr/dl)	14,1 ± 1,7	13,5 ± 1,2	> 0,05
İntraoperatif Veriler			
By-pass sayısı	3,35±0,74	3,45±0,64	> 0,05
XCL süresi (dk)	62,7 ± 24,7	67,65±19,51	> 0,05
CPB süresi (dk)	98,96±29,54	104,96±27,22	> 0,05

p değerı < 0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon, DM: Diabetes mellitus, XCL: Kross klemp, CPB: Kardiyo-pulmoner bypass

Hastaların demografik verileri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Her iki grubun preoperatif parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Çalışmaya alınan hastalar yapılan bypass greft sayısı, aortanın kross klemp süresi ve kardiopulmoner bypass süresi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Tüm hastalardan operasyon sonrası hasta yoğun bakım ünitesine ulaştığında (T0) bazal değer olarak, operasyon sonrası 6. saatte (T1), operasyon sonrası 12. saatte (T2), operasyon sonrası 24. saatte (T3) ve operasyon sonrası 48. saatte (T4) alınan kan örneklerinde çalışılan CK-MB değerleri Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Grup 1ve grup 2 CK-MB değerleri

Zaman	T0	T1	T2	T3	T4	p
Çalışma grubu (n=30)	53,0 ± 15,9	61,0 ± 15,3	76,4 ± 22,7	82,4 ± 81,0	108,6 ± 64,8	< 0,05
Kontrol grubu (n=30)	65,6 ± 20,7	72,1 ± 22,1	84,7 ± 26,2	117,8 ± 79,2	126,9 ± 86,5	< 0,05
p değerı	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05	

p değerı < 0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Grup içi karşılaştırma sonucunda hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda ölçülen plazma CK-MB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,05). Her iki grupta da bazal değerler ile 6. 12. 24. ve 48. saatlerde alınan örnekler karşılaştırıldığında kontrol grubunun değerlerindeki artış 24. ve 48. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmaya alınan hastalardan operasyon sonrası hasta yoğun bakım ünitesine ulaştığında (T0) bazal değer olarak, operasyon sonrası 6. saatte (T1), operasyon sonrası 12. saatte (T2), operasyon sonrası 24. saatte (T3) ve operasyon sonrası 48. saatte alınan (T4) kan örneklerinde çalışılan troponin değerleri tablo 3'te gösterildi.



Tablo 3. Grup 1 ve grup 2 troponin değerleri

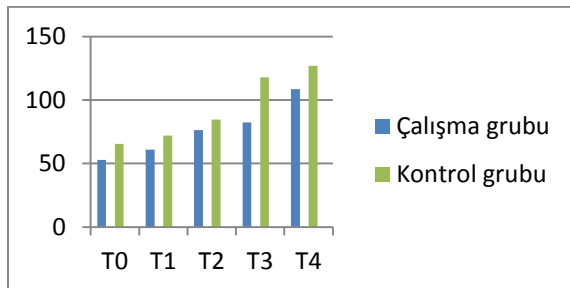
Zaman	T0	T1	T2	T3	T4	p
Çalışma grubu (n=30)	0,3 3 ± 0,6 0	1,7 5 ± 1,8 7	2,1 1 ± 2,0 1	2,8 1 ± 3,5 9	3,7 1 ± 4,0 2	< 0,05
Kontrol grubu (n=30)	0,8 7 ± 1,7 0	5,5 4 ± 9,1 2	6,2 4 ± 11, 7	8,7 7 ± 13, 5	9,6 5 ± 14, 7	< 0,05
p değeri	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	

p değeri < 0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Grup içi karşılaştırma sonucunda hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda ölçülen plazma troponin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). Çalışma grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında ise 6. 12. 24. ve 48. saatteki değerler arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05) (şekil 2).

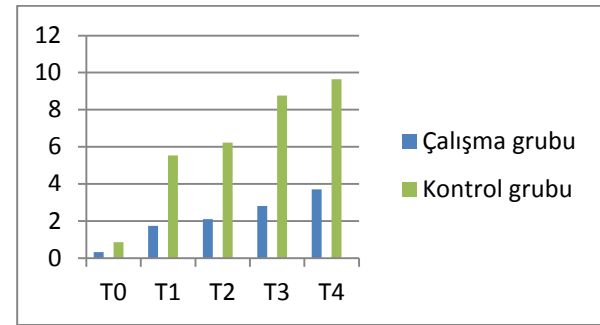
Çalışmaya alınan hastaların postoperatif inotrop uygulanımı ve intraaortik balon pompası (İABP) gereksinimi yönünden elde edilen veriler tablo 4'te gösterildi.

Çalışma grubunda postoperatif dönemde inotrop ihtiyacı dopamin ve dobutamin yönünden kıyaslandığında istatistiksel olarak daha düşük olarak bulundu.

şekil 1. Grupların zamana göre CK-MB düzeyleri

Postoperatif adrenalin ve İABP kullanımı yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmaya alınan hastalardan çalışma grubunda 2 hastada, kontrol grubunda

ise 6 hastada postoperatif erken dönemde (ilk 24 saat) aritmi gözlemlendi. Her iki grup kıyaslandığında çalışma grubunda aritmi görölme sıklığı yönünden daha az olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışma grubunda postoperatif dönemde inotrop ihtiyacı dopamin ve dobutamin yönünden kıyaslandığında istatistiksel olarak daha düşük olarak bulunmuştur. Postoperatif adrenalin ve İABP kullanımı yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Çalışmaya alınan hastalardan çalışma grubunda 2 hastada, kontrol grubunda ise 6 hastada postoperatif erken dönemde (ilk 24 saat) aritmi gözlemlendi. Her iki grup kıyaslandığında çalışma grubunda aritmi görölme sıklığı yönünden daha az olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**şekil 2.** Grupların zamana göre troponin düzeyleri**Tablo 4.** Hastaların postoperatif inotrop ve İABP ihtiyacı

	Çalışma grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	p
Dopamin	4	12	< 0,05
Dobutamin	2	5	< 0,05
Adrenalin	0	2	> 0,05
İABP	0	1	> 0,05

p değeri < 0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tartışma

Açık kalp cerrahisinde miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarı, bunun klinik sonuçları ve korunma yöntemleri birçok çalışmaya konu olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte miyokardiyal koruma alanında önemli ilerlemeler yapılırken ideal solüsyon, teknik veya metod henüz tanımlanmamıştır. İskemi reperfüzyona bağlı miyokardiyal hasarlanmanın patogenezinde serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi ve antioksidan enzimlerin rolünün belirlenmesi, antioksidan ve serbest radikal yakalayıcı tedavi denemelerini gündeme getirmiştir(4,5). Bununla birlikte iskemi reperfüzyon hasarından miyokardı korumak için çeşitli ilaçlar kullanılmıştır. NAS hem hücre içi glutatyon sentezini artırması hem de direkt serbest oksijen radikali temizleyicisi olma özelliğinden dolayı bir antioksidan olarak kullanılır. NAS'ın kardiyoprotektif etkisi olduğunu, 1990'da Sochman ve arkadaşları deneysel çalışmalarda göstermişlerdir. Köpeklerde NAS'ın, reperfüzyon sonrası ventriküler aritmi sıklığını ve infarkt alanını azalttığı gösterilmiştir(6). NAS ile ilgili ilk klinik gözlem 1992'de yapılmıştır. Farmakolojik ve mekanik tedavilerle (tromboliz ve perkutan transluminal koroner anjiyoplasti) sol ventrikül fonksiyonunu korumak ve infarkt alanını azaltmak için gösterilen çaba içinde akut miyokard infarktüsü bir hastada ilk kez NAS kullanılmıştır. Bu kapsamlı tedavi önceden baskılanmış sol ventrikül sistolik fonksiyonunun normale gelmesine katkıda bulunmuştur(7). Araştırmacılar ISLAND (Infarct Size Limitation: Acute Nacetylcysteine Defense) çalışması ile anterior miyokard infarktüsü nedeniyle trombolitik tedavi alan hastalara 100 mg/kg dozunda NAS verildiği zaman infarkt alanının daha küçük olduğunu ve sol ventrikül fonksiyonlarının daha iyi olduğunu göstermiştir(8). CPB sırasında nötrofillerin oksidatif cevabında NAS verilmesinin rolü ilk kez 1995'de Andersen ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiştir. Çalışmaya 24 hasta dahil edilmiş 12 hasta bypass başlangıcından sonuna kadar 100mg/kg bolusu takiben 20mg/kg/h devamlı infüzyon NAS almıştır. NAS alan hastalarda nötrofil cevabı istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Bu bulgular temelinde NAS'ın açık kalp cerrahisinde serbest oksijen radikali temizleyicisi gibi davrandığı öngörülmüştür(9). İskemi reperfüzyon sendromunun

NAS ile azalabildiği, abdominal aort anevrizmektomi yapılan hastalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada hastalar infrarenal aort klemplenmeden 30 dakika önce 150mg/kg dozunda NAS almıştır. Bu hastalarda klemp kaldırıldıktan sonra plazma redükte glutatyon (GSH) konsantrasyonunda önemli artış tespit edilmiştir. Ayrıca plazma lipid peroksit seviyelerinde değişiklik olmamıştır(10). Ceconi ve arkadaşları ise izole tavşan kalbinde iskemi reperfüzyon hasarına karşı korumada NAS'ın etkisini göstermişlerdir. NAS alan grupta doku glutatyon içeriğinin %38 arttığını belirlemişlerdir(11). Tossios ve arkadaşları ise serbest oksijen radikali temizleyicisi olan NAS 'ın hastalarda kardiyoplejik arrest ve CPB sonrası miyokardiyal oksidatif stresi azalttığını göstermişlerdir. Bu çalışma doğrudan miyokardiyal doku üzerinde serbest oksijen radikali temizleyicilerinin etkisini gösteren ilk çalışma olmuştur(12). Sucu ve arkadaşları CPB sırasında kalp akciğer makinasının neden olduğu oksido-inflamatuar cevabı azaltmada NAS'ın etkili olduğunu göstermişlerdir. NAS alan hastalarda nötrofil aktivasyonunun bir indeksi olan miyeloperoksidaz düzeyinde azalma, lipid peroksidasyonunun son ürünü olan plazma MDA değerlerinde azalma ve IL-6 değerlerinde azalma gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, NAS tarafından lipid peroksidasyon inhibisyonunda etkin olan mekanizmalarının sitokinler üzerine etki ederek nötrofil aktivasyon ve infiltrasyonunun önlediği fikrini desteklemektedir. Ayrıca kalp akciğer makinasının neden olduğu oksido-inflamatuar cevabın gelişiminde lipid peroksidasyon ve nötrofil aktivasyonunun önemini vurgulayabilir(13). Fischer ve arkadaşları yaptıkları bir başka çalışmada, açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda serbest oksijen radikali temizleyicisi olan NAS ile miyokardiyal apoptozis başlamasının önlenebileceğini göstermişlerdir(14). Vento ve arkadaşları da normal miyokard fonksiyonlu 35 CABG geçiren hastada yaptıkları çalışmada NAS alan grupta inotropik ajan kullanımı, aritmi oluşumu ve plazma CK-MB değerleri (postoperatif 24. ve 48. saatte) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca NAS alan grupta miyokardiyal glutatyon içeriğinin daha iyi korunduğu, miyeloperoksidaz aktivitesinin daha düşük olduğu ve total antioksidan kapasitenin



daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak kardiyoplejiye eklenen NAS'in, normal ejeksiyon fraksiyonlu CABG geçiren hastalarda oksidatif strese karşı antioksidan doku kapasitesini artirdiğı ve inflamatuvar cevabı azalttığı gosterilmiştir(15). Koramaz ve arkadaşlarıda soğuk kan kardiyoplejisine eklenen NAS'in CABG sırasındaki miyokardiyal hasarı azalttığını gostermişlerdir(16). Palmer ve arkadaşları ise NAS alan sıçanlarda iskemi sırasında cTn-I yıkılmasının zamanla ilişkisini gostermişlerdir(17). Orhan ve arkadaşları da CABG operasyonunda, miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarını sınırlamada NAS'in etkilerini incelemişlerdir. Bu alışmada, NAS alan grupta reperfüzyondan sonra miyokard dokusunda serbest oksijen bileşiklerinin daha az olduğu gosterilmiştir. Böylece NAS'in direkt serbest oksijen radikali temizleyici etkisi vurgulanmıştır. Aynı zamanda NAS alan grupta plazma CK-MB düzeyleri postoperatif 6. ve 12. saatte daha düşük bulunmuştur. Postoperatif 24. saatte ise gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, CABG operasyonu sırasında miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarını nlemede NAS'in güçlü etkileri olduğunu gostermişlerdir(18). Bizim alışmamızda ise miyokard hücre hasarını ortaya koymak için CK-MB aktivitesi ve troponin-I çalışılmıştır. Çalışma grubunda kardiyak hasar göstergeleri olan plazma CK-MB ve troponin-I değerlerinin daha düşük olması NAS'in miyokard iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruduğunu düşündürmektedir. Diğer çalışmalardan farklı olarak kardiyopleji solüsyonuna 300 mg NAS eklenmesi miyokardiyal korunmada etkin dozu ifade etmektedir. Vento ve Orhan'ın çalışmalarında gruplar arasında komplikasyon açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir(15,18). Benzer olarak bizim çalışmamızda da her iki grupta komplikasyon açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Buna dayanarak NAS'in güvenle kullanılabilir bir ajan olduğunu söyleyebiliriz. CPB sırasında NAS'in etkileri ile ilgili yapılan birçok çalışmada görüldüğü gibi, NAS verilme şekli ve dozu farklılık gostermektedir. NAS verilme şekliyle ilgili iki görüş vardır. Birincisi CPB ilk solüsyonu içerisinde ve CPB boyunca, ikincisi ise kardiyoplejiye eklenmesi ve her 20 dakikada bir verilmesidir. Hücre içi glutatyon sentezini artırma özelliğinden dolayı, miyokard dokusunda direkt etki elde etmek için kardiyoplejide verilmesi tercih edilebilir. Ayrıca direkt serbest

oksijen radikali temizleyici özelliğinden dolayı, yaygın serbest oksijen radikali üretimi olduğunda (aortaya konan kross klemp kaldırıldıktan sonra, reperfüzyon aşamasında) sistemik NAS konsantrasyonuna ulaşmak için kardiyopleji solüsyonuna eklenmesi tercih edilebilir. Biz alışmamızda bu nedenle kardiyopleji solüsyonlarına NAS eklemeyi tercih ettik. Fakat CPB ilk solüsyonu içerisinde ve CPB boyunca verilmesinin hem miyokard hem de diğer organ (akciğer, böbrek, karaciğer vs.) hasarlarını önlemede etkili olabileceği yönünde detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır. Diğer araştırmacıların yaptıkları çalışmalardaki parametrelerden farklı olarak alışmamızda NAS kullanıldığında inotrop ihtiyacının ve aritmi insidansının daha düşük olduğunu tespit ettik. Bu nedenle NAS'in CABG sonrası gelişen iskemi reperfüzyon hasarına bağlı stunned miyokardiyum gelişmesini, dolayısıyla etkin miyokardiyal korunmaya katkısının göstergesi olduğunu düşündürmektedir(18). Sonuç olarak, CPB eşliğinde CABG yapılan hastalarda kardiyopleji solüsyonlarına 300 mg NAS eklenmesi ile çalışma grubu ile kontrol grubu arasında miyokardiyal hasar belirteçlerinde istatistiksel anlamlı farklılık bulunması ve postoperatif inotrop ihtiyacı ve aritmi gelişiminin azaltılması, NAS'in miyokardiyal korunma için etkili olduğunu gostermektedir. Ancak halen en etkin miyokardiyal korunma konusunda pek çok farklı görüş bulunmaktadır. Bu bulgular miyokardiyal korunma konusunda alternatif bir seçenek sunmaktadır. Miyokardiyal korunma ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiğine inanıyoruz.

Kaynaklar

1. Duran E. Dünyada Kalp Damar Cerrahisinin Tarihçesi. In: Duran E, eds. Kalp ve Damar Cerrahisi. İstanbul: apa Tıp Kitabevi, Cilt I, 2004;1:3-12.
2. Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL. Studies of the effects of hypotermia on regional myocardial flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. The adequately perfused beating, fibrillating and arrested heart. J Thorac Cardiovas Surg. 1977;73:87-94.
3. Akgün S. Erişkin Kalp Cerrahisinde Miyokard Korunması. In: Duran E, eds. Kalp ve Damar Cerrahisi. İstanbul: apa Tıp Kitabevi, Cilt II, 2004;1:1091-106.



4. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2000;47:446-56.
5. Moukarbel GV, Ayoub CM, Abchee AB. Pharmacological therapy for myocardial reperfusion injury. *Current Opinion in Pharmacology.* 2004;4:147-53.
6. Sochman J, Kolc J, Vrana M, Fabian J. Cardioprotective effects of N-acetylcysteine: the reduction in the extent of infarction and occurrence of reperfusion arrhythmias in the dog. *Int J Cardiol* 1990;28(2):191-96.
7. Sochman J, Peregrin JH. Total recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction: comprehensive therapy with streptokinase, N-acetylcysteine and percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 1992;35:116-18.
8. Sochman J, Vrbska J, Musilova B, Rocek M. Infarct size limitation: acute N-acetylcysteine defense (ISLAND trial): preliminary analysis and report after the first 30 patients. *Clin Cardiol* 1996;19:94-100.
9. Andersen LW, Thiis J, Kharazmi A, Rygg I. The role of N-acetylcysteine administration on the oxidative response of neutrophils during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1995;10(1):21-26.
10. Kretzschmar M, Klein U, Palutke M, Schirrmeyer W. Reduction of ischemiareperfusion syndrome after abdominal aortic aneurysmectomy by N-acetylcysteine but not mannitol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40(6):657-64.
11. Ceconi C, Curello S, Cargnoni A, Ferrari R, Albertini A, Visioli O. The role of glutathione status in the protection against ischaemic and reperfusion damage: effects of N-acetyl cysteine. *J Mol Cell Cardiol* 1988;20(1):5-13.
12. Tossios P, Bloch W, Huebner A, Raji MR, Dodos F, Klass O, Suedkamp M, Kasper SM, Hellmich M, Mehlhorn U. N-acetylcysteine prevents reactive oxygen species-mediated myocardial stress in patients undergoing cardiac surgery: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(5):1513-20.
13. Dikmengil M, Atik U, Oral U. N-acetylcysteine for preventing pump-induced oxidoinflammatory response during cardiopulmonary bypass. *Surg Today.* 2004;34(3):237-42.
14. Fischer UM, Tossios P, Huebner A, Geissler HJ, Bloch W, Mehlhorn U. Myocardial apoptosis prevention by radical scavenging in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128(1):103-08.
15. Vento AE, Nemlander A, Aittomaki J, Salo J, Karhunen J, Ramo OJ. N-acetylcysteine as an additive to crystalloid cardioplegia increased oxidative stress capacity in CABG patients. *Scand Cardiovasc J* 2003;37(6):349-55.
16. Koramaz I, Pulathan Z, Usta S, Karahan SC, Alver A, Yaris E, Kalyoncu NI, Ozcan F. Cardioprotective effect of cold-blood cardioplegia enriched with N-acetylcysteine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2006;81(2):613-18.
17. Palmer BS, Klawitter PF, Reiser PJ, Angelos MG. Degradation of rat cardiac troponin I during ischemia independent of reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287(3):1269-75.
18. Orhan G, Yapici N, Yuksel M, Sargin M, Senay S, Yalcin AS, Aykac Z, Aka SA. Effects of N-acetylcysteine on myocardial ischemia-reperfusion injury in bypass surgery. *Heart Vessels* 2006;21(1):42-47.

