

ORJİNAL YAZI

Akut ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü Geçiren N-asetil Sistein Uygulanan Hastalarda Oksidatif Stres ve QT Dispersiyonu İlişkisi

Tunay ŞENTÜRK*, Dilek YEŞİLBURSA*, Osman Akın SERDAR*,
Zehra SERDAR**, Saim SAĞ*, Uğur YUVANÇ*, Jale CORDAN*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Çalışmanın amacı, miyokard infarktüsünde ek tedavi olarak, N-asetil sisteinin (NAS) oksidatif stres, infarkt büyüklüğü ve QT dispersiyonu üzerine olan etkisinin değerlendirilmesidir. Akut miyokard infarktüsü (Mİ) geçiren hastalar, streptokinaz ile birlikte 24 saat süreyle intravenöz infüzyon şeklinde 15 gram N-asetil sistein alanlar (n=15) ve almayanlar (n=15) şeklinde iki gruba ayrıldı. Oksidatif stresin değerlendirilmesi için kabulde, 4 saatte ve 24. saatte plazma malondialdehid (MDA) düzeyleri ölçüldü. Tüm hastaların başlangıçta, 4. ve 24. saatte 50 mm/sn ile 12 derivasyonlu elektrokardiyografileri çekilerek QT dispersiyonları ve “Bazett” formülü ile hıza göre düzeltilmiş QT dispersiyonları hesaplandı. Reperfüzyonun değerlendirilmesi için koroner anjiyografi yapıldı. Kabulde her iki grup arasında plazma MDA düzeyleri arasında farklılık yoktu. N-asetil sistein ile tedavi edilen hastalarda, plazma MDA düzeyleri azalırken, NAS ile tedavi edilmeyen hastalarda, plazma MDA düzeyleri 4. saat ve 24. saatte artış gösterdi (sırasıyla p=0.001 ve p=0.0001). 24. saatte NAS alan hastalarda, NAS almayan hastalara göre, QT dispersiyonu (p=0,04) ve hıza göre düzeltilmiş QT dispersiyonunun yüzde değişiminde (p=0.03) anlamlı olarak azalma izlendi. NAS tedavisi, iskemi reperfüzyon sırasında lipid peroksidasyonunu ve sonucunda QT dispersiyonunu anlamlı olarak azaltabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: N-asetil sistein. Miyokard infarktüsü. Malondialdehid, QT dispersiyonu.

Relationsip Between Oxidative Stress and QT Dispersion in Patients With Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With N-acetylcysteine

ABSTRACT

The aim of this study was to assess the effect of N-acetylcysteine (NAC) treatment, as an adjunct therapy in myocardial infarction on oxidative stress, infarct size and dispersion of QT. Patients with acute myocardial infarction received either 15 mgc of NAC infused intravenously over 24 hours (n=15) or no NAC (n=15), combined along with streptokinase. In order to assess the oxidative stres, plasma malondialdehyde (MDA) level was measured at admission and after 4 and 24 hours. For all patients, QT dispersion (QTd) and Bazett rate corrected QTc dispersion (QTcd) were measured from a high quality 12 lead ECG recorded at 50 mm/s on admission, at 4 and 24 hours. Coronary angiography were performed to assess reperfusion. At admission, plasma MDA levels were not different between the groups. In the NAC treated patients percent plasma MDA changes according to the baseline decreased whereas in the NAC non-treated patients percent MDA changes increased at 4 and 24 hours (p=0.001 and p=0.0001, respectively). Significant decreases in the percent QTd (p=0,04) and QTcd (p=0.03) period changes were observed in patients treated with NAC compaired to patients treated without NAC at 24 hours. N-acetylcysteine treatment reduces lipid peroxidation during ischemia and reperfusion and decreases QT dispersion.

Key Words: N-acetylcysteine. Myocardial infarction. Malondialdehyde. Dispersion of QT.

Geliş Tarihi: 16.08.2004
Kabul Tarihi: 04.08.2006

Dr. Dilek YEŞİLBURSA
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı
16059 Görükle / BURSA
Tel: 0224 4428745
Fax: 0224 4428187
e-mail: dilekyb@uludag.edu.tr

Miyokard iskemisi-reperfüzyonu, koroner “by-pass” cerrahisi, anjiyoplasti ve tromboliz ile ilişkili önemli klinik bir durum olarak ortaya çıkmaktadır^{1,2}. İskemi periyodu sonrası reperfüzyon sırasında birden yükselen oksijen miyokard hücreleri için toksik olabilir. Oksijen molekülü, yüksek derecede reaktif serbest radikaller oluşturarak hücrelerle etkileşebilmektedir³. Yeni bulgular, iskemi sonrası gelişen miyokard disfonksiyonun (“stunning”) serbest oksijen radikal-

leri aracılığı ile olabileceğini göstermiştir⁴⁻⁶. İskemi-reperfüzyon sırasında, hidrojen peroksidin lipit peroksidasyonuna yol açmasına bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stres, membran hasarına yol açan mekanizmalardan birisidir ve intraselüler kalsiyum artışına ve “stunned” miyokardiyumda miyokard kontraktilitesinin disfonksiyona neden olur^{7,8}.

İskemi-reperfüzyona bağlı miyokard hasarının, kalpte antioksidanların varlığı ile oksidanların oluşumu arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir^{9,10}. Çeşitli çalışmalarda, antioksidanların iskemi-reperfüzyon hasarında yararlı etkileri bildirilmiştir¹¹⁻¹³. N-asetil sistein (NAS), sülfidril grubu kaynağıdır, çeşitli oksijen kaynaklı radikallere ve oksidanlara karşı “scavenger” (çöpçü) olduğu ve hayvan modellerinde reperfüzyon hasarını düzelttiği gösterilmiştir^{14,15}.

Akut miyokard infarktüsü (Mİ) geçiren hastaların bir kısmında, hayatı tehdit eden aritmiler gelişebilir. Bu ciddi aritmilerin gelişmesi, kardiyak otonomik dengenin bozulması ve aritmik substrat varlığı ile kolaylaştırılır. Miyokard infarktüsünün akut döneminde ventriküler aritmilerin gelişiminde ventriküler repolarizasyonun önemi vurgulanmaktadır. İskemi-reperfüzyona bağlı miyokard hasarı, “recovery” zamanında lokal farklılıklara yol açarak sınır bölgedeki ventrikül miyokard hücrelerinin elektrofizyolojik özelliklerini değiştirebilir¹⁶⁻¹⁸.

QT dispersiyonu bölgesel repolarizasyon farklılıklarını gösteren invaziv olmayan bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Akut miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölüm durumlarında QT dispersiyonunda anormal bir artış olduğu saptanmıştır¹⁹⁻²⁰. Artmış QT dispersiyonunun, artmış ventriküler taşiaritmi riskiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir²¹⁻²³.

Bu çalışmanın amacı, miyokard infarktüsünde ek tedavi olarak N-asetil sisteinin oksidatif stres, infarkt büyüklüğü ve QT dispersiyonu üzerindeki etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya akut Mİ ile başvuran 30 hasta alındı. Tüm hastalar semptomların başlangıcından itibaren 6 saat içerisinde başvurdu. Akut Mİ aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığına göre konuldu: en az 30 dakika süren göğüs ağrısı, ardışık en az iki derivasyonda ≥ 1 mm’yi aşan ST segment elevasyonu ve total serum kreatin kinaz enziminin normalin üst sınırının en az iki katını aşması. Geçirilmiş Q dalgalı Mİ, ileri kalp yetersizliği, hemodinamik olarak anlamlı kalp kapak hastalığı, QT dispersiyonunu etkileyen ilaç alanlar, protokolde yer alan ilaçların herhangi birisine karşı duyarlılık ve streptokinaz kullanımının kontrendike olduğu hastalar çalışmaya alınmadılar. Çalışma üni-

versite yerel etik kurulu tarafından onaylandı, hastaların tamamından bilgilendirilmiş onay alındı.

Akut Mİ geçiren hastalar, streptokinaz ile birlikte 24 saatte süreyle intravenöz infüzyon şeklinde 15 gram N-asetil sistein alanlar ve almayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Biyokimyasal parametelerin ölçümü için seri olarak alınan periferik venöz kan örnekleri kullanıldı. Kreatin kinaz (CK) ve onun MB alt grubunun (CK-MB) aktivitesine kabulde ve ilk gün boyunca her üç saatte bir bakıldı. Oksidatif stres üzerinde NAS etkisinin değerlendirilmesi için kabulde, 4. saatte ve 24. saatte plazma malondialdehid (MDA) düzeyleri ölçüldü. Plazma MDA düzeylerinin ölçülmesi için, yüksek performanslı likit kromatografisi (HPLC) kullanıldı (nmol/ml plazma)²⁴.

Tüm hastalara Hewlett Packard (M 1772 A) cihazı ile kabulde, 4. ve 24. saatte 50 mm/sn hızda 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) çekildi. QT intervalı 12 derivasyonlu istirahat EKG’lerinde QRS’in başından T dalgasının bazal hatla birleştiği noktaya kadar büyüteç yardımıyla çalışmanın detayları hakkında bilgisi olmayan başka bir araştırmacı tarafından manuel olarak ölçüldü. T dalgasının sonlandığı nokta iyi seçilemediğinde o derivasyon değerlendirilmedi. U dalgasının olduğu EKG’lerde T dalgasının sonu T ve U dalgalarının birleştiği en alt nokta kabul edilerek ölçüm yapıldı. En az 3’ü göğüs derivasyonu olmak üzere 7 derivasyon ölçümü yapılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Maksimum ve minimum QT aralıkları ölçüldü. Bazzet formülü [Bazett formülü= $QT(sn)/\sqrt{RR(sn)}$] kullanılarak kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervalleri (QTc) bulundu²⁵. Standart 12 derivasyonda elde edilen maksimum ve minimum QT intervalleri arasındaki fark QT dispersiyonu (QTd), düzeltilmiş QT süreleri arasındaki fark ise QTc dispersiyonu (QTcd) olarak hesaplandı.

Hastalara hastaneden çıkarılmadan önce Judkins tekniği ile selektif koroner anjiyografi yapılarak reperfüzyon değerlendirildi.

İstatistiksel analiz: Tüm istatistiksel analizler SPSS 10.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma şeklinde sunuldu. Hastaların kategorik değişkenlerinin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov testi ile değişkenlerin normal dağılım gösterdiği saptandı, karşılaştırmalarda parametrik olmayan testler kullanıldı. Zaman dilimlerine göre elde edilen verilerin başlangıca göre yüzde değişimleri karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, gruplar içi karşılaştırmalarda ise Wilcoxon testi kullanıldı. $\alpha < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular ve Sonuçlar

Çalışma popülasyonu ortalama yaşları 53±10 yıl olan 3 kadın ve 27 erkek hastadan oluştu. 15 hasta streptokinaz ve nitrogliserin ile tedavi edilirken, diğer 15 hasta streptokinaz ve nitrogliserine ek olarak NAS ile tedavi edildi. Her iki grupta yer alan hastalar yaş cinsiyet, infarktüs lokalizasyonu, semptomların başlangıcından hastaneye ulaşma süresi, kalp hızları ve aldıkları tedaviler gibi faktörler bakımından benzer özellikler göstermekteydi. N-asetil sistein verilmeyen grupta yer alan 11 hastada ve NAS verilen grupta yer alan 11 hastada reperfüzyonun sağlandığı görüldü. Hastanede ölen hasta yoktu. NAS ile tedavi edilen hiçbir hastada yan etki izlenmedi.

Hastaların karakteristikleri Tablo I’de gösterildi. Ortalama pik CK ve CK-MB düzeyleri iki grup arasında farklı değildi (Tablo I).

Tablo I. Hastaların özellikleri

	NAS ile tedavi edilen hastalar (n=11)*	NAS ile tedavi edilmeyen hastalar (n=11)**	p değeri
Yaş (yıl)	55±11	52±10	0.45
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	1/10	2/9	0.46
VKİ (kg/m ²)	27.1±3.2	29±3.3	0.34
Anterior MI (%)	6 (%54.5)	7 (%63.6)	0.89
Trombolize kadar geçen zaman(saat)	3.7±1.8	2.8±1.6	0.243
Pik CK (U/L)	2481±988	3009±1084	0.332
Pik CK-MB (U/L)	231±126	197±85	0.606

NAS: N-asetil sistein, VKİ: Vücut kitle indeksi, MI: Miyokard infarktüsü, CK: Kreatin kinaz

*: Reperfüzyon sağlanan ve NAS ile tedavi edilen hastalar

** : Reperfüzyonun sağlanan ancak NAS ile tedavi edilmeyen hastalar

Grupların QT değerleri Tablo II’de hastaların QT değerlerinin başlangıca göre 4. ve 24. saatteki yüzde değişimlerinin karşılaştırılması Tablo III’de gösterildi. Gruplar arasında 4 ve 24. saatte maksimum, minimum QT, QTc süreleri ve 4. saatte QTd ile QTcd’nun başlangıca göre yüzde değişimleri açısından fark saptanmadı (p>0.05). 24. saatte NAS alan hastalarda, NAS almayan hastalara göre, QTd (-%20.1±8.71 ve -%0.7±1.1, p=0,04), QTcd (-%29.3±6.86 ve -%7.4±3.68, p=0.03) yüzde değişimleri anlamlı olarak daha düşüktü. N-asetil sistein verilen grupta yer alan hastalarda 24. saatte bakılan QTd ile QTcd sürelerinin başlangıca göre ortalama yüzde değişimleri anlamlı azalma gösterdi (-%20.1±8.711, p<0.016 ve -%29.3±6.86, p<0.021). N-asetil sistein verilen grupta yer alan hastaların 4.

saatte maksimum, minimum QT, QTc süreleri, QTd, QTcd değerleri ile 24. saatteki maksimum ve minimum QT sürelerinin başlangıca göre ortalama yüzde değişimleri anlamlı değişiklik göstermedi (p>0.05). N-asetil sistein verilmeyen grupta yer alan hastaların 4. ve 24. saatte maksimum ve minimum QT, QTc süreleri ile QTd ve QTcd değerlerinin başlangıca göre ortalama yüzde değişimlerinde anlamlı farklılık izlenmedi (p>0.05).

Tablo II. Hasta gruplarının kabul, 4. ve 24. saatteki maksimum, minimum QT süreleri, QT dispersiyonları ve düzeltilmiş QT dispersiyon değerleri

	NAS ile tedavi edilen hastalar (n=11)*	NAS ile tedavi edilmeyen hastalar (n=11)**
Kabul QT maksimum (msn)	418±22.4	424.2±19.6
Kabul QT minimum (msn)	369±23.8	372±17.8
Kabul QTc maksimum (msn)	425.5±24.5	430±27.4
Kabul QTc minimum (msn)	374.4±24.1	381±21.4
Kabul QTd (msn)	48.3±6.7	44.3±7.1
Kabul QTcd (msn)	51.1±9.7	49.2±5.1
4. saat QT maksimum (msn)	440±25.1	434±22.3
4. saat QT minimum (msn)	386±16.9	385±21
4. saat QTc maksimum (msn)	428.4±31.6	435.7±26.6
4. saat QTc minimum (msn)	395.2±36.9	402.7±25.0
4. saat QTd (msn)	51.2±7.1	45.8±4.2
4. saat QTcd (msn)	42.3.1±12.6	40.1±4.6
24. saat QT maksimum (msn)	433±28.2	437±31.4
24. saat QT minimum (msn)	386±25.1	396±22.4
24. saat QTc maksimum (msn)	412.9±25.4	424.4±40.2
24. saat QTc minimum (msn)	376.5±26.3	384.1±28.5
24. saat QTd (msn)	38.7±5.4	44±6.4
24. saat QTcd (msn)	36.6±8.3	46.1±17.7

QTd: QT dispersiyonu, QTcd: hıza göre düzeltilmiş QT dispersiyonu

*: Reperfüzyon sağlanan ve NAS ile tedavi edilen hastalar

** : Reperfüzyonun sağlanan ancak NAS ile tedavi edilmeyen hastalar

Lipit peroksidasyonu periferik plazmada MDA ölçümü ile değerlendirildi. Kabulde, 4. ve 24. saatte değerlendirilen plazma MDA düzeyleri Tablo IV’de, 4. ve 24. saatte plazma MDA düzeylerinin başlangıca göre ortalama yüzde değişimlerinin karşılaştırılması Tablo V’de gösterilmiştir. N-asetil sistein verilen hastalarda 24. saatte plazma MDA düzeyinin başlangıca göre ortalama yüzde değişiminin anlamlı olarak azaldığı (-%34.16±17.03, p=0.003), buna karşın NAS verilmeyen hastalarda 24. saatte plazma MDA düzeyinin başlangıca göre ortalama yüzde değişiminde anlamlı değişiklik saptanmadı (p=0.424). N-asetil sistein verilen ve verilmeyen hastaların 4. ve 24. saatte plazma MDA düzeylerinin başlangıca göre ortalama yüzde değişimleri karşılaştırıldığında, NAS

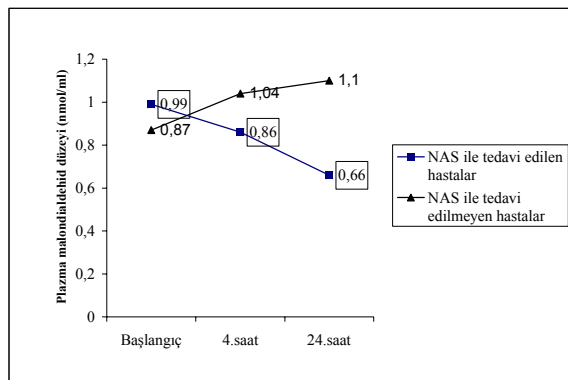
verilen hastaların 4. (-%11.73±17.68 ve %21.43±28.56, p=0.001) ve 24. saatte (-%34.16±17.03 ve 28.77±33.61, p=0.0001) plazma MDA düzeylerinin ortalama değişiminin NAS verilmeyen hastalara göre anlamlı olarak azaldığı izlendi. Şekil 1’de plazma MDA düzeylerinin değişimi gösterilmiştir.

Tablo III. Hasta gruplarının kabul, 4. ve 24. saatteki maksimum, minimum QT süreleri, QT dispersiyonları ve düzeltilmiş QT dispersiyonlarının ortalama yüzde değişimlerinin karşılaştırılması

	NAS ile tedavi edilen hastalar		NAS ile tedavi edilmeyen hastalar		p değeri
	Ortalama yüzde değişim ±Standart sapma	p değeri	Ortalama yüzde değişim± Standart sapma	p değeri	
QTYD4 maksimum (%)	5.2±3.91	0.256	2.3±2.58	0.451	0.236
QTYD4 minimum (%)	4.6±2.42	0.421	3.4±2.76	0.289	0.358
QTcYD4 maksimum (%)	0.8±1.87	0.131	1.1±1.19	0.878	0.478
QTcYD4 minimum (%)	5.6±2.40	0.182	5.5±3.24	0.790	0.652
QTdYD4 (%)	6.1±3.25	0.135	3.3±3.65	0.319	0.591
QTcdYD4 (%)	-18.7±5.61	0.721	-17.7±6.98	0.328	0.949
QTYD24 maksimum (%)	3.5±3.27	0.335	3.0±2.41	0.569	0.256
QTYD24 minimum (%)	4.6±2.87	0.189	6.4±4.25	0.378	0.547
QTcYD24 maksimum (%)	-2.9±2.12	0.09	-1.4±1.22	0.424	0.243
QTcYD24 minimum (%)	-0.6±1.34	0.534	0.7±0.33	0.424	0.300
QTdYD24 (%)	-20.1±8.71	0.016	-0.7±1.1	0.218	0.04
QTcdYD24 (%)	-29.3±6.86	0.021	-7.4±3.68	0.248	0.03

YD4: Başlangıca göre 4. saatteki parametrenin ortalama yüzde değişimi

YD24: Başlangıca göre 24. saatteki parametrenin ortalama yüzde değişimi



Şekil 1:
NAS ile tedavi edilen ve edilmeyen hastalarda plazma MDA düzeylerinin değişimi

Tablo IV. Hasta gruplarının kabulde, 4. ve 24. saatteki plazma malondialdehid düzeyleri

	NAS ile tedavi edilen hastalar (n=11)*	NAS ile tedavi edilmeyen hastalar (n=11)**
Kabul (nmol/ml)	0.99±0.27	0.87±0.37
4.saat (nmol/ml)	0.86±0.31	1.04±0.36
24.saat (nmol/ml)	0.66±0.27	1.1±0.35

NAS: N-asetil sistein

*: Reperfüzyon sağlanan ve NAS ile tedavi edilen hastalar

** : Reperfüzyonun sağlanan ancak NAS ile tedavi edilmeyen hastalar

Tablo V. Malondialdehid (MDA) düzeylerinin başlangıca göre ortalama yüzde değişimlerinin karşılaştırılması

	NAS ile tedavi edilen hastalar ortalama yüzde değişim ± Standart sapma	NAS ile tedavi edilmeyen hastalar ortalama yüzde değişim ± Standart sapma	p değeri
MDAYD4	-1.73±17.68	21.43±28.56	0.001
MDAYD24	-34.16±17.03 ^a	28.77±33.61 ^b	0.0001

YD4: Başlangıca göre 4.saatte MDA düzeyinin yüzde değişimi

YD24: Başlangıca göre 24.saatte MDA düzeyinin yüzde değişimi

^a: p=0.003, 24.saatte başlangıca göre MDA düzeyinin ortalama yüzde değişiminin karşılaştırılması

^b: p=0.424, 24.saatte başlangıca göre MDA düzeyinin ortalama yüzde değişiminin karşılaştırılması

Her iki grupta reperfüze olmadığı düşünülen birer hastada ventriküler fibrilasyon gelişti, defibrilasyon ile sinüs ritmi sağlandı. Her iki grupta da reperfüzyon sağlanan hastalarda hastaneden çıkana kadar malign ventriküler aritmi izlenmedi.

Tartışma

Bu çalışma, akut Mİ geçiren hastalarda streptokinaz ile birlikte N-asetil sistein kullanımının oksidatif strese azalmaya yol açabileceğini ve bununla paralel olarak 24. saatte QTd ile QTc dispersiyonunda azalmaya neden olabileceğini göstermektedir.

QT dispersiyonu, Day ve ark tarafından ilk olarak tanımlandığı 1990 yılından itibaren özellikle iskemik kalp hastalıklarını içeren çeşitli hastalık durumlarında anlamlı prognostik bir belirteç olarak kullanılmıştır^{19,20,26-28}.

Akut Mİ geçiren hastalarda, QT dispersiyonu fatal aritmiler, duvar hareket bozuklukları ve prognozun belirleyicisi olarak özel bir ilgiye sahiptir. Yukarıdakilerin tamamı arasından sıklıkla QT dispersiyonu ile fatal aritmiler arasındaki ilişki bildirilmiştir.

Akut ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü

tir. QT dispersiyonu, ventriküler taşikardi veya Mİ'nün akut döneminde ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon gelişen hastalarda artmıştır^{21,23,27,29,30}. Artmış QT dispersiyonunun ventriküler aritmilerin gelişimi için substrat olduğu belirtilmiştir³¹.

Bir çalışmada akut Mİ sonrası QT dispersiyonu ile ventriküler taşikardiler arasındaki ilişki incelendiğinde, Permeokki ve ark, bu hastalarda maksimum QT aralığının aritmisi olmayan veya normal kişilere göre anlamlı olarak artmış olduğunu ve bu hastalarda prognozun bağımsız bir belirleyicisi olduğunu saptamıştır²³.

Moreno ve arkadaşları, QT dispersiyonunun, sol anterior desendan arter lezyonlarında, sirkumfleks arter ve sağ koroner arter lezyonlarına göre daha yüksek olduğunu bulmuştur³². Çalışmamızda her iki grupta infarktüs yerleşimleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Geçici miyokard iskemisini takiben ortaya çıkan reperfüzyon, serbest oksijen radikallerinin üretimine yol açarak lipidlerin peroksidasyonuna ve endojen antioksidanların tükenmesine neden olur. İskemi-reperfüzyon durumunda serbest radikallerin oluşumu, miyokard hücreleri için toksik olabilir. Malondialdehid, lipid peroksidasyon ürünü olup insanlarda serbest radikallerin oluşumunun göstergesidir ve lipid peroksidasyon düzeyinin belirlenmesinde en sık kullanılan biyolojik belirteçlerden birisidir³³. Çalışmamızda oksidatif stres üzerine N-asetil sisteinin etkisinin belirlenmesi için plazma MDA düzeyleri kullanıldı. Serbest radikallere bağlı hasar, reperfüzyondan sonraki ilk dakika içerisinde ortaya çıkar, eğer antioksidan tedavi reperfüzyon sırasında uygulanırsa "stunning"i azaltabilir^{11,14}. Çalışmamızda streptokinaz ile eş zamanlı olarak NAS infüzyonu başlandı. NAS ile tedavi edilen hastalarda reperfüzyon sırasındaki oksidatif stres derecesi azalırken, NAS ile tedavi edilmeyen hastalarda oksidatif streste artış izlendi. NAS ile tedavi edilen hayvanlarda lipid peroksidasyonunun, tedavi edilmeyen kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu bilinmektedir³⁴. Oksidatif stresin NAS alan ve almayan hastalar arasında 4. saatten itibaren anlamlı farklılık gösterdiği, NAS alan hastalarda 24. saatte MDA düzeyleri ile değerlendirilen oksidatif stresin azalmaya devam ettiği görüldü. Çalışmamızda ilginç bir bulgu olarak, 24. saatte NAS alan grupta QTd ile QTcd, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı.

Miyokard infarktüsünün akut döneminde QT dispersiyonu büyük ölçüde değişkenlik gösterdiği için^{27,34} Glancy ve arkadaşları QT dispersiyonu verilerinin yorumlanmasında ölçüm zamanının dikkate alınması gerektiğini belirtmiştir³⁵. QT dispersiyonu Mİ'nden sonra saatler içinde artmaktadır³⁶, 3. günde en yüksek değerine ulaşmakta ve zaman içinde giderek azaldığı bilinmektedir²⁰.

N-asetil sistein, sülfidril grubu kaynağıdır, çeşitli oksijen kaynaklı radikallere ve oksidanlara karşı "scavenger" olduğu ve hayvan modellerinde reperfüzyonun yayılımını düzelttiği gösterilmiştir^{14,15}. Sochman ve arkadaşları, köpeklerde NAS'in kardiyoprotektif etkisi üzerinde çalışmıştır ve NAS'in infarkt yayılımına etkisinin olduğu ve reperfüzyon ventriküler aritmilerinin sıklığını anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir¹⁴. Çalışmamızda aritmi oluşumu ile bağlantısı gösterilmiş olan QT dispersiyonunun 24 saatte NAS alan hastalarda, almayanlara göre anlamlı olarak azaldığı saptandı. Diğer bir çalışma, reperfüzyon öncesi NAS tedavisinin miyokard "stunning"ini azaltabileceğini, ancak reperfüzyon sonrası miyosit ölümünü sınırlamayacağını göstermiştir¹⁵.

Bununla birlikte gruplar arasında infarkt büyüklüğünün azaltılması arasında farklılık saptanmadı. Çalışmamızda QT dispersiyonu ile pik CK değerleri ile belirlenen infarkt büyüklüğü arasında ilişki saptanmadı. Bu sonuç literatürdeki çalışmaların sonuçlarıyla uyumluydu³⁷.

N-asetil sistein, antioksidan ajan olarak kalp üzerindeki oksidatif stresi azaltır, aynı zamanda nitratların sistemik ve koroner vazodilatör etkilerini artırır^{38,39}. Antioksidan etkisi ve nitratlar ile etkileşiminde dolayı, akut Mİ geçiren hastalarda N-asetil sistein kullanımı teorik olarak çekicidir. Çalışmamızda tüm hastalar nitrogliserin ile tedavi edildiler. N-asetil sistein ile nitratların vazodilatör etkisinin potansiyelize olması, istenmeyen etkilere neden olabilir. Bununla birlikte komplikasyonsuz akut miyokard infarktüsü vakalarında streptokinaz ve nitrogliserin kombinasyonu ile birlikte N-asetil sisteinin güvenli bir şekilde uygulandığı gösterilmiştir³⁹. Çalışmamızda nitrogliserin ve NAS ile tedavi edilen hastalarımızda yan etki izlenmedi.

Çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı, çalışmamızı sınırlayan faktörlerden birisidir. Hastaların uzun dönem takiplerinin yapılarak semptomatik aritmi ve aritmik olay sıklığının bilinmemesi çalışmamızın sınırlılıkları arasındadır. QT ölçümü için özel olarak hazırlanmış software programları mevcuttur. Biz çalışmada 50 mm/sn ile elde edilen EKG üzerinden manuel olarak QT ölçümünü yaptık ve QT dispersiyonunu ve hıza göre düzeltilmiş QT dispersiyonunu manuel olarak hesapladık. Çalışmamızda hastalarımızın tamamı, beta reseptör blokerlerini içeren ilaçlarla tedavi edildiler, ancak QT dispersiyonunun etkileyen antiaritmik kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. 24 saat içinde koroner anjiyografi yapılmadı, koroner anjiyografiler ilk hafta içerisinde uygulandı.

Sonuç olarak, akut Mİ geçiren hastalarda, streptokinaz ve nitrogliserin kombinasyonu ile birlikte N-asetil sistein kullanımı oksidatif stresi etkili olarak azaltabilmektedir ve 24. saatte QT dispersiyonu ve düzeltilmiş QT dispersiyonunda azalmaya neden olabilmektedir.

Kaynaklar

- Goldhaber JJ, Weiss JN. Oxygen free radicals and cardiac reperfusion abnormalities. *Hypertension* 1992;20:118-27.
- Grech ED, Dodd NJ, Jackson MJ, et al. Evidence for free radical generation after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty recanalization in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;77:122-7.
- Buechter DD. Free radicals and oxygen toxicity. *Pharm Res* 1988;5:253-60.
- Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO, Lai EK, McCay PB. Demonstration of free radical generation in "stunned" myocardium of intact dogs with the use of the spin trap alpha-phenyl N-tert-butyl nitron. *J Clin Invest* 1988;82:476-85.
- Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation* 1990;82:723-38.
- Suzuki S, Kaneko M, Chapman DC, Dhalla NS. Alterations in cardiac contractile proteins due to oxygen free radicals. *Biochim Biophys Acta* 1997;1074:95-100.
- Dhalla NS, Gofman L, Takeda S, Takeda N, Nagano M. Evidence for the role of oxidative stress in acute ischemic heart disease: a brief review. *Can J Cardiol* 1999;15:587-93.
- Liu P, Hock CE, Nagele R, Wong PY. Formation of nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Am J Physiol* 1997;272:2327-36.
- Singh A, Lee KJ, Lee CY, Goldfarb RD, Tsan MF. Relation between myocardial glutathione content and extent of ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 1989;80:1795-1804.
- Haramaki N, Stewart DB, Aggarwal S, et al. Networking antioxidants in the isolated rat heart are selectively depleted by ischemia-reperfusion. *Free Radic Biol Med* 1998;25:329-39.
- Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, et al. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion. Evidence that myocardial "stunning" is a manifestation of reperfusion injury. *Circ Res* 1989;65:607-22.
- Sethi R, Takeda N, Nagan M, Dhalla NS. Beneficial effects of vitamin E treatment in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2000;5:51-58.
- Ferrari R, Ceconi C, Curello S, et al. Oxygen free radicals and myocardial damage: protective role of thiol-containing agents. *Am J Med* 1991;91:95-105.
- 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;28:191-6.
- Forman MB, Puett DW, Cates CU, et al. Glutathione redox pathway and reperfusion injury. Effect of N-acetylcysteine on infarct size and ventricular function. *Circulation* 1988;78:202-13.
- Kloner R, Rude R, Carlson N, et al. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation* 1980;62:945-52.
- Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, et al. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury. *Circulation* 1999;99:1272-7.
- Bourke JP, Young AA, Richards DAB, et al. Reduction in incidence of inducible ventricular tachycardia after myocardial infarction by treatment with streptokinase during infarct evolution. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1703-10.
- Zareba W, Moss A, le Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994;74:550-3.
- Barr C, Waas A, Freeman M, et al. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994;343:327-9.
- Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L. Dispersion of the QT interval in postmyocardial infarction patients presenting with ventricular tachycardia or with ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;81:694-7.
- Pye M, Quinn A, Cobbe A. QT interval dispersion: a non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmia. *Br Heart J* 1994;71:511-4.
- Perkiömäki J, Koistinen M, Yli-Mäyry S, et al. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:174-9.
- Young IS, Trimble ER. Measurement of malondialdehyde in plasma by high performance liquid chromatography with fluorimetric detection. *Ann Clin Biochem* 1991;28:504-8.
- Bazzet HC. An analysis of time relation of electrocardiogram. *Heart* 1920;28:67-73.
- Tieleman RG, Crijns HJ, Wiesfeld AC, et al. Increased dispersion of refractoriness in the absence of QT prolongation in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmias. *Br Heart J* 1995;73:37-40.
- Higham PD, Furniss SS, Campbell RW. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction. *Br Heart J* 1995;73:32-6.
- Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1995 ;345:945-6.
- Yunus A, Gillis AM, Duff HJ, Wyse DG, Mitchell LB. Increased precordial QTc dispersion predicts ventricular fibrillation during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:706-8.
- Loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:1113-8.
- Day CP, McComb JM, Campbell RWF. Reduction in QT dispersion by sotalol following myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991;12:423-7.
- Moreno FLI, Villanueva MT, Karagounis LA, Anderson JL. Reduction in QT interval dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:94-100.
- Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clinical Chemistry* 1997;3:1209-1214.
- Tripathi Y, Hegde BM. Effect of N-acetylcysteine on myocardial infarct size following ischemia and reperfusion in dogs. *Indian J Physiol Pharmacol* 1998;42:50-5.
- Glancy JM, Garratt CJ, de Bono DP. Dynamics of QT dispersion during myocardial infarction and ischemia. *Int J Cardiol* 1996;57:55-60.
- Cowan JC, Yusoff K, Moore M, et al. Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol* 1988;61:83-7.
- Akira T, Kimiaki N, Yoshiaki M, Masaru N. Relation of QT dispersion to infarct size and left ventricular wall motion in anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:1423-6.
- Boesgaard S, Iversen HK, Wroblewski H, et al. Altered peripheral vasodilator profile of nitroglycerin during long-term infusion of N-acetylcysteine. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:163-9.
- Horowitz JD, Henry CA, Syrjanen ML, et al. Combined use of nitroglycerin and N-acetylcysteine in the management of unstable angina pectoris. *Circulation* 1988;77:787-94.