

Endotrakeal N-Asetilsistein Uygulamasının Postoperatif Solunum Fonksiyonlarına Etkisi

Yavuz DEMİRARAN¹, Ali Nihat ANNAKAYA², Gülgün Elif AKÇALI¹, Reşat YEŞİLOĞLU²,
Buket KOCAMAN¹, Gülbin SEZEN¹, Abdulkadir İSKENDER¹

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Düzce

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce

ÖZET

Bu çalışmada, sigara içen ameliyat olacak hastalarda, entübasyon sırasında intratrakeal n-asetilsistein uygulanmasının per-postoperatif solunumsal komplikasyonlar üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışma, prospektif, randomize, plasebo kontrollü ve çift kör olarak planlandı. 20–60 yaş aralığındaki, ASA I-II, en az 5 yıldır günde 10 adetten fazla sigara içen ve genel anestezi alacak 40 hasta iki gruba randomize edildi. Hastaların preoperatif akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi ve arteriyel kan gazı incelendi. Entübasyon sonrası entübasyon tüpü içerisine plasebo grubuna (n=20) 2 ml % 0,9 NaCl (serum fizyolojik), n-asetilsistein grubuna (n=20) 2 ml n-asetilsistein verilerek ilaçların hızlı emilmesi için birkaç kez yüksek basınçlı (20 cmH₂O) ventilasyon uygulandı. EKG, non-invazif arteriyel basınç, kalp atım hızı, SPO₂ ve ETCO₂ monitörize edildi. Postoperatif 1 ve 24. saat kan gazı ile 24. saat solunum fonksiyon testi ve akciğer grafisi tekrarlandı. Preoperatif FEV₁/FVC n-asetilsistein grubunda anlamlı düşük bulundu (p<0.020). Postoperatif 24. saatte yapılan SFT' de her iki grupta da FVC, FEV₁, PEF değerleri anlamlı olarak azaldı. Ancak FEV₁/FVC oranı n-asetilsistein grubunda korunurken, plasebo grubunda istatistiksel anlamlı olarak azaldığı tespit edildi (p<0.05). Sigara içen genel anestezi uygulanan hastalarda, intratrakeal n-asetilsistein uygulanmasının postoperatif hava akımı obstrüksiyonunu engellediği gözlemlendi. N-asetilsistein'in bu olumlu etkisinin iyi anlaşılabilmesi için daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: N-asetilsistein, intratrakeal, FEV₁/FVC, ateletaksi

The Effects of Endotracheal Administration of N-Acetylcysteine on the Respiratory Functions

SUMMARY

In this study, to investigate the effect on the per and postoperative respiratory complications of the administration of n-acetyl cystein as endotracheal during intubation to the smoker patients undergoing surgery was aimed. This study was planned as prospective, randomized, placebo controlled, double blinded and 40 patients as two groups. The study included between 20 to 60 years of age, ASA I-II, patients who were satisfied the following conditions; minimum 10 cigarettes per day for minimum 5 years and need to take general anesthesia. Chest radiography, respiratory functions test and arterial blood pressure of the patients were analyzed preoperatively. After intubation, 2 ml % 0,9 NaCl (normal saline) was given to group P (n=20) and 2 ml n-acetyl cystein was given to group N (n=20) via inside the intubation tube and for rapid absorption high pressure ventilation (20cmH₂O) was applied several times. ECG, non - invasive arterial pressure, heart beat rate, peripheric arterial oxigen saturation and entidal carbondioxid were monitored. Blood pressure at 1 and 24 hours and respiratory function test and chest radiography at 24 hours were repeated post operative. Pre-operative FEV₁/FVC in n-asetilcystein group was found significantly lower than placebo group (p<0.020). When the per and postoperative FVC(%), FEV₁(%), PEF(%) values are compared among groups, FEV₁/FVC ratio did not decrease significantly for the placebo group versus group N and within group N no significant decrease in per and post operative FEV₁/FVC ratio was observed. In the smokers undergoing general anesthesia endotracheally n-asetilsistein prevents postoperative airway obstruction. Further studies are needed to better understand this positive effect of n- asetilcystein.

Key Words: N-asetilcystein, intratracheal, FEV₁/FVC, atelectasy

GİRİŞ

Sigara içimi preoperatif önemli bir risk faktörüdür. Cerrahiden önce sigaranın 48 saat önce bırakılması bile solunumsal ve

kardiyovasküler fonksiyonlarda kısmen düzelmeye sağlayabilmektedir. Ancak, 1–2 haftada balgamda azalma ve 4–6 hafta sonrasında akciğer fonksiyon

ve bulgularında iyileşme olabilmektedir. Sekiz haftadan daha uzun bir süre sigara içiminden uzak durma ile ameliyat sonrası komplikasyonlar sigara içmeyenlerle aynı düzeyde olmaktadır (1).

Postoperatif pulmoner komplikasyonlar (PPK) cerrahiden sonra mortalite (2) ve hastanede kalış süresini (3) arttırmaktadır. Birçok çalışma, PPK risklerinin artması ile ilişkili faktörleri ortaya çıkarmıştır ve en basit risk faktörlerinden birinin de sigara içimi olduğu bildirilmiştir (4-7). Sigarayı bırakmanın, cerrahi öncesi hazırlıkta en önemli faktörlerden biri olduğu iyi bilinmektedir, ancak PPK'lar üzerinde yararlı etkileri ile preoperatif sigara bırakma arasındaki ilişki belirgin değildir (2). PPK'ları düzeltmek amacıyla, antibiyotik, antioksidan, mukolitik ve aşılar preoperatif olarak kullanılmıştır (8).

N-asetilsistein (NAC) tedavisi ile balgam viskozitesinin azaldığı, balgam hacminin arttığı, ekspektorasyonun kolaylaştığı ve arttığı, öksürük ve nefes darlığının azaldığı saptanmıştır (9). Ayrıca hayvan deneylerinde NAC'ın, sigaranın neden olduğu bronşiyal muköz bez hiperplazisini azalttığı ve NAC intratrakeal olarak verildiğinde plasebo grubuna göre anlamlı olarak solunum fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir (10,11). NAC intratrakeal olarak erişkinlerin kronik akciğer hastalığının tedavisi amacıyla yaygın olarak kullanılmakta ve oldukça olumlu sonuçlar bildirilmektedir (12).

Bu çalışmada, sigara içen ameliyat olacak hastalarda, entübasyon sırasında intratrakeal n-asetilsistein uygulanmasının per-postoperatif solunumsal komplikasyonlar üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz yerel etik kurul onayı ve hasta yazılı onam formu alındıktan sonra, 2003–2004 yılları arasında yaşları 20 ila 60 arasında değişen, Amerikan Anesteziyoloji Topluluğuna göre risk indeksi (ASA) I-II, en az 5 yıldır günde 10 adetten fazla sigara içen, çalışmayı kabul eden ve genel anestezi alacak 40 hasta dahil edildi. Bu çalışma prospektif, randomize, plasebo kontrollü ve çift kör iki grup olarak planlandı. Mental problem, psikiyatrik hastalık, üst batın ameliyatı, gebelik, alkolizm, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kalp hastalığı olan ve solunum

fonksiyon testine uyum gösteremeyen hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Tüm hastaların preoperatif posterior anterior akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi (SFT), arteriyel kan gazı (AKG) incelendi. Hastalar rasgele 2 gruba ayrılarak, entübasyon sonrası entübasyon tüpü içerisine Grup P'ye (n=20) 2 ml % 0,9 NaCl (serum fizyolojik), grup N'ye (n=20) 2 ml % 5 n-asetilsistein solüsyonu verilerek ilaçların hızlı emilmesi için birkaç kez yüksek basınçlı (20 cmH₂O) ventilasyon uygulandı. Her iki gruba indüksiyonda vekuronyum 0,1 mg/kg, propofol 2 mg/kg verildi ve genel anestezi idamesinde sevofüloran %1–2 lt, %50 oksijen-%50 hava, remifentanil 0,1 mcg/kg/dk uygulandı. Peroperatif 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90. dakikalarda hastaların hemodinamik verileri kaydedildi. EKG, non-invazif arteriyel basınç, kalp atım hızı, SPO₂, solunum sayısı ve ETCO₂ monitörize edildi. Hastaların postoperatif 1 ve 24. saat kan gazı ile 1 gün sonra SFT ve akciğer grafikleri tekrarlandı.

Demografik veriler, hemodinamik veriler, AKG ve solunum fonksiyon testleri Mann Withney U veya Student t testi ile değerlendirildi. Yan etkiler ve tedaviler ki kare testi ile değerlendirildi. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri ve preoperatif SFT, AKG, Sistolik Arter Basıncı (SAB), Diyastolik Arter Basıncı (DAB), Ortalama Arter Basıncı (OAB), ETCO₂, kalp tepe atımı, SPO₂ değerleri ve ortalama anestezi süresi her iki grupta benzer bulundu. Sadece FEV₁/FVC grup NAC'da başlangıçta plasebo grubuna göre anlamlı düşüktü (sırasıyla %75, %80) (p<0.020). (Tablo-1)

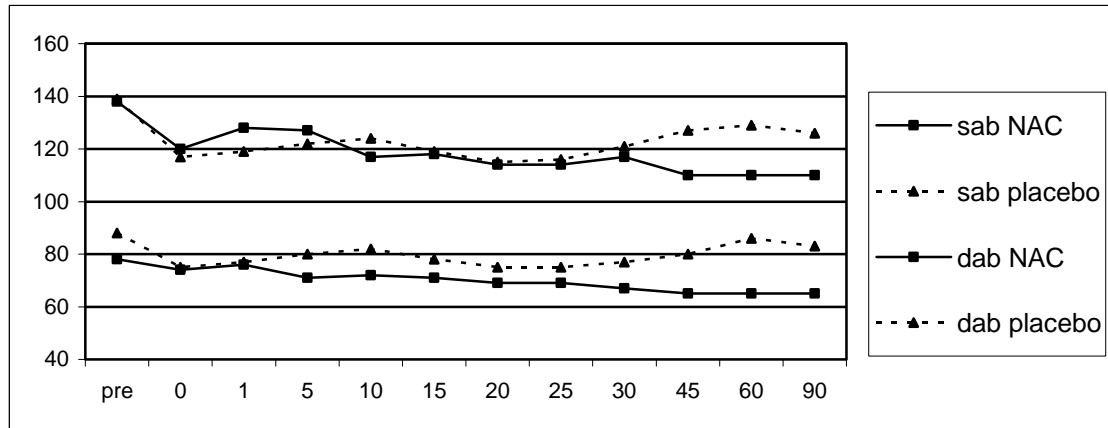
Arter basınçları ve kalp hızı değişiklikleri plasebo grubunda anlamlı değişiklik göstermezken, NAC grubunda peroperatif 45. dk'da preoperatif değerlere göre istatistiksel anlamlı olarak azalma gözlemlendi. (Grafik-1,2)

AKG parametrelerinde her iki grupta anlamlı değişiklik izlenmedi. SPO₂ ve ETCO₂ takiplerinde de her iki grupta anlamlı değişiklik saptanmadı.(Grafik-3) Postoperatif 24. saatte yapılan SFT' de her iki grupta da FVC, FEV₁, PEF değerleri anlamlı olarak azaldı. Ancak FEV₁/FVC oranı NAC grubunda korunurken, plasebo grubunda istatistiksel anlamlı olarak azaldığı tespit edildi. (Grafik-4)

Tablo 1. Demografik veriler, anestezi süresi, preoperatif solunum fonksiyon testleri, arter kan gazı (AKG) ve hemodinamik bulgular.

	N- asetil sistein grubu (n=20)	Plasebo grubu (n=20)	P
Cinsiyet (n)			
Kadın (n=12)	5	7	0.731
Erkek (n=28)	15	13	
	(Ortalama±SD)	(Ortalama±SD)	
Yaş (yıl)	42±13	46±10	0.286
VKİ (kg/m²)	25.4±3.8	26.1±4.6	0.612
Anestezi Süresi (dakika)	136±53	113±81	0.293
Spirometry			
Preop FVC (%)	109±19	109±20	1.000
Preop FEV1 (%)	99±21	107±22	0.238
Preop FEV1/FVC	75±8	81±8	0.020
Preop PEF (%)	93±33	88±31	0.601
AKG			
PH	7.418±2.700	7.421±2.251	0.696
pCO ₂ (mmHg)	36.8±3.8	36.8±4.3	0.982
pO ₂ (mmHg)	88.5±12.6	86.0±9.1	0.471
O ₂ saturasyonu (%)	96.6±1.2	96.5±1.4	0.897
HCO ₃ (mEq/L)	23.2±2.1	23.4±2.3	0.766
Preop ETCO₂ (mmHg)	36.5±3.9	34.3±4.3	0.087
Preop Nabız (v/d)	73±13	76±12	0.505
Kan Basıncı (mmHg)			
Sistolik	138±16	139±31	0.818
Diastolik	78±12	88±17	0.055
Ortalama	102±14	107±25	0.503
Transkutan SPO₂ (%)	98±1	97±2	0.197

VKİ: Vücut kitle indeksi, **SD:** standart sapma, **AKG:** arter kan gazı, **ETCO₂:** entidal karbondioksit basıncı.



(NAC: n-asetil sistein, placebo: serum fizyolojik).

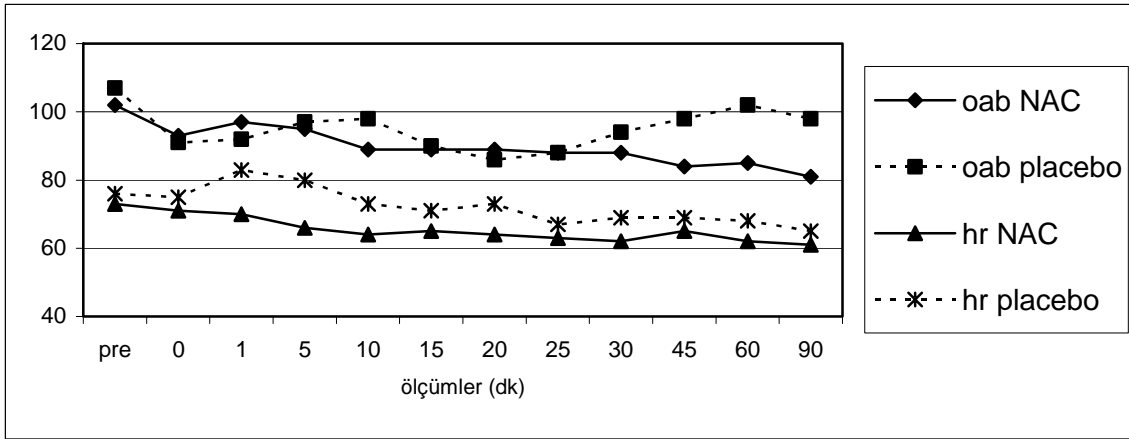
Grafik 1. Peroperatif Sistolik (sab) ve diastolik (dab) basınçları

TARTIŞMA

Çalışmamızda, sigara içen hastalarda; genel anestezi sırasında n-asetilsisteinin intratrakeal verilmesinin, plasebo grubuna göre postoperatif hava akımı kısıtlamasını anlamlı olarak engellediği gözlenmiştir.

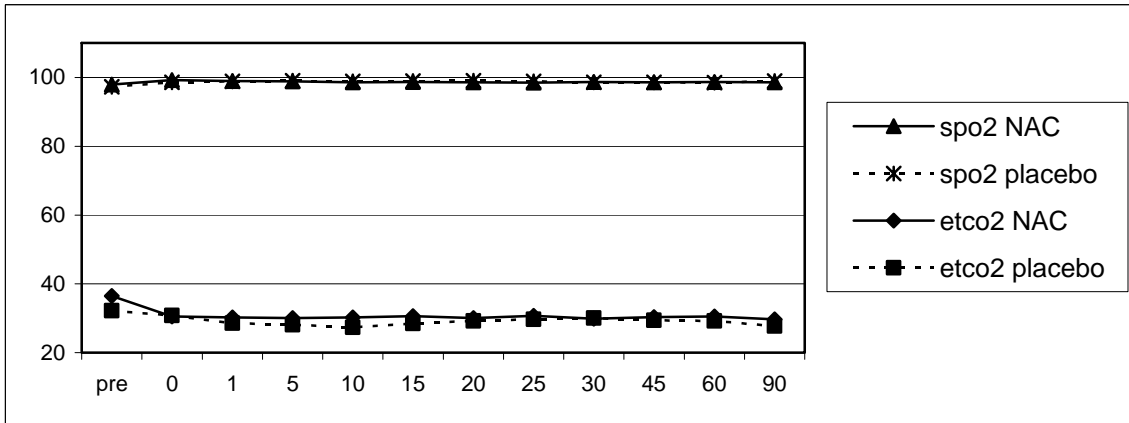
Özellikle üst batın ve toraks cerrahisi sonrası fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve

vital kapasite azalmaktadır. Bu azalma ventilasyon/perfüzyon dengesizliğine ve hipoksi gelişimine katkıda bulunmaktadır. Laparotomi geçiren hastalarda, FRC yaklaşık % 50 azalmakta ve normale dönmesi ise 1-2 haftadan uzun sürmektedir. Ayrıca, cerrahi travma hava yolu tonusunda ve duyarlılığında artışa neden olabilir.



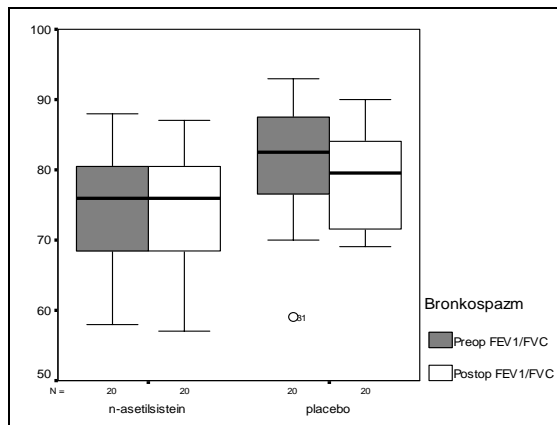
NAC: n-asetil sistein, placebo: serum fizyolojik, hr:kalp hızı, oab:ortalama arter basıncı

Grafik 2. Peroperatif OAB ve kalp atım hızları.



NAC: n-asetil sistein, placebo: serum fizyolojik

Grafik 3. Peroperatif SPO₂ ve ETco₂ değerleri.



Grafik 4. Preoperatif ve postoperatif FEV₁/FVC oranlarının karşılaştırılması.

Sigara içimi de hava yolunda irritasyona, sekresyon artışına ve bronkospazma neden olabilir. Anesteziye bağlı postoperatif hipoksi ve hiperkarbiye yanıtta azalma olmaktadır. Bu da postoperatif solunum problemlerinin oldukça fazla gözlenmesini açıklamaktadır (1). Bizim çalışmamızda da beklendiği gibi

özellikle FVC, FEV₁ ve PEF parametrelerinde her iki grupta da azalma gözlenmiştir.

Ameliyat sonrası oluşabilecek solunum problemlerini düzeltmek amacıyla, sigara bırakırma antibiyotik, antioksidan, mukolitik ve aşular preoperatif olarak kullanılmıştır (1,7). NAC tedavisi ile balgam viskozitesinin azaldığı, balgam hacminin arttığı, ekspektorasyonun kolaylaştığı ve arttığı, öksürük ve nefes darlığının azaldığı saptanmıştır (8). NAC, kronik akciğer hastalığının tedavisinin bir parçası olarak oral (14), inhalasyon (15) yada intratrakeal (16) yolla verilerek güvenli bir şekilde kullanılmıştır.

Akut akciğer hasarı oluşturulan sıçanlarda NAC intratrakeal verilerek ARDS bulgularının gerilediği bildirilmiştir (17). Deneysel çalışmalarda, sigara içimi ile ilişkili bronşit ve kanserojenik etkileri NAC'ın önlediği gösterilmiştir (18–20).

Cerrahiden önce sigarının bırakılması ancak, 8 haftadan daha uzun bir süre sigara içiminden uzak durma ile ameliyat sonrası

komplikasyonlar sigara içmeyenlerle aynı düzeye ulaşabilmektedir (1). Fakat ameliyat öncesi hastaların sigara içmeyi bırakmaları her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle ameliyat sırasında, hastanın eğer toraks, kranial cerrahi geçirmesi gerekmiyorsa rejyonel yöntemlerin tercih edilmesi yada hava yolu irritasyonundan kaçınmak amacıyla larinjeal maske uygulaması denenebilir. Bu sayılan yöntemlerin uygulanmadığı ve sigara içmenin devamı durumunda alternatif tedaviler; antibiyotik, antioksidan, mukolitik ve NAC verilmesi ile PPK'ların azaltılmasına çalışılmıştır (8).

Rolly ve Cocks'un çalışmasında (13), yoğun bakımda entübe ve traketomili hastalarda, sekresyonların viskozitesinin azaltılması ve solunum mekaniğinin iyileştirilmesi amacıyla NAC intratrakeal olarak uygulanmış, uygulanmayanlara oranla hastanede kalış, ventilatörden ayrılma, mortalite ve morbidite karşılaştırılmış, NAC verilen hastalarda anlamlı bir şekilde tüm sayılan problemler daha az olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda, postoperatif her iki grupta solunum fonksiyon parametrelerinde benzer azalmalara rağmen hava akımı obstrüksiyon kriteri olan FEV₁/FVC oranı NAC grubunda korunurken serum fizyolojik grubunda anlamlı olarak azalmıştır. Üstelik NAC grubunda FEV₁/FVC oranı preoperatif dönemde serum fizyolojik grubuna oranla daha düşüktür. Serum fizyolojik grubundaki istatistiksel anlamlı azalma preoperatif değerlerin çok iyi olması nedeniyle postoperatif sorun oluşturmamıştır. Ancak, başlangıçta sınırda FEV₁/FVC

değerleri veya obstrüksiyonu bulunan olgular için bu durum sorun oluşturabilir.

Bibi ve ark (21) kronik akciğer hastalığı bulunan infantlara intratrakeal olarak günde 4 kez 0.25 ml NAC ve serum fizyolojik vermişler, akciğer kompliyansı ve rezistansını karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda, akciğer kompliyansı her iki grupta benzer, rezistans ise NAC grubunda fazla tespit edilmiş ve AKG ise her iki grupta da benzer bulunmuştur. Çalışmamızda, NAC ile plasebonun postoperatif AKG'ları karşılaştırıldığında birbirlerine benzer, solunum fonksiyon testlerinden FEV₁/FVC oranı NAC grubunda daha iyi korunmuştur. (Grafik-4) Çalışmalarda intratrakeal NAC verilmesi sonrası klinik tedavi gerektirmeyen bradikardi ve hipotansiyon gözlemlendiği bildirilmiştir (13,21). Bizim gözlemlerimiz de benzer olup, NAC intratrakeal verildikten sonra 30-45 dk'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı hipotansiyon ve nabızda azalma tespit edildi. Ancak, bu azalma tedavi gerektirecek kritik seviyelere düşmemiştir. (Grafik-2)

Sonuç olarak, sigara içen genel anestezi uygulanan hastalarda, intratrakeal n-asetilsistein uygulanmasının postoperatif hava akımı obstrüksiyonunu engellediği gözlemlendi. N-asetilsistein'in bu olumlu etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

Yazışma Adresi: Dr. Yavuz Demiraran
Düzce Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji AD
Konuralp, Düzce 81620
E-posta: demiryvz@yahoo.com
Tel: 0380 5414107
Faks: 0380 5414213

KAYNAKLAR

1. Rocka P, Richb PB. Postoperative pulmonary complications. *Curr Opin Anaesthesiol*, 16: 123-132, 2003
2. Vodinh J, Bonnet F, Lefloch JP, et al. Risk factors of postoperative pulmonary complications after vascular surgery. *Surgery*, 105: 360-365, 1989.
3. Fielding LP, Phillips RK, Hittinger R. Factors influencing mortality after curative resection for large bowel cancer in elderly patients. *Lancet*, 18: 595-597, 1989.
4. Warner DO. Preventing postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology*, 92: 1467-1472, 2000.
5. Brooks-Brunn JA. Predictors of postoperative pulmonary complications following abdominal surgery. *Chest*, 111: 564-571, 1997.
6. Dales RE, Doinne G, Leech JA, et al. Preoperative prediction of pulmonary complications following thoracic surgery. *Chest*, 104: 155-159, 1993.
7. Bluman LG, Mosca L, Newman N, et al. Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest*, 113: 883-889, 1998.
8. Larsson L, Lode H, Roloff J. Use of antibiotics, antioxidants, mucolytics and vaccines in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon*, 7: 163-168, 1998.

9. Jayr C, Matthay MA, Goldstone J, et al. Preoperative and intraoperative factors associated with prolonged mechanical ventilation: a study in patients following major abdominal vascular surgery. *Chest*, 103: 1231-1236, 1993.
10. Borgstrom L, Kagedal B, Paulsen O. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. *Eur J Clin Pharmacol*, 31: 217-222, 1986.
11. Sciuto AM, Strickland PT, Kennedy TP, Gurtner GH. Protective effects of N-acetylcysteine treatment after phosgene exposure in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med*, 151: 768-72, 1995.
12. Webb WR. Clinical evaluation of new mucolytic agent, acetyl-cysteine. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 44: 330-343, 1962.
13. Rolly G, Cocks F. Use of acetylcysteine in intubated or tracheotomized intensive care patients. *Eur J Respir Dis*, 61: 75, 1980.
14. Gotz M, Kraemer R, Kerrebijn KF, Popow C. Oral acetylcysteine in cystic fibrosis. A co-operative study. *Eur J Respir Dis*, 61: 122-126, 1980.
15. Rao S, Wilson B, Brooks C, Sproule BJ. Acute effects of nebulization of N-acetylcysteine on pulmonary mechanics and gase exchange. *Am Rev Respir Dis*, 102: 17-22, 1970.
16. Costantini D, Padoan R, Valade A, Guadagni L. Evaluation of the therapeutic effectiveness of thiopronine in children with cystic fibrosis. *Curr Ther Res*, 31: 714-718, 1982.
17. Davreux CJ, Soric I, Nathens AB, et al. N-acetylcysteine attenuates acute lung injury in the rat. *Shock*, 8: 432-438, 1997.
18. Donaldson JC, Stop DR, Raymond L, Royall JD, Hippensteel KE, Cobb OM. Acetylcysteine for life-threatening acute bronchial obstruction. *Ann Intern Med*, 88: 656, 1978.
19. Rogers DF, and Jeffery PK. Inhibition by oral N-acetylcysteine of cigarette smoke-induced "bronchitis" in the rat. *Exp. Lung Res*, 10: 267-283, 1986.
20. Izzotti A, Balansky R, Scatolini L, Rovida A, and De Flora S. Inhibition by N-acetylcysteine of carcinogen-DNA adducts in the tracheal epithelium of rats exposed to cigarette smoke. *Carcinogenesis*, 16: 669-672, 1995.
21. Bibi H, Seifert B, Oullette M, Belik J. Intratracheal N-acetylcysteine use in infants with chronic lung disease. *Acta Paediatr*, 81: 335-339, 1992.