

## KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE N-ASETİLSİSTEİN'İN SOLUNUM FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Bekir Cemi Karabay, Dr. Halil İbrahim Uçar, Dr. Mehmet Öç, Dr. Mustafa Tok, Dr. Bahar Öç, Dr. Bora Farsak, Dr. Mustafa Yılmaz, Dr. Murat Güvener, Dr. Cem Yorgancıoğlu, Dr. Rıza Doğan, Dr. Metin Demircin, Dr. İlhan Paşaoğlu, Dr. Ünsal Ersoy

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD, ANKARA

Kalp cerrahisi yapılan hastalarda, preoperatif dönemde solunum klinik olarak normal değerlendirilse de ekstrakorporeal sirkülasyon, kardiyoplejik solusyon ve anestezi maddelerin verilmesine bağlı olarak intraoperatif ve postoperatif dönemde solunum fonksiyonları etkilenmektedir. Bu çalışmada koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda N-asetilsisteinin (NAS) solunum fonksiyonları üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Nisan 2005-Haziran 2005 tarihleri arasında elektif koroner arter bypass cerrahisi uygulanan 20 hasta randomize olarak seçildi. Hastalar Grup 1 (NAS (-), n=10), Grup 2 (NAS (+), n=10) olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Sigara kullanan hastalar çalışma dışı tutuldu. Çalışma grubundaki hastalara ekstrakorporeal sirkülasyona 600 mg N-asetilsistein (NAS) eklendi. Preoperatif, postoperatif üçüncü ve beşinci gün Solunum Fonksiyon Testi (SFT) yapıldı ve hastaların birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) değerlerine bakıldı.

Preoperatif FEV1 değerlerine bakıldığında NAS

### GİRİŞ

Günümüzde iskemik kalp hastalığının tedavisinde koroner arter cerrahisi sıklıkla kullanılmaktadır. Koroner arter cerrahisi artık sadece iyi risk grubundaki hastalara değil yüksek risk grubunda ve beraberinde kalp hastalığı dışında sorunları olan hastalara da uygulanmaktadır<sup>1</sup>. Bu hastalarda ameliyat öncesi; yaş, cins,

Yazışma adresi: Uzm.Dr. Halil İbrahim UÇAR  
Duygulu Sok. No:45/4 Aydınlikevler  
06130 Ankara/Türkiye  
Tel: +90 312 305 17 74  
Fax: +90 312 311 73 77  
e-mail: hiu@hacettepe.edu.tr

(+) grupta  $88.4 \pm 7.8$  NAS (-) grupta  $87.9 \pm 9.7$ , istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p = 0.8$ ). Postoperatif 3.gün NAS (+);  $82.35 \pm 6.7$  ve NAS (-);  $71.8 \pm 2.7$  ( $p < 0.001$ ), ile postoperatif 5.gün NAS (+);  $86.8 \pm 8.2$  ve NAS (-);  $76.8 \pm 11.3$  ( $p < 0.001$ ) değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu. Gruplar arasında KPB süresi ( $p = 0.6$ ), aort klemp süresi ( $p = 0.8$ ) ve flow ( $p = 0.5$ ) açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Beş hastada atrial fibrilasyon gelişti. Her iki grup ritim problemi açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi ( $p = 0.6$ ).

Açık kalp cerrahisinde kullanılan N-asetilsistein'in solunum fonksiyonları üzerinde koruyucu etkisi mevcut olup, bozulan akciğer fonksiyonlarındaki düzelmelerin hızlanmasına katkıda bulunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Açık kalp cerrahisi, N-Asetil sistein, Kardiyopulmoner bypass, Akciğer fonksiyonları

(*Türk Girişimsel Kard. Der. 2007;11: 12-16*)

kararsız anjina, geçirilmiş miyokard infarktüsü, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, ameliyat esnasında bypass sayısı, kardiyopulmoner bypass ve krosklemp süresi, perioperatif miyokard enfarktüsü, ameliyat sonrası dönemde de solunum, böbrek ve kalp yetmezliği, kanama ve enfeksiyon nedeniyle tekrar cerrahi uygulanması morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır<sup>1-3</sup>.

Kardiyopulmoner bypass'a (KPB) geçiş ile birlikte ortaya çıkan, laminar akım, yabancı yüzey teması,

**Tablo 1:** Grupların demografik özellikleri (Ort ± SD)

	NAC (+)	NAC (-)	P
Yaş	63.2±8.9	62.8±8.9	AD
Cinsiyet (F/M)	3/7	4/6	AD
Body mass indeks	27.3±3.0	28.1±4.6	AD
Diabetes mellitus (n)	5/5	4/6	AD
Hipertansiyon (n)	8/2	6/4	AD
Hiperlipidemi (n)	7/3	6/4	AD
Geçirilmiş MI (n)	4/6	3/7	AD
Toplam	10	10	20

**Tablo 2:** Hastalara ait FEV1 Değerleri (%)

	NAC (+) (n=10)	NAC (-) (n=10)	P
Preoperatif	88,45±7,85	87,95±9,75	0.811
Postoperatif 3.gün	82,35±6,75	71,87±12,75	>0.001
Postoperatif 5.gün	86,88±8,21	76,85±11,37	0.001

soğuk kardiyak iskemi ve hipotermi, yoğun inflamatuvar cevaba neden olmaktadır. İnflamatuvar cevap, ciddi morbidite ve mortalite ile seyredabilen sistemik inflamatuvar cevap sendromuna sebep olabilmektedir<sup>1,2</sup>. Bu yanıt membran hasarı ile klinik önemi olan zararlara sebep olabilmektedir. Kalp ve akciğerlerde bu yıkımın etkisi reperfüzyon hasarından dolayı daha fazladır. Bu olaylar zinciri aort klempinin kalkması ve organ sistemlerinin perfüzyona başlaması ile başlar. Damar ve doku hasarı meydana gelir, buna bağlı olarak organların (kalp ve akciğer) postoperatif komplikasyonları ortaya çıkmaktadır<sup>1-4</sup>. Bu çalışmada KPB sonrası akciğer fonksiyonlarının iyileştirilmesi amacıyla N-asetilsisteinin etkinliği araştırıldı.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Nisan 2005-Haziran 2005 tarihleri arasında, randomize olarak seçilen elektif koroner by-pass cerrahisi uygulanan 20 hasta alındı. Hastalar 10'ar kişilik 2 gruba ayrıldı. Ek kardiyak patoloji varlığı (sol ventrikülün önemli sistolik disfonksiyonu; ejeksiyon fraksiyonu (EF) <%50, kapak hastalığı, sol ventrikül anevrizması, konjenital anomali), ek kardiyak işlem gereksinimi (endarterektomi, anevrizma plikasyonu), intrinsek akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, önceden geçirilmiş kardiyak cerrahisi mevcut olan ve sigara kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için etik kurul onayı ve hastalardan onam formları alındı. Hastalara preoperatif, postoperatif 3. ve 5. günlerde olmak üzere üç kez solunum fonksiyon testi (SFT) yapıldı ve FEV1 değerleri ölçüldü. FEV1 ölçümü MIR spirometry cihazı (MIR spirometry, Via del Magliolino, Roma, Italy) ile yapıldı.

## Anestezi ve Ameliyat Tekniği

Tüm hastalarda anestezi induksiyonu etomidate (Hypnomidate, Janssen, Belgium) 0.3 mg/kg ve fentanyl (Janssen, Belgium) 5 µg/kg, verilerek gerçekleştirildi. Yeterli kas gevşekliği ve kronyum bromid (Norcuron, Organon, Netherlands) 0.1 mg/kg ile sağlandı. Anestezi idamesinde, sevofluran (Abbott, USA) (inspirasyon konsantrasyonu < 2.4%) %50-50 oranında azotprotoksit ve oksijen ile uygulandı. Bütün hastalara anestezi induksiyonundan sonra sağ internal juguler venden Swan-Ganz Termodilüsyon kateteri yerleştirildi. Median sternotomi sonrası sol internal mamarian arter (LIMA) pedikülü ile çıkarıldı, eş zamanlı olarak sol vena safena magna serbest graft olarak hazırlandı. Tüm hastalarda orta derecede hipotermi kullanıldı, diastolik kardiyak arrest antegrad kardiyopleji ile sağlandı. Çalışma grubundaki hastalarda kardiyopulmoner bypass için hazırlanan prime solüsyona 600 mg N-asetilsistein ilave edildi.

## İSTATİSTİK

İstatistik analizler SPSS 11.0 ile yapıldı. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Grupların hemodinamik parametrelerinin karşılaştırılması Student-t testi ile yapıldı. Tüm parametrelerde varyans eşitliğinin araştırılması için Levene testi yapıldı ve Student-t testinin sonuçları varyans eşitliğine göre yorumlandı p 0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi. Klinik parametrelerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi yapıldı ve p 0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

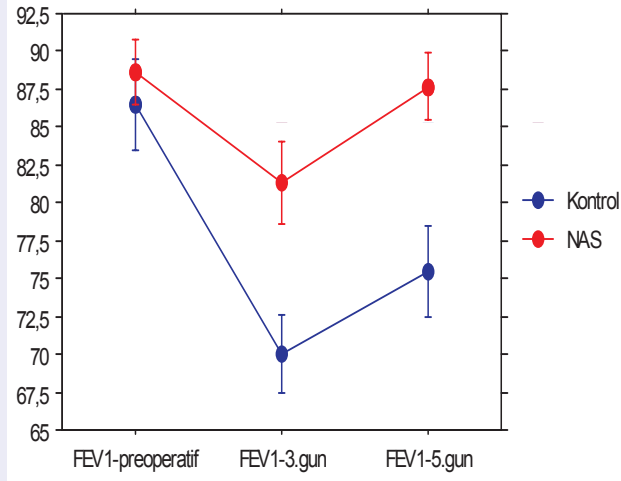
## BULGULAR

Çalışmaya katılan 20 hastanın demografik bulgu-

**Tablo 3:** Hastalara ait KPB ve aort klemp süreleri ve flow değerleri (Ort±SD)

	NAC (+) (n=10)	NAC (-) (n=10)	P
KPB süresi (dakika)	78.8±15.8	82.4±22.1	AD
Aortik kros klemp süresi (dakika)	47.5±15.0	45.9±15.8	AD
Flow (cc)	4443.0±275.8	4529.0±329.5	AD

**Şekil 1:** FEV1 değerlerinin çalışma ve kontrol grubundaki değişimi



larının gruplara göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir. Preoperatif FEV1 değerlerine bakıldığında NAS (+) grupta 88.4±7.8 NAS (-) grupta 87.9±9.7, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p= 0.8). Postoperatif 3.gün NAS (+); 82.35±6,7 ve NAS (-); 71,8±12,7 (p < 0.001), ile postoperatif 5.gün NAS (+); 86.8±8.2 ve NAS (-); 76.8±11.3 (p < 0.001) değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (Tablo 2). Gruplar arasında cinsiyet (p= 0.6), yaş (p=0.9), vücut kitle indeksi (p= 6), hipertansiyon (p= 0.3), hiperlipidemi (p= 0.6), diabetes mellitus (p= 0.6) ve preoperatif geçirilmiş miyokard enfaktüsü (p= 0.355) açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Gruplar arasında KPB süresi (p = 0.6), aort klemp süresi (p = 0.8) ve akım (p = 0.5) açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 3). Kontrol grubunda 3 hastada, NAS (-) grubunda da iki hastada AF gelişti (p = 0.6). Kontrol grubu kendi içinde karşılaştırıldığında, akciğer fonksiyonlarında anlamlı bir bozulmanın olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda preoperatif FEV1 değerine bakıldığında postoperative 3. günde hızlı bir azalma olurken postoperatif 5. günde ise yavaş bir artış görülmektedir (Şekil 1). Çalışma grubu da kendi içinde karşılaştırıldığında, akciğer fonksiyonlarında ki bozulmanın minimum düzeyde olduğu görüldü. Çalışma

grubunda preoperatif FEV1 değerine göre postoperatif 3. gündeki FEV1 değerinde azalma olduğu, ancak postoperatif 5. günde FEV1 değerindeki artış ile preoperatif FEV 1 değerine çok yaklaştığı görüldü (Şekil 1).

## TARTIŞMA

İskemi sonrası reperfüzyonun başlamasıyla ortaya çıkan hasar üzerine N-asetilsistein'in yararlı etkileri bilinmektedir. Ayrıca reperfüzyon hasarının erken dönemde tedavisi postoperatif dönemde gelişen mortalite ve morbiditeyi azaltıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir<sup>5-11</sup>. Endotele yapışmış olan nötrofiller süperoksid anyonu, hidroksil radikali ve hidrojen peroksid gibi reaktif oksijen metabolitleri üreterek, direkt veya indirekt olarak pulmoner endoteli hasara uğratabilirler<sup>12</sup>. Son dönemlerde yapılan histolojik ve biyokimyasal çalışmalarda akciğer veya diğer organ hasarlarına bağlı gelişen akciğer reperfüzyon hasarının tedavisinde N-asetilsistein uygulanmasının faydalı etkilerinin olduğu gösterilmiş, kardiyak fonksiyonlar üzerinde reperfüzyon sonrasında gözlenen kardiyak debi azalmasını, pulmoner arter basınç ile damar direncindeki artışı engellediği gözlenmiştir<sup>5,13-15</sup>.

N-asetilsistein etkin bir antioksidan maddedir ve hücre içi sülfhidrid birikimine neden olup indirgenmiş glutatyonun öncü maddesi olarak rol oynamaktadır. Düşük moleküler ağırlıklı bileşik olan N-asetilsistein, glutatyon prekürsürüdür<sup>5,13,14</sup>. Glutatyon serbest oksijen radikallerinin etkilerine karşı santral bir rol oynamakta, iskemik dokuda intrasellüler olarak çoğalıp reperfüzyon esnasında serbest oksijen radikallerinin destrüktif etkilerini azaltmaktadır<sup>5</sup>. Bizim çalışmamızda da NAS (+) ve NAS (-) gruplar karşılaştırıldığında, KPB'in akciğer fonksiyonları üzerine olan olumsuz etkisinin çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha az olduğu ve akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın düzelleme hızının çalışma grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, açık kalp cerrahisinde N-asetilsistein'in solunum fonksiyonları üzerinde koruyucu etkisi olduğu ve bozulan akciğer fonksiyonlarındaki düzelmelerin hızlanmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir (Şekil 1).

Bir çok araştırmacı KPB uygulanan hastalarda oksijenasyon gücünün azaldığını bildirmiştir<sup>16-19</sup>. Muhtemel nedenler arasında azalmış fonksiyonel rezidüel kapasite, azalmış akciğer uyumu, şantlarda artış, akciğere nötrofil göçünde artış ve/veya alveoler kapiller bariyerdeki geçirgenlik artışı sayılabilir. N-asetilsistein'in akut akciğer hasarı olan hastalara intravenöz (günde 40 mg/kg) uygulanması sistemik oksijenasyonu arttırmakta ve ventilatör desteğine gereksinimi azaltmaktadır<sup>20</sup>. Solunum fonksiyonlarıyla ilgili olarak FEV1'in preoperatif değerine göre post-operative dönemde azalmakla birlikte üçüncü ve beşinci günlerde bakılan değerlerinde artma görülmesi KPB sırasında N-asetilsistein kullanımının, bu azalmanın düzelmesinde hızlandırıcı bir etkisinin varlığı dikkat çekmektedir.

Sonuç olarak, N-asetilsisteinin reperfüzyon hasarını önlemesi doku içerisinde doğrudan veya dolaylı yollarla toksik etkileri olan nitrik oksid, doku peroksidasyon ürünlerinin oluşumunu ve nötrofil aktivasyonuna bağlı olarak serbestleşen  $\beta$ -NAG düzeylerini azaltmak yoluyla olmaktadır. Ayrıca serbest radikal giderici özelliği ile de vücuttaki antioksidan enzimleri arttırarak reperfüzyon sonrasında görülen kardiyak ve pulmoner fonksiyonlardaki bozulmayı engellemektedir. Bu klinik çalışmada, KPB ile elektif KABG uygulanacak hastalarda, N-asetilsistein kullanımının, sistemik oksijenasyonu arttırarak, açık kalp cerrahisinde solunum fonksiyonları üzerinde koruyucu etkisi olduğu ve bozulan akciğer fonksiyonlarındaki düzelmenin hızlanmasına katkıda bulunduğunu desteklemektedir.

### KAYNAKLAR

1. Gaudino M, Nasso G, Andreotti F, Minniti G, Iacoviello L, Donati M, Schiavello R, Possati G. Preoperative C-reactive protein level and outcome following coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:521-26.
2. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, Di Castellanovo A, Nasso G, Burzotta F, Iacoviello L, Donati MB, Schiavello R, Maseri A, Possati G. The -174G/C Interleukin-6 Polymorphism Influences Postoperative Interleukin-6 Levels and Postoperative Atrial Fibrillation. Is Atrial Fibrillation an Inflammatory Complication? *Circulation* 2003;108:195-99.
3. Conway DSG, Buggins P, Hughe E, Lip GYH. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004;148:462-66.
4. Akbulut B, Simon A, Aybek T. Ekstrakorporeal dolaşımın sırasında meydana gelen inflamatuvar cevap ve bunları önleme stratejileri. *Türkiye Klinikleri* 2005;1:84-88.
5. Vecchiorelli A, Dotterini M, Pietrella D. COPD in patient N-acetylcysteine with macrophage activation. *Chest* 1994;105:806-11.
6. Punch J, Rees R, Cashmer B, Oldham K, Wilkins E, Smith D. Acute lung injury following reperfusion after ischaemia in the hind limbs of rats. *J Trauma* 1991;31:760-67.
7. Klausner JM, Anner H, Paterson IS, et al. Lower torso ischaemia induced lung injury is leukocyte dependent. *Ann Surg* 1988;208:761-67.
8. Steven M, Curtis G, Stewart M. Pulmonary macrophages are involved in reperfusion injury after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1134-39.
9. Steven M, Curtis G, Stewart M. Lung transplant reperfusion injury involves pulmonary macrophages and circulating leukocytes in a biphasic response. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:1069-75.
10. Yutuka S, Izumi I, Hirofumi T. Effect of cyclooxygenase 2 inhibitor, FK 3311, in a canine lung transplantation model. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1165-72.
11. Eppinger MJ, Jones ML, Deeb GM, Bolling SF, Ward PA. Pattern of injury and role of neutrophils in reperfusion injury of rat lung. *J Surg Res* 1995;58:713-18.
12. Strieter RM, Kasahara K, Allen RM. Cytokine-induced neutrophil-derived interleukin-3. *Am J Pathol* 1992;141: 397-407.
13. Jan S, Jiri K, Milan V. Cardioprotective effects of N acetylcystein. The reduction in the extent of infarction and occurrence of reperfusion arrhythmias in the dog. *International J Cardiol* 1990;28:191-96.
14. Simon S, Cassie R, Susan P. Managing patients with acute myocardial ischemia and reperfusion injury with N acetylcysteine. *Dimensions of critical care nursing*. 1997;3:122-31.
15. Sun Y, Oberley LW, Ying L. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34:497- 500.
16. Calvin SHN, Wan S, Yim APC, Arifi AA. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2002;121:1269-77.
17. Asimakopoulos G, Smith PLC, Ratnatunga CP, Taylor KM. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1107-15.

18. Haehenberg T, Tenling A, Nystram SO, et al. Ventilation-perfusion inequality in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994; 80: 509-19.
19. Kochamba GS, Yun KL, Pfeffer TA, Sintek CF, Khonsari S. Pulmonary abnormalities after coronary arterial bypass grafting operation: cardiopulmonary bypass versus mechanical stabilization. *Ann Thorac Surg* 200; 69: 1466-70.
20. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanism involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 676- 92.