

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

AÇIK KALP CERRAHİSİNDE N-ASETİLSİSTEİN'İN
İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNDEKİ
KORUYUCU ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pınar KÖKSAL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Velit HALİT

ANKARA-2006

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER.....	ii
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
II. 1. İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARININ FİZYOLOGİSİ	3
II. 1. 1. Serbest oksijen radikalleri	5
II. 1. 2. Serbest oksijen radikallerinin kaynağı	10
II. 1. 3. Serbest oksijen radikallerinin etkileri	11
II. 1. 4. Serbest radikallere karşı savunma sistemleri	13
II. 2. MİYOKARDİYAL İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI	16
II. 2. 1. İskemi-reperfüzyon hasarının klinik sonuçları	17
II. 2. 2. İskemi-reperfüzyon hasarındaki mekanizmalar	21
II. 2. 3. İskemi-reperfüzyon hasarının farmakolojik tedavisi	22
II. 3. KARDİYOPULMONER BYPASS SIRASINDA KORUNMA	28
II. 4. KARDİYAK BELİRTEÇLER	29
II. 5. N-ASETİLSİSTEİN	32
II. 5. 1. Farmakolojik özellikleri	32
II. 5. 2. Endikasyonları	33
III. GEREÇ VE YÖNTEM	34
III. 1. HASTALAR	34
III. 2. ANESTEZİ	35
III. 3. CERRAHİ YÖNTEM	35
III. 4. LABORATUAR ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	36
III. 4. 1. Plazma MDA ölçümü	37
III. 4. 2. Plazma Glutasyon ölçümü	37
III. 4. 3. Plazma NO ölçümü	38
III. 4. 4. Doku NO ölçümü	38
III. 5. İSTATİSTİK	39

IV. BULGULAR	41
IV. 1. PLAZMA MDA DEĞERLERİ	41
IV. 2. PLAZMA GLUTATYON DEĞERLERİ	43
IV. 3. PLAZMA NO DEĞERLERİ	45
IV. 4. DOKU NO DEĞERLERİ	46
IV. 5. PLAZMA PRO-BNP DEĞERLERİ	48
IV. 6. PLAZMA CK-MB DEĞERLERİ	50
IV. 7. PLAZMA TROPONİN-I DEĞERLERİ	52
 V. TARTIŞMA VE SONUÇ	 54
VI. ÖZET	64
VII. KAYNAKLAR	65

KISALTMALAR

İR	: İskemi-reperfüzyon
KPB	: Kardiyopulmoner bypass
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
Na	: Sodyum
H	: Hidrojen
K	: Potasyum
Ca	: Kalsiyum
Mg	: Magnezyum
ATP	: Adenozin trifosfat
ADP	: Adenozin difosfat
AMP	: Adenozin monofosfat
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotid
O₂	: Oksijen
H₂O	: Su
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
SOD	: Süperoksit dismutaz
MDA	: Malondialdehit
KABG	: Koroner Arter Bypass Greftleme
NAC	: N-Asetilsistein
LTB₄	: Lökotrien B ₄
PAF	: Platelet aktive edici faktör
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
ANP	: Atrial natriüretik peptid
CK-MB	: Kreatinin Kinaz-MB
cTn	: Kardiyak Troponin
BNP	: B-tip Natriüretik Peptid
AMI	: Akut miyokard infarktüsü
DM	: Diabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu

I. GİRİŞ

Günümüzde kalp hastalıklarının büyük bir kısmının cerrahi tedavisi KPB tekniği uygulanarak gerçekleştirilmektedir. Bu teknik açık kalp cerrahisinin temelini oluşturmaktadır. KPB, kalbin pompa fonksiyonunun ve akciğerlerin gaz değişimi fonksiyonunun geçici olarak vücut dışındaki kalp-akciğer makinesi adını verdiğimiz mekanik cihaz tarafından sağlanmasıdır. Bu şekilde ameliyat süresince tüm vücut organları perfüze edilirken sadece miyokardın kendisi perfüze edilememektedir. Dolayısıyla miyokard KPB sırasında global iskemik hasara maruz kalmaktadır. Bu durum açık kalp cerrahisindeki morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir.

Açık kalp cerrahisinde KPB sağlandıktan sonra çıkan aortaya çapraz klemp konularak iskemi başlatılır. Çapraz klemp kaldırılarak da reperfüzyon başlatılır. Böylece iskemik sahaya oksijenin ulaşması sonucu sitotoksik olan SOR oluşur. Serbest radikallerin en önemli hasarlarından biri hücre membranlarında lipid peroksidasyonudur. Hücrelerin membran bütünlüğü bozulur. Böylece iskemi-reperfüzyon miyokardial stunning (reversibl, postiskemik mekanik disfonksiyon), aritmiler, nekroz ve apoptozis ile sonuçlanabilir (29).

Reperfüzyon hasarı üzerine ilk çalışma 1973 yılında Hearse ve ark. tarafından yapılmıştır. Burada iskemik rat kalplerinde oksijene bağımlı enzim salınımının reperfüzyon hasarında önemli rolü olduğu belirtilmiştir (45). İskemik-reperfüzyon sırasında oluşan miyokardiyal hasarın etyopatogenezine ve önlenmesine yönelik çalışmalara günümüzde devam edilmektedir. Hipoksiye bağlı miyokardiyal hasarlanmanın patogenezinde serbest radikal ve antioksidan enzimlerin rolünün

belirlenmesi, antioksidan ve serbest radikal yakalayıcı tedavi denemelerini gündeme getirmiştir (29,40).

Antioksidan özelliği bilinen N-asetilsistein'in, köpeklerde post-reperfüzyon aritmi ve infarkt alanını azalttığı, kardiyoplejik arrest sonrası miyokard fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir (36,40,87). Klinik çalışmalarda ise açık kalp cerrahisinde miyokardiyal oksidatif stresi azalttığı, kalp-akciğer makinesinin neden olduğu oksidoinflamatuar cevabı azalttığı tespit edilmiştir (90,92). Fakat tüm bu çalışmalarda N-asetilsistein 'in dozu ve uygulama şekli farklıdır. Dolayısıyla hangi dozda etkili olduğu bilinmemektedir.

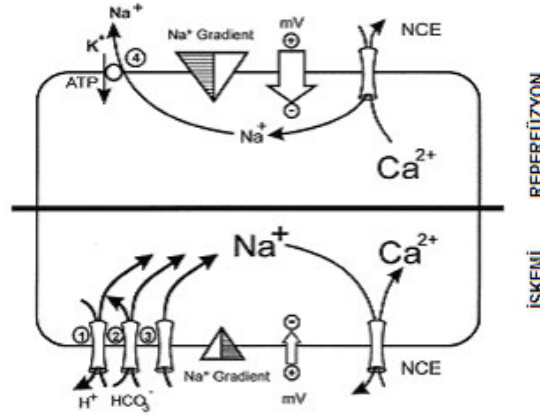
Bu çalışmanın amacı açık kalp cerrahisi öncesi günde 2 defa 300mg (IV) N-asetilsistein kullanan ve operasyona giren hastalarda iskemi-reperfüzyon hasarını değerlendirerek miyokard korunmasında N-asetil sisteinin bir etkisi olup olmayacağını değerlendirmektir.

II. GENEL BİLGİLER

II. 1. İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARININ FİZYOPATOLOJİSİ

İR hasarı altında bulunan fizyopatolojik mekanizmalar tamamen bilinmemektedir. Fakat serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi (70,78,97) ve hücre içi aşırı kalsiyum yüklenmesi veya yeniden dağılımının (2,82) sebep olabileceği ileri sürülmüştür.

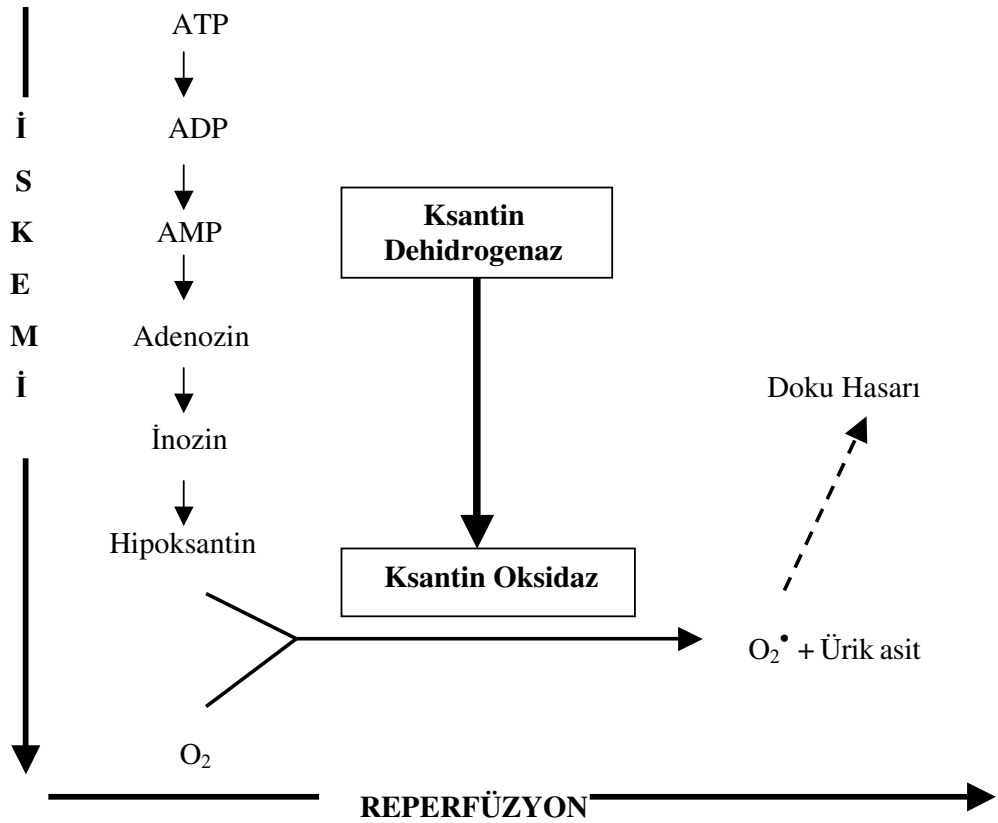
İskemide hücre içi asidoz ile anaerobik metabolizma ön plandadır. Bu asidoz ve anaerobik metabolizma Na^+/H^+ değiştiricisini aktive eder. Böylece ATP üretimi için gerekli olan H^+ ortamdan uzaklaştırılır ve hücre içi Na^+ artar. Bununla birlikte ATP tüketimi $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz enziminin inaktivasyonuna neden olur. Bu da hücre içi Na^+ yükünü artırır. Hücre içinde artmış Na^+ yükü de $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$ antiporter sistemini aktive eder. Bu sistem Na^+ 'dan bir adet dışarıya çıkarırken bir adet Ca^{++} 'u içeriye taşır. Bunun sonucu olarak da hücre içi Ca^{++} miktarı artar. Hücre içi aşırı kalsiyum yükü hiperkontraktür ve hücre ölümü ile sonuçlanır. (Şekil 1) (2,74,82). Hücre içi aşırı kalsiyum yükü proteaz, lipaz gibi enzimleri aktive ederek de hücre lizisine neden olur (70,78). Reperfüzyonda hücre içi kalsiyumda artış ile ilişkilidir (70,74).



- (1) Na^+ / K^+ iyon değiştiricisi
 (2) $\text{Na}^+ / \text{HCO}_3$ iyon değiştiricisi
 (3) diğer değiştiriciler
 (4) $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz
 NCE: Na^+ / H^+ değiştiricisi

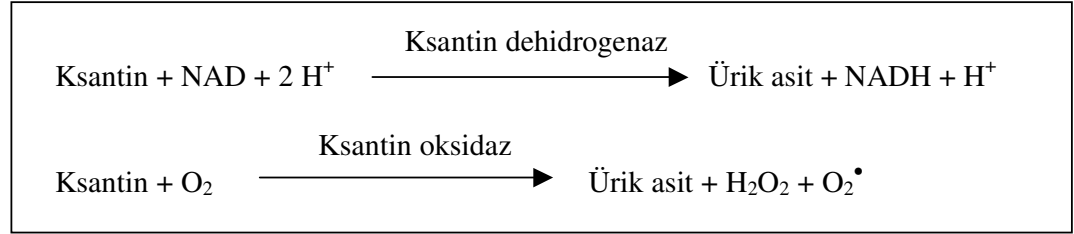
şekil 1: İskemi reperfüzyonda sitozolde oluşan deęiřiklikler⁷

Hipoksida ATP düzeyinin azalmasına karşın ADP düzeyi artar. Artan ADP'ler önce AMP 'a daha sonra adenozin, inozin ve en sonunda hipoksantine dönüşür (şekil 2) (70).



şekil 2: İskemi-reperfüzyonda oksijen radikali oluşumu

Hipoksinin devamı durumunda ortamda O_2 olmadığından ksantin, NAD ve H^+ ile reaksiyona girerek ürik asit, NADH ve H^+ oluşturur. Ortamda O_2 varsa onunla reaksiyona girer ve ürik asit, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve süperoksit ($O_2^{\bullet}$) radikali oluşturur (Şekil 3) (70).



Şekil 3: Ksantin'den serbest radikal oluşumu

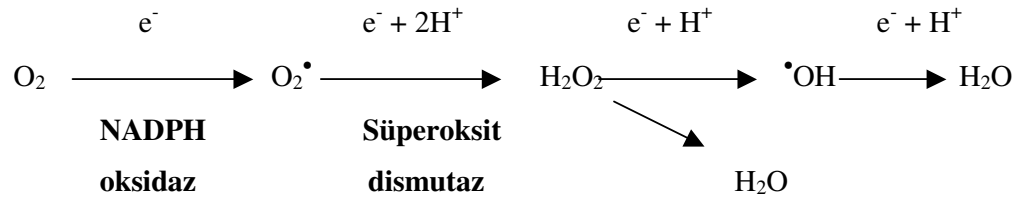
II. 1. 1. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

SOR dış yörüngelerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron içeren molekül veya atomlardır. Bunlar stabil olmadığından çok kısa ömürlüdür. Elektriksel yükleri pozitif, negatif veya nötr olabilir. Radikallerle eşlenmemiş elektron nokta ile gösterilmektedir.

Aerobik canlılarda serbest radikaller için en önemli kaynağın moleküler oksijen olduğu kabul edilmektedir. Normal metabolizma sırasında O_2 'nin %98'i H_2O 'ya indirgenmektedir. Geriye kalan %2'lik kısım ise süperoksit ($O_2^{\bullet}$) ve Hidroksil ($^{\bullet}OH$) radikaline dönüşür (30).

Tablo I: Oksijen bileşikleri

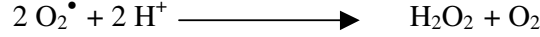
Reaktif oksijen bileşikleri	Radikal olmayanlar
$O_2^{\bullet -}$: Süperoksit $\bullet OH$: Hidroksil $HO_2^{\bullet}$: Hidroperoksil $RO^{\bullet}$: Alkoksil $ROO^{\bullet}$: Peroksil $NO^{\bullet}$: Nitrik Oksit $NO_2^{\bullet}$: Azot Dioksit	H_2O_2 : Hidrojen peroksit O_2 : Singlet oksijen $HOCl$: Hipokloröz asit $ONOO^-$: Peroksinitrit radikali O_3 : Ozon $LOOH$: Lipid hidroperoksit



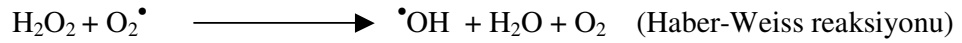
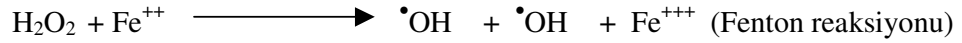
Süperoksit ($O_2^{\bullet -}$) radikali bir elektronun (e^-) oksijene transferi ile oluşur. Süperoksit çok toksik olmayan bir serbest radikaldir. Diğer oksijen bileşiklerinin oluşumunda anahtar rol oynar. Zayıf oksidan etkisine karşın düşük pH değerlerinde protonlanarak daha reaktif olan hidroperoksil radikalini oluşturur. Hidroperoksil biyolojik membranları kolay geçebilmesi ve yağ asitleri ile direkt etkileşime girebilmesi yönünden önemlidir.

Hidrojen peroksit (H_2O_2) oksijenin, $2 e^-$ ve $2 H^+$ ile reaksiyona girmesi sonucu oluşur. Biyolojik sistemlerde ise süperoksit oluşumu yoluyla sıklıkla

meydana gelmektedir. Burada iki süperoksit molekülü iki hidrojenle reaksiyona girerek H_2O_2 ve O_2 oluşur.



Hidrojen peroksit serbest radikal olmamakla birlikte serbest oksijen radikalleri içinde sayılan ve serbest radikal biyokimyasında önemli rol oynayan bir üründür. Metal iyonlarının yokluğunda stabil, zayıf oksidan, zayıf redüktan, biyolojik membranları kolayca geçebilen ve uzun ömürlü bir oksijen bileşiğidir. Metal iyonlarının varlığında ise kolaylıkla parçalanır ve hidroksil ($\bullet\text{OH}$) radikali oluşumuna neden olur (Fenton reaksiyonu). Süperoksit radikalinin varlığında ise Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidroksil radikali oluşturur (20,25).

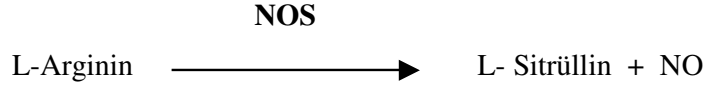


Hidroksil ($\bullet\text{OH}$) radikali en reaktif ve kısa ömürlü olan radikaldir. Hücrede olduğu yerden daha uzağa gidemez ve hemen çevre dokularda oldukça büyük hasara yol açar.

Nitrik oksit ($\text{NO}^\bullet$) radikali

NO molekül ağırlığı (M_a : 30) düşük, gaz tabiatında oldukça reaktif bir moleküldür. Yağda çözünür ve biyolojik membranlardan kolaylıkla geçer. Yarılanma ömrü çok kısa (3-5sn) olduğundan nitrit veya nitrata hızla okside olur. Bunlar $\text{NO}^\bullet$ radikalının stabil son ürünleridir.

Nitrik oksit endotel hücresi, sinir hücresi, düz kas hücresi, makrofaj ve trombosit gibi çeşitli hücrelerde sentezlenir. Bu hücrelerde NOS enzimi aracılığıyla L-Arginin'den sentezlenir. Sonuçta L-Sitrüllin ve NO oluşur.



Shear stres ve hücre içi Ca düzeylerini artıran bileşikler NOS enzimini aktive eder ve NO sentezini artırır (20) (Tablo II).

Tablo II: NO sentezini artıran bileşikler

<u>Hücre içi Ca düzeylerini artıran bileşikler</u>	
- Asetilkolin	- Noradrenalin
- Histamin	- Tromboksan A ₂
- Bradikinin	- Endotelin-1
- Trombin	- ATP
- Glutamat	- Anjiotensin-II
- P maddesi	- Serotonin

NO moleküler oksijen, süperoksit radikali, demir, bakır gibi geçiş metalleri ile kolayca reaksiyona girer. Böylece Fenton reaksiyonunu stimüle ederek hidroksil radikali oluşumunu artırır. Bununla birlikte SOD enzimiyle yarışmaya girmesi ve süperoksit radikaliyle etkileşmesi sonucu peroksinitrit (ONOO^-) radikalini oluşturur. Bu şekilde nitrik oksitin fizyolojik etkisi inhibe edilir ve oksidatif etkisi ortaya çıkar. Peroksinitrit, nitrik oksit toksitesinin başlıca sorumlusudur (96).

NO kardioprotektif önemli bir moleküldür. Ancak bu etkisi doza bağlıdır. Düşük dozda faydalı olduğu görünürken, yüksek dozda zararlıdır (53). Normalde, NO'nun küçük miktarı endotelial NOS tarafından üretilir ve vasküler tonusu regüle eder. İR'da ise NO sentezi artar ve NO'nun toksik etkileri ortaya çıkar. Kısaca İR hasarında önemli bir role sahiptir (24).

NO pek çok fizyolojik ve patolojik olayda anahtar rol oynamaktadır (67).

Normal fizyolojide NO

- Vasküler düz kas hücrelerinde gevşeme (vazodilatör etki) ve bronkodilatör etki
- Kalbin kasılmasında inhibisyon (negatif inotropik etki)
- Trombositlerin adezyon ve agregasyonunda inhibisyon
- Plazminojene etki edip fibrinolizi artırır
- Vazodilatör tonüsün devamlılığını sağlar
- Nontrombotik endotelial yüzeyin sürdürülmesini sağlar
- Lökosit-endotel hücresi etkileşimini önler ve endoteli korur (Adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe ederek)
- Santral sinir sisteminde atipik bir nörotransmitter
- Süperoksit radikalleri ile etkileşir
- Lipid peroksit radikalleri ile reaksiyona girerek antioksidan ve antiaterosklerotik etki

Patolojik olaylarda NO

İmmünolojik sataşmada rol oynayan non-spesifik sitotoksik bir mediyatördür.

Bunlar:

- Ödem oluşumu
- Makrofajların antimikrobial ve tümorosidal aktivitelerinin düzenlenmesi
- Pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar olaylar (COX-II enzimini aktive ederek inflammatuar prostaglandinlerin sentezini artırarak inflamasyona katkıda bulunur.)

II. 1. 2. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİNİN KAYNAĞI

Serbest oksijen radikalleri için en önemli kaynak moleküler oksijendir. Oksijenin %5'i normal metabolizma sonucunda reaktif oksijen bileşiklerine dönüşür (10,30).

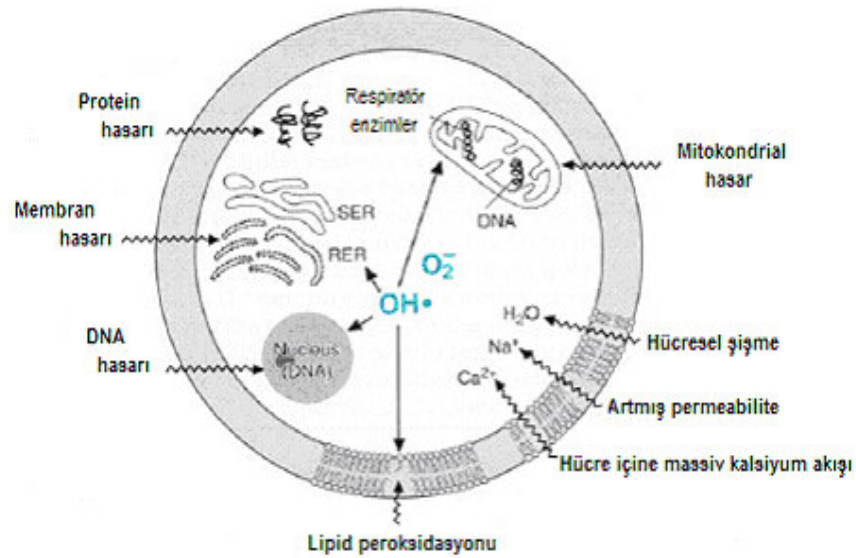
Normalde hücrelerde en büyük serbest oksijen radikali kaynağı ise mitokondriyal elektron transport zincirinden sızıntıdır. Aynı zamanda endoplazmik retikulum ve nükleer membranda membrana bağlı sitokromların oksidasyonundan kaynaklanır. Peroksizomlarda aminoasit oksidasyonu ile bol miktarda hidrojen peroksit üretilir. Sarkolemmada araşidonik asit metabolizması da reaktif oksijen bileşiklerinin önemli bir diğer kaynağıdır (20,25).

Birçok enzimin katalitik döngüsü sırasında da serbest radikaller ortaya çıkar. Bunlar ksantin oksidaz, sitokrom oksidaz ve siklooksijenazdır. Ayrıca demir ve bakır başta olmak üzere geçiş metalleri de serbest radikal reaksiyonlarını hızlandıran katalizör vazifesi görürler (20,25).

II. 1. 3. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİNİN ETKİLERİ

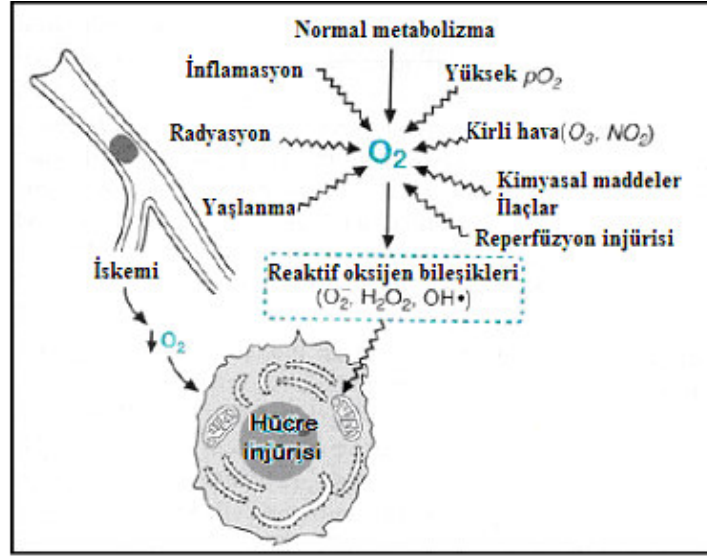
Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Sitoplazma, mitokondri, nükleus ve endoplazmik retikulum membranlarında lipid peroksidasyonuna sebep olurlar.

Lipid peroksidasyonu hücre membranlarında bulunan doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı olarak bilinir. Son ürün olarak **malondialdehit (MDA)** meydana gelir. MDA ölçümü lipid peroksidasyonunun derecesini belirlemede önemlidir (10,29,85). Bu yöntem serbest radikal üretimi artışının belirlenmesi için en sık olarak uygulanan yöntemdir. Lipid peroksidasyonu sonucunda membran yapısı değişir ve membran permeabilitesi artar (10,29,46) (Şekil 4). Lipid peroksidasyonu reperfüzyonsuz iskemide ve spesifik antioksidanlar tarafından oksijen radikalleri inaktifleştirildiğinde gözlenmez (11).



Şekil 4: Serbest oksijen radikallerinin hücredeki etkileri

Serbest radikallerin etkisiyle proteinlerdeki sistein sülfhidril grupları ve diğer amino asit kalıntıları okside olarak yıkılır. Nükleer ve mitokondriyal DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyon ve ölüme yol açabilir (5,7,10,29) (Şekil 4). $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz ve $\text{Ca} - \text{ATPaz}$ enzim aktiviteleri azalır. Serbest oksijen radikallerinin tüm bu etkilerinin sonucunda hücre hasarı meydana gelir (Şekil 5).



Şekil 5: Hücre hasarı oluşumu

Reaktif oksijen bileşiklerinin oluşumu inflamasyon, radyasyon, hava kirliliği, sigara, yaşlanma, reperfüzyon injürisi, normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı ($p\text{O}_2$), ozon (O_3), azot dioksit (NO_2), kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi bazı uyaranların etkisiyle artar (27).

Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarı birçok kronik hastalığın fizyopatolojisinden sorumlu tutulmuştur. Aterogenez, amfizem/bronşit, Parkinson hastalığı, Duchenne tipi musküler distrofi, gebelik preeklampsisi, serviks kanseri, alkolik karaciğer hastalığı, hemodiyaliz hastaları, diabetes mellitus, akut renal yetmezlik, Down sendromu, yaşlanma, retrolental fibroplazi, serebrovasküler

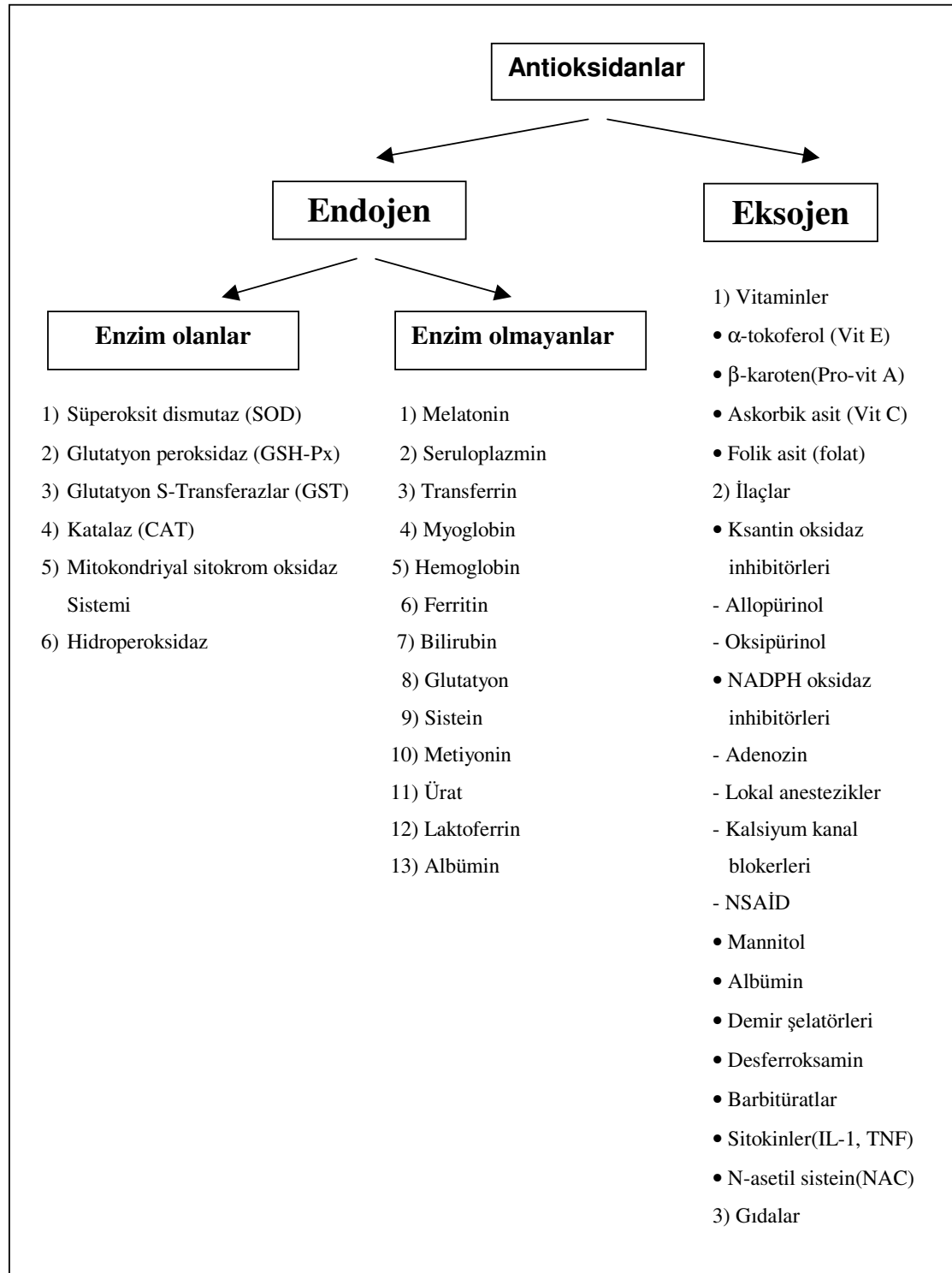
bozukluklar, iskemi/reperfüzyon injürisi gibi durumlarda serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarı söz konusudur.

II. 1. 4. SERBEST RADİKALLERE KARŞI SAVUNMA SİSTEMLERİ

Serbest oksijen bileşiklerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar “antioksidan savunma sistemleri” veya kısaca “antioksidanlar” olarak bilinirler.

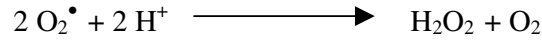
Organizmada bu savunma sistemleri vasıtasıyla ortadan kaldırılardan daha fazla reaktif oksijen bileşiklerinin meydana gelmesi de **oksidatif stres** olarak tanımlanır. Reperfüzyon safhasında sıklıkla görülür.

Antioksidanlar toplayıcı, bastırıcı, zincir kırıcı ve onarıcı olmak üzere dört ayrı şekilde etki ederler. Antioksidanlar, endojen kaynaklı veya eksojen kaynaklı olabilirler (Tablo III).

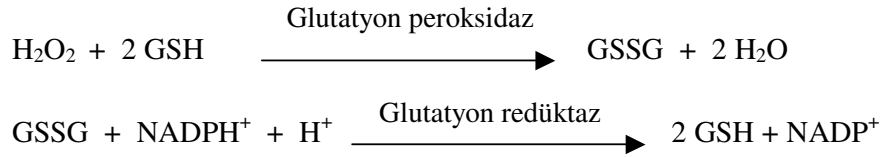
Tablo III: Antioksidanlar

Süperoksit dismutaz (SOD):

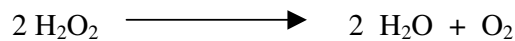
Süperoksit serbest radikalinin ($O_2^{\bullet}$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir (29,70,78).

**Glutasyon peroksidaz (GSH-Px):**

İndirgenmiş glutasyonun (GSH) varlığında H_2O_2 'in peroksidasyonunu katalizleyerek H_2O ve oksidize glutasyon (GSSG) oluşumunu sağlar.

**Katalaz (CAT):**

Yapısında dört tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Hidrojen peroksidi suya ve oksijene parçalar. H_2O_2 aktivitesinin azaltılmasında GSH-Px'a göre daha düşük aktivitelidir (70).

**Glutasyon (GSH):**

Glutasyon karaciğerde genetik bilgiye ihtiyaç olmadan sentezlenebilen bir tripeptittir. Yapısında glisin, sistein ve glutamat aminoasitleri bulunur. Düşük moleküler ağırlığa sahiptir. Bundan dolayı hücre içine kolay girer ve ortaklanmamış elektronlara ilgisi yüksektir (35).

DNA sentezi ve onarımı, protein sentezi, prostaglandin sentezi, aminoasit transportu, karsinojen, toksin ve yabancı bileşiklerin detoksifikasyonu, oksidatif hücre hasarını önleme ve enzim aktivasyonunda rol alır (20,25).

Glutasyon önemli bir antioksidandır. Serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Hücrede indirgen bir ortam yarattığından hücre içi proteinlerdeki tiyol gruplarının (-SH) oksitlenerek disülfit bağları oluşturmasını engeller. Böylece fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller.

Glutasyon eritrositleri, lökositleri ve göz lensini oksidatif strese karşı korumada hayati öneme sahiptir. Ayrıca hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünün engellenmesinde rol alır.

Çeşitli dokular içinde indirgenmiş ve yükseltgenmiş glutasyon transportu olduğundan kan glutasyon seviyesinin ölçülmesi pratikte reperfüzyon hasarının değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. Dokudaki ya da koroner dolaşımdaki glutasyon miktarının artması hücrelerin oksidatif stresden korunduğunun bir göstergesidir (35).

II. 2. MİYOKARDİYAL İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI

Koroner arter hastalığı nedeniyle iskemik olan miyokardın kan akımının normal haline getirilmesi İR hasarıyla sonuçlanır. Fakat iskemiden miyokardın korunması için de mutlak ön şart erken reperfüzyondur. Bununla birlikte reperfüzyondan Braunwald ve Kloner iki ucu keskin bir kılıç olarak söz etmiştir (17).

Çünkü reperfüzyonun kendisi de iskeminin sebep olduğu miyokard hasarına ilave hasara sebep olabilir.

Miyokardiyal reperfüzyona ilk ilgi Jennings ve arkadaşları tarafından 1960'da ifade edilmiştir (51). İlk çalışma ise 1973'de Hearse ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada iskemik rat kalplerinde oksijene bağımlı enzim salınımının reperfüzyon hasarında önemli rolü olduğu belirtilmiştir (45). 1977'de, Bulkley ve Hutchins KABG cerrahisiyle sağlanan başarılı bir revaskülarizasyondan sonra gelişen miyokardiyal nekroz çelişkisini bildirmiştir (19).

II. 2. 1. İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARININ KLİNİK SONUÇLARI

İskemi-reperfüzyon hasarı miyokardiyal stunning, reperfüzyon aritmisi, miyosit ölümü, endotelial disfonksiyon ve yeterli akım sağlanamamasını (no-reflow fenomeni) kapsayan mikrovasküler disfonksiyon olarak klinikte görünür (74).

◆ Miyokardiyal stunning:

Miyokardiyal stunning miyokardiyal nekrozu kapsayan geri dönüşümsüz hasarın olmadığı, önceden iskemik olan dokunun reperfüzyonundan sonra devam eden geçici uzamış postiskemik mekanik disfonksiyon olarak tanımlanır (16). İlk kez Heyndrickx ve arkadaşları tarafından 1975'de tanımlanmıştır (47). Bu mekanik disfonksiyonun süresi iskeminin süresini fazlasıyla aşar (14). Köpeklerde 15 dakikalık iskemiden sonra, miyokardiyal fonksiyon 24 saat baskılanmış kalır. Bu durum iskemi sonrası perfüzyon-kontraksiyon uygunsuzluğu sonucu oluşmaktadır. Burada miyokard kan akımı normale dönmesine karşın kontraktıl fonksiyonlar hala şiddetli baskı altındadır (48).

Miyokardiyal stunning'in oluşumu ile ilgili çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır (5). En geçerli hipotezler oksidatif radikal hipotezi ve kalsiyum hipotezidir. Lokal serbest oksijen radikali üretiminde artış ve aşırı hücre içi kalsiyum artışı (Ca^{++} overload'u) söz konusudur.

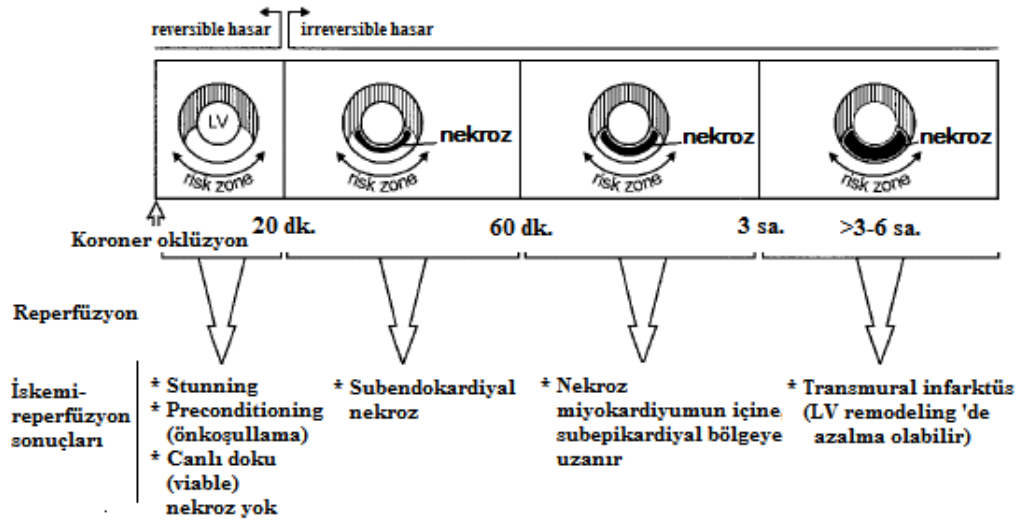
Kalp cerrahisinde KPB sonrası kardiyoplejik arresti takiben gelişen global miyokardiyal iskemi sonrası oluşan stunning'in 24-48 saat içinde tekrar geriye döndüğü kabul edilmektedir. Buradaki disfonksiyonda, iskemik periyodun süresi ve reperfüzyon sırasında oluşan oksidatif stresin derecesinin önemli olduğu kabul edilmektedir.

◆ Reperfüzyon aritmisi:

İskemik bir periyottan sonra kalbin reperfüzyonu potansiyel olarak ölümcül aritmilere sebep olabilir (69). İnsanlarda, en sık rastlanan reperfüzyon aritmisi hızlandırılmış idioventriküler ritimdir (41). Oksijenden elde edilen serbest radikallerin ventriküler aritmilerin başlamasında anahtar bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (12,71).

◆ Miyosit ölümü ve nekroz:

Miyokardiyum kardiyomiyosit ölümü ile sonuçlanmaksızın kısa süreli (15 dakikaya kadar) şiddetli total miyokardiyal iskemiye tolere edebilir. Koroner oklüzyon süresi 20 dakikayı geçerse doku nekrozu gelişmeye başlar. Doku nekrozu miyokardın subendokardiyal bölgesinden başlar ve subepikardiyal bölgeye doğru uzanır (60) (Şekil 6).



Şekil 6: İskemi-reperfüzyon hasarının iskemi süresi ile ilişkisi

◆ Endotelial disfonksiyon:

İR sonuçları miyokard düzeyinde iyi bilinmesine rağmen koroner arter düzeyinde daha az bilinir. 1982’de, Ku ve ark. 90 dakikalık iskemiye takip eden 1-2 saatlik reperfüzyondan sonra koroner endotelial disfonksiyonun ilk kanıtlarını göstermiştir (66).

Endotelial disfonksiyon endotel-bağımlı vazokonstriktörlere cevabı abartırken, bozulmuş endotel-bağımlı vazodilatasyon olarak tanımlanır. Güçlü vazokonstriktörlerin üretiminin artması (Endotelin-1, serbest oksijen radikalleri gibi) koroner vazokonstriksiyonu artırır ve kan akımını azaltır. Ayrıca platelet ve nötrofil aktivasyonu ile karakterize olan protrombotik fenotipin görülmesini kolaylaştırır (74).

Endotelial disfonksiyon iskemik dokunun reperfüzyonu sırasında erken ortaya çıkar. Reperfüzyonun başlangıcından sonra 2.5-5 dakika içinde, endotel fonksiyonları bozulur ve NO oluşumu azalır. 20. dk. civarında lökosit yapışkanlığı artar ve lökositler endotele bağlanırlar. Nötrofiller endoteli geçerek reperfüze olan doku içine göç ederler. Aktifleştirilmiş nötrofiller sitotoksik ve kemotaktik maddeler salıverir (Sitokinler, IL-1 β ve TNF- α , proteazlar, lökotrienler, serbest oksijen radikalleri gibi) (74). Deneysel çalışmalarda, endotelial disfonksiyon reperfüzyondan sonra 4-12 haftaya kadar görülür (54,80). Reperfüzyonsuz 2-3 saatlik iskemi döneminde endotel-bağımlı vazodilatör cevaplarda az bir değişiklik olur ve endotel hasarının histolojik kanıtı 4-6 saat sonraya kadar saptanamaz (6,95).

◆ Mikrovasküler disfonksiyon ve yeterli akım sağlanamaması:

İR'dan sonraki mikrovasküler disfonksiyonun patogenevizinden endotelial disfonksiyon, mikrovasküler obstrüksiyon, ödem ve oksidatif stres sorumludur. Plateletlerin mikroembolizmi, tekrarlayan tromboz ve nötrofil kapiller tıkama ise mikrovasküler obstrüksiyondan sorumludur (74). Mikrovasküler disfonksiyon hücre ölümü, ventriküler aritmiler, sol ventriküler-remodeling, sol ventrikül rüptürü ve yeterli akım sağlanamamasına (no-reflow fenomeni) sebep olabilir.

No-reflow fenomeni ilk defa 1968 yılında Ames ve ark. tarafından tanımlanmıştır (3). Şiddetli mikrovasküler disfonksiyon bazen reperfüzyondan sonra perfüzyonu yeterli sağlamayabilir. Bu durum no-reflow fenomeni olarak adlandırılır ve vasküler hasarın özel bir tipidir. Koroner oklüzyonun tamamen giderilmesinin koroner akımının normal haline gelmesine sebep olmadığı zaman ortaya çıkar. Bu fenomen belirgin hipoperfüzyon alanları, ultrastrüktürel vasküler değişiklikler ve

istirahat miyokard kan akımında azalmayla karakterizedir (58,59). Aynı zamanda ST segment elevasyonunun devam etmesi ile ilişkilidir (22). No-reflow fenomeni nükleer sintigrafi, miyokardiyal kontrast ekokardiyografi, manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi (PET) ile vakaların yaklaşık %30'unda saptanır (74).

II. 2. 2. İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINDAKİ MEKANİZMALAR

Serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi (70,78,97) ve hücre içi aşırı kalsiyum yüklenmesi veya yeniden dağılımının (2,82) sebep olabileceği ileri sürülmüştü. Ancak bunlar tek başlarına reperfüzyon injürisinden sorumlu değildirler. Etkileyen başka faktörler de vardır. Bunlar renin-anjiotensin sistemi, nötrofil aktivasyonu, platelet aktivasyonu ve kompleman aktivasyonudur (74).

• Renin-anjiotensin sistemi

Renin-anjiotensin sisteminin anahtar ürünü Anjiotensin-II, miyozitlerin ve düz kas hücrelerinin hücre içi kalsiyum seviyelerini artırır, pozitif inotropiye, diastolik fonksiyonun bozulmasına ve koroner vazokonstriksiyona sebep olur (74). Patofizyolojik düzeylerde, Anjiotensin-II kardiotoksiktir ve miyosit nekrozuna neden olur.

• Nötrofil aktivasyonu

Reperfüzyonun başlamasından kısa bir zaman sonra, hasarlanmış miyokardda polimorfonükleer nötrofil aktivasyonu ve birikmesi gerçekleşir (31). Nötrofiller serbest oksijen radikallerinin, proteazların (miyeloperoksidaz, kollagenaz, elastaz gibi) ve pro-inflamatuar mediatörlerin (LTB₄, PAF gibi) salıverilmesini sağladığından reperfüzyon hasarının gelişiminde önemlidir (42). Pro-inflamatuar

mediatörler de tehlikeye sokulan miyokardiyum içerisine nötrofillerin infiltrasyonunu artırır.

• Platelet aktivasyonu

Lokal platelet agregasyonu ve mikroembolizasyon kısmen iskemi-reperfüzyondan sorumludur. İskemi-reperfüzyon platelet aktivasyonuna neden olur. Bu aktivasyonda miyokard hasarını daha kötü bir duruma sokar. Platelet ürünleri (tromboksan A_2 ve serotonin gibi) koroner akımında yavaşlama, tromboz ve mikrovasküler konjesyonun ilerlemesine sebep olarak mikrosirkülatuar spazmı artırabilir (74).

• Kompleman aktivasyonu

İskemi-reperfüzyon sırasında kompleman sistemi aktive olur. Bu C3a, C4a ve C5a anafatoksinleri ve membran atak kompleksi oluşumu ile sonuçlanır. Kompleman faktörleri PAF ve histamin salınması ve hücre permeabilitesinin artması yoluyla direkt hücre hasarına neden olur. Buna ilave olarak, kompleman faktörleri, özellikle C5a, süperoksit üretimi ve nötrofil adheransının güçlü uyarcılarıdır.

II. 2. 3. İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARININ FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmak için farklı farmakolojik tedaviler denenmiştir. Bunların bazıları birçok etki mekanizmasına sahiptir ve birden çok kategoride sınıflandırılabilir (40). Bununla birlikte tedavi seçiminin, tedaviyi uygulama şeklinin ve zamanlamasının (iskemiden önce, reperfüzyondan önce, reperfüzyondan hemen sonra veya saatler sonra) kritik bir konu olduğu aşikârdır.

♣ Antioksidanlar

Bir çok antioksidan (Tablo III) çeşitli hayvan modellerinde kullanılmıştır. Süperoksit dismutaz'ın köpeklerde İR hasarını azalttığı gösterilmiştir (72). Gao ve ark. glutatyonun İR hasarına karşı rat kalbini koruduğunu ve askorbik asit eklenmesinin glutatyonun bu etkisini artırdığını göstermişlerdir (39). Reiter ve Tan melatoninin İR hasarından koruyucu etkilerini gözden geçirmişlerdir (86).

Sochman ve ark. köpeklerde NAC'ın kardiyoprotektif olduğunu, reperfüzyon sonrası aritmileri ve infarkt alanını azalttığını göstermişlerdir (87). ISLAND (Infarct Size Limitation: Acute N-acetylcysteine Defense) çalışması, anterior miyokard infarktüsü nedeniyle trombolitik tedavi alan hastalara NAC verildiği zaman infarkt alanının daha küçük olduğunu ve sol ventrikül fonksiyonlarının daha iyi olduğunu göstermiştir (89). Fischer ve arkadaşları, NAC verilmesinin kardiyoplejik arrest sonrası miyokard ödemi çözünürlüğünü artırdığını ve sistolik fonksiyonları koruduğunu göstermişlerdir (36).

♣ Kalsiyum antagonistleri

Hücre içindeki Ca konsantrasyonundaki artış kontraktıl filamentlerin aşırı aktivasyonu ile sonuçlanır. Buna ilave olarak, artmış mitokondriyal Ca yeterli ATP'nin oluşturulamadığı mitokondriyal yetersizliğe sebep olur. Bundan dolayı anti-iskemik, negatif ionotropik ve kronotropik etkilerinin dışında, kalsiyum antagonistleri iskemi ve reperfüzyon sırasında yararlı bir etkiye sahiptir.

Kroner ve ark. Diltiazem'in İR oluşturulan tavşan kalbinde mitokondriyal bütünlüğü ve fonksiyonları koruduğunu göstermişlerdir (65).

♣ Na^+/H^+ değiştirici inhibitörleri

Na^+/H^+ değiştirici inhibitörler (cariporide) hücre içine Na^+ akışını azaltır. Bunu takiben hücre içi aşırı Ca yükünü azaltır. Ayrıca H^+ 'nin hücre dışına akışını azaltır. Bu da ATP üretimi için faydalı olabilir.

ATP koruyucu etkisinden dolayı, Na^+/H^+ değiştirici inhibitörler kalp cerrahisi sırasındaki İR hasarını önlemede faydalıdır. GUARDIAN çalışmasında da yüksek riskli KABG cerrahisi geçiren hastalarda cariporide 'in kardioprotektif olduğu ileri sürülmüştür (15).

♣ NO-donörleri

Azalmış NOS ve NO İR'u tanımlar. Bundan dolayı, NO-donörleri (örneğin organik nitratlar, sydnonimines, NONOates) tarafından fizyolojik NO düzeylerinin yeniden sağlanması mantıksal bir tedavi yaklaşımı olabilir.

Klinik bir çalışmada, ön kolda İR'un meydana getirdiği endotelial disfonksiyonda 15 dakika süresince 20mg/dk 'dan L-arginin verilmesinin faydalı etkisi gösterilmiştir (81). Lerman ve ark. 6 ay oral L-arginin verilen hastalarda küçük koroner damarlarda endotelial fonksiyonların düzeldeğini göstermişlerdir (68). Jones ve ark. endotelial NOS'un aşırı sunumunun farelerde miyokardiyal İR hasarını azalttığını göstermişlerdir (52).

♣ Kontraktilite inhibitörleri

Hiperkontraktür gelişimi geçici kontraktıl inhibisyon veya kontraktıl miyoflamentlerin duyarsızlaştırılması ile önlenabilir. Bu da hücre içindeki Ca miktarını azaltarak veya cGMP 'nin düzenlenmesi ile sağlanır. Uzamış iskemiden

sonra cGMP düzeyleri miyokard hücresinde azalır. ANP, urodilatin (natriüretik peptid ailesinin bir üyesi) kullanımı ile cGMP düzeyleri arttırılır (50).

♣ Adenozin veya Adenozin reseptör agonistleri

Adenozin reseptör agonistleri serbest radikal üretimi ve nötrofil fonksiyonlarının inhibisyonundan sorumlu görünür (74). Adenozin, aynı zamanda mitokondriyal ATP duyarlı potasyum kanallarını açarak anti-iskemik etkiye sahiptir (33). Ayrıca farmakolojik önkoşullamaya neden olur.

♣ Anjiotensin-converting enzim (ACE) inhibitörleri

Hayvan deneylerinde, ACE inhibitörlerinin ventriküler fibrilasyon eşiğini artırdığı, fibrilasyon episodlarını ve ventriküler taşikardi sayısını azalttığı gösterilmiştir. ACE inhibitörleri aynı zamanda miyokardiyal infarkt alanını azaltırlar. Quinapril'in, iskemi-reperfüzyondaki rat kalbinde, miyokardiyal apoptozisde inhibisyon etkisi gösterilmiştir (61).

♣ Kompleman sistem inhibitörleri

C1 esterase inhibitörü (47), C5a'ya karşı monoklonal bir antikor ve C5a reseptör antagonisti tarafından kompleman sisteminin inhibisyonu miyokardiyal İR'u takip eden infarkt büyüklüğünü azaltır. Fitch ve ark. CABG geçiren hastalara insan anti-C5 antikor verildiği zaman, postoperatif miyokardiyal injüri, kavramsal zarar ve kan kaybının azaldığını göstermişlerdir (38).

♣ Endotelin-1 reseptör antagonistleri

Bosentan Endotelin-1 reseptör antagonistidir. Hipoksik miyokardın reoksijenizasyonu sırasında, Bosentan kullanımı apoptotik miyosit sayısını azaltır ve miyokardın fonksiyonel iyileşmesini düzeltir (79). Bu etkilerinin muhtemel mekanizmaları vazospazmı azaltma, lökosit arabuluculu hasarı azaltma ve NO yolunun tesirini artırmadır.

♣ Glukoz-İnsülin-Potasyum solüsyonları

Glukoz-İnsülin-Potasyum (GIK) solüsyonları miyokardiyal glikoz alımını artırmak yolu ile aerobik miyokardiyal metabolizmayı artırır. Sirküle eden serbest yağ asitlerinin seviyesini düşürerek toksik etkilerini azaltır. Mannitole benzer bir etki mekanizması ile hücrelerin küçülmesine neden olur. İntrasellüler kalsiyumu artırarak miyokardiyal kontraktileti güçlendirir.

♣ Statinler

Statinler, lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak, İR'da akut tedavide rol alırlar. Doza bağımlı olarak infarkt alanını azaltırlar. Nötrofillerin ekstrasvazasyonunu ve aktivasyonunu önlerler. Ayrıca endotelial disfonksiyon ve kardiyak kontraktil disfonksiyonda yararlı etkiye sahiptirler (74).

♣ Magnezyum

Mg fizyolojik bir Ca kanal blokeridir. Bundan dolayı kardiyoprotektif olabilir. Kohno ve ark. CABG operasyonu geçirmiş 200 hastada postoperatif 3 gün Mg infüzyonu verilmesinin etkisini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, postoperatif

3 gün Mg infüzyonu postoperatif meydana gelen atrial fibrilasyon insidansını azaltmada etkilidir (62).

♣ Trimetazidin

Trimetazidin anti-iskemik bir ajandır ve spesifik yağ asidi oksidasyonunu inhibe eder.

♣ Platelet inhibitörleri

Asetilsalisilik asit, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri (Abciximab, Tirofiban - Aggrastat-)

♣ Aprotinin

Aprotinin (Trasylol) non-spesifik serin proteaz inhibitörüdür. Kalp cerrahisine eşlik eden kan kaybını azaltmak için kullanılır. Anti-inflamatuar özellikleri vardır. İR hasarından korumayı sağlayabilir. Ratlarda yapılan bir çalışmada, miyokardiyal İR'da sistolik fonksiyonları koruduğu, apoptozisi azalttığı ortaya konmuştur (84).

♣ ATP duyarlı potasyum kanal açıcılar

ATP duyarlı K kanalları normal olarak hücre içi ATP tarafından inhibe edilirler ve enerji tüketimi sırasında açılırlar (93). K-ATP kanal açıcılar (Nicorandil, Cromakalin, pinacidil gibi) iskemik önkoşullama sağlayarak miyokardı İR hasarından korurlar. Bu ajanlar hücre membranının hiperpolarizasyonuna neden olmakta ve kardiyak arreste yol açmaktadırlar.

♣ Diğerleri

B6 vitamini metaboliti (Piridoksal-5-fosfat)

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ değiştirici inhibitörleri

Nötrofil inhibitörleri

II. 3. KARDİYOPULMONER BYPASS SIRASINDA KORUNMA

Açık kalp cerrahisi KPB tekniği uygulanarak gerçekleştirilmektedir. Böylece KPB sırasında miyokard global iskemik hasara maruz kalır. Miyokardın İR hasarından korunması açık kalp cerrahisindeki başarının en önemli anahtarıdır. Bunun için çeşitli yöntemler tanımlanmıştır.

- 1- Nonkardiyoplejik teknikler
 - Fibrilasyon ile aralıklı kross klemleme
- 2- Sistemik hipotermi ve elektif fibrilatör arrest
- 3- Kardiyoplejik teknikler
 - Soğuk kristaloid kardiyopleji
 - Soğuk kan kardiyoplejisi
 - Sıcak kan kardiyoplejisi
 - Kardiyoplejinin verilme yolları (antegrad, retrograd yol)
- 4- İskemik preconditioning (önkoşullama)
- 5- Farmakolojik yaklaşımlar
 - Antioksidanlar
 - Kalsiyum kanal blokerleri
 - Nitrik oksit
 - Adenozin

- Na^+/H^+ değiştirici inhibitörleri (cariporide)
- Aprotinin (Trasylol)
- Metilprednisolon (Prednol)
- Glutamat-Aspartat
- Glukoz-insülin-potasyum solüsyonları
- ATP duyarlı potasyum kanal açıcıları (Pinacidil)
- ACE inhibitörleri

Miyokardı İR hasarından korumak için kullanılan ilaçların uygulama yönteminin, zamanlamasının ve miktarının ne olacağı konusundaki sorular halen tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Günümüzde, bu konuyla ilgili klinik ve deneysel çalışmalar devam etmektedir.

II. 4. KARDİYAK BELİRTEÇLER

Miyokard hücre hasarını ve derecesini tespit etmek için kullanılan bazı biyokimyasal parametrelere kardiyak belirteçler denir. Bunlar Myoglobin, CK ve izoformları ve cTn 'lerdir. Henüz hasar oluşmadan iskeminin erken döneminde salınan diğer bir marker da BNP 'dir.

Kreatinin Kinaz (CK) ve izoformları

CK kas metabolizmasının temel bir enzimi olup ATP aracılı kreatinin fosforilasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize eder. CK'ın 3 izoenzimi vardır: CK-MM, CK-MB, CK-BB. Beyin ve böbreklerde BB formu, iskelet kaslarında MM formu, kalp kasında ise hem MB hem de MM formu bulunur. CK-MB, miyokard total CK aktivitesinin %20'sini oluşturur.

CK-MB, kalp spesifik isoformdur. Cerrahi sonrası 6-8 saat içinde maksimum artış gösterir ve 2-3 gün içinde normal değerlere geriler (5,13).

Kardiyak Troponinler

Troponin kompleksleri kardiyak miyofibril ince filamentlerinin ana düzenleyici proteini olup, aktin-miyozin etkileşimini düzenler. Troponin kompleksi içinde 3 alt grup vardır.

- 1- Troponin I (cTnI): Aktine bağlanarak aktin-miyozin etkileşimini inhibe eder.
- 2- Troponin T(cTnT): Tropomiyozine bağlanır.
- 3- Troponin C(cTnC): Kalsiyuma bağlanır.

cTn-I miyokard doku hasarına oldukça duyarlı ve özgüdür (1,34). Göğüs ağrısı başladıktan 3-4 saat sonra plazmada artar, 12-16 saat sonra pik yapar ve AMI sonrası 4-9 gün plazma seviyesi yüksek kalır. Erken dönemde duyarlılık bakımından cTnT üstün iken, nonkardiyak hadiselerde de yükselmesi özgüllük bakımından kullanım gücünü azaltmaktadır. Günümüzde bu bakımdan cTnI daha fazla kullanılmaktadır. Bölgesel iskemiden 2 saat sonra 50 kat kadar artabilmektedir (5).

B-tip Natriüretik Peptid (BNP)

BNP natriüretik peptid ailesinin üyesi olan bir nörohormondur. Natriüretik peptid ailesinin diğer üyeleri ANP ve C-tip Natriüretik Peptid (CNP) 'dir.

ANP esas olarak kalbin atriyumundan, atriyum gerginliğine karşılık olarak salınır. BNP iskeminin erken döneminde, ventrikül relaksasyonunun bozulması ve ventrikül içi basıncın artması sonucu ventriküler miyokard hücrelerinden salınır. CNP ise başlıca santral sinir sistemi ve vasküler endotelden salınır (56).

ANP ve BNP kan basıncını, plazma volümünü ve miyokardiyal gerginliği düzenlerler. Bu etkilerini renin-anjiotensin-aldosteron sistemini antagonize edip natriüretik ve diüretik etki oluşturarak sağlarlar. Ayrıca vazokonstriktör üretimini ve sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltırlar (56). CNP ise önemli bir nöroendokrin regülatör ve vazoregulatördür.

BNP ventrikül bozukluklarına duyarlı ve özel bir göstergedir. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonunda, akut koroner sendromlarda, kapak hastalıklarında, pulmoner embolide ve konjenital kalp hastalıklarında plazma BNP düzeyleri yükselmektedir. Konjestif kalp yetmezliğinin teşhisinde, tedavi stratejisinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, mortalite ve morbiditenin belirlenmesinde önemlidir. Yine akut koroner sendromlarda yüksek riskli hasta grubunun belirlenmesinde, miyokard infarktüsü sonrası dönemde prognostik marker olarak önemlidir (23,26).

Yeni çalışmalar dispne ile acil servise gelen hastalarda konjestif kalp yetmezliğinin semptomları şiddetlendirdiğini tahmin etme ve tanımda BNP seviyelerinin faydasını göstermiştir (43). D'souza ve arkadaşları ise eksojen BNP'nin rat kalbinde infarkt alanını sınırlandırarak miyokardiyal İR hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermişlerdir (32). Hutfless ve ark. kalp cerrahisi geçiren hastalarda sonuçları ve postoperatif komplikasyonları tahmin etmede BNP'nin yararını incelemişlerdir. Postoperatif intra-aortik balon pompası (IABP) gereken, hastanede 10 gün veya daha fazla kalan ve bir yıl içerisinde ölen hastalarda preoperatif BNP seviyesinin 385 pg/ml üzerinde olduğunu ve BNP'nin bu durumların her birine özgüllüğünün %90 olduğunu göstermişlerdir (49).

BNP hücre içinde ikiye parçalanır. Parçalardan biri pro-BNP'dir. Kana verince NT-pro-BNP ve BNP olarak yine ikiye ayrılır. Vücutta etki gösteren aktif hormon BNP'dir. Fakat çok kısa sürede kandan kaybolduğu için pro-BNP seviyesini ölçmek çok daha güvenilirdir.

II. 5. N-ASETİL SİSTEİN

II. 5. 1. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

II. 5. 1. 1. Farmakodinamik özellikleri

NAC L-sistein aminoasitinin N-asetillenmiş bir türevidir (55). NAC mukolitik bir ajandır. Sahip olduğu sülfidril grubu ile mukus glikoproteini içerisindeki disülfid bağlarını koparma yeteneği sayesinde, mukoid ve mukopürülan sekresyonlar üzerine mukolitik etki gösterir. Bronşial sekresyonların atılımını ve solunumu kolaylaştırarak akciğer fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olur.

NAC antioksidan bir maddedir. Moleküler yapısı nedeniyle hücre içine kolayca giren NAC, burada deasetillenerek L-sistein'e dönüşür. Akciğer ve karaciğerde glutatyon sentezine sistein vericisi olarak katılır ve glutatyon sentezini artırır. Bu yönüyle NAC hücre içinde glutatyonun ön maddesi vazifesini görür. Ayrıca sahip olduğu nükleofilik serbest tiyol (-SH) grubu aracılığıyla, oksidan radikallerin elektrofilik grubu ile etkileşime girerek de direkt serbest radikal temizleyicisi gibi davranır (8,76). Nötrofil agregasyonunu ve NO'nun yeniden oluşmasını inhibe eder (92). Sitokin üretimi ve salınmasını önler (90).

II. 5. 1. 2. Farmakokinetik özellikleri

İnhalasyon veya intratrakeal uygulama sonrası, uygulanan NAC'ın büyük kısmı mukus ile reaksiyona girer. Kalan ilaç pulmoner epitel tarafından emilir. Kana geçen asetilsistein karaciğerde metabolize edilir. Karaciğerde sistein olarak tespit edilebilir.

Oral alımında, karaciğerde ilk geçişte metabolize olduğundan biyoyararlanımı düşüktür. 600 mg N-Asetilsistein'in intravenöz yoldan uygulanması sonrası ulaştığı maksimum konsantrasyon değeri 300nmol/L, plazma dağılım hacmi 0.34L/kg ve yarılanma ömrü 6 saattir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %50'dir.

Başlıca akciğer dokusu ve bronşial sekresyon olmak üzere karaciğer ve böbreklere dağılımı iyidir. Başlıca böbrekler ve karaciğer yolu ile atılır.

II. 5. 2. ENDİKASYONLARI

30 yıldan daha uzun yıldır klinik kullanımda olan NAC, öncelikle bir mukolitik olarak ve asetaminofen zehirlenmesinin tedavisinde altın standart olarak kullanılır. NAC hem hücre içi glutatyon sentezini artırması hem de direkt SOR temizleyicisi olma özelliğinden dolayı da bir antioksidan olarak kullanılır. Son zamanlarda radiografik kontrast ajanları alan hastalarda SOR'nin uyardığı renal disfonksiyonu azalttığı gösterilmiştir (92,91).

Asetaminofen toksitesi, akut respiratuar distress sendromu, kanser, kronik bronşit, epilepsi, kalp hastalıkları, ağır metal zehirlenmeleri, HIV enfeksiyonu, influenza'yı önleme ve Sjogren's sendromu NAC verilmesinin klinik endikasyonları arasındadır (55).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

III. 1. HASTALAR

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (Sayı: 2005/288) alındıktan sonra Aralık 2005 – Mart 2006 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp-Damar Cerrahisi kliniğinde yatan 20 hastada yapıldı. Her bir hastadan bilgilendirilmiş olur formu alındı.

Koroner arter hastalığı olup KPB sağlanarak elektif KABG operasyonu yapılan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların 10 tanesi ameliyat öncesi en az 3 gün bronkopulmoner hastalığı veya bronş sekresyon bozukluğu nedeniyle intravenöz N-asetilsistein (Asist, Hüsnü Arsan İlaçları A.Ş.) (günde 2 defa 300mg) kullanıyordu. Ameliyat sonrası da NAC kullanmaya devam ettiler. Bu hasta grubu çalışma grubunu oluşturdu. NAC kullanmayan hasta grubu da 10 kişiden oluşup kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya katılan hastaların demografik, preoperatif ve cerrahi verileri Tablo IV'te gösterilmiştir.

Ekokardiyografi ile preoperatif sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilmeyen hastalar çalışmaya dahil edildiler. Kötü ventrikül fonksiyonu ($EF < \%30$), Kronik böbrek yetmezliği, Kronik KC hastalığı, DM, geçirilmiş serebrovasküler hastalığı, acil ameliyat endikasyonu, 80 yaş üzeri olan ve pompasız KABG geçiren hastalar ise çalışmaya dahil edilmediler.

III. 2. ANESTEZİ

Anestezi öncesi radyal arter kateteri ile kan basınçları, subclavian ven katateri ile santral venöz basınçları, elektrokardiyografileri ve vücut ısıları devamlı olarak monitörize edilerek izlendi.

Her iki grupta bulunan hastalar için anestezi ve cerrahi protokoller aynı ekip tarafından ve standart olarak uygulandı. Preoperatif dönemde hastalara premedikasyon için 10 mg Diazepam verildi. İndüksiyonda 5 mg/kg thiopental ve 0.05 µgr/kg fentanyl kullanıldı. Nöromusküler blokaj 0.1 mg/kg pancuronium ile sağlandı. Entübasyon sonrası anestezi O₂ / N₂O: % 50 - % 50 ve 1-1.5 MAC izofluran ile idame ettirildi.

III. 3. CERRAHİ YÖNTEM

Ameliyat tüm hastalarda standart median sternotomi ile mediasten açılarak başladı. Hastalar 1mg/kg dozunda heparinize edildi. Sol internal mammariyan arter (LİMA) ve safen ven hazırlandı. Aort kanülasyonundan önce tekrar 4 mg/kg dozunda heparin yapıldı. Arteriel kanülasyon ascenden aortadan, venöz kanülasyon ise sağ atriumdan yapıldı (Aorta-atrial kanülasyon). Aortaya kardiyopleji vermek ve kalbi boşaltabilmek için ikinci bir kanül (root kanülü) yerleştirildi. Kanülasyondan sonra membran oksijenatör ve non-pulsatil pompa kullanılarak KPB sağlandı. Hastalar vücut ısıları 28-32 °C arasında olacak şekilde soğutuldu. Sistemik ısı 30 °C 'nin altına indiğinde aorta kanülasyon yerinin hemen proksimalinden klempe edildi. Bu aşamadan önce sağ atrium appendiksinden biyopsi alındı. Alınan dokular alınır alınmaz sıvı azot içine konuldu. Alınan dokuda NO çalıştırıldı. Sağ atriumdan

aldığımız biyopsi venöz kanül dolayısıyla operasyonun sonunda bağladığımız alan içinde kaldı.

Aorta çapraz klemp konduktan sonra aort kökünden root kanülü vasıtasıyla 15cc/kg ‘dan soğuk hiperkalemik kristaloid kardiyopleji verilerek kalp durduruldu. Operasyonun uzun sürmesi halinde her 20 dakikada bir kardiyopleji infüzyonu tekrarlandı. Tüm distal anastomozlar çapraz klemp altında, proksimal anastomozlar ise aortaya konulan yan klemp altında yapıldı.

Distal anastomozlar yapıp aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan sonra kalbin spontan çalışıp çalışmadığına bakılıp, çalışmayan vakalarda internal defibrilasyon yapılarak kalp çalıştırıldı. Proksimal anastomozlar bittikten sonra KPB sonlandırıldı. Dekanülasyon işleminden sonra sağ atriumdan tekrar biyopsi alındı. Hastalara protamin sülfat verilerek heparin nötralize edildi. Kanama kontrolünü takiben sternum, cilt altı ve cilt kapatılarak operasyona son verildi.

III. 4. LABORATUAR ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Laboratuar analizleri için 5 farklı zamanda santral venöz kateterden kan örnekleri alındı. Alınan bu kanlar laboratuara hemen gönderildi. Kanlar santrifüj edilerek ayrılan plazmada MDA, Glutatyon, NO, pro-BNP, CK-MB ve cTnI çalıştırıldı.

Kan örneklerinin alındığı zamanlar:

T0 = Ameliyata başlamadan önce (bazal değer)

T1 = Aortaya çapraz klemp konduktan 20 dakika sonra (iskemi dönemi)

T2 = Aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan sonra

(reperfüzyonun 0. dakikası)

T3 = Aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan 6 saat sonra
(reperfüzyonun 6.saati)

T4 = Aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan 24 saat sonra
(reperfüzyonun 24.saati)

CK-MB aktivitesi, pro-BNP ve troponin I biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır. CK-MB aktivitesi Aeroset (Abbott) marka cihazlarda hazır Abbott kitleri kullanılarak analiz edilmiştir. Pro-BNP ve Troponin I Dimenson (Dade-Behring) marka cihazlarda hazır kitler kullanılarak analiz edilmiştir. MDA, Glutasyon ve NO fizyoloji laboratuvarında çalışılmıştır.

III. 4. 1. PLAZMA MDA ÖLÜMÜ

500 µl plazma örnekleme için alındı. Üzerine 1 ml (1000 µl) TBA, TCA ve HCl karışımı eklendi. Vorteksleme (karıştırma) yapıldı. 5 dakika oda ısısında bekletildi. 5 dakika 10000 g' de santrifüj edildi. Süpernatant cam tüplere alındı. Üstüne 10 µl BHT eklendi. 15 dakika kaynatıldı. eşme suyunda soğutuldu. Presipitasyon varsa 5 dakika 10000 g' de tekrar santrifüj edildi. Absorbans 532 nm 'de okundu. Kör olarak 500 µl H₂O kullanıldı.

Sonuçlar Absorbans x 19,2 nmol / MDA /ml plazma olarak hesaplandı.

III. 4. 2. PLAZMA GLUTATYON ÖLÜMÜ

500 µl plazma alındı. 1 ml 100 mM Tris HCl, %1 Na dodosil sulfat ve 2 mM EDTA karışımından (pH: 8,2) ilave edildi. Her bir örneğe 1mM (50 µl) 5-aminosalisilik asit GSH' ın oksidasyonunu inhibe etmek için eklendi. Karışım 5 dakika 25 °C'de 12000 rpm 'de santrifüj edildi. Süpernatant cam tüplere alındı.

Üzerine 0,3 mM (40 µl) DTNB (thionitrobenzoik asid) eklendi. 15-20 dakika 37 °C de bekletildi. Absorbans 412 'nm de okundu.

Sonuçlar $\text{Absorbans} \times 3,18 / 0,0136 \text{ nmol /GSH / ml plazma}$ olarak hesaplandı.

III. 4. 3. PLAZMA NO ÖLÇÜMÜ

Griess yöntemi ile plazmada nitrit ve nitrat değeri tayini yapıldı. Çıkan sonuçlar 3 ile çarpılarak plazma nitrit ve nitrat değerleri hesaplandı. Plazma nitrit ve nitrat değerleri toplanarak da plazma NO değerleri (µmol / L) hesaplandı.

Griess yöntemine göre 1 birim plazmaya 1 birim 0.3 M NaOH eklendi. Oda ısısında 5 dakika inkübe edildi. Karışıma 1 birim %10'luk ZnSO₄ eklendi ve vortekslendi. 14 000 RPM de 5 dakika santirfuj edildi. NO_x için 1 birim süpernatant, 1 birim VaCl₂, 0,5 birim sülfanilamid, 0,5 birim NEDD karışımı 37⁰C de yarım saat bekletildi. 540-550 dalga boyunda okundu. Nitrit için 1 birim süpernatant, 0,5 birim sülfanilamid, 0,5 birim NEDD karışımı 37⁰C de yarım saat bekletildi. 540-550 dalgaboyunda okundu.

Her iki değer nitrit ve nitrat için hazırlanmış standartlara göre hesaplandı. NO_x (nitrat standardı ile okunan) değerinden nitrit değeri çıkarılarak nitrat değeri bulundu.

III. 4. 4. DOKU NO ÖLÇÜMÜ

Dokular önce tartıldı. 0,3 gr 'dan az olduğu için sulandırılarak çalışıldı. 5 katı hacimde PBS ile sulandırıldı. Homojenize edildi. 2000 RCF 'de + 4 ⁰C 'de 5 dakika santirfuj edildi. 500 µl süpernatant alındı. Üzerine 250 µl 0,3 N NaOH konarak oda

ısısında 5 dakika inkübe edildi. Üzerine 250 µl %10 'luk ZnSO₄ konu. Vortekslendi. 3000 RCF de +4⁰C de 5 dakika santirfuj edildi. 500 µl 'si 14 000 RPM de +4⁰C de 5 dakika santirfuj edildi. Numuneler okunana dek dolapta muhafaza edildi. Bundan sonra Griess yöntemi kullanılarak doku nitrit ve nitrat sonuçları bulundu.

Sonuç x (Sulandırma katsayısı / 5) formülü kullanılarak doku nitrit ve nitrat değerleri hesaplandı. Doku nitrit ve nitrat değerleri toplanarak da doku NO değerleri (µmol/L) hesaplandı.

III. 5. İSTATİSTİK

Çalışmada veriler SPSS 10.0 for Windows paket programına aktararak analiz edilmiştir. Gruplar arasında cinsiyet, by-pass sayısı, komplikasyon ve sigara kullanımı gibi kategorik değişkenler arasındaki farkı değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Her bir grupta, farklı zamanlarda alınan kan örneklerinde çalışılan MDA, Glutasyon, NO, pro-BNP, CK-MB ve cTnI ölçümleri arasındaki karşılaştırmada Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi kullanılmıştır. Bu testin sonucunda fark saptandığında ise farkın hangi ölçümlerden kaynaklandığını belirlemede Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi kullanılmıştır (p<0,01).

Kullanılan testlerde (Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi hariç) p değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.

Tablo IV: Çalışmaya katılan hastaların demografik, preoperatif ve cerrahi verileri ^a

Değişkenler	Çalışma grubu (n=10)	Kontrol grubu (n=10)	p değeri ^b
Yaş (yıl)	57,7 ± 6,7	63,0 ± 11,0	0,343
Kadın/Erkek (n)	4/6	2/8	0,628
VKİ (kg/m ²)	26,7 ± 3,3	27,5 ± 4,3	0,734
Sigara kullanımı (%)	50	60	1,000
EF (%)	65,0 ± 6,5	54,3 ± 12,3	0,049
Hemoglobin (gr/dl)	14,1 ± 1,7	13,5 ± 1,2	0,344
By-pass sayısı	3,0 ± 0,8	2,8 ± 0,6	0,497
Aorta çapraz klemp süresi (dk)	62,7 ± 24,7	36,8 ± 22,7	0,019
Total pompa süresi (dk)	95,5 ± 28,7	91,4 ± 38,4	0,324
Komplikasyon (%)	30	50	0,462

^a Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir^b p değeri < 0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

VKİ: Vücut kitle indeksi

IV. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri, sigara kullanımı, preoperatif Ejeksiyon Fraksiyonu, Hemoglobin değeri, yapılan by-pass sayısı, aorta çapraz klemp süresi, total pompa süresi ve komplikasyon (intraoperatif inferior MI ve/veya fibrilasyon) sonuçları Tablo IV 'de gösterilmiştir. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, Hb değeri ve yapılan by-pass sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Gruplar arasında aorta çapraz klemp süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,019$). Çalışma grubunda aorta çapraz klemp süresi dolayısıyla iskemi süresi anlamlı olarak daha uzundur.

IV. 1. PLAZMA MDA DEĞERLERİ

Çalışma ve kontrol grubunda ameliyata başlamadan önce (bazal değer – T0), aortaya çapraz klemp konduktan 20 dakika sonra (iskemi dönemi – T1), aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan sonra (reperfüzyonun 0. dakikası – T2), aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan 6 saat sonra (reperfüzyonun 6. saati – T3) ve aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan 24 saat sonra (reperfüzyonun 24. saati – T4) ölçülen plazma MDA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo V).

Çalışma ve kontrol grupları kendi içinde karşılaştırıldığında ise her iki grupta da iskemi döneminde plazma MDA değerlerinde azalma saptanırken istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo V) (Şekil 7).

Tablo V: Plazma MDA değerleri

Zaman	T0	T1	T2	T3	T4	p değeri ^b
Çalışma grubu	1,93 ± 1,37	0,62 ± 0,19	1,28 ± 1,45	0,88 ± 0,28	1,25 ± 0,45	0,072
Kontrol grubu	1,31 ± 0,89	0,83 ± 0,26	0,86 ± 0,41	0,80 ± 0,15	0,95 ± 0,47	0,235
p değeri ^a	0,360	0,090	0,885	0,736	0,124	

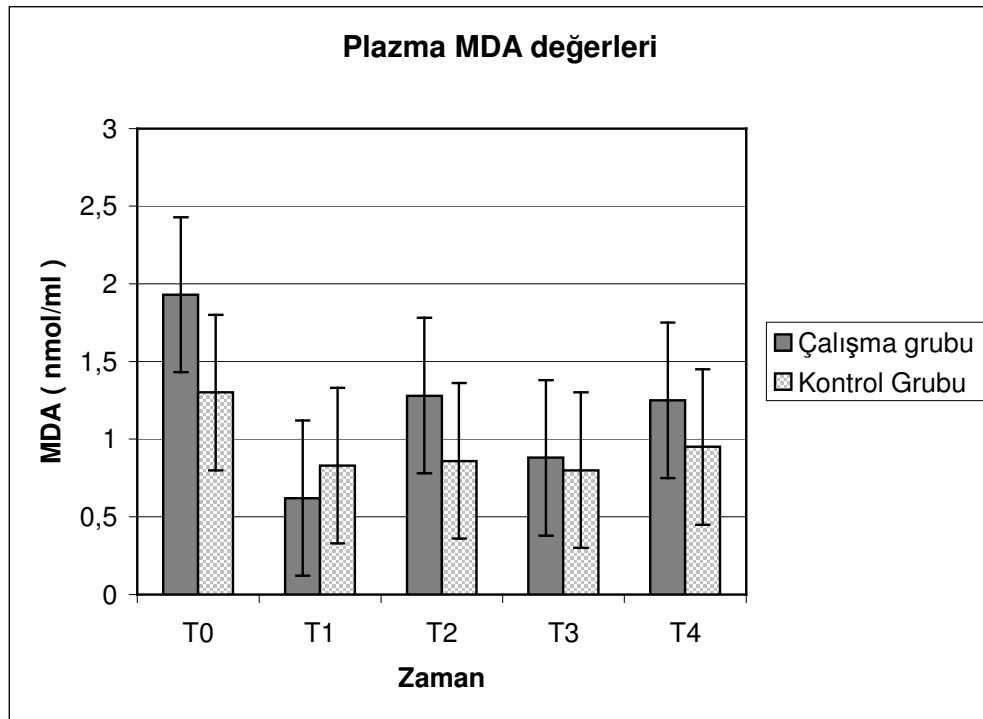
^a Gruplar arası karşılaştırma sonucu elde edilen p değeri

^b Grup içi karşılaştırma sonucu elde edilen p değeri

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

T0 = bazal değer, T1 = iskemi dönemi, T2 = Reperfüzyonun 0. dakikası

T3 = Reperfüzyonun 6.saati, T4 = Reperfüzyonun 24.saati

**şekil 7:** Çalışma ve kontrol grubunda iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde ölçülen plazma MDA değerleri

T0 = bazal değer, T1 = iskemi dönemi, T2 = Reperfüzyonun 0. dakikası

T3 = Reperfüzyonun 6.saati, T4 = Reperfüzyonun 24.saati

IV. 2. PLAZMA GLUTATYON DEĞERLERİ

Çalışma ve kontrol grubunda ameliyata başlamadan önce (bazal değer – T0), aortaya çapraz klemp konduktan 20 dakika sonra (iskemi dönemi – T1), aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan sonra (reperfüzyonun 0. dakikası – T2), aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan 6 saat sonra (reperfüzyonun 6. saati – T3) ve aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan 24 saat sonra (reperfüzyonun 24. saati – T4) ölçülen plazma glutatyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo VI).

Tablo VI: Plazma Glutatyon değerleri

Zaman	T0	T1	T2	T3	T4	p değeri ^b
Çalışma grubu	326,9± 56,4	266,1±90,1	281,8 ± 98,0	235,2 ± 69,6	263,7 ± 34,2	0,030 [*]
Kontrol grubu	277,3± 62,0	217,2±43,1	229,3 ± 86,4	236,8 ± 50,8	304,6 ± 55,1	0,016 [*]
p değeri ^a	0,178	0,211	0,178	1,000	0,102	

^a Gruplar arası karşılaştırma sonucu elde edilen p değeri

^b Grup içi karşılaştırma sonucu elde edilen p değeri

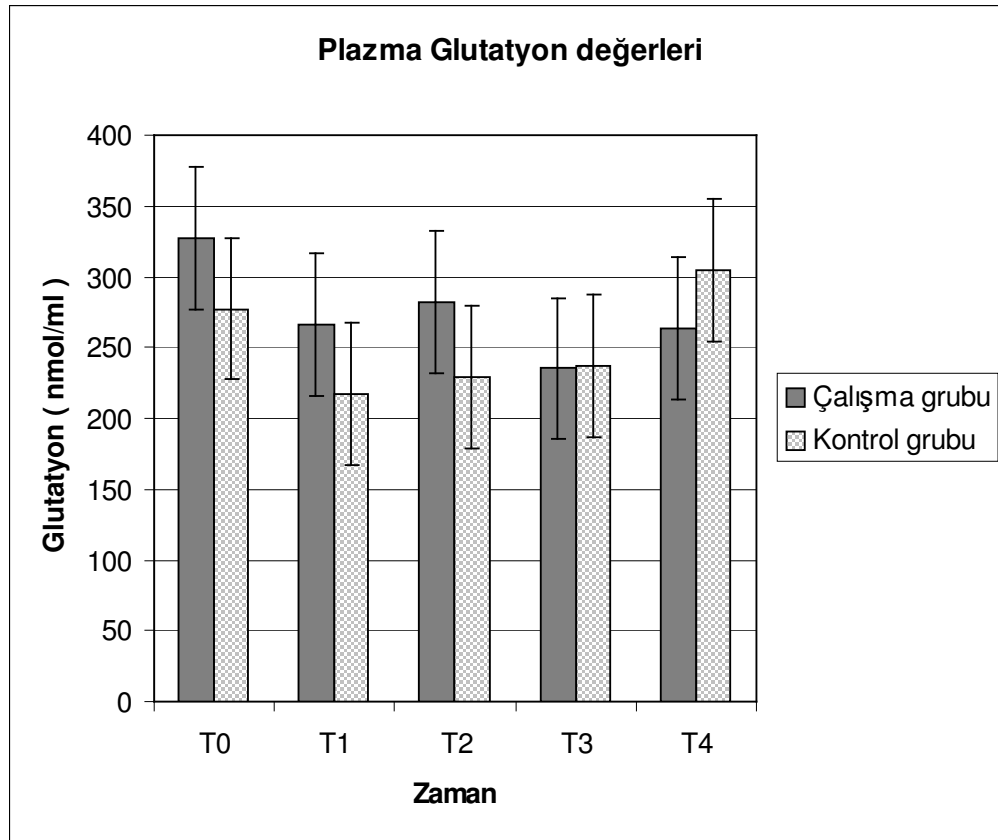
^{*} p değeri < 0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

T0 = bazal değer, T1 = iskemi dönemi, T2 = Reperfüzyonun 0. dakikası

T3 = Reperfüzyonun 6.saati, T4 = Reperfüzyonun 24.saati

Grup içi karşılaştırma sonucunda hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda ölçülen plazma glutatyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo VI). Kontrol grubunda iskemi dönemi (T1) plazma glutatyon değerlerine göre reperfüzyon döneminin 0. dakika (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) plazma glutatyon değerleri artmıştır. Fakat istatistiksel olarak iskemi

dönemi değerlerine göre reperfüzyonun 24. saatindeki plazma glutatyon değerlerindeki artış anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). Çalışma grubunda ölçülen plazma glutatyon değerleri arasındaki anlamlı farkı göstermek için, tüm değerler kendi aralarında karşılaştırıldığında iskemi (T1) ve reperfüzyon dönemi (T2, T3, T4) değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,01$) (Şekil 8).



Şekil 8: Çalışma ve kontrol grubunda iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde ölçülen plazma glutatyon değerleri

T0 = bazal değer, T1 = iskemi dönemi, T2 = Reperfüzyonun 0. dakikası
T3 = Reperfüzyonun 6.saati, T4 = Reperfüzyonun 24.saati

IV. 3. PLAZMA NO DEĞERLERİ

Çalışma ve kontrol grubunda ameliyata başlamadan önce (bazal değer – T0), aortaya çapraz klemp konduktan 20 dakika sonra (iskemi dönemi – T1), aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan sonra (reperfüzyonun 0. dakikası – T2), aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan 6 saat sonra (reperfüzyonun 6. saati – T3) ve aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan 24 saat sonra (reperfüzyonun 24. saati – T4) ölçülen plazma NO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo VII).

Tablo VII: Plazma NO değerleri

Zaman	T0	T1	T2	T3	T4	p değeri ^b
Çalışma grubu	37,3 ± 7,7	40,1 ± 7,7	37,7 ± 7,7	49,4 ± 13,4	53,5 ± 31,2	0,124
Kontrol grubu	43,0 ± 13,3	42,6 ± 11,5	43,8 ± 9,8	43,2 ± 8,9	47,9 ± 18,8	0,802
p değeri ^a	0,501	0,923	0,149	0,290	0,923	

^a Gruplar arası karşılaştırma sonucu elde edilen p değeri

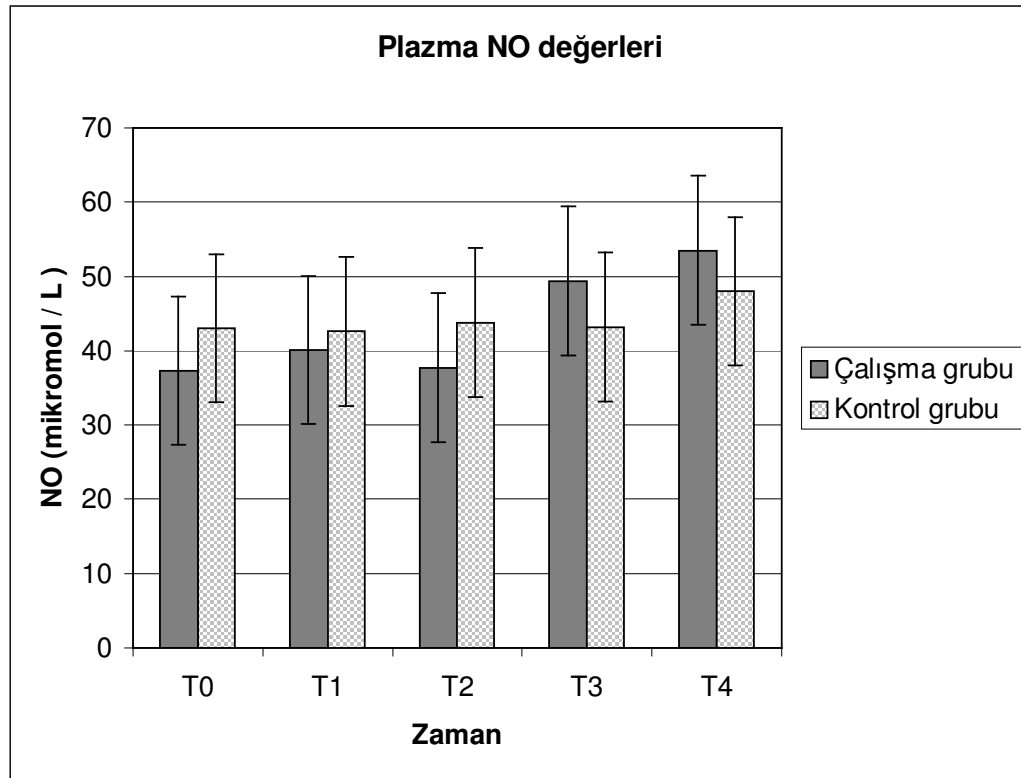
^b Grup içi karşılaştırma sonucu elde edilen p değeri

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

T0 = bazal değer, T1 = iskemi dönemi, T2 = Reperfüzyonun 0. dakikası

T3 = Reperfüzyonun 6.saati, T4 = Reperfüzyonun 24.saati

Çalışma ve kontrol grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, grup içi plazma NO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo VII) (Şekil 9).



Şekil 9: Çalışma ve kontrol grubunda iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde ölçülen plazma NO değerleri

T0 = bazal değer, T1 = iskemi dönemi, T2 = Reperfüzyonun 0. dakikası
T3 = Reperfüzyonun 6.saati, T4 = Reperfüzyonun 24.saati

IV. 4. DOKU NO DEĞERLERİ

Aortaya çapraz klemp konmadan önce (iskemi öncesi) ve ameliyatın sonunda kalp çalıştırılıp kanüller çıkarıldıktan sonra (reperfüzyon sonrası) sağ atriumdan alınan örnek dokuda ölçülen NO değerleri arasında, çalışma ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,005$) (Tablo VIII).

Tablo VIII: Doku NO değerleri

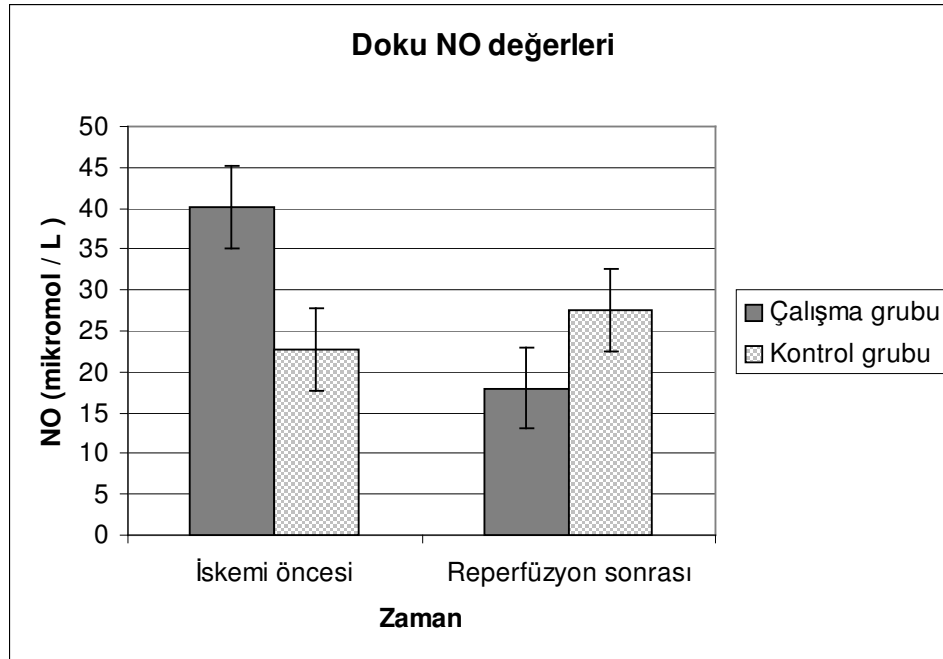
Zaman	İskemi öncesi	Reperfüzyon sonrası	p değeri ^b
Çalışma grubu	40,1 ± 35,8	18,0 ± 9,0	0,128
Kontrol grubu	22,7 ± 19,0	27,5 ± 13,1	0,310
p değeri ^a	0,083	0,132	

^a Gruplar arası karşılaştırma sonucu elde edilen p değeri

^b Grup içi karşılaştırma sonucu elde edilen p değeri

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

Çalışma ve kontrol grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, grup içi doku NO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p> 0,05) (Tablo VIII) (Şekil 10).



Şekil 10: Çalışma ve kontrol grubunda iskemi öncesi ve reperfüzyon sonrası ölçülen doku NO değerleri

IV. 5. PLAZMA PRO-BNP DEĞERLERİ

Çalışma ve kontrol grubunda ameliyata başlamadan önce (bazal değer – T0), aortaya çapraz klemp konduktan 20 dakika sonra (iskemi dönemi – T1), aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan sonra (reperfüzyonun 0. dakikası – T2), aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan 6 saat sonra (reperfüzyonun 6. saati – T3) ve aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan 24 saat sonra (reperfüzyonun 24. saati – T4) ölçülen plazma pro-BNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo IX).

Tablo IX: Plazma pro-BNP değerleri

Zaman	T0	T1	T2	T3	T4	p değeri ^b
Çalışma grubu	379,1± 531	340,9± 496	428,0± 607	537,0± 693	2374,6±1979	0,000*
Kontrol grubu	676,4 ± 524	497,6 ± 374	632,4 ± 615	1250 ± 862	3595,2±3215	0,000*
p değeri ^a	0,149	0,178	0,248	0,054	0,336	

^a Gruplar arası karşılaştırma sonucu elde edilen p değeri

^b Grup içi karşılaştırma sonucu elde edilen p değeri

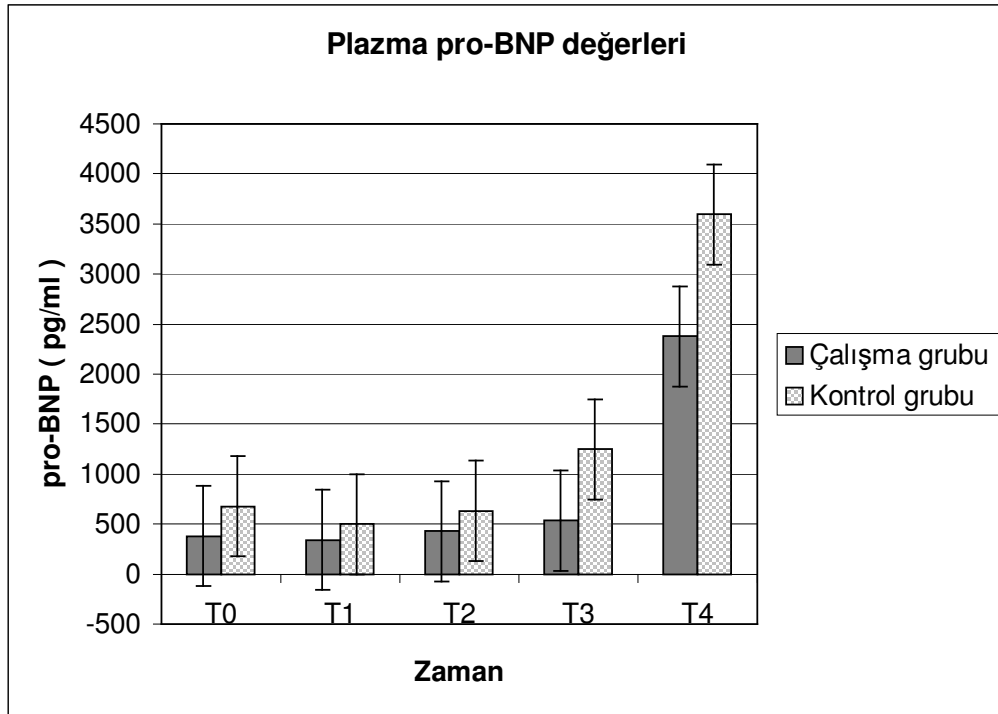
* p değeri < 0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

T0 = bazal değer, T1 = iskemi dönemi, T2 = Reperfüzyonun 0. dakikası

T3 = Reperfüzyonun 6.saati, T4= Reperfüzyonun 24.saati

Grup içi karşılaştırma sonucunda hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda ölçülen plazma pro-BNP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo IX). Çalışma grubunda ölçülen plazma pro-BNP bazal değerlerine (T0) göre reperfüzyonun 6. saati (T3) ve 24. saatindeki (T4) plazma pro-BNP değerleri daha yüksek olup, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). Kontrol grubunda ise bazal değerlerle (T0) karşılaştırıldığında

reperfüzyonun 24. saatinde (T4) ölçülen plazma pro-BNP değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0,01$). İskemi dönemi (T1) ile reperfüzyon dönemi (T2,T3,T4) plazma pro-BNP değerlerini karşılaştırdığımızda ise gözlenen artışın, her iki grupta da reperfüzyonun 6. saati (T3) ve 24. saatinde (T4) istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,01$). Kontrol grubunda reperfüzyon döneminde 0. dakika (T2), 6. saat (T3) ve 24. saat (T4) de ölçülen plazma pro-BNP değerlerinin artarak seyrettiği gözlenmiş olup, bu artış istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0,01$). Çalışma grubunda ise reperfüzyonun 24. saatinde (T4) ki artış reperfüzyonun 0. dakikası (T2) ve 6. saatine (T3) göre anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$) (Tablo IX) (Şekil 11).



Şekil 11: Çalışma ve kontrol grubunda iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde ölçülen plazma pro-BNP değerleri

T0 = bazal değer, T1 = iskemi dönemi, T2 = Reperfüzyonun 0. dakikası
T3 = Reperfüzyonun 6.saati, T4= Reperfüzyonun 24.saati

IV. 6. PLAZMA CK-MB DEĞERLERİ

Çalışma ve kontrol grubunda ameliyata başlamadan önce (bazal değer – T0), aortaya çapraz klemp konduktan 20 dakika sonra (iskemi dönemi – T1), aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan sonra (reperfüzyonun 0. dakikası – T2), aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan 6 saat sonra (reperfüzyonun 6. saati – T3) ve aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan 24 saat sonra (reperfüzyonun 24. saati – T4) ölçülen plazma CK-MB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Fakat çalışma grubunda reperfüzyonun 6. (T3) ve 24. saatinde (T4) ölçülen plazma CK-MB değerleri kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur (Tablo X) (Şekil 12).

Tablo X: Plazma CK-MB değerleri

Zaman	T0	T1	T2	T3	T4	p değeri ^b
Çalışma grubu	15,9 ± 5,0	35,9 ± 9,9	53,0 ± 15,9	61,0 ± 15,3	82,4 ± 81,0	0,022 [*]
Kontrol grubu	18,9 ± 6,5	33,6 ± 11,7	45,6 ± 20,7	137,6 ± 159,3	117,8 ± 79,2	0,003 [*]
p değeri ^a	0,384	0,412	0,193	0,665	0,386	

^a Gruplar arası karşılaştırma sonucu elde edilen p değeri

^b Grup içi karşılaştırma sonucu elde edilen p değeri

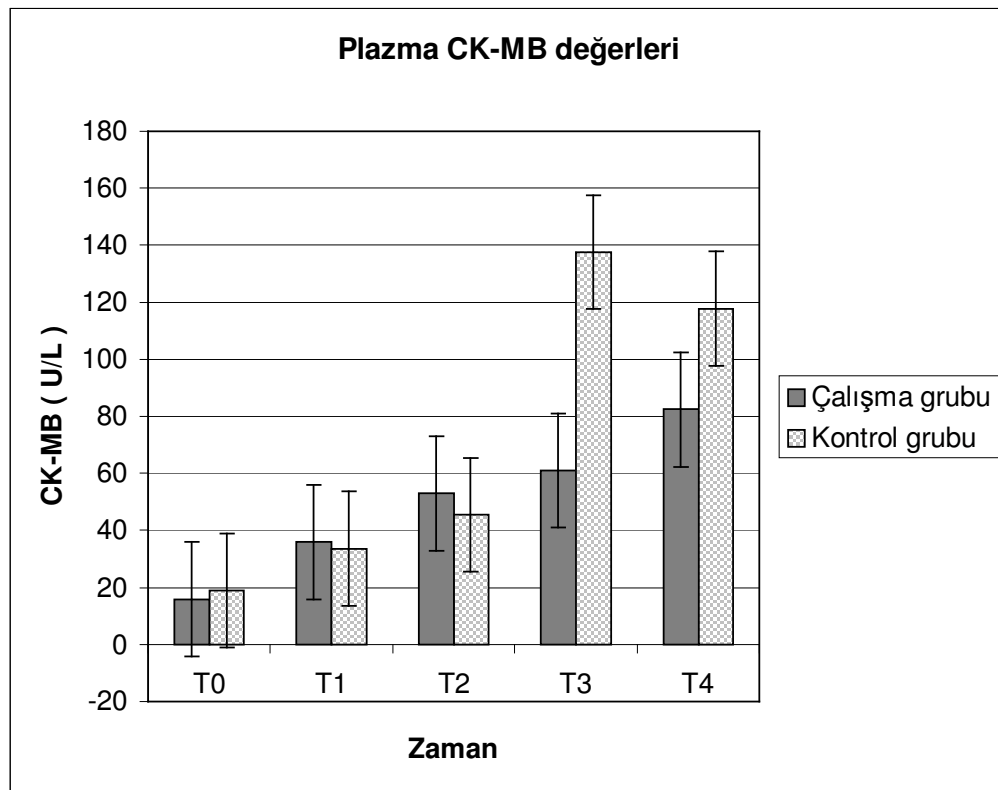
^{*} p değeri < 0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

T0 = bazal değer, T1 = iskemi dönemi, T2 = Reperfüzyonun 0. dakikası

T3 = Reperfüzyonun 6.saati, T4 = Reperfüzyonun 24.saati

Grup içi karşılaştırma sonucunda hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda ölçülen plazma CK-MB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo X). Çalışma grubunda ölçülen plazma CK-MB

değerleri arasındaki anlamlı farkı göstermek için, tüm değerler kendi aralarında karşılaştırıldığında iskemi (T1) ve reperfüzyon dönemi (T2, T3, T4) değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,01$). Kontrol grubunda ölçülen plazma CK-MB değerleri karşılaştırıldığında ise bazal değerlere (T0) göre iskemi (T1) ve reperfüzyon döneminde (T2, T3, T4) ki artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). Kontrol grubunda iskemi dönemi (T1) reperfüzyon dönemi (T2, T3, T4) ile karşılaştırıldığında, iskemi dönemine (T1) göre reperfüzyon döneminin 6. saatinde (T3) ölçülen plazma CK-MB değerlerinde ki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$) (Tablo X) (Şekil 12).



Şekil 12: Çalışma ve kontrol grubunda iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde ölçülen plazma CK-MB değerleri

T0 = bazal değer, T1 = iskemi dönemi, T2 = Reperfüzyonun 0. dakikası
T3 = Reperfüzyonun 6.saati, T4 = Reperfüzyonun 24.saati

IV. 7. PLAZMA TROPONİN-I DEĞERLERİ

Çalışma ve kontrol grubunda ameliyata başlamadan önce (bazal değer – T0), aortaya çapraz klemp konduktan 20 dakika sonra (iskemi dönemi – T1), aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan sonra (reperfüzyonun 0. dakikası – T2), aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan 6 saat sonra (reperfüzyonun 6. saati – T3) ve aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan 24 saat sonra (reperfüzyonun 24. saati – T4) ölçülen plazma Troponin-I değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Fakat çalışma grubunda reperfüzyon döneminde (T2, T3, T4) ölçülen plazma Troponin-I değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (Tablo XI) (Şekil 13).

Tablo XI: Plazma Troponin-I değerleri

Zaman	T0	T1	T2	T3	T4	p değeri ^b
Çalışma grubu	$0,32 \pm 0,87$	$0,27 \pm 0,64$	$0,33 \pm 0,60$	$1,75 \pm 1,87$	$2,81 \pm 3,59$	$0,008^*$
Kontrol grubu	$0,03 \pm 0,04$	$0,23 \pm 0,21$	$0,87 \pm 1,70$	$5,54 \pm 9,12$	$8,77 \pm 13,5$	$0,014^*$
p değeri ^a	0,548	0,112	0,145	0,453	0,233	

^a Gruplar arası karşılaştırma sonucu elde edilen p değeri

^b Grup içi karşılaştırma sonucu elde edilen p değeri

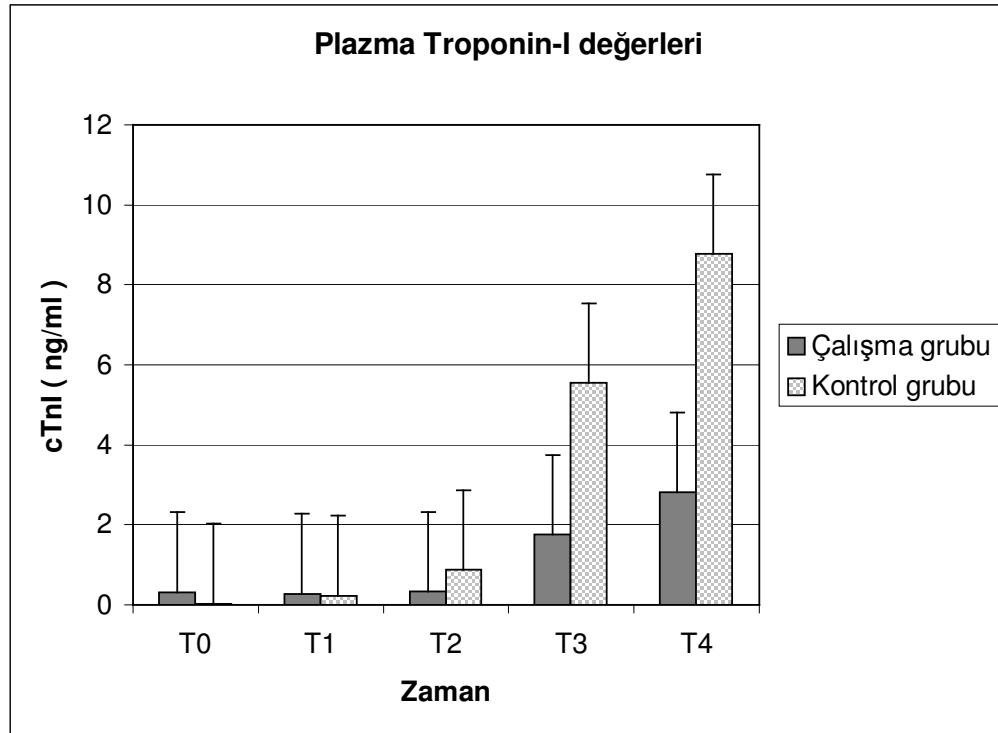
* p değeri $< 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

T0 = bazal değer, T1 = iskemi dönemi, T2 = Reperfüzyonun 0. dakikası

T3 = Reperfüzyonun 6.saati, T4 = Reperfüzyonun 24.saati

Grup içi karşılaştırma sonucunda hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda ölçülen plazma cTnI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo XI). Çalışma grubunda ölçülen plazma cTnI değerleri karşılaştırıldığında, iskemi dönemi (T1) ile reperfüzyonun 6. saati (T3) arasında ve

reperfüzyonun 0. dakikası (T2) ile reperfüzyonun 6. saati (T3) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,01$). Kontrol grubunda ölçülen plazma cTnI değerleri karşılaştırıldığında ise bazal değerlere (T0) göre iskemi (T1) ve reperfüzyon döneminde (T2, T3, T4) ki artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Kontrol grubunda iskemi dönemi (T1) reperfüzyon dönemi (T2, T3, T4) ile karşılaştırıldığında, iskemi dönemine (T1) göre reperfüzyon döneminin 6. saati (T3) ve 24. saati (T4) artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Ayrıca kontrol grubunda reperfüzyonun 0. dakikası (T2) ile 6. saati (T3) ve 24. saati (T4) arasındaki artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$) (Tablo XI) (Şekil 13).



Şekil 13: Çalışma ve kontrol grubunda iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde ölçülen plazma Troponin-I değerleri

T0 = bazal değer, T1 = iskemi dönemi, T2 = Reperfüzyonun 0. dakikası
T3 = Reperfüzyonun 6.saati, T4= Reperfüzyonun 24.saati

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Açık kalp cerrahisinde miyokardiyal iskemi – reperfüzyon hasarı, bunun klinik sonuçları ve korunma yöntemleri günümüzde bir çok çalışmaya konu olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte miyokardiyal koruma alanında önemli ilerlemeler yapılırken ideal solüsyon, teknik veya metot henüz tanımlanmamıştır. Bu durum iskemi – reperfüzyon hasarı fizyopatolojisindeki karmaşıklığa bağlıdır.

İR'a bağlı miyokardiyal hasarlanmanın patogeneğinde serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi ve antioksidan enzimlerin rolünün belirlenmesi, antioksidan ve serbest radikal yakalayıcı tedavi denemelerini gündeme getirmiştir (29,40). Bununla birlikte İR hasarından miyokardı korumak için çeşitli ilaçlar kullanılmıştır. Bunlar kalsiyum kanal blokerleri, NO-donörleri, Adenozin, Na^+/H^+ değiştirici inhibitörleri (cariporide), Glutamat – Aspartat, Aprotinin, Metilprednisolon, ATP duyarlı potasyum kanal açıcıları (Pinacidil), ACE inhibitörleri, Glukoz – insülin – potasyum solusyonları, C1 esteraz inhibitörü ve Endotelin-1 reseptör antagonisti (Bosentan)'dır.

NAC hem hücre içi glutatyon sentezini artırması hem de direkt SOR temizleyicisi olma özelliğinden dolayı bir antioksidan olarak kullanılır. Antioksidanların (Tablo III) İR hasarından koruyucu etkilerini gösteren çalışmalar (29,36,39,40,72,86-87,89,90,92) bizim de antioksidanlara olan ilgimizi artırmıştır. Bu çalışmamızda bir antioksidan olarak NAC 'ı seçmemizde ki sebep ise ucuz olması, kolay elde edilebilir ve kolay kullanılabilir olmasıdır. Ayrıca klinikte, bronkopulmoner hastalık veya bronş sekresyon bozukluğu nedeniyle yaygın olarak kullanılması da önemli bir tercih sebebimiz olmuştur.

NAC 'ın kardiyoprotektif etkisi olduğunu, 1990'da Sochman ve ark. köpeklerde göstermişlerdir. Köpeklerde, sol ön inen koroner arter birinci diagonal dalını vermeden önce 2 saat süre ile bağlanmıştır. Bu sürenin sonunda tedavi alan gruba 100mg/kg 'dan NAC verilmiştir. Sonuç olarak köpeklerde NAC 'ın, reperfüzyon sonrası ventriküler aritmi sıklığını azalttığı ve infarkt alanını azalttığı gösterilmiştir (87).

NAC ile ilgili ilk klinik gözlem 1992'de, yine Sochman ve ark. tarafından yapılmıştır. Farmakolojik ve mekanik tedavilerle (tromboliz ve perkutan transluminal koroner anjioplasti) sol ventrikül fonksiyonunu korumak ve infarkt alanını azaltmak için gösterilen çaba içinde akut miyokard infarktüsülü bir hastada ilk kez NAC kullanımını tanımlamışlardır. Bu kapsamlı tedavi önceden baskılanmış sol ventrikül sistolik fonksiyonunun normale gelmesine sebep olmuştur (88).

Sochman ve ark. 1996'da, ISLAND (Infarct Size Limitation: Acute N-acetylcysteine Defense) çalışması ile, anterior miyokard infarktüsü nedeniyle trombolitik tedavi alan hastalara 100 mg/kg dozunda NAC verildiği zaman infarkt alanının daha küçük olduğunu ve sol ventrikül fonksiyonlarının daha iyi olduğunu göstermiştir (89).

KPB sırasında nötrofillerin oksidatif cevabında NAC verilmesinin rolü ilk kez 1995 'de Andersen ve ark. tarafından değerlendirilmiştir. Çalışmaya 24 hasta dahil edilmiştir. 12 hasta by-pass başlangıcından sonuna kadar 100mg/kg bolusu takiben 20mg/kg/sa 'den devamlı infüzyon NAC almıştır. NAC alan hastalarda nötrofil cevabı istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Bu bulgular temelinde NAC 'ın açık kalp cerrahisinde serbest oksijen radikali temizleyicisi gibi davrandığı öngörülmüştür (4).

İR sendromunun NAC ile azalabildiği, abdominal aortik anevrizmektomi yapılan hastalarda 1996'da gösterilmiştir. Bu çalışmada hastalar infrarenal aort klemplenmeden 30 dakika önce 150mg/kg dozunda NAC almıştır. Bu hastalarda klemple kaldırıldıktan sonra plazma redükte glutatyon (GSH) konsantrasyonunda önemli artış tespit edilmiştir. Ayrıca plazma lipid peroksit seviyelerinde değişiklik olmamıştır (64). Ceconi ve ark. ise izole tavşan kalbinde İR hasarına karşı korumada glutatyonun rolünü ve buna NAC'ın etkisini göstermişlerdir. NAC alan grupta doku glutatyon içeriğinin %38 arttığını belirlemişlerdir (21). Ferrari ve ark. da izole tavşan kalbinde, NAC 'ın miyokard glutatyon içeriğini artırdığını göstermişlerdir (35).

Bizim çalışmamızda antioksidan kapasiteyi değerlendirebilmek için glutatyon çalışılmıştır. Çalışmamızda plazma redükte glutatyon değerlerinde istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark olmamasına rağmen, çalışma grubunda plazma redükte glutatyon değerleri daha yüksektir. Anlamlı fark olmaması bizim çalışmamızda total 600mg NAC kullanılması ile ilişkili olabilir. Çalışma grubunda plazma glutatyon değerleri reperfüzyonun 6. saatinde (T3) daha düşüktür, hatta kontrol grubu ile hemen hemen aynı düzeydedir (Tablo VI). Bu da NAC'ın plazma konsantrasyonunda ki düşme ile ilişkili olabilir. Ancak kesin sonuç plazma NAC konsantrasyonunun ölçülmesi ile elde edilebilir. Fakat bizim çalışmamızda teknik yetersizliklerden dolayı plazma NAC konsantrasyonu bakılamamıştır. Bununla birlikte NAC günde 2 defa kullanıldığından reperfüzyonun 6. saat (T3) kanları hep ikinci dozdan önce alınmıştır. Ayrıca reperfüzyonun 24. saatinde (T4) plazma glutatyon değerlerinde yükselme olması, plazma NAC konsantrasyonunda düşme olabileceği görüşümüzü destekleyebilir. Çünkü 24. saat kanları da sabah dozundan sonra alınmıştır.

Fischer ve arkadaşları, köpeklerde NAC verilmesinin kardiyoplejik arrest ve KPB sonrası miyokard ödemi çözünürlüğünü artırdığını ve sistolik fonksiyonları koruduğunu göstermişlerdir. Köpeklere KPB başlamadan 10 dakika önce 100mg/kg bolusu takiben KPB 'dan ayrıldıktan 1 saat sonrasına kadar 20mg/kg/sa 'den devamlı infüzyon NAC verilmiştir. Sonuçta NAC alan köpeklerde kardiyoplejik arrest ve KPB sonrası oksidatif stresin azalmış olduğu gösterilmiştir (36).

Tossios ve arkadaşları ise serbest oksijen radikali temizleyicisi olan NAC 'ın, hastalarda kardiyoplejik arrest ve KPB sonrası miyokardiyal oksidatif stresi azalttığını göstermişlerdir. Çalışmaya KABG cerrahisi geçiren 40 hasta dahil edilmiştir. Andersen ve ark. ile aynı NAC dozu kullanılmıştır. Rastgele seçilen 20 hastaya KPB ilk solüsyonu içerisine 100mg/kg NAC eklenmesini takiben 20mg/kg/sa'den KPB sonuna kadar devamlı infüzyon NAC verilmiştir. Lipid peroksidasyonu için bir gösterge olan 8-iso-prostaglandin-F(2)-alfa dokuda çalışılmıştır. Böylece bu çalışma doğrudan miyokardiyal doku üzerinde SOR temizleyicilerinin etkisini gösteren ilk çalışma olmuştur (92).

Sucu ve arkadaşları da KPB sırasında kalp-akciğer makinesinin neden olduğu oksido-inflamatuvar cevabı azaltmada NAC 'ın etkili olduğunu göstermişlerdir. Tossios ve ark. gibi KABG geçiren 40 hasta çalışmaya alınmıştır. Fakat Tossios'dan farklı olarak KABG 'den önce 3 gün, günde 2 defa 25mg/kg dozunda NAC hastalara verilmiştir. NAC 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, NAC tarafından lipid peroksidasyon inhibisyonu muhtemel mekanizmalarının nötrofil aktivasyon ve infiltrasyonunun önlenmesi, sitokin üretimi

ve salınmasının önlenmesi olduğunu desteklemektedir. Ayrıca kalp-akciğer makinesinin neden olduğu oksidoinflamatuar cevabın gelişiminde lipid peroksidasyon ve nötrofil aktivasyonunun önemini vurgulayabilir (90).

Kardiyopulmoner bypass uygulanan olgularda iskemi sonunda ve reperfüzyon döneminde süperoksit radikal üretiminin ve MDA seviyesinin arttığı bilinmektedir (57,83). Bizim çalışmamızda da lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA plazmada çalışılmıştır. Çalışma grubunda plazma MDA değerlerini daha düşük beklememize rağmen, daha yüksek bulunmuştur. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo V). Bu da bize NAC dozunun yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

Fischer, Tossios ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada, açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda SOR temizleyicisi olan NAC ile miyokardiyal apoptozis başlamasının önlenebileceğini göstermişlerdir. Bu çalışmalarında da KPB ilk solüsyonu içerisine 100mg/kg NAC eklenmesini takiben 20mg/kg/sa'den KPB sonuna kadar devamlı infüzyon NAC vermişlerdir (37).

Menasche ve ark. Langendorf modeli kullanarak, 0,04mol/l konsantrasyonda NAC kardiyoplejiye ekleyerek hemodinamik iyileşmenin daha iyi olduğunu göstermişlerdir (73). Vento ve arkadaşları da normal miyokard fonksiyonlu 35 KABG geçiren hastada 0,04mol/l konsantrasyonda NAC kardiyoplejiye ilave etmişlerdir. NAC 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 NAC 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 NAC 'ın, normal ejeksiyon fraksiyonlu KABG geçiren hastalarda oksidatif strese karşı antioksidan doku kapasitesini artırdığı ve inflamatuvar cevabı azalttığı gösterilmiştir (94).

Koramaz ve ark. da soğuk kan kardiyoplejisine eklenen NAC 'ın KABG sırasındaki miyokardiyal hasarı azalttığını göstermişlerdir. Çalışmaya normal EF 'li KABG cerrahisi geçiren 30 hasta dahil edilmiştir. 15 hasta operasyonda 50mg/kg NAC eklenmiş soğuk kan kardiyoplejisi almıştır. NAC alan grupta cTn-I düzeyleri ve MDA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur. Böylece bu çalışmada ilk kez KABG sırasında oluşan iskemide NAC'ın kardiyoprotektif etkisi plazma cTn-I ölçümü ile gösterilmiştir (63). Palmer ve ark. ise NAC alan sıçanlarda iskemi sırasında ki cTn-I yıkılmasının zamanla ilişkisini göstermişlerdir (77).

Orhan ve ark. da KABG operasyonunda, miyokardiyal İR hasarını sınırlamada NAC'ın etkilerini incelemişlerdir. Koramaz ve arkadaşlarından farklı olarak 20 hasta çalışmaya almışlardır. Ayrıca anestezi indüksiyonundan sonra 30 dakikada 50mg/kg IV NAC vermişlerdir. Plazma tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), plazma CK-MB ve miyokard dokusunda luminol ($\bullet$ OH, H₂O₂, HOCl radikalleri için özgül) ve lucigenin (O₂ $\bullet$ radikali için özgül) düzeyleri çalışılmıştır. Bu çalışmada, NAC alan grupta reperfüzyondan sonra miyokard dokusunda serbest oksijen bileşiklerinin daha az olduğu gösterilmiştir. Böylece NAC'ın direkt serbest oksijen radikali temizleyici etkisi vurgulanmıştır. Aynı zamanda NAC alan grupta plazma CK-MB düzeyleri postoperatif 6. ve 12. saatte daha düşük bulunmuştur (p<0,05). Postoperatif 24. saatte ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, KABG operasyonu sırasında miyokardiyal İR hasarını önlemede NAC'ın güçlü etkileri olduğunu göstermiştir (76).

Bizim çalışmamızda ise miyokard hücre hasarını ortaya koymak için CK-MB aktivitesi ve Troponin-I çalışılmıştır. Çalışmanın sonucunda gruplar arası karşılaştırmada plazma CK-MB ve Troponin-I değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat çalışma grubunda reperfüzyonun 6. (T3) ve 24. saatinde (T4) ölçülen plazma CK-MB ve Troponin-I değerleri kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur (Tablo X, XI sırasıyla). Çalışma grubunda aorta çapraz klemp süresi (iskemi süresi) daha uzun olmasına rağmen, kardiyak hasar göstergeleri olan plazma CK-MB ve Troponin-I değerlerinin daha düşük olması iskemi-reperfüzyon hasarından NAC'ın koruduğunu düşündürebilir. Ayrıca gruplar arasında plazma CK-MB ve Troponin-I değerlerinin anlamlı farklı olmaması, diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında (76,77,94) NAC dozunun yetersiz olduğunu düşündürebilir.

Vento ve Orhan'ın çalışmalarında (76,94) gösterildiği gibi bizim çalışmamızda da gruplar arasında komplikasyon açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo IV). Buna dayanarak NAC 'ın güvenle kullanılabilen bir ajan olduğunu söyleyebiliriz.

KPB sırasında NAC'ın etkileri ile ilgili yapılan bir çok çalışmada (4,36-37,63,73,76, 90,92,94) görüldüğü gibi, NAC verilme şekli ve dozu farklılık göstermektedir. NAC verilme şekliyle ilgili iki görüş vardır. Birincisi KPB ilk solüsyonu içerisinde ve KPB 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 SOR temizleyici özelliğinden dolayı, yaygın SOR üretimi olduğunda (aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan sonra, reperfüzyon aşamasında) sistemik NAC konsantrasyonuna ulaşmak da tercih edilebilir. Fakat

hangi yöntemin ve hangi dozun daha etkili olduğu ile ilgili her hangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemesi, günde 2 defa 300mg IV NAC kullanımının KABG geçiren hastalarda İR hasarından miyokardı koruyucu etkisi olmadığını göstermektedir. Fakat bu durum yapılan diğer çalışmalar (4,21,35-37,63-64,73,76-77,87-90, 92,94) ışığında, daha çok NAC dozunun yetersiz olabileceğine dikkatimizi çekmektedir. Bu yüzden daha yüksek dozlarda ve KPB sırasında verilecek, glutatyon ön maddesi ve direkt serbest radikal temizleyicisi olan NAC'ın, daha etkili olacağını düşünüyoruz. KPB ilk solüsyonu içerisinde ve KPB boyunca verilmesinin hem miyokard hem de diğer organ (akciğer, böbrek, karaciğer vs.) hasarlarını önlemede etkili olacağına inanıyoruz. Bu inancımız da NAC 'ın gerek antioksidan gerekse nötrofil aktivasyonunu ve sitokin salınmasını önleyici özelliğine dayanmaktadır. Bununla birlikte “ Hangi dozda ve nasıl NAC kullanılırsa, en iyi fayda sağlanır? ” sorusunu açıklayabilmek için, ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda miyokard koruyucu olan ve aynı zamanda doku hasarı ile ilişkili olan NO üzerine NAC 'ın etkisini de değerlendirdik. Depre ve arkadaşları tavşan kalbinde myokardiyal iskemiden sonra NO sentaz aktivitesinde artışa bağlı NO birikimi ve myokardiyal hasarda artış saptamışlardır (28). Narin ve arkadaşları da kalp doku NO düzeyini hipokside istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır. Doku NO düzeyinin yüksek bulunması, hipoksiye bağlı myokardiyal hasarın patogenezinde NO'nun rolü olduğu görüşünü desteklemektedir (75).

Bizim çalışmamızda çalışma grubunda doku NO düzeyinin reperfüzyon sonrası daha düşük olması NAC 'ın etkisini akla getirebilir. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaması (Tablo VIII) yine NAC dozunun

yetersiz olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte NAC sitokin üretimi ve salınmasını azalttığı (90) için, sitokinler tarafından indüklenen NOS enzim aktivitesi (9) azalacağından NO düzeyinin azalması beklenen etki olacaktır. Fakat bunun doz karşılaştırmalı, sitokin düzeylerinin ve doku NO düzeylerinin çalışılacağı başka çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Haywood ve arkadaşları indüklenabilir NOS (iNOS) 'un, etiolojiye bakılmaksızın orta ve ağır kalp yetmezlikli hastaların ventriküler miyokardından sunulduğunu, fakat hasta olmayan miyokard dokusundan neredeyse sunulmadığını göstermişlerdir. Ayrıca ANP salınmasının, iNOS salınmasının erken bir kanıtı olabileceğini göstermişlerdir (44). D'souza ve arkadaşları da eksojen BNP 'nin rat kalbinde infarkt alanını sınırlandırarak miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermişlerdir (32). Ayrıca BNP, her ne kadar primer olarak ventrikül gerilimine bağlı olarak sentezlenen bir nörohormon olsa da, katekolaminler, prostoglandin, endotelin, anjiotensin II ve kardiyotropinin de natriüretik peptidlerin salgılanmasında önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir (23). Dolayısıyla natriüretik peptidlerin dolaylı olarak miyokard hasarı ile ilişkili olduğunu düşünebiliriz. Ancak bizim çalışmamız bunu değerlendirmek için yeterli veriye sahip değildir. Bu konu ile ilgili başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda ventrikül bozukluklarına duyarlı olan pro-BNP'ye NAC etkisi de incelenmiştir. Fakat gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak NAC alan çalışma grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında plazma pro-BNP değerleri daha düşük bulunmuştur (Tablo IX). Bu durum NAC 'ın miyokard hasarından koruduğunu düşündürebilir. Bununla birlikte NAC dozu yetersiz olabileceğinden, gruplar arasında anlamlı fark olmamış olabilir.

Sonuç olarak, her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemesi, günde 2 defa 300mg IV NAC kullanımının KABG geçiren hastalarda İR hasarından miyokardı koruyucu etkisi olmadığını göstermektedir. Fakat çalışma grubunda CK-MB, Troponin-I ve pro-BNP değerlerinin daha düşük olması, NAC'ın KABG geçiren hastalarda İR hasarından miyokardı koruyucu etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte günde 2 defa 300 mg IV NAC kullanımının KABG geçiren hastalarda İR hasarından miyokardı korumada yetersiz kaldığına inanıyoruz. Bununla birlikte daha yüksek dozlarda KPB ilk solüsyonuna ilave edilecek ve KPB boyunca verilecek, glutatyon ön maddesi ve direkt serbest radikal temizleyicisi olan NAC 'ın daha etkili olabileceğini düşünüyoruz.

VI. ÖZET

Bu çalışma günde 2 defa 300mg IV N-asetilsistein (NAC) kullanan ve açık kalp cerrahisi operasyonuna giren hastalarda, NAC'ın iskemi-reperfüzyon hasarına karşı miyokardı koruyucu etkisini değerlendirmek için tasarlanmıştır.

Çalışmaya KABG operasyonu geçiren 20 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 10 tanesi ameliyat öncesi en az 3 gün bronkopulmoner hastalığı veya bronş sekresyon bozukluğu nedeniyle NAC kullanıyordu. Ameliyata başlamadan önce (bazal değer-T0), aortaya çapraz klemp konduktan 20 dakika sonra (iskemi dönemi-T1), aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan sonra (reperfüzyonun 0. dakikası-T2), aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan 6 saat sonra (reperfüzyonun 6. saati-T3) ve aortaya konan çapraz klemp kaldırıldıktan 24 saat sonra (reperfüzyonun 24. saati - T4) santral venöz kateterden MDA, glutatyon, NO, pro-BNP, CK-MB ve cTnI çalıştırılmak için kan örnekleri alınmıştır. İskemi öncesi ve reperfüzyon sonrası sağ atriumdan alınan örnek dokuda NO ölçülmüştür.

Gruplar arası karşılaştırmada aort klemp süresi dışında hiçbir parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Ancak çalışma grubunda plazma CK-MB, cTnI, pro-BNP düzeyleri ve doku NO düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Ayrıca plazma glutatyon düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmanın sonucu olarak, günde 2 defa 300mg IV NAC kullanımı KABG geçiren hastalarda İR hasarından miyokardı koruyucu etki göstermemektedir. Antioksidan bir ajan olan NAC'ın bu dozda, İR hasarından miyokardı korumak için yetersiz olduğunu, daha yüksek dozlarda KPB ilk solüsyonuna ilave edildiğinde ve KPB boyunca devam edildiğinde KABG geçiren hastalarda İR hasarından miyokardı korumada faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

VII. KAYNAKLAR

- 1- Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, Jaffe AS. Cardiac troponin I. A marker with high spesificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88: 101-106
- 2- Allen DG, Xiao XH. Role of the cardiac Na^+/H^+ exchanger during ischemia and reperfusion. *Cardiovasc Res* 2003; 57(4): 934-941
- 3- Ames A, Wright RL, Kowada M. Cerebral ischemia II. The no-reflow phenomen. *Am J Pathol* 1968; 52: 437-453
- 4- 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
- 5- Anselmi A, Abbate A, Girola F, et al. Myocardial ischemia, stunning, inflammation, and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2004 Mar; 25(3): 304-311
- 6- Armiger LC, Gavin JB. Changes in the microvasculature of ischemic and infarcted myocardium. *Lab Invest* 1975; 33(1): 51-56
- 7- Armstrong SC. Protein kinase activation and myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004 Feb 15; 61(3): 427-436
- 8- Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med* 1989; 6: 593-597

- 9- Balligand JL, Ungureanu-Longrois D, Simmons WW, Pimental D, Malinski TA, Kapturczak M, Taha Z, Lowenstein CJ, Davidoff AJ, Kelly RA, Smith TW, Michel T. Cytokine-inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1994 Nov 4; 269(44): 27580-27588
- 10- Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 461-470
- 11- Becker LC, Ambrosio G. Myocardial consequences of reperfusion. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 30(1): 23-44
- 12- Bernier M, Manning AS, Hearse DJ. Reperfusion arrhythmias: dose-related protection by anti-free radical interventions. *Am J Physiol* 1989 May; 256(5 Pt 2): H1344-52
- 13- Birdi I, Angelini GD, Bryan AJ. Biochemical markers of myocardial injury during cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(3): 879-884
- 14- Bolli R. Oxygen-derived free radicals and postischemic myocardial dysfunction "stunned myocardium". *J Am Coll Cardiol* 1988; 12(1): 239-249
- 15- Boyce SW, Bartels C, Bolli R, Chaitman B, Chen JC, Chi E, et al. Impact of sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide on death or myocardial infarction in high-risk CABG surgery cohort of the GUARDIAN study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126(2): 420-427
- 16- Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66(6): 1146-1149
- 17- Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest* 1985; 76(5): 1713-1719

- 18- Buerke M, Murohara T, Lefer AM. Cardioprotective effects of a C1 esterase inhibitor in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1995; 91(2): 393-402
- 19- Bulkley BH, Hutchins GM. Myocardial consequences of coronary artery bypass graft surgery: the paradox of necrosis in areas of revascularization. *Circulation* 1977; 56: 906-913
- 20- Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania (1999)
- 21- 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 Jan; 20(1): 5-13
- 22- Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, De R, Vrints CJ. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation* 1999; 99 (15): 1972-1977
- 23- Daly C, Fox K, Henein M. Natriuretic peptides in the diagnosis of heart disease- first amongst equals? *Int J Cardiol* 2002; 84: 107-113
- 24- Das UN. Free radicals, cytokines and nitric oxide in cardiac failure and myocardial infarction. *Mol Cell Biochem* 2000 Dec; 215(1-2): 145-152
- 25- Dawn BM, Allan DM, Colleen MS. *Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach*. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland (1996)
- 26- de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001 Oct; 345(14): 1014-1021

- 27- Del Maestro R.F. An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol. Scand.* 1980; 492: 153-168
- 28- Depre C, Fierain L, Hue L. Activation of nitric oxide synthase by ischaemia in the perfused heart. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 82-87
- 29- Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2000, 47: 446-456
- 30- Dormandy TL. An approach to free radicals. *Lancet* 1983; 2: 1010-1014
- 31- Dreyer WJ, Michael LH, West MS, Smith CW, Rothlein R, Rossen RD, et al. Neutrophil accumulation in ischemic canine myocardium. Insights into time course, distribution, and mechanism of localization during early reperfusion. *Circulation* 1991; 84(1): 400-411
- 32- D'souza SP, Yellon DM, Martin C, Schulz R, Heusch G, Onody A, Ferdinandy P, Baxter GF. B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via K-ATP channel opening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284(5): H1592-1600
- 33- Ely SW, Berne RM. Protective effects of adenosine in myocardial ischemia. *Circulation* 1992; 85(3): 893-904
- 34- Etievent JP, Chocron S, Toubin G, Taberlet C, Alwan K, Clement F, Cordier A, Schipman N, Kantelip JP. Use of cardiac troponin I as a marker of perioperative myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg* 1995 May; 59(5): 1192-1194
- 35- Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Cargnoni A, Alfieri O, Pardini A, Marzollo P, Viosoli O. Oxygen free radicals and myocardial damage: Protective role of thiol-containing agents. *Am J Med* 1991; 91 Suppl 3C: 95-105

- 36- Fischer UM, Cox CS Jr, Allen SJ, Stewart RH, Mehlhorn U, Laine GA. The antioxidant N-acetylcysteine preserves myocardial function and diminishes oxidative stress after cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126(5): 1483-1488
- 37- 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 Jul; 128(1): 103-108
- 38- Fitch JC, Rollins S, Matis L, Alford B, Aranki S, Collard CD, Dewar M, Elefteriades J, Hines R, Kopf G et al. Pharmacology and biological efficacy of a recombinant, humanized, single-chain antibody C5 complement inhibitor in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1999; 100(25): 2499-2506
- 39- Gao F, Yao CL, Gao E, Mo QZ, Yan WL, McLaughlin R, Lopez BL, Christopher TA, Ma XL. Enhancement of glutathione cardioprotection by ascorbic acid in myocardial reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 543-550
- 40- George V Moukarbel, Chakib M Ayoub, Antoine B Abchee. Pharmacological therapy for myocardial reperfusion injury. *Current Opinion in Pharmacology.* 2004, 4: 147-153
- 41- Goldberg S, Greenspon AJ, Urban PL, Muza B, Berger B, Walinsky P, et al. Reperfusion arrhythmia: a marker of restoration of antegrade flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983 Jan; 105(1): 26-32
- 42- Hansen PR. Role of neutophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1995; 91(6): 1872-1885

- 43- Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 131-138
- 44- Haywood GA, Tsao PS, von der Leyen HE, Mann MJ, Keeling PJ, Trindade PT, Lewis NP, Byrne CD, Rickenbacher PR, Bishopric NH, Cooke JP, McKenna WJ, Fowler MB. Expression of inducible nitric oxide synthase in human heart failure. *Circulation* 1996 Mar 15; 93(6): 1087-1094
- 45- Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of anoxic potassium-arrested perfused rat heart: A study of myocardial enzyme release. *J Mol Cell Cardiol* 1973; 5(4): 395-407
- 46- Hensley K, Robinson KA, Gabbita P, Salsman S, Floyd R. Reactive oxygen species, cell signaling and cell injury. *Free Radical Biol Med* 2000 May 15; 28(10): 1456-1462
- 47- Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975; 56(4): 978-985
- 48- Heyndrickx GR. Myocardial stunning: an experimental act with a large clinical audience. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003; 96(6): 665-670
- 49- Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, Bhalla MA, Tulua-Tata A, Chen A, Clopton P, James C, Chiu A, Maisel AS. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(10): 1873-1879
- 50- Inserte J, Garcia-Dorado D, Agullo L, Paniagua A, Soler-Soler J. Urodilatin limits acute reperfusion injury in the isolated rat heart. *Cardiovasc Res* 2000; 45(2): 351-359

- 51- Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. Arch Pathol 1960; 70: 68-78
- 52- Jones SP, Greer JJ, Kakkar AK, Ware PD, Turnage RH, Hicks M, Van Haperen R, De Crom R, Kawashima S, Yokoyama M et al. Endothelial nitric oxide synthase overexpression attenuates myocardial reperfusion injury. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 286(1): H276-282
- 53- Jugdutt BI. Nitric oxide and cardioprotection during ischemia-reperfusion. Heart Fail Rev 2002; 7(4): 391-405
- 54- Kaeffer N, Richard V, Francois A, Lallemand F, Henry JP, Thuillez C. Preconditioning prevents chronic reperfusion-induced coronary endothelial dysfunction in rats. Am J Physiol 1996; 271(3 Pt 2): H842-849
- 55- Kelly GS. Clinical application of N-acetylcysteine. Altern Med Rev 1998; 3: 114-127
- 56- Kiemer AK, Furst R, Vollmar AM. Vasoprotective actions of the atrial natriuretic peptide. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents 2005; 3(1): 11-21
- 57- Kim KB, Chung HH, Kim MS, Rho JR. Changes in the antioxidative defensive system during open heart operations in humans. Ann Thorac Surg 1994; 58: 170-175
- 58- Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. J Clin Invest 1974; 54(6): 1496-1508
- 59- Kloner RA, Rude RE, Carlson N, Maroko PR, DeBoer LW, Braunwald E. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury

after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation* 1980; 62(5): 945-952

- 60- Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning and their clinical implications: part 1. *Circulation* 2001; 104(24): 2981-2989
- 61- Kobara M, Tatsumi T, Kambayashi D, Mano A, Yamanaka S, Shiraishi J, Keira N, Matoba S, Asayama J, Fushiki S et al. Effects of ACE inhibition on myocardial apoptosis in an ischemia – reperfusion rat heart model. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41(6): 880-889
- 62- Kohno H, Koyanagi T, Kasegawa H, Miyazaki M. Three-day magnesium administration prevents atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 117-126
- 63- 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 Feb; 81(2): 613-618
- 64- Kretzschmar M, Klein U, Palutke M, Schirrmeister W. Reduction of ischemia-reperfusion syndrome after abdominal aortic aneurysmectomy by N-acetylcysteine but not mannitol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996 Jul; 40(6): 657-664
- 65- Kroner A, Seitelberger R, Schirnhofner J, Bernecker O, Mallinger R, Hallstrom S, Ploner M, Podesser BK. Diltiazem during reperfusion preserves high energy phosphates by protection of mitochondrial integrity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(2): 224-231
- 66- Ku DD. Coronary vascular reactivity after myocardial ischemia. *Science* 1982; 218 (4572): 576-578

- 67- Lepore DA. Nitric oxide synthase-independent generation of nitric oxide in muscle ischemia-reperfusion injury. *Nitric Oxide* 2000 Dec; 4(6): 541-545
- 68- Lerman A, Burnett Jr JC, Higano ST, McKinley LJ, Holmes Jr DR. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation* 1998; 97(21): 2123-2128
- 69- Manning AS, Hearse DJ. Reperfusion-induced arrhythmias: mechanisms and prevention. *J Mol Cell Cardiol* 1984; 16(6): 497-518
- 70- Maxwell SRJ, Lip GYH. Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *Int J Cardiol* 1997; 58(2): 95-117
- 71- Meerson FZ, Belkina LM, Sazontova TG, Saltykova VA, Arkhipenko Y. The role of lipid peroxidation in pathogenesis of arrhythmias and prevention of cardiac fibrillation with antioxidants. *Basic Res Cardiol* 1987; 82(2): 123-137
- 72- Mehta JL, Nichols WW, Saldeen TG, Chandna VK, Nicolini FA, Lawson DL, ter Riet MF. Superoxide dismutase decreases reperfusion arrhythmias and preserves myocardial function during thrombolysis with tissue plasminogen activator. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16(1): 112-120
- 73- Menasche P, Grousset C, Gaudel Y, Mouas C, Piwnica A. Maintenance of the myocardial thiol pool by N-acetylcysteine. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 936-944
- 74- Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, Vrints CJ. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int J Cardiol* 2005 Apr 20; 100(2): 179-190

- 75- Narin F, Başarslan F, Akgün H, Akın A, Baykan A, Saraymen R, Kuzugüden S, Yavaşcan S. Hipoksi ile oluşturulan miyokardiyal hasar üzerine melatoninin etkisi. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2004; 13(1): 64-72
- 76- 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 Jan; 21(1): 42-47
- 77- 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 Sep; 287(3): H1269-1275
- 78- Park JL, Lucchesi BR. Mechanisms of myocardial reperfusion injury. Ann Thorac Surg 1999 Nov; 68(5): 1905-1912
- 79- Pearl JM, Nelson DP, Wagner CJ, Lombardi JP, Duffy JY. Endothelin receptor blockade reduces ventricular dysfunction and injury after reoxygenation. Ann Thorac Surg 2001; 72(2): 565-570
- 80- Pearson PJ, Schaff HV, Vanhoutte PM. Long-term impairment of endothelium-dependent relaxations to aggregating platelets after reperfusion injury in canine coronary arteries. Circulation 1990; 81(6): 1921-1927
- 81- Pernow J, Bohm F, Beltran E, Gonon AT. L-arginine protects from ischemia/reperfusion – induced endothelial dysfunction in humans in vivo. J Appl Physiol 2003; 95: 2218-2222
- 82- Piper MH, Meuter K, Schafer C. Cellular mechanism of ischemia-reperfusion injury. Ann Thorac Surg 2003; 75(2): S644-S648
- 83- Prasad K, Kalra J, Bharadwaj B, Chaudhary AK. Increased oxygen free radical activity in patients on cardiopulmonary bypass undergoing aortocoronary bypass surgery. Am Heart J 1992 Jan; 123(1): 37-45

- 84- Pruefer D, Buerke U, Khalil M, Dahm M, Darius H, Oelert H, Buerke M. Cardioprotective effects of the serine protease inhibitor aprotinin after regional ischemia and reperfusion on the beating heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002 Nov; 124(5): 942-949
- 85- Rathore N, John S, Kale M, Bhatnagar D. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in isoproterenol induced oxidative stress in rat tissues. *Pharmacol Res* 1998; 38: 297-303
- 86- Reiter RJ, Tan DX. Melatonin: a novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart. *Cardiovasc Res* 2003; 58(1): 10-19
- 87- 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): 191-196
- 88- 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: 116-118
- 89- 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
- 90- Sucu N, Cinel I, Unlu A, Aytaçoğlu B, Tamer L, Koçak Z, Karaca K, Gül A, Dikmengil M, Atik U, Oral U. N-acetylcysteine for preventing pump-induced oxidoinflammatory response during cardiopulmonary bypass. *Surg Today*. 2004; 34(3): 237-242
- 91- Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zideck W. Prevention of radiographic – contrast – agent – induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343(3): 210-212

- 92- 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 Nov; 126(5): 1513-20
- 93- Tyagi P, Tayal G. Ischemic preconditioning of myocardium. *Acta Pharmacol Sin* 2002 Oct; 23(10): 865-870
- 94- 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 Dec; 37(6): 349-355
- 95- Viehman GE, Ma XL, Lefer DJ, Lefer AM. Time course of endothelial dysfunction and myocardial injury during coronary arterial occlusion. *Am J Physiol* 1991; 261 (3 Pt 2): H874-881
- 96- Wang PH, Zweier JL. Measurement of nitric oxide and peroxynitrite generation in the postischemic heart: evidence for peroxynitrite-mediated reperfusion injury. *J Biol Chem* 1996; 271(46): 29223-29230
- 97- Zweier JL. Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart. Evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. *J Biol Chem* 1988; 263(3): 1353-1357