The Cardioplegia Having N-Acetylcysteine Effects on Myocardial Protection

Kardiyoplejik Solüsyona N-Asetilsistein Eklenmesinin Miyokard Koruması Üzerine Olan Etkileri

Miyokardial Korumada N-Asetilsistein / N-Acetylcysteine Myocardial Protection

İlker İnce[1], Erdal Şimşek[2], Kasım Karapınar[3], Gökhan Özerdem[4]
[1]Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim dalı Tokat,
[2]Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü Ankara,
[3]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü, Ankara,
[4]Özel Çağ Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Açık kalp cerrahisinde iskemi-reperfüzyon sonrası oluşan oksidanlar ve serbest radikaller miyokard hasarında birinci sırada sorumlu tutulur. N-asetilsistein güçlü bir anti enflamatuar ve antioksidan ajandır. Bu etkilerinden dolayı iskemi-reperfüzyon hasarını önlemedeki etkilerini araştırmak istedik. Gereç ve Yöntem: Koroner arter baypas cerrahisi uygulanan 15'er kişilik iki grup çalışmaya dahil edildi. Grup I'i N-asetilsistein (NAS) alan (n:15), Grup II'yi (kontrol grubu) (n:15) ise herhangi bir ek medikal tedavi almayan hastalar oluşturdu. Hastalardan preoperatif, aortik kross klemp sonrası, postoperatif birinci ve beşinci günlerde kan örnekleri alındı. Alınan örneklerde Kreatin Fosfo Kinaz (CPK), Kreatinin Kinaz Miyokardiyal Band (CKMB), Troponin I, interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-10 (IL-10) seviyelerine bakıldı. Her iki grup operasyon sonrası enfeksiyon, yoğun bakımda kalış ve hastanede yatış süreleri açısından karşılaştırıldı. Bulgular: Grup I de kross klemp sonrası, postoperatif 1. ve 5. günlerde alınan kan örneklerinde pro enflamatuar sitokin seviyeleri (IL-6) anlamlı olarak düşük ($p<0.05$), anti enflamatuar sitokin seviyeleri (IL-10) ise anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Diğer parametrelerde gruplar arasında önemli fark saptanmadı. Tartışma: IL-6 ve IL-10 seviyeleri incelendiğinde NAS, açık kalp cerrahisi sonrası KPB'ın oluşturabileceği sistemik immün yanıtı azalttığı ve özellikle aşırı immün yanıt reaksiyonu gelişebilecek hastalarda olumlu anti enflamatuar özellikleri nedeni ile mortalite ve morbiditeyi azaltabileceğini işaret etmektedir. Ancak gruplar arasında mortalite ve morbidite açısından belirgin farklılık oluşmadığından NAS'ın anti enflamatuar özelliğinin mortalite ve morbiditeyi azaltmada tek başına yeterli olamadığı izlenimi vermektedir.

Anahtar Kelimeler

N-Asetilsistein; Reperfüzyon Hasarı; Sistemik Yangısal Yanıt Sendromu

Abstract

Aim: In open heart surgery, oxidants and free radicals consisting of after ischemia and reperfusion are responsible for myocardial injury in the first place. N-acetylcysteine is a powerful antiinflammatory and antioxidant agents, therefore we investigated the effect of the prevention of N-acetylcysteine in ischemia-reperfusion injury. Material and Method: The study group composed of two groups of 15 patients underwent coroner artery bypass surgery. Group I consisted of patients treated with N-acetylcysteine (NAC) (n:15), and Group II (control group) (n:15) consisted of patients without any additional medication. Blood samples were collected preoperative, after cross-clamp, postoperative 1th and 5 th days. Serum phospho creatine kinase (CPK), creatine kinase myocardial band (CKMB), troponin I, interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) levels were measured. The development of postoperative infection, length of stay in intensive care unit and hospital were compared between two groups. Results: Proinflammatory cytokine levels (IL-6) were significantly lower ($p <0.05$) and anti-inflammatory cytokine levels (IL-10) were significantly higher ($p <0.05$) in Group I after cross clamp, postoperative 1th and 5th days. There was no significant difference in other parameters between two groups. Discussion: When the levels of IL-6 and IL-10 are examined, NAS are marked to decrease systemic immunologic response and mortality and morbidity because of positive antiinflammatory feature for the patients that can progress excess immunologic response. However, between the groups, there is no any significant difference in terms of clinical parameters; so it gives an impression of that anti-inflammatory feature of the NAS is not enough alone to decrease mortality and morbidity.

Keywords

N-Acetyl Cysteine; Reperfusion Injury; Systemic Inflammatory Response Syndrome

DOI: 10.4328/JCAM.1730 Received: 18.03.2013 Accepted: 24.04.2013 Printed: 01.01.2015 J Clin Anal Med 2015;6(1): 61-64
Corresponding Author: Erdal Şimşek, Ceyhun Atıf Kansu Caddesi 166/4, 06510, Balgat, Ankara, Türkiye.
GSM: +905323280217 E-Mail: erdaldr@yahoo.com

Giriş

Açık kalp cerrahisi sırasında yetersiz miyokardial koruma ve oluşan sistemik enflamatuar yanıt, önemli mortalite ve morbidite nedenleridir.

Sitokinler, immün sistem hücreleri tarafından oluşturulan proteinlerdir ve kardiyak cerrahide Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-a), interlökinler (IL-1, IL-1ra, IL-6, IL-8 IL-10) önemli rol oynar. İnterlökinler matür lenfositler, trombositler [1] ve endotel hücrelerinde üretilir [2].

IL-6 seviyesi aortik kross klemp süresi [3] ile yükselme gösterir. Kross klemp kalktıktan 90 ve 120 dk sonra kreatin kinaz –MB izoenzim seviyeleri ile arasında pozitif korelasyon görülmüştür [4].

Endojen IL-10, TNF-a ve nitrik oksit (NO) üretimini inhibe eder ve iskemi-reperfüzyonda miyokardı korumaya yardımcı olur.

İskemi periyodunu izleyen dönemde reperfüzyonla organların yeniden kanlanması ve oksijenlenmesi ile iskemi-reperfüzyon hasarı gelişir. Reperfüzyon hasarında en çok suçlanan faktör serbest oksijen radikalleri (SOR) olmakla birlikte birçok mekanizma sorumludur [5].

İskemi reperfüzyon, hücre hasarında serbest radikaller dışında renin angiotensin aldosteron sistemi ile trombositler üzerinde aktif rol oynayıp hücre hasarının artmasına katkıda bulunur [6,7].

N-asetilsistein (NAS) glutatyon içeren asetillenmiş sülfidril grubudur ve %50 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Akciğer dokusuna iyi penetre olur, yarılanma ömrü 6.25 saattir [8]. Asetilsistein, akciğer ve karaciğerde glutatyon sentezini arttırır, serbest oksijen radikal üretimini azaltır [9]. Bununla birlikte serbest oksijen radikallerini bağlar ve muhtemel hücre hasarını önleyerek, koruyucu görev yapar [8]. Serbest radikal tutucu endojen bir antioksidandır.

Koroner baypas' operasyonu olan hastalarda kan kardiyoplejisine NAS eklenmesi ile oksidatif stresin ve bunun sonucunda gelişen koroner endoteliyal aktivasyonun azaldığı gösterilmiştir [9,10]. Yapılan çalışmalarda NAS'in in vitro olarak, hipoklorik asit (HOCl), hidrojen peroksit (H2O2) ve hidroksil radikallerini (HO) temizlediği ve oksidanlara bağlı doku hasarını önlediği görülmüştür [11,12].

Sitokinlerin salınımını baskılayarak, adezyon moleküllerinin serbestleşmesini önler ve nükleer faktör kappa B'yi inhibe ederek anti enflamatuar etki gösterir [13,14] .

Çalışmamızda; N-asetilsistein ile zenginleştirilmiş kardiyoplejinin inflamasyon, miyokard korunması, mortalite ve morbidite üzerine olan etkilerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Yaşları 46 ile 69 arasında değişen 30 koroner arter hastası çalışmaya dahil edildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %45'in üzerinde, kapak patolojisi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı bulunmayan (KOAH), kross klemp süresi 30 dakikanın üzerinde, herhangi bir metabolik hastalığı olmayan, elektif hastalar çalışmaya alındı. Operasyon öncesi akut iskemi ve akut miyokard enfarktüs (MI) bulguları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

NAS tedavisi alanlar (operasyon öncesi gün 2x600 mg oral veya 4X300 mg intravenöz) grup I (n:15), almayanlar grup II 'yi (n:15) oluşturdu. Aortik krossklemp boyunca ilk kardiyoplejiye 1200 mg, idameye 300 mg NAS ilave edildi. Postoperatif entübe olduğu sürece 4x300 mg intravenöz, ekstübasyon sonrası 600 mg ağızdan NAS tedavisi uygulandı. Grup II hastalarına standart kristalloid ve izotermik kan kardiyoplejisi kullanıldı.

Anestezi indüksiyonunda 15mcg/kg fentanyl, 2 mg/kg propofol, 0.1 mg/kg pankuronyum bromür intravenöz uygulandı. Anestezi idamesinde, 2 mg/kg/saat propofol ve 10 mcg/kg/saat dozunda fentanil infüzyonu uygulandı.

Pompa başlangıç solüsyonu; Ringer Laktat solüsyonuna (30 ml/kg), heparin (1 ml/kg), mannitol (% 20 150 ml), sodyum bikarbonat 60 ml (60 mEq) konularak hazırlandı. Her iki grup da Maquet Quadrox-I Softline Coating membran oksijenatör ve Sasan marka tubing set kullanıldı. KPB'da sistemik hipotermi (28 – 32 º C) uygulandı.

Kross klemp sonrası tüm hastalara başlangıçta aort kökünden antegrad olarak soğuk kristalloid kardiyopleji (Plegisol, St. Thomas II, Minnesota, USA) verilerek diastolik arrest sağlandı. Antegrad yoldan verilen izotermik kan kardiyoplejisi (22,5 mEq potasyum klorür, 10 mEq sodyum bikarbonat, %15 magnesyum sülfat 10 ml) ile idame sağlandı.

Grup I'deki hastalara ilk kardiyopleji içerisine 1200 mg, idame kardiyoplejiler içerisine 300 mg NAS ilavesi yapıldı. Her iki gruba 10 dakika ara ile kardiyopleji verildi. Proksimal anastomozlar kross klemp kaldırılarak yapıldı.

Gruplardan preoperatif, kross klemp sonrası, postoperatif 1 ve 5. günde kan örnekleri alındı. Kreatin fosfokinaz, CKMB, troponin I, IL-6 ve IL-10 değerlerine bakıldı. KPB ve kross klemp süreleri her iki grupta ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Her iki grup arasındaki, operasyon öncesi, kross klemp sonrası, postoperatif 1. ve 5. günde yapılan ölçümlerde elde edilen kreatin fosfokinaz, CKMB, troponin I, IL-6 ve IL-10 değerlerinin karşılaştırılmasında Kolmogorov-Simirnov testine göre normal dağılıma uyduğu için Student t testi kullanıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 16.0 (Statistical Package fort he Social Sciences 16.0, SPSS ınc.Chicago,IL,USA) istatistiksel paket programı kullanılarak yapıldı. Test sonuçlarında elde edilen $p \leq 0.05$ değeri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

N-asetilsistein alan ve almayan hastaların kardiyopulmoner baypas ve kross klemp süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların kardiyopulmoner baypas ve kross klemp süreleri

	NAS almayan (n=15)	NAS alan (n=15)	P değeri
KPB süresi (dk)	89.27±20.91	84.53±22.81	0.558
Kross klemp süresi (dk)	55.60±14.44	52.27±13.79	0.523

KPB: Kardiyopulmoner baypas NAS: N-asetil sistein
Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Grup I ve II arasında preoperatif, kross klemp sonrası, postoperatif 1.ve 5. gün kreatin fosfokinaz, CKMB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2, 3).

Gruplar arasında preoperatif IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, N-asetilsistein alan hastaların kross klemp sonrası, postoperatif 1. gün ve postoperatif 5. günlerde interlökin-6 değerleri N-asetilsistein almayan hasta-

Tablo 2. Gruplar arasındaki kreatin fosfokinaz değerleri (mg/dl)

	NAS almayan (n=15)	NAS alan (n=15)	P değeri
Preoperatif	89.93±43.33	83.20±49.56	0.695
Kross klemp sonrası	157.33±57.09	159.80±65.97	0.914
Postoperatif 1. gün	2189.60±1120.18	2108.80±1264.68	0.854
Postoperatif 5. gün	1082.87±615.27	1044.40±631.88	0.867

NAS: N-asetil sistein.
Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

Tablo 3. Gruplar arasındaki kreatin fosfokinaz miyokardiyal band değerleri (mg/dl)

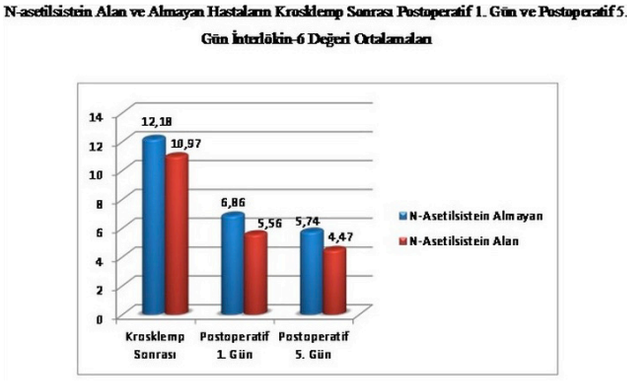
	NAS almayan (n=15)	NAS alan (n=15)	P değeri
Preoperatif	27.87±9.30	21.60±9.64	0.518
Kross klemp sonrası	36.27±14.76	33.53±14.36	0.611
Postoperatif 1. gün	53.20±23.60	60.80±21.06	0.360
Postoperatif 5. gün	28.67±5.01	29.93±7.91	0.605

NAS: N-asetil sistein.
Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 4. Gruplar arasındaki interlökin-6 değerleri (pg/ml)

	NAS almayan (n=15)	NAS alan (n=15)	P değeri
Preoperatif	3.65±2.85	3.51±3.44	0.900
Kross klemp sonrası	12.18±1.89	10.97±1.24	0.045
Postoperatif 1. gün	6.86±1.46	5.56±1.95	0.047
Postoperatif 5. gün	5.47±1.15	4.47±1.95	0.038

NAS: N-asetil sistein.
Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.



Şekil 1. Kros klemp sonrası, postoperatif 1. ve 5. gün interlökin-6 seviyeleri

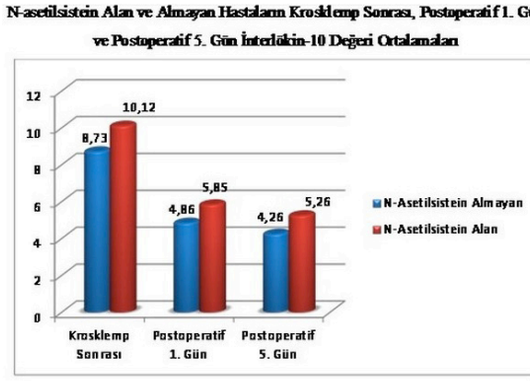
lara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 4, Şekil 1). Gruplar arasında preoperatif interlökin-10 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, kross klemp sonrası, postoperatif 1. ve postoperatif 5. günlerde bakılan interlökin-10 değerleri grup I de anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 5, Şekil 2).

Tablo 5. Gruplar arasındaki interlökin-10 değerleri (pg/ml)

	NAS almayan (n=15)	NAS alan (n=15)	P değeri
Preoperatif	3.97±1.45	4.10±2.39	0.820
Krosklemp sonrası	8.73±1.97	10.12±1.20	0.027
Postoperatif 1. gün	4.86±1.20	5.85±1.05	0.023
Postoperatif 5. gün	4.26±1.53	5.27±1.61	0.031

NAS: N-asetil sistein. Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Grup I ve II arasında ameliyat sonrası yoğun bakımda ve hastanede yatış süreleri, postoperatif enfeksiyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.



Şekil 2. Kros klemp sonrası, postoperatif 1. ve 5. gün interlökin-10 seviyeleri

Tartışma

Açık kalp cerrahisi sonrası hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinin başında metabolik ve immün cevabın bir prototipi olan sistemik enflamatuar yanıt sendromu gelir. Bu enflamatuar yanıt her hastada değişik şiddetlerde görülür ve mortalite ve morbidite gelişmesini belirler.

Çalışmamızda, NAS'ın anti enflamatuar özelliği ile sistemik enflamatuar yanıt üzerine etkisini, iskemi reperfüzyon hasarını ve açık kalp cerrahisi sonrası morbidite ve mortaliteyi azaltmadaki rolünü araştırmak istedik.

Aortik krossklemp konulmasına bağlı gelişen global iskemide, miyokardiyal korumanın başarı ile gerçekleştirilmesi, iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesi şüphesiz en önemli etkendir. Bu amaçla kardiyoplejide antioksidan, anti enflamatuar özellikteki ajanların kullanılması ile reaktif serbest oksijen radikallerine bağlı gelişen miyokardiyal hasarın en az düzeyde tutulması temel amacı oluşturur.

KPB kullanılarak yapılan operasyonlarda peroperatuar dönemde miyokard korunması ile erken dönemde mortalite ve morbiditenin azalmasında, geç dönemde ise miyokardiyal fibrozisin önlenmesinde oldukça önemlidir. İn vivo ve in vitro yapılan çalışmada, neonatal tavşan kardiyomiyositlerinde iskemi reperfüzyon sonrası NAS'ın kulanılması ile oksidatif stres ve apoptozisin azaldığı saptanmıştır [15].

Miyokard koruma tekniklerinin tamamı miyokardın oksijen ihtiyacı ile sunulan oksijen miktarını dengelemeyi amaçlar. Oksijen ihtiyacı, kalbin elektromekanik aktivitesinden, bazal metabolik hızından ve duvar geriliminden etkilenir. Bu nedenle korumanın temelini, genellikle potasyum ile oluşturulan elektromekanik arrest, hipotermi ile sağlanan bazal metabolik hızında azalma ve dekompresyon ile myokard duvar geriliminin azalması oluşturur [16].

Korumanın yetersiz olması erken dönem mortalite ve morbidite ile sonuçlanır. Yetersiz koruma nedeni ile miyokardiyal hasar sonrası geç dönemde kardiyak fibrozis gelişimi kaçınılmazdır.

Subendokardiyal kısmın metabolik ihtiyaçları daha fazla olduğu için sıklıkla miyokardiyal hasar bu bölgede karşımıza çıkar. Özellikle sol ventrikül hipertrofisi veya koroner arter hastalığı olan olgularda subendokardın iskemiye duyarlılığı daha da artar [17]. Arteryel veya venöz kan akımı bozukluğuna bağlı organ ve dokunun yetersiz perfüzyonu hipoksi ve iskemi ile sonuçlanır [5]. İskemi sonrası doku ve organlarda hasar başladığı gibi reperfüzyon sonrası gelişen metabolitler ile de bu hasar hızlanabilir. Ha-

sarı önlemede birinci amaç iskeminin önlenmesi olmakla birlikte reperfüzyon sonrası oluşabilecek metabolitlerin zararlı etkilerini önlemek için de birçok çalışma yapılmıştır.

Kardiyoplejide antioksidan kullanımı myokardın bu radikaller tarafından hasar görmesini engellemede önemli rol oynar. Prabhu ve ark [10]. yapmış oldukları çalışmada kan kardiyoplejisine NAS ekleyerek sonraki dönemde miyokardiyal oksidatif stres ve miyokard hasarını incelemişler ve sonuçta, NAS alan grupta miyokardiyal oksidatif stresin anlamlı olarak azaldığını ancak myokard hasarı üzerine olumlu bir etkinin olmadığını saptamışlardır. NAS'in miyokardiyal oksidatif stresi ve koroner endoteliyal aktivasyonu azaltıcı etkileri üzerine Rodriguez ve ark [9] yapmış oldukları çalışmada; kan kardiyoplejisine NAS eklenmesi ile koroner endoteliyal aktivasyonun ve miyokardiyal oksidatif stresin azaldığını gösterdiler.

Koroner baypas operasyonu yapılan hastalara preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde oral ve intravenöz olarak NAS verildiğinde NAS'in klinik ve biyokimyasal markerlar ile etkileri incelendiğinde; kardiyak hasar belirteçleri (cTI, CK-MB) ve IL-6 seviyeleri arasında anlamlı herhangi bir fark bulunmadı [18].

NAS anti enflamatuar süreçde önemli rol oynayabilir ama miyokardial hasarı azaltmada dolayısı ile mortalite morbiditeyi azaltmada tek başına çok etkili olmayabilir [19].

Yapılan çalışmalarda NAS'ın açık kalp cerrahisi sırasında gelişen akut böbrek yetmezliği, yeni atrial fibrilasyon, akut miyokard enfarktüsü, drenaj miktarları, mortalite ve morbidite üzerine önemli etkisi olmadığı gösterilmiştir [20].

Literatürdeki çalışmalar ile bizim çalışmamızın sonuçları paralellik göstermektedir. Çalışmamızda; pro enflamatuar sitokin IL-6 ve anti enflamatuar sitokin IL-10 seviyeleri her iki grup da incelendiğinde, preoperatif dönemde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Grup I de kross klemp sonrası, postoperatif 1. ve 5. günlerde IL-6 seviyeleri anlamlı düşük, IL-10 seviyeleri ise anlamlı yüksek bulundu. IL-6 ve IL-10 seviyeleri incelendiğinde NAS, açık kalp cerrahisi sonrası KPB'ın oluşturabileceği sistemik immün yanıtı azalttığı ve özellikle aşırı immün yanıt reaksiyonu gelişebilecek hastalarda olumlu anti enflamatuar özellikleri nedeni ile mortalite ve morbiditeyi azaltabileceğini işaret etmektedir.

Açık kalp cerrahisinde mortalite ve morbidite üzerine birçok parametre etki eder. Bu parametreler içerisinde sistemik enflamatuar yanıt önemli bir yer kaplar. Enflamatuar yanıt oluşmasında kişiden kişiye farklılık gösteren bir çok faktör rol oynar. Bu yüzden açık kalp cerrahisi sonrası sistemik enflamatuar yanıt düzeyleri her hastada aynı bulunamayabilir. Çalışmamızda anti enflamatuar etkili IL-10 üzerine olumlu arttırıcı, pro enflamatuar IL-6 üzerine olumlu azaltıcı etki saptanması enflamatuar süreç içerisinde NAS'ın önemini tekrar göstermektedir. Gruplar arasında miyokardial yıkımı gösteren CKMB, troponın I, kreatin fosfokinaz düzeyleri arasında önemli fark saptanamaması miyokardial yıkımın aşırı olmadığını gösterir. Çok riskli gruplarda yapılacak bu tür çalışmalar ile miyokardial yıkımı gösteren bu parametreler arasında önemli fark saptanması daha olasıdır. Çalışmamızda çok riskli hastalar olmadığı için mortalite ve morbidite üzerinde gruplar arasında önemli fark saptanamadı. NAS'ın enflamatuar süreç deki olumlu anti enflamatuar etkisi belirgindir. Mortalite ve morbidite üzerindeki kısa ve uzun süreli etkileri belirlemek için daha riskli gruplarda daha fazla parametre bakılarak, daha uzun takip süreli yeni araştırmalar yapmak gerekir.

Çalışmanın sınırlılıkları

Maddi sıkıntıdan dolayı yetersiz sayıda kit nedeni ile hasta sayısı ve bakılan parametre sayısı az olmak zorunda kaldı. Hasta sayısı ve bakılan anti enflamatuar parametre sayıları daha fazla olabilirdi.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Soslau G, Morgan DA, Jaffe JS, Brodsky I, Wang Y. Cytokine m-RNA expression in human platelets and a megakaryocytic cell line and cytokine modulation of platelet function. Cytokine 1997;9(6):405-11.
2. Montovani A, Sozzani S, Vecchi A, Introna M, Allavena P. Cytokine activation of endothelial cells: new molecules for an old paradigm. Thromb Haemost 1997;78(1):406-14.
3. Kawamura. T, Wakusawa R, Okada K, Inada S. Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. Can J Anaesth 1993;40(11):1016-21
4. Sakai T, Latson TW, Whitten CW, Ring WS, Lipton JM, Giesecke AH et al. Perioperative measurements of interleukin-6 and alpha – melanocyte- stimulating hormone in cardiac transplant patients. J Cardiothorac Vasc Anesth 1993;7(1):17-22
5. Damjanov I, Linder JMD. Cell injury and cellular adaptations. Anderson's pathology. 10th edition. Volum 1.1995.p.357-65
6. Kilgore KS, Lucchesi BR. Reperfusion injury after myocardial infarction: The role of free radicals and the inflammatory response. Clin Biochem 1993;26(5):359-70.
7. Xiao CY, Hara A, Yuhki K, Fujino T, Ma H, Okada Y et al. Roles of prostaglandin I (2) and thromboxane A(2) in cardiac ischemia–reperfusion injury: a study using mice lacking their respective receptors. Circulation 2001;104(18): 2210-5.
8. Goodman & Gilmous The pharmalogical basis of therapeutres.ın: Laurence L. Brunton.12th ed.2006.p.694-5.
9. Rodrigues AJ, Evora PR, Bassetto S, Alves L JR, Scorzoni Filho A, Oriquela EA et al. Blood cardioplegia with N-acetylcysteine may reduce coronary endothelial activation and myocardial oxidative stress. Heart Surg Forum 2009;12(1):44-8.
10. Prabhu A, Sujatha DI, Kanagarajan N, Vijavalakshmi MA, Ninan B. Effect of N-Acetylcysteine in Attenuating Ischemic Reperfusion Injury in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting with Cardiopulmonary Bypass. Ann Vasc Surg 2009;23(5):645-51.
11. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Beutler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochloric acid. Free Radic Biol Med 1989;6(6):593-7.
12. Zhang H, Spapen H, Nguyen DN, Benlabed M, Buurman WA, Vincent JL. Protective effects of N-acetyl-L-cysteine in endotoxemia. Am J Physiol 1994;266(5 Pt 2):H1746-54.
13. Tsuji F, Miyake Y, Aono H, Kawashima Y, Mita S. Effects of bucillamine and N-acetyl-L-cysteine on cytokine production and collagen-induced arthritis (CIA). Clin Exp Immunol 1999;115(1):26–31.
14. Verhasselt V, Vanden Berghe W, Vanderheyde N. N- acetylcysteine inhibits primary human T cell responses at the dendritic cell level: association with NF-kB inhibition. J Immunol 1999;162(5):2569–74.
15. Yun-W.P, Carolyn L.B, John R.C. Impact of N-Acetylcysteine on neonatal cardiomyocyte ischemia reperfusion injury. Pediatric Research 2011;70(1):61-6.
16. Mauney MC, Kron IL. The physiologic basis of warm cardioplegia. Ann Thorac Surg 1995;60(3):819-23.
17. Tür A. Myocardial Protection in heart surgery. Paç M. (editör) Akçevin A, Aka S.A ve ark. Kalp ve Damar Cerrahisi. 1. Baskı. Ankara: MN medikal&Nobel; 2004.p.151-2.
18. El-Hamamsy I, Stevens LM, Carrier M, Pellerin M, Bouchard D, Demers P. Effect of intravenous N-acetylcysteine on outcomes after coronary artery bypass surgery: a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. J Thorac and Cardiovasc Surg 2007;133(1):7-12.
19. Köksal H,Rahman A,Burma O, Halifeoğlu I,Bayar MK. The effects of low dose N-acetylcysteine (NAC) as an adjunct to cardioplegia in coronary artery bypass surgery. Anadolu Kardiyol Derg 2008;8 (6):437-43.
20. Wang G, Bainbridge D, Martin J, Cheng D. N-acetylcysteine in cardiac surgery: Do the benefits outweigh the risks? A Meta-analytic reappraisal. J Cardiothorac Vasc Anesth 2011;25(2):268-75.