

تأثیر داروی ان-استیل سیستین در محلول پرایم بر کاهش آسیب به میوکارده در جراحی قلب باز

مهران شاه زمانی^۱، علیرضا حسینی^۱، بهاره بهاری فر^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بای پس قلبی - ریوی و آسیب خون‌رسانی مجدد منجر به آزاد شدن رادیکال‌های آزاد و واسطه‌های التهابی می‌گردد. استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها حین بای پس قلبی - ریوی، به یک استراتژی برای نجات میوکارده از حمله‌ی این رادیکال‌ها تبدیل شده است. هدف از این پژوهش، بررسی اثر ان-استیل سیستین (NAC (N-acetyl cysteine بر کاهش آسیب به میوکارده ناشی از رادیکال‌های آزاد بود.

روش‌ها: در یک کارآزمایی بالینی، ۴۰ بیمار کاندید جراحی پیوند کرونر جهت دریافت داروی ان-استیل سیستین در محلول پرایم، به طور تصادفی به ۲ گروه مداخله و شاهد تقسیم شدند. در گروه مداخله به محلول پرایم، NAC اضافه گردید و در گروه شاهد حجم معادل از دارونما (نرمال سالین) تجویز شد. میزان تروپونین I (cTnI) و CRP به صورت کمی، نیاز به شوک و pace maker و مدت زمان اقامت در ICU در هر دو گروه بررسی و مقایسه گردید.

یافته‌ها: بیماران دو گروه از نظر سن، جنس، نیاز به دفیبریلاتور، کسر جهشی، مدت زمان پمپ و کلمپ آنورت تفاوت معنی‌داری نداشتند. میانگین تروپونین، ۸ ساعت پس از جراحی در گروه مداخله و شاهد به ترتیب $1/84 \pm 5/05$ و $1/60 \pm 10/37$ و میانگین CRP ۲۴ ساعت بعد از عمل به ترتیب $7/45 \pm 28/47$ و $5/74 \pm 55/18$ بود. میانگین اقامت در ICU (Intensive care units) در گروه مداخله و شاهد به ترتیب $51/73 \pm 10/9$ و $55/78 \pm 13/5$ بود و تفاوت معنی‌داری دیده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد، استفاده از NAC موجب کاهش CRP و cTnI پس از عمل جراحی قلب باز گردید که گویای اثر آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی آن بر میوکارده می‌باشد.

واژگان کلیدی: آنتی‌اکسیدانت؛ عوامل ضدالتهاب؛ بای پس قلبی - ریوی؛ استرس اکسیداتیو؛ ان-استیل سیستین

ارجاع: شاه زمانی مهران، حسینی علیرضا، بهاری فر بهاره. تأثیر داروی ان-استیل سیستین در محلول پرایم بر کاهش آسیب به میوکارده در جراحی

قلب باز. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۲؛ ۴۱ (۷۴۹): ۱۱۴۶-۱۱۴۰

مقدمه

خون‌رسانی مجدد پس از یک دوره ایسکمی، که برای برای نجات میوکارده و بقای بیمار حیاتی است، با شروع یک سری رویدادهای بیوشیمیایی همراه است که منجر به تولید بیش از حد ترکیبات مشتق از اکسیژن فعال (ROS (Reactive oxygen species شده که نقش اساسی در استرس اکسیداتیو را ایفا کرده و منجر به ایجاد آسیب خون‌رسانی مجدد میوکارده می‌شود (۳). کاهش اکسیژن، منجر به تولید آنیون سوپراکسید می‌شود که می‌تواند از طریق غشای سلولی نفوذ کند و در آن‌جا به سایر گونه‌های اکسیژن سمی‌تر تبدیل شود. ایسکمی به دلیل کمبود اکسیژن و مواد مغذی منجر به کاهش تولید انرژی میتوکندری می‌شود (۴). به دنبال آن کاهش ATP و

جراحی بای پس عروق کرونری از روش‌های رایج درمانی در گرفتگی و نارسایی عروق کرونری است که معمولاً با استفاده از بای پس قلبی - ریوی (CPB (Cardio pulmonary bypass) انجام می‌شود. در طی این روش جریان، خون میوکارده قلب از طریق بستن شریان آنورت، با استفاده از کلمپ، بطور کامل قطع می‌شود (۱). مطالعات نشان می‌دهد که CPB، منجر به فعال شدن نوتروفیل‌ها و سایتوکین‌های التهابی شده که می‌تواند در طول دوره جراحی یک واکنش التهابی سیستمیک را ایجاد کرده و به قلب، ریه، کلیه و سایر اندام‌ها آسیب برساند و منجر به افزایش سطح پروتئین واکنشی سی (C-Reactive protein) شود (۲).

۱- استادیار، گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- کارشناس ارشد تکنولوژی گردش خون، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: بهاره بهاری فر؛ کارشناس ارشد تکنولوژی گردش خون، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: b.baharifar70@gmail.com

روش‌ها

این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور در بیمارستان شهید چمران اصفهان در سال ۱۴۰۲ انجام شد. جامعه‌ی آماری بیماران کاندید جراحی پیوند عروق کرونر و حجم نمونه با در نظر گرفتن ضریب اطمینان ۰/۹۵، توان آماری ۰/۸۰ و با استفاده از فرمول نسبت، تعداد ۲۰ نفر در هر گروه محاسبه گردید. ۴۰ نفر از بیماران تحت جراحی بای‌پس عروق کرونر به روش CPB، واجد معیارهای ورود به مطالعه با استفاده از جدول اعداد تصادفی، ضمن کورسازی بیماران و کارکنان بالینی، به دو گروه مداخله (افزودن داروی آن-استیل سیستئین به محلول پرایم CPB) و شاهد (افزودن دارونما به محلول پرایم CPB) تقسیم شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل رضایت آگاهانه، بازه‌ی سنی ۷۰-۴۰ سال، کسر جهشی بالای ۵۰ درصد، بیمار غیر اورژانسی و با همودینامیک پایدار، فاقد انجام بالون پمپ و (ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) قبل از عمل، عدم حساسیت به NAC و قطع مصرف آن از حداقل ۲ هفته قبل از عمل، بیماران بدون مشکلات دریچه‌ای، عدم ابتلا به آسم و نارسایی کلیه در نظر گرفته شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل انصراف از ادامه‌ی همکاری با تیم تحقیقاتی، بستری شدن در بخش مراقبت‌های ویژه بیش از یک هفته، عدم توان تشخیص مارکرهای آزمایشگاهی در نمونه‌ی خون بیمار و فوت بیمار حین عمل و یا حین انجام مطالعه بود.

پس از توضیح روند و اهداف انجام مطالعه به هر کدام از بیماران، رضایت کتبی آگاهانه شرکت در مطالعه از هر کدام از آنان اخذ شد. سپس ۵ سی‌سی نمونه خون وریدی جهت بررسی تروپونین I و CRP قبل از آغاز جراحی از بیمار گرفته شده و به آزمایشگاه ارسال گردید و نتایج جهت مقایسه با بعد از عمل ثبت شد. بیماران پس از ورود به اتاق عمل تحت مانیتورینگ کامل قرار گرفتند. در این مطالعه تمامی افراد تحت شرایط یکسان برای القا و نگهداری بیهوشی حین جراحی بودند. پس از القای بیهوشی و تعبیه‌ی خط شریانی و وریدی، پرستارهای اسکراب بیمار را جهت شروع عمل و استرنوتومی پرپ و درپ کردند. تکنیک جراحی و کانولاسیون برای تمام بیماران استاندارد و یکسان بود. دستگاه پمپ قلبی-ریوی از نوع غلطکی (مدل Stockert)، مدل اکسیژناتور (Sorin) و روش CPB شامل روش پرایم، محلول کاردیوپلژی، هیپوترمی، هموفیلتر، کنترل الکترولیت و (ABG (Arterial blood gas) کنترل وضعیت انعقادی برای همه‌ی بیماران مشابه بود.

محلول پرایم شامل ۱۰۰۰ سی‌سی رینگر لاکتات، ۵۰۰ سی‌سی سرم کلوییدی (ولون) و ۱۰۰ واحد هپارین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، که جهت هواگیری مدار بای‌پس استفاده گردید، در تمامی افراد یکسان بود.

کاهش pH داخل سلولی، میوسیت‌های قلبی را در معرض ایسکمی با تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی و چسبندگی لکوسیت‌ها قرار می‌دهد (۵). فرایندهای آبخاری به نوتروفیل‌ها اجازه می‌دهد تا در میوکارد تجمع کنند، به میوسیت‌ها بچسبند و ROS و دیگر آنزیم‌های پروتئولیتیک آزاد کنند. تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد باعث ایجاد آسیب‌های ماکرو مولکولار، پراکسیداسیون چربی‌ها و تخریب بافتی می‌شود که ناشی از تغییر در نفوذپذیری غشای سلول و تغییر در آرایش پروتئین‌های غشاء، حاصل از آسیب ایسکمی-ریپرفوژن است (۶، ۷). آسیب ایسکمی میوکارد قلب منجر به افزایش تروپونین I در عرض ۳ تا ۱۲ ساعت پس از آسیب می‌شود (۸).

اثرات ROS تحت شرایط فیزیولوژیکی توسط آنتی‌اکسیدان‌ها که شامل سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلووتاتیون پراکسیداز است، خنثی می‌شود (۹). مولکول‌های آنتی‌اکسیدان ممکن است مستقیماً با رادیکال‌های واکنش‌گر واکنش نشان دهند و یا آن‌ها را به رادیکال‌های آزاد جدیدی تبدیل کنند که کمتر فعال باشند (۱۰). استرس اکسیداتیو ناشی از عدم تعادل در تولید رادیکال‌های آزاد و آنتی‌اکسیدان‌هاست و موجب تغییرات مختلفی مانند آسیب ماکرومولکولی و پیکربندی پروتئین‌های سلولی است (۶).

داروی آن-استیل سیستئین (N-Acetyl Cysteine) مشتقی از اسید آمینه سیستئین با یک گروه استیل و محلول در آب حاوی خواص آنتی‌اکسیدانی با وزن مولکولی کم است و در طول دهه‌ها به صورت بالینی و آزمایشگاهی مورد استفاده قرار گرفته است (۱۱، ۱۲). این دارو خاصیت آنتی‌اکسیدانی مستقیم داشته و هم می‌تواند به طور غیر مستقیم به عنوان یک پیش‌دارو به L-cysteine، که پیش‌ساز آنتی‌اکسیدان بیولوژیک گلووتاتیون است، تبدیل شود و میزان آن را در بدن افزایش دهد (۱۳). مطالعات اثر مفید NAC را بر کاهش استرس اکسیداتیو در مدل‌های حیوانی و انسانی نشان داده است (۱۴-۱۶). همچنین NAC دارای خواص ضدالتهابی بوده و موجب تعدیل سنتز سایتوکاین‌ها می‌شود (۱۷).

در مطالعات گذشته، از داروی NAC به عنوان آنتی‌اکسیدان و ضدالتهاب استفاده شده و عملکردهای مختلفی از خود نشان داده است. در کشور ما این دارو در جراحی‌های قلب به منظور کاهش صدمات خون‌رسانی مجدد با دوزهای متفاوت به شکل خوراکی یا وریدی مورد مطالعه قرار گرفته است. اما با توجه به خلأ مطالعاتی در مورد استفاده از NAC در محلول پرایم و اثر آن بر عملکرد قلب بعد از عمل جراحی عروق کرونر، این مطالعه باهدف اثر یک دوز ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در محلول پرایم بر کاهش آسیب به میوکارد پس از جراحی قلب باز در شهر اصفهان انجام گردید.

این مطالعه دوسوکور بوده و بیماران تحت مطالعه و کلیه تیم درمانی مرتبط با بیماران، نسبت به نوع مداخله دریافتی و تخصیص افراد بی اطلاع بودند. دارو و دارونما بصورت کدگذاری شده توسط مجری پژوهش تزریق شد.

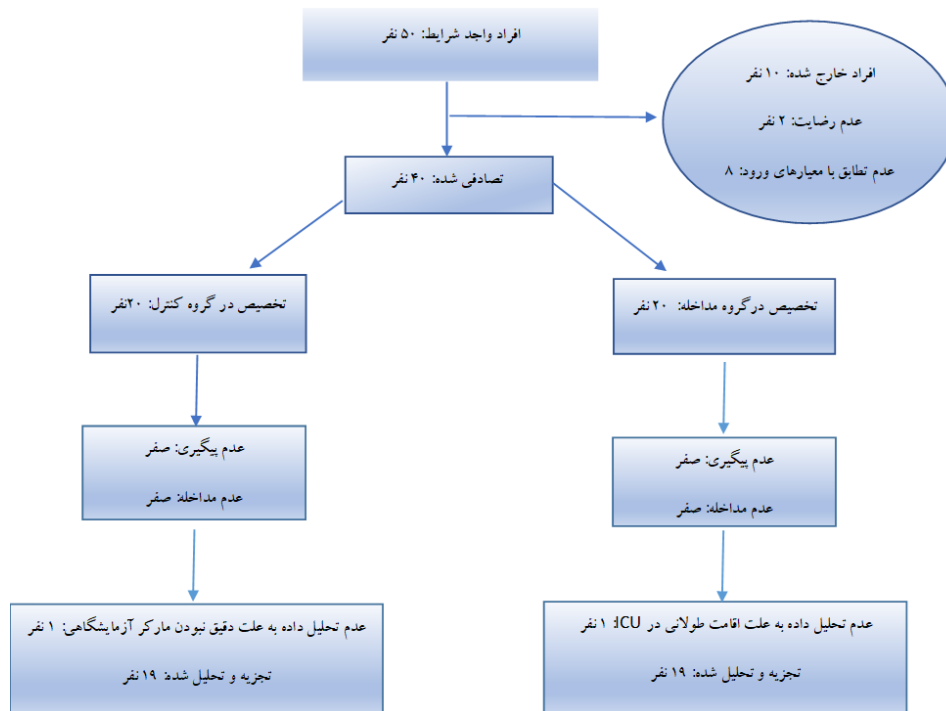
تمامی تجزیه و تحلیل‌های آماری به وسیله نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام گردید. آمار توصیفی متغیرهای کیفی به صورت درصد و متغیرهای کمی به شکل میانگین ± انحراف معیار بیان گردید. جهت مقایسه‌ی متغیرهای کمی از آزمون Mann-Whitney (به دلیل رد شدن فرض نرمالیتی متغیرها) و متغیرهای کیفی از آزمون Chi-square استفاده گردید. در ضمن سطح معنی‌دار برای این آزمون‌ها میزان ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

این مطالعه با کد اخلاق در پژوهش با کد IR.MUI.MED.REC.1402.103 در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گردید.

یافته‌ها

از ۴۰ بیمار تحت مطالعه، با حذف یک بیمار از گروه شاهد به علت اقامت طولانی در بخش مراقبت‌های ویژه و یک بیمار از گروه مداخله به دلیل از بین رفتن نمونه خون ۲۴ ساعت بعد عمل و دقیق نبودن نتیجه آزمایش، داده‌های ۳۸ بیمار تحلیل شد (شکل ۱).

محلول کاردیوپلژی جهت فلج کردن عضله میوکارد و حفاظت از قلب در زمان ارست، با ترکیبات و دمای یکسان مورد استفاده قرار گرفت. در بیماران گروه مداخله پس از هواگیری مدار با محلول پرایم، داروی NAC به میزان ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن اضافه گردید. بیماران در گروه شاهد مقادیر معادل نرمال‌سالین، به عنوان دارونما، دریافت کردند. پس از تزریق هپارین توسط تیم بیهوشی و شاهد (ACT (Activated clotting time)، کانولاسیون شریانی و وریدی توسط جراح انجام گردید. با هماهنگی جراح و پرپرفیوژیست بای‌پس قلبی - ریوی شروع شد. سپس آنورت کلمپ شده، عضله میوکارد با استفاده از محلول کاردیوپلژی با دوز ۲۰ سی‌سی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن فلج گردید و هر بیست دقیقه یکبار با دوز یک سوم ادامه پیدا کرد. بیماران تحت CPB از طریق پمپ قلبی ریوی و بلانکت زیر بیمار، در دمای ۳۲ تا ۳۴ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار گرفتند. پس از اتمام گرافت‌های دیستال و برداشت کلمپ آنورت و گرم شدن مجدد بدن بیمار، نیاز به شوک دفیبریلاتور و Pace maker بررسی و ثبت گردید. مدت زمان پمپ قلبی - ریوی و زمان کلمپ آنورت هر بیمار ثبت شد. نمونه‌ی خون وریدی جهت بررسی تروپونین I بلافاصله بعد از جراحی و هشت ساعت پس از اتمام جراحی به آزمایشگاه ارسال شد. میزان CRP بلافاصله پس از جراحی و ۲۴ ساعت پس از جراحی چک شد. مدت زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیماران پیگیری و ثبت گردید.



شکل ۱. الگوریتم اجرای مطالعه

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و عمومی در بیماران گروه مداخله و شاهد

خصوصیات	گروه مداخله	گروه شاهد	P
جنسیت*	زن مرد	۵ (۲۶/۴) ۱۴ (۷۳/۷)	۰/۷۲
سن**	۵۸/۸۴ ± ۷/۰۲	۵۷/۳۱ ± ۸/۴۸	۰/۶۲
کسر جهشی**	۵۳/۳۱ ± ۳/۷۲	۵۲/۲۶ ± ۲/۵۰	۰/۵۲
نیاز به دفیبریلاتور*	۲ (۱۰/۵)	۳ (۱۵/۸)	۰/۶۳
مدت اقامت در ICU (ساعت)**	۵۱/۷۳ ± ۱۰/۰۹	۵۵/۷۸ ± ۱۳/۵	۰/۲۳
مدت زمان CPB (دقیقه)**	۱۰۱ ± ۵/۲۱	۹۳/۸۴ ± ۵/۶۱	۰/۲۵
مدت زمان کلامپ آئورت** (دقیقه)	۶۲/۵۷ ± ۲/۴۴	۵۹/۵۷ ± ۳/۴۲	۰/۴۱

* داده‌ها بصورت انحراف معیار ± میانگین و یا فراوانی (درصد) نشان داده شده‌اند. سطح معنی‌داری برحسب آزمون Chi-square.

** سطح معنی‌داری برحسب آزمون Mann-Whitney.

معنی‌داری کمتر بود ($P < ۰/۰۰۱$) (جدول ۲).

در میانگین CRP قبل از عمل ($P = ۰/۸۶$) و بلافاصله بعد از عمل ($P = ۰/۹۳$) در دو گروه تفاوت معنی‌دار دیده نشد، اما میانگین CRP ۲۴ ساعت بعد از عمل در گروه مداخله نسبت به گروه شاهد بصورت معنی‌داری کمتر بود ($P = ۰/۰۰۱$) (جدول ۲).

بحث

هدف از این مطالعه بررسی اثر NAC در محلول پرایم مدار بای‌پس بر کاهش آسیب میوکارد ناشی از رادیکال‌های آزاد حین جراحی بود. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که میزان تروپونین ۸ ساعت بعد از عمل بطور معنی‌داری در گروه مداخله (افزودن داروی NAC به محلول پرایم CPB) کمتر بوده که طبق انتظار با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بدن، میوکارد در دوره طی ایسکمیک آسیب کمتری دیده است. با توجه به اینکه میزان CRP ۲۴ ساعت بعد از عمل در گروه مداخله بطور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بوده، NAC با کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی حین بای‌پس تا حدی التهاب ناشی از پمپ قلبی-ریوی را کاهش داده است.

اکثر بیماران در دو گروه مرد بودند (۶۸/۴ درصد گروه مداخله در مقابل ۷۳/۷ گروه شاهد). میانگین سن گروه مداخله $۵۸/۸۴ \pm ۷/۰۲$ و گروه شاهد $۵۷/۳۱ \pm ۸/۴۸$ بود و دو گروه از نظر سنی تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند ($P > ۰/۰۵$) (جدول ۱).

هیچ کدام از بیماران بعد از عمل به Pace maker نیاز نداشتند و نیاز به دفیبریلاتور در بیماران گروه شاهد بیشتر بود، اما تفاوت معنی‌دار نبود. میزان کسر جهشی در بیماران گروه مداخله بیشتر و مدت زمان اقامت بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه در گروه شاهد بیشتر بود، اما دو گروه از نظر این متغیرها تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند ($P > ۰/۰۵$) (جدول ۱). در هر دو گروه زمان پمپ ($P = ۰/۲۵$) و زمان کلامپ آئورت ($P = ۰/۴۱$) از لحاظ آماری تفاوتی با یکدیگر نداشتند (جدول ۱).

میانگین تروپونین قبل از عمل در دو گروه تفاوت معنی‌داری باهم نداشته است ($P = ۰/۱۰$)، درحالی‌که میانگین تروپونین بلافاصله بعد از عمل در گروه شاهد نسبت به گروه مداخله افزایش بیشتری داشته اما اختلاف آماری معنی‌داری نداشت ($P = ۰/۳۲$). میانگین تروپونین ۸ ساعت بعد از عمل در گروه مداخله نسبت به گروه شاهد بصورت

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار CRP و تروپونین در بیماران گروه مداخله و شاهد

متغیر	گروه مداخله	گروه شاهد	P
CRP قبل از عمل*	$۲/۷۱ \pm ۰/۶۰$	$۳/۸۵ \pm ۱/۴۵$	۰/۸۶
CRP بلافاصله بعد از عمل	$۱۰/۸۰ \pm ۰/۵۰$	$۶/۸۴ \pm ۱/۷۱$	۰/۹۳
CRP ۲۴ ساعت بعد از عمل	$۲۸/۴۷ \pm ۷/۴۵$	$۵۵/۱۸ \pm ۵/۷۴$	۰/۰۰۱
تروپونین I قبل از عمل*	$۰/۰۹ \pm ۰/۰۲$	$۱/۸۵ \pm ۱/۶۴$	۰/۱۰
تروپونین I بلافاصله بعد از عمل	$۲/۸۷ \pm ۰/۴۷$	$۵/۰۵ \pm ۱/۸۴$	۰/۳۲
تروپونین I ۸ ساعت بعد از عمل	$۵/۰۵ \pm ۱/۸۴$	$۱۰/۳۷ \pm ۱/۶۰$	۰/۰۰۱

داده‌ها بصورت انحراف معیار ± میانگین و یا فراوانی (درصد) نشان داده شده‌اند.

* سطح معنی‌داری برحسب آزمون Mann-Whitney.

روزهای بستری در بیمارستان دریافتند که ترکیب دو داروی مذکور نتایج مثبتی بر مدت بستری در ICU داشته است که با مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی نداشت. می‌توان اینگونه استنباط کرد که ترکیب دو آنتی‌اکسیدان پاسخ قوی‌تر در علائم بالینی و پروگنوز بیماران ایجاد کرده است. اما کاهش معنی‌دار تروپونین سرمی در گروه مداخله تأیید کننده‌ی اثر آنتی‌اکسیدانی و حفاظتی میوکارد در راستای نتیجه‌ی پژوهش ما می‌باشد (۲۰).

آقاداودی و فتاحی، در یک کارآزمایی بالینی در ۷۰ بیمار کاندید پیوند عروق کرونر، داروی، آن-استیل سیستئین را با دوز ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، در محلول کاردیوپلژی در گروه مورد استفاده نمودند. در پایان دریافتند که NAC موجب بهبود EF بعد از عمل و کاهش بروز آریتمی شده اما تأثیر قابل توجهی بر نیاز به شوک دفیبریلاتور و تعبیه‌ی پیس میکر حین و پس از عمل و بستری در ICU نداشته که در جهت نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر بود (۲۱).

از جمله نقاط قوت این مطالعه می‌توان به استفاده از داروی NAC در محلول پرایم به منظور ایجاد فرصت بیشتر جهت اعمال اثر آن در بدن، استفاده از تروپونین و CRP به عنوان نشانگرهای میزان آسیب به میوکارد قلب اشاره کرد. همچنین حجم نمونه‌ی کم، کمبود کیت تست CRP و از بین رفتن نمونه خون بیماران تا زمان انتقال آن به آزمایشگاه، از جمله محدودیت‌های مطالعه‌ی ما بود.

نتیجه‌گیری

مطالعه‌ی حاضر نشان داد استفاده از داروی NAC در مدار بای‌پس قلبی-ریوی موجب کاهش تروپونین و CRP بعد از عمل می‌گردد که تا حدودی اثر مثبت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی آن بر میوکارد را نشان می‌دهد. نتایج این پژوهش به دلیل محدودیت زمانی و تعداد بیماران قابل تعمیم به سایر جامعه‌های آماری نمی‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی تکنولوژی گردش خون با شماره‌ی ۲۴۰۲۳۴ با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات مسؤولین محترم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و بیمارستان قلب شهید چمران اصفهان تقدیر و تشکر می‌شود.

هر دو نتیجه می‌تواند بیانگر کاهش آسیب میوکارد ناشی از بای‌پس قلبی-ریوی باشد که موجب بهبود عملکرد میوکارد پس از جراحی شده اما دو گروه از نظر علائم بالینی مانند زمان پمپ و کلمپ، کسر جهشی، مدت اقامت در بخش مراقبت‌های ویژه، نیاز به دفیبریلاتور و Pace maker تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند. همچنین با توجه به فراوانی اندک نیاز به شوک و ضربان‌ساز در جمعیت مورد مطالعه، توصیه می‌شود مطالعه‌ای با حجم نمونه بیشتر یا دوز بالاتر دارو در این زمینه انجام گیرد.

در مطالعه‌ی Nozari و همکاران در سال ۲۰۱۸، تعداد ۱۰۰ بیمار با انفارکتوس میوکارد که تحت مداخله‌ی عروق کرونر از راه پوست PCI (Percutaneous coronary intervention) بودند، به طور تصادفی در دو گروه مداخله و شاهد قرار گرفتند. در گروه مداخله، NAC با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بولوس و سپس ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بصورت انفوزیون دریافت کردند. سپس با اندازه‌گیری میزان تروپونین و کراتین کیناز دریافتند که NAC خون‌رسانی مجدد میوکارد و جریان خون کرونری را بهبود بخشیده است که نتیجه‌ی آن، هم راستا با پژوهش ما بوده و اثر NAC بر کاهش آسیب خون‌رسانی مجدد به میوکارد را نشان می‌دهد (۱۸).

Sucu و همکاران، تعداد ۴۰ بیمار کاندید پیوند عروق کرونر را به صورت تصادفی در دو گروه ۲۰ نفره تقسیم کردند. در گروه مداخله، داروی آن-استیل سیستئین (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به صورت داخل وریدی به مدت سه روز قبل از عمل انفوزیون شد و گروه شاهد، حجم معادل نرمال‌سالین دریافت کردند. میانگین میزان CRP ۶ و ۲۴ ساعت پس از CPB در گروه شاهد به طور قابل توجهی بالاتر از گروه مطالعه بود. پس با کاهش معنی‌دار CRP در گروه مداخله دریافتند که آن-استیل سیستئین پاسخ التهابی ناشی از پمپ را در طول CPB کاهش می‌دهد. نتیجه‌ی پژوهش حاضر نیز کاهش میزان CRP ۲۴ ساعت بعد از عمل بوده که نشانگر اثر ضدالتهابی NAC در روز پس از جراحی است (۱۹).

در مطالعه‌ی رستمی و همکاران در سال ۲۰۱۶ در دانشگاه اراک، با ترکیب ویتامین سی و داروی آن-استیل سیستئین در مدار بای‌پس قلبی-ریوی در ۵۰ نفر از بیماران کاندید جراحی پیوند کرونر که بصورت تصادفی در دو گروه مداخله و شاهد قرار گرفتند، با بررسی تروپونین سرمی، آریتمی بعد عمل، اینوتروپ و همچنین تعداد

References

1. Suleiman MS, Halestrap AP, Griffiths EJ. Mitochondria: a target for myocardial protection. *Pharmacol Ther* 2001; 89(1): 29-46.
2. Hiyama A, Takeda J, Kotake Y, Morisaki H, Fukushima K. A human urinary protease inhibitor (ulinastatin) inhibits neutrophil extracellular release of elastase during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11(5): 580-4.

3. Sochman J. N-acetylcysteine in acute cardiology: 10 years later: what do we know and what would we like to know?! *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(9): 1422-8.
4. Khan SA, Campbell AM, Lu Y, An L, Alpert JS, Chen QM. N-Acetylcysteine for cardiac protection during coronary artery reperfusion: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 752939.
5. Raghu G, Berk M, Campochiaro PA, Jaeschke H, Marenzi G, Richeldi L, et al. The multifaceted therapeutic role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress. *Curr Neuropharmacol* 2021; 19(8): 1202-24.
6. Zakkar M, Guida G, Suleiman MS, Angelini GD. Cardiopulmonary bypass and oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 189863.
7. Raedschelders K, Ansley DM, Chen DDY. The cellular and molecular origin of reactive oxygen species generation during myocardial ischemia and reperfusion. *Pharmacol Ther* 2012; 133(2): 230-55.
8. McCarthy CP, Raber I, Chapman AR, Sandoval Y, Apple FS, Mills NL, et al. Myocardial Injury in the Era of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays: A Practical Approach for Clinicians. *JAMA Cardiol* 2019; 4(10): 1034-42.
9. Xiang M, Lu Y, Xin L, Gao J, Shang C, Jiang Z, et al. Role of oxidative stress in reperfusion following myocardial ischemia and its treatments. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2021; 2021: 6614009.
10. D'Oria R, Schipani R, Leonardini A, Natalicchio A, Perrini S, Cignarelli A, et al. The role of oxidative stress in cardiac disease: from physiological response to injury factor. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 5732956.
11. El-Hamamsy I, Stevens LM, Carrier M, Pellerin M, Bouchard D, Demers P, et al. Effect of intravenous N-acetylcysteine on outcomes after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133(1): 7-12.
12. Huang H, Yin R, Zhu J, Feng X, Wang C, Sheng Y, et al. Protective effects of melatonin and N-acetylcysteine on hepatic injury in a rat cardiopulmonary bypass model. *J Surg Res* 2007; 142(1): 153-61.
13. He F, Zheng G, Hou J, Hu Q, Ling Q, Wu G, et al. N-acetylcysteine alleviates post-resuscitation myocardial dysfunction and improves survival outcomes via partly inhibiting NLRP3 inflammasome induced-pyroptosis. *J Inflamm (Lond)* 2020; 17: 25.
14. Faghfour AH, Zarezadeh M, Tavakoli-Rouzbehani OM, Radkhah N, Faghfuri E, Kord-Varkaneh H, et al. The effects of N-acetylcysteine on inflammatory and oxidative stress biomarkers: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Eur J Pharmacol* 2020; 884: 173368.
15. Abdel-Wahab WM, Moussa FI. Neuroprotective effect of N-acetylcysteine against cisplatin-induced toxicity in rat brain by modulation of oxidative stress and inflammation. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 1155-62.
16. Menasché P, Grousset C, Gauduel Y, Mouas C, Piwnica A. Maintenance of the myocardial thiol pool by N-acetylcysteine. An effective means of improving cardioplegic protection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103(5): 936-44.
17. 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.
18. Nozari Y, Eshraghi A, Talasaz AH, Bahremand M, Salamzadeh J, Salarifar M, et al. Protection from Reperfusion Injury with Intracoronary N-Acetylcysteine in Patients with STEMI Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention in a Cardiac Tertiary Center. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018; 18(3): 213-21.
19. Sucu N, Cinel I, Unlu A, Aytacoglu B, Tamer L, Kocak Z, et al. N-acetylcysteine for preventing pump-induced oxidoinflammatory response during cardiopulmonary bypass. *Surg Today* 2004; 34(3): 237-42.
20. Rostami AR, Sharifi M, Kamali AR, Kalantari M. Evaluation of the effect of combination of n-acetylcysteine and vitamin c on improving outcomes following CABG [in Persian]. *J Arak Univ Med Sci* 2016; 18(10): 29-39.
21. Aghadavoudi O, Fatahi F. The cardioprotective effects of n acetylcysteine as an additive to the blood cardioplegia during coronary artery bypass grafting [in Persian]. *J Kerman Univ Med Sci* 2008; 15(3): 225-33.

The Effect of N-acetylcysteine in Prime Solution on Reducing Damage to the Myocardium in Open Heart Surgery

Mehran Shahzamani¹, Alireza Hoseini¹, Bahareh Baharifar²

Original Article

Abstract

Background: Cardiopulmonary bypass and reperfusion injury lead to the release of free radicals and inflammatory mediators during surgery. The use of antioxidants during cardiopulmonary bypass has become a strategy to save the myocardium from the attack of these radicals. This study aimed to investigate the effect of N-acetyl cysteine on reducing damage to the myocardium caused by free radicals.

Methods: In a randomized clinical trial, 40 patients who were candidates for vascular graft surgery to receive N-acetyl cysteine in Prime solution were randomly divided into two intervention and control groups. In the intervention group, N-acetyl cysteine was added to the prime solution, and in the control group, an equivalent volume of placebo (normal saline) was administered. The levels of Troponin I and C-reactive protein, the need for shock and pacemaker, and the length of stay in the Intensive Care Unit were investigated and compared in both groups.

Findings: The patients of both groups did not have significant differences in terms of ages, sex, ejection fraction, duration of the pump, and Aortic clamp. Average troponin 8 hours after surgery in the intervention and control groups were 60.5 ± 1.84 and 5.05 ± 1.84 respectively. 10.37 ± 1.0 and the average CRP 24 hours after the operation was 28.47 ± 7.45 and 55.18 ± 5.74 , respectively. The need for a defibrillator was not significantly different between the two groups ($P < 0.05$). The average length of stay in the intensive care unit in the intervention and control groups was 51.73 ± 10.9 and 55.78 ± 13.5 , respectively, and no significant difference was seen.

Conclusion: The results show that the use of NAC decreases CRP and cTnI after open heart surgery, which shows its antioxidant and anti-inflammatory effect on the myocardium.

Keywords: Anti-inflammatory agents; Antioxidants; Cardiopulmonary bypass; N-acetyl cysteine; Oxidative stress

Citation: Shahzamani M, Hoseini A, Baharifar B. The Effect of N-acetylcysteine in Prime Solution on Reducing Damage to the Myocardium in Open Heart Surgery. J Isfahan Med Sch 2024; 41(749): 1140-46.

1- Assistant Professor, Department of Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- MSc in Circulatory Technology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Bahareh Baharifar, Msc in Circulatory Technology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: b.baharifar70@gmail.com