

N-asetilsisteinin koroner arter baypas greft cerrahisi sonrası nörokognitif fonksiyonlara etkisi

Effects of N-acetylcysteine on neurocognitive functions after coronary artery bypass graft surgery

Canan Ünlü,¹ Nihan Yapıcı,² Filiz İzgi Coşkun,² Türkan Kudsioğlu,² Cihan Ünlü,³ Zuhal Aykaç²

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada koroner arter baypas greft (KABG) cerrahisi sonrasında ameliyat sırası uygulanan N-asetilsisteinin (NAC) nörokognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisi değerlendirildi.

Çalışma planı: Çalışmaya KABG planlanan ve ASA sınıf II-III olan toplam 100 hasta (83 erkek, 17 kadın; ort. yaş 55.5±9.1 yıl; dağılım 30-70 yıl) alındı. Hastalar, kontrol grubu (n=50) ve NAC grubu (n=50) olarak iki gruba ayrıldı. Nörokognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası üçüncü ve beşinci günde, mini mental test, Wechsler bellek ölçeği, sayı menzil testi, verbal akıcılık testi, Stroop renk-kelime testi ve iz sürme testi kullanıldı.

Bulgular: İki grup arasında demografik özellikler ve ameliyat verileri bakımından fark saptanmadı. Ameliyat sonrası nörokognitif fonksiyon test skorları NAC grubunda, kontrol grubuna kıyasla yüksek idi. Kontrol grubunda bazı testlerde ameliyat sonrası skor azalması gözlemlendi.

Sonuç: N-asetilsisteinin birçok organ sisteminde olduğu gibi, santral sinir sistemi üzerinde de koruyucu etkileri olduğu kanısındayız.

Anahtar sözcükler: Koroner arter baypas greft cerrahisi; N-asetilsistein; nörokognitif fonksiyon testi.

Background: In this study, we aimed to evaluate the effect of intraoperative N-acetylcysteine (NAC) on neurocognitive functions after coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Methods: A total of 100 patients (83 males, 17 females; mean age 55.5±9.1 years; range 30 to 70 years) with ASA class II-III who were scheduled for CABG were included. The patients were assigned into two groups, including control group (n=50) and NAC group (n=50). For the evaluation of neurocognitive functions, mini mental test, Wechsler memory scale, digit span test, verbal fluency test, Stroop color-word test and trail making test were administered preoperatively and at postoperative third to fifth days.

Results: There was no difference in demographic characteristics and operational data between the groups. Postoperative scores of neurocognitive function tests were higher in NAC group, compared to the control group. Postoperative scores were lower in some tests in the control group.

Conclusion: We conclude that N-acetylcysteine has protective effects on central nervous system, as in several organ systems.

Key words: Coronary artery bypass graft surgery; N-acetylcysteine; neurocognitive function test.

Anestezi ve cerrahi tekniklerdeki yenilikler, kardiyopulmoner baypas (KPB) teknolojisindeki ilerlemeler ve gelişmiş anestezi ve yoğun bakım tedavi prensipleri son otuz yıldır KPB uygulanarak yapılan açık kalp

cerrahisi sonrası sağkalımı belirgin olarak artırmıştır.^[1] Bütün bu gelişmelere rağmen serebral komplikasyonlar halen önemli risk oluşturmaktadır.^[2] Beyin ölümü, inme, geçici iskemik atak gibi ciddi komplikasyonlar



Available online at
www.tgkdc.dergisi.org
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2013.6802
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 8 Mart 2012 Kabul tarihi: 20 Mayıs 2012

Yazışma adresi: Dr. Canan Ünlü, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, 34722 Göztepe, Kadıköy, İstanbul, Türkiye.

Tel: 0216 - 570 90 81 e-posta: canankalyon@gmail.com

%3 oranında gerçekleşmekte, dikkat kaybı ve hafıza bozuklukları gibi entelektüel işlev kaybı %40 ila %80 gibi yüksek oranlarda görülebilmektedir.^{13,41}

N-asetilsistein (NAC), çeşitli organ sistemleri üzerine koruyucu etkileri birçok araştırmada gösterilmiş önemli bir antioksidandır.^{15,61} Santral sinir sistemi üzerine olumlu etkileri özellikle birçok deneyde hayvanlar üzerinde araştırılmış, iskemi sonrası reperfüzyonla oluşan beyin enfarkt alanlarını azalttığı ve nörolojik iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir.¹⁷⁻¹⁰¹

Bu çalışmada, koroner arter baypas greft (KABG) ameliyatı geçiren, NAC uygulanan ve uygulanmayan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası nörokognitif fonksiyonlar karşılaştırıldı. Bu çalışmada, çeşitli organ sistemlerindeki reperfüzyon hasarına olumlu etkileri gösterilmiş olan NAC'nin KABG ameliyatı sonrası nörokognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri ve nörolojik hasarı önleyip önleyemeyeceği araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde hastane bilimsel komitesinin onayı alınarak yapıldı. Çalışmaya onayları alınan, KABG ameliyatı planlanan, ASA II-III grubu, 100 hasta (83 erkek, 17 kadın; ort. yaş 55.5±9.1 yıl; dağılım 30-70 yıl) dahil edildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu kriterlerine uygun olarak yapıldı. Hastalar grup 1 (n=50) kontrol, grup 2 (n=50) ameliyat sırasında NAC verilen hastalar olarak gruplandırıldı. Ameliyat öncesi nörolojik muayene ile nörolojik fonksiyonları normal olarak değerlendirilen, önceden nörolojik olay geçirmemiş, karotis

arterlerinde tıkanıklık olmayan, 70 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bütün hastalar ameliyattan bir gün önce ziyaret edilerek değerlendirildi. Hastalar, yapılan çalışma konusunda, uygulanacak ameliyat ve anestezi tekniği hakkında bilgilendirildi. Hastalardan onamları alındıktan sonra nörolojik muayeneleri yapıldı.

Demans tanısı konulan hastalar, piramidal bulguları, serebellar bulguları, belirgin bakış parezisi ve dispraksisi olan hastalar, otonomik disfonksiyon ya da demansı düşündürebilecek özellikleri olanlar, öyküsünde geçirilmiş nörolojik olay, kafa travması, ensefalit ve toksik maddeye maruz kalma gibi özellikleri barındıranlar, testlere uyum sağlayamayanlar, test performanslarını etkileyebilecek düzeyde sistemik hastalığı olanlar, kognitif performansı etkileyebilecek düzeyde depresyonu olan ve mini mental testte (MMT) 24 puanı geçemeyen hastalar çalışmaya alınmadı. Mini mental test, oryantasyonu, hafızayı, dikkati, görsel ve motor becerileri ile dil kullanımını sınavan bir testtir. Mini mental testte 24 puanın altındaki değerler kognitif bozukluk varlığını göstermektedir. Mini mental testi geçen hastalara sırasıyla Wechsler bellek skalası, sayı menzil, verbal akıcılık, Stroop renk-kelime, iz sürme testleri uygulandı.

Kognitif fonksiyon kişinin kendini ve dünyayı öğrenmesi, anlaması, onlar hakkında edindiği kanı ve bilgiyi içeren ruhsal süreçtir. Kognitif fonksiyon bilinç, dikkat, hafıza, algılama, oryantasyon, zeka, eylem, duygu, düşünme, sorun çözme, karar verme, konuşma, okuma, yazma ve hesaplama gibi yüksek beyin işlevlerini kapsar.¹¹¹ Hastalara uyguladığımız nörokognitif nörokognitif testler özetle Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Nörokognitif testler

Wechsler bellek skalası	Görsel bellek muayenesi için kullanılır. Aynı zamanda dikkat hakkında da bilgi verir. Hastanın 40 dakika sonra aynı kartları yeniden çizmesi istenerek hatırlaması değerlendirilir.
Sayı menzil testi	Kısa süreli belleği ve ezberleme yeteneğini değerlendirmede kullanılmaktadır. Test iki aşamada uygulanmıştır. İlk aşamada sayılar ileriye doğru, ikinci aşamada geriye doğru saydırılır.
Verbal akıcılık testi	Konuşma akıcılığı yanında, aynı zamanda karmaşık dikkati ve dikkati sürdürmeyi değerlendirir (çalışmada testin birinci aşamasında hastalara bir dakikalık sürede hayvan isimleri, ikinci aşamasında ise meyve-insan isimleri saydırıldı).
Stroop renk-kelime testi	Beynin frontal bölge faaliyetlerini yansıtır. Kişinin algısal kurulumunu değişen talepler doğrultusunda, özellikle de bir bozucu etki altında iken değiştirebilme kolaylığını ve alışılmış bir davranışı bastırma ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini değerlendirir.
İz sürme testi A ve B	Dikkat hızını, motor hızı, görsel tarama, mental esneklik durumunu test eder. Basit ve komplike olan A ve B testleri ard arda uygulanır.

Tablo 2. Grupların demografik özellikleri

	NAC grubu (n=50)		Kontrol grubu (n=50)		p
	Sayı	Ort.±SS	Sayı	Ort.±SS	
Cinsiyet					
Erkek	42		41		0.790
Kadın	8		9		
Yaş (yıl)		55.3±9.1		55.7±9.1	0.810
Ameliyat öncesi MMT skoru ≥24		28.10±1.56		27.74±1.89	0.303

NAC: N-asetilsistein; Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; MMT: Mini mental test; p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Bütün hastalara standart anestezi protokolü uygulandı. Çalışma grubuna, serum fizyolojik içine 100 mg/kg NAC toplam 250 ml olacak şekilde hazırlandı ve santral yoldan ameliyat başlangıcında yarım saat içinde bolus olarak verildi. Kontrol grubuna ise ameliyat başlangıcında 250 ml serum fizyolojik yine yarım saat içinde bolus olarak verildi.

Çalışmamızdan elde edilen veriler Windows için SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) 13.0 versiyon paket programı ile değerlendirildi. Gruplar arası değerlendirmede; hemodinamik veriler ve nörokognitif test sonuçları, parametrik veriler Student t, nonparametrik veriler Mann Whitney U testleri ile değerlendirildi. Grup içi nörokognitif test sonuçları, parametrik verilerde Paired t testi, nonparametrik verilerde Wilcoxon testleri ile değerlendirildi. Bütün testlerde p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 2).

Gruplar arası baypas damar sayısı, pompa ve kros klemp süreleri, ameliyat sırası kan transfüzyonu arasında fark saptanmadı (Tablo 3).

Görsel bellek testi ile ilgili sonuçlar Tablo 4'de verilmiştir. Grup 2'de ameliyat sonrası dönemde anlamlı bir skor artışı gözlemlendi. Test 40. dakikada 2. kez tekrarlandığında skorların her iki grupta da ameliyat sonrası dönemde daha yüksek olduğu bulundu.

İleri sayı menzil testinde her iki grupta da ameliyat sonrası skorlar daha yüksek bulundu. Grup 2'de bu skor artışı daha yüksek idi (iki grupta da p<0.005). Geri sayı menzil testinde sadece grup 2'de anlamlı ameliyat sonrası skor artışı görüldü (Tablo 5).

Tablo 3. Ameliyat verileri

	NAC grubu (n=50)		Kontrol grubu (n=50)		p
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	
Baypas damar sayısı	2.6±0.9		2.5±1.0		0.537
Kardiyopulmoner baypas süresi (dak.)	93.7±35.3		97.3±43.4		0.652
Kros klemp süresi (dak.)	62.3±30.3		67.3±36.1		0.460
Ameliyat sırası kan transfüzyonu (ünite)	1.9±1.2		1.9±1.0		0.928

NAC: N-asetilsistein; Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 4. Görsel bellek alt testi ile ilgili sonuçlar

	NAC grubu (n=50)			Kontrol grubu (n=50)		
	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	p	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	p
	Ort.±SS	Ort.±SS		Ort.±SS	Ort.±SS	
1. Dakika GBT skoru	12.2±2.3	13.0±1.4	0.000	12.1±2.4	12.4±2.4	0.106
		*p=0.933			‡p=0.100	
40. Dakika GBT skoru	13.2±1.3	13.6±1.1	0.034	12.1±2.3	12.7±2.1	0.007
		*p=0.006			‡p=0.008	

NAC: N-asetilsistein; Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; GBT: Görsel bellek testi; p= Grup 1 ve grup 2'nin ayrı ayrı kendi gruplarında ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası değerlerin karşılaştırılması; * p= Grup 1 ve grup 2'nin birbirleriyle ameliyat öncesi değerlerinin karşılaştırılması; ‡ p= Grup 1 ve grup 2'nin birbirleriyle ameliyat sonrası değerlerinin karşılaştırılması; p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 5. Sayı menzil testi ile ilgili sonuçlar

	NAC grubu (n=50)			Kontrol grubu (n=50)		
	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	p	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	p
	Ort.±SS	Ort.±SS		Ort.±SS	Ort.±SS	
İleri SMT skor	4.9±0.9	5.4±1.0	0.000	4.7±0.9	4.9±0.9	0.001
		*p=0.382			‡p=0.013	
Geri SMT skor	3.0±0.7	3.3±0.8	0.000	3.1±0.7	3.08±0.7	1.007
		*p=0.480			‡p=0.105	

NAC: N-asetilsistein; SMT: Sayı menzil testi; Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; p= Grup 1 ve grup 2'nin ayrı ayrı kendi gruplarında ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası değerlerin karşılaştırılması; * p= Grup 1 ve grup 2'nin birbirleriyle ameliyat öncesi değerlerinin karşılaştırılması; ‡ p= Grup 1 ve grup 2'nin birbirleriyle ameliyat sonrası değerlerinin karşılaştırılması; p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Verbal akıcılık testinin 1. aşaması olan hayvan sayma testinde grup 2'de ameliyat sonrası skorda anlamlı bir artış oldu. Grup 1'de ise ameliyat sonrası dönemde skor düştü. Testin 2. aşaması olan meyve-isim sayma bölümünde grup 2'de, ameliyat sonrası skorda anlamlı bir artış, grup 1'de ameliyat sonrası skorda ise anlamlı bir azalma oldu (Tablo 6).

Renk-kelime testinin 1. aşaması olan yazı okuma bölümünde grup 2'de ameliyat sonrası dönemde testin yapılma süresinde ve yapılan yanlış sayısında anlamlı bir azalma oldu. Grup 1'de ise ameliyat sonrası dönemde testin yapılma süresinde anlamlı bir artış söz konusu oldu (Tablo 7). Testin 2. aşaması olan renk okuma

bölümünde grup 2'de ameliyat sonrası dönemde testin yapılma süresinde, yapılan yanlış ve düzeltme sayısında anlamlı bir azalma oldu. Grup 1'de ise yine ameliyat sonrası dönemde testin yapılma süresinde anlamlı bir artış söz konusu oldu (Tablo 8).

İz sürme testinin iki aşamasında da testi bitirme sürelerinin grup 2'de anlamlı olarak azaldığı gösterildi. Grup 1'de ise testin iki aşamasında da ameliyat sonrası dönemde bitirme sürelerinde artış görüldü (Tablo 9).

TARTIŞMA

Nörolojik komplikasyonlar, cerrahi, anestezi ve perfüzyon tekniklerindeki gelişmeye karşın kardiyak

Tablo 6. Verbal akıcılık testi ile ilgili sonuçlar

	NAC grubu (n=50)			Kontrol grubu (n=50)		
	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	p	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	p
	Ort.±SS	Ort.±SS		Ort.±SS	Ort.±SS	
Hayvan sayma skor	19.7±5.6	21.6±6.0	0.000	20.0±6.3	18.7±5.7	0.12
		*p=0.866			‡p=0.015	
Meyve-isim sayma skor	7.8±3.1	9.2±3.4	0.000	9.0±3.1	8.1±3.0	0.004
		*p=0.060			‡p=0.093	

NAC: N-asetilsistein; Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; p= Grup 1 ve grup 2'nin ayrı ayrı kendi gruplarında ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası değerlerin karşılaştırılması; * p= Grup 1 ve grup 2'nin birbirleriyle ameliyat öncesi değerlerinin karşılaştırılması; ‡ p= Grup 1 ve grup 2'nin birbirleriyle ameliyat sonrası değerlerinin karşılaştırılması; p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 7. Renk-kelime testi 1 (yazı okuma) ile ilgili sonuçlar

	NAC grubu (n=50)			Kontrol grubu (n=50)		
	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	p	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	p
	Ort.±SS	Ort.±SS		Ort.±SS	Ort.±SS	
Yanlış okuma sayısı	1.9±4.1	1.0±2.6	0.009	1.4±2.9	1.7±3.4	0.248
		*p=0.448			‡p=0.251	
Spontan düzeltme sayısı	0.3±1.6	0.4±1.7	0.194	0.7±2.2	0.9±2.1	0.179
		*p=0.352			‡p=0.460	
Toplam süre (saniye)	59.6±26.3	53.8±24.4	0.000	48.9±20.8	53.9±24.1	0.002
		*p=0.27			‡p=0.97	

NAC: N-asetilsistein; Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; p= Grup 1 ve grup 2'nin ayrı ayrı kendi gruplarında ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası değerlerin karşılaştırılması; * p= Grup 1 ve grup 2'nin birbirleriyle ameliyat öncesi değerlerinin karşılaştırılması; ‡ p= Grup 1 ve grup 2'nin birbirleriyle ameliyat sonrası değerlerinin karşılaştırılması; p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 8. Renk-kelime testi 2 (renk okuma) ile ilgili sonuçlar

	NAC grubu (n=50)			Kontrol grubu (n=50)		
	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	p	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	p
	Ort.±SS	Ort.±SS		Ort.±SS	Ort.±SS	
Yanlış okuma sayısı	6.4±7.8	4.7±5.2	0.000	4.6±7.5	5.9±8.4	0.513
Spontan düzeltme sayısı	8.3±6.3	6.2±4.5	0.001	2.7±4.3	3.3±5.1	0.166
Toplam süre (saniye)	133.6±59.7	123.2±56.4	0.000	110.0±45.4	120.1±56.5	0.01

NAC: N-asetilsistein; Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; p= Grup 1 ve grup 2'nin ayrı ayrı kendi gruplarında ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası değerlerin karşılaştırılması; * p= Grup 1 ve grup 2'nin birbirleriyle ameliyat öncesi değerlerinin karşılaştırılması; ‡ p= Grup 1 ve grup 2'nin birbirleriyle ameliyat sonrası değerlerinin karşılaştırılması; p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

cerrahinin en önemli sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Beyin ölümü, ölümcül olmayan inme ve geçici iskemik atak gibi komplikasyonlar yaklaşık %3 oranda görülmekte ancak dikkat ve konsantrasyon kaybı ile hafıza bozuklukları gibi entelektüel fonksiyon kaybı ise %40 ila %80 gibi yüksek oranda ortaya çıkmaktadır.^[4,12]

Majör cerrahi sonrası kognitif disfonksiyon, cerrahinin kısa süreli etkisi geçtikten sonra hastada görülen hafıza ve entelektüel yeteneklerin kaybı olarak tanımlanabilir.

Newman ve ark.^[13] KABG ameliyatı sonrası kognitif fonksiyondaki azalma insidansını; hasta taburcu edildiği sırada %53, altı haftalık kontrolde %36, altı aylık kontrolde %24, beş yıllık kontrolde %42 olarak bildirmişlerdir. İleri yaş, düşük eğitim düzeyi, taburcu edilme sırasında kognitif fonksiyonlarda azalma olması uzun süreli kognitif disfonksiyonun önemli belirteçleridir. Beş yıl sonraki kognitif fonksiyon kaybı cerrahiye bağlı hasar ile açıklanamıyor ise, bu durum, hastalarda büyük olasılıkla eşlik eden serebrovasküler hastalıklarından dolayı kognitif fonksiyonlarının normal olmamasına bağlanabilir.^[14]

Çalışmamızda kullandığımız NAC *in vivo* ve *in vitro* antioksidan olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Ayrıca asetaminofen intoksikasyonu, karbontetraklorür (CCL4), kloroform ve karbonmonoksit intoksikasyonunda kullanılmıştır.^[15] Mukolitik etkisi ile de kronik obstrüktif akciğer hastalığında kullanılmaktadır. N-asetilsistein, iskemi-reperfüzyon hasarının engellenmesi,^[16-18] enflamatuvar eklem hastalıklarının ve HIV enfeksiyonunun şiddetlenmesinin önlenmesi,^[19] ve akut respiratuvar distres sendromun tedavisinde^[20] kullanılmaktadır.

N-asetilsisteinin çeşitli organ sistemleri üzerine koruyucu etkileri birçok araştırmada gösterilmiştir. Santral sinir sistemi üzerine olumlu etkileri özellikle birçok deneyde hayvanlar üzerinde araştırılmıştır.^[21-23]

Sekhon ve ark.nın^[21] yaptıkları çalışmada anestezi verilmiş fare modellerinde orta serebral arter oklüde edilmiş, böylece fokal serebral iskemi oluşturulmuştur. N-asetilsistein verilen hayvan grubunda, tedavi verilmeyen gruba göre beyin enfarkt volümünde %49.7 oranında azalma, nörolojik iyileşmede %50 artış gözlenmiştir.

Cuzzocrea ve ark.^[22] bir cins mongol farede %2 halotan anestezisini takip eden N₂O + O₂ anestezisi altında, beş dakika boyunca iki taraflı common karotid arter oklüzyonuyla iskemi-reperfüzyon modeli oluşturmuştur. N-asetilsistein tedavisinin beyindeki lipid

Tablo 9. İz sürme testi ile ilgili sonuçlar

	NAC grubu (n=50)			Kontrol grubu (n=50)		
	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	p	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	p
	Ort.±SS	Ort.±SS		Ort.±SS	Ort.±SS	
İz sürme testi A (saniye)	60.6±14.2	53.4±14.2	0.000	73.3±32.2	77.1±40.1	0.493
İz sürme testi B (saniye)	151.0±52.7	139.0±50.9	0.000	142.2±68.6	150.0±92.3	0.304

NAC: N-asetilsistein; Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; p= Grup 1 ve grup 2'nin ayrı ayrı kendi gruplarında ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası değerlerin karşılaştırılması; * p= Grup 1 ve grup 2'nin birbirleriyle ameliyat öncesi değerlerinin karşılaştırılması; ‡ p= Grup 1 ve grup 2'nin birbirleriyle ameliyat sonrası değerlerinin karşılaştırılması; p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

peroksidasyonunu düşürdüğünü, nöron kaybını azalttığı, miyeloperoksidaz aktivitesini azalttığı, polimorfonükleer lokositlerin infiltrasyonunun da önlendiği gösterilmiştir.

Knuckey ve ark.nın^[23] yine sıçanlarda kafa travması, kardiyak arrest ve şok durumlarında görülen geçici ön beyin iskemisi modelinde, NAC verilen grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında nöron sağkalımının önemli derecede arttığı görülmüştür.

Çalışmalarda görüldüğü gibi NAC'nin santral sinir sistemi üzerine hasara karşı koruyucu ve hasarı geri döndürücü etkilerini göstermek üzere birçok hayvan deneyi yapılmıştır.^[7-10] Çalışmamızda KABG ameliyatı geçiren hastalarda NAC'nin nörolojik komplikasyonlar üzerine olumlu etkileri araştırıldı. Daha önce yapılan çalışmalarla paralel olarak NAC uygulanmayan kontrol grubunda ameliyat sonrası nörokognitif fonksiyon testlerinde ameliyat öncesi olanlara göre anlamlı skor düşüşleri olduğu görüldü. N-asetilsistein verilen grupta ise testlerin ameliyat sonrası skorlarında düşüş olmadı, aksine skorlar daha da yükseldi. Hastalar ameliyat sonrası dönemde testlere daha iyi uyum gösterdi.

Nöropsikolojik test uygulamanın en büyük zorluklarından biri, performansı etkileyen çok sayıda etken olmasıdır. Pratik yaklaşım, hastalık, ilaçlar ve ruh hali gibi bu etkenler sonuçları etkileyebilmekte, bazen de yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir. Bu nedenle kimi yazarlar kalp cerrahisinde nörokognitif fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesi için kullanılan test sonuçlarında ameliyat öncesi değerlere göre %20 ya da daha fazla azalmayı anlamlı kabul ederler. Ancak küçük değişikliklerin anlamlı olabileceğini savunanlar da vardır.^[24] Çalışmamızda NAC uygulanmayan kontrol grubu değerlendirildiğinde, verbal akıcılık, renk-kelime, iz sürme testlerinde ameliyat sonrası performanslarda azalma görüldü. Görsel bellek testi ve sayı dizisi testlerinde ise ameliyat sonrası performans artışı görüldü. Bu durumun aynı testlerin tekrarlanması ve hastaların testlere hazırlıklı olmalarından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Test sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan diğer bir yöntemde göre birden fazla test sonucunda azalma varsa kognitif fonksiyon bozukluğu olarak değerlendirilmektedir.^[25] Yine bizim çalışmamızda, kontrol grubunda yarıdan fazla testte ameliyat sonrası performans azalması görülmektedir. Shaw ve ark.^[26,27] KABG ameliyatı geçiren hastalarda nörokognitif fonksiyonları ameliyat sonrası 7. günde on test ile değerlendirmişler; hastaların %79'unda en az bir testte, %24'ünde ise en az üç testte nörokognitif fonksiyon kaybı tespit etmişlerdir. Oranlarının bu derece yüksek olmasının nedeni çok

sayıda test kullanmaları ve test sonuçlarında açığa çıkan küçük değişiklikleri de anlamlı kabul etmeleri olabilir.

Sonuç olarak, KABG ameliyatı geçiren hastalarda ameliyat sonrası dönemde nörokognitif fonksiyonlarda bozulma beklenmektedir. N-asetilsisteinin antioksidan özelliğiyle birçok organ üzerine koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Koroner arter baypas greft ameliyatı geçiren hastalara NAC uygulanan bu çalışmada nörokognitif fonksiyonlarda bozulma olmadığı saptandı. Böylece başta planladığı gibi NAC'nin antioksidan özelliklerinin beyin koruması üzerine de etkili olabileceği konusu desteklenmiş oldu.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Rothenhäusler HB, Grieser B, Nollert G, Reichart B, Schelling G, Kapfhammer HP. Psychiatric and psychosocial outcome of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective 12-month follow-up study. *Gen Hosp Psychiatry* 2005;27:18-28.
2. Di Carlo A, Perna AM, Pantoni L, Basile AM, Bonacchi M, Pracucci G, et al. Clinically relevant cognitive impairment after cardiac surgery: a 6-month follow-up study. *J Neurol Sci* 2001;188:85-93.
3. Murkin JM. Etiology and incidence of brain dysfunction after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:12-7.
4. Ricksten SE. Cerebral dysfunction after cardiac surgery--are we moving forward? *Curr Opin Anaesthesiol* 2000;13:15-9.
5. Gillissen A, Jaworska M, Orth M, Coffiner M, Maes P, App EM, et al. Nacystelyn, a novel lysine salt of N-acetylcysteine, to augment cellular antioxidant defence in vitro. *Respir Med* 1997;91:159-68.
6. Vendemiale G, Grattagliano I, Caruso ML, Serviddio G, Valentini AM, Pirrelli M, et al. Increased oxidative stress in dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in the rat: effect of N-acetylcysteine and interferon-alpha. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;175:130-9.
7. Sekhon B, Sekhon C, Khan M, Patel SJ, Singh I, Singh AK. N-Acetyl cysteine protects against injury in a rat model of focal cerebral ischemia. *Brain Res* 2003;971:1-8.
8. Cuzzocrea S, Mazzone E, Costantino G, Serraino I, Dugo L, Calabrò G, et al. Beneficial effects of n-acetylcysteine on ischaemic brain injury. *Br J Pharmacol* 2000;130:1219-26.
9. Knuckey NW, Palm D, Primiano M, Epstein MH, Johanson CE. N-acetylcysteine enhances hippocampal neuronal survival after transient forebrain ischemia in rats. *Stroke* 1995;26:305-10.

10. Jatana M, Singh I, Singh AK, Jenkins D. Combination of systemic hypothermia and N-acetylcysteine attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Pediatr Res* 2006;59:684-9.
11. Öztürk O. Ruh sağlığı ve bozuklukları. 6. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995. s. 371-7.
12. Murkin JM. Etiology and incidence of brain dysfunction after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:12-7.
13. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344:395-402.
14. Sotaniemi KA, Mononen H, Hokkanen TE. Long-term cerebral outcome after open-heart surgery. A five-year neuropsychological follow-up study. *Stroke* 1986;17:410-6.
15. Roberts LJ, Morrow JD. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Limberd LE, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 694-5.
16. Cooper AJ, Kristal BS. Multiple roles of glutathione in the central nervous system. *Biol Chem* 1997;378:793-802.
17. Güven A, Tunç T, Atabek C, Uysal B, Topal T, Erdoğan E, ve ark. Effects of N-Acetylcysteine and ebselen on rat intestinal ischemia/reperfusion injury. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2008;20:1-7.
18. Orhan G, Yapici N, Yuksel M, Sargin M, Senay S, Yalçın AS, et al. Effects of N-acetylcysteine on myocardial ischemia-reperfusion injury in bypass surgery. *Heart Vessels* 2006;21:42-7.
19. Kalebic T, Kinter A, Poli G, Anderson ME, Meister A, Fauci AS. Suppression of human immunodeficiency virus expression in chronically infected monocytic cells by glutathione, glutathione ester, and N-acetylcysteine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:986-90.
20. Bernard GR. Potential of N-acetylcysteine as treatment for the adult respiratory distress syndrome. *Eur Respir J Suppl* 1990;11:496s-498s.
21. Sekhon B, Sekhon C, Khan M, Patel SJ, Singh I, Singh AK. N-Acetyl cysteine protects against injury in a rat model of focal cerebral ischemia. *Brain Res* 2003;971:1-8.
22. Cuzzocrea S, Mazzon E, Costantino G, Serraino I, Dugo L, Calabrò G, et al. Beneficial effects of n-acetylcysteine on ischaemic brain injury. *Br J Pharmacol* 2000;130:1219-26.
23. Knuckey NW, Palm D, Primiano M, Epstein MH, Johanson CE. N-acetylcysteine enhances hippocampal neuronal survival after transient forebrain ischemia in rats. *Stroke* 1995;26:305-10.
24. Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, Croughwell ND, Clancy CP, Smith LR, et al. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1342-7.
25. Stroobant N, Van Nooten G, Belleghem Y, Vingerhoets G. Short-term and long-term neurocognitive outcome in on-pump versus off-pump CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:559-64.
26. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, et al. Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke* 1987;18:700-7.
27. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA. Early neurological complications of coronary artery bypass surgery. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1384-7.