

## **Evaluation Of the Effect of Combination Of N-Acetylcysteine and Vitamin C on Improving Outcomes Following CABG**

Ali Reza Rostami<sup>1</sup>, Mehrzad Sharifi<sup>1\*</sup>, Ali Reza Kamali<sup>2</sup>, Masoomeh Kalantari<sup>3</sup>

1- Assistant Professor, Department of Cardiovascular surgery, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2- Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

3- General Physician, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Received: 21 Jun 2015, Accepted: 9 Sep 2015

---

### **Abstract**

**Background:** Post ischemic myocardial reperfusion can impair CABG outcomes and cause increased mortality, hospital stay and costs. Then, increased oxygen free radicals lead to lipid peroxidation and sulfhydryl group oxidation. The aim of this study is to evaluate whether N-acetylcysteine and Vitamin C as antioxidants could effect postoperative outcomes of on-pump CABG.

**Materials and Methods:** In this clinical trial, patients who had undergone CABG were studied in 4 groups receiving Vitamin C, N-acetylcysteine, Vitamin C & N-acetylcysteine and traditional drugs. The study population consisted of 50 patients in each group. Data were recorded in a checklist and analyzed by using SPSS 20.

**Results:** Mean pump time, ICU stay, hospital stay, the distribution of troponin positive serum, arrhythmia and need for reoperation were significantly different between groups. Gender distribution, mean cross-clamp time, serum creatinine level before and after surgery, the need for inotropic drugs and required dose level of it, showed no significant differences between groups.

**Conclusion:** It seems that the combination of N-acetylcysteine and Vitamin C had a stronger effect on the defference between the mean of pump time, hospital length stay and length of ICU stay versus the administration of N-acetylcysteine or Vitamin C alone.

**Keywords:** Coronary artery bypass, Vitamin C, N-acetylcysteine, Oxidative stress

\*Corresponding Author:

Address: Department of Cardiovascular surgery, Amiralmomenin Hospital, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Email: mehrzad.sharifi@gmail.com

## بررسی تاثیر استفاده از ترکیب ان استیل سیستئین و ویتامین سی بر بهبود نتایج عمل بای پاس عروق کرونر

علیرضا رستمی<sup>۱</sup>، مهرزاد شریفی<sup>۱\*</sup>، علیرضا کمالی<sup>۲</sup>، معصومه کلانتری<sup>۳</sup>

۱- استادیار، گروه جراحی قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲- استادیار، گروه بی هوشی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۳- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: ۹۴/۳/۳۱ تاریخ پذیرش: ۹۴/۶/۱۸

### چکیده

**زمینه و هدف:** خون رسانی مجدد میوکارد به دنبال ایسکمی، می تواند پیامد بالینی جراحی قلب را مختل کند و مرگ و میر، طول مدت بستری و هزینه ها را افزایش دهد. متعاقب این عارضه، افزایش رادیکال های آزاد اکسیژن منجر به پراکسیداسیون چربی و اکسیداسیون گروه سولفیدریل می شود. پژوهش حاضر با هدف بررسی تاثیر آنتی اکسیدانی ان استیل سیستئین و ویتامین سی بر نتایج جراحی پیوند عروق کرونر به روش استفاده از پمپ اجرا شده است.

**مواد و روش ها:** در این کارآزمایی بالینی، بیماران کاندید عمل بای پاس عروق کرونر در ۴ گروه شامل دریافت کننده ویتامین سی، ان استیل سیستئین، ترکیب ویتامین سی و ان استیل سیستئین و داروهای معمول CABG بررسی شدند. حجم نمونه در هر گروه ۵۰ نفر بود. اطلاعات بیماران در چک لیست مربوطه ثبت شد و داده ها از طریق نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته ها:** میانگین زمان پمپ، مدت بستری در بخش مراقبت های ویژه و بیمارستان، توزیع سطح سرمی مثبت تروپونین، بروز آریتمی و نیاز به جراحی مجدد از اختلاف معنی داری بین گروه ها برخوردار بودند. توزیع فراوانی جنسیت، میانگین زمان کراس کلامپ، سطح سرمی کراتینین قبل و بعد از جراحی، نیاز به داروی اینوتروپ و سطح دوز مورد نیاز آن اختلاف معنی داری را بین گروه ها نشان نداد.

**نتیجه گیری:** به نظر می رسد ترکیب دو داروی ویتامین سی و ان استیل سیستئین نسبت به دریافت یکی از این داروها به تنهایی، تأثیر قوی تری بر بروز تفاوت معنی دار بین میانگین زمان پمپ، تعداد روزهای بستری در بخش مراقبت های ویژه و بیمارستان داشته است.

**واژگان کلیدی:** بای پاس عروق کرونر، ویتامین سی، ان استیل سیستئین، استرس اکسیداتیو

\*نویسنده مسئول: ایران، اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، بیمارستان امیرالمومنین، گروه جراحی قلب

Email: mehrzad.sharifi@gmail.com

## مقدمه

پیوند عروق قلبی از طریق جراحی باز (CABG) یک مداخله بسیار موثر برای کاهش درد قلبی و بازگرداندن عملکرد بطنی می‌باشد. اگرچه بازسازی عروق قلب در CABG موفقیت آمیز است، اما فرآیند جراحی ممکن است با برخی عوارض بالینی مربوطه مانند آسیب ناشی از برقراری مجدد جریان خون میوکارد به دنبال ایسکمی همراه باشد. آسیب ناشی از برقراری مجدد جریان خون میوکارد نیز با استرس اکسیداتیو و پراکسیدان چربی ناشی از آن همراه می‌باشد. این عارضه می‌تواند پیامد بالینی جراحی قلب را مختل کند و مرگ و میر بیماران، افزایش طول مدت بستری و افزایش هزینه‌ها را به همراه داشته باشد (۱-۴). از بین مکانیسم‌های متعددی که در توضیح پاتوژنز بیماری مطرح شده‌اند، زنجیره واکنشی اکسیژن و لکوسیت‌های التهابی بیش از بقیه مورد توجه قرار گرفته‌اند. در زنجیره واکنشی اکسیژن، رادیکال‌های آزاد اکسیژن شامل پراکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ )، آنیون سوپراکسید ( $O_2^-$ )، هیدروکسیل (OH)، پراکسی نترات ( $ONOO^-$ ) و اکسید نیتریک (NO) می‌باشند. به نظر می‌رسد که متعاقب برقراری مجدد جریان خون میوکارد، رادیکال‌های آزاد اکسیژن افزایش می‌یابند و منجر به پراکسیداسیون چربی و اکسیداسیون گروه سولفیدریل می‌شوند (۱، ۳، ۵-۸). آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد اکسیژن که تحت عنوان استرس اکسیداتیو شناخته می‌شود، صدمات متعددی را به دنبال دارد که علاوه بر قلب سایر ارگان‌های بدن را نیز درگیر می‌کند. استرس اکسیداتیو در بافت قلبی منجر به افزایش نفوذپذیری و پارگی غشای سلول‌ها، اختلال عملکرد میتوکندری، افزایش بیش از حد کلسیم و در نهایت مرگ سلولی کاردیومیوسیت‌ها می‌شود (۹-۱۱).

از سوی دیگر، گردش خون خارج قلبی در CABG، تماس خون با مواد بیگانه و بروز پاسخ‌های التهابی سیستمیک ناشی از آن را افزایش می‌دهد. بنابراین CABG با استفاده از پمپ، درجات بالاتری از استرس اکسیداتیو را در مقایسه با CABG بدون استفاده از پمپ به همراه

دارد (۱۲، ۱۳). از این رو، برای به حداقل رساندن آسیب‌های ناشی از برقراری مجدد خون جریان میوکارد می‌توان از مواد آنتی‌اکسیدان و جاذب رادیکال‌های آزاد استفاده کرد (۱، ۳، ۱۴). ان استیل سیستین یکی از این مواد است که خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی و در نتیجه اثرات محافظتی روی سلول‌ها و جریان خون مویرگی دارد. مطالعات متعددی اثرات مفید آن بر برقراری مجدد جریان خون در ارگان‌های مختلف را نشان داده‌اند، اما اطلاعات کافی در مورد تاثیر آن بر میوکارد وجود ندارد (۱۹-۱۵).

علاوه بر این، ویتامین سی هم یکی از مواد آنتی‌اکسیدان محلول در آب است که غلظت آن پس از اعمال جراحی به ویژه در مواردی که بیمار در بخش مراقبت‌های ویژه بستری می‌شود، افت می‌کند و افزایش استرس اکسیداتیو نیاز به آن را افزایش می‌دهد. از این رو، در سال‌های اخیر اثرات آنتی‌اکسیدانی این ماده توسط برخی محققان مورد بررسی قرار گرفته است. اما با توجه به این که اکثر مطالعات موجود در این زمینه روی مدل‌های حیوانی انجام شده‌اند، طراحی و اجرای پژوهش‌های انسانی در مورد خاصیت آنتی‌اکسیدانی ویتامین سی ضروری به نظر می‌رسد (۲۰-۲۲).

با توجه به مطالب مذکور، پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر ان استیل سیستین و ویتامین سی به عنوان مواد آنتی‌اکسیدان بر نتایج جراحی پیوند عروق کرونر به روش استفاده از پمپ طراحی و اجرا شده است.

## مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی است که به شکل دوسو کور بر روی بیماران کاندید عمل بای پاس عروق کرونر مراجعه کننده به بیمارستان امیرالمومنین اراک، طی سال‌های ۱۳۹۱ تا ۱۳۹۳ انجام گرفت. روش اجرا بدین ترتیب بود که نمونه‌های مورد بررسی به طور تصادفی در ۴ گروه A، B، C و D قرار گرفتند. براساس حجم نمونه در هر گروه حداقل ۴۶ نفر قرار گرفت. برای بیماران گروه A فقط ویتامین سی، گروه B

### یافته‌ها

در این مطالعه که به روش کارآزمایی بالینی انجام شده است، ۲۰۰ بیمار در ۴ گروه مورد بررسی قرار گرفتند. توزیع فراوانی جنسیت بیماران هر گروه در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱. توزیع فراوانی جنسیت بیماران در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	زن (درصد)	مرد (درصد)
A (دریافت کننده ویتامین سی)	۳۴	۶۶
B (دریافت کننده ان استیل سیستین)	۳۸	۶۲
C (دریافت کننده ویتامین سی و ان استیل سیستین)	۳۹/۶	۶۰/۴
D (شاهد)	۴۸	۵۲

براساس آزمون کای مربع، توزیع سطوح جنسی در ۴ گروه مورد مطالعه همگن بوده است ( $p=0/538$ ) میانگین زمان پمپ بر حسب دقیقه در گروه‌های A، B، C و D به ترتیب  $111/2+32/36$ ،  $133/3+61/88$ ،  $87/62+27/19$  و  $118/08+39/26$  به دست آمد. براساس آزمون آنووا، اختلاف آماری معنی‌داری بین میانگین زمان پمپ در ۴ گروه وجود داشت ( $p<0/001$ ). از این رو، با استفاده از آزمون مقایسه چندگانه توکی، گروه‌هایی که میانگین زمان پمپ در آنها اختلاف معنی‌داری داشت ( $p<0/05$ ) مشخص شدند که نتایج آن در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲. اختلاف آماری معنی‌دار از نظر میانگین زمان پمپ در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	p
B, A	0/047
C, A	0/000
C, B	0/030
D, C	0/002

میانگین زمان کراس کلامپ بر حسب دقیقه در گروه‌های A، B، C و D به ترتیب برابر با  $61/74+26/78$ ،  $54/59+28/12$ ،  $59/62+24/73$  و  $58/57+21/77$  محاسبه

فقط ان استیل سیستین و گروه C ترکیب ان استیل سیستین و ویتامین سی تجویز شد. بیماران گروه D نیز به عنوان گروه شاهد داروهای معمول جراحی بای پس قلبی را دریافت نمودند. تجویز داروهای مذکور از ۲۴ ساعت قبل از عمل شروع شد و تا ۳ روز پس از عمل ادامه یافت. تمامی بیماران در ۴ گروه مورد مطالعه به روش استفاده از پمپ و تحت شرایط یکسان جراحی شدند. در گروه‌های A و C، ویتامین سی از ۲۴ ساعت قبل از عمل به صورت خوراکی و در قالب ۳ دوز ۵۰ میلی‌گرمی در روز شروع شد و در حین جراحی نیز موقع رفتن روی پمپ و برداشتن کلامپ آئورت، دوز وریدی آن با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم تزریق شد و پس از ورود بیمار به بخش مراقبت‌های ویژه نیز تا ۳ روز به صورت خوراکی و در قالب ۳ دوز ۵۰ میلی‌گرم در روز ادامه یافت. همچنین در گروه B و C نیز ان استیل سیستین در روز قبل از عمل جراحی و ۳ روز بعد از آن به صورت خوراکی، در قالب ۳ دوز ۳۰۰ میلی‌گرمی در روز برای بیماران تجویز شد. اطلاعات مربوط به بیماران در چک لیستی که از قبل تهیه شده و حاوی داده‌های مورد بررسی در پژوهش بود، ثبت شد. تکمیل چک لیست نیز توسط شخص دیگری به جز مجریان طرح انجام گرفت. پس از این که تعداد نمونه‌ها کامل شد، داده‌ها از طریق نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ و با استفاده از آزمون‌های آماری کای مربع، Kruskal Wallis و نیز تست‌های پارامتریک و آزمون آنووا مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه :

بیماران کاندید عمل بای پاس عروق کرونر به روش استفاده از پمپ

معیارهای خروج از مطالعه :

- ۱- بیمارانی که نیاز بود عمل جراحی دیگری علاوه بر عمل بای پاس عروق کرونر روی آنها انجام شود.
- ۲- بیمارانی که عارضه‌ای غیر معمول حین عمل جراحی برایشان پیش می‌آمد، به طوری که منجر به تغییر روند عمل و پیامدهای ناشی از آن می‌گردید.

به تفکیک ۴ گروه مورد مطالعه در جدول ۴ آورده شده است.

جدول ۴. توزیع فراوانی سطح دوز مورد نیاز در بیماران دریافت کننده داروی اینوتروپ در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	دوز داروی اینوتروپ		
	پایین(درصد)	متوسط(درصد)	بالا(درصد)
A	۵۹/۴	۲۸/۱	۱۲/۵
B	۵۰	۴۵/۵	۴/۵
C	۴۸/۱	۲۹/۶	۲۲/۲
D	۷۰	۳۰	-

براساس آزمون کای مربع، توزیع سطوح دوز مورد نیاز داروی اینوتروپ در ۴ گروه همگن می‌باشد ( $p=0/093$ ).

توزیع فراوانی سطح سرمی مثبت تروپونین در روزهای اول، دوم و سوم پس از جراحی در بیماران ۴ گروه مورد مطالعه در جدول ۵ آمده است.

شد. براساس آزمون آنووا، اختلاف آماری معنی‌دای بین میانگین زمان کراس کلامپ در ۴ گروه وجود نداشت ( $p=0/562$ ).

توزیع فراوانی نیاز به داروی اینوتروپ در ۴ گروه در جدول ۳ آورده شده است.

جدول ۳. توزیع فراوانی نیاز به داروی اینوتروپ در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	نیاز به داروی اینوتروپ	
	ندارد(درصد)	دارد(درصد)
A	۳۸	۶۲
B	۵۶	۴۴
C	۴۴/۷	۵۵/۳
D	۴۰	۶۰

براساس آزمون کای مربع، توزیع فراوانی نیاز به دریافت داروی اینوتروپ در ۴ گروه همگن می‌باشد ( $p=0/268$ ).

توزیع فراوانی سطح دوز مورد نیاز در بیماران دریافت کننده داروی اینوتروپ در زمان جدا شدن از پمپ

جدول ۵. توزیع فراوانی سطح سرمی مثبت تروپونین در روزهای اول، دوم و سوم پس از جراحی در بیماران ۴ گروه مورد مطالعه

گروه	سطح تروپونین روز اول		سطح تروپونین روز دوم		سطح تروپونین روز سوم	
	مثبت (درصد)	منفی (درصد)	مثبت (درصد)	منفی (درصد)	مثبت (درصد)	منفی (درصد)
	A	۵۱	۴۹	۴۲/۹	۵۷/۱	۱۰/۲
B	۶۴	۳۶	۴۰	۶۰	۱۲	۸۸
C	۲۰	۸۰	۴۵/۸	۵۴/۲	۴۸/۱	۵۱/۹
D	۲۲/۲	۷۷/۸	۳۰/۴	۶۹/۶	۲۲/۷	۷۷/۳

جدول ۶. میانگین سطح سرمی کراتینین قبل از جراحی و در روزهای اول، دوم و سوم بعد از جراحی در بیماران ۴ گروه مورد مطالعه

گروه	کراتینین پیش از جراحی	کراتینین پس از جراحی		
		روز اول	روز دوم	روز سوم
A	۲/۸۱+۳/۱	۱/۷۷+۱/۷۸	۲/۶۱+۲/۷۳	۳/۴۹+۳/۱۸
B	۳/۲۱+۳/۳۲	۲/۴۶+۲/۸	۲/۸۷+۲/۹۹	۳/۹۴+۳/۵۵
C	۲/۴۵+۲/۶۵	۲/۳۲+۲/۴۸	۲/۸۴+۳/۰۶	۲/۸۲+۳/۰۵
D	۲/۲+۲/۶	۲/۹۸+۳/۱۶	۲/۸۹+۳/۱	۳/۸۸+۳/۵۲

براساس آزمون کای مربع، توزیع سطوح سرمی مثبت تروپونین روز اول و روز سوم در ۴ گروه همگن نبود و اختلاف آماری معنی‌داری وجود داشت ( $p<0/001$ ). اما توزیع سطح سرمی مثبت تروپونین روز دوم در ۴ گروه همگن بود ( $p=0/457$ ). میانگین سطح سرمی کراتینین قبل از جراحی و در روزهای اول، دوم و سوم بعد از جراحی در بیماران ۴ گروه مورد مطالعه در جدول ۶ آورده شده است.

اختلاف معنی داری با هم داشته‌اند، مشخص شدند که نتایج آن در جدول ۷ آورده شده است.

جدول ۷. اختلاف آماری معنی دار از نظر میانگین مدت بستری در بیمارستان در ۴ گروه مورد مطالعه

گروه‌ها	p
D, A	۰/۰۰۱
D, B	۰/۰۰۱
D, C	۰/۰۰۸
C, A	۰/۰۰۱

توزیع فراوانی بروز آریتمی پس از جراحی در گروه‌های A، B، C و D به ترتیب ۸ درصد، ۱۲ درصد، ۳۴ درصد و ۲۰ درصد محاسبه شد. براساس آزمون کای مربع، توزیع بروز آریتمی در ۴ گروه یکسان و همگن نبود ( $p=0/004$ ).

هم چنین توزیع فراوانی نیاز به جراحی مجدد در گروه‌های A، B، C و D به ترتیب ۱۲ درصد، ۶ درصد، ۲۲ درصد و ۸ درصد به دست آمد. براساس آزمون کای مربع، توزیع نیاز به جراحی مجدد در گروه‌های مورد مطالعه یکسان نبود ( $p=0/003$ ) (جدول ۸).

براساس آزمون آنووا، میانگین کراتینین قبل از جراحی و در روزهای اول، دوم و سوم بعد از جراحی در ۴ گروه اختلاف آماری معنی داری نداشت. (به ترتیب  $p=0/412$ ،  $p=0/977$ ،  $p=0/164$ ،  $p=0/648$ )

میانگین تعداد روزهای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه گروه‌های A، B، C و D به ترتیب برابر با  $3/7+1/5$ ،  $3/7+1/12$  و  $3/2+1/12$  و  $4/7+3/21$  محاسبه شد. براساس آزمون آنووا میانگین مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بین ۴ گروه مورد مطالعه، اختلاف معنی داری داشت ( $p=0/021$ ). از این رو، براساس آزمون مقایسه چندگانه توکی، اختلاف مذکور بین گروه‌های C و D ( $p=0/015$ ) مشاهده شد.

هم چنین براساس آزمون آنووا، میانگین تعداد روزهای بستری در بیمارستان در گروه‌های A، B، C و D به ترتیب  $10/02+3/41$ ،  $9/12+2/87$ ،  $10/7+1/62$  و  $13/21+6/11$  به دست آمد. میانگین مدت بستری در بیمارستان نیز از اختلاف معنی داری بین ۴ گروه برخوردار بود ( $p=0/001$ ). بنابراین، براساس آزمون مقایسه چندگانه توکی، گروه‌هایی که مدت زمان بستری آن‌ها در بیمارستان

جدول ۸. توزیع فراوانی عوارض منجر به جراحی مجدد در ۴ گروه مورد مطالعه

گروه	نوع عارضه			
	مدیاستینیت	درناژ	تامپوناد	آمفیژم زیر جلدی
A	-	۱۲ درصد	-	-
B	-	۶ درصد	-	۲ درصد
C	۲ درصد	۲۲ درصد	۶ درصد	۲ درصد
D	-	۸ درصد	-	-

## بحث

در بررسی میانگین زمان پمپ و زمان کراس کلامپ، نتایج بدین شرح بود که میانگین زمان پمپ بین گروه‌های A، B، C و A، B، C و C و D اختلاف آماری معنی داری داشتند، اما میانگین زمان کراس کلامپ در ۴ گروه همگن بود. با توجه به این که تجویز داروهای ویتامین سی و ان استیل سیستین در گروه‌های A، B و C براساس الگوی تعریف شده در مطالعه حاضر، ۲۴ ساعت قبل از

توزیع فراوانی جنسیت در ۴ گروه مورد مطالعه همگن بود و این یافته می‌تواند موید این مساله باشد که نمونه‌گیری در این کارآزمایی بالینی به طور مطلوب انجام شده و از سوی دیگر دوسوکور بودن نمونه‌گیری نیز به خوبی رعایت شده است.

جراحی شروع شده است، بعید به نظر می‌رسد که تفاوت میانگین زمان پمپ بین گروه‌ها ناشی از تاثیر داروهای مذکور به تنهایی باشد؛ چرا که در این صورت انتظار می‌رفت بین گروه‌های A و D و A و C هم اختلاف مشابهی مشاهده شود. هرچند که بروز تفاوت معنی‌دار بین زمان پمپ در گروه‌های A و C و B و C این فرضیه را مطرح می‌کند که احتمالاً ترکیب دو داروی ویتامین سی و ان استیل سیستین تاثیر قوی تری نسبت به موارد دریافت یکی از این داروها به تنهایی ایجاد خواهد کرد. از سوی دیگر، با توجه به این که در مطالعات مشابه قبلی مشاهده شده است که CABG با استفاده از پمپ، درجات بالاتری از استرس اکسیداتیو را در مقایسه با CABG بدون استفاده از پمپ به همراه دارد (۸، ۱۲، ۱۳) انتظار می‌رود که نشانه‌های استرس اکسیداتیو و عوارض ناشی از آن در گروه‌هایی که میانگین زمان پمپ در آن‌ها طولانی تر بوده بروز و شیوع بیشتری داشته باشد که در ادامه به آن پرداخته می‌شود.

توزیع فراوانی نیاز به داروی اینوتروپ و هم‌چنین سطح دوز مورد نیاز آن در زمان جدا شدن از پمپ در گروه‌های مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری نداشته است. با توجه به اهمیت برگشت خود به خودی قدرت انقباضی و ضربان قلب بعد از انجام جراحی قلب باز، استفاده از روش‌ها و داروهایی که بتوان از طریق آن‌ها بیماران را بدون نیاز به داروی اینوتروپ یا با حداقل نیاز به این داروها از گردش خون برون پیکری جدا کرد، بسیار ضروری است. از سوی دیگر هرچه پایداری همودینامیک ایجاد شده در اثر داروهای بی‌هوشی مورد استفاده بیشتر باشد، نیاز به داروی اینوتروپ کمتر خواهد بود (۲۳). از این رو، با توجه به عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مورد مطالعه به نظر می‌رسد داروهای آنتی‌اکسیدان تأثیری بر نیاز بیماران به داروی اینوتروپ نداشته باشند. بنابراین احتمال دارد واکنش‌های استرس اکسیداتیو تأثیر چندانی بر وضعیت همودینامیک بیماران پس از جدا شدن از پمپ و میزان نیاز به داروی اینوتروپ نداشته باشند و این مساله می‌تواند موضوع پژوهش‌های بعدی در این زمینه باشد.

توزیع فراوانی سطح سرمی تروپونین نیز به عنوان یکی از آنزیم‌های قلبی نشان‌گر آسیب میوکارد در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفته و اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها در روزهای اول و سوم پس از جراحی را نشان داده است. اما سطح این آنزیم در روز دوم پس از جراحی بین ۴ گروه مورد بررسی، اختلاف معنی‌داری نداشته است. در مطالعات مشابه انجام شده در زمینه آسیب‌های میوکارد ناشی از استرس اکسیداتیو نیز آنزیم‌های CPK، CKMB، LDH، HFABP و تروپونین T به عنوان نشان‌گرهای آسیب میوکارد مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند (۶، ۱). در پژوهش انجام شده توسط وان بون و همکاران در سال ۲۰۰۷ در هلند، استرس اکسیداتیو به عنوان پیامد آسیب ناشی از برقراری مجدد جریان خون میوکارد و یک عامل شناخته شده آسیب عضله قلبی مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه، محققان شاخص‌های استرس اکسیداتیو و نشان‌گرهای بیوشیمیایی قلبی را به منظور ارزیابی تفاوت سطوح استرس اکسیداتیو در ۳ روش مختلف جراحی قلب باز (MCABG، CCABG و OPCABG) اندازه‌گیری نمودند. در این مطالعه، یک گروه از نشان‌گرهای بیوشیمیایی مورد بررسی، آنزیم‌های قلبی CPK، CKMB، HFABP و تروپونین T بودند که به عنوان نشان‌گرهای آسیب میوکارد اندازه‌گیری شدند. نتیجه‌گیری نهایی بدین شرح است که کمترین میزان اندازه‌گیری شده CPK پس از جراحی به گروه MCABG مربوط بوده است. هم‌چنین میزان آنزیم‌های CKMB، HFABP و تروپونین T نیز در گروه MCABG کمتر از ۲ گروه دیگر بوده، اما تفاوت بین آن‌ها معنی‌دار نبوده است. بنابراین، به طور کلی می‌توان گفت آسیب سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو منجر به آزاد شدن آنزیم‌های قلبی از غشای سلول‌ها و ورود آن‌ها به جریان خون محیطی می‌شود (۶). در سال ۲۰۱۰ در کشور هندوستان نیز اثرات ان استیل سیستین و منیزیم در بهبود اختلالات بیوشیمیایی همراه با ایسکمی میوکارد در CABG توسط کوریان و پادیکالا مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه نیز سطوح آنزیم‌های CKMB، LDH و تروپونین I

در ۲ گروه مورد و شاهد پس از جراحی قلب اندازه‌گیری شد و مشاهده شد که سطح آنزیم‌های مذکور در بیماران دریافت کننده ان استیل سیستین و منیزیم (گروه مورد) به طور معنی‌داری کاهش داشته است (۱). اما همان طور که ملاحظه می‌شود در این پژوهش سطح تروپونین روز اول در گروه C (دریافت کننده ترکیب ان استیل سیستین و ویتامین سی) به طور معنی‌داری کمتر از بقیه گروه‌ها بوده است، اما در روزهای دوم و سوم بیشتر از بقیه گروه‌ها شده است. در توضیح این یافته می‌توان بیان داشت که میزان فعالیت آنزیم‌های قلبی می‌تواند در یک مرحله تأخیری پس از جراحی افزایش یابد، چرا که شرایط متابولیسم بی‌هوازی در میوکارد رخ می‌دهد و این مساله می‌تواند به بروز اختلالات متابولیک و ایجاد آسیب ناشی از برقراری مجدد جریان خون در میوکارد منجر شود (۲۴)، اما برای تشریح دقیق تأثیر ترکیب ویتامین سی و ان استیل سیستین بر ایجاد شرایط متابولیسم بی‌هوازی در میوکارد، انجام مطالعات گسترده تر و انحصاری در این زمینه ضروری است.

مقایسه سطح سرمی کراتینین در روزهای اول، دوم و سوم پس از جراحی در گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. در توضیح این مسئله می‌توان اشاره کرد که توانایی مداخلات مختلف برای پیش‌گیری از نارسایی حاد کلیوی پس از CABG در کارآزمایی‌های بالینی متعدد مورد بررسی قرار گرفته و یکی از نتایج حاصل این است که ان استیل سیستین تأثیری بر پیش‌گیری از نارسایی حاد کلیوی در بیماران قلبی یا بهبود عملکرد و کاهش نارسایی کلیوی در بیماران جراحی قلب ندارد (۲۴، ۲۳، ۶).

میانگین مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بین ۴ گروه اختلاف معنی‌داری داشت و این اختلاف بین گروه‌های C و D مشاهده شده است. چنین به نظر می‌رسد که استفاده از ترکیب داروهای ان استیل سیستین و ویتامین سی در بیماران نسبت به مواردی که هیچ کدام از این دو دارو را دریافت نمی‌کنند می‌تواند تعداد روزهای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه را کاهش دهد. تأثیر داروهای

آنتی‌اکسیدان بر طول مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در سایر پژوهش‌های مشابه در این زمینه نیز مورد بررسی قرار گرفته است؛ از جمله پژوهش اورهان و همکاران که در سال ۲۰۰۵، اثرات ان استیل سیستین را بر آسیب ناشی از ایسکمی میوکارد در جراحی بای پاس عروق کرونر ارزیابی نمودند و به این نتیجه رسیدند که مدت زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بین گروه‌های مورد و شاهد اختلاف معنی‌دار نداشت (۳). در سال ۲۰۱۴ نیز لیو و همکاران در یک مطالعه متاآنالیز اثربخشی ان استیل سیستین را بر پیامدهای بالینی جراحی قلب بررسی کردند و در بخشی از نتایج مطالعه خود چنین ذکر نمودند که این دارو مدت زمان بستری بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه را کاهش نداده است (۱۹). از سوی دیگر، تأثیر ترکیب آلپورینول و ویتامین‌ای بر عملکرد کلیوی بیماران پس از جراحی بای پاس کرونر توسط نوری مجالانی و همکاران در سال ۲۰۰۹ در ایران مورد بررسی قرار گرفت و یکی از یافته‌های مطالعه مذکور، کاهش مدت بستری بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه بود (۲۵). با توجه به نتایج حاصل از مطالعات مذکور می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که احتمالاً استفاده از ان استیل سیستین و ویتامین سی یا آلپورینول و ویتامین ای و سایر ترکیبات مشابه می‌تواند زمان بستری بیماران را در بخش مراقبت‌های ویژه کاهش دهد. اگرچه شناخت دقیق مکانیسم عمل اصلی این ترکیبات دارویی نیازمند بررسی‌های علمی بیشتر و دقیق‌تر می‌باشد، این تأثیر می‌تواند ناشی از خاصیت آنتی‌اکسیدانی و مهارگرانتین اکسیداز باشد که به کاهش میزان رادیکال‌های آزاد پس از جراحی منجر می‌گردد (۲۰، ۲۳).

هم‌چنین میانگین تعداد روزهای بستری در بیمارستان نیز اختلاف معنی‌دار بین ۴ گروه مورد مطالعه را نشان داده است و همان‌طور که در بخش نتایج ذکر شد، این تفاوت بین گروه‌های A و B و C با گروه D و هم‌چنین بین گروه‌های A و C مشاهده شده است. در مقایسه این یافته با سایر مطالعات مشابه، بایستی اشاره کرد که نتیجه‌ی پژوهش‌های انجام شده توسط اورهان و لیو در سال‌های



۲۰۰۵ و ۲۰۱۴ حاکی است که ان استیل سیستین بر مدت زمان بستری بیماران در بیمارستان تأثیر معنی‌دار نداشته است (۳، ۱۹). اما در سال ۲۰۱۰، کاستیلو و همکاران نیز به بررسی اثرات درمان آنتی‌اکسیدانی شامل ترکیب امگا ۳ و ویتامین‌های سی و ای بر پیامدهای جراحی قلب پرداختند و یکی از یافته‌های مطالعه مذکور، کاهش معنی‌دار مدت زمان بستری در بیمارستان در گروه دریافت‌کننده داروی آنتی‌اکسیدان ذکر شده است (۹). با در نظر گرفتن نتایج حاصل از مطالعه حاضر و نیز با توجه به یافته‌های مطالعات مذکور می‌توان بیان داشت که ویتامین سی و ان استیل سیستین به عنوان داروهای آنتی‌اکسیدان می‌توانند مدت بستری بیماران جراحی قلب باز در بیمارستان را کاهش دهند و به نظر می‌رسد که این تأثیر در زمان استفاده از ترکیب آن‌ها بارزتر می‌گردد. مکانیسم احتمالی این تأثیر نیز می‌تواند کاهش میزان رادیکال‌های آزاد پس از جراحی به عنوان پیامدی از خاصیت آنتی‌اکسیدانی داروهای مذکور باشد.

توزیع فراوانی بروز آریتمی پس از جراحی نیز به عنوان یکی از پیامدهای جراحی قلب در ۴ گروه مورد مطالعه یکسان نبوده و همان‌طور که در بخش نتایج ذکر شده، در گروه A کمترین و در گروه C بیشترین مقدار را داشته است. در مطالعه‌ای که کاستیلو و همکاران در سال ۲۰۱۰ انجام دادند و اثرات درمان آنتی‌اکسیدانی شامل ترکیب امگا ۳، ویتامین سی و ویتامین ای بر جراحی قلب را بررسی کردند، مشخص شد که آریتمی دهلیزی شایع‌ترین اختلال ریتم پس از جراحی قلب در ۲ گروه مورد و شاهد بوده و چنین نتیجه‌گیری کرده‌اند که بروز آریتمی پس از جراحی پیامدی است که تحت تأثیر ترکیبی از عوامل مختلف قرار دارد و از جمله آن‌ها می‌توان روند جراحی، پاسخ التهابی، بیماری‌های زمینه‌ای و وقوع اختلال عملکرد قلب را نام برد (۹). رودریگو و همکاران در سال ۲۰۱۰ در یک مقاله مروری، اثرات ویتامین‌های سی و ای را در پیش‌گیری از فیبریلاسیون دهلیزی پس از جراحی قلب تشریح کردند. در این مقاله اثرات استاتین‌ها و برخی داروهای آنتی‌اکسیدان از جمله ان استیل سیستین در

پیش‌گیری از بروز این عارضه در مطالعات قبلی که روی نمونه‌های انسانی صورت گرفته، گزارش شده است (۱۶، ۱۹، ۲۶، ۲۷). آن‌ها با توجه به اثرات آنتی‌اکسیدانی ویتامین‌های سی و ای، تأثیر این دو ویتامین در پیش‌گیری از بروز فیبریلاسیون دهلیزی را به عنوان یکی از اهداف فرعی مطالعات موجود مرور کردند و در نهایت چنین نتیجه‌گیری نمودند که استفاده از ویتامین‌های سی و ای، علاوه بر این که می‌تواند از بروز فیبریلاسیون دهلیزی پس از جراحی قلب پیش‌گیری نماید، موفقیت در درمان این عارضه را نیز تقویت می‌کند (۲۸). کورانزوپلوس و همکاران نیز در سال ۲۰۰۴، تأثیر ویتامین سی خوراکی را در کاهش میزان عود فیبریلاسیون دهلیزی پایدار پس از بازگرداندن فعالیت الکتریکی قلب بررسی کردند و چنین نتیجه‌گیری نمودند که ویتامین سی میزان عود فیبریلاسیون دهلیزی پایدار و زودرس را کاهش می‌دهد. آن‌ها هم‌چنین استفاده از داروهای آنتی‌اکسیدان و ضد التهاب را برای کاهش بروز این عارضه مورد تأکید قرار دادند (۲۹). با توجه به نتایج حاصل از مطالعات مذکور و نیز یافته‌های پژوهش حاضر، به نظر می‌رسد ویتامین سی و ان استیل سیستین به عنوان داروهای آنتی‌اکسیدان در موارد مصرف انحصاری می‌توانند بروز فیبریلاسیون دهلیزی پس از جراحی را کاهش دهند، اما این تأثیر در مصرف ترکیبی داروهای مذکور مشاهده نمی‌شود و احتمال دارد که علت این پدیده واکنش‌های بیوشیمیایی حاصل از ترکیب این داروها در بدن باشد که البته انجام مطالعات وسیع‌تر و دقیق‌تر در این مورد ضروری است.

### نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد ترکیب دو داروی ویتامین سی و ان استیل سیستین نسبت به دریافت یکی از این داروها به تنهایی، تأثیر قوی‌تری بر بروز تفاوت معنی‌دار بین میانگین زمان پمپ، تعداد روزهای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و تعداد روزهای بستری در بیمارستان در بیماران مورد مطالعه داشته است. اما برای تشریح تأثیر ترکیب داروها بر

apoptosis prevention by radical scavenging in patients undergoing cardiac surgery. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2004; 128(1):103-8.

8. Gonence A, Hacisevki A, Bakkaloglu B, Soyagir A, Toruan M, Karagoz H, Simsek B. Oxidative stress is decreased in off-pump versus coronary artery surgery. Journal of Biochemistry and Molecular Biology. 2006; 39(4): 377-82.

9. Castillo R, Rodrigo R, Perez F, Cereceda M, Asenjo R, Zamorano J, et al. Antioxidant therapy reduces oxidative and inflammatory tissue damage in patients subjected to cardiac surgery with extracorporeal circulation. Basic & clinical pharmacology & toxicology. 2011; 108(4): 256-62.

10. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Galaris D, Goudevenos JA. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation. International journal of cardiology. 2007;115(2):135-43.

11. Van Wagoner DR. Oxidative stress and inflammation in atrial fibrillation: role in pathogenesis and potential as a therapeutic target. Journal of cardiovascular pharmacology. 2008; 52(4):306-13.

12. Matata BM, Sosnowski AW, Galiñanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. The Annals of Thoracic Surgery. 2000;69(3):785-91.

13. Gerritsen W, Van Boven W, Driessen A, Haas F, Aarts L. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: oxidative stress and renal function. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2001;20(5):923-9.

14. Cavalca V, Sisillo E, Veglia F, Tremoli E, Cighetti G, Salvi L, et al. Isoprostanes and oxidative stress in off-pump and on-pump coronary bypass surgery. The Annals of Thoracic Surgery. 2006;81(2):562-7.

15. D'souza B, Vishwanath P, D'souza V. Oxidative injury and antioxidants in coronary artery bypass graft surgery: off-pump CABG significantly reduces oxidative stress. Clinica Chimica Acta. 2007; 375(1):147-52.

16. Sochman J. N-acetylcysteine in acute cardiology: 10 years later: What do we know and what would we like to know?! Journal of

فعالیت آنزیم‌های قلبی، نیاز به اینوتروپ، بروز آریتمی و عملکرد کلیوی پس از جراحی قلب، انجام مطالعات دقیق‌تر و گسترده‌تر ضروری است.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان از همکاری صمیمانه دانشگاه علوم پزشکی اراک، پرسنل اتاق عمل، بخش مراقبت‌های ویژه جراحی قلب، واحد مدارک پزشکی بیمارستان امیرالمومنین و نیز بیماران شرکت کننده در پژوهش سپاس‌گزاری می‌نمایند.

### منابع

1. Kurian G, Paddikkala J. N-acetylcysteine and magnesium improve biochemical abnormalities associated with myocardial ischaemic reperfusion in South Indian patients undergoing coronary artery bypass grafting: a comparative analysis. Singapore medical journal. 2010; 51(5): 381-8.
2. Venardos KM, Kaye DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury, antioxidant enzyme systems, and selenium: a review. Current medicinal chemistry. 2007; 14(14): 1539-49.
3. Orhan G, Yapici N, Yuksel M, Sargin M, Şenay Ş, Yalçın AS, et al. Effects of N-acetylcysteine on myocardial ischemia-reperfusion injury in bypass surgery. Heart and vessels. 2006; 21(1):42-7.
4. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. Cardiovascular Research. 2000;47(3):446-56.
5. Zweier JL, Talukder MH. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. Cardiovascular Research. 2006;70(2):181-90.
6. Van Boven W-JP, Gerritsen WB, Driessen AH, Morshuis WJ, Waanders FG, Haas FJ, et al. Myocardial oxidative stress, and cell injury comparing three different techniques for coronary artery bypass grafting. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2008; 34(5): 969-75.
7. Fischer UM, Tossios P, Huebner A, Geissler HJ, Bloch W, Mehlhorn U. Myocardial

- the American College of Cardiology. 2002; 39(9): 1422-8.
17. Tang LD, Sun JZ, Wu K, Sun CP, Tang ZM. Beneficial effects of N-acetylcysteine and cysteine in stunned myocardium in perfused rat heart. *British journal of pharmacology*. 1991; 102(3):601-6.
18. Tossios P, Bloch W, Huebner A, Raji MR, Dodos F, Klass O, et al. N-acetylcysteine prevents reactive oxygen species-mediated myocardial stress in patients undergoing cardiac surgery: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2003;126(5):1513-20.
19. Byrka-Owczarek K, Stęplewska-Mazur K, Krasoń M, Bohosiewicz J, Koszutski T, Wojtynek G. The evaluation of the protective action of antioxidants on small intestine of rabbits experimentally injured by ischemia and reperfusion. *Journal of pediatric surgery*. 2004;39(8):1226-9.
20. Portella A, Montero E, de Figueiredo LP, Bueno A, Thurow A, Rodrigues F, editors. Effects of N-acetylcysteine in hepatic ischemia-reperfusion injury during hemorrhagic shock. *Transplantation proceedings*; 2004; 36: 846-8.
21. Khan M, Sekhon B, Jatana M, Giri S, Gilg AG, Sekhon C, et al. Administration of N-acetylcysteine after focal cerebral ischemia protects brain and reduces inflammation in a rat model of experimental stroke. *Journal of neuroscience research*. 2004;76(4):519-27.
22. Fuller TF, Serkova N, Niemann CU, Freise CE. Influence of donor pretreatment with N-acetylcysteine on ischemia/reperfusion injury in rat kidney grafts. *The Journal of urology*. 2004;171(3):1296-300.
23. Liu X-H, Xu C-Y, Fan G-H. Efficacy of N-acetylcysteine in preventing atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *BMC cardiovascular disorders*. 2014;14(1):52-3.
24. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Kountouris E, Dimitroula V, Karanikis P, Pappa E, et al. Oral vitamin C administration reduces early recurrence rates after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation and attenuates associated inflammation. *International journal of cardiology*. 2005;102(2):321-6.
25. Korantzopoulos P, Galaris D. The protective role of vitamin C on endothelial dysfunction. *Journal of Clinical and Basic Cardiology*. 2003;6(1):3-6.
26. Johnston CS, Cox SK. Plasma-saturating intakes of vitamin C confer maximal antioxidant protection to plasma. *Journal of the American College of Nutrition*. 2001;20(6):623-7.
27. Fukushima R, Yamazaki E. Vitamin C requirement in surgical patients. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2010;13(6):669-76.
28. Aghdaii N, Farasatkish R, Heidarpour E, Mollasadeghi G. Comparison of Inotropic Requirement of Patients Under CABG with Two Different Anesthetic Drugs. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2004;11(39):115-21.
29. Morariu AM, Loeff BG, Aarts LP, Rietman GW, Rakhorst G, van Oeveren W, et al. Dexamethasone: benefit and prejudice for patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting: a study on myocardial, pulmonary, renal, intestinal, and hepatic injury. *CHEST Journal*. 2005;128(4):2677-87.