

Akut Miyokard İnfarktüsü Geçiren Hastalarda N-Asetil Sisteinin Oksidatif Stres ve Sol Ventrikül Fonksiyonu Üzerine Etkisi

Dr. Tunay ŞENTÜRK*, Doç.Dr. Dilek YEŞİLBURSA*, Prof.Dr. Osman Akın SERDAR*,
Doç.Dr. Zehra SERDAR**, Dr. Saim SAĞ*, Dr. Melike AYDIN*, Prof.Dr. Jale CORDAN*

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Amaç: Yeni bulgular, iskemi sonrası gelişen miyokardiyal disfonksiyonun ("stunning") serbest oksijen radikalleri aracılığı ile olabileceğini göstermiştir. Çeşitli çalışmalarda, antioksidanların iskemi-reperfüzyon hasarında yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın amacı, miyokard infarktüsünde ek tedavi olarak, N-asetil sisteinin (NAS) oksidatif stres, infarkt büyüklüğü ve sol ventrikül fonksiyonu üzerine olan etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalar, streptokinaz ile birlikte 24 saat süreyle intravenöz infüzyon şeklinde 15 gram N-asetil sistein alanlar (n=15) ve almayanlar (n=15) şeklinde iki gruba ayrıldı. Kreatin kinaz (CK) ve kreatin kinaz MB izoenzimi (CK-MB) için seri olarak alınan periferik venöz kan örnekleri kullanıldı. Kabulde, 4 saatte ve 24. saatte plazma malondialdehid (MDA) düzeyleri ölçüldü. Akut miyokard infarktüsünün ilk 3 günü içinde ve 3 ay sonra ekokardiyografi yapıldı. Sol ventrikül çapları, duvar hareketleri, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi.

Bulgular: Kabulde plazma MDA düzeyleri her iki grupta farklı değildi ($p>0.05$). N-asetil sistein ile tedavi edilen hastalarda, plazma MDA düzeyleri azalırken, NAS ile tedavi edilmeyen hastalarda, plazma MDA düzeyleri 4. saat ve 24. saatte artış gösterdi (sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.001$). N-asetil sistein alan hastalarda 3. günde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (EF) daha yüksekti ($p<0.05$), ayrıca sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları daha azdı ($p<0.001$ ve $p<0.001$). N-asetil sistein alan hastalarda 3. günde sol ventrikül duvar hareket skor indeksi anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). Sol ventrikül diyastolik parametreleri, NAS alan ve almayan hastalar arasında farklılık göstermedi ($p>0.05$). Her iki grupta CK ve CK-MB değerlerine göre infarkt alanında azalmayı gösteren bir bulgu saptanmadı.

Sonuç: Streptokinaz ile birlikte NAS kullanımının akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda anlamlı olarak oksidatif stresi azalttığı ve sol ventrikül fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstermektedir. Ümit verici bu sonuçlar, daha geniş çaplı çalışmalar yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: N-asetil sistein, Miyokard infarktüsü, Malondialdehid

SUMMARY

Effect of N-acetylcysteine on Oxidative Stress and Ventricular Function in Patients with Myocardial Infarction

Aim: Recent evidence suggests that postischemic myocardial dysfunction ("stunning") may be mediated by oxygen free radicals. Various studies have reported the beneficial effects of antioxidants in the ischemic-reperfusion injury. The aim of this study was to assess the effect of N-acetyl cysteine (NAC) treatment on oxidative stress, infarct size and left ventricular (LV) function, as adjunct therapy in myocardial infarction (MI).

Material and Methods: Patients with acute MI received either 15 g NAC infused intravenously over 24 hours (n=15) or no NAC (n=15), combined with streptokinase. Peripheral venous blood was serially sampled to measure creatin kinase (CK) and CK-MB. Plasma malondialdehyde (MDA) level was measured at admission and after 4 and

24 hours. Echocardiography was performed within 3 days of MI and after 3 months. Left ventricular diameters, wall motions, systolic and diastolic functions were evaluated.

Results: At admission plasma MDA levels were not different between the groups ($p>0.05$). In the NAC treated patients plasma MDA levels decreased whereas in the NAC non-treated patients MDA levels increased at 4 and 24 hours ($p<0.01$ and $p<0.001$ respectively). LV ejection fraction was higher ($p<0.05$), LV end systolic and end diastolic diameters were lower ($p<0.001$ and $p<0.001$) in patients receiving NAC on day 3. LV wall motion score index was significantly lower in patients treated with NAC on day 3 ($p<0.05$). LV diastolic parameters were not different in patients treated with NAC or not ($p>0.05$). We did not find difference in reduction of infarct size between the groups according to CK-MB levels.

Conclusion: In conclusion it has been demonstrated that administration of NAC in combination with streptokinase diminished oxidative stress and improved left ventricular function in patients with acute MI. These encouraging results would justify the performance of a larger controlled study.

Key Words: N-acetylcysteine, Myocardial infarction, Malondialdehyde

GİRİŞ

Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon, koroner “by-pass” cerrahisi, anjiyoplasti ve tromboliz ile ilişkili önemli klinik bir durum olarak ortaya çıkmaktadır.^{1,2} İskemik periyod sonrası reperfüzyon sırasında ani olarak oksijenin varlığı miyokardiyal hücreler için toksik olabilir. Oksijen molekülü, yüksek derecede reaktif serbest radikaller oluşturarak hücrelerle etkileşebilme yeteneğine sahiptir.³ Yeni bulgular, iskemi sonrası gelişen miyokardiyal disfonksiyonun (“stunning”) serbest oksijen radikalleri aracılığı ile olabileceğini göstermiştir.⁴⁻⁶ Geçici miyokard iskemisini takiben ortaya çıkan reperfüzyon sırasında, hidrojen peroksidin lipid peroksidasyonuna yol açmasına bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stres, membran hasarı, intraselüler kalsiyum artış ve “stunned” miyokardiyum, miyokardiyal kontraktıl disfonksiyona neden olan mekanizmalardan biri olarak görünmektedir.^{7,8}

İskemi-reperfüzyona bağlı miyokard hasarının, kalpte antioksidanların varlığı ile oksidanların oluşumu arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.^{9,10} Çeşitli çalışmalarda, antioksidanların iskemi-reperfüzyon hasarındaki yararlı etkileri bildirilmiştir.¹¹⁻¹³ N-asetil sistein (NAS), sülfidril grubu kaynağıdır, çeşitli oksijen kaynaklı radikallere ve oksidanlara karşı “scavenger” olduğu ve hayvan modellerinde reperfüzyonun yayılımını düzelttiği gösterilmiştir.^{14,15} Çalışmanın amacı, miyokard infarktüsünde ek tedavi olarak NAS’ın oksidatif stres, infarkt büyüklüğü ve sol ventrikül fonksiyonu üzerindeki etkisinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya akut miyokard infarktüsü ile yoğun bakıma yatırılan 30 hasta alındı. Tüm hastalar semptomların başlangıcından itibaren 6 saat içerisinde başvurdu. Akut miyokard infarktüsü aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığına göre konuldu: en az 30 dakika süren göğüs ağrısı, ardışık en az iki derivasyonda ≥ 1 mm’yi aşan ST segment elevasyonu ve total serum kreatin kinaz enziminin normalin üst sınırının en az iki katını aşması. Geçirilmiş Q dalgalı miyokard infarktüsü (MI), ileri kalp yetersizliği, hemodinamik olarak anlamlı kalp kapak hastalığı, protokolda yer alan ilaçların herhangi birisine karşı duyarlılık ve streptokinaz kullanımının kontrendike olduğu hastalar çalışmaya alınmadılar. Çalışma üniversite yerel etik kurulu tarafından onaylandı ve tüm hastalardan çalışma öncesi bilgilendirilmiş olur alındı.

Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalar, streptokinaz ile birlikte 24 saat süreyle intravenöz infüzyon şeklinde 15 gram N-asetil sistein alanlar ($n=15$) ve almayanlar ($n=15$) şeklinde iki gruba ayrıldı. Her iki grupta reperfüzyon sağlanan hastalarda NAS’ın oksidatif stres ve sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkileri değerlendirildi. Biyokimyasal parametelerin ölçümü için seri olarak alınan periferik venöz kan örnekleri kullanıldı. Kreatin kinaz (CK) ve onun alt grubu CK-MB aktivitesine kabulde ve ilk gün boyunca her üç saatte bir bakıldı. Oksidatif stres üzerinde NAS etkisinin değerlendirilmesi için kabulde, 4 saatte ve 24. saatte plazma malondialdehid (MDA) düzeyleri ölçüldü. Plazma MDA düzeylerinin ölçülmesi için,

yüksek performanslı likit kromatografisi (HPLC) kullanıldı (nmol/ml plazma).¹⁶

Miyokard infarktüsünün ilk 3 günü içerisinde ve 3 ay sonra ekokardiyografi yapıldı. İstirahat ekokardiyografileri 2.5 MHz transduser ile yapıldı (Hewlett Packard Sonos 2000). Sol ventrikül uzun ve kısa eksen ile apikal iki ve dört boşluk görüntüleri alındı. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) “Modifiye Simpson” metodu kullanılarak ölçüldü. Sol ventrikül duvar hareketlerinin değerlendirilmesi için sol ventrikül 16 segmente ayrıldı, her segment, normal:1, hipokinezi:2, akinezi:3 ve diskinezi:4 puan olacak şekilde puanlandı.¹⁷ Duvar hareket skor indeksi, her segmente ait skorlarının toplamının, analizi yapılan segment sayısına bölümü ile elde edildi. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için mitral ve pulmoner akım hızlarının analizi yapıldı. Ölçümler, apikal dört boşluk konumundayken transduser ultrason akımı kan akımının yönüne olabildiğince paralel konuma alınarak yapıldı. Mitral akım hızlarını ölçmek için, Doppler “sample volume” diyastolde mitral yaprakçıkların uç kısımlarının arasına yerleştirildi. Sol ventrikül izovolumetrik gevşeme zamanını (İVGZ) ölçmek için “sample volume” mitral yaprakçıkların uç kısmın yerleştirildi ve daha sonra transduser aort kapakların kapanışı görülene kadar sol ventrikül çıkış yoluna yönlendirildi. Pulmoner venöz akım örneklerini almak için, “sample volume” sağ üst pulmoner venin 1-2 santimetre içerisine yerleştirildi. Pulmoner venöz akım sistolik (mm)/(sn), diyastolik (mm/sn) akım ve ters a dalgası akım hızları (mm/sn) ölçüldü.

Hastalara hastanede yatışları sırasında Judkins tekniği ile selektif koroner anjiyografi yapılarak reperfüzyon değerlendirildi.

İstatistiksel analiz: Tüm istatistiksel analizler SPSS 10.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher’in kesin ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma şeklinde sunuldu. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar içi karşılaştırmalarda ise eşleştirilmiş t testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Anlamlılık düzey $p<0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışma popülasyonu ortalama yaşları 53 ± 10 yıl olan 3 bayan ve 27 erkek hastadan oluştu. On beş hasta streptokinaz ve nitrogliserin ile tedavi edilirken, diğer 15 hasta streptokinaz ve nitrogliserine ek olarak intravenöz infüzyon şeklinde NAS ile tedavi edildi. Her iki grupta yer alan hastalar yaş, cinsiyet, infarkt lokalizasyonu, semptomların başlangıcından hastaneye ulaşma süresi gibi faktörler bakımından benzer özellikler göstermekteydi. Yapılan koroner anjiyografi ile NAS ile tedavi edilen grupta yer alan 11 hastada ve NAS ile tedavi edilmeyen grupta yer alan 11 hastada başarılı reperfüzyon sağlandığı saptandı. Her grupta toplam 8 hastada reperfüzyon sağlanamadı. Hastanede eksitus olan hasta yoktu. N-asetil sistein ile tedavi edilen hiçbir hastada yan etki izlenmedi.

Hastaların karakteristikleri Tablo 1’de gösterildi. Ortalama pik CK ve CK-MB düzeyleri iki grup arasında farklı değildi (Tablo 1).

Ekokardiyografik değerlendirme miyokard infarktüsünden sonra 3. günde ve 3. ayda yapıldı. Ekokardiyografik bulgular Tablo 2’de özetlendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NAS ile tedavi edilen hastalarda 3. günde sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları daha azdı ($p<0.001$ ve $p<0.001$). N-asetil sistein alan hastalarda 3. günde ölçülen sol ventrikül EF daha yüksekti ($p<0.05$). 3. gün ve 3. ayda sol ventrikül EF, sistol sonu ve diyastol sonu çapları karşılaştırıldığında, NAS alan ve almayan hastalarda sol ventrikül EF’nda (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.01$), NAS alan hastalarda diyastol sonu çaplarında artış olurken ($p<0.001$), sistol sonu çap her iki grupta farklılık göstermedi ($p>0.05$). 3. ayda her iki grup arasında karşılaştırma yapıldığında, NAS ile tedavi edilen hastalarda sol ventrikül EF daha yüksek ($p<0.05$) ve sistolik çapı daha düşük ($p<0.05$) olarak ölçüldü. N-asetil sistein ile tedavi edilen ve edilmeyen hastalarda 3. günde duvar hareket skoru açısından karşılaştırma yapıldığında NAS ile tedavi edilen hastalarda 3. günde sol ventrikül duvar hareket skor indeksi anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). 3 ay sonunda her iki grupta duvar hareket skoru indeksinde anlamlı düzelme oldu ($p<0.01$); ancak NAS ile tedavi edilen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). N-asetil sistein ile tedavi edilen ve edilmeyen hastalarda sol ventrikül diyastolik parametreleri farklı değildi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların özellikleri

	NAS ile tedavi edilen hastalar (n=11)	NAS ile tedavi edilmeyen hastalar (n=11)	p değeri
Yaş (yıl)	55±11	52±10	AD
Cinsiyet (E/K)	1/10	2/9	AD
VKI (kg/m ²)	27.1±3.2	29±3.3	AD
Anterior MI(%)	6 (%54.5)	7 (%63.6)	AD
Trombolize kadar geçen zaman (saat)	3.7±1.8	2.8±1.6	AD
Pik CK (U/L)	2481±988	3009±1084	AD
Pik CK-MB (U/L)	231±126	197±85	AD

NAS: N-asetil sistein, VKI: Vücut kitle indeksi, MI: Miyokard infarktüsü, CK: Kreatin kinaz, AD: Anlamli değil

Tablo 2. NAS ile tedavi edilen ve edilmeyen hastaların ekokardiyografik özellikleri

	NAS ile tedavi edilen hastalar (n=11)			NAS ile tedavi edilmeyen hastalar (n=11)		
	3. gün	3. ay	p değeri	3. gün	3. ay	p değeri
SLVDSÇ (mm)	47.3±3.5	51.3±1.9	<0.001	53.3±3.1 ^a	53.9±3.7	AD
SLVSSÇ (mm)	32.2±3.3	33.1±4.7	AD	38.3±2.5 ^a	37.1±4.8 ^c	AD
SLVEF (%)	48±13	57±11	<0.001	41.5±6.6 ^b	50±4.6 ^c	<0.01
DZ (ms)	203±44	176±40	AD	197±36	194±41	AD
IVGZ (ms)	113±22	105±25	AD	106±23	120±45	AD
E/A	0.86±0.3	1±0.3	AD	0.98±0.5	1±0.4	AD
S (m/sn)	0.51±0.1	0.50±0.1	AD	0.53±0.1	0.53±0.1	AD
D (m/sn)	0.44±0.1	0.44±0.1	AD	0.41±0.1	0.46±0.1	AD
DHSİ	1.22±0.13	1.12±0.13	<0.01	1.33±0.15 ^b	1.25±0.14 ^c	<0.01

SLVDSÇ: sol ventrikül diyastol sonu çapı, SLVSSÇ: sol ventrikül sistol sonu çapı, SLVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, DZ: Deselerasyon zamanı, IVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı, S: Sistolik akım, D: Diyastolik akım, DHSİ: Duvar hareket skor indeksi
AD: Anlamli değil

^a: p<0.001, 3.günde gruplar arası karşılaştırmalar için, ^b: p<0.05, 3.günde gruplar arası karşılaştırmalar için, ^c: p<0.05, 3.ayda arasında gruplar arası karşılaştırmalar için

Lipit peroksidasyonu periferik plazmada MDA ölçümü ile değerlendirildi. Kabulde plazma MDA düzeyleri her iki grup arasında farklı değildi (0.99±0.27nmol/ml ve 0.87±0.37 nmol/ml) (p>0.05) (Tablo 3). N-asetil sistein ile tedavi edilen hastalarda plazma MDA düzeyleri 4 ve 24. saatte anlamlı olarak azaldı (4. saatte 0.86±0.31 nmol/ml p<0.05 ve 24.saatte 0.66±0.27nmol/ml p<0.01). Diğer yandan NAS ile tedavi edilmeyen hastalarda plazma MDA düzeyleri anlamlı olarak artış gösterdi (4.saatte, 1.04±0.36 nmol/ml, p<0.01 ve 24. saatte 1.1±0.35 nmol/ml, p<0.001) (Şekil 1).

Tablo 3. Malondialdehid düzeylerinin karşılaştırılması

	NAS ile tedavi edilen hastalar (n=11)	NAS ile tedavi edilmeyen hastalar (n=11)
Kabul (nmol/ml)	0.99±0.27	0.87±0.37 ^a
4.saat (nmol/ml)	0.86±0.31 ^b	1.04±0.36 ^d
24.saat (nmol/ml)	0.66±0.27 ^c	1.1±0.35 ^e

NAS: N-asetil sistein

^a: p>0.05, kabulde gruplar arası karşılaştırmalar için

^b: p<0.05, Kabul ve 4. saat arasında grup içi karşılaştırmalar için

^c: p<0.01, Kabul ve 24. saat arasında grup içi karşılaştırmalar için

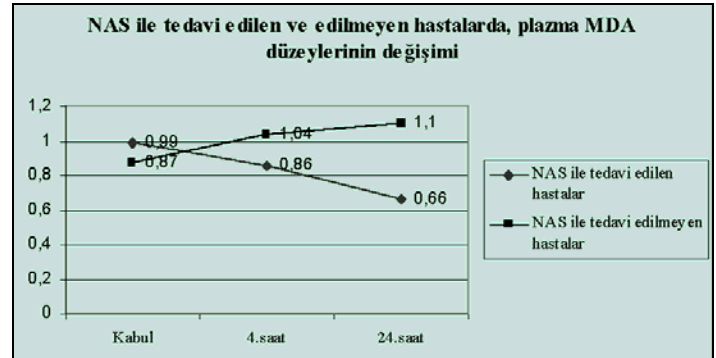
^d: p<0.01, Kabul ve 4. saat arasında grup içi karşılaştırmalar için

^e: p<0.001, Kabul ve 24. saat arasında grup içi karşılaştırmalar için

TARTIŞMA

Bu çalışma, akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda streptokinaz ile birlikte N-asetil sistein kullanımının

oksidatif streste azalmaya ve sol ventrikül fonksiyonlarında iyileşmeye yol açtığını göstermiştir.



Şekil 1. NAS ile tedavi edilen ve edilmeyen hastalarda plazma MDA düzeylerinin değişimi

Geçici miyokard iskemisini takiben ortaya çıkan reperfüzyon, serbest oksijen radikallerinin üretimine yol açarak lipidlerin peroksidasyonuna ve endojen antioksidanların tükenmesine neden olur. İskemi-reperfüzyon durumunda serbest radikallerin oluşumu, miyokardiyal hücreler için toksik olabilir. Malondialdehid, lipid peroksidasyon ürünü olup insanlarda serbest radikallerin oluşumunun göstergesidir ve lipid peroksidasyon düzeyinin belirlenmesinde en sık kullanılan biyolojik belirteçlerden birisidir.¹⁸ Çalışmamızda oksidatif stres üzerine N-asetil sisteinin etkisinin belirlenmesi için plazma MDA düzeyleri kullanıldı. Ser-

best radikallere bağlı hasar, reperfüzyondan sonraki ilk dakika içerisinde ortaya çıkar, eğer antioksidan tedavi reperfüzyon sırasında uygulanırsa "stunning"i azaltabilir.^{11,14} Çalışmamızda streptokinaz ile eş zamanlı olarak NAS infüzyonu başlandı. Çalışmamızda NAS ile tedavi edilen hastalarda reperfüzyon sırasındaki oksidatif stres derecesi azalırken, NAS ile tedavi edilmeyen hastalarda oksidatif strese artış izlendi. N-asetil sistein ile tedavi edilen hayvanlarda lipit peroksidasyonunun, tedavi edilmeyen kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.¹⁹

N-asetil sistein, sülfidril grubu kaynağıdır, serbest oksijen radikallere ve oksidanlara karşı "scavenger" olduğu ve hayvan modellerinde reperfüzyonun hasarını düzelttiği gösterilmiştir.^{14,15} Sochman ve arkadaşları, köpeklerde NAS'ın kardiyoprotektif etkisi üzerinde çalışmıştır ve NAS'ın infarkt yayılımına etkisinin olduğu ve reperfüzyona bağlı ventriküler aritmilerinin sıklığını anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir.¹⁴ Diğer bir çalışma, reperfüzyon öncesi NAS tedavisinin miyokardiyal "stunning"i azaltabileceğini ancak reperfüzyon sonrası miyosit ölümünü sınırlamayacağını göstermiştir.¹⁵

Bazı klinik çalışmalar, trombolitik tedavi sırasında int-ravenöz NAS infüzyonunun infarkt büyüklüğünün azaltılmasıyla ve sol ventrikül fonksiyonlarının korunmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.^{20,21} Çalışmamız, streptokinaz ve NAS tedavisi alıp reperfüzyon sağlanan hastalarda eko-kardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonlarının daha iyi olduğunu gösterdi. Bununla birlikte gruplar arasında infarkt büyüklüğünün azaltılması arasında farklılık saptanmadı.

N-asetil sistein, antioksidan ajan olarak kalp üzerindeki oksidatif stresi azaltır, aynı zamanda nitratların sistemik ve koroner vazodilatör etkilerini artırır.^{22,23} Antioksidan etkisi ve nitratlar ile etkileşiminden dolayı, akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda NAS kullanımı teorik olarak cazip gelmektedir. Çalışmamızda tüm hastalar nitrogliserin ile tedavi edildiler. N-asetil sistein ile nitratların vazodilatör etkisinin potansiyelize olması, istenmeyen etkilere neden olabilir. Bununla birlikte komplikasyonsuz akut miyokard infarktüsü vakalarında streptokinaz ve nitrogliserin kombinasyonu ile birlikte N-asetil sisteinin güvenli bir şekilde uygulandığı gösterilmiştir.²² Çalışmamızda nitro-

gliserin ve NAS ile tedavi edilen hastalarımızda yan etki izlenmedi.

Sonuç olarak, akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda, streptokinaz ve nitrogliserin kombinasyonu ile birlikte N-asetil sistein kullanımı oksidatif stresi azalttığı ve sol ventrikül fonksiyonlarında iyileşmeye yol açtığı görülmüştür. Ümit verici bu sonuçlar, daha geniş çaplı çalışmalar yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Goldhaber JL, Weiss JN. Oxygen free radicals and cardiac reperfusion abnormalities. *Hypertension* 1992; 20:118-27.
2. Grech ED, Dodd NJ, Jackson MJ, Morrison WL, Faragher EB, Ramsdale DR. Evidence for free radical generation after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty recanalization in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77:122-7.
3. Buechter DD. Free radicals and oxygen toxicity. *Pharm Res* 1988; 5:253-60.
4. Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO, Lai EK, McCay PB. Demonstration of free radical generation in "stunned" myocardium of intact dogs with the use of the spin trap alpha-phenyl N-tert-butyl nitron. *J Clin Invest*. 1988; 82:476-85.
5. Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation* 1990; 82:723-38.
6. Suzuki S, Kaneko M, Chapman DC, Dhalla NS. Alterations in cardiac contractile proteins due to oxygen free radicals. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1074:95-100.
7. Dhalla NS, Golfman L, Takeda S, Takeda N, Nagano M. Evidence for the role of oxidative stress in acute ischemic heart disease: a brief review. *Can J Cardiol* 1999; 15:587-93.
8. Liu P, Hock CE, Nagele R, Wong PY. Formation of nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Am J Physiol* 1997; 272:H2327-H2336.
9. Singh A, Lee KJ, Lee CY, Goldfarb RD, Tsan MF. Relation between myocardial glutathione content and extent of ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 1989; 80:1795-804.
10. Haramaki N, Stewart DB, Aggarwal S, Ikeda H, Reznick AZ, Packer L. Networking antioxidants in the isolated rat heart are selectively depleted by ischemia-reperfusion. *Free Radic Biol Med* 1998; 25:329-39.
11. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, et al. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion. Evidence that myocardial "stunning" is a manifestation of reperfusion injury. *Circ Res* 1989; 65:607-22.
12. Sethi R, Takeda N, Nagan M, Dhalla NS. Beneficial effects of vitamin E treatment in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2000; 5:51-8.

13. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, et al. Oxygen free radicals and myocardial damage: protective role of thiol-containing agents. *Am J Med* 1991; 91(suppl 3C):95-105.
14. Sochman J, Kolc J, Vrana M, Fabian J. Cardioprotective effects of N-acetylcysteine: the reduction in the extent of infarction and occurrence of reperfusion arrhythmias in the dog. *Int J Cardiol* 1990; 28:191-6.
15. Forman MB, Puett DW, Cates CU, et al. Glutathione redox pathway and reperfusion injury. Effect of N-acetylcysteine on infarct size and ventricular function. *Circulation* 1988; 78:202-13.
16. Young IS, Trimble ER. Measurement of malondialdehyde in plasma by high performance liquid chromatography with fluorimetric detection. *Ann Clin Biochem* 1991; 28:504-8.
17. American Society of Echocardiography Committee on Standards. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2:358-67.
18. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for

oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clinical Chemistry* 1997; 43:1209-14.

19. Tripathi Y, Hegde BM. Effect of N-acetylcysteine on myocardial infarct size following ischemia and reperfusion in dogs. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1998; 42:50-6.

20. Arstall MA, Yang J, Stafford I, Betts WH, Horowitz JD. N-Acetylcysteine in combination with nitroglycerin and streptokinase for the treatment of evolving acute myocardial infarction safety and biochemical effects. *Circulation* 1995; 92:2855-62.

21. Sochman J, Vrbska J, Musilova B, Rocek M. Infarct size limitation: acute N-acetylcysteine defense (ISLAND trial: preliminary analysis and report after the first 30 patients. *Clin Cardiol* 1996; 19:94-100.

22. Boesgaard S, Iversen HK, Wroblewski H, et al. Altered peripheral vasodilator profile of nitroglycerin during long-term infusion of N-acetylcysteine. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:163-9.

23. Horowitz JD, Henry CA, Syrjanen ML, et al. Combined use of nitroglycerin and N-acetylcysteine in the management of unstable angina pectoris. *Circulation* 1988; 77:787-94.

Geliş Tarihi: 16.06.2004

Kabul Tarihi: 07.08.2004

Yazışma Adresi: Dilek Yeşilbursa, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa