

# N-asetil sistein`in supraventriküler taşikardi ablasyonundan sonra indüklenen atriyal fibrilasyonun neden olduğu atriyal efektif refrakter periyod kısalması ve klinik takipte orijinal aritmi nüksü ve atriyal fibrilasyon gelişme sıklığı üzerine etkisi

Mehmet Özaydın\*, Yasin Türker\*\*

\*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Isparta

\*\*Gülkent Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Isparta

## Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın temel amacı N-asetil sistein`in (NAS) supraventriküler taşikardi ablasyonundan sonra atriyal efektif refrakter periyod (AERP) üzerine ve klinik takipte orijinal aritmi nüksü ve AF gelişme sıklığı üzerine etkisini araştırmaktır. **Metod:** Nisan 2007-Eylül 2008 tarihleri arasında SVT nedeni ile ablasyon yapılan ardışık 21 hasta çalışmaya alındı. Hastalar ablasyon işleminden sonra plasebo ve NAS gruplarına randomize edildiler. Ve iki siklüs uzunluğunda AERP ve atriyoventriküler nod efektif refrakter periyod (ANERP) ölçüldü. NAS`ın AERP üzerine olan etkisi değerlendirildi. Hastalar hastaneden çıktıktan sonra NAS`ın, orijinal SVT`nin nüksü ve AF gelişme sıklığı üzerine etkileri değerlendirmek için hastalara 24 saatlik holter takıldı. **Bulgular:** İki siklüs uzunluğunda ölçülen ANERP [600 ms`de ( $254 \pm 52$ 'ye  $360 \pm 150$ ,  $p=0.181$ ), 400 ms`de ( $293 \pm 50$ 'ye  $256 \pm 78$ ,  $p=0.494$ )] ve AERP [600 ms`de ( $236 \pm 58$ 'e  $218 \pm 63$ ,  $p=0.602$ ), 400 ms`de ( $215 \pm 17$ 'ye  $229 \pm 41$ ,  $p=0.526$ )] NAS grubunda ve kontrol grubunda benzer bulundu.

**Sonuç:** NAS`ın AERP üzerine bir etkisi tespit edilememiştir.

**Anahtar kelimeler:** N-asetil sistein, atriyal efektif refrakter periyod, atriyoventriküler nod efektif refrakter periyod

## Abstract

**The effects of N-acetylcysteine on shortening of the atrial effective refractory period and recurrence of original arrhythmia and atrial fibrillation in clinical follow-up after ablation of supraventricular arrhythmias.**

**Objective:** The aim of the present study was to evaluate the effects of antioxidant agent N-acetylcysteine (NAC) on shortening of the atrial effective refractory period and recurrence of original arrhythmia and atrial fibrillation in clinical follow-up after ablation of supraventricular arrhythmias. **Method:** Twenty one consecutive patients meeting study inclusion criteria who have undergone ablation of supraventricular arrhythmias between April 2007 and September 2008, were participated in this study. All the patients were randomized to NAC group or placebo after ablation. AERP and atrioventricular nodal effective refractory period (ANERP) was measured at two cycle length. The effect of NAC on AERP evaluated. After patients leave the hospital, the 24-hour Holter recording was performed and recordings were analyzed for recurrence of supraventricular arrhythmias and atrial fibrillation. **Results:** There was no significant difference in ANERP [600 ms ( $254 \pm 52$  vs.  $360 \pm 150$ ,  $p=0.181$ ), 400 ms ( $293 \pm 50$  vs.  $256 \pm 78$ ,  $p=0.494$ )] and AERP [600 ms ( $236 \pm 58$  vs.  $218 \pm 63$ ,  $p=0.602$ ), 400 ms ( $215 \pm 17$  vs.  $229 \pm 41$ ,  $p=0.526$ )] was documented at two cycle lengths between NAS group and placebo. **Conclusion:** There was no effect of NAC on shortening of the AERP.

**Key words:** N-acetylcysteine, atrial effective refractory period, atrioventricular nodal effective refractory period

**Yazışma Adresi:** Dr Mehmet Özaydın  
Kurtuluş Mah, 122. cad. Hatice Hancı apt. no: 126/15 32040,  
Isparta, Türkiye  
Tel: 532-413-9528  
Fax: (90) 246-232-6280  
E-mail: mehmetozaydin@hotmail.com

Müracaat tarihi: 14.07.2009  
Kabul tarihi: 10.11.2009

## Giriş

Radyofrekans ablasyon 1980`lerin ortalarından bu yana perkütan kateter aracılığı ile özellikle supraventriküler taşikardilerin tedavisinde yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranı ile kullanılmaktadır (1). Bu tedavi yöntemi sayesinde yıllarca antiaritmik ilaç kullandığı halde çarpıntılar ve bayılmaları devam eden ya da yan etki nedeniyle ilaç kullanamayan hastalar sağlığına kavuşmaktadır. Supraventriküler taşikardilerde (SVT) işlemin başarı şansı % 95`in üzerindedir. SVT ablasyonlarından sonra genellikle ihtimal düşük olmakla beraber en önemli problem orijinal aritminin nüksüdür. Nüks olan vakalarda yeni bir ablasyon işlemi güvenle yapılabilmektedir. Ancak özellikle “atriyal flutter” ablasyonundan sonra hem “atriyal flutter”`in nüks ihtimali hem de atriyal fibrilasyon (AF) gelişme ihtimali nispeten yüksektir (2).

N-asetil sistein (NAS) oldukça ucuz bir ilaçtır, klinikte ekspektoran olarak kullanılmasına rağmen antioksidan özelliği ve kalsiyum kanalları üzerine olan etkisi nedeniyle AF`nin önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olabileceği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (3), ancak bildiğimiz kadarı ile bu konuda yapılmış klinik bir çalışma yoktur.

Atriyal efektif refrakter periyod (AERP) süresinin kısalması ile AF`nin uyarılması arasında anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Carnes ve ark. atriyal taşikardinin oksidatif stresi arttırdığını, oluşan oksidatif stresin AERP süresini kısalttığını göstermişlerdir (5).

Bu çalışmanın amacı antioksidan özelliği olan NAS`in supraventriküler taşikardi ablasyonundan sonra AERP üzerine ve klinik takipte orijinal aritmi nüksü ve AF gelişme sıklığı üzerine etkisini araştırmaktır.

## Materyal ve Metod

### Hasta Seçimi

Nisan 2007-Eylül 2008 tarihleri arasında SVT nedeni ile ablasyon yapılan ardışık 21 hasta çalışmaya alındı. Hastalar ablasyon işleminden sonra plasebo ve NAS gruplarına randomize edildiler. Tüm hastaların hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, tütün içiciliği gibi demografik özellikleri ayrıntılı olarak sorgulandı.

### Transtorasik ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi incelemeleri “Vingmed System Five” ekokardiyografi cihazı ile (GE Vingmed Ultrasound ) 2.5 MHz`lik transtorasik prob kullanılarak parasternal ve apikal görüntülerden yapıldı. Tüm incelemeler hasta sol lateral dekübitis

pozisyonunda iken uygulandı. Amerikan Ekokardiyografi Derneği (6) ölçütlerine göre, M-mod ile sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları, interventriküler septum kalınlığı ve arka duvar kalınlığı ölçüldü. Ejeksiyon fraksiyonu apikal iki ve dört boşluk görüntülemeye modifiye Simpson yöntemiyle (7) belirlendi.

### Holter

Supraventriküler taşikardi nüksünü ve AF gelişimini belirlemek amacıyla, tüm hastalara işlemden bir ay sonra ve hastada bir şikayet olduğunda 24 saatlik ritim Holteri ile inceleme yapıldı. DL 700 Dijital Holter kayıt cihazı (Braemar Inc., Burnsville, MN, ABD) kullanılarak, “flashcard” üzerine dijital olarak kaydedilerek ölçüm yapıldı.

### Ablasyon

Hastalar, ablasyon öncesi, işlem hakkında bilgilendirildi. Hastaların kullandıkları antiaritmik ilaçlar bir hafta önceden kesildi. Hastalar en az sekiz saatlik açlık dönemi sonrası elektrofizyoloji laboratuvarına alındı. Ablasyon işlemi “RF Mariner, Medtronic ablasyon” kateteri kullanılarak (EP-Tracer cihazı ile) yapıldı. Radyofrekans enerji hedef bölgelere 60 C° ısı kontrolünde uygulandı.

SVT ablasyonundan sonra hastalar plasebo ve NAS grubundan birine randomize edildiler. Ve iki siklüs uzunluğunda AERP ve atriyoventriküler nod efektif refrakter periyod (ANERP) ölçüldü. Ayrıca NAS`ın AERP üzerine olan etkisi değerlendirildi. Hastalar hastaneden çıktıktan sonra NAS`ın, orijinal SVT`nin nüksü ve AF gelişme sıklığı üzerine etkileri değerlendirmek için hastalara 24 saatlik holter takıldı.

### Bulgular

Çalışmaya toplam 21 hasta alındı (12 kadın, yaş ortalaması: 41 ± 13). Hastalardan 10`u NAS grubuna (6 kadın, yaş ortalaması: 36±13) ve 11`i kontrol grubuna (6 kadın, yaş ortalaması: 45 ± 12) randomize edildiler.

Ablasyon yapılan hastaların yirmisinde işlem başarılı oldu. Bir hastada ise işlemin uzun sürmesi ve hastanın sıkılması üzerine işleme son verildi. Yaş, cinsiyet, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, heredite ve tütün alışkanlığı gibi ateroskleroz risk faktörleri yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ayrıca ejeksiyon fraksiyonu ve sol atriyum değerleri de benzer idi (Tablo 1).

Tablo-1: Hastaların klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri

Değişken	NAS grubu (n = 10)	Kontrol grubu (n = 11)	P değeri
Yaş ortalaması, yıl	36±13	45±12	0.129
Erkek, n	4(%40)	5(%46)	0.813
Obezite	3 (%30)	4 (%36)	0.772
DM	1 (%10)	2 (%18)	0.614
HT	2 (%20)	4 (%36)	0.433
Sigara	1 (%10)	2 (%18)	0.614
HL	3 (%30)	3 (%27)	0.897
EF	63±9	61±14	0.692
Sol atriyum	36±5	39±7	0.267

DM:Diabetes mellitus, HT:Hipertansiyon, HL:Hiperlipidemi, EF:Ejeksiyon fraksiyonu

İki siklus uzunluğunda ölçülen ANERP [600 ms'de (254 ± 52'ye 360 ± 150, p=0.181), 400 ms'de (293 ± 50'ye 256 ± 78, p=0.494)] ve AERP [600 ms'de (236±58'e 218±63, p=0.602), 400 ms'de (215± 17'ye 229± 41, p=0.526)] NAS grubunda ve kontrol grubunda benzer bulundu. Atriyum-his (AH) ve His-ventrikül (HV) süreleri karşılaştırıldığında da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 2. Atriyoventriküler nod ve atriyal efektif refrakter periyod değerleri.

Değişken	NAS grubu (n = 10)	Kontrol grubu (n = 11)	P değeri
AH mesafesi (ms)	68±15	88±33	0.101
HV mesafesi (ms)	38±14	45±9	0.154
Atriyal ERP (ms)			
600 ms'de	236±58	218± 63	0.602
400 ms'de	215± 17	229± 41	0.526
Atriyoventriküler nod ERP (ms)			
600 ms'de	254 ± 52	360 ± 150	0.181
400 ms'de	293 ± 50	256 ± 78	0.494

AH: Atriyum-his, HV: His-ventrikül, ERP: Efektif refrakter periyod

İşlemden 1 ay sonra hastalara 48 saatlik holter takıldı ve hastaların hiçbirinde ne orijinal SVT ne de AF tespit edilmedi.

### Tartışma

Bu çalışma, supraventriküler taşikardi ablasyonundan sonra NAS kullanımının ANERP ve AERP'yi anlamlı olarak değiştirmedeğini göstermektedir. Günümüzde AF'nin mekanizmasının, atriyumdaki refrakter doku çevresinde gezinen birbirinden bağımsız dalgacıklardan oluşan çok sayıda rastgele "reentry" yada pulmoner ven, "vena kava superior" veya "Marshall ligamanından" kaynaklanan odaksal bir aktivite artışı nedeniyle olduğu düşünülmektedir (8-13). Tetikleyici faktörler arasında akut atriyal gerilme, parasempatik ve sempatik uyarılma, atriyal prematür atımlar veya supraventriküler taşikardi ve aksesuar yollarla uyarılan taşikardi bulunmaktadır. AF, bazen

tetikleyici olay devam ettiği için devam eder, bazen olay bittikten sonra da devam eder; çünkü oluşan elektriksel ve yapısal yeniden biçimlenme, yeniden giriş dalga boyunu ve refrakter dönem ile ileti hızının çarpımını azaltarak, çoklu devre yeniden girişi güçlendirir (14). Çeşitli klinik çalışmalar atriyum elektriksel olarak uyarıldığında ortaya çıkan tekrarlayıcı atriyal uyarıların paroksizmal AF'li olgularda sık görülen bir bulgu ortaya koymuştur (15).

AF başladıktan sonra L tipi kalsiyum kanallarında azalmaya bağlı olarak yüksek atriyum hızı atriyal myosit'lerde aksiyon potansiyel süresinde ve atriyal efektif refrakter periyodlarda kısalmaya yol açmaktadır. Bu durumda AF'nin persistan hale gelmesine yol açmaktadır ve emboli, kalp yetersizliği gibi ciddi problemlere yol açabilmektedir (16). NAS, sülfidril grubu kaynağıdır, çeşitli oksijen kaynaklı radikallere ve oksidanlara karşı "scavenger" (çöpçü) olduğu, reperfüzyon iskemisini ve reperfüzyon aritmilerini geriletği gösterilmiştir (17-19). Akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalara trombolitik ajanlara ilave olarak NAS verilmesi ile oksidatif stresin azaldığı ve sol ventrikül fonksiyonlarının daha iyi korunduğu gösterilmiştir (20). Başka bir çalışmada ise kardiyak cerrahiye giden hastalara NAS verilmesinin ek bir fayda sağlamadığı (aritmi dahil) bildirilmiştir (21). Carnes ve ark. bir hayvan çalışmasında doku C vitamini düzeyinin azalması ile gelişen oksidatif stresin AERP'yi kısalttığını göstermişlerdir (5). Bizim çalışmamızda NAS'in AERP ve ANERP sürelerine etkisi görülmedi. Hastaların bir aylık takiplerinde her iki grupta SVT veya AF saptanmadı.

### Sonuç

NAS'ın AERP üzerine bir etkisi tespit edilmemiştir. Bu konuyu aydınlatmak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Kaynaklar

1. Wittkamp FH, Hauer RN, Robles de Medina EO. Control of radiofrequency lesion size by power regulation. *Circulation*. 1989;80(4):962-8.
2. Tai CT, Chen SA, Chiang CE, et al. Long term outcome of radiofrequency catheter ablation for typical atrial flutter. Risk prediction of recurrent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:115-121.
3. Van Wagoner DR, Lamorgese M, Castel L, et al. Redox modulation of calcium currents in atrial fibrillation: Impact of N-acetylsysteine antioxidant incubation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 25:649a.

4. Fareh S, Villemaire C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation*. 1998;98(20):2202-9.
5. Carnes CA, Chung MK, Nakayama T, Nakayama H, Baliga RS, Piao S, et al. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Circ Res* 2001;89:e32–e38.
6. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
7. Feigenbaum H, Armstrong WF, Thomas R, editors. *Cardiomyopathies*. In: Feigenbaum's echocardiography. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 523-58.
8. Konings KTS, Kirchhof CJ, Smeets JR, et al. High density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994;89:1665-80.
9. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New Engl J Med* 1998;339:659-66.
10. Chen SA, Hsieh Mh, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: Electrophysiologic characteristics, pharmacologic responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999;100:1879-86.
11. Chen SA, Tai CT, Chen JY, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:328-35.
12. Kim DT, Lai AC, Hwang C, et al. The ligament of Marshall: a structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1324-7.
13. Nay GN, Plumb VJ. Atrial fibrillation, atrial flutter and atrial tachycardia. In Fuster V, Alexander RW, Rouke RA EDs. *Hurst The Heart* 11 th edition. New York :Mc Graw-Hill. 2004;825-53.
14. Cosio F, Lovet A, Vidal J. Mechanism and clinical significance of atrial repetitive responses in man. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6:53-9.
15. Blaauw Y, Schotten U, Allessie MA. Undoing of electrical remodeling by BAY Y 5959 terminates atrial fibrillation in the goat. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 25:628.
16. 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.
17. 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;78:202-213.
18. Orhan G, Yapici N, Yuksel M, Sargin M, Senay S, Yalcin AS, et al. Effects of N-acetylcysteine on myocardial ischemia-reperfusion injury in bypass surgery. *Heart Vessels* 2006;21:42–47.
19. 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;28:191–196.
20. Sajkowska A, Wykretowicz A, Szczepanik A, Kempa M, Minczykowski A, Wysocki H. Fibrinolytic therapy and N-acetylcysteine in the treatment of patients with acute myocardial infarction: its influence on authentic plasma hydroperoxide levels and polymorphonuclear neutrophil oxygen metabolism. *Cardiology* 1999;91:60–65.
21. 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;133:7–12.