

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TURNİKEYE BAĞLI GELİŞEN İSKEMİ REPERFÜZYON
HASARINDA FEMORAL - SİYATİK SİNİR BLOĞU İLE
SPİNAL ANESTEZİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. İlker Öngüç AYCAN
UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2009

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TURNİKEYE BAĞLI GELİŞEN İSKEMİ REPERFÜZYON
HASARINDA FEMORAL - SİYATİK SİNİR BLOĞU İLE
SPİNAL ANESTEZİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. İlker Öngüç AYCAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Fatma SARICAOĞLU

ANKARA

2009

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince sunulan sonsuz imkanlara ve tez çalışmamın yapılmasındaki ideal koşulların sağlanmasına önderlik etmiş olan değerli hocam Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Ülkü AYPAR'a, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli anabilim dalı hocalarıma,

Eğitimimin belki de en zor kısmı olan tezimin tüm aşamalarında özveri ile katkıda bulunan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Fatma SARICAOĞLU'na,

Tezimin yazım aşamasında büyük bir özveri ile katkıda bulunan Sayın Uzm. Dr. Banu Ayhan'a,

Tezimin yapılmasında desteklerini esirgemeyen Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mümtaz Alparslan ve Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Ahmet Özgür ATAY'a,

Tezimin biyokimyasal incelemesini büyük bir özveri ile değerlendiren Sayın Doç Dr. Kamer KILINÇ'a,

İstatistiksel değerlendirme aşamasındaki sonsuz katkılarından dolayı bölüm hocalarımızdan Sayın Doç Dr. Seda AKINCI'ya,

Asistanlığım süresince beraber çalışmaktan keyif aldığım bölüm arkadaşlarıma ve tüm ameliyathane personeline,

Tezimde kullanılan KİT'lerin ve Fotokopi masraflarının finansal desteğini sağlayan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Fonuna,

Bütün ömrüm boyunca, bana her türlü maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili anneme, babama ve ablalarım sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Aycan İ. Ö., Turnikeye bağlı gelişen iskemi - reperfüzyon hasarında siyatik-femoral sinir bloğu ile spinal anestezinin karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD Uzmanlık Tezi. Ankara, 2009. İskemi- reperfüzyon (I/R) hasarının, iskelet kas dokusu üzerindeki metabolik etkilerini tanımlayan birçok hayvan çalışması vardır. Ancak; insanlar üzerindeki etkileri açık değildir. Bu çalışma; siyatik-femoral sinir bloğu ile spinal anestezinin; turnikeye bağlı gelişen I/R hasarı üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Diz artroskopisi yapılacak, ASA I-II, 18-60 yaş aralığında, 31 olgu çalışmaya dahil edildi. Sedasyon amacıyla her hastaya, 3 mg midazolom ve 1 μkg^{-1} fentanil uygulandı. Olgular randomize olarak 2 gruba ayrıldı: **Grup I, Femoral-Siyatik Sinir Bloğu Grubu (n = 15):** Femoral-siyatik sinir bloğu; ultrasonografi ve sinir stimülatörü eşliğinde yapıldı. 20 ml % 0.5' lik bupivakain ve 20 ml % 2' lik prilokain karışımı 1:1 hazırlanarak (toplam 40 ml); femoral ve siyatik sinirlere ayrı ayrı 20 ml'lik enjeksiyonlar şeklinde uygulandı. **Grup II, Spinal Anestezi Grubu (n = 16):** L2-L3 ya da L3-L4 seviyesinden, intratekal olarak, 12,5 mg % 0.5' lik bupivakain verilerek spinal anestezi sağlandı. Her hastada turnike 300 mmHg'ya kadar şişirildi. Kan örnekleri; anesteziden önce (T_0), turnike uygulanmasından önce ve cerrahi işlem başlamadan (T_1), turnike uygulandıktan 30 dk sonra (T_2), turnike açıldıktan 10 dk sonra (T_3) alındı. Her hastada serum lipit peroksit (LPO) ve antioksidan kapasite (AOP) düzeylerine bakıldı. Grup içi karşılaştırmalarda; AOP düzeyleri; her iki grupta da, tüm zamanlarda bazale göre, istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,008$). LPO düzeylerinde; Grup II'de fark saptanmazken, Grup I'de; T_0 - T_2 , T_0 - T_3 , T_1 - T_2 arasında anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,008$). Gruplar arasında; LPO ve AOP düzeyleri açısından ise anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak; her iki anestezi tekniğinde de, I/R hasarı sonrasında, oksidatif stres olduğu ve antioksidan potansiyellerinin benzer olduğu bulunmuştur. Bu yüzden her iki anestezi yönteminin, I/R hasarındaki etkileri açısından birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: İskemi-Reperfüzyon, femoral-siyatik sinir bloğu, spinal anestezi, antioksidan kapasite, lipid peroksit.

Bu çalışma "Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi" tarafından "08 D12 101 003" numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ABSTRACT

Aycan İ. Ö., The Effects of sciatic- femoral nerve block and spinal anaesthesia on ischemia-reperfusion injury due to the use of a tourniquet. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis in Anesthesiology and Reanimation, Ankara, 2009. There are many animal studies which define the effect of ischemia-reperfusion (I/R) injury on muscle tissue yet the effects on humans are not clear yet. This study has been planned to investigate the effects of sciatic-femoral nerve block and spinal anaesthesia on ischemia-reperfusion injury due to the use of a tourniquet.

31 patients ranging from ASA class I-II and ages 18-60 were included in the study. As a sedative, 3 mg of midazolam and 1 μkg^{-1} of fentanyl were given intravenously to each patient. The cases were organized randomly into two groups. **Group I, Femoral –Sciatic Nerve Block Group (n=15):** The femoral-sciatic block was performed under guidance of ultrasonography and a nerve stimulator. A mixture of 20 ml of 0.5% bupivacaine and 20 ml of 2% prilocaine were prepared (a total of 40 ml) and 20 ml of this mixture were injected into the femoral and sciatic nerves each. **Group II, Spinal Anaesthesia Group (n=16):** Spinal anaesthesia was performed intrathecally from the L2-3 or L4-5 level using 12,5 mg of % 0.5' lik bupivacaine. The tourniquet was inflated to 300 mmHg for each patient. Blood samples were drawn from each patient before administration of anaesthesia (T_0), before the tourniquet was inflated and before surgery begun (T_1), 30 minutes after the inflation of the tourniquet (T_2), and 10 minutes after the deflation of the tourniquet (T_3). Laboratory tests were performed for the presence of lipid peroxidase (LPO) and antioxidant capacity (AOP). For within group comparisons, the levels of AOP were found to be decreased at all times at a level which was statistically significant ($p < 0,008$) in both groups. The levels of LPO in Group II showed no difference at different times but in Group I there were a statistically significant differences ($p < 0,008$) between T_0 - T_2 , T_0 - T_3 , T_1 - T_2 . There were no significant differences in the levels of LPO and AOP between the two groups.

As a result, it can be noted that for both of the anaesthesia techniques the oxidative stress and antioxidant potentials after I/R injury were found to be similar. Therefore the superiority of one technique over the other in terms of I/R damage could not be demonstrated.

Key words: Ischemia-Reperfusion, femoral-sciatic nerve block, spinal anaesthesia, antioxidant capacity, lipid peroxidase.

This study was supported by "Hacettepe University Directorate Of Administrative & Financial Affairs" project number; "08 D12 101 003"

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR..	viii
ŞEKİLLER ve RESİMLER.....	ix
TABLolar	x
1 GİRİŞ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SPİNAL ANESTEZİ.....	3
2.1.1. Anatomi Ve Fizyoloji.....	3
2.1.1.1. Vertebral Kolon.....	3
2.1.1.2. Spinal Kord	4
2.1.2. Anatomik Yaklaşım	5
2.1.2.1. Orta Hattan Yaklaşım.....	5
2.2. PERİFERİK SİNİR BLOKLARI.....	8
2.2.1. Siyatik Sinir Bloğu.....	8
2.2.1.1. Anatomi.....	8
2.2.1.2. Endikasyonları.....	9
2.2.1.3. Posterior Siyatik Sinir Bloğu-Teknik ve Komplikasyonlar	9
2.2.2. Femoral Sinir Bloğu.....	12
2.2.2.1. Anatomi.....	12
2.2.2.2. Endikasyonları.....	12
2.2.2.3 Teknik ve Komplikasyonlar	12
2.3. SERBEST RADİKALLER	14
2.3.1. Serbest Oksijen Radikalleri.....	14
2.3.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları	18
2.3.3. Serbest Oksijen Radikallerinin Toksik Etkileri	19
2.3.4. İnsan Sağlığında Serbest Radikaller	21
2.3.5. Antioksidan Savunma Sistemleri	22

2.3.6. Total Antioksidan Kapasite	26
2.3.7. İskemik Hasarlanma Sırasında Gelişen Patolojik Değişiklikler	27
2.3.8. İskemi Reperfüzyon Hasarında Serbest Radikaller.....	28
2.3.9. Diz Cerrahisinde Pnömotik Turnike Uygulaması	28
3 GEREÇLER VE YÖNTEM.....	30
3.1. Hasta Seçimi.....	30
3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	31
3.3. Demografik Veriler	31
3.4. Ameliyat İçin Hazırlık Evresi	31
3.5. Anestezi Yöntemi.....	31
3.6. Veri Toplanması.....	32
3.7. Serum AOP Düzeyinin Ölçülmesi	32
3.8. Serum LPO Düzeyinin Ölçülmesi.....	33
3.9. İstatistiksel Analiz.....	33
4 BULGULAR.....	34
4.1. Demografik Veriler	34
4.2. Serum Total Antioksidan Kapasite Düzey Ölçümleri.....	34
4.3. Serum Lipid Peroksit Düzey Ölçümleri.....	37
5 TARTIŞMA	40
6 SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
7 KAYNAKLAR	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

I/R: İskemi-Reperfüzyon

Hb⁺³: Methemoglobin

ASA: Amerikan Anesteziyologlar Birliği

GST: Glutasyon S transferaz

LOO[•]: Lipid peroksit radikalleri

Na⁺: Sodyum

K⁺: Potasyum

Hb⁺²: Hemoglobin

KPB: Kardiyopulmoner baypas

KABG: Koroner arter bypas greft

TOS: Total oksidatif stres testi

TBARS: Tiyoarbitürik asit reaktif madde

MDA: Malondialdehit

SOD: Süperoksid dismutaz

H₂O₂: Hidrojen peroksit

LPO: Lipid peroksit

AOP: Total antioksidan potansiyeli

BOS: Beyin omurilik sıvısı

SSV: Serebrospinal sıvı

O₂^{-•}: Süperoksit Radikali

O₂: Oksijen

NO[•]: Nitrik oksit

ONOO[•]: Peroksinitrit

NO₂: Azot dioksit

OH[•]: Hidroksil radikali

HO₂: Perhidroksil

Fe: Demir

Fe⁺³: Ferri demir

Fe⁺²: Ferro demir

O₂: Tek Oksijen

R: Karbon merkezli radikaller

ROO[•]: Peroksil radikalleri

RS[•]: Thiyl radikalleri

ROS: Reaktif oksijen radikalleri

GPX: Glutasyon peroksidaz

GSH: Glutasyon

GSSG: Okside glutasyon

GST: Glutasyon S transferaz

LOO[•]: Lipid peroksit radikalleri

Na⁺: Sodyum

K⁺: Potasyum

ŞEKİLLER ve RESİMLER

Resim 2.1: Spinal anestezi uygulaması	7
Resim 2.2.1.1: Posterior siyatik sinir bloğu anatomik işaretleri.....	10
Resim 2.2.1.2: Posterior siyatik sinir bloğu uygulaması	10
Resim 2.2.2: Femoral sinir bloğu uygulaması.....	13
Şekil 4.1: Gruplararası Serum AOP Düzeyi değerleri.....	35
Şekil 4.2: Grup I Serum AOP düzeyi ölçüm değerleri	36
Şekil 4.3: Grup II Serum AOP düzeyi ölçüm değerleri.....	36
Şekil 4.4: Gruplar arası Serum LPO Düzeyi değerleri	38
Şekil 4.5: Grup 1 serum LPO düzeyi değerleri.....	38
Şekil 4.6: Grup II serum LPO düzeyi değerleri.....	39

TABLÖLAR

Tablo 3.1 ASA (Amerikan Anesteziyologlar Birliği) sınıflaması.....	30
Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri (Ort $\pm$ SD) (n=hasta sayısı).....	34
Tablo 4.2. Grup 1 ve Grup 2'deki serum AOP değerleri	35
Tablo 4.3. Grup 1 ve Grup 2'deki serum LPO değerleri.....	37

1 GİRİŞ

İskemi-reperfüzyon (I/R) hasarı; anestezi uygulamasında (organ transplantasyonu, açık kalp cerrahisi, hipovolemik şokun düzeltilmesi gibi) ana patofizyolojik fenomenlerden bir tanesidir. Lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır (1,2). Ortopedik cerrahilerde kansız cerrahi alan oluşturmak için veya acil durumlarda (hayatı tehdit eden ekstremité kanamaları gibi) turnike uygulanmakta ve turnike açıldıktan sonra, kas ve sinir dokusunda I/R hasarı olabilmektedir. Kas iskemisi yanında; hipoksik hücresel değişiklikler, anaerobik glikolizis, nötrofil aktivasyonu, reaktif oksijen radikallerinin oluşması, vazoaktif faktörlerin salınımı da görülür (2). İskemi sonrası tekrar dokunun oksijenlenmesi sonucu, hücre membran makro moleküllerinin peroksidasyonu ile serbest radikaller oluşmaktadır. Bu da doku hasarına katkıda bulunarak; büyük oranda akut ve kronik değişikliklere neden olabilmektedir. Lipid peroksidasyonu, poliansature yağ asitlerinin oksidasyonunu tetikler, membran yapıları tahrip olur ve malondialdehit (MDA) gibi toksik metabolitler üretilir (1). Aerobik metabolizmanın normal sonucu olarak süperoksid radikali ya da hidroksil radikali gibi serbest radikaller üretilir. Süperoksid dismutaz (SOD) ve glutatyon önemli antioksidanlardır. Bu enzimler; biyolojik membranların yapısı ve fonksiyonlarının devamı için süperoksid ve hidrojen peroksidin (H_2O_2) ortamdan uzaklaştırılmasını sağlarlar (1,3).

Sistolik arteriyel basıncın üzerinde turnike basıncı ayarlandıktan sonra, anaerobik metabolizma ve oksidatif stres başlamakta ve iskemiye neden olmaktadır (4). İskemi ve reperfüzyonun ikisinde de fosfokreatinin seviyesi düşmekte, laktat seviyesi artmakta, pH düşmekte ve glikojenolizis artmaktadır. Turnikenin açılmasından sonra da, oksijen radikallerinin üretimi artmaktadır.

Major vasküler cerrahi prosedürlerinde tam bir iskemi modeli sağlanamamaktadır. Çünkü kollateral ve şantlarla total iskemi önlenebilmektedir (5). Bu nedenle; reperfüzyon modellemesi için turnike ile yapılan diz cerrahilerini tercih ettik. Ortopedik cerrahilerde diz artroskopisi, tanı ve tedavi amacıyla sıkça kullanılmaktadır.

Cerrahi prosedürlerde; lokal, rejyonel ve genel anestezi teknikleri kullanılabildiği gibi; periferik sinir bloğu yöntemleri de (femoral, lateral femoral

kutanöz, obturatör sinir bloklarının yanında siyatik sinir bloğu) kullanılabilir. En sık olarak, femoral sinir bloğu kullanılmaktadır. Ancak tek başına yeterli olmadığı durumlarda; ek periferik sinir bloklarına ihtiyaç duyulur (6).

I/R hasarının, iskelet - kas dokusu üzerindeki metabolik etkileri hayvan çalışmaları ile tanımlanmaktadır. Ancak; insanlar üzerindeki net etkileri açık değildir (4).

Bu çalışmada; anestezi amacı ile kullanılan, femoral-siyatik sinir bloğu ile spinal anestezinin; turnikeye bağlı gelişen I/R hasarı üzerindeki etkilerini araştırmak hedeflenmiştir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 SPİNAL ANESTEZİ

Spinal anestezi; etkisinin bilinmesi, hasta memnuniyetini artırması ve düşük yan etki oranıyla modern anestezinin temel parçasını oluşturmaktadır. Teknolojinin gelişmesiyle beraber spinal iğnelerin çapının ve şeklinin ayarlanmasıyla birlikte, yan etki oranı en aza indirilmiştir (7). Çok az miktarda lokal anestetik ilacın intratekal alana enjeksiyonuyla, büyük bir vücut bölgesinde derin sinir blokajı sağlanabilmektedir. Spinal anestezinin ilk klinik kullanımı 1899 yılında Dr. August Bier tarafından intratekal kokain verilmesi ile yapılmıştır. 1899 yılından bu yana spinal anestezinin fizyolojisi, farmakolojisi, klinik uygulanması hakkında çok fazla deneyim elde edilmiştir (8).

2.1.1. Anatomi ve Fizyoloji:

19. yy dan bu yana spinal kanal anatomisi bir çok şekilde tanımlanmıştır. Modern radyolojik tekniklerin gelişmesiyle birlikte, spinal anestezinin uygulandığı alanın anatomisi ve patofizyolojisi daha iyi tanımlanmıştır (8).

2.1.1.1. Vertebral Kolon

Omurga; vertebral kemikler ve fibrokartilajenöz intervertebral disklerden oluşur. 7 servikal, 12 torakal, 5 lumbar vertebra vardır. Sakrum 5 sakral vertebranın kaynaşmış şeklidir. Küçük rudimenter koksigeal vertebralar mevcuttur. Her vertebra düzeyinden, santral sinir sisteminde bir çift spinal sinir çıkar. Spinal kolon normalde; servikal ve lumbar bölgelerde anteriora doğru konveks bir çift "C" şekli oluşturur. Ligamentöz öğeler yapısal destek sağlar ve destekleyici kaslarla birlikte bu özel şekli korurlar. Vertebra gövdeleri ve intervertebral diskler, ventralde anterior ve posterior longitudinal ligamentlerle birbirine bağlanır ve desteklenirler. Dorsalde ligamentum flavum, interspinöz ligament ve supraspinöz ligament ek stabilite sağlar. Orta hat yaklaşımı kullanıldığında, iğne bu üç dorsal ligamenti ve kemiksi lamina ile bitişik vertebranın spinöz çıkıntısı arasındaki oval aralığı geçer (9).

2.1.1.2. Spinal Kord

Spinal kanal, etrafını saran yapılarla (meninksler) birlikte spinal kordu ve venöz pleksusu içerir. Meninksler; pia mater, araknoid mater ve dura materden oluşur. Meninksler, kraniyal bölgede devamlılık gösterir. Pia mater, spinal korda ve araknoid mater, dura matere yapışıktır. Beyin omurilik sıvısı (BOS), subaraknoid aralıkta pia ve araknoid materler arasındadır. Spinal subdural aralık genellikle dura ve araknoid membranlar arasındaki sınırları iyi belirlenemeyen potansiyel bir boşluktur (9).

Spinal kordun bitiş seviyesi T12-L3/L4 intervertebral disk mesafeleri arasında değişkenlik gösterir. İnsanların % 51'inde, spinal kord L1/L2 disk mesafesinde, % 12' sinde L2/L3 disk seviyesinde veya daha aşağıda biter. Magnetik rezonans çalışmalarında, erkek ve bayanlarda spinal kord ortalama olarak L1 vertebra seviyesinde bitmektedir (8). Çocuklarda L3 seviyesinde sonlanır ve yaş arttıkça yukarı çıkar. Her spinal seviyede anterior ve posterior sinir kökleri birleşir. C1' den S5' e kadar spinal sinirleri oluşturmak üzere intervertebral foramenlerden dışarı çıkarlar. Servikal seviyede sinirler karşılık gelen vertebranın üzerinden, T1' den itibaren ise bir alttaki vertebradan çıkarlar.

Spinal kord ve sinir köklerinin beslenmesi, tek bir anterior spinal arter ve bir çift posterior spinal arterden sağlanır. Anterior spinal arter kafa tabanındaki vertebral arterden oluşur ve kordun anterior yüzeyi boyunca seyreder. Anterior spinal arter kordun anterior üçte ikisini besler. Posterior spinal arterler posterior inferior serebellar arterlerden çıkar ve kordun dorsal yüzü boyunca dorsal sinir köklerinin medialinde aşağı doğru seyreder. Anterior ve posterior spinal arterler toraksda interkostal arterlerden; abdomende ise, lumbar arterlerden ek kan akımı alırlar. Bu radiküler arterlerden birisi, Adamkiewicz arteri veya arteria radikularis magnadır, tipik olarak kalındır ve aortadan kaynaklanır; tek taraflıdır. Hemen hemen her zaman sol taraftan çıkar ve spinal kordun anterior alt üçte ikisinin majör kan akımını sağlar. Bu arterin hasarlanması durumunda **anterior spinal arter sendromu** ortaya çıkabilir (9). Dura, araknoit ve subdural kompartmanlar arasında potansiyel boşluk olduğu düşünülmektedir. Dura-araknoit aralığı çok küçük yapıdadır ve sınırında nörotelyel hücrelerle dolu olduğu gösterilmiştir. Subdural boşlukta spinal sinirler, spinal kord ve serebrospinal sıvı (SSV) mevcuttur. SSV koroid pleksustan üretilmektedir ayrıca

koroid pleksus dışı üretime ait kanıtlar mevcuttur. SSV günlük olarak yaklaşık 500 ml (0.35 ml dk^{-1}) üretilmektedir. SSV erişkinde yaklaşık olarak 150 ml dir ve yarısı kraniyal boşluktadır. Kişiler arasında SSV çok büyük değişiklikler gösterebilir ve lumbosakral bölgede 28-81 ml SSV olabilir. Lumbosakral bölgedeki SSV pik duyuşal bloğun etkinliğı ve spinal anestezinin süresini çok etkilemektedir. SSV intratekal uygulanan ajanların etkisini belirlemede çok önemlidir. Çünkü subaraknoit boşluğına uygulanan tüm ilaçlar spinal korda etki edecekleri bölgeye ulaşmadan önce SSV ile dilüe olmaktadır. SSV'nın yoğunluğu da diğerk önemli bir faktördür. Yoğunluğu herkeste aynı değildir. Yaş, cinsiyet, gebelik ve hastalık durumlarında değışkenlik gösterir (8).

Lokal anestetiklerin enjeksiyon sonrası spinal dağılımlarını birçok faktör etkilemektedir. Etkileri buna bağılı olarak genellikle basit olmakta, önceden tahmin edilememekte ve klinisyenin kontrolü dışında olmaktadır. Etkideki en önemli faktör; ilacın barisitesi ve hastanın pozisyonudur (8).

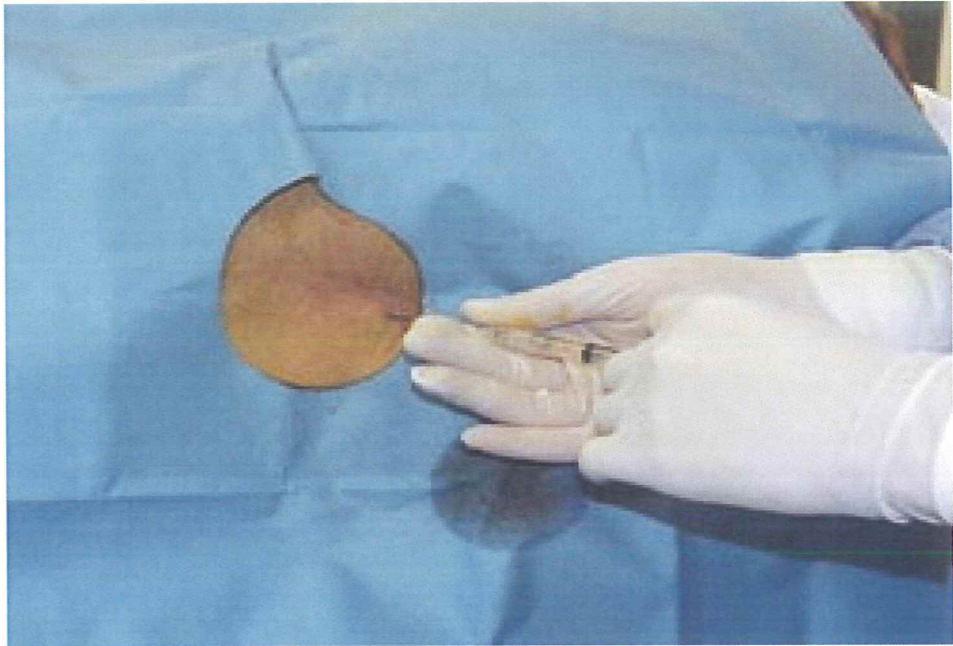
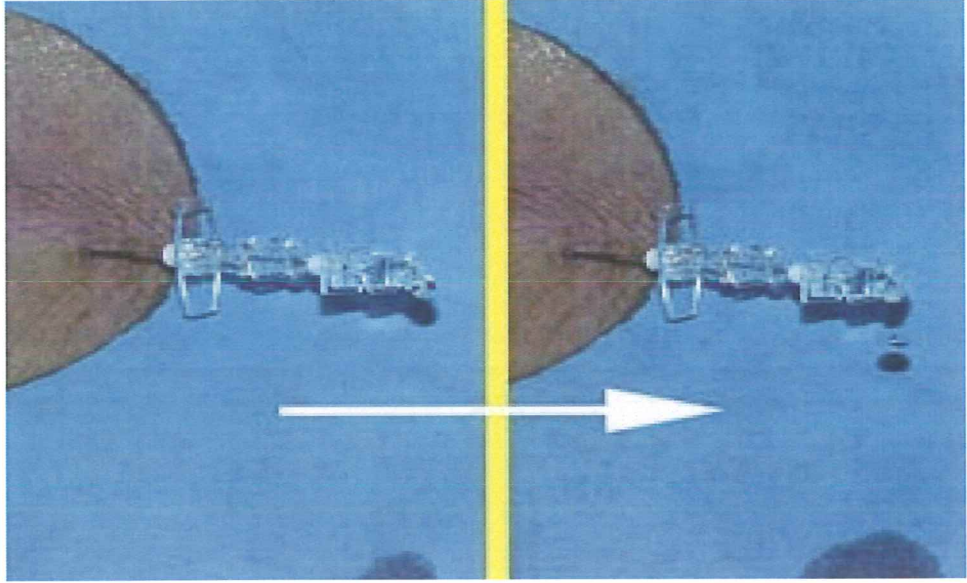
2.1.2. Anatomik Yaklaşım

Öncelikle istenen blok seviyesi için anatomik noktalar saptanır. Üç adet steril gazla uygulanan povidon-iyodin veya benzer bir solüsyonla steril bir saha sağlanır. Solüsyon enjeksiyon planlanan bölgeden başlanarak giderek genişleyen bir daire şeklinde uygulanır. Saha ortası delikli steril bir örtü ile örtülür. Hazırlamada kullanılan solüsyon kuruduktan sonra (kimyasal menenjit yapmasını önlemek için) steril gazla bu solüsyon silinir. Seçilen aralıkta ince bir iğne kullanılarak cilde lokal anestezi uygulanır. Bundan sonra derin lokal anestetik infiltrasyonu için daha uzun bir iğne kullanılabilir.

2.1.2.1. Orta Hattan Yaklaşım

Vertebral kolon palpe edilir ve hastanın vücut pozisyonu incelenerek sırtın yere dik açılı pozisyonunda olması sağlanır. Bu durum sayesinde; derine doğru ilerletilen bir iğne yere paralel olacak şekilde tutulduğu sürece, iğnenin orta hatta olmasını sağlayacaktır. Kullanılacak seviyenin üst ve altındaki vertebraların spinöz çıkıntılarının arasındaki çöküntü palpe edilir; bu iğnenin giriş yeridir. Yukarıda tanımlanan şekilde cilt hazırlanıp anestezisi yapıldıktan sonra, iğne orta hattan

ilerletilir. Spinöz çıkıntıların vertebralardan cilde doğru kaudal yönde seyrettiği hatırlanmalı ve iğne ilerletilirken hafif sefale yönlendirilmelidir. Subkütan dokular iğne geçerken çok az direnç hissi oluşturur. İğne daha derine doğru ilerletildikçe, supraspinöz ve interspinöz ligamentlere girer ve doku dansitesinde bir artış hissi oluşturur. Yüzeyde kemiğe rastlanırsa, orta hattaki iğne muhtemelen alttaki spinöz çıkıntıya dokunmaktadır. Daha derinde kemikte temas hissi alınırsa, iğne genellikle orta hattadır ve üstteki spinöz çıkıntıya dokunmaktadır veya orta hattın lateralindedir ve bir laminaya dokunmaktadır. Her iki durumda da iğnenin tekrar yönlendirilmesi gerekir. İğne ligamentum flavumu geçerken genelde dirençte belirgin bir artış hissedilir. İğne ligamentum flavumu geçip epidural aralığa girdiğinde ani bir direnç kaybı hissedilir, iğne epidural aralıkta bir miktar daha ilerletilir. Dura-subaraknoid membranların da delinmesi ile BOS serbest olarak akmaya başlar (**Resim 2.1**) (9).



Resim 2.1: Spinal anestezi uygulaması.

2.2. PERİFERİK SİNİR BLOKLARI

Belli bir bölgeyi ilgilendiren sinir veya sinirlerin ya da daha geniş bir alanda lokal anestezi sağlamak için gangliyon veya pleksusların çevresine anestetik enjeksiyonu yapılmasıdır. Direkt olarak sinirin içine (intranöral) veya yakın çevresine (ekstranöral) lokal anestetik enjeksiyonu yapılabilir (10).

İntranöral enjeksiyon: Enjeksiyon sırasında parestezi oluşumu varsa ve hasta tarafından şiddetli bir parestezi tanımlanıyorsa, lokal anestetik enjeksiyonu intranöraldır. Sinirin distansiyonu sonucu ağrı oluşur ve iğnenin 1- 2 mm çekilmesi ile önlenir. Küçük sinirlerde hastanın paresteziye karşı reaksiyonu nedeniyle, iğne sinirin içinden geçerek sinir dışına çıkar ve genellikle ekstranöral enjeksiyonla sonuçlanır. İntranöral enjeksiyona bağlı nörolojik komplikasyonlar geçici, kısa süreli ve nadirdir. Sinirin rejenerasyonu ile düzelir. Özellikle paravertebral intranöral enjeksiyonlarda lokal anestetik solüsyon, perinöral aralık yoluyla subaraknoid aralık ve omuriliğe ulaşarak total spinal bloğa neden olabilir.

Ekstranöral enjeksiyon: Sinirin çevresine lokal anestetik enjeksiyonudur. İntranöral enjeksiyona göre cerrahi analjezi biraz daha geç başlar (11).

Periferik sinir bloku uygulamalarının başarısı parestezi ile değerlendirilmelidir. Parestezi yoksa anestezi yoktur.

2.2.1. SİYATİK SİNİR BLOKU

2.2.1.1 Anatomi:

Siyatik sinir lumbosakral trunkustan köken alır. Dört ve beşinci lomber sinirler (L4-5) ile birinci, ikinci ve üçüncü sakral sinirlerin (S1-2-3) anterior dallarının birleşmesi ile oluşur. Vücuttaki en kalın sinirdir, genişliği yaklaşık 2 cm'dir. İskium tüberkülü ile majör trokanter arasından geçer. Bacağın arka tarafı boyunca aşağıya doğru uzanarak, pelvisi büyük siyatik foramenden (greater sciatic foramen) terk eder. Genellikle kalçanın alt üçte birinde tibial ve common peroneal sinir olarak iki ana dala ayrılır (11). Siyatik sinir uyluğun arkasındaki kaslar ile bacak ve ayak kaslarını inerve eder. Uyluğun arka kısmı, bacağın arka ve lateral yüzü, ayağın altı ile topuğun cilt inervasyonunu da siyatik sinir sağlar. Kalça eklemi, diz eklemi ve ayak bileği eklemine de artiküler dallar verir.

2.2.1.2 Endikasyonları:

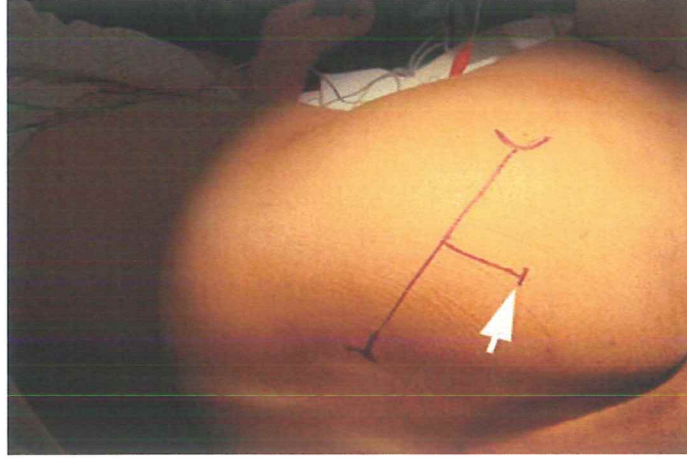
- Alt ekstremitedeki cerrahi girişimler:
- Kapalı diz cerrahisi (artroskopi, artroplasti),
- Diz üstü ve patella altındaki amputasyonlar,
- Tibia ve fibuladaki cerrahi girişimler,
- Ayak bileği ve aşil tendonu cerrahisi

Diz ve dizin üst kısmındaki uyluk bölgesinde uygulanan açık cerrahi girişimlerde en iyi rejjonal anestezi yöntemi spinal, epidural vb. bloklardır. Siyatik blok veya femoral sinir bloku ile kombinasyonuna ek olarak lateral femoral kutaneal ve obturator sinirlerin de bloke edilmesi gerekir. Dizin altındaki cerrahi girişimlerde femoral sinir bloku ve siyatik sinir bloku kombinasyonu tercih edilebilir.

2.2.1.3 Posterior Siyatik Sinir Bloku - Teknik ve Komplikasyonlar:

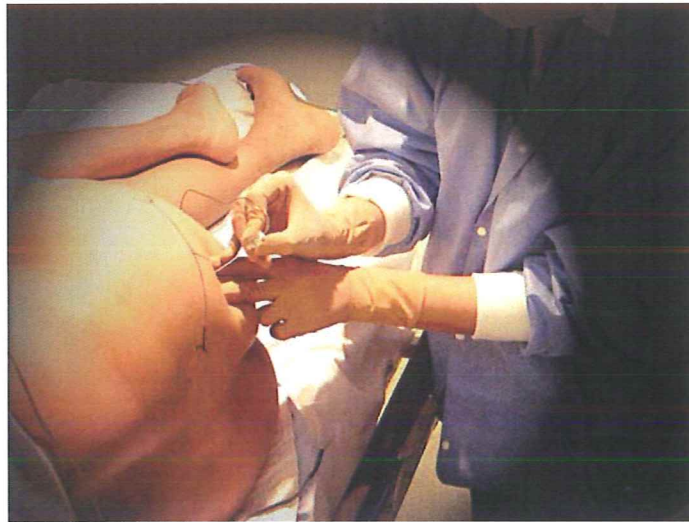
Posterior siyatik sinir bloğu alt ekstremitenin cerrahi işlemlerinde ve ağrı tedavisinde çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Femoral ve siyatik blok birlikte yapılacaksa önce siyatik blok yapılır sonra femoral sinir bloğu için hasta sırt üstü yatırılır.

Teknik: Hasta blok yapılacak tarafın ters tarafına yan pozisyonda yatırılarak üstteki ekstremitte kalça ekleminde 40 derece fleksiyona ve 20 – 30 derece abduksiyona getirilip serbest bırakılır. Diz bloke edilecek olan ekstremitede 90 derecelik bir açıyla fleksiyona alınır. Spina iliaka posterior superior ve trokanter majör palpe edilerek işaretlenir ve bu iki nokta düz bir çizgi ile birleştirilir. Trokanter majör ve spina iliaka posterior superior hattının orta noktası saptanır. Bu noktadan aşağıya doğru 4 cm'lik dik bir çizgi çizilir ve işaretlenir. Bu nokta, pelvisten iliak kemiğin büyük siyatik çentiği içinden çıkan siyatik sinirin üzerindedir (**Resim 2.2**).



Resim 2.2.1.1: Posterior siyatik sinir bloğu anatomik işaretleri

Antiseptik solusyonla cilt hazırlığı yapıldıktan sonra anesteziyolog blok tarafında ayakta durur ve iğnenin uygulanacağı bölgeye intradermal lokal anestezi uygulanır. El parmakları ile gluteus adalesine hafif bir bası uygulanarak; cit-sinir arası mesafenin azalması sağlanır. İğne sinir stimülatörüne bağlanır. İşaretli noktadan cilde dik olarak girilir. Sinir stimülatörünün başlangıç akımı 1,5 mA (2 Hz, 100–300 μ s) olarak ayarlanır (**Resim 2.3**).



Resim 2.2.1.2: Posterior siyatik sinir bloğu uygulanması.

Siyatik sinire uyarı verilmesi ile bacadan aşağıya doğru topuk ve ayak parmaklarına yayılan veya ayakta duyulan elektrik şoku benzeri his oluşur. Hastadan bu tip bir his duyduğunda belirtmesi ve hareket etmemesi istenir. İğne uygulamasını

takiben ilk gluteal kaslarda kasılma gözlenir. Gluteal kasların kasılması bitince siyatik sinirin uyarılması başlar. Siyatik sinirin uyarılması sonucu hamstring kasları, kalf, ayak ve ayak parmaklarında kasılma oluşur. Bundan sonra stimulus kademeli olarak 0.2–0.5 mA e kadar düşürülür ve uyarının devam edip etmediğine bakılır. Siyatik sinir yaklaşık olarak 5–8 cm derinde bulunur. Aspirasyonda kan gelmediği görüldükten sonra, 15–20 ml lokal anestetik yavaşça enjekte edilir. Enjeksiyona karşı bir direnç görülürse, iğne 1 mm geri çekilip enjeksiyon tekrarlanır. Eğer tekrar direnç varsa iğne tamamen çıkarılır ve işleme en başından tekrar başlanır.

Stimülatörün kullanılmadığı durumlarda; siyatik sinir parestezisi saptanıncaya veya kemiğe temas edilinceye kadar iğne ilerletilir. Parestezi saptandığında iğne fikse edilir ve 15 – 20 ml lokal anestetik solüsyon verilir. İğne siyatik çentiğin kenarını çeviren kemik yapıya temas ettiğinde iğne tesbit edilmelidir. Bu noktadan itibaren herhangi bir yönde 2 cm'den daha fazla ilerletilmesine gerek yoktur. Siyatik sinir bu bölgede genellikle iliak kemiğin üzerinde uzanır ve parestezi sıklıkla kemiğe temas edilmeden veya hemen edildiğinde ortaya çıkar.

Komplikasyonlar:

1. **İnfeksiyon:** Aseptik teknik kullanılmalıdır.
2. **Hematom:** Multipl iğne girişimlerinden ve antikoagülan kullanan hastalarda kaçınılmalıdır.
3. **Vasküler Puncture:** Vasküler puncture bu teknikte nadir olarak görülmektedir. Pelvik venlere ulaşacak kadar derin iğne girişimlerinden kaçınılmalıdır.
4. **Lokal anestetik Toksisitesi:** Hızlı absorbsiyon potansiyeli nedeniyle büyük volümde lokal anestetik enjeksiyonlarından kaçınılmalıdır.
5. **Sinir Hasarı:** Mekanik ve basınca bağlı sinir hasarı olabilir. Sinir stimülatörü kullanılmalı ve yavaş enjeksiyon yapılmalıdır. Hasta ağrı tariflediğinde yada enjeksiyon sırasında direnç oluştuğunda enjeksiyon yapılmamalıdır. 0.2 mA altında halen sinir uyarısı devam ediyorsa iğne geri çekilmeli, 0.2 mA üzerinde uyarı oluştuğu zaman enjeksiyon yapılmalıdır.
6. **Diğer:** Hasta ve hemşire tarafından bloke edilen ekstremiteler korunmalıdır. Siyatik siniri iskemiden korumak için; bloke edilen ekstremiteler aşırı gerilmemeli ve uzun süre aynı pozisyonda otururmamalıdır (11).

2.2.2. FEMORAL SİNİR BLOĞU

2.2.2.1. *Anatomi:*

Lumbar pleksusun en geniş dalı femoral sinirdir. İkinci, üçüncü ve dördüncü lomber sinirlerin (L2-3-4) anterior dallarının dorsal kısımları tarafından oluşturulur. Psoas kası liflerinin içinde aşağıya doğru seyrederek psoas ve iliakus arasından geçer. Inguinal ligamentin altından geçerek uyluk içine girer. Burada, femoral sinirin hemen lateralinde ve biraz daha derininde femoral arter yer alır. Femoral sinir femoral katlantıda fasia iliaka ile örtülüdür. Psoas kası ve ligamentum ileopektineum tarafından femoral arter ve venden ayrılır. Bu fiziksel separasyonla femoral sinirin vasküler fasyadan ayrılması sonucu lokal anestetiğin kör paravasküler enjeksiyonu etkin bir blok oluşturamaz. Femoral üçgende en medialde ven, ortada arter en lateralde sinir vardır ve "VAN" (ven, arter, sinir) biçiminde bir dizilimi belirtir. Bacağın antero - medial bölgesi ve ayağın medial yüzünde (safen sinir inervasyonu) anestezi sağlanır. Kuadriseps adale grubunda relaksasyon oluşur.

2.2.2.2 *Endikasyonları:*

- Ön kalça cerrahisi,
- Diz cerrahisi, dizde kapalı redüksiyon
- Kuadriseps tendon onarımı
- Femur ve patella cerrahileri
- Postoperatif ağrı kontrolü

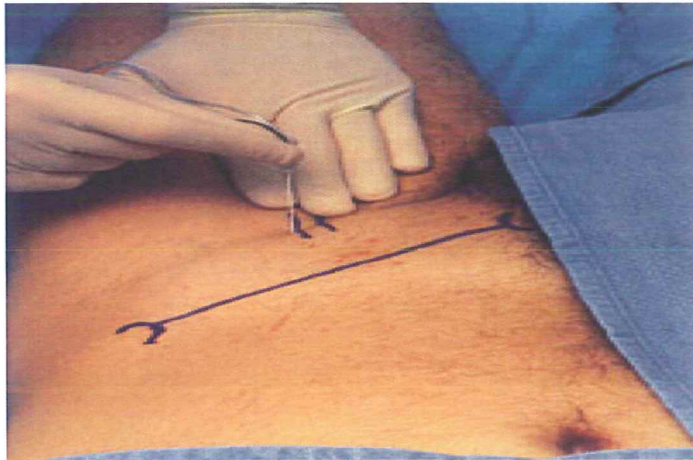
Siyatik sinir ile kombine edilirse alt ekstremitte cerrahileri ve orta kalça cerrahileride yapılabilir. Cerrahide başarı oranı % 95 kadardır.

2.2.2.3. *Teknik ve Komplikasyonlar:*

Hasta sırt üstü yatırılır. Bacaklar düz uzatılır. Palpasyonla femoral arter ve inguinal ligament bulunur. Femoral arterin 1-2 cm laterali ve inguinal ligamentin 2,5 cm altındaki cilt noktası "X" ile işaretlenir. Bu yöntemden farklı olarak femoral arterin hemen lateralinden inguinal cilt katlantısı seviyesinden girildiğinde de femoral sinir kolaylıkla lokalize edilir. Anesteziyolog blok uygulanacak tarafta ayakta durur. İşlem yapılacak bölge antiseptik solusyonla temizlendikten sonra enjeksiyon yapılacak bölgenin cilt altına lokal anestetik yapılır. 22 no'lu 5 cm

uzunluğunda iğne sinir stimülatörüne bağlanarak X işaretli bölgeden cilde dik olarak girilir. Stimülatör 1 mA (2 Hz, 100–300 μ s) de olmalıdır. İğne ciltle 60 derecelik bir açı yapacak şekilde yavaşça başa doğru ilerletilir. Kuadriceps kasının uyarılması sonucu oluşan patella hareketi aranır. Femoral sinir tipik olarak 2–3 cm derindir. Patella hareketi gözlendikten sonra stimulus 0,2–0,4 mA'ye kadar yavaşça azaltılarak patella hareketinin devam edip etmediğine bakılır. Devam ediyorsa ve aspirasyonda kan gelmiyorsa 20–25 ml lokal anestetik yavaşça enjekte edilir. Damara girilirse; iğne damardan çekilmeli ve hafif laterale doğru yeniden yönlendirilmelidir. İğne girildikten sonra, sartorius kasına ait seğirme hareketi varsa iğne aynı pozisyonda iken 10 derece laterale yönlendirilip ve bir kaç mm daha ilerletilir. Genellikle kuadriceps kasına ait seğirme hareketi görülür. Enjeksiyon sonrası 3–5 dak içinde etki başlar.

Femoral sinir kuadriseps femoris kasını inerve eder ve femoral sinir bloku sonrası hasta bacağı uzatamaz (**Resim 2.2.2.**)



Resim 2.2.2: Femoral sinir bloğu uygulaması

Komplikasyonlar:

1. **İnfeksiyon:** Aseptik teknik kullanılmalı. Eğer kateter yerleştirilmişse bu bölgede kateteri steril tutmak zordur. 48 saat sonra kateter çekilmelidir.
2. **Hematom:** Hasta ağrı tarifliyorsa iliopsoas veya pektineus kaslarına iğne gelmiştir ve iğneyi ilerletmeyi durdurmalısın. Eğer arter ya da vene girilirse işlemi durdurup 2–3 dakika girilen yere baskı uygulanmalıdır. Zor anatomisi

olan ve periferik vasküler hastalığı olanlarda tek giriş yapılmalı ve kalın iğne kullanmadan önce ince iğne ile sinirin lokalizasyonu saptanmalıdır.

3. **Vasküler puncture:** İğne asla medialden girilmemeli. Mümkün olduğunca lateralden girilmelidir.
4. **Sinir hasarı:** Sinir stimülatörü kullanılmalı ve yumuşak iğne tercih edilmelidir. Hasta ağrı tariflerse yada enjeksiyon sırasında dirençle karşılaşılırsa enjeksiyon yapılmamalıdır.
5. **Diğer:** Bloke edilen ekstremitede ağırlık taşıma yeteneği kaybı (12).

2.3. SERBEST RADİKALLER

Doku ve hücre hasarı oluşumundaki rolleri ile serbest oksijen radikalleri son yıllarda tıbbın en ilgi çekici konularından biri durumuna gelmiştir. Toksik serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı ve hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon sırasında ortaya çıkabilmektedir (13,14). Organizmada normal metabolizma sonucu ortaya çıkabildiği gibi; ısı, ışık ve radyasyon gibi çeşitli dış kaynakların etkisi ile de ortaya çıkabilmektedir (15).

Serbest radikaller için birçok tanım yapılmasına rağmen otoritelerin üzerinde birleştiği tanım; moleküller ya da atomun yörüngesinde, genelde çok reaktif olan çiftleşmemiş bir elektron bulunduran kimyasal bir ürün olduğu şeklindedir (16). Pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler. Biyolojik sistemlerde en fazla elektron transferi ile oluşurlar (14).

2.3.1. Serbest Oksijen Radikalleri

Yaşam oksijen (O_2) içeren bir çevre içinde gerçekleşmekte olup, oksijenin elektrona ilgisi yüksektir (17). Bu yüzden biyolojik sistemlerdeki en önemli radikaller oksijenden oluşan radikallerdir. Normalde oksijen dört basamakta indirgenerek su oluşturur (18). Bu dönüşüm sırasında oldukça reaktif olan serbest oksijen radikalleri ortaya çıkar (19). Biyolojik sistemlerde serbest radikallerin en önemli kaynağı oksijendir. Tek oksijen, süperoksit, hidrojen peroksit ve bunların

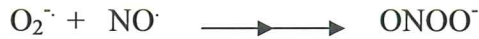
çeşitli reaksiyonları ile oluşan hidroksil radikalleri serbest oksijen radikallerini oluşturmaktadır (20).

Serbest radikaller endojen olarak metabolik reaksiyonlarda veya ekzojen olarak radyasyona maruziyet, hava kirliliği ve sigara gibi nedenlerle oluşabilir. Serbest oksijen radikalleri çok kısa yaşam süresi ve çok aktif yapısı olması nedeniyle tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilirler. Serbest oksijen radikalleri dış yörüngelerinde bir ya da birden fazla eşlenmemiş elektron içeren atom ve atom gruplarıdır. Oksijen dört basamakta indirgenerek su oluşturur ancak bu dönüşüm sırasında oldukça reaktif olan serbest oksijen radikalleri ortaya çıkar (21).

1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$): Oksijenin suya dönüşümü sırasında ilk oluşan radikal süperoksit radikalidir. O_2 'nin bir elektron alarak indirgenmesi ile oluşur. Süperoksit radikali yüksek derecede toksiktir ama süperoksit dismutaz (SOD) tarafından çok hızlı bir reaksiyonla H_2O_2 'e döner. Bu nedenle oksidatif strese kendisi direk olarak zarar vermez. Oksidatif streste ki asıl önemi, H_2O_2 kaynağı olmasıdır (14).



Süperoksitin fizyolojik bir serbest radikal olan nitrik oksit ($NO^{\cdot}$) ile birleşmesi sonucu reaktif bir oksijen türü olan peroksinitrit ($ONOO^{\cdot}$) meydana gelir (14).

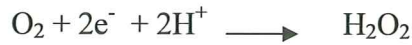


Bu aşama ile nitrik oksitin normal etkisi inhibe edilir. Peroksinitritlerin doğrudan proteinlere zarar verici etkileri vardır ve azot dioksit (NO_2), hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$) gibi daha başka toksik ürünlere dönüşürler (14).

Süperoksit, düşük pH değerlerinde daha reaktif olup oksidan perhidroksil ($HO_2^{\cdot}$) oluşturmak üzere protonlanır. Perhidroksil radikali asit pH'da oldukça reaktiftir (17). Bu radikalin, süperoksit ile dismutasyon reaksiyonuna girmesi sonucu, oksijen ile hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur (22).

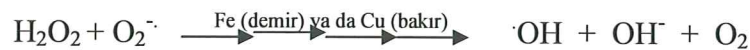
Süperoksit anyonu hem oksitleyici hem redükleyici özelliğe sahiptir. Oksidan olarak görev yaptığında elektron alır. Redükta olarak rol aldığında ise elektron kaybederek oksijene okside olur (14).

2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂): Oksijenin suya indirgenmesi sırasında ikinci basamakta oluşan serbest radikaldır. Moleküler oksijenin, çevresindeki moleküllerden iki elektron ya da süperoksitin bir elektron alması sonucu meydana gelir. Oksijen asit pH'da protonlandığında perhidroksil radikali meydana gelirken, fizyolojik pH'da hidrojen peroksit oluşur (14,17). Hidrojen peroksit atmosferdeki asit yağmurlarının kaynağıdır (22).



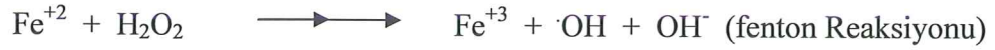
Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksitin asıl üretimi süperoksitin dismutasyonu ile olur. süperoksit molekülü ya spontan olarak ya da süperoksit dismutaz enziminin katalizlediği bir reaksiyon sonucunda hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluşturur (23).

Hidrojen peroksit ortaklanmış elektron içermemektedir. Bu nedenle de serbest radikal değildir, reaktif oksijen türleri kategorisine girer ve oksidan etkilidir. Zarar verici etkisini demir ve bakır varlığında, Fenton reaksiyonu ile süperoksit ile reaksiyona girip potansiyel olarak aktif hidroksil radikaline dönüşerek gösterir (24). Serbest radikal reaksiyonlarına katılan demir güçlü bir pro-oksidan olarak kabul edilir (25). Hidrojen peroksit oldukça hareketli olup membranları kolayca geçebilen çok güçlü bir sitotoksindir (22).

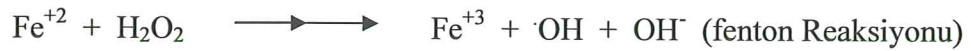


Yukarıdaki reaksiyon “**Haber-Weiss Reaksiyonu**” olarak bilinir. Haber-Weiss Reaksiyonu spontan veya katalizörle gerçekleşebilir. Spontan reaksiyon yavaştır. Katalizör olarak demir (Fe) kullanıldığında reaksiyon oldukça hızlanır (14). Demirle katalizlenen şekilde önce ferri demir (Fe⁺³), süperoksit tarafından ferro

demire (Fe^{+2}) indirgenir. Sonra bu ferro demir kullanılarak hidrojen peroksitten hidroksil radikali ve hidroksil iyonu üretilir (17,26). Katalizlenmemiş Haber-Weiss reaksiyonu, süperoksidin direkt olarak hidrojen peroksitle reaksiyonudur (22).



3. Hidroksil radikali ($\cdot\text{OH}$): Fenton reaksiyonu ile hidrojen peroksidin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesiyle oluşur. İleri derecede okside edici bir radikaldır ve çok kısa bir yarı ömrü vardır, bu kısa yarı ömrüne rağmen en reaktif moleküldür (22). Son derece reaktif ve zararlı bir oksijen radikalidir (14). Bu radikal; tüm biyolojik substratlarla reaksiyona girebilen, hücre membranlarındaki doymamış yağ asitleri, hücre içindeki ve membranındaki proteinler, karbonhidratlar, DNA zincirleri gibi önemli komponentlerin yapı ve fonksiyonlarını bozabilen aktif bir yapıdır (24). Geçiş metallerinin varlığında hidrojen peroksitten Fenton reaksiyonu ile meydana gelir ya da suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalmasıyla oluşur (14).



Biyolojik yapılarda membranlara yakın bir yerde hidroksil radikali üretilir. Membran fosfolipid zinciri yağ asidi tabakasına atak yaparak lipid peroksidasyonunu stimüle eder. Araşidonik asit gibi doymamış yağ asitlerine olan ilgisi daha fazladır. Ayrıca biyolojik membranlarda hasar yapıcı etkiye sahip olan oksisülfür radikalinin oluşumundada hidroksil radikali etkilidir (14).

4. Tek Oksijen ($\cdot\text{O}_2$): Oksijen serbest radikalleri ile sıkı bir ilişkide olan, radikal olmayan diğer bir reaktif oksijen ürünüdür (22). Ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana geldiği gibi radikal reaksiyonlarının başlamasına da

neden olabilir. Oksijenin elektronlarından birinin, enerji alarak, kendi yörüngesinin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle oluşur (14). Tek oksijen membran lipidlerine etki ederek peroksilleri oluşturur. Peroksil radikalleri de alkoksil oluşumunda görev alırlar (22).

2.3.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları

Hücre içerisinde en büyük serbest radikal kaynağı, elektron transport zincirinden olan elektron sızıntısıdır. Oksidatif fosforilasyon zincirinin bileşenleri indirgendiği zaman mitokondriyal süperoksit radikal üretimi artar (27). Hücrede oksijenin esas tüketildiği yer mitokondridir. Mitokondride radikal üretimine neden olan; solunumu düzenleyen endojen faktörlerdir (14).

Endoplazmik retikulum ve nükleer membrana bağlı bulunan sitokrom P-450 ve sitokrom b-5 in oksidasyonu ile serbest radikaller üretilir (27,28,29).

Ksantin oksidaz gibi birçok enzimin katalitik siklusları sırasında da serbest radikaller açığa çıkar. Endotel hücresinde bulunan ksantin oksidaz, NAD bağımlı ksantin dehidrogenazdır. Elektron alıcısı olarak NAD kullanarak ksantin ya da hipoksantinin ürik aside dönüşümünü sağlar ve serbest radikal üretimine neden olmaz (27,28,30). İn vivo olarak oluşturulan iskemi sonucunda ksantin dehidrogenaz, ksantin oksidaz formuna dönüşür ve ksantin oksidazda elektron alıcısı olarak moleküler oksijeni kullanır. Katalizlediği reaksiyon sonucunda süperoksit anyonunun oluşmasına neden olur (28,29,30). İskemi sonrası reperfüzyonda ksantin oksidaz, moleküler O₂'ne elektron aktararak serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur ve iskemi reperfüzyon hasarı oluşur (31)

Lökositler vücudun hücresel cevabını başlatan hücrelerdir. Toksik etkilerini süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri aracılığıyla gösterir. Aktive olmuş fagositik hücreler, lizozomal komponentlerini dışarı vermeye başlarlar. Bunun sonucunda da reaktif oksijen radikalleri oluşmaya başlar. Reaktif oksijen radikalleri oksijen tüketiminde respiratuar patlama denilen bir patlama yaparlar. Bu patlama sonucunda serbest oksijen radikallerinin üretimi önemli ölçüde artar (26,27,28).

Noradrenalin ve dopaminin oto-oksidasyonu sonucunda reaktif oksijen türleri oluşur (32). Plazma membranındaki doymamış yağ asitleri, fosfolipid, glikolipid, gliserid ve steroller, okside olabilen aminoasit içeren proteinler serbest radikal hasarına hassastırlar (33).

2.3.3. Serbest Oksijen Radikallerinin Toksik Etkileri

Organizmalarda sabit bir düzeyde serbest oksijen radikalleri meydana gelir ve hücre fizyolojisi ve metabolizmasında önemli rol oynar. Metabolik reaksiyonlarda kullanılan oksijenin sadece %5–10' u toksik ara ürünlere dönüşür. Aerobik organizmalar, intrasellüler ve ekstrasellüler antioksidan savunma sistemleri ile toksik metabolitleri etkisiz hale getirerek zararı en az seviyede tutarlar. Antioksidan savunma sisteminin gücü zayıflarsa ya da serbest radikal üretimi bu savunma sisteminden daha fazla olursa hücreler zarar görür (34).

1. Membran Lipitlerine Etkileri (Lipit Peroksidasyonu): Tüm biyomoleküller içerisinde serbest radikallere en hassas olan lipitlerdir. Serbest radikallerin etkisi sonucu membrandaki polidoymamış yağ asidi zincirinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılır ve lipit zinciri, lipid radikali niteliği kazanır. Lipid radikali kararlı değildir ve moleküler oksijenle etkileşirse lipid peroksit radikali meydana gelir. Kararlı olmayan bu lipid radikali moleküler oksijenle etkileşirse lipid peroksit radikalini meydana getirir. Lipid peroksidasyonu kendi kendini devam ettirir ve membranda yeni lipid radikalleri oluşmaya devam eder. Lipid peroksit radikalleri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak hidroperoksitlere dönüşürler. Lipid peroksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif ve zararlı olan aldehidlere dönüşürler (14,17). Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Lipid peroksidasyonunda son ürün olarak oluşan malondialdehit (MDA)' in yaptığı membran hasarı geri dönüşsüz olabilir.

Lipid radikalleri hidrofobik yapıda olması nedeniyle reaksiyonların çoğu membrana bağlı moleküllerle meydana gelir. Hücre membranlarına direk olarak ve aldehit üreterek hücre bileşenlerine indirek olarak zarar verirler. Bunun sonucunda da membran permeabilitesi ve mikroviskozitesi ciddi şekilde etkilenir. MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Hücre

yüzeyindeki reseptörleri etkiler. Na-K-ATPaz, Ca-K-ATPaz gibi hücre iyon transport proteinleri zarar görebilir (18).

2. Proteinlere Etkileri: Proteinler serbest radikallere karşı lipidlerden daha az hassastırlar ve başlayan reaksiyon lipidler kadar hızlı ilerlemez. Proteinleri serbest radikallerden etkilenme dereceleri aminoasit bileşimine bağlıdır. Sülfür içeren maddelere karşı serbest oksijen radikallerinin ilgisi yüksektir. Sülfür radikalleri oksijenle birleşerek oksisülfür radikallerini oluştururlar. Oksisülfür radikalleri, biyolojik moleküllerde hasar yapıcı etkiye sahiptir. Triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin ve sistein aminoasitlerini taşıyan proteinler sülfür grubu taşır. IgG ve albümin çok sayıda disülfid bağı bulundurur. Serbest oksijen radikalleri, sülfür içeren bu maddelerle reaksiyona girince proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur ve normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Sitoplazma ve membrandaki proteinler, okside edici ajanlara maruz kaldıktan sonra çapraz bağlanarak dimerleşir veya daha büyük agregatlara dönüşür. Prolin ve lizin, oksijen radikallerine maruz kalırsa nonenzimatik hidroksilasyona uğrarlar. Hem protein de serbest radikallerden önemli oranda zarar görür. Oksihemoglobinin O_2^- veya H_2O_2 ile reaksiyonu sonucunda methemoglobin oluşur (14,17).

3. Nükleik asit ve DNA'ya Etkileri: İyonize edici radyasyon ile oluşan serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Hidroksil radikali deoksiriboz ve bazlarla kolaylıkla reaksiyona girer. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan H_2O_2 membranlardan kolayca geçer ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta ölümüne yol açabilir. Bu yüzden DNA serbest radikallerden kolay zarar görebilen açık bir hedeftir. Süperoksite maruz kalan DNA molekülleri, hayvanlara enjekte edildiğinde daha fazla antijenik özellik gösterirler ki; bu oldukça önemli bir etkidir. Çünkü otoimmün bir hastalık olan sistemik lupus eritematozus ve romatoid artritte dolaşımda anti-DNA antikorları bulunur. Süperoksit ve hidrojen peroksin enzimatik toplayıcıları hidroksil radikali prekürsörlerinin konsantrasyonunu azaltarak DNA'yı korur (14,17).

4. Enzimlere Etkileri: Serbest radikaller enzimlerin inaktivasyonuna yol açabilirler (18,34).

5. Karbonhidratlara Etkileri: Monosakkaritlerin oto-oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzalaldehitler meydana gelir. Bu maddeler diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıkların patolojisinde önemli rol oynarlar. Okzalaldehitler; DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilirler ve aralarında çapraz bağlar oluşturabilirler. Bu şekilde hücre bölünmesinde, kanser ve yaşlanmada önemli rol oynarlar (14).

6. Bağ Dokusu Harabiyeti ve Ekstraselüler Etkiler: O_2^- , H_2O_2 ve OH^- toplayıcıları süperoksit oluşturan sistemden hiyalüronik asitin depolimerizasyonunu önler. Ekstrasellüler sıvıda ki süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitesi çok düşüktür. Bu nedenle redükte oksijen türlerinin küçük miktarları bu bölümlerde yaygın hasara sebep olabilirler (18,24).

2.3.4. İnsan Sağlığında Serbest Radikaller

Doğal antioksidan savunmanın artmasıyla, serbest radikal oluşumu önlenmekte ve hasarın şiddeti azalmaktadır. Ancak serbest radikallerin hastalıklar üzerindeki önemi ve rolünü incelerken, serbest radikal oluşumunun hastalığın nedeni mi? yoksa sonucu mu? olduğunun ayırımına varmak çok önemlidir (14).

1. İnflamatuar İmmün Hasar: inflamatuvar artrit bu konudaki en ideal örnek gibi görünmektedir. Eklem inflamasyonunda immün kompleksler, bakteriyel ürünler ve kristaller yer almaktadırlar. Bunların hepsi serbest radikal oluşumuna neden olur. Oksijenin radikal etkisi; sinoviyal sıvıda ve eklem aralığında bulunan, başta hiyalüronik asit olmak üzere, diğer proteoglikanlar ve bir ölçüde kollajen ve elastinin yıkılmasına neden olur (35,36).

2. İskemi – Reperfüzyon: Hipoksi-reoksijenizasyon sonrasında oluşan serbest radikallerin, hasarlanmış mitokondri, ksantin oksidaz, araşidonik asit yolakları ya da hasarlı dokuya polimorfonükleer hücre toplanması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu durumdan etkilenen organlar; kalp, böbrek, beyin, pankreas, kaslar ve gastrointestinal sistemdir (23).

3. Demir Yüklenmesi: Toksik oksijen radikallerinin oluşumunun başlatılmasında geçiş metalleri, özellikle demir önemli yer tutmaktadır. Hemokromatozisli hastalarda ve trasfüzyona bağlı aşırı demir alımında görülen

multiorgan disfonksiyonlarının etyopatogenezinde, demire bağlı serbest radikal oluşumunun önemli bir yer tuttuğu görülmüştür (37,38,39).

4. Kanser: Radyasyon ve bazı kimyasalların etkisi ile ortaya çıkan reaktif oksijen radikalleri (ROS), karsinogenezisin birçok basamağında rol oynamaktadır (40,41). İyonize radyasyon sonucu DNA etkilenmekte ve DNA zincirlerinde kırıklar oluşturmaktadır (42).

5. Eritrositler: Eritrositlerde birçok antioksidan savunma sistemi bulunmaktadır. Serbest radikal etkisi sonucu eritrositlerde oluşan hasar, membran hasarı ve hemolizdir (43).

6. Akciğerler: Birçok ajan, aktive edilmiş oksijen radikali oluşumu aracılığı ile akciğerler üzerinde toksik etki göstermektedir. Yaygın polimorfonükleer hücre aktivasyonu ile karakterize (iyonize radyasyon, toksik oksidan gazlar, parakut, bleomisin gibi kemoteropatik ilaçlar, şok, sepsis, travma v.b.) patolojiler buna örnek olarak gösterilebilir (44).

7. Kalp ve Kardiyovasküler sistem: Oksijen radikalleri dolaşımdaki lipoproteinlerin kinetiğinde değişiklik oluşturur, endotelial hücre permeabilitesini artırır ve lipoproteinlerin makrofajlar tarafından geri alımını bozar. Daha önceki yayınlarda iskemi ve reperfüzyonun oluşturduğu miyokard hasarında da serbest radikallerin rolü bildirilmiştir (45).

8. Böbrek: Polimorfonükleer hücrelerden kaynaklanan oksi-radikallerin, deneysel nefrotoksik nefritin akut fazında görülen glomerüler hasar ve proteinürinin etyopatogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (46). Aynı zamanda proteolitik yıkılıma son derece duyarlı olan bazal membranda, hipoklorik asit gibi oksidanlar, koruyucu fonksiyonu olan antiproteazları inaktive etmektedir (47).

9. Gastrointestinal sistem: Karaciğerde, halojenli hidrokarbonlar ve alkolün, oksijen radikaller ve lipid peroksidasyonu aracılığı ile oluşturdukları hasar üzerine çok fazla çalışma vardır (48).

2.3.5. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunlara bağlı hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizması geliştirilmiştir. Bunlara “**antioksidanlar**” denir. Antioksidanlar; endojen ya da ekzojen kaynaklı olabilir (14).

Endojen Antioksidanlar:

1. Enzimler: Mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GPX), glutatyon S transferaz, hidroperoksidaz.

2. Enzim Olmayanlar: Alfa tokoferol (E vitamini), beta karoten, askorbik asit, melatonin, ürat, sistein, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, myoglobin, hemoglobin, ferritin, metiyonin, albümin, bilürubin, glutatyon.

Ekzojen Antioksidanlar:

1. Ksantin oksidaz inhibitörleri: Allopurinol, oksipurinol, folik asit.

2. NADPH oksidaz inhibitörleri: Adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokörleri, nonsteroid antiinflatuarlar.

3. Rekombinant süperoksit dismutaz

4. Trolox C: E vitamini analogu.

5. Glutatyon peroksidaz aktivitesini artıranlar: Ebselen, asetilsistein.

6. Non-enzimatik serbest radikal toplayıcıları: Mannitol, albümin.

7. Demir redoks döngüsünün inhibitörleri: Desferroksamin, seruloplazmin.

8. Sitokinler: Tümör nekroz faktör, interlökin-1.

9. Barbitüratlar

10. Demir şelatörleri

11. Gıda antioksidanları: Butilat hidroksitoluen, butilat hidroksianizol, sodyum benzoat, demir süperoksit dismutaz.

Endojen Enzimatik Antioksidanlar:

1. Süperoksit dismutaz (SOD): Süperoksitin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler (14).



SOD, süperoksiti detoksifiye ederek dokuyu reperfüzyon hasarından korur. Fagosit edilmiş bakterilerin intrasellüler öldürülmesinde de rol oynar. Bu yüzden SOD, granülosit fonksiyonu için çok önemlidir. Katalizlediği reaksiyon sonucunda ortaya çıkan H_2O_2 'in hücreye önemli bir zarar vermeden H_2O 'ya dönüşmesi gerekir. Bu

dönüşüm sırasında görev alan ikinci sıra enzimleri glutatyon peroksidaz ve katalazdır (14).

2. Glutatyon peroksidaz (GPX): Hidrojenperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu olan ve prostetik grup olarak selenyum içeren bir metalloenzimdir. Çoğunlukla stoplazmada bir miktarda mitokondride bulunur. Solunum patlaması sırasında oluşan serbest radikal peroksidasyonu sonucunda, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Ayrıca eritrositlerdeki en etkili antioksidandır. GPX, hidrojen peroksiti suya indirgerken, redüktan madde olarak glutatyonu (GSH) kullanmaktadır. Bu enzimin etkisiyle redükte GSH, okside glutatyon (GSSG) çevrilirken; H_2O_2 , H_2O 'ya redükte olur.



Okside glutatyon, glutatyon redüktaz enzimi ile tekrar redükte glutatyon (GSH) çevrilir.



Hücrede H_2O_2 konsantrasyonu yükseldikçe redükte glutatyon miktarı azalmakta ve katalazın aktivitesi ön plana çıkmaktadır. Glutatyon S transferaz (GST) enzimi ise selenyum bağımsız glutatyon peroksidaz aktivitesini gösterir (14).

3. Katalaz: 4 tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Çoğunlukla peroksizomlarda, bir miktarda sitoplazmada bulunur. Görevi; hidrojen peroksiti, oksijen ve suya parçalamaktır. Peroksidaz aktivitesine ek olarak; bir molekül hidrojen peroksiti elektron vericisi, diğerini de elektron alıcısı olarak kullanabilir (14).



Endojen Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

1. Vitamin E: Tokoferol yapısındadır. Değişik tokoferoller tanımlanmış olup, bunlar arasında antioksidan etkisi en yüksek olan alfa-tokoferoldür. Yapısında

bulunan fenolik hidroksil grubuna sahip aromatik halka, vitaminin kimyasal olarak aktif kısmını oluşturur ve antioksidan özelliği bu gruptan kaynaklanır. Alfa-tokoferol, dokularda değişik konsantrasyonlarda bulunur. En yüksek vitamin E konsantrasyonları, mitokondri ve mikrozomlar gibi membrandan zengin hücre bölümlerinde bulunur. Miyokard membranlarındaki miktarı da fazladır. E vitamininin en önemli depolanma yeri yağ dokusudur. Çok güçlü bir antioksidan olan E vitamini, hücre membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. E vitamini, süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipid peroksit radikallerini ve diğer radikal örneklerini indirger. Glutasyon peroksidaz ile E vitamini birbirini tamamlayıcı etki gösterir. E vitamini peroksitlerin sentezini engellerken, glutasyon peroksidaz enzimi teşekkül etmiş olan peroksitleri ortadan kaldırır.

Bu vitamin, lipid peroksit radikallerini (LOO[•]) parçalar. Böylece lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sonlandırır. Bu nedenle E vitamini zincir kırıcı bir antioksidan olarak bilinir.



Tokoferolün antioksidan etkisi, yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. Eritrositler ve solunum sistemi hücreleri, en yüksek oksijen kısmi basıncına maruz kalan hücreler olduğundan, tokoferol bu hücrelerin membranındaki lipid yapılarında yoğunlaşma eğilimindedir (14).

2. Askorbik Asit (C Vitamini): Kuvvetli indirgen aktivitesinden dolayı, güçlü bir antioksidandır. Süperoksit ve hidroksil radikali ile kolayca reaksiyona girerek onları ortadan kaldırır. Ayrıca, anti-proteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. Peroksil radikalleri ile direkt reaksiyona girdiği gibi, hidrojen transferi aracılığı ile vitamin E radikali yıkımında da rol almaktadır.

Askorbik asit, antioksidan etki yanında, oksidan etki de gösterir. Askorbik asit, SOD dışında, ferri demiri ferro haline çeviren tek hücresel ajandır. Bu yolla elde edilen ferro demir, fenton reaksiyonunda hidrojen peroksit ile etkileşir (49).

3. Ürik Asit: En önemli antioksidanlardan biri olup, sıvı fazda peroksil radikallerini, askorbik asitten daha etkili olarak yakalar (50).

Antioksidan Etki Tipleri:

Antioksidanlar 4 ayrı şekilde etki ederler;

1) Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikallerini tutma ya da çok daha zayıf yeni bir moleküle çevirme şeklinde izlenen etkidir. Antioksidan enzimler toplayıcı etki gösterirler.

2) Bastırıcı etki: Serbest oksijen radikallerine bir H^+ aktararak onları inaktive etme şeklindedir. Vitaminler ve flavonoidler bu şekilde etki gösterirler.

3) Onarıcı etki

4) Zincir kırıcı etki: Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleme şeklindedir. Bu şekilde etki eden antioksidanla hemoglobinin, seruloplazminin, vitamin E, C, A, transferrindir (17).

2.3.6. Total Antioksidan Kapasite

ROS (reaktif oksijen türleri)'ların oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar 'antioksidan savunma sistemleri' olarak bilinirler (51).

Total antioksidan kapasitesi (AOP) plazmada ve vücut sıvılarında bulunan bütün antioksidanların toplam aktiviteleri hesaba katılarak bulunur (52). AOP, çeşitli oksijen/nitrojen radikallerine karşı antioksidan aktivitesinin tam bir spektrumunu gösterir. Plazmadaki en büyük endojen antioksidanlar; bilirubin, ürik asit ve protein tiyolleridir. Diyetle alınan antioksidanlar ise; vitamin C ve E, besin türevli (poly) aromatik maddelerdir (stilben, flavanoid) (53). Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirirler. Hücre dışı savunma, albümin, bilirubin, transferrin, seruloplazmin, ürik asit gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz ve sitokrom oksidazdır. Bakır,

Çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (51).

İnsanlardaki redox durumunu etkileyen fizyolojik, çevresel ve beslenmeyle ilgili faktörlerin değerlendirilmesinde plazma antioksidan kapasitesinin ölçölmesi yardımcı olabilir. Antioksidan kapasitesi bir takım tekniklerle belirlenebilir (54-55); bazı yöntemler in vitro denemelerdir (56). Bunlar reaktif moleküllerle doğrudan etkileşime ya da metal iyonlarıyla reaksiyona giren serbest radikallere dayalı yöntemlerdir. Bu reaksiyonlar çift kimyasal ölçümlerle yapılır. Antioksidan kapasiteyi belirleyen diğer yöntemler sağlam hücrelerde yapılabilir (57, 58, 59).

Antioksidan aktivite; bir bileşğin, patolojik durumu gösteren reaktif türlerini ve prooksidanları indirgeyebilmesidir. İnhibisyon yöntemi olarak bilinen birçok yöntem çoğunlukla serbest radikal olan reaktif türleri içerir (53).

2.3.7. İskemik Hasarlanma Sırasında Gelişen Patolojik Değişiklikler

Hipoksi, hücrelerde ilk önce aerobik solunumu yani mitokondrilerdeki oksidatif fosforilasyonu etkiler. Oksijen basıncının azalması sonucu, hücre içi ATP üretimi belirgin olarak azalır. ATP azalmasının hücre içindeki birçok sistemler üzerinde etkisi olur. Sitoplazmik serbest kalsiyum artar. Plazma membranındaki ATP enerjili sodyum pompasının aktivitesi azalır. Bu olay sonucunda, sodyum hücre içinde birikir. Potasyum hücre dışına geçer. Sodyum miktarının net artışı, akut hücresel şişmeye neden olur (60).

Hücresel ATP'de azalma ile AMP'de artma, fosfofruktokinaz enzimini uyarak anaerobik glikoliz hızını artırır. Artan glikoliz ile laktik asit ve inorganik fosfatlar birikerek hücre içi pH'nın düşmesine yol açar. Ribozomların endoplazmik retikulumdan ayrılması ile protein sentezindeki azalma meydana gelir. Eğer oksijen miktarı eski haline dönerse bu bozukluklar geri döner. Ancak iskemi devam ederse geri dönüşümsüz hasarlanma gelişir. Hücre ölümü olarak isimlendirilebilen bu değişikliğin temelinde, lizozomal membranların zedelenmesi ve enzimlerin sitoplazma içine sızması vardır (60).

2.3.8. İskemi Reperfüzyon Hasarında Serbest Radikaller

İskemi reperfüzyon hasarından en çok etkilenen dokulardan biri olan miyokard, en fazla reoksijenasyon sırasında zarar görür. Reperfüzyonun iskemik hasarı arttırmasına '**oksijen paradoksu**' denir (61). Kardiyak cerrahi sonrası görülen ventrikül yetmezliği, reperfüzyon dönemindeki miyokardiyal reaktif oksijen türleri üretimine bağlıdır (62). Reperfüzyonun ilk dakikasında sistemik dolaşımda peroksidize ve izomerize lipidlerin artışı serbest radikal hasarının işaretidir (63). Reperfüzyon; serbest radikal oluşmasını indükler. Membran permeabilitesi bozulur, iyon tutulması değişir, Ca birikimi ve nekroz oluşur. Sarkoplazmik retikulum ve mitokondride oluşan serbest radikallere ek olarak, aktif hale gelen fosfolipaz da; hücre membran lipidlerini yıkarak serbest radikal oluşumuna neden olur. Ayrıca iskemi; ksantin dehidrojenazı, ksantin oksidaza çevirir. Bu enzim de oksijenin hidrojen perokside dönüşmesine neden olur (64).

İskemideki diğer radikal kaynakları arasında; araşidonik asit metabolitleri, katekolamin otooksidasyonu, yüksek enerjili fosfatlar, Ca birikimi de sayılabilir. İskeminin izlediği reperfüzyon döneminde; endotelde şişme, interstisyel ödem, mikrovasküler oklüzyon ve doku nekrozu olur. Artmış reaktif oksijen metabolitleri, membran fosfolipidleri ve doymamış yağ asitlerini etkileyerek lipid peroksidasyonu ürünü MDA oluşturur. MDA sadece kalpten değil, bypassan etkilenen diğer organlardan da salınır. İnsanda, periferik kanda, miyokardiyal reperfüzyon sonrası artmış MDA seviyeleri gösterilmiştir. MDA; endotelial hücrede sitotoksik olabilir, hücre dışı komponentlerde hasar yapar (65).

2.3.9. Diz Cerrahisinde Pnömotik Turnike Uygulaması

Turnike uygulaması; alt ekstremitte cerrahi girişimlerinde, cerraha iyi bir görüş sağlamak ve ameliyat esnasındaki kanamayı azaltmak için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Buna rağmen; fizyolojik olmaması nedeni ile uygulama sırasında bir takım yan etkilere neden olabilir. Güvenli olarak uygulanabilecek en uzun turnike süresi konusunda fikir birliği yoktur. Ancak; genel olarak kabul gören 90 dk.'lık turnike uygulamasıdır. Turnike uygulandıktan 30 dk sonra, aşağıda belirtilen

değişikliklerin ortaya çıktığı göz önüne alınırsa; turnike süresinin en aza indirilmesinin, hatta hiç turnike kullanılmamasının önemi ortaya çıkar (66).

1. Nörolojik Değişiklikler: Turnike süresine bağlı olarak periferik sinirlerde bir dizi değişiklik meydana gelir. Turnike süresi 30 dk'yı aştığında, sinir kılıfına dışarıdan basıya ve aksonal hipoksiye bağlı olarak sinir iletimi kesilir (66,67,68). İki saatten fazla süren uygulamalarda veya aşırı insuflasyon basınçlarının kullanılması halinde ise ameliyat sonrası nörolojik hasar gelişebilir.

2. Kas Değişiklikleri: Turnike uygulamasını takip eden 6 dk içerisinde, mitokondriyal pO_2 'nin sıfıra düşmesi ile birlikte kas hücresi içinde anaerobik metabolizma başlar. 30–60 dk içinde de NAD ve kreatin fosfat depoları azalır. Kas hücresinde hızla ilerleyen hücresel asidoz ve hipoksi meydana gelir. Hücre içi enzimleri ve potasyum hücre dışına çıkar, endotelin bütünlüğü bozulur (69,70,71). Turnike süresi 60 dk'yı aştığında ise; doku ödemi oluşur ve özellikle ayak bileği ve tibia üst ucu girişimlerinde cildin kapatılması bu ödem nedeni ile güçleşebilir. Turnike süresi boyunca ekstremitte ısı giderek düşer.

3. Hemodinamik Değişiklikler: Ekstremiteye, Esmarch bandajı uygulandığında; bacak venlerindeki kanın merkezi dolaşıma iletilmesi ile, venöz kan hacminde ve periferik vasküler dirençte artış meydana gelir. Bu durum; santral venöz ve sistemik arteriyel kan basınçlarında az miktarda yükselmeye sebep olur. Klinik olarak ciddi bir sorun yaratmayan bu durum, aşırı variköz venleri olan ve ventrikül kompliyansı sınırlı olan hastalarda pulmoner arter basıncında artışa neden olabilir. Genel anestezi altında turnike uygulanmasından 45–60 dk sonra gelişen sistemik hipertansiyonun nedeni tam olarak açıklanamamış değildir. Ancak kas ve sinir dokusunun kritik düzeydeki iskemisini yansıttığı düşünülmektedir. Turnike açılması ile birlikte iskemi sırasında oluşan metabolitler dolaşıma katılır. Geçici metabolik asidoz meydana gelir. Periferik dirençteki azalmayla birlikte kan basıncı düşer (72).

3 GEREÇLER ve YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'nun onayı (Tarih: 28.08.2008, Sayı: B.30.2.HAC.0.01.00.05, Karar No: FON 08/37-32) alındıktan sonra; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Ortopedi ve Travmatoloji AD ve Biyokimya AD'larının işbirliği ile düzenlenmiştir.

3.1. Hasta Seçimi

Eylül 2008 ve Şubat 2009 tarihleri arasında, diz artroskopisi yapılacak, ASA sınıflaması (Tablo 3.1) I-II olan, 18-60 yaş aralığında, 31 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Tablo 3.1 ASA (Amerikan Anestezi Birliği) sınıflaması (9)

ASA	
I	Normal sağlıklı hasta
II	Hafif sistemik hastalığı olan ve fonksiyonel kısıtlaması olmayan hasta
III	Belirli fonksiyon kısıtlamalarına neden olan, ortadan ciddi dereceye kadar varan sistemik hastalığı olan hasta
IV	Fonksiyonel olarak güçsüz duruma getiren ve hayatı tehdit edici ciddi sistemik hastalığı olan hasta
V	Ameliyat yapılmasa bile yaşaması beklenmeyen ölmek üzere olan hasta
VI	Beyin ölümü olmuş ve organları alınacak hasta

Hastalar operasyondan bir gün önce yatağında ziyaret edilerek, fizik muayeneleri yapıldı ve rutin tetkikleri incelendi. Kendilerine ve yakınlarına yapılacak olan işlem hakkında bilgi verildikten sonra yazılı onamları alındı. Çalışmada randomize olarak 2 grup oluşturuldu: **1. gruba; femoral-siyatik sinir bloğu (n=15), 2. gruba; spinal anestezi (n=16)** uygulandı.

3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Vasküler hastalık, kardiyak-metabolik-renal-hepatik hastalık, gebelik, hemodinamik instabilite, metabolik ve asit-baz dengesi bozukluğu yapabilecek ilaç kullanımı, steroid kullanımı, antioksidan kullanımı, allerji öyküsü, alkol-ilac bağımlılığı ve sigara kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Demografik Veriler

Hastaların; adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, mevcut diğer hastalıkları, ilaç kullanımı, sigara öyküsü, ASA sınıflaması, uygulanan anestezi yöntemi, turnike süresi, ameliyat süresi kaydedildi.

3.4. Ameliyat İçin Hazırlık Evresi

Ameliyattan önceki gece, saat 24⁰⁰, ten sonra aç bırakılan hastalar, ameliyattan yaklaşık olarak 45 dk - 1 saat önce, oral 5 mg diazepam ile premedike edildiler. Ameliyat odasına alınan hastalara; antekübital bölgeden 16 G ile damar yolu açıldı ve ilk saat için 10 ml/kg/saat, daha sonrası için ise, 5 ml/kg/saat hızında % 0,9'luk NaCl infüzyonu başlandı. Tüm hastalara; EKG, non-invaziv arteriyel kan basıncı ve periferik puls oksimetri monitörizasyonu yapıldı.

3.5. Anestezi Yöntemi

Grup I, Femoral-Siyatik Sinir Bloğu Grubu (n = 15): İşlem öncesi her hastaya sedasyon amaçlı 3 mg midazolom ve 1 μkg^{-1} fentanil yapıldı. Femoral-siyatik sinir bloğu USG ve sinir stimülatörü eşliğinde yapıldı. 20 ml % 0.5' lik bupivakain, 20 ml % 2'lik prilokain karışımı 1:1 hazırlanarak (toplam 40 ml) femoral ve siyatik sinirlere ayrı ayrı 20 ml'lik enjeksiyonlar şeklinde yapıldı. Siyatik sinire posterior yaklaşımla blok uygulandı. 22 gauge yumuşak uçlu blok iğneleri kullanıldı.

Sinir stimülasyonu 1 mA'e ayarlanarak sinirin yeri saptandı. Sinir bulunduktan sonra, 0.2 mA üzerinde ve 0.5 mA altında uyarı elde edilmesi ile enjeksiyonlar uygulandı.

Grup II, Spinal Anestezi Grubu (n = 16): Oturur pozisyonda, orta hattan yaklaşımla, L2-L3 ya da L3-L4 seviyesinden spinal anestezi uygulandı. İntratekal olarak 12,5 mg % 0.5' lik bupivakain verildi. Uygun blok seviyesi sağlandıktan sonra, sedasyon amaçlı her hastaya 3 mg midazolom ve 1 μkg^{-1} fentanil yapıldı.

Tüm hastalara cerrahi başlamadan hemen önce turnike uygulandı. Turnike 300 mmHg'ya kadar şişirildi. Antibiyotik profilaksisi amacıyla 1g sefazolin yapıldı.

Aynı zamanda hastaların rejiyonel anestezi uygulanması sonrası noninvaziv arteriyel kan basıncı değerlerinin başlangıç değerine göre %20 den daha fazla düştüğü durumlarda efedrin yapıldı. Hastaların efedrin ihtiyacı olup olmadığı ve yapılan efedrin dozu kaydedildi.

3.6. Veri toplama

Kan örneklerinin alınabilmesi için; damar yolu olmayan diğer koldan, antekübital bölgeden, 16 gauge intravenöz kateter takıldı. Kan örnekleri ilk olarak anestezi verilmeden hemen önce (T_0), turnike uygulanmadan önce ve cerrahi başlamadan (T_1), turnike uygulandıktan 30 dk sonra (T_2) ve turnike açıldıktan 10 dk sonra (T_3) santrifüj tüplerine alındı. Örnekler 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı. Alınan serum örnekleri -20°C de çalışılana kadar saklandı. Örneklerden LPO, AOP düzeylerine bakıldı.

3.7. Serum AOP Düzeyinin Ölçülmesi

Serum AOP değerleri BioVision tarafından üretilen kit protokolüne göre tayin edildi. 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid (trolox) equivalent antioksidan kapasitesi (TEAC) deneyi ilk olarak Miller ve ark. (73) (1993) tarafından ortaya konmuştur ve daha sonra Re ve ark. (74) (1999) tarafından modifiye edilmiştir. 2,2-azinobis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) peroksidaz ve hidrojen peroksit ya da hidroksil, peroksil, alkoksil ve inorganik radikallerin varlığında ABTS radikal katyonuna dönüşmektedir. ABTS radikal katyonu oluşmaya başladığında absorbans artar. Ortamda antioksidanlar varsa hidrojen peroksit

tarafından oluşturulan radikalleri temizlerler ve böylece ABTS radikal katyonu oluşumunu geciktirirler. Bu durumda absorbans azalır. TEAC deneyi ABTS radikal katyonlarının absorbansının antioksidanlarca inhibisyonu üzerine kuruludur ki bu da 660,734 ve 820 nm dalgaboylarında absorpsiyon spektrumuna sahiptir. Plazma AOP düzeyi değerleri mikromol trolox olarak hesaplandı (75).

3.8. Serum LPO Düzeyinin Ölçülmesi

Plazma lipid peroksit düzeyleri tiyobarbiturik asit (TBA) kullanılarak, Wade ve van Rij (76) tarafından tanımlanan yöntemle göre tayin edildi. Lipid peroksitlerin yıkılması ile oluşan malondialdehitin TBA ile oluşturduğu kompleksin molar absorptivitesinden yararlanılarak (1.56×10^5) plazma lipid peroksit değerleri mikromolar (litrede mikromolar Tiyobarbiturik asit reaktif madde (mikromolTBARS/Litre)) olarak hesaplandı.

3.9. İstatiksel analiz

İstatistiksel analiz için Windows için SPSS 15.0 (Statistical Programme for Social Sciences, Chicago, IL, ABD) istatistik programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde ifade edildi. Kategorik verileri değerlendirmek için ki-kare testi kullanıldı. Parametrik verileri değerlendirmek için t testi kullanıldı. Gruplar arasında AOP ve LPO ölçümlerinin karşılaştırılması t testi ile yapıldı. Grup içi AOP ve LPO düzeylerinin zaman içerisinde anlamlı bir değişim gösterip göstermediğini incelemek için eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda $p < 0,05$ için sonuçlar, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Grup içi tekrarlı ölçümlerin değerlendirilmesinde Bonferroni düzeltmesi yapıldı ve $p < 0,008$ için, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma, grup 1'de 15, grup 2'de 16'şar hasta ile, başlangıca göre antioksidan panelinde olan değişimlerin (T_0 - T_3 farkı) yaklaşık ortalama 250 μ M Trolox olması ve bu değişimlerin standart sapmasının yaklaşık 30 μ M Trolox olması durumunda, 30 μ M Trolox'luk bir farkı %5'lik tip I hata düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olarak gösterebilmede %80 düzeyinde istatistiksel güce sahiptir.

4 BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya alınan iki grup arasında; cinsiyet, yaş, kilo, boy, ASA sınıflaması, yandaş hastalıklar, turnike süresi, cerrahi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların demografik verileri, efedrin ihtiyacı, AOP, LPO, turnike ve ameliyat süreleri ortalama $\pm$ standart sapma olarak **Tablo 4,1**'de verilmektedir.

Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri (Ort $\pm$ SD) (n=hasta sayısı)

	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=16)
Yaş (yıl)	39,7 $\pm$ 14,2	36,4 $\pm$ 21,7
Cins (erkek/bayan) (n)	9/6	9/7
Kilo (kg)	80,6 $\pm$ 14,6	74,1 $\pm$ 15,8
Boy (cm)	171 $\pm$ 9,4	172 $\pm$ 9,8
ASA I (n)	14	13
ASA II (n)	1	3
Yandaş hastalık		
Yok (n)	14	13
Var (n)	1	3
Efedrin ihtiyacı	yok	yok
Turnike süresi (dak)	54,3 $\pm$ 21,7	56,9 $\pm$ 21,7
Ameliyat süresi (dak)	67,3 $\pm$ 22,5	73,4 $\pm$ 27

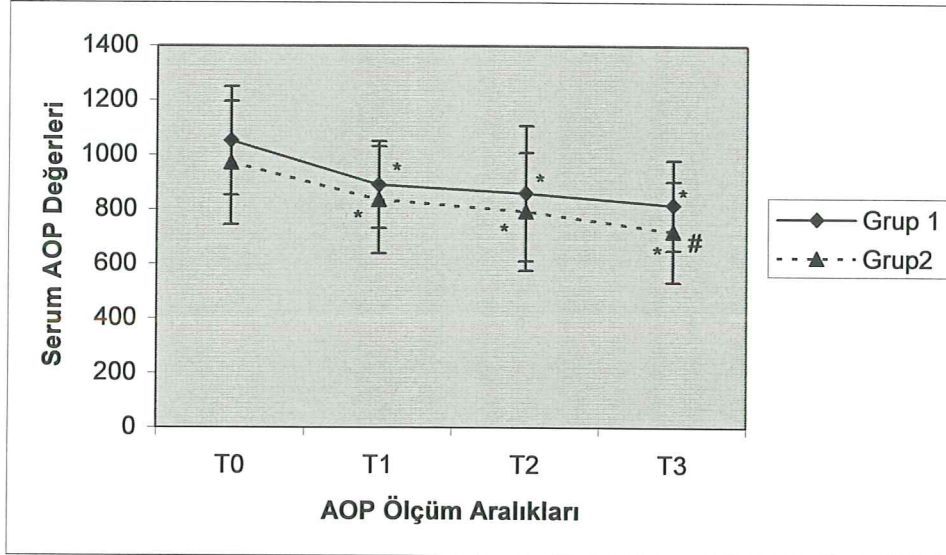
4.2 Serum Total Antioksidan Kapasite Düzeyi Ölçümleri

Gruplar arası AOP değerleri karşılaştırıldığında; AOP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (**Şekil 4.1**). Ancak; gruplar kendi içinde AOP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, her iki grupta da bazale

göre, tüm zaman dilimlerinde AOP'nin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0.008$). Grup 2'de T_1 - T_3 'ün karşılaştırmasında AOP'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0.008$). Buna rağmen, grup içi diğer zaman dilimi ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.008$) (Şekil 4.2, Şekil 4.3). Her grubun ölçüm aralıklarındaki serum AOP değerleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

	T₀ (μ M Trolox)	T₁ (μ M Trolox)	T₂ (μ M Trolox)	T₃ (μ M Trolox)
Grup I	1052,2 $\pm$ 199,2	890,43 $\pm$ 159,7*	859,36 $\pm$ 248,6*	816,1 $\pm$ 165,53*
Grup II	970,88 $\pm$ 226,01	834,64 $\pm$ 196,8*	793,09 $\pm$ 216,34*	718,35 $\pm$ 185,1*#

Tablo 4.2. Grup 1 ve Grup 2 deki serum AOP değerleri



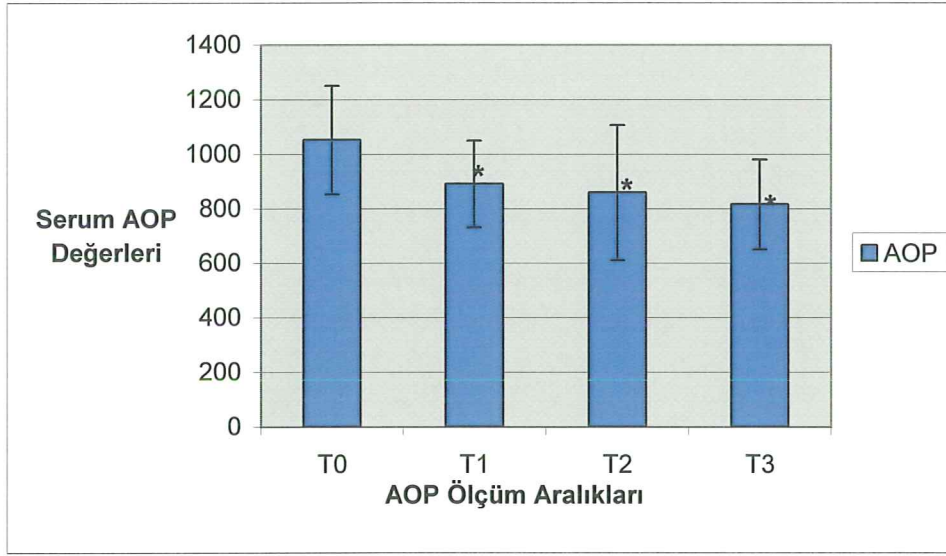
Şekil 4.1. Gruplararası serum AOP düzeyi değerleri

* $p<0.008$; Grup 1 ve Grup 2'de T_0 'a göre, tüm zaman dilimlerinde

AOP istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalıyor

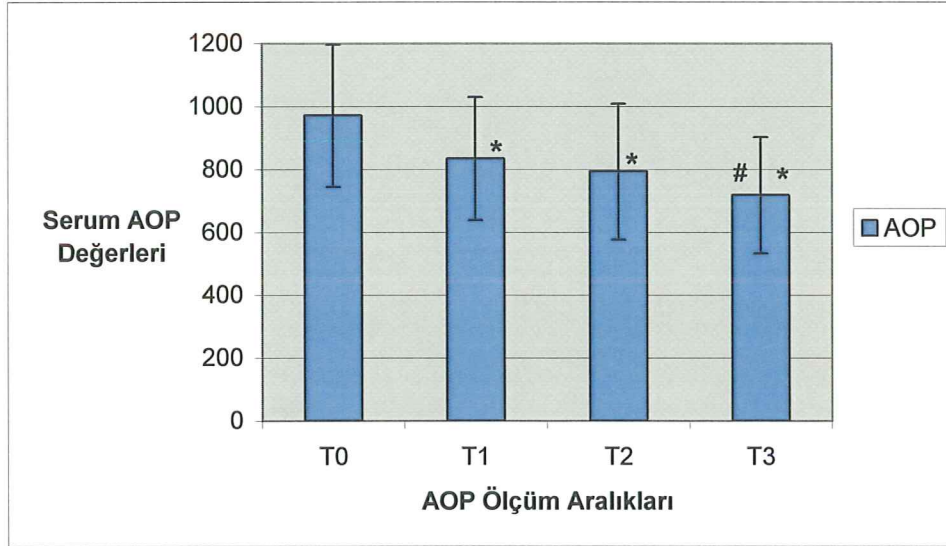
$p<0.008$; Grup 2'de T_1 - T_3 'ün karşılaştırmasında AOP'de

istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi.



Şekil 4.2. Grup I Serum AOP düzeyi ölçüm değerleri

* $p < 0.008$; T_0 'a göre, tüm zaman dilimlerinde AOP istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalıyor



Şekil 4.3. Grup II serum AOP düzeyi ölçüm değerleri

* $p < 0.008$; T_0 'a göre, tüm zaman dilimlerinde AOP istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalıyor

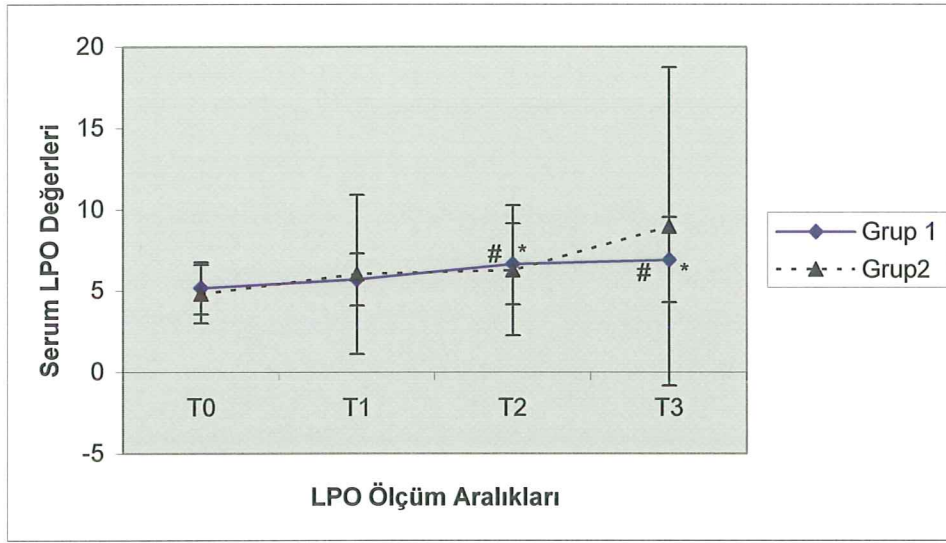
$p < 0.008$; T_1 - T_3 'ün karşılaştırmasında AOP'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi.

4.3. Serum Lipid Peroksit Düzeyi Ölçümleri

Gruplar arası LPO değerleri karşılaştırıldığında; LPO değerleri açısından gruplar arasında fark bulunamadı ($p>0,05$) (Şekil 4.4). Grupların kendi içlerinde LPO düzeyleri karşılaştırıldığında; Grup I' de T_0 - T_2 , T_0 - T_3 , T_1 - T_2 , T_1 - T_3 'ün arasındaki karşılaştırmalarda, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde LPO düzeylerinde artış gözlemlendi ($p<0,008$). Ancak; Grup I'de T_0 - T_1 , T_2 - T_3 arasındaki karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,008$) (Şekil 4.5). Grup II 'de LPO ölçüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,008$) (Şekil 4.6). Her grubun ölçüm aralıklarındaki serum LPO değerleri **Tablo 4.3**'de gösterildi.

Tablo 4.3. Grup 1 ve Grup 2'deki serum LPO değerleri

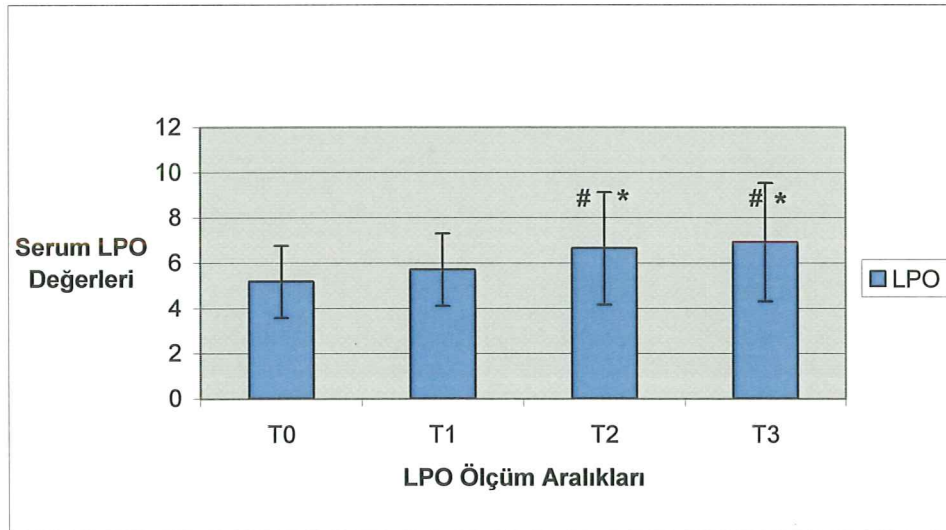
	T_0 (mikromol TBARS/Litre)	T_1 (mikromol TBARS/Litre)	T_2 (mikromol TBARS/Litre)	T_3 (mikromol TBARS/Litre)
Grup I	5.18 ± 1.6	5.71 ± 1.6	$6.65 \pm 2.49^{*}\#$	$6.92 \pm 2.62^{*}\#$
Grup II	4.82 ± 1.79	6.02 ± 4.9	6.26 ± 4	8.96 ± 9.78



Şekil 4.4. Gruplar arası Serum LPO Düzeyi değerleri

* $p < 0.008$; Grup 1’de T_0 - T_2 , T_0 - T_3 arasındaki karşılaştırmalarda, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde LPO düzeylerinde artış gözlemlendi.

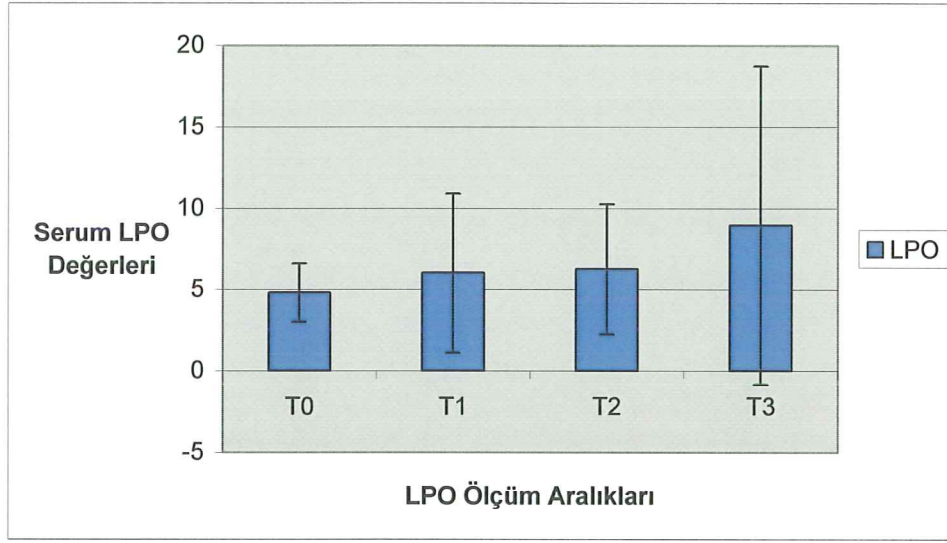
$p < 0.008$; Grup 1’de T_1 - T_2 , T_1 - T_3 ’ün karşılaştırmasında LPO’te istatistiksel olarak anlamlı bir artma gözlemlendi.



Şekil 4.5. Grup I serum LPO değerleri

* $p < 0.008$; T_0 - T_2 , T_0 - T_3 arasındaki karşılaştırmalarda, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde LPO düzeylerinde artış gözlemlendi.

$p < 0.008$; T_1 - T_2 , T_1 - T_3 ’ün karşılaştırmasında LPO’te istatistiksel olarak anlamlı bir artma gözlemlendi.



Şekil 4.6. Grup II serum LPO düzeyi değerleri

5 TARTIŞMA

Turnike uzun yıllardan beri kullanılan basit bir araçtır. İlk kez 17. yy'da hemostazis için kullanılmıştır. Petit; 18 yy başlarında, bu kullanılan araca "**turnike**" ismini ilk veren kişidir. Yaklaşık 200 yıldır kullanılan turnike; 1904 yılında Cushing tarafından "**pnömatik turnike**" adı ile yeniden tanımlanmıştır. Cushing'den önce; kokain ile kansız saha elde edilirken; bu yeni tanımlamadan sonra Cushing turnikleri kullanılmıştır. Bundan sonra geliştirilen Esmarch bandajları ile turnikelerin daha efektif kullanılması sağlanmıştır (77,78).

Ortopedik cerrahide; operasyon sahasında görüşü artırmak (intraoperatif kanamadan kaçınmak için) ya da acil durumlarda (ekstremit kanamalarında, hayat kurtarma amaçlı) turnike sık olarak kullanılmaktadır. Turnike uygulamasında; hastanın sistolik basıncının üzerinde; üst ekstremit için 250-300 mmHg ve alt ekstremit için 500-550 mmHg'lık basınçlar tercih edilir. Ancak bu basınç değerleri konusunda yeterli bir görüş birliği sağlanamamıştır. Turnike sırasında kullanılan bu basınçlar ile uygulama sırasında pek çok patofizyolojik etkiler oluşur. Bu etkiler; sistemik ve lokal etkiler olarak sınıflandırılabilir. Sağlıklı kişilerde; turnike uygulaması ile meydana hemodinamik değişiklikler tolere edilebilir. Genel anlamda turnike sıkılması ile dolaşan kan volümü ve sistemik vasküler direnç artar. Bu santral venöz basıncı da arttırır. Artan serebral volüm ile birlikte, buna ikincil beyin hasarları rapor edilmiştir. Multitравmalı hastalarda alt ekstremit turnike uygulaması sırasında; serebral basınç artışı daha da belirgin olmaktadır. Bilateral turnike uygulamasında, bu aşamada kardiyak arrestler rapor edilmiştir. Deflasyon sırasında ise; santral venöz basınç ve arteriyal kan basıncı düşer. 15 dk içinde kan volümü ekstremitelere şift olur ve postiskemik reaktif hiperemi ile birlikte periferik vasküler basınç düşer. Deflasyon sırasında ayrıca, end-idal CO2 artar. Bu artış alt ekstremit turnike uygulamalarından sonra daha fazla gözlenir. Sonuçta; iskemik bölgeden gelen hiperkapnik venöz kan sistemik dolaşıma katılır. Kardiyak output artar (77). David ve ark'larının yaptığı bir çalışmada; turnike öncesi hemoraji nedeniyle geliştirilen sistemik hipotansiyonun, 4 saatlik turnike iskemisinden sonra, kaslarda gelişen ödemi azalttığı gösterilmiştir (79). Bizim çalışmamızda; operasyon esnasında, hastaların izlemi sırasında sistemik tansiyon değişikliklerine hiç izin verilmemiştir.

Pnömonitik turnike uygulaması; koagülabilité ve fibrinolizisde de değişiklikler oluşturmaktadır. Her ne kadar cerrahi faktörler hiperkoagülabilitéye neden olsa da; cerrahi ile birlikte ağır kalekolamin salınımına ve o da trombosit agregasyonu ile birlikte hiperkoagülabilitik duruma neden olur (77). Stephen ve ark'larının yaptığı bir çalışmada; sadece cerrahi stres nedeni ile değil, hatta daha fazla, turnikeye bağlı gelişen iskemi – reperfüzyon durumunda nötrofillerin ve monositlerin hemen aktive olup damarlarda çökerek, potent reaktif oksijen oluşumlarına neden olduğu gösterilmiştir. Orta derecede oluşan iskemik durumlarda bile; lökosit aktivasyon bulguları gözlenmiş, endotel hasarını gösteren inflamatuvar ve koagülasyon belirleyicilerinde değişiklikler saptanmıştır (80).

Turnike ile oluşturulan iskemiden 1-2 saat sonra; turnike açılmasını takiben arteriyel plazma potasyum ve laktat konsantrasyonlarında orta derecede artış gözlenir. Karp ve ark'larının yaptığı bir çalışmada, 2 saatlik bir iskeminin sağlıklı iskelet kası tarafından iyi tolere edildiği saptanmıştır. Ancak histolojik değişiklikler açısından bakıldığında, 30 dk içinde kas yapısında farklılaşma oluşmaktadır (77,78). Edna ve ark'larını yaptığı bir çalışmada ise; iskemi-reperfüzyon hasarının kas tiplerine göre değişiklik gösterdiği saptanmıştır. Örneğin soleus kasının daha çok tip 1 liflerinden oluştuğu; oksidatif metabolizma ve bununla gelişen değişikliklere gastroknemius kasına göre daha hassas olduğu gösterilmiştir. 4 saatlik iskemi–1 saatlik reperfüzyon sonrası, soleus kasında yoğun ödem saptanmıştır. Yine bu çalışmada; bu morfolojik değişikliklerin 72 saat içinde düzelebildiği ve bu yüzden irreversibl kabul edildiği belirtilmiştir(81). Sonuçta; 2 saatlik bir turnike zamanı otörler tarafından iyi tolere edilebilir bir zaman olarak değerlendirilmektedir Bizim çalışmamızda turnike süresi yaklaşık olarak $56,9 \pm 21,7$ dk sürmüştür. Yani 2 saatten azdır. Bu sürede iskemi oluşmuş ve iskemi belirleyicisi olan LPO değerleri buna bağlı olarak yükselmiştir. Ancak etkilenen kas gruplarının cinsi ve histopatolojik açıdan bir inceleme yapılmamıştır.

Turnike uygulanması sonucunda, kas ve sinirde öncelikle mekanik olarak harabiyet meydana gelir. İskelet kasında hücrelerin hipoksik hale gelmesi ile hücre ödemi, mikrosirkülasyonda permeabilite artışı, iskemik hücrelerden serbest radikal üretimi, mitokondriyal elektrolit değişiklikleri, sitozolik kalsiyum birikimi ve membran fosfolipidlerinin birikimi gözlenir (82,83). Fakat turnikenin açılması ile

mekanik hasar artık I/R hasarına döner. Reperfüzyondan sonra serbest oksijen radikallerinin masif ve ani salınımını, oksidatif hasarı tetikleyen endotel disfonksiyonu veya nötrofil infiltrasyonu izler (84). Özellikle total diz protezi uygulanacak yaş grubundaki hastalar için; ekstremitelerde gelişebilecek I/R hasarı sonucu, önemli olabilecek pulmoner komplikasyonlar ve aritmiler bildirilmiştir (85).

Biz de; yukarıdaki bilgiler ışığında, turnike altında çalışılması nedeniyle I/R hasarı gelişebilen diz artroskopisi girişimlerini çalışmamızda tercih ettik.

Yetersiz doku oksijenizasyonuna bağlı olarak gelişen I/R hasarı sonucunda, bir dizi kimyasal reaksiyon gelişir (86). Özellikle reperfüzyonu takiben; aerobik metabolizmanın normal bir sonucu olarak süperoksit veya hidroksil radikalleri gibi serbest radikaller oluşmaktadır. Radikal oluşturan ve temizleyen sistemler arasındaki dengesizlik sonucunda meydana gelen oksidatif stres ise; hücre membranında bozulmaya ve DNA hasarına neden olmaktadır (87). Oksidatif stres ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki bu hassas denge; bu dengenin zamanla değişimi ve etkilendiği faktörler açısından, I/R hasarını içeren kardiyopulmoner bypass (KPB) operasyonlarında, turnike kullanılan ortopedik operasyonlarda, laparoskopik kolesistektomilerde ve hayvan çalışmalarında incelenmiştir (88,89,90,91). Bu dengenin en iyi göstergesi olabilecek; vitamin düzeyleri, total antioksidan kapasite (AOP), total oksidatif stres testi (TOS), malondialdehid (MDA) düzeyleri, MDA düzeyini yansıtan tiyobarbitürik asit reaktif madde (TBARS) düzeyleri, SOD, GPX, katalaz aktiviteleri, ürik asit, kreatinin kinaz değerleri gibi birçok parametre araştırılmış ama çelişkili sonuçlar bulunmuştur (92,93,94,95). Sonuçlardaki bu farklılıklar; analitik tekniklere, operasyon prosedürlerindeki çeşitliliğe, KPB modeline, bu göstergelerin plazma dağılımına, sonuçların hemodilüsyona göre düzeltilmesine ve en önemlisi hasta popülasyonuna ve genetiğine bağlanmıştır (96).

Oksidatif stres sonucunda oluşan serbest radikaller, hücre membran lipidlerinin oksidasyonuna yol açarak lipid peroksidasyonuna neden olurlar. Oksidatif streste ne kadar fazla radikal oluşursa, o kadar fazla membran lipid peroksidasyonu gerçekleşir (97). Bu yüzden; oksidatif strese karşı gelişen çeşitli antioksidanların plazmadaki konumlarının belirlenmesi için; tek başına aktivite yerine antioksidan kapasite ile daha iyi değerlendirileceği kabul edilmektedir (98). Bu görüşten yola çıkarak; antioksidan aktivite ve antioksidan kapasite arasındaki

ince ayrımı vurgulayan plazma veya serumun total antioksidan aktivitesinin değerlendirilmesi ile ilgili pek çok farklı metod ileri sürülmüştür. Antioksidan aktivite tek bir antioksidanın bir serbest radikale olan oranına karşılık gelirken, antioksidan kapasite; herhangi bir antioksidanın kapasitesinden bağımsız olarak etkisi nötürlenmiş serbest radikalın molekül sayısıdır. Yani plazma antioksidan kapasitesindeki artış oksidatif strese adaptasyon mekanizmasının aktivasyonunu göstermektedir (99).

Biz de çalışmamızda; I/R hasarını daha iyi değerlendirmek için; LPO ve AOP'yi belirleyici olarak kullanmayı uygun gördük. Yaptığımız değerlendirmelerin sonucunda; grupların kendi içlerinde LPO düzeyleri karşılaştırıldığında; Grup I (femoral-siyatik blok grubu)'de T_0 - T_2 , T_0 - T_3 , T_1 - T_2 , T_1 - T_3 'ün arasındaki karşılaştırmalarda, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde LPO düzeylerinde artış gözlemlendi. Grup II (spinal anestezi grubu) 'de ise; LPO ölçüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Oysa AOP düzeyleri açısından; her iki grupta, grupların kendi içlerinde, bazale göre, tüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde AOP nin azaldığı tespit edildi. Bu sonuçlar ışığında çalışmamızda; her iki grupta lokal anestezi yapıldıktan ve anestezi sağlandıktan sonra turnike uygulanmadan ve cerrahi başlamadan bakılan serum AOP değerinin bazal değere göre düşük olması bize lokal anestetiklerin oksidatif stres oluşturabileceğini düşündürmektedir. Lokal anestetiklerle ilgili oksidan ya da antioksidan özellikleri hakkında bir çalışmaya ulaşamadık.

Oksidatif hasarın önlenmesi ya da azaltılmasında etkili olabilecek pek çok faktör araştırılmıştır. Vıdıgal ve ark'larını yaptığı bir çalışmada; hiperbarik oksijen tedavisinin; I/R hasarı geliştirilen olgularda, kan akımının yeniden sağlandığı 4 veya 24 saat sonrası dönemde; gelişebilecek ödem, intertisyel hemoraji, lökosit infiltrasyonu ve nekrozu azalttığı gösterilmiştir (100). Yine Dillon ve ark'larının yaptığı başka bir çalışmada; hipertonic salin solüsyonunun, I/R hasarını azalttığı, immünmodülatör ve anti-inflamatuar etki gösterdiği saptanmıştır (101).

Yapılan çalışmalarda; hastalardan kaynaklanan risk faktörlerinin kontrol edilemediği durumlarda, kullanılan cerrahi ve anestetik yöntemlerin, gelişebilecek hasarları önleyebileceği gösterilmiştir (102). Bu amaçla; çeşitli anestetik maddelerin antioksidan etkileri araştırılmıştır. Allaouchicce ve ark. (89)'nın yaptıkları bir

çalışmada; desfluran anestezisi verilen hayvanların serum ve bronkoalveolar lavaj sıvısında MDA konsantrasyonları artarken, GPX tüketiminin arttığını; propofol uygulananlarda ise MDA düzeyi ve GPX tüketiminin azalmış olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada, aynı zamanda sevofluran ile serbest oksijen radikallerinin oluşumuna yol açacak herhangi bir kimyasal reaksiyonun indüklenmediğini de göstermişlerdir. Çalışmanın sonucunda; MDA ve GPX'in birlikte artışı nedeniyle desfluranın lokal ve sistemik oksidatif stresi daha çok artırdığını tespit ederek sevofluran ve propofolün tercih edilebileceğini bildirmişlerdir. Remziye ve ark. (103)'lerinin yaptığı başka bir çalışmada ise; laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında; desfluranın sevoflurana göre MDA düzeyini postoperatif 6. saatte daha fazla artırdığını bulmuşlardır. Yine Köksal ve ark. (88)'lerinin laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında yaptıkları çalışmada; desfluran ve sevofluranın MDA düzeylerini başlangıca göre artırdıklarını ama bu artışın desfluran grubunda daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada SOD düzeyleri operasyon sonunda desfluran grubunda başlangıca göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve oksidatif strese karşı koruyucu ve sağlıklı bir cevap olarak değerlendirilmiştir (88). Kahraman ve ark. (104)'lerinin yaptığı ekstremitede iskemi reperfüzyon hasarı gelişen olgularda; izofluranın propofole göre MDA düzeylerinde belirgin derecede artış oluşturduğunu bulmuşlardır. Bu nedenle anestezi indüksiyonu ve idamesinde lipid peroksidasyonu azaltmak için propofölü önermişlerdir. Total diz protezi operasyonu geçiren olgularda yapılan bir çalışmada; propofolün halotana göre oksidatif stresi önlemede daha iyi olduğu gösterilmiştir (105).

Rejyonel anestezi; genel anestezie göre daha az invaziv bir anestezi yöntemidir. Erken derlenme sağlaması, hastanede daha az kalış süresi, daha az maliyeti olması nedeniyle; hasta, cerrah ve anesteziyolog tarafından daha çok tercih edilmektedir. Diz artroskopisinde en çok kullanılan rejyonel anestezi teknikleri spinal anestezi ve kombine siyatik-femoral sinir bloğu yöntemleridir. Yapılan çalışmalar; spinal ve siyatik femoral bloğun artroskopik diz cerrahilerinde hastaların uyumu, intraoperatif anestezinin kalitesi, hemodinamik stabilite, postoperatif analjezi, motor blok, derlenme ve yan etkiler açısından uygun teknikler olduğunu göstermiştir (106). Ancak; yapılan çalışmalar, rejyonel anestezi tekniklerinin, I/R hasarı sonucu oluşan serbest radikalleri uzaklaştırmada genel anestezi kadar etkili

olmadığını göstermiştir (2,107). Carles ve arkadaşları (2)'nin yaptıkları bir çalışmada; sevofluran, propofol ve spinal anestezi, turnikeye bağlı gelişen I/R hasarı açısından karşılaştırılmıştır. Sevofluran grubunda, spinal anestezi grubuna göre anaerobik glikolizis ile oluşan metabolitlerin daha iyi uzaklaştırıldığı gösterilmiştir. Aksine propofol grubunda koruyucu bir etki gözlenmemiştir. Laktat seviyesi en yüksek sevofluran grubunda bulunmuştur. Spinal anestezi grubunda ortalama serum glukoz seviyesi daha düşük bulunurken; en yüksek serum glukoz seviyesi sevofluran grubunda bulunmuştur. Aynı zamanda bakılan prüvat seviyesi de sevofluranda daha yüksektir. Reperfüzyonda da laktat seviyesi sevofluran grubunda diğer iki gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bu; sevofluran grubunda, dokuların, iskemi ve reperfüzyon sırasında daha fazla enerjiden zengin substratlara ulaşabildiğini göstermektedir (2). İzdeş ve arkadaşlarının (107) yaptıkları bir başka çalışmada; genel ve spinal anestezi de iskemi ve reperfüzyon hasarını karşılaştırmışlar ve oksidatif stresin sevofluran ve nitroz oksit ile yapılan genel anestezi grubunda daha az olduğunu (antioksidan aktivitenin daha fazla olduğunu) bulmuşlardır.

6 SONUÇ VE ÖNERİLER

Biz de yaptığımız bu çalışmada; kliniğimizde diz artroskopisi ameliyatlarında sıklıkla kullandığımız spinal anestezi ve femoral-siyatik sinir bloğu yöntemlerini, I/R hasarına etkileri açısından incelediğimizde; her iki grubun da, oksidatif stres oluşturma açısından benzer olduğunu gözlemledik.

Sonuç olarak diyebiliriz ki; anestezi yöntemlerinin seçiminde hastaların genel durumları, ek sistemik hastalıkları ve özel bazı durumların varlığı (ciddi pulmoner komplikasyonların varlığı, kardiyovasküler refleksin tehlikeli olduğu durumlarda) gözönünde bulundurulmalıdır. Ancak rejyonel bir teknik uygulanacak ise; femoral-siyatik sinir bloğu ve spinal anestezinin, I/R hasarı açısından farkının olmadığı akılda bulundurulmalıdır.

7 KAYNAKLAR

1. Sarıcaoglu F, Dal D, Salman AE ve arkadaşları. Effect of low dose N-acetyl-cysteine infusion on tourniquet induced ischemia reperfusion injury in arthroscopic knee surgery. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2005; 49: 847-851
2. Carles M, Dellamonica J, Roux J ve arkadaşları. Sevoflurane but not propofol increases interstitial glycolysis metabolites availability during tourniquet induced ischemia reperfusion. *British journal of anaesthesia* 2008 100(1): 29-35
3. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J ve arkadaşları. Oxidative Stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 981-5
4. Horlocker TT, Hebl JR, Gali B ve arkadaşları. Anesthetic, patient, and surgical risk factors for neurologic complications after prolonged total tourniquet time during total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2006; 102: 950-5
5. Annecke T, Kubitz JC, Kahr S ve arkadaşları. Effects of sevoflurane and propofol on ischemia reperfusion injury after thoracic aortic occlusion in pigs. *British journal of anaesthesia* 2007 98(5): 581-90
6. Atım A, Ergin A, Kurt E ve arkadaşları. Comparison of sciatic psoas compartment block and sciatic femoral 3-in-1 block for knee arthroscopy. *Journal of Clinical Anesthesia* 2007; 19: 591-595
7. Mordecai MM, Brull SJ. Spinal Anesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2005; 18: 527-533
8. Cianni SD, Rossi M, Casati A, Cocco C, Fanelli G. Spinal anesthesia: an evergreen technique. *Acta Biomed* 2008; 79: 9-17
9. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Klinik Anesteziyoloji*. 4. baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2008; 290-95
10. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. 3. baskı, Logos yayıncılık, Ankara, 2004; 524
11. Hadzic A, Vloka JD. *Peripheral Nerve Blocks principles and practice*. McGRAW-HILL, New York, 2004; 235-252

12. Hadzic A, Vloka JD. Peripheral Nevre Blocks principles and practice. McGRAW-HILL, New York, 2004; 267-82
13. Aebi H. Catalase in vitro. Methods in Enzymology 1984; 105: 121-26.
14. Akkuş I. Serbest Radikaller ve Fiziopatolojik Etkileri. 1. Baskı, Konya: Mimoza Yayınları; 1995: 3-95.
15. Altan N, Ongun CÖ, Hasanoğlu E, Kılıç N. Effect of the sulfonylurea glyburide on glutathione and glutathione peroxidase activity in alloxan induced diabetic rat hepatocytes. Gen Pharmac 1994; 25: 875-878.
16. Altan N, Ongun CÖ, Hasanoğlu E, Engin A, Tuncer C, Sindel Ş. Effect of sulfonylurea glyburide on superoxide dismutase activity in alloxan induced rat hepatocytes. Diabet Res. Clin. Prac. 1994; 22: 95-98.
17. Blake DR, Allen RE, Lunec J. Free radicals in biological systems- a review orientated to inflammatory process. British Medical Bullet 1987; 43(2): 371-385.
18. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: Free radicals and tissue injury. Lab Invest. 1982; 47: 412-26.
19. Webster NR, Toothill C, Cowen PN: Tissue responses to hyperoxia. Biochemistry and pathology. Br J Anaesth. 1987; 59: 760-71.
20. Ames BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens. Oxygen radicals and degenerative diseases. Science 1983; 221: 1256-64.
21. Weisiger RA. Oxygen radicals and ischemic tissue injury. Gastroenterology 1986; 90: 494-496.
22. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fiziopatolojik etkileri. 1. baskı, Mimoza yayınları, Konya, (1995).
23. Champe PC, Harvey RA. Ed: Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. Biyokimya 2. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 1997: 113-15.
24. Bilgöl F, Aydın S, Açıkgöz Ş. Serbest radikaller. Ankara Hastanesi Tıp Dergisi, 1993; 28-32.
25. Gutteridge JMC. Biological origin of free radical and mechanisms of antioxidant protection. Chem Biol Inter 1994; 91: 133-140

26. Cross CE, Halliwell B, Borish ET ve arkadaşları. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med.* 1987; 107(4): 526–45.
27. Mehmetoğlu İA. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Basım 1995.
28. Blake DR, Allen RE, Lunec J. Free radicals in biological systems-a review orientated to inflammatory processes. *British Medical Bulletin* 1987; 43(2): 371-385.
29. Freeman BA, Crapo JD. Biology of Disease Free Radicals and Tissue Injury. *Lab Invest.* 1982; 47: 412–426.
30. Mathru M, Dries DJ, Barnes L, Tonino P, Sukhani R, Rooney MW. Tourniquet induced exsanguination in patients requiring lower limb surgery. *Anaesthesiology* 1996; 84: 14–22.
31. Sare M, Bozkurt A, Onur E. The effect of indomethazin, allopurinol and superoxide dismutase on PG E2 and LT C4 levels after mesenteric ischemia reperfusion injury. *Surg* 1996; 556: 379–383.
32. Ikeda Y, Long DM. The molecular basis of brain injury and brain edema: the role of oxygen free radicals. *Neurosurgery.* 1990 jul; 27 (1): 1–11.
33. Armstrong D, Al – Awadi F. Lipid peroxidation and retinopathy in streptozotocin-induced diabetes. *Free Radic Biol Med.* 1991; 1(4): 433–6.
34. Clark IA. Tissue damage caused by free oxygen radicals. *Pathology.* 1986; 18–181.
35. Cerutti P, Larsson R, Krupitza G, Muehlematter D. Pathophysiological mechanisms of active oxygen. *Mutat Res.* 1989; 214(1): 81–8.
36. Cerutti P. Oxy-radicals and cancer. *The Lancet* 1994; 344: 862–63.
37. Chance B, Sies H, Boveries A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev* 1979; 59: 527–605.
38. Chaudri G. Effect of antioxidants on primary alloantigen-induced T cell activation and proliferation. *J immunol.* 1986; 137: 2646–52.
39. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 481–493.
40. Clark IA, Cowden WB. Free radical induced pathology. *Med Res Rev* 1995; 5: 297–332.

41. Committee Report: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–97.
42. Darley-Usmar V, Radomski M. Free radicals in the vasculature: the good, the bad and the ugly. *The Biochemist* 1994; Oct/Nov: 15–8.
43. Das K, Chainy GBN. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defence system by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1537: 1–13.
44. Davidoff AJ, Rodgers RL. Insulin, thyroid hormone and heart function of diabetic spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 1990; 15: 633–42.
45. Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J* 1997; 324: 1–18.
46. Dieckman MJ, Romjin JA, Endert E, Sauerwein H. Thyroid hormones modulate serum leptin levels: observations in thyrotoxic and hypothyroid women. *Thyroid* 1998; 8(12): 108–6.
47. Dillman WH. Diabetes and thyroid hormone induced changes in cardiac function and their molecular basis. *Ann Rev Med* 1989; 40: 373–94.
48. Duckworth WC. Insulin degradation: mechanisms, products and significance. *Endocrine Rev* 1988; 9: 319–345.
49. Haddad F, Masatagu M, Bodell PW. Role of thyroid hormone and insulin in control of cardiac isomyosin expression. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 559–69.
50. Hafner RP, Nobes CD, McGown AD, Brand MD. Altered relationship between protonmotive force and respiration rate in non-phosphorylating liver mitochondria isolated from rats of different thyroid hormone status. *Eur J Biochem* 1988; 178: 511–18.
51. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology* 1995; 49(10): 1341–1348.
52. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data *Free Radic. Biol. Med.* 2000; 29: 1106–14.
53. Somogyi A, Rotsa K, Pusztai P, Tulassay Z, Nagy G. Antioxidant measurements. *Physiological Measurement*, 2007; 28: R41–R55.

54. Cao G, Prior RL. Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clin. Chem.* 1998; 44; 1309-15.
55. Novak Z, Varga SI, Pataki L, Matkovics B. Links simple method for the measurement of antioxidants. *Clin. Chim. Acta.* 1990; 194; 115-9.
56. Huang D, OuBand PriorRL. The chemistry behind antioxidant capacity assays. *J. Agric. Food Chem.* 2005; 53; 1841-56.
57. Maalouf S, El-Sabban M, Darwiche N, Gali-Muhtasib H. Protective effect of vitamin E on ultraviolet B light-induced damage in keratinocytes. *Mol. Carcinog.* 2002; 34; 121-30.
58. Hochberg M, Kohen R, Enk CD. Role of antioxidants in prevention of pyrimidine dimer formation in UVB irradiated human HaCaT keratinocytes. *Biomed. Pharmacother.* 2006; 60; 233-7.
59. Takahashi H, Hashimoto Y, Aoki N, Kinouchi M, Ishida-Yamamoto A, Lizuka H. Copper, zinc-superoxide dismutase protects from ultraviolet B induced apoptosis of SV40-transformed human keratinocytes: the protection is associated with the increased levels of antioxidant enzymes. *J. Dermatol. Sci.* 2000; 23; 12-21.
60. Kumar V, Cotran R, Robbins S. Robbins pathologic basis of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1999; 3-35.
61. Franklin H, Epstein MD. Mechanism of disease: oxygen derived free radicals in post ischemic tissue injury. *N. Engl. J Med.* 1985; 312: 159-63.
62. Davies S, Underwood S. Systemic pattern of free radical generation during coronary bypass surgery. *Br Heart J.* 1990; 64(4): 236-40.
63. Wern SW, Shea MJ. Free radicals and myocardial injury: pharmacologic implications. *Circulation* 1976; 74: 1-5.
64. Chambers D, Parks D. Xanthine oxidase as a source of free radical damage in myocardial reperfusion injury. *Circ Res* 1985; 55: 168-73.
65. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest.* 1982; 47(5): 412-26
66. Benzon HT, Toleikis JR, Meagher LL. Changes in venous blood lactate, venous blood gases and somatosensory evoked potentials after tourniquet application. *Anesthesiology* 1988; 69: 677-682

67. Dery R, Pelletier J, Jacques A. Metabolic changes induced in the limb during tourniquet ischemia. *Can J Anaesth* 1965; 12: 367-378
68. Korthals JK, Toshiyiku M, Gieron MA. Nerve and muscle vulnerability to ischemia. *J Neurol Sci* 1985; 71: 283-290
69. Hampson NB, Piantadosi CA. Near infrared monitoring of human skeletal muscle oxygenation during forearm ischemia. *J Appl Physiol* 1988; 64: 249-254
70. Heppenstall RB, Scott R, Sapega A. A comparative study of the tolerance of skeletal muscle to ischemia. Tourniquet application compared with acute compartment syndrome. *J Bone Joint Surgery* 1986; 68: 820-828
71. Lynn AM, Fisher T, Brandford HG, Pendergrass TW. Systemic responses to tourniquet release in children. *Anesth Analg* 1986; 65: 865-8782
72. Valli H, Rosenberg PH. Effects of three anesthesia methods on hemodynamic responses connected with the use thigh tourniquet in orthopedic patients. *Acta AnesthScand* 1985; 29: 142-147
73. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V ve Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin. Sci.* 1993; 84: 407-12.
74. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M ve Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay . *Free Radic. Biol. Med.* 1999; 26; 1231-37.
75. McAnalley S, Koepke CM, Le L, Vennum E ve McAnalley B. In vitro methods for testing antioxidant potential: a review. *Glyco. Sci. Nutr.* 2003; 4; 1-9.
76. Wade C R, van Rij A M: Plasma thiobarbituric acid reactivity: Reaction conditions and the role of iron, antioxidants and lipid peroxy radicals on the quantitation of plasma lipid peroxides. *Life Sciences* 43:1085-1093, 1988)
77. Kam PC, Kavanagh R, Yoong FF. The arterial tourniquet: pathophysiological consequences and anaesthetic implications. *Anaesthesia*. 2001; 56(6): 534-45.
78. Ffarc IRF, Ffarc TEJH. The arterial tourniquet. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1983; 65: 409-417.

79. Kauvar DS, Baer DG, Walters TJ. Influence of Systemic Hypotension on Skeletal Muscle Ischemia-Reperfusion Injury After 4-Hour Tourniquet Application. *Journal of Surgical Education*. 2007; 64(5): 273-277.
80. Hughes SF, Hendricks BD, Edwards DR, Bastawrous SS, Roberts GE, Middleton JF. Mild episodes of tourniquet-induced forearm ischemia-reperfusion injury results in leukocyte activation and changes in inflammatory and coagulation markers. *journal of inflammation*. 2007; 30: 4-12.
81. Carmo-Araújo EM, Dal-Pai-Silva M, Dal-Pai V, Cecchini R, Anjos Ferreira AL. Ischemia and reperfusion effects on skeletal muscle tissue: morphological and histochemical studies. *Int J Exp Pathol*. 2007 Jun; 88(3): 147-54.
82. Grisotto C, Antonio C, Netto-Coutinho J, Cherri J, Piccinato C. Indicators of oxidative injury and alterations of cell membrane in the skeletal muscle of rats submitted to ischemia and reperfusion. *J Surg Res* 2000; 92: 1–6
83. Carles M, Dellamonica J, Roux J, Lena D ve arkadaşları. Sevoflurane but not propofol increases interstitial glycolysis metabolites availability during tourniquet-induced ischaemia – reperfusion. *British Journal of Anaesthesia*. 2008; 100 (1); 29-35
84. Kharbanda RK, Peters M, Walton B. Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo. *Circulation* 2001; 103: 1624–30
85. Oxman T, Arad M, Klein R. Limb ischemia preconditions the heart against reperfusion tachyarrhythmia. *Am J Physiol* 1997; 273 (4 Pt 2): H1707–12
86. Shinohara M, Kayashima K, Konomi K. Protective effects of verapamil on ischemia-induced hepatic damage in the rat. *Eur Surg Res* 1990; 22: 256–262
87. Mccord JM. The evolution of free radicals and oxidative stres. *Am J Med* 2000; 108: 652–9
88. Köksal GM, Sayılğan C, Aydın S, Uzun H, Öz H. The effects of sevoflurane and desflurane on lipid peroxidation during laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Anaesthesiol*. 2004; 21(3): 217–20

89. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D. Oxidative stres status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg* 2001; 93(4): 981–5
90. Sato N, Fujii K, Yuge O. In vivo and in vitro sevoflurane-induced lipid peroxidation in guinea-pig liver microsomes. *Pharmacol Toxicol* 1994; 75(6): 366–70
91. Ochoa JJ, Vilchez MJ, Ibanez S, Huertas JR. Oxidative stres is evident in erythrocytes as well as plasma in patients undergoing heart surgery involving cardiopulmonary bypass. *Free Radic Res.* 2003; 37(1): 11–7
92. Fogliano V, Verde V, Randozzo G, Ritieni A. Method for measuring antioxidant activity and its application to monitoring the antioxidant capacity of wines. *J Agric Food Chem.* 1999; 47(3): 1035–40
93. Schlack W, Preckel B, Stunneck D, Thamer V. Effects of halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart. *Br J Anaesth.* 1998; 81(6): 913–9
94. Kobe H, Nakai A, Koshino T, Araki T. Effect of regular maternal exercise on lipid peroxidation levels and antioxidant enzymatic activities before and after delivery. *J Nippon Med Sch.* 2002; 69(6): 542–8
95. Davies S, Underwood S, Feneck R. Time-course of free radical activity during coronary artery operations with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993; 105(6): 979–87
96. Clermont G, Vergely C, Jazayeri S, Lahet JJ. Sistemic free radical activation is a major event involved in myocardial oxidative stres related to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2002; 96(1): 80–7
97. Musacchio E, Rizzoli V, Bianchi M, Bindoli A, Galzigna L. Antioxidant action of propofol on liver microsomes, mitochondria and brain synaptosomes in the rat. *Pharmacology&Toxicology* 1991; 69: 75–77
98. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 1106–1114

99. Cao G, Booth SL, Sadowski JA, Prior RL. Increases in human plasma antioxidant capacity following consumption of controlled diets high in fruits and vegetables. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1081–1087
100. Vidigal J, José Fagundes D, De Jesus Simões M, Oshima CT, Odashiro AN, Santos Simões R, Negrini Fagundes AT, Taha MO, De Souza Montero EF. Effect of different periods of hyperbaric oxygen on ischemia-reperfusion injury of rat skeletal muscle. *Microsurgery*. 2007; 27(4): 252-7.
101. Dillon JP, Laing AJ, Chandler JR, Shields CJ, Wang JH, McGuinness A, Redmond HP. Hypertonic saline reduces skeletal muscle injury and associated remote organ injury following ischemia reperfusion injury. *Acta Orthop*. 2008; 79(5): 703-7.
102. Horlocker TT, Hebl JR, Gali B ve arkadaşları. Anesthetic, Patient, and surgical risk factors for neurologic complications after prolonged total tourniquet time during total knee arthroplasty. *Anesthesia & Analgesia*. 2006; 102(3): 950-955
103. Sıvacı R, Kahraman A, Serteser M ve arkadaşları. Cytotoxic effects of volatile anesthetics with free radicals undergoing laparoscopic surgery. *Clin Biochem*. 2006; 39(3): 293–8
104. Kahraman S, Kılınç K, Dal D, Erde K. Propofol attenuates formation of lipid peroxidase in tourniquet induced ischemia reperfusion injury. *Br J Anaesth* 1997; 78: 279-281
105. Aldemir O, Çelebi H, Cevik C, Düzgün E. The effects of propofol or halothane on free radical production after tourniquet induced ischemia reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesth Scand* 2001; 45: 1221-1225
106. Spasiano A, Flore I, Pesamosca A, Rocca GD. Comparison between spinal anaesthesia and sciatic-femoral block for arthroscopic knee surgery. *Minerva Anestesiologica* 2007; 73; 13-21
107. İzdeş S, Dinçel AS, Gözdemir M ve arkadaşları. The effect of general and regional anaesthesia on ischemia-reperfusion injury. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2007; 35(3); 451-452

