

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU  
ANABİLİM DALI BAŞKAN

**KETAMİN VE LİDOKAİN'İN İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINI  
ÖNLEMEDEKİ ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Kevser BABACAN PEKER

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ

KONYA – 2011

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İskemi ve reperfüzyon hasarı .....	3
2.1.1. İskemi - Reperfüzyon Hasarı, Tanım .....	3
2.1.2. İskeminin Tarihçesi .....	3
2.1.3. İskemi reperfüzyon hasarının patofizyolojisi .....	4
2.1.4. Endojen ve Eksojen Antioksidanlar .....	9
2.2. İntravenöz genel anestezipler –Ketamin .....	13
2.3. Lokal anestezipler.....	16
2.3.1. Bupivakain .....	18
2.3.2. Lidokain.....	19
2.4. Spinal anestezi.....	21
2.4.1. Tanım ve Tarihçe.....	21
2.4.2. Anatomi ve fizyoloji.....	22
2.4.3. Spinal anestezi.....	23
2.4.4. Spinal anestezi tipleri;.....	24
2.4.5. Spinal Anestezi Endikasyonları.....	25
2.4.6. Spinal Anestezi Kontrendikasyonları.....	25
2.4.7. Spinal Anestezi Komplikasyonları.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4.BULGULAR .....	30
5.TARTIŞMA .....	42
6. SONUÇ.....	49
7. ÖZET.....	50
8. SUMMARY .....	52
9. KAYNAKLAR .....	54
10. TEŞEKKÜR .....	58

## KISALTMALAR

<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>AKG</b>	: Arteryel kan gazı
<b>AMP</b>	: Adenozin monofosfat
<b>ASA</b>	: American society of anesthesia
<b>BKİ</b>	: Beden kitle indeksi
<b>DAB</b>	: Diastolik arter basıncı
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>GSH-Px</b>	: Glutasyon peroksidaz
<b>I.V</b>	: İntravenöz
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>İ/R</b>	: İskemi reperfüzyon
<b>İMA</b>	: İskemi modifiye albumin
<b>KAH</b>	: Kalp atım hızı
<b>MDA</b>	: Malonildialdehit
<b>OAB</b>	: Ortalama arter basıncı
<b>PG</b>	: Prostaglandinler
<b>ROR</b>	: Reaktif oksijen radikalleri
<b>SAB</b>	: Sistolik arter basıncı
<b>SAOS</b>	: Spinal anestezi oluştuktan sonra
<b>SAYS</b>	: Spinal anestezi yapıldıktan sonra
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz
<b>SOR</b>	: Serbest oksijen radikalleri
<b>SpO2</b>	: Periferik oksijen saturasyonu

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemi, organı veya dokuyu perfüze eden kan akımındaki yetersizliğe bağlı olarak gelişen geriye dönüşümlü veya dönüşümsüz hücre/doku zedelenmesine neden olmaktadır. İskemi sonrasında hücrelerde pek çok metabolik ve yapısal değişiklikler oluşmaktadır. Geri dönüşsüz hücre hasarını önleyebilmek için organa/dokuya yeniden kan akımının sağlanması gerekmektedir. Ancak reperfüzyonun gerçekleştirilmesi, iskemik dokularda iskeminin dokuda/organda oluşturduğu hasardan daha fazla bir hasara yol açabilmektedir.

İskelet kasında turnike uygulanmasına bağlı oluşan iskemi reperfüzyon hasarı temel mekanizması nötrofil aktivasyonu olan bir çeşit enflamasyondur. İskemik hasardan korunmak için kan akımının yeniden sağlanmasıyla birlikte nötrofil birikmesi, mikrovasküler bariyerde bozulma ve ödem oluşmasıyla giden karmaşık bir dizi reaksiyon başlar. Lökositlerin endotele yapışarak postkapiller venüllerden geçişinin başlaması, reperfüzyon hasarının temelinde yatan önemli bir olaydır. Lökositlerin dokularda birikmesi, çeşitli oksidanların, serbest radikallerin, enzimlerin ve sitokinlerin açığa çıkmasını sağlayarak, parankimal hücrelerde hasara neden olur (1).

Bugüne kadar kasta turnikeye bağlı iskemi reperfüzyon hasarını azaltmak için bir dizi kimyasallar, ilaçlar ve fiziksel yöntemler denenmiştir. Bununla birlikte anestezi ajanlarının bu hasarda koruyucu etkilerinin bilinmesi de oldukça önem taşımaktadır (1).

Antioksidan veya serbest radikal temizleyici özelliğe sahip anestezi ilaçlar, serbest radikallerin rol oynadığı bazı patolojik durumlarda yararlı etki oluşturabilir.

Propofol yüksek lipid çözünebilirliğine sahip bir anestezi ajan olduğundan, özellikle oksidatif hasara en duyarlı olan lipofilik membranlarda birikerek dokuların antioksidan kapasitesini artırabilmektedir (2,3).

İzofluran dışındaki tüm inhalasyon anesteziyelerinin hücresel düzeyde reperfüzyon hasarına karşı koruyucu özelliği bulunduğu başka bir çalışmada gösterilmiştir (4,5).

İntravenöz anesteziyelerden ketaminin de, artroskopik diz cerrahisi geçirecek hastalarda turnikeye bağlı iskemi-reperfüzyon hasarını azaltabileceği bildirilmiştir (6). Ketamin ile yapılan çalışmada dokuda hasar belirgin olarak azalmış, plazma düzeyinde anlamlı fark bulunamamıştır. Dokudaki bu azalmanın, ketaminin N-metil-D-aspartat reseptörlerini antagonize ederek kalsiyum girişini önlemesinden ve hedef organa kan akımını artırmasından kaynaklanabileceği açıklanmıştır (6).

Lokal anesteziklerin antioksidan potansiyelleri invitro sistemlerde ayrıntılı olarak incelenmiş olup, lidokain dışında ropivakain, bupivakain ve mepivakainin insan nötrofillerinde oksidatif stresin neden olduğu serbest oksijen radikali oluşumunu sadece yüksek plazma konsantrasyonlarında önleyebildikleri gösterilmiştir (7,8). Lidokainin ise hangi plazma düzeyinde etkili olduğu halen tartışmalıdır. Ayrıca iki ajan arasındaki etki farklarını yansıtan karşılaştırmalı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada spinal anestezi altında, alt ekstremitede cerrahi operasyon sırasında, turnike uygulanan vakalarda, intravenöz infüzyon düşük doz ketamin ve lidokainin iskemi-reperfüzyon hasarını önlemedeki etkilerini biyokimyasal parametrelerden iskemi modifiye albumin ve malonildialdehit ile arteryel kan gazı analizi, hastaların sedasyon düzeyleri, hemodinamik parametreler, postoperatif ilk analjezik ihtiyaç zamanlarını değerlendirerek karşılaştırma amaçlanmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. İskemi ve reperfüzyon hasarı**

#### **2.1.1. İskemi - Reperfüzyon Hasarı, Tanım**

Dokulara kan sağlayan damarların, bir pıhtı veya mekanik etkenle tıkanması sonucu dokunun beslenmesinin bozulmasına iskemi denir. Doku kanlanmasının ilaçlarla veya mekanik müdahalelerle yeniden sağlanmasına reperfüzyon denir (9).

İskemi-reperfüzyon hasarı hücresel hasarla birlikte bir inflamatuvar cevap oluşturur. Hücresel hasar ve inflamatuvar cevap birbiri ile iç içe olan patogenetik bir süreç içinde gelişir. İskemik dönemde anoksik hücre hasarı belirgindir. Mitokondrial adenozin trifosfat (ATP) düzeyinin azalması ile artan hidrolaz düzeyleri hücresel iyon dengesini ve hücre membran geçirgenliğini bozar. Yeniden kanlanma ile inflamatuvar cevap başlar. Etkilenen doku hücreleri, kanla taşınan hücreler ve hücresel olmayan elementler-kompleman sistemi gibi-aktive olarak birtakım moleküller oluşturur. Reperfüzyon döneminde oluşan hücresel hasar iskemik dönemde meydana gelen hücresel değişiklikler veya inflamatuvar cevap nedeniyle oluşur (10).

#### **2.1.2. İskeminin Tarihçesi**

1881 yılında, Volkmann travma ya da crush yaralanmada Anterior Tibial Kompartman Sendromu'nu tanımlamıştır. Lokal dolaşım bozukluğunda iskemik kas ve sinir bozukluğu izlenmektedir. Dokuda şişme, basınç artışı (şiş, sert, duyarlı) gözlenir. Ağrı var, nabızlar yok, nörolojik değişiklikler vardır. Rabdomiyoliz, myoglobüri, akut böbrek yetmezliği, hücre nekrozu sonucudur (11).

1926 yılında Jepson köpeklerde deneysel olarak ekstremiteye turnike uygulanmasının oluşturduğu iskeminin ödeme yol açtığını bildirmiştir (12)

1920 yılında Cannon şok ile ilgili toksik faktörler üzerinde çalışmış, 1923 yılında iskemik dokunun tekrar kanlandırılmasına bağlı sistemik etkilerin ortaya çıktığı fikrini öne sürmüştür (13).

1937 yılında Husveldt ve Bjerling otomobil kazaları ile meydana gelen travmatik şoklar sonrası renal lezyonlar oluştuğunu bildirmişlerdir (14).

1945 yılında Dennis femoral ven ligasyonu ile meydana gelen kas ödeme fasiatomi ile müdahale etmiştir (15).

1964 yılında Patman, Poulos ve Shires arter hasarı onarımında fasiatomi kullanılan 76 vaka bildirmişlerdir (16).

Bywaters, İkinci Dünya Savaşı'nda Londra'nın bombalanması sırasında meydana gelen ciddi ekstremiteler yaralanmalarında, renal yetmezlik konusundaki geniş hasta sayılı klinik izlemlerini yayımlayarak, tüm dünyanın dikkatini reperfüzyon problemine çekmeyi başarmıştır. Bywaters, böbrek yetmezliğinden ölen hastaların idrarındaki koyu renkli pigmentin myoglobinin olduğunu da kaydetmiştir (17).

İskemik ekstremitenin arteriyel revaskülarizasyonunun risklerini ilk kez döküman eden araştırmacı 1960 yılında Haimovici'dir (18,19).

1979 yılında yapılan ve 200 akut arteriyel tıkanıklık hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %7,5'inde ekstremiteler revaskülarizasyonu sonrası ortaya çıkan böbrek yetmezliğinin görüldüğü bildirilmiştir (19).

Daha sonra yapılan çalışmalarda açık kalp cerrahisi ve aort cerrahisi sonrası da revaskülarizasyon sonrası böbrek yetmezliğinin gelişebileceği gösterilmiştir (20).

### **2.1.3. İskemi reperfüzyon hasarının patofizyolojisi**

İskemik dönemde hücrede metabolik ve yapısal değişiklikler meydana gelir. Dokuya gelen kan akımının kesilmesi ile hücresel oksidatif fosforilasyon azalır ve adenosin 5-trifosfat ve fosfokreatin gibi yüksek enerjili fosfat sentezi azalır (21). Hücrede bu şekilde enerji depolarının boşalması membran iyon pompasının bozulmasına neden olur. Hücre içinde Na ve Ca iyon konsantrasyonları artarken, su birikir, K iyon konsantrasyonu azalır. Hücre içi Ca iyonunun artması hücre için sitotoksiktir (22).

İskemik dokularda kan akımının yeniden sağlanması enerji temini ve hücrenin yaşamını sürdürmesi için gereklidir. Bu aşamada serbest radikallerin başlattığı lipid peroksidasyonu ve hücre proteinlerinin hasarlanmasıyla, hücresel fonksiyonların daha da bozulduğu reperfüzyon hasarı oluşmaktadır (23,24).

İskemi-reperfüzyon (I/R) hasarının fizyopatolojisi tam olarak açığa kavuşmamış, birbiriyle ilişkileri net olarak ortaya konulmamasına rağmen hücresel ve humoral olaylar dizisidir. Reaktif oksijen radikalleri (ROR), kompleman, endotel ve polimorf nüveli lökositler (PMNL) olmak üzere başlıca dört komponent bu olaylar dizisinde etkilidirler (25,26).

#### **2.1.3.1. Serbest O<sub>2</sub> radikallerinin rolü;**

Serbest radikal, eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküldür. Genelde elektronlar atom veya molekülde eşlenik olarak bulunmaları nedeniyle molekül stabildir ve reaktif değildir. Ancak, moleküle bir elektron ilavesi ya da bir elektron kaybı onu

reaktif hale getirir (27).

Organizma sürekli olarak serbest radikal ataklarıyla karşı karşıyadır. Atmosferin %21'ini teşkil eden oksijenin aerobik organizmanın yaşamı için gerekliliği kaçınılmazdır. Serbest radikaller fizyolojik şartlarda ve dış etkenlere karşı organizmanın savunmasında da belirli oranda oluşur ve içsel mekanizmalarla organizmaya olabilecek zararlı etkileri önlenir. Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikallerin endojen kaynakları oksijen, nitrik oksit (NO), uyarılmış nötrofil, mitokondriyal elektron transport sistemi, endoplazmik retikulum, peroksizom ve plazma membranı olarak sayılabilir. Solunan oksijenin %95'inden fazlası mitokondrilerde ATP şeklinde enerji oluşumunda kullanılırken, yaklaşık %5'i de son yörüngelerinde ortaklanmamış elektron içeren ve bu özellikleri nedeniyle de toksik serbest radikallere dönüşmektedir. İnsanda her yıl 2 kg O<sub>2</sub> olduğu bildirilmiştir (28).

İskemi sırasında, yüksek enerjili fosfat bileşiği olan ATP'nin hidrolizi sonucu AMP ve adenzin oluşması, adenzinin parçalanarak bir pürin metaboliti olan hipoksantin birikimi ile sonuçlanır. İntraselüler Ca'nın artması ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşümüne neden olur. Hipoksantin hipoksi ve iskemi nedeniyle ksantin ve ürik asite dönüşümünde ksantin oksidazı kullanır. Reperfüzyon ve yeniden O<sub>2</sub> üretimi ile bu reaksiyon elektron alıcısı olarak moleküler O<sub>2</sub>'yi kullanır. Hipoksantin ve moleküler oksijenden ksantin ve süperoksit oluşmuş olur (29).

Süperoksit radikali, oksijen molekülüne bir elektron ilavesi ile oluşur ve serbest radikal hasarına karşı koruyucu antioksidan bir enzim olan ve oksidan hasar oluşumu ile birlikte artan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığı ile hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)'ye indirgenir. Hidrojen peroksit eşlenmemiş elektron içermediği için tek başına radikal değildir (30).

Hidrojen peroksit bir serbest radikal olmadığı halde reaktif oksijen radikali (ROR) kapsamına girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Çünkü Fe<sup>2+</sup> veya diğer geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu sonucu, süperoksit radikalinin, varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucu en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali (OH<sup>•</sup>) oluşturur. Ayrıca hidroksil radikali suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda oluşur. Hidroksil radikali son derece reaktif bir oksidan radikaldir, yarılanma ömrü çok kısadır. Hidroksil radikali olasılıkla reaktif oksijen radikallerinin (ROR) en güçlüsüdür. Oluştığı yerde



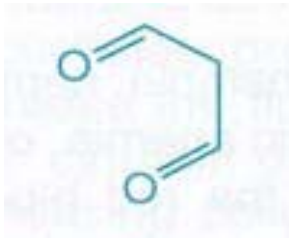
tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak tiyil radikalleri (RS<sup>•</sup>), karbon merkezli organik radikaller (R<sup>•</sup>), organik peroksitler gibi yeni radikallerin oluşmasına ve sonuçta büyük hasara neden olur (31-34).

Hücreler serbest oksijen radikallerinin hasarına bağışık değildir. Ancak genellikle glutasyon ve katalaz ile oksijen hasarına karşı korunmuşlardır. İskemik dokularda, serbest oksijen radikali üreten intraselüler mekanizmalar tam aktive edilmiş durumdadır. Ancak oksijen sağlanmasındaki eksiklikten dolayı fonksiyon görmezler. Kan akımı ve oksijen sağlanmasının restorasyonu ile büyük miktarlardaki serbest oksijen radikali üretilerek reperfüzyon hasarı indüklenir (35).

Organizmada serbest oksijen radikalleri ortaya çıktıktan sonra radikal reaksiyon dizileri başlar. Eğer bir serbest radikal, radikal olmayan bir molekülle reaksiyona girerse, binlerce reaksiyondan oluşan reaksiyon zincirlerini başlatır. Serbest oksijen radikalleri paylaşılmamış elektronlarından dolayı lipid, protein, karbonhidrat, nükleik asit gibi çeşitli makromoleküllerin oksidatif hasarına neden olurlar (36). Bu hasarlanma özetle şu mekanizmalarla olur.

#### **Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri**

Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve oldukça zararlıdır. Serbest radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonuna "nonenzimatik lipid peroksidasyonu" denir. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malonildialdehit (MDA) meydana gelir (Şekil 1).



**Şekil 1.** MDA Molekülü Kimyasal formülü

Malonildialdehit (MDA) kanda ve idrarda ortaya çıkar, yağ asidi oksidasyonunun spesifik yada kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyalde MDA ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır (31-34).

#### **Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri**

Proteinler serbest radikallere karşı poliansatüre yağ asitlerinden daha az hassastırlar. Proteinlerin serbest radikaller tarafından etkilenmesi sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur. Serbest radikallerin etkileri sonunda, yapılarında fazla sayıda disülfid bağı bulunan immünoglobülin G (IgG) ve albümin gibi proteinlerin tersiyer yapıları bozulur, normal fonksiyonlarını yerine getiremezler (31-34).

### **Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri**

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir (31-34).

### **Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri**

Serbest radikallerin karbonhidratlara etkisiyle çeşitli ürünler meydana gelir ve bunlar, çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar (31-34).

#### **2.1.3.2. Polimorf nüveli lökositlerin (PMNL) Rolü;**

İskemi-reperfüzyon sonrası lökosit aktivasyonu, kemotaksi ve lökositlerin endotel hücre adezyonu ve transmigrasyon gerçekleşir. Lökositler vasküler endotele bağlı olarak endotel ile farklı adımları içeren bir etkileşim içerisindedir. Bu basamaklar lökositlerin vasküler endotel üzerinden yuvarlanması, endotele yapışması ve endotelde transmigrasyonu içerir. İlk basamak, endotelde P-selektin ekspresyonunun artmasıdır. Bu molekül, PMNL'lerde bulunan P-selektin glikoprotein1(PSGL-1) adlı reseptörü ile etkileşerek düşük afiniteli lökosit endotel bağlantısını oluşturur. İkinci aşamada lökosit Beta-2 integrinler ile endotelial intersellüler adhezyon molekülü 1(ICAM-1) arasında etkileşim ile lökosit adhezyon ve agregasyonu gelişir. Üçüncü aşamada platelet endotelial hücre adhezyon molekül 1 ile endotel hücre bağlantıları arasındaki etkileşim ile lökosit transmigrasyonu gelişir. Aktive lökositler ekstravasküler kompartmana ulaşınca hasar bölgesine doğru göç etmeye başlarlar (kemotaksis). Burada aktive lökosit cevabı şu mekanizmalarca gerçekleştirilir:

1. Fosfolipaz A2 aktivasyonu sonucu arasıdonik asit metabolitleri (prostoglandin ve lökotrienler) üretilir, 2. Degranülasyon sonucu lizozomal enzimler salınır, 3. ROR üretimi gerçekleşir (37).

Bu ürünler endotel hasarı ve doku zedelenmesinin güçlü mediyatörleridir ve

başlangıçtaki inflamatuvar uyarının etkisini güçlendirir. Bazı durumlarda lizozomal enzimler hücre dışına salınabilir. Hasar yapıcı etkeni ortadan kaldırmaya veya dilue etmeye yönelik bu inflamatuvar cevap sonucu mikrovasküler permeabilite artışı, ödem, tromboz ve parankim hücre ölümü de gerçekleşir. Görevini tamamlayan lökositler apoptotik hücre ölümüne uğrarlar ve lenfatik dolaşım ile ortamdan uzaklaştırılırlar (37).

### **2.1.3.3. Komplemanın rolü;**

İskemi reperfüzyon sonrası kompleman aktivasyonu ve çeşitli vasküler hemostazla ilişkili proinflamatuvar mediatörlerin salınımı gerçekleşir. Bunlardan en önemlisi anaflatoksinler, C3a, C5b, iC3b ve C5b-9'dur. C3a'ya göre 20 kat daha fazla etki gösteren C5a en güçlüsüdür (37). Lökosit aktivasyonu ve kemotaksisin uyarılmasına ek olarak C5a, sitokin ürünlerinin, monosit kemoatraktan protein (MCP)-1, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) IL-1 üretimini uyararak inflamatuvar yanıtı amplifiye eder. Kompleman tarafından sentezi uyarılan lökosit adhezyon molekülleri şunlardır:

- Vasküler hücre adhezyon molekülü 1 (VCAM-1)
- İnterselüler adhezyon molekülü 1 (ICAM-1)
- E-selektin
- P-selektin

C5b9 endotelde IL-1a, IL-8 ve MCP-1 salgısını uyararak lökosit aktivasyonu ve kemotaksisi artırır. Aynı zamanda endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe ederek ve endotelde siklik guanozin monofosfatı azaltarak vasküler tonusu bozar (37).

### **2.1.3.4. Endotelin rolü;**

İ/R hasarının oluşmasında endotel hücreleri önemli role sahiptir. Oksidatif stres endotel hücrelerinin aktivasyonuna ve işlevlerinin bozulmasına neden olur. Endotel hücreleri serbest oksijen radikalleri (SOR) için potansiyel hedef konumundayken diğer taraftan da SOR üretim kaynağıdır. Endotel, mikrovasküler homeostazdan sorumlu olan endotelin (ET)'i ve nitröz oksit (NO)'i üretir. NO arteriyel dolaşımında ET'nin vazokonstriktör etkisini tersine çevirme eğilimindedir. Venlerde ise bunun tersi söz konusudur. İ/R hasarında endotelin/NO oranı endotelin lehine bozulur. Sonuçta arteriyel vazokonstriksiyon, venlerde vazodilatasyon olur (38).

Endotel hücrelerinin oksidatif stresi sonucu kompleman aktive edilir; lökosit adhezyon moleküllerinin üretimi artar. SOR etkisi ile endotel hücreleri hasara yanıt

olarak İL-1, platelet aktive edici faktör (PAF), prostaglandinler (PG I<sub>2</sub>, PG E<sub>2</sub>), granulosit-monosit stimüle edici faktör (GM-CSF), büyüme faktörleri, endotelin, NO ve tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) salgırlarlar. Aktive olan endotel hücreleri ek olarak kendi bazal membranlarını sindiren kollajenazlar salgılama yeteneğindedir (39).

Nitrik oksitlerin radikal olarak reaktivitesi düşüktür, ancak metal içeren bileşikler ve radikaller ile büyük bir hızla tepkimeye girerler. Özellikle lipit radikallerle tepkimeye girmesi NO'ya antioksidan bir etki kazandırır. Fizyolojik derişimde üretilen NO, esas olarak oksihemoglobin tarafından nitrata (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) oksitlenerek aktivitesi sonlandırılır. Oksijen radikallerindeki durumun aksine, nitrik oksidi ortamdan temizleyen herhangi bir özel enzim yoktur. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz enziminin indüksiyonu sırasında NO derişiminin artması ile oksidasyonu da hızlanır ve çeşitli reaktif nitrojen oksit türleri oluşur. Bu reaktif türler NO'nun dolaylı etkilerinden sorumludur ve hücrel moleküllerin nitrozilasyonuna, nitrasyonuna, nitrozasyonuna yol açarak, proteinlerin ve enzimlerin aktivitelerinin sonlanmasına neden olabilirler (40).

#### **2.1.4. Endojen ve Eksojen Antioksidanlar**

Serbest radikallere karşı hücrel savunma (antioksidan savunma sistemleri, antioksidanlar) Reaktif Oksijen Türleri'nin (ROS) oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" olarak bilinirler (31-34). Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler; 1) Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme toplayıcı etkidir. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler. 2) Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme bastırıcı etkidir. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler. 3) Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki zincir kırıcı etkidir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler. 4) Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması onarıcı etkidir (31-34). Antioksidanlar, endojen kaynaklı veya eksojen kaynaklı olabilirler.

#### **Endojen Antioksidanlar**

Endojen antioksidanlar, enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar.

Enzim olan endojen antioksidanlar şunlardır: 1) Süperoksit dismutaz (SOD). 2) Glutasyon peroksidaz (GSH-Px). 3) Glutasyon S-Transferazlar (GST). 4) Katalaz

(CAT). 5) Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi. 6) Hidroperoksidaz.

Enzim olmayan endojen antioksidanlar şunlardır: 1) Melatonin. 2) Seruloplazmin. 3) Transferrin. 4) Miyogloblin. 5) Hemogloblin. 6) Ferritin. 7) Bilirubin. 8) Glutatyon. 9) Sistein. 10) Metiyonin. 11) Ürat. 12) Laktoferrin. 13) Albümin (31-34).

### **Eksojen antioksidanlar**

Eksojen antioksidanlar, vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere sınıflandırılabilirler.

Vitamin eksojen antioksidanlar şunlardır: 1)  $\alpha$ -tokoferol (vitamin E). 2)  $\beta$ -karoten. 3) Askorbik asit (vitamin C). 4) Folik asit (folat).

İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar şunlardır: 1) Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten). 2) Nikotin amid adenin difosfat (NADPH) oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezipler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, diphenyline iodonium). 3) Rekombinant süperoksit dismutaz. 4) Trolox-C (vitamin E analogu). 5) Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein). 6) Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin). 7) Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin). 8) Nötrofil adezyon inhibitörleri. 9) Sitokinler (TNF ve IL-1). 10) Barbitüratlar. 11) Demir şelatörleri (31-34).

Gıdalardaki eksojen antioksidanlar şunlardır: 1) Butylated hydroxytoluene (BHT). 2) Butylated hydroxyanisole (BHA). 3) Sodium benzoate. 4) Ethoxyquin. 5) Propylgalate. 6) Fe-superoxyde dismutase (31-34).

**Süperoksit dismutaz (SOD)** Süperoksit dismutaz (EC 1.15.1.1, EC-SOD) süperoksit serbest radikalın ( $O_2^-$ ) hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve moleküler oksijene ( $O_2$ ) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir.

### **Glutatyon peroksidaz (GSH-Px)**

Glutatyon peroksidaz (glutatyon: $H_2O_2$  oksidoredüktaz, EC 1.11.1.9), hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir.

### **Glutatyon redüktaz**

Glutatyon redüktaz, GSH-Px vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan okside glutatyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyona (GSH) dönüşümünü katalize eder.

### **Glutatyon S-Transferazlar (GST)**

Glutatyon S-transferazlar (GST), başta araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı selenyum-bağımsız GSH-Px aktivitesi göstererek bir antioksidan savunma mekanizması oluştururlar.

### **Katalaz (CAT)**

Katalaz hidrojen peroksidi ( $H_2O_2$ ) suya ve oksijene parçalar.

Granulomatöz hücrelerde katalaz, hücreyi kendi solunumsal patlamasına karşı koruma işlevini de görür. Hücrede oluşan hidrojen peroksidi ( $H_2O_2$ ) hidroksil serbest radikali ( $OH^*$ ) oluşumunu önlemek için ortadan kaldırır.

### **Mitokondriyal sitokrom oksidaz**

Mitondriyal sitokrom oksidaz solunum zincirinin son enzimidir ve süperoksidi ( $O_2^-$ ) detoksifiye eder.

### **Vitamin C (askorbik asit)**

Vitamin C (askorbik asit) organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici ajan olarak görev yapar. Askorbik asit antioksidan etkisinin yanında oksidan etki de gösterir. Askorbik asit proteine bağlı ferri demiri uzaklaştırarak ya da doğrudan ferri demiri indirgeyerek Fenton reaksiyonunda hidrojen peroksit ile etkileşmeye ve sonunda hidroksil radikali ( $OH^*$ ) oluşturmaya uygun ferro demire dönüştürür. Bu özelliğinden dolayı vitamin C, serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalisti veya bir prooksidan olarak değerlendirilir. Ancak bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü, yüksek konsantrasyonlarda güçlü bir antioksidan olarak etki ettiği kaydedilmiştir (31-34).

### **Vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol)**

Vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol) çok güçlü bir antioksidandır, hücre membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. Vitamin E süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipid peroksit radikallerini ve diğer radikalleri indirger. Vitamin E zincir kırıcı antioksidan olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonu, vitamin E vasıtasıyla sonlandırılabilir (31-34).

### **Karotenoidler**

Vitamin A'nın ön maddesi olan  $\beta$ -karotenin singlet oksijeni bastırabildiği, süperoksit radikalini temizlediği ve peroksit radikalleriyle direkt olarak etkileşerek antioksidan görev gördüğü saptanmıştır (31-34).

### **Melatonin (MLT)**

Melatonin en zararlı serbest radikal olan hidroksil serbest radikalini (OH<sup>\*</sup>) ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır, günümüze kadar bilinen antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir.

Melatonin hidroksil serbest radikali (OH<sup>\*</sup>) ile reaksiyona girdikten sonra bir indolil katyon radikaline dönüşür ki bunun da ortamdaki süperoksit radikalini (O<sub>2</sub>-) tutarak antioksidan aktivite gösterdiği kaydedilmiştir (31-34).

### **Glutasyon (GSH)**

Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünün engellenmesinde rol alır. Ayrıca proteinlerdeki sülfhidril (-SH) gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur, böylece fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller. Glutasyon (GSH) yabancı bileşiklerin detoksifikasyonu ve amino asitlerin membranlardan transportunu da sağlar.

Glutasyon (GSH) eritrositleri, lökositleri ve göz lensini oksidatif strese karşı korumada hayati öneme sahiptir (31-34).

### **Ürat**

Normal plazma konsantrasyonunda ürat, hidroksil, süperoksit, peroksit radikalleri ve singlet oksijeni temizler. Fakat lipid radikalleri üzerine etkisi yoktur. Ayrıca vitamin C oksidasyonunu engelleyici etkisi vardır (31-34).

### **Bilirubin**

Bilirubin süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır.

### **Albümin**

Albümin LOOH (luminol asit) ve HOCl (hipokloröz asit) toplayıcısıdır.

### **Seruloplazmin**

Seruloplazmin olasılıkla SOD' a (süperoksitdismutaz) benzer mekanizmayla etki gösterir. Ferro demiri (Fe<sup>2+</sup>) ferri demire (Fe<sup>3+</sup>) yükseltgeyerek Fenton reaksiyonunu ve böylece hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder.

### **Transferrin ve Laktoferrin**

Transferrin ve laktoferrin dolaşımdaki serbest demiri bağlarlar.

### **Ferritin**

Ferritin dokudaki demiri bağlar.

### **Sistein**

Sistein süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır.

### **Ebselen**

Ebselen selenyumlu bir bileşiktir. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesini güçlendirir ve lipoksijenaz yolunu inhibe eder.

### **Sitokinler**

Sitokinler başta katalaz olmak üzere antioksidan enzimleri aktive ederler. Ancak proteolitik enzimleri aktive ettiklerinden dolayı zararlı da olabilirler.

### **Demir şelatörleri**

Demir şelatörleri hücre içine girerek serbest demiri bağlamak suretiyle onu etkisizleştirirler, böylece Fenton reaksiyonunu ve sonuçta hidroksil radikali oluşumunu inhibe ederler. Bu özelliklerinden dolayı reperfüzyonda kullanılmalarının faydalı olduğu kaydedilmiştir.

### **Desferroksamin**

Desferroksamin serbest  $Fe^{3+}$  'ü bağlar.

### **Oksipürinol**

Oksipüranol allopürinolün metabolitidir, doğrudan hidroksil radikali ve hipokloriti azaltıcı yönde etki eder.

### **Mannitol**

Mannitol hidroksil radikalini toplayıcı etki gösterir.

### **Probukol**

Probukol kan kolesterolünü düşürmede kullanılır. Lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonunu kırıcı etkisi vardır (31-34).

## **2.2. İntravenöz genel anestezikler –Ketamin**

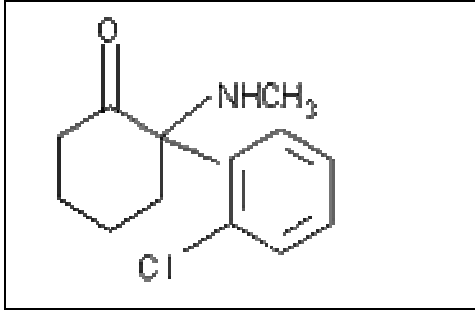
Anesteziye hızlı indüksiyon amacıyla üretilen intravenöz anestezikler bilinçli sedasyon için de kullanılmaktadır. İnhalasyon anestezikleri ile kombine edilerek anestezinin idamesinde boluslar halinde veya infüzyon şeklinde uygulanırlar. Farmakolojik etkileri karşılaştırıldığında intravenöz anestezikler benzerlik ve farklılıklar gösterebilirler. İzopropilfenol grubundan propofol, barbitüratlar, karboksilat imidazol grubundan etomidat, fensiklidin grubundan ketamin ve benzodiazepinler başlıca intravenöz anesteziklerdir (41).



### 2.2.1. Ketamin

Ketamin yapısal olarak fensiklidin analogudur. Fensiklidinler fiziksel ve kimyasal özellikleri ile klinik etkileri bakımından diğer intravasküler anesteziklerden oldukça farklı bir grup oluştururlar. Bu maddelerin etkisi ile gelişen katalepsi, hafif sedasyon, amnezi ve analjezi ile karakterize tabloya dissosiyatif anestezi adı verilmektedir. Corssen ve ark. tarafından 1966'da ilk kez uygulanan ketamin bu grubun halen tek ve yaygın olarak kullanılan ilacıdır (42).

#### 2.2.1.1. Kimyasal Özellikleri



Şekil 2. Ketamin'in yapısal formülü

Ketamine 2 O-clorofenil-2 methylamin o siklexanone hidroklorid olarak dizayn edilmiş nonbarbitürat bir anesteziiktir (Şekil-2). A2 asidik (PH = 3,5-5,5) olarak formüle edilmiş, intravenöz (IV) veya intramuskuler (IM) enjeksiyon için kullanılan, 10-50 veya 100 mg/ml konsantrasyonda kullanılan steril bir solüsyondur. Phermerol (benzethonium klorid) prezervatif olarak eklenir (43).

Ketamin pKa'sı 7.5 olan, suda eriyen bir bileşiktir. Lipid çözünürlüğü oldukça yüksektir. Ketamin genellikle rasemik karışım halindedir. Ketamin iki optik izomer üreten (spiral) bir merkeze sahiptir. S+ izomeri, rasemik karışım veya R+ izomeri ile aynı farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklere sahip olmasına rağmen, daha potent anesteziik ve analjezik özelliklere sahiptir. Fakat bazı Avrupa ülkelerinden farklı olarak klinik kullanılan preparatı (Ketalar HCl) iki izomerin rasemik karışımıdır (44).

#### 2.2.1.2. Farmakokinetik Özellikleri

Ketaminin yağda erirliği yüksektir, bundan dolayı önce beyin ve kanlanması fazla olan dokulara gider. Zarları kolaylıkla geçer, yayılımı dolaşım zamanına bağlı olarak hızlıdır. Daha sonra diğer dokulara dağılır ve santral sinir sistemindeki etkileri bu dağılım sonunda ortadan kalkar (42)

Barbitüratlar ve propofole benzer şekilde ketamin, rölatif olarak kısa distrübisyon yarı ömür değerlerine sahiptir. Ketamin eliminasyon yarı ömrü 2-3 saatte sonuçlanan

yüksek hepatik klirens ve geniş dağılım oranına sahiptir. Yüksek hepatik ekstraksiyon oranı, hepatik kan akımındaki değişikliklerin, ketamin eliminasyon oranına önemli şekilde etki etmesinin sağlar (45).

#### **2.2.1.3. Etki Mekanizması**

Ketaminin santral sinir sisteminde, spinal korddaki polisinaptik refleksleri bloke etmek ve beynin seçilmiş bölgelerinde eksitator nörotransmitterlerin etkilerini inhibe etmeyi içeren pek çok etkisi vardır. Barbitüratlar tarafından oluşturulan retiküler aktive edici sistemin depresyonunun aksine, ketamin fonksiyonel olarak talamusu (duyusal impulslar retiküler aktive edici sistemden serebral kortekse iletir) limbik korteksten (duyuların farkında olunması ile ilişkilidir) "disosiyate" eder (ayırır). Beynin bazı nöronları inhibe olsada, diğerleri tonik olarak eksite olur. Klinik olarak, bu dissosiyatif anestezi durumu hastaların şuurlu gibi görünmesine (örn. göz açma, yutkunma, kas kasılması) ancak duyusal impulsu değerlendirememesine ve buna yanıt verememesine yol açar. Ketaminin bir N-metil-D-aspartat reseptör (bir glutamat reseptör B tip antagonisti olduğu gösterilmiştir. Spesifik ketamin reseptörlerinin olduğu ve bunların opioid reseptörleri ile etkileştiği varsayılmaktadır (46).

#### **2.2.1.4. Uygulama ve dozaj**

Ketamin i.v, i.m veya peroral olarak uygulanır. İntravenöz bolus enjeksiyonundan 30- 40 saniye sonra cerrahi anestezi oluşur, derlenme 10- 15 dakikada redistribüsyon ile gerçekleşir. İntramusküler enjeksiyonundan 5 dakika sonra bilinç kaybı görülür. Etki 20 dakikada en üst düzeydedir. Ketamin, oral uygulamada ise 20- 45 dakika süre ile sedasyon sağlar. İndüksiyonda i.v olarak 1- 2 mg/kg; i.m olarak 3- 5 mg/kg dozda uygulanır (47).

Ketamin kullanımındaki önemli komplikasyon, erken derlenme döneminde etkili olduğu psikomimetik reaksiyonlardır (halüsinasyonlar, kabuslar, kognitif fonksiyonlarda ve kısa dönemli hafızada değişiklikler). Bu reaksiyonların insidansı doz bağımlıdır ve de benzodiazepinler, barbitüratlar ve propofolün beraber kullanımıyla azaltılabilir. Ameliyat esnasındaki psikolojik reaksiyonlar özellikle rüya benzeri tanımlamalar ve ameliyat deliryumu, indüksiyonda ve de anestezinin sürdürülmesinde diazepamla birleştirilerek daha düşük dozda önerilen ketamin kullanımıyla azaltılabilir. Aynı şekilde ciddi ameliyat reaksiyonlarını yok etmek için, küçük hipnotik dozda kısa etkili veya ultra kısa etkili barbitürat gerekebilir. Psikomimetik reaksiyonlar, derlenme

odasında hastanın verbal, taktil ve vizüel stimülasyonları minimize edilirse azalır (43). Fakat oral sekresyonları arttırıcı özelliği, yüzeysel anestezi sırasında laringospazma neden olabilmektedir (45). Ketamin; sedasyon, hipnoz, somatik analjezi, bronkodilatasyon ve sempatik stimülasyonu içeren geniş bir farmakolojik etki spektrumuna sahiptir.

#### **2.2.1.5. Sistemlere Etkisi (47)**

Kardiyovasküler sisteme etkisi: Ketamin kan basıncını, kalp debisini ve atım hızını artırır. İndirekt kardiyovasküler etkileri sempatik stimülasyona bağlıdır. Pulmoner arter basıncını yükseltir. Yüksek ketamin dozlarının yaptığı direkt myokard depresyonu, sempatik blokta (medulla kesisi) veya katekolamin depolarının tükenmesi sonucu (ağır şokun son safhası) ortaya çıkar. Buna karşın hipovolemik şokta indirekt uyarıcı etkisinden yararlanır.

Solunum sistemine etkisi: Ketamin güçlü bir bronkodilatatördür. Üst solunum yolu refleksleri aktif kalır, sekresyonlarda artış görülür. Bu etki antikolinerjik premedikasyonla önlenabilir. Aspirasyon riski yüksek olan hastalara ketamin uygulandığında solunum yollarını güvenceye almak için hastalar entübe edilmelidir.

Sinir sistemine etkisi: Ketamin ile serebral kan akımı, intrakraniyal basınç ve beyin oksijen tüketimi ile subkortikal elektriksel aktivite ve miyokloni artar. İstenmeyen psikomimetik etkileri (illüzyon, rüyalar ve deliryum) çocuklarda ve önceden benzodiazepin verilenlerde daha az görülür. Ketamin ile tam bir anestezi, yani analjezi ve bilinç kaybı elde edilebilir, ancak amnezi yeterli olmayabilir.

Göze etkisi: Ketamin göz içi basıncını arttırır. Kornea refleksi korunur. Gözler açıktır ve anlamsız göz hareketlerine ve nistagmusa neden olur.

#### **2.2.1.6. Kontrendikasyonları**

Psikiatrik bozukluklar, epilepsi, hipertroidi, kontrol edilmemiş hipertansiyon, anstabil anjina pectoris, intraoküler ve intrakranial basıncın arttığı durumlarda kullanılmamalıdır. Üst solunum yollarının duyarlılığını ve sekresyonlarını arttırdığı için, bu bölgenin endoskopik girişimlerinde de uygun bir ajan değildir (42).

### **2.3. Lokal anestezikler**

Lokal anestezikler; uygun konsantrasyonda verildiklerinde uygulama yerinden başlayarak sinir iletimini geçici bloke eden ajanlardır.

### **Lokal Anesteziklerin Yapısı**

Lokal anestezikler, bir lipofilik grupta (genellikle bir benzen halkası) bu gruptan ester veya amid bağı içeren bir ara zincir ile ayrılmış bir hidrofilik gruptan (genellikle de bir tersiyer amin) ibarettir.

Lokalanestezikler fizyolojik pH'da tersiyer amin grubunda genellikle pozitif şarz taşıyan zayıf bazik maddelerdir. Ara zincirin yapısı lokal anestezik maddenin ester ya da amid grubu olarak sınıflandırılmasının temelini oluşturmaktadır (48).

### **Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapısına Göre Sınıflandırılması**

Ester grubu (Benzoik asit esterleri): Kokain, prokain, klorprokain, tetrakain, benzokaindir.

Amid grubu: Lidokain, mepivakain (carbocaine), prilokain (citanest), bupivakain (marcaine), etidokain (curanest), dibukain (nupercaine) (48).

### **Farmakokinetik Özellikler**

Absorbsiyon: Lokal anestezikler sağlam ciltten absorbe olmazlar ancak mukozalardan hızla absorbe olurlar. Lokal anesteziklerin enjekte edildikleri yerden absorpsiyonunu etkileyen faktörler; enjeksiyonun yeri, total doz, konsantrasyon, solüsyonun pH'sı, yağda eriyebilirliği, dokunun kanlanması ve vazokonstriktör eklenmesidir (49).

Distribüsyon: İntravasküler alana absorpsiyon sonrasında lokal anesteziklerin büyük bir kısmı plazma proteinlerine, bir kısmı da eritrositlere bağlanarak dokulara dağılır ve dokular tarafından tutulur. Lokal anestezikler kan-beyin bariyeri ve plasentayı kolaylıkla geçerler (49).

Metabolizma: Ester yapılı lokal anestezikler plazma ve eritrosit içindeki kolinesterazlar tarafından hidroliz edilirler. Amid yapılı lokal anestezikler karaciğerde aromatik hidroksilasyon, dealkilasyon ve amid hidroliz yoluyla yıkılırlar, yıkım ürünleri böbreklerle atılır (49).

### **Etki Mekanizması**

Lokal anestezikler sinir membran depolarizasyonunu engelleyen voltaj-kapılı sodyum kanallarını hücre içinden bloke ederler. Etkileri voltaj ve zaman bağımlıdır, sinir liflerindeki ileti hızlandıkça artar. Ayrıca kalsiyum, potasyum kanalları ve N-metil-D-aspartat reseptörlerini de değişik derecelerde bloke edebilirler.

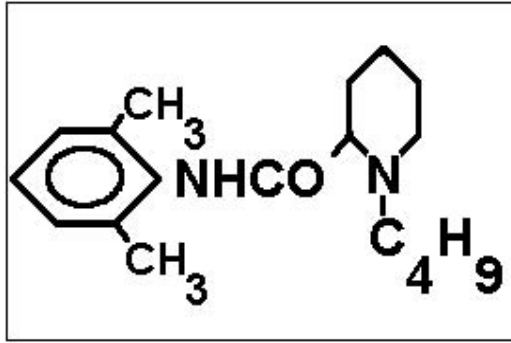
Tüm sinir lifleri lokal anesteziklerden eşit olarak etkilenmez. Blokaja hassasiyet,

aksonun çapı, myelinizasyonun derecesi, anatomik ve fizyolojik faktörlere bağlıdır. Küçük çap ve myelinin olmaması lokal anesteziye hassasiyeti artırır. Bu yüzden spinal sinirlerdeki lokal anesteziye hassasiyeti otonom > duyu > motor şeklindedir (48).

### **Yan Etkiler**

Sistemik reaksiyonlar: Dolaşan kanda lokal anesteziye konsantrasyonu eksitabl hücrelerde membran stabilizasyonu yapacak kadar yükseldiğinde, merkezi sinir sistemi (MSS), kalp ve solunum merkezleri gibi yaşamsal önemi olan yapılar, konsantrasyona bağımlı olarak etkilenirler. Lokal anesteziyeğin sistemik dolaşıma yüksek oranda karışması veya doz aşımı MSS ve kardiyovasküler sistem semptomları ve toksisitesiyle sonuçlanır. Lokal anesteziye ilaçların korteks üzerindeki inhibitör etkinliği kaldırılmaları sonucunda kortikal eksitabilite artar ve eksitasyon bulguları olan huzursuzluk, tremor, baş dönmesi, kulak çınlaması, görme bozukluğu, bulantı, kusma ve eğer eksitasyon dönemi şiddetli ise tonik-klonik kasılmalar görülebilir. Lokal anesteziye direkt etkileri ile miyokarda kontraktilite, eksitabilite ve iletim hızında azalma oluşturabilirler. Ayrıca lokal anesteziyeyle allerjik reaksiyonlar, methemoglobinemi, tolerans, taşifilaksi gelişebilir.

Lokal reaksiyonlar: Allerjik dermatit, sitotoksite olabilir (49).



Şekil 3. Bupivakainin kimyasal formülü

### **2.3.1. Bupivacain**

Bupivacain 1963 yılında geliştirilmiştir. Daha kısa etkili ajanlara göre lipofilik özelliği fazladır. Partisyon katsayısı 27,5 olup proteinlere %95 oranında bağlanmaktadır. Piyasada HCl tuzu olarak bulunur (Şekil-3). İnfiltrasyon ve küçük sinir blokajı için %0,25, büyük sinirler ile peridural ve kaudal blok için %0,5 konsantrasyondaki solüsyonları kullanılır. Solüsyon pH'sı 4,5-6,5 olup, pKa'sı 7,7'dir. PH 7,4'de %33 iyonize olmayan baz şeklindedir.

Bupivacain, prokainden 15 kat güçlü olup etkisi 5-10 dakikada başlar. Bu süre

kaudal ve peridural injeksiyonda 20 dakikayı bulur. Latent süre lidokain veya prokain eklenmesi ile kısaltılabilir. Motor veya sensoryal blokaj 3 saate varabilir. Plazmada en üst düzeye 30-45 dakika sonra ulaşılır. Karaciğerde glukuronit konjugasyonu ile metabolize olur. Yarı ömrü yetişkinde 9, fetuste ise 8 saattir.

Bupivakain uzun etkisi dolayısı ile çok tehlikelidir. Kardiyak depresyon etkisi diğer lokal anestezi ajanlardan fazladır. Ventriküler aritmi ve miyokardial depresyon görülür. Maksimal tek doz 200 mg olup, adrenalin (1/200000) varlığında 250 mg'dır. Doz tekrarı 3 saatten önce yapılmamalıdır. Günlük doz ise 600-800 mg'ı geçmemelidir (9mg/kg).

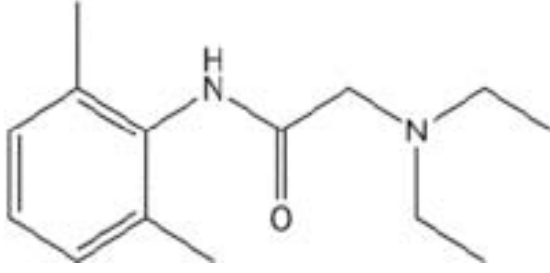
İnfiltrasyonda %0,5 solüsyondan 70 ml, adrenalinli ise 90 ml kullanılabilir. Perinöral enjeksiyonda %0,25'lik solüsyondan 70 ml, %0,5'lik solüsyondan 35 ml, adrenalinli ise 90 ml ve 45 ml kullanılabilir. Büyük sinirlerde motor blokaj için %0,5'lik solüsyon gereklidir. Bupivakain, rejyonel intravenöz anestezi, presakral ve paraservikal bloklar için önerilmez.

Bupivakain toksisitesinin tedavisi oldukça zordur. Asidoz, hiperkarbi ve hipoksemi gelişir. (49)

### **2.3.2. Lidokain**

Lidokain 1948 yılında geliştirmiştir. Lidokain amid grubu lokal anestezi ajanların prototipi olup orta etkili bir lokal anesteziiktir. İntratekal, peridural, topikal peridural ve infiltrasyon anestesisinde kullanılmaktadır. Cilt ve mukozalarda topikal olarak da etkilidir.

Stabil ve suda eriyen hidroklorik asit (HCl) tuzu olarak piyasada bulunmaktadır. Prokainden 2-3 kez güçlü, 2 kez toksik etkilidir. Prokainden daha fazla, bupivakainden ise daha az lipofiliktir. %64'ü proteine bağlanır. PKa'sı 7,8 dir (Şekil-4). Vücutta normal pH'da%7,4'ü iyonize olmayan baz şeklindedir. Prokain için 0,6, bupivakain için 27,5 olan lipid partiyon katsayısı lidokain için 2,9'dur. Plazma yarı ömrü erişkin için 1,6 saat, yenidoğan için ise 3 saattir (49).



**Şekil 4.** Lidokainin kimyasal yapısı

Etkisi 3-5 dakika içinde başlayan ve prokainden biraz daha uzun sürecek şekilde 60 - 90 dakikalık etki süresine sahip spinal anestezi oluşturur. Lidokainin % 7,5 glikoz içindeki % 5'lik solüsyonu spinal anestezi için kullanılır. Amerika Birleşik Devletleri'nde obstetrik spinal anestezi için 2 ml'lik, % 7,5 glikoz içinde % 1,5'lük Lidokain solüsyonları da bulunmaktadır. Genelde perineal ve eğer bloğu için 25 - 50 mg ve üst abdominal cerrahi için 75-100 mg kullanılır (49).

#### **Farmakokinetiği**

Plazmada proteinlere fazla bağlanırlar (%55-96) (50). Bağlanma daha çok  $\alpha$ -1 asit glikoproteine olur.  $\alpha$ -1 asit glikoprotein düzeyindeki değişimler lidokainin inaktive edilmek üzere karaciğere sunumunu etkiler. Karaciğerden ilk geçiş sırasında %70 inaktive edilir. Ağızdan etkisizdir. Vücutta geniş bir sıvı hacmine dağılırlar. Metabolizma ve atılımı hepatic yolla olur (50). Ksilidid metabolitinin sedatif etkisi vardır. Karaciğer hastalıklarında ve propranolol alanlarda etkisi uzar.

#### **Farmakodinamik özellikler**

Etkin plazma konsantrasyonu 2-6  $\mu$ g/ml' dir. Sınırlar aşılsa öncelikle santral sinir sistemi ile ilgili sonra da kardiyovasküler sistemle ilgili yan etkileri ortaya çıkar. Etkisi 30-90 saniyede içinde başlar. Yarılma ömrü alfa fazı 8 dakika, beta fazı 1.5-2 saattir. 24 saatten uzun kullanımlarda hepatic eliminasyon yavaşlar ve dozunun azaltılması gerekir. Normal durumda 24 saat den fazla süren infüzyondan sonra eliminasyon yarı ömrü 90 dakika kadardır. Ancak tek doz halinde kısa sürede injekte edilmişse yeniden dağılım nedeniyle plazmadan, bu yarı ömrü değerinden beklenene göre çok daha çabuk kaybolur (50).

Klinikte topikal ve kornea anesteziinde %4, infiltrasyon anesteziinde %0,25- 0,50, sinir bloğu ve epidural anesteziide %1,5-2, spinal anesteziide %5 yoğunlukta kullanılır. Üretra anesteziisi için %1-2'lik jel ve trakeal tüplere sürmek için %5'lik pomat veya

sprey şekli vardır. Ayrıca status epileptikus ve ventriküler aritmilerin ( membran stabilizasyonu, 1 mg/kg bolus, takiben 1-2 mg/kg infüzyon) tedavisinde; ağrılı durumlarda diğer ilaçları potansiyelize etmek üzere (sedatif etki) bolus veya infüzyon şeklinde kullanılır (51).

Laringoskopi ve entübasyon da oluşan katekolamin deşarjını en aza indirebilmek için laringoskopiden 1-2 dakika önce intravenöz olarak 1,5 mg/kg lidokain verilebilir. Ayrıca ekstübasyon sonrası oluşan larinks spazmını önlemek için ekstübasyondan 2 dk. önce 1-1,5 mg/kg lidokain yapılabilir (51).

Kardiyovasküler sistemde; Ventriküler kaynaklı aritmileri engellemede kullanılırlar. Günümüzde lidokain infüzyonu seçilmiş hastalarda (dakikada 6'dan fazla, yakından kenetlenmiş T üzerinde R gösterenlerde, multiform konfigürasyonlu veya 3'lü yada daha fazla atışlı diziler halinde ortaya çıkan ventriküler ektopi gösterenlerde) tedavi amacıyla kullanılması tavsiye edilir.

Lidokainde tiyopental gibi nisbeten potent serebral vazokonstriktör ajandır ve kafa içi basıncını akut olarak azaltır. Beyin cerrahisi anestezi indüksiyonunda yaygın kullanılmaktadır (51).

### **Yan Etkileri**

Hastaya yüksek doz verilirse başlangıçta uyuşukluk, pareteziler, ataksi, dizartri, nistagmus, dezoryantasyon ve ajitasyon gibi nispeten hafif santral sinir sistemi belirtilerine neden olur. Bunlar ortaya çıktığında doz azaltılmazsa konvülsiyonlar, solunum depresyonu ve koma gelişebilir. Özellikle karaciğer bozukluğu olanlarda ve kalp debisinin düşük olduğu durumlarda doz azaltılmazsa, eliminasyonun yavaşlaması nedeniyle intoksikasyon belirtileri kolay ortaya çıkar (50).

## **2.4. Spinal anestezi**

### **2.4.1. Tanım ve Tarihçe**

Spinal anestezi beyin omurilik sıvısı (BOS) içine enjekte edilen lokal anesteziik solüsyonu ile sinir iletiminin geçici olarak durdurulması anlamına gelir. Spinal anestezinin özellikle alt abdomen, perine ve alt ekstremitelcri içeren operasyonlarda genel anestezi uygulamalarına göre üstün olduğu durumlar vardır (52).

1764 yılında, Dominico Cotugno ilk kez BOS'un tanımlamasını yapmıştır. Corning 1885 yılında köpeklerde intervertebral kokain enjeksiyonu uygulamasını tanımlamıştır. Spinal girişim alanında en önemli adımlardan biri 1891 yılında, Heinrich Quincke'nin



ilk lumbar ponksiyonu olmuştur. Quincke'nin tarif ettiği spinal girişim sayesinde ilk spinal anestezi uygulaması 1899 yılında Alman cerrah August Bier tarafından gerçekleştirilmiştir. Spinal anestezi tarihçesine bakıldığında 1940 ortalarına kadar en parlak dönemin yaşandığı ve 1945- 1965 tarihleri arasında ise ciddi bir durgunluk donemi gözlenir Bu durumun en önemli nedenleri ilaç, iğne ve sterilizasyon teknolojisindeki gelişmelerdeki durgunluk ve enfeksiyon, nöral hasar gibi kaygılara bağlı olarak duraklama dönemi yaşayan spinal anestezi, 1965 yılını takiben yeniden canlanmaya başlamıştır. İğne tiplerinin gelişmesi ve yeni amid grubu ilaçların üretilmesinin yanı sıra bu dönemde halotan anestezisinin yan etkileri de yeniden spinal anestezinin gündeme gelmesine neden olmuştur (52).

#### **2.4.2. Anatomi ve fizyoloji**

Spinal kanal foremen magnumdan kolumna vertebralise kadar uzanmaktadır. Vertebral kolon, 7'si servikal, 12'si torakal, 5'i lumbal, 5'i sakral ve 4'ü koksigeal olmak üzere 33 vertebradan oluşur. Vertebral cisim önde 2 pedikül, arkada 2 laminadan oluşur. Pedikül ve laminaların birleşmesi ile transvers çıkıntılar oluşurken, her bir laminanın birleşmesi ile spinöz çıkıntılar oluşur. Lomber bölgede spinöz çıkıntılar hemen hemen horizontal seyrederek ve spinal iğne ile sagittal plana dik bir açıyla girilebilir.

Vertebral lamina ligamentum flavum ile posterior spinöz çıkıntılar interspinöz ligamentlerle bağlantılıdır. Supraspinöz ligamentler ise spinöz çıkıntılarının uçları ile bağlantılıdır. İntervertebral boşluk spinal sinirlerin subaraknoid boşluktan çıktığı vertebral pediküllerin birleşim yerine açılır. Herbir spinal sinir özel bir deri bölgesini (dermatom) ve iskelet kasını innerve etmektedir. Periferik sempatik sinir sistemi spinal kordtan orjin alır (T1-L2) ve spinal sinirlerle birlikte seyrederek sempatik zinciri oluşturur.

Spinal kanal spinal kord ve etrafını saran piamater, araknoid ve duramaterden oluşur. Spinal kanal foramen magnumdan L1-L2'ye uzanmaktadır. Spinal kordun L1-L2 de sonlanmasından dolayı alt lomber ve sakral sinirler spinal kanal içinde kauda ekina olarak seyrederek. Piamater spinal korda ve sinirlere yapışıktır. BOS ise araknoid mater ve piamater arasındadır ki subaraknoid boşluk olarak bilinir (53).

Medulla spinalis kanının çoğunu anterior ve posterior spinal arterlerden alır. Aorttan ayrılan arteria radikularis magna veya Adamkiewicz arteri torasik ve lomber

segmentlerin kanlanması sağlar. Bu arterin hasarında kordun iskemi tehlikesi vardır.

Vertebral kolonun bütünlüğünü sağlayan ve spinal kordun korunmasına yardımcı olan ligamentler, blok sırasında iğnenin geçtiği katları oluştururlar. Bunlar önden arkaya sırası ile anterior longitudinal ligament, posterior longitudinal ligament, ligamentum flavum, interspinoz ligament ve supraspinoz ligamenttir. Başta spinal ve epidural anestezi olmak üzere, bölgesel yöntemlerin çoğunda, anestezi düzeyinin belirlenmesi, komplikasyonların değerlendirilmesi için dermatomların bilinmesi önemlidir. Vertebral kolonu terk eden sinirler, deride belirli bir yayılım göstererek dermatomları oluştururlar. C8 dermatomu küçük parmak, T1-2 dermatomu kol ve önkolun iç yüzü, T3 dermatomu aksillanın apeksi, T4 dermatomu meme başları hizası, T6-7 dermatomu ksifoid hizası T10 dermatomu göbek hizası, L1 dermatomu inguinal bölge, S1-4 dermatomu perine bölgesini gösterir (54,55). Alt ekstremitte operasyonlarında T12, kalça, vajina, uterus mesane, prostat operasyonlarında T10, testis, overler ve turnike ile çalışılan alt ekstremitte operasyonlarında T8, alt intraabdominal organ operasyonlarında T6, diğer intraabdominal organ operasyonlarında T4 seviyesinde blok sağlanmalıdır (52).

### **2.4.3. Spinal anestezi**

Spinal anestezi, sinir köklerini subaraknoid aralıktan geçtikleri bölgede bloke eder. Motor lifler; anesteziklerden daha zor ve geç etkilendiği için sensorial ve motor blok arasında, sensorial blok daha yüksek olmak üzere iki segment fark oluşur. Sempatik blok da sensorial bloktan iki segment daha yukarıdadır.

Anestezi süresi, lokal anestezik ilacın sinirleri terk etme hızına bağlıdır. İlacın önemli bir kısmı BOS içine yayılır ve venöz drenajla, az bir kısmı da lenfatiklerle uzaklaştırılır. Spinal anestezinin temel amacı sensorial ve motor blok olup, birlikte gelişen sempatik denervasyon bir yan etki gibi görülür (55).

Spinal anestezi derin bir motor bloğa sebep olur. Motor bloğun derecesini belirlemede "Bromage Skalası" kullanılır. Bu skala; 0= Hiç paralizi yok, hasta ayağını ve dizini tam olarak fleksiyona getirebilir. 1= Sadece dizini ve ayaklarını hareket ettirebilir, bacağı düz olarak kaldıramaz. 2= Dizini bükemez, sadece ayağını oynatır. 3= Ayak eklemi veya başparmağını oynatamaz, tam paralizi vardır (54).

Spinal anestezide, sensoryal blok seviye tespiti aşağıda anlatılan "pinprick testi" ile yapılmaktadır.

Sensorial blok seviye tespiti (pinprick testi):

S1-4 ..... perine

T4 ..... meme başı hizası

L1 ..... inguinal bölge

T3 ..... aksillanın apeksi

T10 ..... göbek hizası

T1-2 ..... kol ve ön kolun içyüzü

T6-7 ..... ksifoid hizası

C8 ..... küçük parmak(el)

Hastaya yapılacak işlem ve kendisinden neler istendiği açıklanır. Premedikasyon verilir. Kontrol kan basıncı ve nabız sayısı belirlenip, i.v sıvı (tercihen dengeli tuz solüsyonu) başlanır. Sağlıklı bir kişide blok öncesinde 15 ml/kg/saat intravenöz sıvı uygulanması hipotansiyonun önlenmesinde faydalıdır (54). Bu girişimlere karşın hipotansiyon yine de oluşabilir ve acil tedavi gerektirir. Bu nedenle atropin ve vazopressör ( efedrin ) hazır bulundurulur.

Spinal anestezi iki pozisyonda yapılabilir: 1-Oturur pozisyon, 2-Yan pozisyon

Spinal anestezi için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bu teknikler: 1-Orta hattan yaklaşım: En sık kullanılan yaklaşımdır. 2-Paramedian lateral yaklaşım 3-Lumbosakral yaklaşım ( Taylor tekniği ) 4-Sürekli kateter tekniği (52).

Spinal anestezi uygulamaya ilişkin(solüsyonun volümü, yoğunluğu, enjeksiyonun hızı ve barbotaj) ve hastaya ilişkin (boyu, yaşı, ağırlığı, deformiteler, yüksek karın içi basıncı) faktörlerden etkilenir (54).

#### **2.4.4. Spinal anestezi tipleri;**

Saddle (eyer veya süvari yaması) blok; alt lumbal vesakral segmentlerin bloğu ile gelişir.

Alçak spinal anestezi. Alt torasik, lumbal ve sakral segmentleri tutar ve cilt anestezisi T10'u geçmez.

Yüksek spinal anestezi. T4-12, lumbal ve sakral segmentleri tutar, cilt anestezisi T4 hizasındadır.

Tek taraflı spinal anestezi (hemianestezi). Enjeksiyonun, hastayı anestetize edilmek istenen tarafa yatırarak yapılması ve hastanın bu pozisyonda tutulması ile elde edilir.

Total spinal blok. Bir anestezi tipi olmayıp, bloğun çok yükselmesi sonucu ortaya çıkan bir komplikasyon olarak kabul edilmekle birlikte spinal anestezinin ilk yıllarında bir anestezi yöntemi olarak kullanılmıştır.

Sürekli spinal anestezi ve mikrokateter tekniği. Uzun süreli anestezi ve/veya lokal anestezi dozunun titre edilerek verilmesi istenen durumlarda, intratekal aralığa epidural

anesteziye olduğu gibi kateter yerleştirilmesi tekrar yaygınlaşmaya başlamıştır (54).

#### **2.4.5. Spinal Anestezi Endikasyonları**

Alt ekstremité cerrahileri, gluteal bölge cerrahileri, perine cerrahileri, alt abdomen cerrahileri, ürolojik endoskopik cerrahiler, obstetrik ve jinekolojik cerrahiler, lomber vertebra cerrahileri.

#### **2.4.6. Spinal Anestezi Kontrendikasyonları**

##### **Mutlak Kontrendikasyonlar**

Bölgesel cilt enfeksiyonu (enjeksiyon yapılacak bölgede psöriazis ve benzeri bir dermatolojik bozukluk varlığı ), septisemi veya bakteriyemi, şok veya hipovolemi, artmış kafa içi basıncı, koagülopati, hastanın işlemi reddetmesi veya psikolojik açıdan hazır olmaması, ameliyat süresinin belli olmaması.

##### **Rölatif Kontrendikasyonlar**

Periferik nöropati, mini doz heparin, antiplatelet ajan kullanımı, kronik baş ve bel ağrısı, üç kez denemeye rağmen spinal aralığa girilememesi, spinal aralıktan yeterince BOS gelmemesi, cerrahın isteği, hastanın isteği, göbek hizasının üzerindeki büyük ameliyatlarda (52).

#### **2.4.7. Spinal Anestezi Komplikasyonları**

1-Hipotansiyon, bradikardi, kardiyak arrest, koroner akımın azalması, serebral-renal-hepatik dolaşım bozukluğu, 2-Bel ağrısı, 3-Baş ağrısı, 4-Nörolojik sekeller, 5-Bulantı-kusma, 6-Kalp yetmezliği, 7-Menenjit ve meningismus, 8-Palsi ve paralizi, 9-İdrar retansiyonu, 10-Total spinal blok, 11-Sistemik toksik reaksiyon (54).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ortopedi Ameliyathanesinde, 2009-2010 yılları arasında, 29.05.2009 tarihli, 05 sayılı etik kurul toplantısı, 2009/227 nolu karar sayısı ile yerel etik kurul izni alınarak ve 08102012 proje numarası ile BAP' tan alınan destekle sağlanan kimyasal maddeler ve sarf malzemelerinden kalanlar kullanılarak gerçekleştirildi. Bilgilendirilmiş hasta oluru alındıktan sonra çalışmaya, ASA 1-2 statüsünde, 18-65 yaş arası, yaklaşık aynı sürede pnömotik turnike eşliğinde alt ekstremitte cerrahisi uygulanan 100 hasta dahil edildi.

Beden kitle indeksi (BKİ)  $30 \text{ kg/m}^2$  nin üzerinde olanlar, karaciğer böbrek yetmezliği olanlar, metabolik asidozu olanlar, antioksidan ajan kullanan hastalar, konjestif kalp yetmezliği olan hastalar, intraoperatif kanaması olan, hipotermi-hipertermisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara operasyon öncesi yapılacak işlem hakkında bilgi verilerek yazılı onam alındı. Operasyon öncesinde tüm hastalarda albumin değerleri çalışıldı. Çalışmaya dahil olan olgular 3 gruba ayrıldı; Grup I: Ketamin infüzyon grubu (n=33), Grup II: Lidokain infüzyon grubu (n=33) ve Grup III: Kontrol grubu (n=34). Tüm hastalar operasyon odasına alınca 22 Gauge kanül ile her iki koldan damar yolu açıldı. Hastaların adı-soyadı, dosya numaraları, yaşı, ASA değerleri, BKİ'leri, cinsiyetleri, tarih, preoperatif albumin değerleri kaydedildi. Olguların sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen saturasyonu ( $\text{SpO}_2$ ), kalp atım hızı (KAH), solunum sayısı monitörize edilerek ölçülen değerler bazal değerler olarak kaydedildi. Aynı ölçümler reyonel anestezi (spinal anestezi) sonrası duyuşal anestezi seviyesi ile birlikte ve operasyon sonuna kadar 5.dk, 10.dk, 20.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk, 75.dk tekrarlanarak kaydedildi.

Operasyondan önce hastalara intravenöz 0,03 mg/kg midazolam verildi. 10 ml/kg % 0,9 NaCl, 20-30 dakika içerisinde gönderildi. Tüm hastalar oturur pozisyonda, işlem yerlerinde uygun antiseptik solüsyon ile cilt dezenfeksiyonu sağlandıktan sonra, L3-4 veya L4-5 seviyesinden spinal anestezi için 27 Gauge kalem uçlu spinal iğne ile (Spinocan, Braun®) subaraknoid aralığa girildi. Serbest, temiz BOS akışı görüldükten sonra 12,5 mg Bupivakain hidroklorür (Marcaine Spinal Heavy %0,5 enjeksiyonluk solüsyon-Astra Zeneca) ve 25 µg Fentanil (Fentanyl Citrate ampul 0,05 mg/ml-Abbott)

30 saniye sürede verildi. Spinal anestezi yapıldıktan sonra (T1) hastaların mayi infüzyonu gitmeyen kollarından kan örnekleri malonildialdehit (MDA) ve iskemi modifiye albumin (İMA) ölçümü için alındı. Pinprik testi yapılarak spinal anestezinin olduğu belirlendikten sonra turnikenin şişirilmesinden ameliyatın sonunda turnikenin gevşetilmesine kadar olan süre, **turnike süresi** olarak belirlendi. Operasyonun başlangıç ve bitiş zamanı kaydedildi, aradaki süre, **operasyon süresi** olarak belirlendi. İlaç infüzyon başlangıç ve bitiş süreleri kaydedildi, aradaki süre **ilaç infüzyon süresi** olarak belirlendi. Hastaların turnike basıncı 300 mmHg'nın üzeri olarak standardize edildi. Olgulara O<sub>2</sub> sürekli 2 lt/dk konsantrasyonda maske ile verildi. Spinal anestezi yapıldıktan sonra AKG örneği (T1) alınarak Grup I'e 0,5 mg/kg ketamin (Ketalar 500 mg flakon, 50 mg/ml-Phizer) bolus dozunun ardından 0,5 mg/kg/h ketamin infüzyonu, Grup II'e 1 mg/kg bolus sonrası 0,6 mg/kg/h lidokain (Aritmal ampul 20 mg/ml-Oser) infüzyonu ve Grup III'e (kontrol grubu) 0,9% NaCl infüzyonu girildi. Hipotansiyon geliştiğinde (ortalama arter basıncı, preoperatif değerlere göre %25 azaldığında) i.v 5 mg efedrin, bradikardi (KAH<45/dk) geliştiğinde i.v 0,5 mg atropin verilerek tedavi edilmesi planlandı.

Hastaların Ramsay Sedasyon Skalası (Tablo 1) ilaç infüzyon süresinin 5.dk'sı,10.dk'sı, 20.dk'sı, 30.dk'sı, 40. dk'sı, 60. dk'sı, 80.dk'sında kaydedildi.

**Tablo1 . Ramsay Sedasyon Skoru Tablosu**

Puanlar	Sedasyon Durumu
1	Uyanık, tedirgin, ajite, huzursuz hasta
2	Uyanık, koopere, oryante ve sakin hasta
3	Uykulu fakat emirlere yanıt veren hasta
4	Uykulu fakat glabellar taktıl uyarılara cevap veren hasta
5	Uyuyan, uyarılara yavaş yanıt veren hasta
6	Ağrılı uyarana yanıtsız hasta

Turnike bağlanan hastalardan turnikenin 30. dakikasında (T2) ve turnike çözüldükten 15 dakika sonra (T3) venöz kan örnekleri MDA ve İMA ölçümü için; operasyon bitiminde de yani turnike çözüldükten 15 dakika sonra AKG örnekleri (T3) alındı. Operasyon sonrası servis takiplerinden hastaların ilk analjezik ihtiyaç duydukları zaman

kaydedildi. Postoperatif, hastalar yan etkiler (sekresyon artışı, bulantı, kusma, ajitasyon, başağrısı) açısından takip edildiler.

### **3.1.Plazma malonildialdehit ve serum iskemi modifiye albumin ölçümleri**

Katılımcılardan alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serum ve plazma örnekleri ayrıldı ve ayrılan bu örnekler kapaklı tüplere konularak -80°C' de analiz süresine kadar saklandı. MDA ölçümleri plazma örneklerinde, İMA ölçümleri ise serum örneklerinde gerçekleştirildi.

#### **Plazmada Malonildialdehit (MDA) Ölçümü**

Bu çalışmada Hunter ve arkadaşları tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı (56). Temel prensip lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ürünlerin tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girerek pembe renkli kompleks oluşturmasıdır. Bu pembe renkli ürünün absorbansı 530 nm'de ölçülmektedir. 1,1',3,3'-tetraetoksipropan kullanılarak 2,5-5-10-25 µmol/L olacak şekilde standart seriler hazırlandı. Örnek gibi çalışılarak standart konsantrasyon-absorbans eğrisi oluşturuldu. Standart ve örneklerin absorbanslarının ölçümünde Spekol marka spektrofotometre kullanıldı. Örneklerin absorbanslarına göre konsantrasyonlarının tayini standart absorbans-konsantrasyon eğrisine göre yapıldı. Plazma MDA konsantrasyonları µmol/L olarak verildi. Tüm kimyasal maddeler Sigma-Aldrich firmasından temin edildi.

#### **Serum İskemi Modifiye Albümin (İMA) Düzeyleri Ölçümü**

İMA düzeylerinin ölçümünde Bar-Or ve arkadaşlarının geliştirdiği spektrofotometrik yöntem kullanıldı (57). Albüminde iskemiye bağlı oluşan konformasyonel değişikliğin dışarıdan kobalt eklenmesi ve bağlanmamış kobaltların spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlenmesine Albümin Kobalt Bağlama Testi (ACB test) denmiştir. Yöntemin prensibi ise kısaca şöyledir: İskemi modifiye albümin konsantrasyonu, serum örneğine bilinen bir miktarda Co(II) eklenmesi ve bağlanmamış Co(II) iyonlarının ditiyotreitol (DTT) kullanılarak 470 nm' de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlenir. Ölçümde kullanılan tüm kimyasal maddeler Sigma- Aldrich firmasından temin edildi. İMA düzeylerinin ölçümü Spekol marka spektrofotometrede gerçekleştirildi. İMA konsantrasyonları absorbans birimi (ABSU) cinsinden verildi. Yapılan son çalışmalarda serum albümin konsantrasyonlarına göre İMA düzeylerinin düzeltilmesi önerilmektedir. Bu amaçla tüm örneklerde serum albümin ölçümleri Beckman DxC800 (Beckman Coulter, USA) marka analizörde orijinal Beckman marka

albümin kiti kullanılarak gerçekleştirildi ve albümine göre düzeltilmiş İMA düzeyleri hesaplandı. Albümine göre düzeltilmiş İMA düzeylerinin hesaplanmasında Lippi ve arkadaşlarının önerdiği formül kullanıldı (58).

Formül şu şekildedir:

Albümine göre düzeltilmiş İMA (ABSU)= Numune İMA X [Numune albümin konsantrasyonu (g/dl) / Grubun median albümin konsantrasyonu (g/dl)]

### **3.2. İstatistiksel değerlendirme**

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences)Windows 17 programı ile yapıldı. Tanımlayıcı bulgular ortalama  $\pm$  standart sapma ile gösterildi. Normal dağılıma uygunluk analizi yapıldı. İstatistiksel olarak bağımsız örneklerde gruplar arası karşılaştırmada, numerik (parametrik) verilerde normal dağılıma uyan T-testi, One Way ANOVA testi, numerik olmayan (nonparametrik) verilerde Kruskal Wallis testi, Mann Whitney U testi, ve nominal verilerde Ki-kare testi yapıldı. Grup içi karşılaştırmada tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edildi.



#### 4.BULGULAR

Normal dağılıma uygunluk analizi yapıldığında grupların homojen olduğu gözlemlendi. Gruplar arasında demografik özellikler, cerrahi süre, turnike süresi, anesteziik madde infüzyon süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $P>0,05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Olguların yaş, beden kitle indeksi (BKİ), cinsiyet, cerrahi süre, anesteziik madde infüzyon süreleri, turnike süreleri, ASA sınıflamaları (Ortalama  $\pm$  Standart sapma).

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	P DEĞERİ
Yaş (yıl)	42,55 $\pm$ 12,26	44,48 $\pm$ 14,35	43,97 $\pm$ 16,7	0,85
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25,42 $\pm$ 2,91	25,42 $\pm$ 3,65	25,29 $\pm$ 3,42	0,98
Cinsiyet (K/E)	12/21	13/20	11/23	
Anesteziik madde inf. süresi (dk)	81,97 $\pm$ 3,29	82,12 $\pm$ 3,31	82,35 $\pm$ 3,07	0,88
Cerrahi süresi (dk)	65,12 $\pm$ 4,23	64,39 $\pm$ 4,10	64,41 $\pm$ 4,22	0,70
Turnike süresi (dk)	66,67 $\pm$ 4,27	66,06 $\pm$ 4,10	66,62 $\pm$ 3,83	0,79
ASA(1/2)	18/15	19/14	18/16	

$P>0,05$  anlamsız

Grup I: Ketamin, Grup II: Lidokain, Grup III: Kontrol

#### Perioperatif hemodinamik değişiklikler

Çalışmaya alınan olguların çeşitli dönemlerde kaydedilen hemodinamik parametreleri (sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı, kalp atım hızı, periferik oksijen saturasyonu ve solunum sayıları) Tablo 3, 4, 5, 6 ve 7'de gösterildi.

#### SİSTOLİK ARTER BASINCI

Gruplar arası değerlendirmede grup I ve II karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi ( $p>0,05$ ). Grup II ve III karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Grup I ve III karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

Grup içi değerlendirmede sistolik basınçta bazal değerlere göre grup I'de tüm zamanlarda istatistiksel olarak fark gözlenmedi. Grup II' de SAOS 5., 10., 20., 30., 45., 60., 75. dakikalarda bazal değerlere göre, sistolik arter basıncı (SAB), istatistiksel olarak

anlamli olarak dusuk bulundu ( $p<0,05$ ). Grup III' de SAOS, 10., 20., 30., 45., 60., 75. dakikalarda bazal degerlere gore anlamli olarak dusuk gozlendi ( $p<0,05$ ) (Tablo 3) (Sekil 5).

**Tablo 3.** Olgularin perioperatif olculen sistolik arter basinc (SAB) degerleri (ortalama $\pm$ SS)

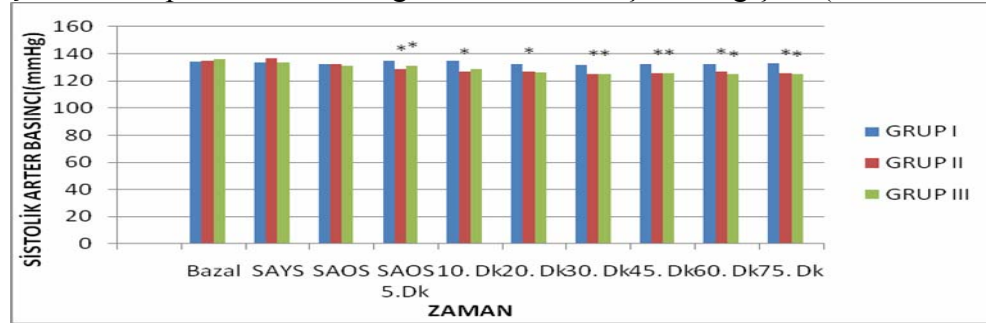
Zaman	Grup I	Grup II	Grup III	P Değeri
Bazal	134,21 $\pm$ 14,49	134,70 $\pm$ 17,27	135,85 $\pm$ 16,24	0,91
SAYS	133,45 $\pm$ 12,49	136,55 $\pm$ 15,75	133,41 $\pm$ 14,54	0,59
SAOS	132,45 $\pm$ 12,80	132,18 $\pm$ 16,35	131,32 $\pm$ 16,32*	0,95
SAOS 5.Dk	134,45 $\pm$ 12,83	128,58 $\pm$ 15,40*	131,15 $\pm$ 17,47	0,30
10. Dk	134,88 $\pm$ 13,69	126,48 $\pm$ 15,60*	128,88 $\pm$ 16,56*	0,07
20. Dk	132,12 $\pm$ 12,15	126,64 $\pm$ 15,28*	126,15 $\pm$ 16,91	0,20
30. Dk	131,67 $\pm$ 13,81	125,24 $\pm$ 13,61*	124,85 $\pm$ 13,75*	0,08
45. Dk	132,24 $\pm$ 13,41	125,67 $\pm$ 15,85*	125,44 $\pm$ 17,31*	0,13
60. Dk	132,12 $\pm$ 11,85	126,52 $\pm$ 16,60*	124,74 $\pm$ 18,38*	0,14
75. Dk	132,70 $\pm$ 13,07	125,48 $\pm$ 15,42*	124,68 $\pm$ 19,16*	0,08

\*  $p<0,05$ , Grup içinde bazal degerlerle karšılařtırıldıđında

SAYS: Spinal anestezi yapıldıktan sonra

SAOS: Spinal anestezi oluştuktan sonra - Turnike sonrası

**Sekil 5.** Gruplar arası SAB degerlerinin zaman içinde değişimi (ortalama $\pm$ SS).



\*  $p<0,05$ , Grup içinde bazal degerlerle karšılařtırıldıđında

SAYS: Spinal anestezi yapıldıktan sonra

SAOS: Spinal anestezi oluştuktan sonra-Turnike sonrası

### DİASTOLİK ARTER BASINCI

Gruplar arası değerlendirmede grup I ve II karšılařtırıldıđında istatistiksel olarak anlamli bir fark gozlenmedi ( $p>0,05$ ). Grup II ve III karšılařtırıldıđında istatistiksel olarak anlamli fark gozlenmedi ( $p>0,05$ ). Grup I ve III karšılařtırıldıđında SAOS 60. dakikada Grup I' de istatistiksel olarak anlamli yuksek gozlendi ( $p<0,05$ ).

Grup içi değerlendirmede diastolik arter basincı bazal degerlere gore grup I' de istatistiksel olarak anlamli fark yoktu. Grup II' de bazal degerlere gore spinal anestezi yapıldıktan sonra (SAYS) anlamli yuksek bulunurken ( $p=0,008$ ), SAOS 45. dakikada

anlamli düşük olduğu gözlendi ( $p=0,019$ ). Grup III' de bazal değerlere göre tüm zamanlarda anlamli düşük bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 4) (Şekil 6).

**Tablo 4.** Olguların perioperatif ölçülen diastolik arter basıncı (DAB) değerleri(ortalama $\pm$ SS)

Zaman	GRUP I	GRUP II	GRUP III	P DEĞERİ
BAZAL	81,88 $\pm$ 8,72	79,36 $\pm$ 12,90	83,35 $\pm$ 10,20 $\neq$	0,31
SAYS	82,48 $\pm$ 9,23	83,30 $\pm$ 11,23 $\neq$	79,06 $\pm$ 9,21 $\neq$	0,18
SAOS	79,15 $\pm$ 11,16	78,85 $\pm$ 12,13	79,26 $\pm$ 10,88 $\neq$	0,98
SAOS 5. Dk	81,21 $\pm$ 11,34	78,03 $\pm$ 13,10	76,50 $\pm$ 12,70 $\neq$	0,29
10. Dk	81,70 $\pm$ 10,20	76,36 $\pm$ 12,63	75,47 $\pm$ 10,98 $\neq$	0,05
20. Dk	81,58 $\pm$ 12,09	75,82 $\pm$ 11,58	74,68 $\pm$ 11,90 $\neq$	0,04
30. Dk	81,09 $\pm$ 11,90	76,67 $\pm$ 12,42	75,47 $\pm$ 10,98 $\neq$	0,10
45. Dk	80,67 $\pm$ 11,26	75,39 $\pm$ 13,51 $\neq$	76,09 $\pm$ 12,92 $\neq$	0,18
60. Dk	80,76 $\pm$ 9,91*	76,42 $\pm$ 12,04	74,79 $\pm$ 12,78 $\neq$	<0,05
75. Dk	80,88 $\pm$ 10,28	76,24 $\pm$ 12,39	74,85 $\pm$ 11,93 $\neq$	0,09

\*  $p=0,04$ , Grup I ile III karşılaştırıldığında

$\neq$   $p<0,05$ , Grup içi bazal değerlere göre karşılaştırıldığında

SAYS: Spinal anestezi yapıldıktan sonra

SAOS: Spinal anestezi oluştuktan sonra – Turnike sonrası

**Şekil 6 .** Gruplar arası DAB değerlerinin zaman içinde değişimi (ortalama $\pm$ SS).



$\neq$   $p<0,05$ , Grup içi bazal değerlere göre karşılaştırıldığında

\*  $p=0,04$ , Grup I ile III karşılaştırıldığında

SAYS: Spinal anestezi yapıldıktan sonra

SAOS: Spinal anestezi oluştuktan sonra – Turnike sonrası

#### **ORTALAMA ARTER BASINCI**

Gruplar arası değerlendirmede, grup I ve II karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamli fark yok idi ( $p>0,05$ ). Grup II ve III karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamli fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Grup I ve III karşılaştırıldığında SAOS 30., 45., 60., 75. Dakikalarda istatistiksel olarak anlamli yüksek gözlendi ( $p<0,05$ ) (Tablo 5) (Şekil 7). Ancak klinik olarak grup I değerleri daha yüksek gözlendi.

Grup içi değerlendirmede ortalama arter basıncı bazal değerlere göre tüm gruplarda tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamli fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 5.** Olguların perioperatif Ortalama Arter Basınç (mmHg) Değerleri (Ortalama±Standart Sapma)

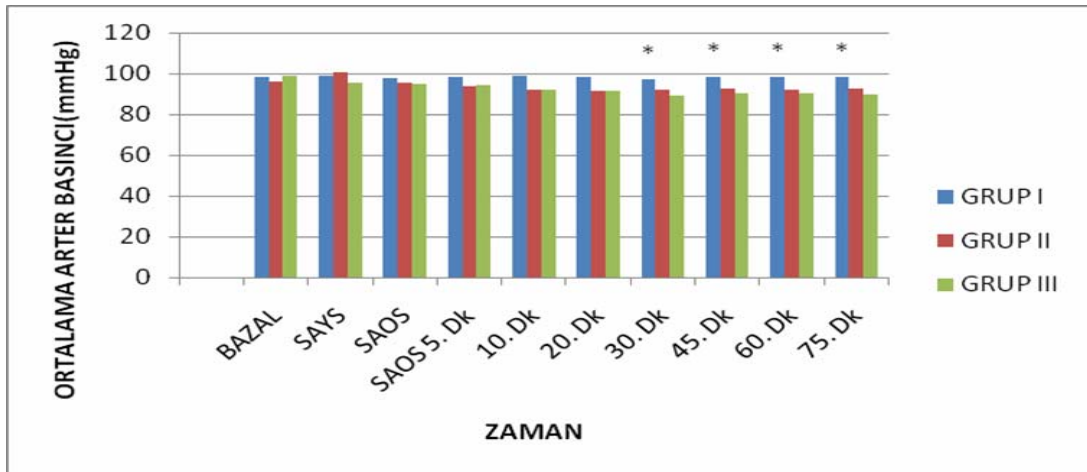
Zaman	GRUP I	GRUP II	GRUP III	P DEĞERİ
BAZAL	98,48 ± 10,89	96,30 ± 17,31	99,03 ± 11,33	0,68
SAYS	98,91 ± 10,77	100,48±13,92	95,47 ± 10,79	0,21
SAOS	97,79 ± 11,49	95,70 ± 15,09	94,94 ± 12,04	0,65
SAOS5.Dk	98,30 ± 11,70	93,91 ± 14,36	94,21 ± 14,30	0,33
10. Dk	99,21 ± 11,64	92,33 ± 14,82	92,06 ± 12,77	0,05
20. Dk	98,64 ± 12,52	91,36 ± 13,56	91,68 ± 12,82	0,05
30. Dk	97,12±11,64*	92,18 ± 14,64	89,26 ± 12,42	0,04
45. Dk	98,33±10,96*	92,52 ± 12,84	90,59 ± 12,48	0,02
60. Dk	98,39±10,08*	92,00 ± 14,89	90,53 ± 13,75	0,03
75. Dk	98,58±10,37*	92,73 ± 15,31	89,85 ± 13,49	0,02

\* p<0,05, Grup I ile Grup III'ün karşılaştırılması

SAYS:Spinal anestezi yapıldıktan sonra

SAOS:Spinal anestezi oluştuktan sonra – Turnike sonrası

**Şekil 7.** Gruplar arası OAB değerlerinin zaman içinde değişimi(ortalama±SS).



\* p<0,05, Grup I ile Grup III'ün karşılaştırılması

SAYS:Spinal anestezi yapıldıktan sonra

SAOS:Spinal anestezi oluştuktan sonra – Turnike sonrası

### KALP ATIM HIZI

Gruplar arası değerlendirmede tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05).

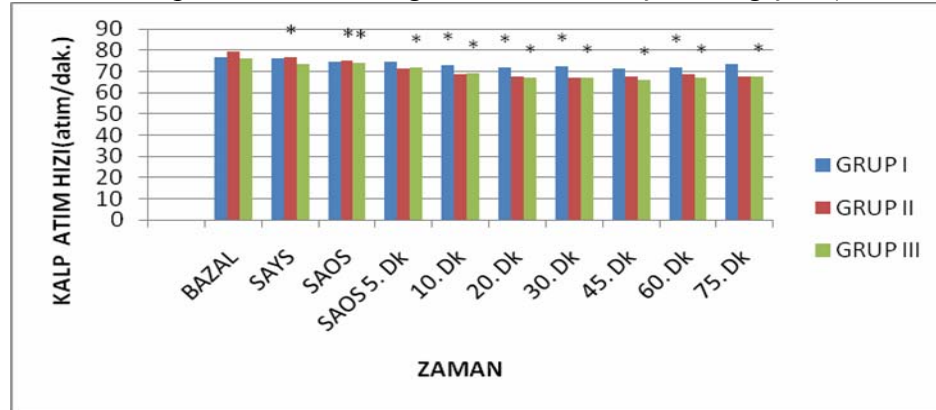
Grup içi değerlendirmede kalp atım hızı SAOS 10.dk, 20.dk, 30.dk, 60.dk da bazal değerlere göre grup I' de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0,05). Grup II' de bazal değerlere göre SAYS, SAOS anlamlı düşük gözlendi (p<0,05). Grup III' de bazal değerlere göre SAYS dışında tüm zamanlarda anlamlı düşük bulundu (p<0,05) (Tablo 6) (Şekil 8).

**Tablo 6.** Olguların perioperatif ölçülen kalp atım hızı (KAH) (atım/dak.) değerleri (ort.±SS).

Zaman	GRUP I	GRUP II	GRUP III	P DEĞERİ
BAZAL	76,76 ±13,19	79,12 ±3,21	76,38 ±10,14	0,61
SAYS	75,91± 12,74	76,45 ±16,16*	73,56 ± 12,49	0,66
SAOS	74,30 ±12,83	74,88 ±13,55*	74,24 ± 13,29*	0,97
SAOS 5. Dk	74,76 ±16,18	71,45 ±12,81	71,88 ± 12,47*	0,57
10. Dk	73,03±10,97*	68,42 ±12,25	69,29 ± 10,64*	0,21
20. Dk	71,97±12,27*	67,45 ±13,31	67,24 ± 10,97*	0,20
30. Dk	72,24±13,22*	66,94 ±13,50	66,91 ± 10,57*	0,14
45. Dk	71,45±12,35	67,36 ±11,54	66,18 ± 9,69*	0,13
60. Dk	71,94±12,38*	68,42 ±12,07	67,18 ± 11,24*	0,24
75. Dk	73,48 ±12,05	67,79 ±11,58	67,82 ± 11,08*	0,07

\*p<0,05, Grup içi bazal değerlerle karşılaştırıldığında  
SAYS: Spinal anestezi yapıldıktan sonra  
SAOS: Spinal anestezi oluştuktan sonra – Turnike sonrası

**Şekil 8.** Gruplar arası KAH değerlerinin zaman içinde değişimi(ortalama±SS).



\*p<0,05, Grup içi bazal değerlerle karşılaştırıldığında  
SAYS: Spinal anestezi yapıldıktan sonra  
SAOS: Spinal anestezi oluştuktan sonra – Turnike sonrası

### PERİFERİK OKSİJEN SATÜRASYON DEĞERLERİ

Gruplar arası değerlendirmede grup I ve II karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi ( $p>0,05$ ). Grup II ve III karşılaştırıldığında SAYS, SAOS grup II de istatistiksel olarak anlamlı yüksek gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Grup I ve III karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

Grup içi değerlendirmede saturasyon değerleri bazal değerlere göre tüm gruplarda, tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek gözlemlendi ( $p<0,05$ ) (Tablo 7) (Şekil 9).

**Tablo 7:** Olguların ölçülen saturasyon değerleri (ortalama±SS).

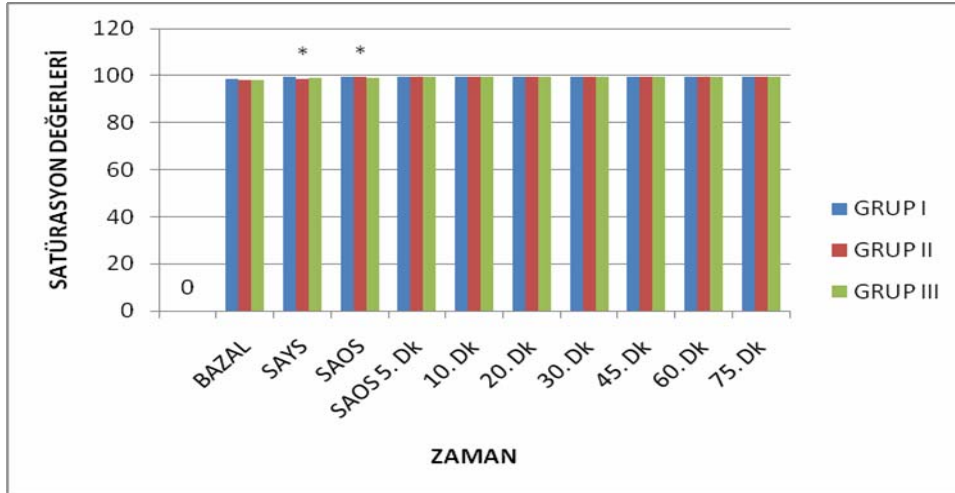
Zaman	GRUP I	GRUP II	GRUP III	P DEĞERİ
BAZAL	98,58 ± 1,09	98,30 ± 1,04	98,21 ± 1,00	0,33
SAYS	99,36 ± 0,65	98,76±1,41*	98,85 ± 1,15	0,07
SAOS	99,55 ± 0,50	99,30±0,77*	99,24 ± 0,69	0,14
SAOS 5. Dk	99,55 ± 0,56	99,30 ± 0,77	99,32 ± 0,68	0,27
10. Dk	99,55 ± 0,50	99,36 ± 0,74	99,44 ± 0,61	0,50
20. Dk	99,55 ± 0,50	99,39 ± 0,70	99,29 ± 0,76	0,30
30. Dk	99,55 ± 0,50	99,42 ± 0,66	99,41 ± 0,55	0,58
45. Dk	99,48 ± 0,56	99,48 ± 0,61	99,35 ± 0,64	0,59
60. Dk	99,52 ± 0,50	99,48 ± 0,61	99,38 ± 0,60	0,61
75. Dk	99,55 ± 0,50	99,48 ± 0,61	99,41 ± 0,55	0,62

\* p<0,05; Grup II ve III'ün karşılaştırılması

SAYS: Spinal anestezi yapıldıktan sonra

SAOS: Spinal anestezi oluştuktan sonra – Turnike sonrası

**Şekil 9.** Gruplar arası SpO2 değerlerinin zaman içinde değişimi(ortalama±SS).



\* p<0,05; Grup II ve III'ün karşılaştırılması

SAYS: Spinal anestezi yapıldıktan sonra

SAOS: Spinal anestezi oluştuktan sonra – Turnike sonrası

### SOLUNUM SAYISI

Gruplar arası değerlendirmede grup I ve II karşılaştırıldığında SAOS, 5.dk, 10.dk, 20.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk, 75.dk grup I istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (p<0,05). Grup II ve III karşılaştırıldığında SAOS 5.dk, 10.dk, 20.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk,75.dk grup II' de istatistiksel olarak anlamlı düşük gözlemlendi (p<0,05). Grup I ve III karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05).

Grup içi değerlendirmede solunum sayısı bazal değerlere göre grup I' de, tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek gözlemlendi ( $p < 0,05$ ). Grup II ve III' de tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 8) (Şekil 10).

**Tablo 8.** Olguların perioperatif solunum sayısı değerleri (ortalama $\pm$ SS).

Zaman	GRUP I	GRUP II	GRUP III	P DEĞERİ
BAZAL	14,82 $\pm$ 2,27	15,12 $\pm$ 2,30	15,44 $\pm$ 2,25	0,53
SAYS	15,45 $\pm$ 2,10 $\mu$	15,18 $\pm$ 2,50	15,62 $\pm$ 2,47	0,75
SAOS	16,18 $\pm$ 2,06* $\mu$	14,79 $\pm$ 2,21	15,68 $\pm$ 2,84	0,06
SAOS 5. Dk	16,94 $\pm$ 2,47* $\mu$	14,76 $\pm$ 2,37 $\neq$	15,26 $\pm$ 2,26	0,00
10. Dk	16,97 $\pm$ 2,49* $\mu$	15,06 $\pm$ 2,31 $\neq$	15,53 $\pm$ 2,48	0,00
20. Dk	16,82 $\pm$ 2,33* $\mu$	14,64 $\pm$ 2,34 $\neq$	15,53 $\pm$ 2,48	0,00
30. Dk	16,94 $\pm$ 2,34* $\mu$	14,97 $\pm$ 2,46 $\neq$	15,50 $\pm$ 2,09	0,00
45. Dk	16,91 $\pm$ 2,57* $\mu$	14,88 $\pm$ 2,24 $\neq$	15,29 $\pm$ 2,05	0,00
60. Dk	16,85 $\pm$ 3,00* $\mu$	14,91 $\pm$ 2,36 $\neq$	15,50 $\pm$ 2,35	0,01
75. Dk	16,70 $\pm$ 2,58* $\mu$	14,67 $\pm$ 2,20 $\neq$	15,32 $\pm$ 2,35	0,00

\*  $p < 0,05$ , Grup I ve II'nin karşılaştırılması

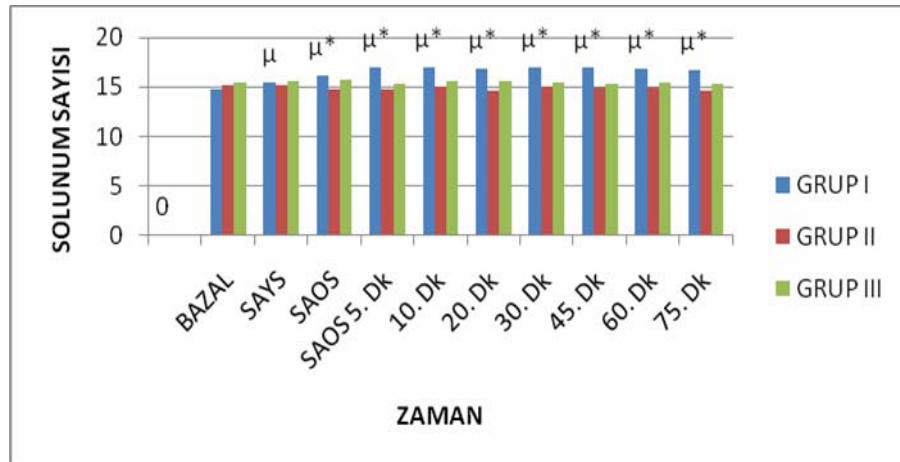
$\neq$   $p < 0,05$ , Grup II ve III'ün karşılaştırılması

$\mu$   $p < 0,05$ , Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında

SAYS: Spinal anestezi yapıldıktan sonra

SAOS: Spinal anestezi oluştuktan sonra – Turnike sonrası

**Şekil 10.** Gruplar arası solunum sayısının zaman içinde değişimi (ortalama $\pm$ SS).



\*  $p < 0,05$ , Grup I ve II'nin karşılaştırılması

$\neq$   $p < 0,05$ , Grup II ve III'ün karşılaştırılması

$\mu$   $p < 0,05$ , Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında

SAYS: Spinal anestezi yapıldıktan sonra

SAOS: Spinal anestezi oluştuktan sonra – Turnike sonrası

## BİYOKİMYASAL PARAMETRELER İMA, D-İMA, MDA

Gruplar arası değerlendirmede grup I ve II karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi ( $p = 0,05$ ). Grup II ve III karşılaştırıldığında D-İMA T3 ve İMA T3 düzeyi grup II' de istatistiksel olarak anlamlı düşük gözlemlendi ( $p < 0,05$ ). Grup I ve III

karşılaştırıldığında grup I' de İMA T3, D-İMA T3, İMA T2, D-İMA T2 düzeyleri anlamlı düşük gözlemlendi ( $p < 0,05$ ).

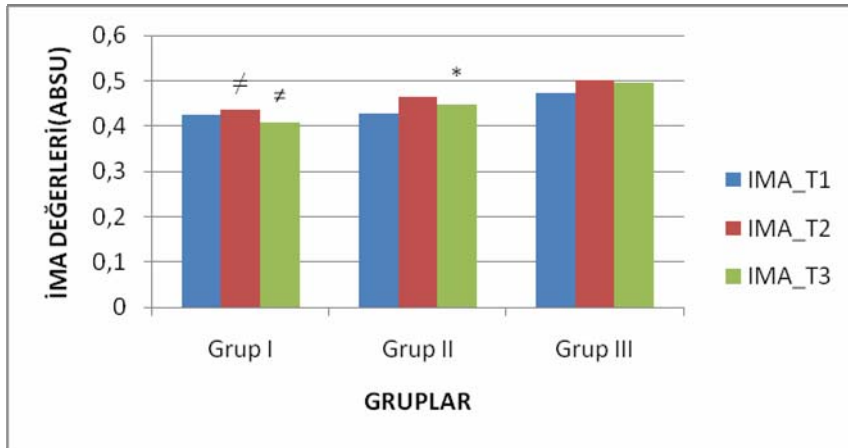
Grup içi değerlendirilmede İMA T1, MDA T1, D-İMA T1' e göre tüm gruplarda, tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 9) (Şekil 11) (Şekil 12) (Şekil 13).

**Tablo 9.** Olguların plazma MDA( $\mu\text{mol/L}$ ) ve serum İMA(ABSU) değerleri (ortalama $\pm$ SS).

	Grup I	Grup II	Grup III	P değeri
İMA_T1	0,425 $\pm$ 0,116	0,427 $\pm$ 0,085	0,474 $\pm$ 0,122	0,12
İMA_T2	0,436 $\pm$ 0,093 $\neq$	0,464 $\pm$ 0,126	0,501 $\pm$ 0,117	<0,05
İMA_T3	0,407 $\pm$ 0,100 $\neq$	0,447 $\pm$ 0,100*	0,497 $\pm$ 0,091	<0,001
MDA_T1	4,229 $\pm$ 1,831	5,100 $\pm$ 1,701	4,913 $\pm$ 1,966	0,13
MDA_T2	4,613 $\pm$ 2,139	5,147 $\pm$ 1,514	4,512 $\pm$ 1,793	0,32
MDA_T3	4,701 $\pm$ 1,978	4,544 $\pm$ 1,934	5,043 $\pm$ 1,834	0,55
D_İMA_T1	0,429 $\pm$ 0,110	0,464 $\pm$ 0,126	0,464 $\pm$ 0,109	0,36
D_İMA_T2	0,440 $\pm$ 0,089 $\neq$	0,456 $\pm$ 0,109	0,493 $\pm$ 0,119	<0,05
D_İMA_T3	0,412 $\pm$ 0,099 $\neq$	0,440 $\pm$ 0,094*	0,487 $\pm$ 0,086	<0,05

\* İMA T3; $p=0,037$ , D-İMA T3; $p=0,036$ : Grup II ve III karşılaştırıldığında  
 $\neq$  İMA T2;  $p=0,015$ , İMA T3;  $p=0,000$ , D-İMA T3; $p=0,002$ ,D-İMA T2; $p=0,046$ : Grup I ve III karşılaştırıldığında

**Şekil 11.** Gruplar arası İMA değerlerinin zaman içinde değişimi.

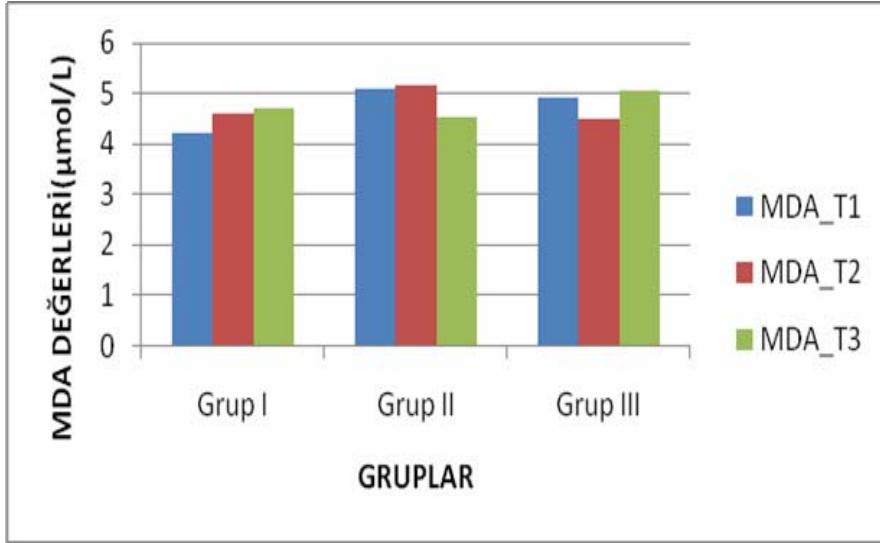


\* İMA T3;  $p=0,037$ : Grup II ve III karşılaştırıldığında

$\neq$  İMA T2;  $p=0,015$ , İMA T3;  $p=0,000$ : Grup I ve III karşılaştırıldığında

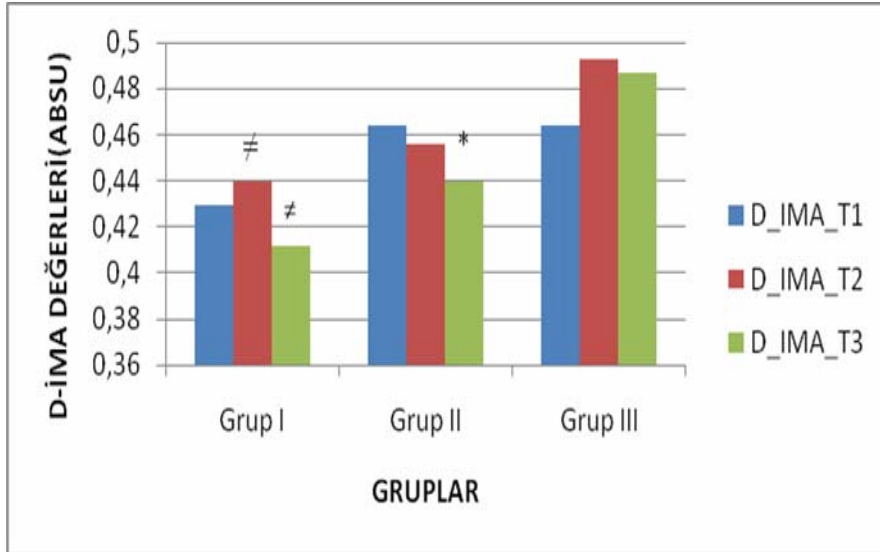


Şekil 12. Olguların MDA değerlerinin zaman içinde değişimi.



p>0,05

Şekil 13. Olguların D-İMA değerlerinin zaman içinde değişimi.



≠ D-İMA T2; p=0,046, D-İMA T3; p=0,002: Grup I ve III karşılaştırıldığında

\*D-İMA T3; p=0,036: Grup II ve III karşılaştırıldığında

## AKG ÖLÇÜMLERİ

Gruplar arası değerlendirmede grup I ve II karşılaştırıldığında PO<sub>2</sub> düzeyi grup I’de istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (p<0,05). Grup II ve III karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05). Grup II ve III karşılaştırıldığında laktat T3 düzeyi grup II’ de anlamlı düşük gözlendi (p<0,05).

Grup içi değerlendirmede pH T3 değeri grup I’de pH T1’ e göre anlamlı düşük idi (p<0,05). PO<sub>2</sub> T3 değeri PO<sub>2</sub> T1’ e göre anlamlı yüksek gözlendi (p<0,05). PCO<sub>2</sub> T3 değeri grup I’ de PCO<sub>2</sub> T1’ e göre anlamlı yüksek gözlendi (p<0,05). HCO<sub>3</sub> ve BE değerlerinde anlamlı fark yoktu (p>0,05). Grup II’ de PH, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, BE, laktat değerlerinde anlamlı fark yoktu (p>0,05). Grup III’ de pH, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, BE değerlerinde anlamlı fark yoktu (p>0,05). Grup III’ de laktat T3 düzeyi laktat T1’e göre anlamlı yüksek gözlendi (p<0,05) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Olguların AKG değerleri (ortalama±SS).

Zaman	Grup I	Grup II	Grup III	P değeri
pH_T1	7,42 ± 0,03 $\mu$	7,41 ± 0,03	7,41 ± 0,03	0,39
pH_T3	7,38 ± 0,03	7,39 ± 0,04	7,39 ± 0,04	0,48
PO2_T1	130,81±27,40* $\mu$	124,30±31,52	126,10±22,21	0,60
PO2_T3	144,49 ± 28,78	127,88±30,07	132,31±30,32	0,06
PCO2_T1	38,02 ± 4,52 $\mu$	38,44 ± 4,94	38,52 ± 4,15	0,89
PCO2_T3	40,58 ± 4,98	40,90 ± 4,27	39,28 ± 5,12	0,35
HCO3_T1	25,13 ± 1,97	25,16 ± 2,79	24,99 ± 2,33	0,95
HCO3_T3	24,57 ± 2,56	25,06 ± 2,67	24,43 ± 2,53	0,58
BE_T1	1,95 ± 1,56	2,53 ± 1,90	1,77 ± 1,69	0,17
BE_T3	2,32 ± 2,28	2,46 ± 1,73	2,20 ± 1,84	0,87
LAKTAT_T1	1,34 ± 0,50	1,28 ± 0,61	1,17 ± 0,57	0,43
LAKTAT_T3	1,62 ± 0,90	1,37 ± 0,54 $\neq$	1,91 ± 0,80 $\beta$	<0,05

\* p<0,05; Grup I ve II karşılaştırıldığında

$\neq$  p=0,002; Grup II ve III karşılaştırıldığında

$\mu$  p<0,05; Grup içi T3’e göre karşılaştırıldığında

$\beta$  p<0,05;Grup içi T1’e göre karşılaştırıldığında

### RAMSAY SEDASYON SKALASI

Gruplar arası değerlendirilmede grup I ve II karşılaştırıldığında ramsay 1 ve 2 grup II' de tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ( $p<0,05$ ); Ramsay 3 ve 4 grup I' de istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ( $p<0,05$ ). Grup I ve III karşılaştırıldığında ramsay 1 ve 2 grup I' de grup III' e göre anlamlı düşük bulundu ( $p<0,05$ ); Ramsay 3 ve 4 grup 1 de anlamlı yüksek idi ( $p<0,05$ ). Grup II ve III karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Olguların RAMSAY sedasyon skalası.

Zaman	Grup I (n=33) 1/2/3/4/5/6	Grup II (n=33) 1/2/3/4/5/6	Grup III (n=34) 1/2/3/4/5/6	P değeri
RAMSEY 5. Dk.	0/8/17/8/0/0≠	19/14/0/0/0/0*	22/12/0/0/0/0α	0,00
RAMSEY 10. Dk.	0/9/19/5/0/0≠	16/17/0/0/0/0*	20/14/0/0/0/0α	0,00
RAMSEY 20. Dk.	1/13/18/1/0/0≠	8/25/0/0/0/0*	10/24/0/0/0/0α	0,00
RAMSEY 30. Dk.	1/18/12/2/0/0≠	5/28/0/0/0/0*	11/23/0/0/0/0α	0,00
RAMSEY 40. Dk.	1/18/13/1/0/0≠	7/26/0/0/0/0*	15/19/0/0/0/0α	0,00
RAMSEY 60. Dk.	1/18/13/1/0/0≠	10/23/0/0/0/0*	17/17/0/0/0/0α	0,00
RAMSEY 80. Dk.	1/18/12/2/0/0≠	11/22/0/0/0/0*	18/16/0/0/0/0α	0,00

\*  $p<0,05$ ; Grup I ve II karşılaştırıldığında (Ramsay 1 ve 2)

≠  $p<0,05$ ; Grup I' de tüm gruplara göre karşılaştırma (Ramsay 3 ve 4)

α  $p<0,05$ ; Grup I ve III karşılaştırıldığında (Ramsay 1 ve 2)

### POSTOPERATİF İLK ANALJEZİK İHTİYAÇ ZAMANLARINA KADAR GEÇEN SÜRE

Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında grup I grup III' e göre anlamlı yüksek idi ( $p<0,05$ ,  $p=0,001$ ) (Tablo 12). Grup I ve II, grup II ve III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 12.** Olguların postoperatif ilk analjezik ihtiyaç zamanına kadar geçen süreleri

	Ketamin (Grup I)	Lidokain (Grup II)	Kontrol (Grup III)
Postoperatif ilk analjezi ihtiyaç zamanına kadar geçen süre(saat)	9,63±7,46*	6,20±6,10	4,07±2,80

\*  $p<0,05$ , Grup I ve grup III karşılaştırıldığında.

İMA T2 ile albumin arasında orta-yüksek dereceli negatif korelasyon var ( $r=-0,456$ ,  $p<0,05$ ) İMA T2 ile MDA T1( $r=-0,503$ ,  $p<0,05$ ), MDA T2( $r=-0,454$ ,  $p<0,05$ ) arasında yüksek ve negatif korelasyon var.

Yan etkiler açısından gruplar arasında bir fark yoktu. Sadece grup I'de bir hastada sekresyon artışı gözlemlendi. Hiçbir grupta yan etki gözlenmedi.

## 5.TARTIŞMA

İskemi-reperfüzyon hasarı, miyokard infarktüsü, kardiyopulmoner bypass, aortik-periferik arter kros-klemp, serebrovasküler olay, turnike uygulaması, organ transplantasyonu gibi çeşitli durumlarda meydana gelebilir.

Ekstremitte cerrahisinde operasyon esnasında kanama kontrolü sağlamak amaçlı turnike uygulaması dünyaca yaygın uygulanan bir yöntemdir. Ancak turnikenin salınımı sonrası İ/R hasarı meydana gelmektedir (59).

Hastaların bu konuda morbidite ve mortalitesini ilgilendiren istenmeyen yan etkileri azaltmak için, birçok insan ve hayvan çalışması yapılmıştır (60).

Bunlardan immunsupresifler, kortikosteroidler ve çeşitli enzimatik-nonenzimatik antioksidanlar hem klinik hem de deneysel çalışmalarda kullanılmıştır.

Bu araştırmaların önemli bir kısmını da anestezi ilaçları oluşturmaktadır.

Bazı anestezi ilaçları serbest radikal oluşumu, intraselüler Ca aşırı artışı, mikrovasküler düzeyde meydana gelen birtakım olaylar üzerinde ve bilinmeyen bir mekanizma ile İ/R hasarına karşı koruma sağlamaktadır (61).

Turnikeye bağlı iskemi-reperfüzyon hasarının operasyon sırasında kullanılan anestezi ajanlarla azaltılıp azaltılamayacağı konusu, ilk olarak ülkemizde 1997 yılında Kahraman ve ark. (62) tarafından yapılan bir çalışmayla araştırılmıştır. Bu çalışmada turnikeyle ekstremitte cerrahisi geçirecek hastalarda bir gruba propofol ile total intravenöz anestezi (TIVA) uygulanırken diğer gruba izofluran ile genel anestezi verilmiştir. Hastaların kas dokusu ve kan örnekleri alınarak lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA araştırıldığında, TIVA yapılan grupta lipid peroksidasyonunun belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Daha sonra yapılan benzer bir çalışmada ise propofol halotan ile karşılaştırılmış olup, halotanlı grupta MDA düzeylerinin artmamasına rağmen, propofolle belirgin olarak baskılandığı gözlemlenmiştir (63). Bu çalışmada halotan kullanılan grupta artış olmaması, izofluran dışındaki tüm inhalasyon anesteziplerinin hücresel düzeyde reperfüzyon hasarına karşı koruyucu özelliği olduğuna bağlanmıştır (62,64). İnhalasyon anesteziplerinden, halotan ve izofluran dışında, turnikeye bağlı iskemi-reperfüzyon hasarında sevofluran ile çalışma yapılmış olup, Lucchinetti ve ark. (65) sağlıklı gönüllülerde sedatif konsantrasyondaki sevofluran (%0,5-1 end-tidal) inhalasyonu ile lökosit aktivasyonu ve adezyonunun önlenerek endotel hasarından korunulabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Yapılan birçok çalışmada farklı anesteziik maddeler, farklı biyokimyasal parametreler ve histopatolojik incelemeler kullanılmıştır. Bu çalışmada ketamin ve lidokainin, spinal anestezi uygulamasında, ketamini sedasyon dozunda, lidokaini de normal doz sınırında kullanarak bolus ve infüzyon şeklinde, daha önce hiç rastlamadığımız, İ/R hasarına olan etkilerini, biyokimyasal parametrelerden MDA ve İMA bakarak karşılaştırmayı amaçladık.

Ekstremitte cerrahisinde turnike uygulanması, iyi bir iskemi-reperfüzyon modeli olup aşırı serbest oksijen radikali üretmektedir. SOR' a bağlı hücre hasarı iskemi reperfüzyon hasarının etyolojisinde önemli bir role sahiptir (66). SOR hücre hasarını başlıca membranlardaki doymamış yağ asitlerine daha çok bağlanarak lipid peroksidasyonuna yol aarak yapar (66).

Ketamin yapısal olarak fensiklidin analogu olduğu bilinen bir NMDA reseptör antagonistidir. Ketaminin SOR'u süpürücü ve yok edici etkisi, nötrofilleri baskılayıcı, lipid peroksidasyonunu engelleyici etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (67).

Lidokain amid grubu lokal anesteziik olup, bölgesel ve lokal anestezi oluşturma amacı dışında, ventriküler aritmi tedavisinde, status epileptikus tedavisinde, ağrılı durumlarda verilen analjeziklerin sedatif etkilerinin potansiyalizasyonunda kullanılır (51). Lidokainin iskemi-reperfüzyon hasarını önlemedeki etkileri laboratuvar çalışmalarında araştırılmış olup, klinik çalışma olarak farklı bir İ/R modelinde sadece bir çalışmada araştırılmıştır (68). Laboratuvar çalışmalarında lidokainin bu etkisini membran stabilize ederek antiinflamatuvar etki, potasyum ATP kanallarını aktive ederek hücreleri oksidatif strese karşı koruyucu etki gibi birçok faktöre bağlı yaptığı ileri sürülmüştür (69). Ancak lidokainin bu etkileri hangi dozda yaptığı netlik kazanmamıştır. Sistemik düzeyde toksisite oluşturmayacak, ancak verildiği dozda antioksidan, İ/R hasarını önleyici etkiyi gösterecek uygun doz kullanmak gerekmektedir.

Çoklu doymamış yağ asitlerinin ya da plazma lipoproteinlerinin peroksidasyonu, hücre membranının oksidatif hasarına ve MDA gibi toksik reaktif metabolitlerin oluşmasına, DNA-S, protein ve lipidleri içeren hücre hasarına neden olur (70). MDA düşük moleköl ağrılıklı bir aldehit olup lipid peroksil radikallerinin yıkımı sonrası ortaya çıkar, protein moleküllerini okside ederek daha fazla oksidatif hasara neden olur (70). İskemi-reperfüzyon hasarında MDA iyi bir oksidatif stres belirtecidir.

İskemi modifiye albumin, 1990'ların başında, hipoksik kalp dokusunun, iskemi sırasında dolaşımdaki albumini değiştirmesi ile ortaya çıkmıştır. Hipoksi, asidoz gibi durumlar, sodyum-kalsiyum pompa değişiklikleri, iskemiye bağlı serbest radikal hasarı, albuminin amino terminal ucunun, kobalt, bakır ve nikel gibi metallere bağlanma kapasitesini değiştirir (71). İMA, myokardial iskemi, iskelet kası iskemisi, pulmoner emboli, mezenterik iskemi, serebrovasküler olay gibi İ/R modellerinde önemli bir belirteçtir (72,73).

Bu çalışmada da İ/R hasarını değerlendirmede, plazmada MDA ve serumda İMA düzeylerine bakıldı.

Santral bölgesel anestezi uygulanacak hastalarda premedikasyon uygulanması, yapılan işlemi kolaylaştırır. Bu çalışmada kullanılan ketaminin yan etkilerini (halüsinasyon, korkulu rüya) önlediği bilinen midazolam 0,03 mg/kg (i.v) dozunda bütün hasta gruplarına uygulandı. Operasyon boyunca anksiyetenin giderilmesi açısından da kullanılan ketamin ve lidokainin faydalı olacağı düşünüldü.

Doku perfüzyonunun göstergelerinden biri olduğu bilinen laktat düzeyleri ve arteriyel kan gazı ölçümleri de değerlendirildi.

Çalışmada, alt ekstremitte cerrahisi geçirecek, aynı sürede turnike uygulanan hastalarda, spinal anestezi uygulayarak, bolus ve infüzyon olarak ketamin, lidokain ve serum fizyolojik (kontrol) vererek, İ/R hasarına bu ajanların etkilerini karşılaştırmak amacıyla, biyokimyasal parametrelerden MDA, İMA düzeylerine bakıldı, D-İMA düzeyleri hesaplandı. Gruplar arası değerlendirmede ketamin ve lidokain grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,05$ ). Lidokain ve kontrol grubu karşılaştırıldığında D-İMA T3 ve İMA T3 düzeyi lidokain grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Ketamin ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ketamin grubunda İMA T2, D-İMA T2, İMA T3 ve D-İMA T3 düzeyleri anlamlı düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Bu şekilde iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan olgularda ketamin ve lidokain grubunda kontrol grubuna göre İMA düzeylerinin daha düşük olduğu tesbit edildi. Sarıcaoğlu ve ark. (74) spinal anestezi altında artroskopik diz cerrahisi geçirecek turnike uygulanan hastalara sedasyon dozunda ketamin vermişlerdir. Plazma ve doku düzeyinde MDA ve hipoksantin (HPX) düzeylerine bakmışlardır. Onlar doku düzeyinde MDA seviyesinin ketamin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğunu gözlemlemişler ancak plazma düzeyinde

anlamli bir fark bulamamislardir. MDA plazmada en uzun sure kalan lipid peroksidasyon urunu olmasina ragmen, serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidasyon urunlerinin omurleri kısa ve olcülmesi oldukca guctur. Bu calismada da iskemi periyodunun suresinin de kısa olmasina bagli olarak, ayni zamanda doku duzeyindeki olcümlerin daha belirgin oldugundan, plazma MDA duzeyleri ketamin ve lidokain grubunda kontrol grubuna gore farkli cikmamis olabilir. Ancak İMA seviyelerinin ketamin grubunda kontrol grubuna gore anlamlı derecede dusuk oldugu tesbit edildi. Sonuç olarak ketamin'in SOR'un albumin aminoterminal ucunda yaptigi degisikligi onledigini soyleyebiliriz. Ketamin bu sekilde İ/R hasarina karshi dolasimda meydana gelen degisiklikle hucreyi hem iskemi hemde reperfüzyon döneminde koruyabilmistir. Bulgularımız literatürle uyumludur (67-75).

Ergun ve ark. (67) ratlarda yaptıkları calismalarda olusturdıkları İ/R modeline subanestezik dozda ketamin vererek İ/R'nin biyokimyasal belirteçlerinden MDA, SOD, glutasyon peroksidaz seviyelerine bakmislardır. Ketaminin SOR'un miktarını azalttigi ve lipid peroksidasyonunu engelledigini ortaya koymuslardır. Ketaminin bu etkiyi şu yollarla meydana getirdigi gözlenmistir;

1. SOR'u direk süpürücü ve yok edici etki.
2. Doğrudan glutasyon peroksidaz stimüle edici etki.
3. Doğrudan nötrofilleri baskılayıcı etki (67).

Camara ve ark.(75) ketamini, intestinal iskemi reperfüzyon hasarı örneklemede, Wistar ratlarında yaptıkları calismada kullanmişlar, barsağın 24 saatlik bazal elektriksel ritmini, sıklığını ölçerek motilitesini ve intestinal doku morfolojisini inceleyerek araştırmışlardır. Ketaminin intestinal hasarı azalttığını ve barsak geçişini bu hasarı azaltarak kolaylaştırdığını göstermişlerdir.

Lidokain yaygın olarak kullanılan bir lokal anestezi ajandır. Sadece bölgesel anestezi ve lokal anestezi amaçlı kullanılmayıp, aynı zamanda kardiyojoloji dalında tedavi amaçlı, aritmiden korumak için, infarkt alanını azaltma amaçlı ve diğer bir çok klinik durumlarda kullanılmaktadır. Bu calismada lidokainin turnike uygulanarak olusturulan İ/R modelinde etkilerini görmek ve ketamin ile karşılaştırmak istedik. Lidokain grubu ketamin grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla beraber (p=0,05), klinik düzeyde ketamin grubunda İMA T2, İMA T3 duzeyleri lidokain ve kontrol grubuna göre daha düşük, MDA T2 lidokain grubunda ketamin grubuna göre



daha yüksek idi. Daha önce yapılan çalışmalarda lidokain ve ketaminin İ/R hasarı üzerine etkilerinin karşılaştırılmasına hiç rastlanmadı. Lidokain grubunda kontrol grubuna göre reperfüzyon döneminde (İMA T3, D-İMA T3) anlamlı düşük bulundu. Bu da bize bu dozda lidokainin İ/R hasarını önlemedeki etkinliğini göstermektedir. Çalışmada ayrıca herhangi bir sistemik toksisite, yan etki bulgusuna rastlanmadı. Böylece İMA düzeylerinin etkilenmesiyle SOR'un albuminin amino terminal ucunda yaptığı değişikliğin, kullanılan dozda lidokain tarafından önlenmiş olabileceğini söyleyebiliriz.

Lenfant ve ark.(76) yaptıkları laboratuvar çalışmasında lidokain'in serbest radikal saldırısına karşı koruyucu etkilerinin serbest radikal süpürücü aktivitelerinden kaynaklanmadığını lidokain'in potasyum salınımı ve hemolizi azaltarak insan eritrositlerini oksidatif strese karşı koruduğunu öne sürmüşlerdir.

Klaver ve ark. (77) invitro çalışmalarında lidokain ve diğer amid tipte lokal anesteziklerin mitokondrial potasyum ATP kanallarını aktivasyon yoluyla İ/R hasarını azalttığını öngörmüşlerdir. Onlar hücre kültürlerinde bir inflamasyon modeli oluşturarak hücre hasarının engellendiğini göstermek istemişlerdir. Ester ve amid tipi lokal anesteziklerle yaptıkları çalışmada ester tipi lokal anesteziklerin hücre hasarına karşı koruyucu olmadıklarını amid tipi lokal anesteziklerin sadece lidokain ile sınırlı kalmadığını bildirmişlerdir. Ancak Lenfant ve ark. (78) oksidatif strese maruz bırakılmış insan eritrositleri ile oluşturmuş oldukları modelde lidokainin ropivakain ve bupivakaine göre daha iyi antioksidan güce sahip olduğunu göstermişlerdir. Ropivakain ve bupivakain daha potent anestezik olmalarına rağmen lidokain ile aynı antioksidan etkiyi gözlemleyebilmek için daha yüksek dozları gerekmektedir (78).

Bu çalışmada MDA düzeylerinde plazma düzeyinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Eskitaşçıoğlu ve ark.(79) rat flep örneğinde reperfüzyon hasarı sonrası flep canlılığını lidokainin koruduğunu, MDA ve myeloperoksidaz (MPO) seviyelerine bakarak göstermişlerdir. Lidokain İ/R hasarına bağlı MDA seviyesindeki yükselmeyi azaltmış bunu da membran stabilize edici etkisine bağlı antiinflamatuvar özelliğinden dolayı gerçekleştirmişlerdir denmiştir. Bulguların farklı olmasını, onların çalışmalarında doku düzeyinde MDA seviyelerine bakılmış olmalarından kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz.

Klinik çalışma olarak Şahin ve ark. (68) farklı bir İ/R modeli kullanmışlardır. Onlar

koroner bypass olgularında, perioperatif miyokard korunmasına bakmışlardır. Sistemik olarak uyguladıkları lidokain intraoperatif hemodinami ve miyokardiyal fonksiyonlar üzerinde olumsuz bir etki yaratmamıştır. Miyokard hasarı için spesifik bir gösterge olan Tn-T (troponin) ve KK-MB (kreatin kinaz) özellikle infüzyon şeklinde uygulanan lidokain grubunda anlamlılık göstermiş ve miyokardiyal revaskülarizasyon operasyonlarında iskemi-reperfüzyondan önce uygulanan lidokainin miyokard hasarından korunmada etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada turnike uygulanan artroskopik diz cerrahisi geçiren hastalarda İ/R hasarını önlemedeki etkisini kanda MDA ve İMA düzeylerine bakarak görmek istedik. İMA düzeylerinde reperfüzyon döneminde kontrol grubuna göre lidokain grubunda anlamlı düşme olduğu gözlemlendi. Lidokain bolus uygulamasından sonra uygulanan infüzyon dozu Şahin ve ark.ın uyguladığı dozun yarısı idi (68). Günlük toksik doz düşünüldüğünde hastalara verilen bu doz oldukça düşük idi ve hiçbir yan etki gözlenmedi.

Hemodinamik veriler değerlendirildiğinde SAB, DAB, OAB, KAH üzerinde değişik zamanlarda istatistiksel olarak farklılık olmakla beraber klinik olarak hastaların vital bulgularında önemli bir değişiklik olmadı. Ketamin grubunda lidokain ve kontrol grubuna göre spinal anesteziye bağlı tansiyon düşüşü, bradikardi gözlenmedi. Bazal değerlere göre yaklaşık aynıydı. Lidokain ve kontrol grubunda ise bazal değerlere göre hafif düşme vardı.

Ketamin grubunda sedasyon skoru lidokain ve kontrol grubuna göre klinik olarak kabul edilebilir düzeyde yüksek idi ( $p<0,05$ ). Hastalarda yan etki değerlendirildiğinde, vital bulgularda bazı zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmekle beraber -örneğin tansiyonda yükselme, kalp atım hızında yükselme-klinik olarak bu değişiklikler %2-10 düzeyini geçmedi. Daha önceki yapılan çalışmalara benzer şekilde, postoperatif ilk analjezik ihtiyaç zamanları karşılaştırıldığında ketamin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı uzun bulundu ( $p<0,05$ ) (74). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber klinik olarak bakıldığında postoperatif ilk analjezik kullanımı süresi ketamin grubunda lidokain grubuna göre anlamlı uzun idi ( $p>0,05$ , grub I : $9,63\pm 7,46$  saat, grub II : $6,20\pm 6,10$  saat).

Bu çalışmada başlangıç ve reperfüzyon dönemlerinde arteriyel kan gazı örnekleri alınarak karşılaştırıldı. Turnike salınımından sonra anaerobik metabolizma ürünleri sistemik dolaşıma katılır. İskemik dokudan salınan CO<sub>2</sub> seviyesi yükselebilir (59). Bu

çalışmada turnike süresine bağlı olarak bir değişiklik gözlenmemiştir. Turnike uygulanması esnasında kan akımı ve dokulara oksijen sunumu azaldığı için, hücre metabolizması ihtiyacı olan enerjiyi yüksek enerjili fosfatlardan ve laktik anaerobik yöntemle sağlamaktadır. Bu da laktat seviyelerinde artışa neden olmaktadır. Turnike salınımı ile beraber kanda laktat düzeyleri hızla artabilmektedir (59). İskemi-reperfüzyon göstergelerinden olan laktat düzeylerine bakıldığında literatürle uyumlu olarak kontrol grubunda reperfüzyon döneminde bazal değerlere göre anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Lidokain grubunda laktat düzeyi reperfüzyon döneminde (T3) kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Bu şekilde ketamin hedef dokuya kan akımını arttırmak yoluyla, iskemi ve ilişkili hasarları azaltmış olabilir (80). Diğer kan gazı parametrelerinde klinik düzeyde anlamlı farklılık olmadı.

## 6. SONUÇ

İskemi reperfüzyon hasarını önlemede, değişik iskemi modellerinde, farklı anestezi ajanları kullanılmış, farklı biyokimyasal tetkikler, histopatolojik incelemeler yapılmıştır. Bu çalışmada ketamin, lidokain ve kontrol (serum fizyolojik) olarak ayrı gruplardan alınan kan örnekleri ile plazma MDA ve serum İMA seviyeleri değerlendirilerek, ketamin ve lidokainin İ/R hasarını önlemedeki etkinlikleri karşılaştırıldı. Çalışmada;

1) Ketamin grubu kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde İ/R hasarını önlemede etkin bulunmuştur.

2) Lidokain grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İ/R hasarını önlemede etkin bulunmuştur.

3) Her iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ( $p=0,05$ ) ketamin grubunda biyokimyasal verilere göre bu hasarın daha az oluştuğunu söyleyebiliriz.

4) Ketamin grubu istatistiksel olarak hem iskemi hem reperfüzyon döneminde, lidokain grubu reperfüzyon döneminde istatistiksel olarak anlamlı etkin bulunmuştur.

4) Verilen ilaç dozları, hastaları hemodinamik olarak çok etkilemeyip, aksine iyi bir sedasyon düzeyiyle katkı sağlamıştır.

5) Hastaların hiçbirinde yan etki gelişmemiştir.

6) Ketamin hastaların postoperatif ilk analjezik ihtiyaç duydukları süreyi uzatmıştır.

Ketamin ve lidokainin, uygun olduğunda, farklı İ/R modellerinde hasarı azaltmak amacıyla düşük doz infüzyonlarının kullanılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

## 7. ÖZET

Turnike uygulaması cerrahi açıdan kansız bir saha oluşturması nedeniyle sık kullanılan bir yöntemdir. Ancak İ/R hasarına neden olmaktadır. Farklı anestezi maddeleri, bu hasarı azaltmak amacıyla, bu güne kadar araştırılmıştır. Bu çalışmada ketamin ve lidokain kullanılmıştır.

Fakülte etik kurul izni ve hasta onuru alındıktan sonra, yaklaşık aynı sürede, spinal anestezi altında, pnömotik turnike eşliğinde, alt ekstremitelerde cerrahisi uygulanan vakalarda, intravenöz infüzyon düşük doz ketamin ve lidokainin iskemi-reperfüzyon hasarını önlemedeki etkileri biyokimyasal parametrelerden iskemi modifiye albumin ve malonildialdehit ile, arteriyel kan gazı analizi, hastaların sedasyon düzeyleri, hemodinamik parametreler, postoperatif ilk analjezik ihtiyaç zamanlarını değerlendirilerek karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen 100 hasta rastgele 3 gruba ayrıldı; Grup I: Ketamin infüzyon grubu (n=33), Grup II: Lidokain infüzyon grubu (n=33) ve Grup III: Kontrol grubu (n=34). Olguların sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>), kalp atım hızı (KAH), solunum sayısı monitörize edilerek ölçülen değerler bazal, 5.dk, 10.dk, 20. Dk, 30.dk, 45. Dk, 60.dk, 75. dk tekrarlanarak kaydedildi. Operasyondan önce hastalara 0,03 mg/kg midazolam i.v olarak verildi. Tüm hastalara spinal anestezi uygulanarak 12,5 mg Bupivakain hidroklorür ve 25 µg Fentanil 30 sn. sürede verildi. Spinal anestezi yapıldıktan sonra (T1), turnikenin 30. Dakikasında (T2) ve turnike çözüldükten 15 dakika sonra (T3) hastaların mayi infüzyonu gitmeyen kollarından kan örnekleri malonildialdehit (MDA), iskemi modifiye albumin (İMA) ölçümü için ve AKG örnekleri alındı. Bir gruba 0,5 mg/kg ketamin bolus dozunun ardından 0,5 mg/kg/h ketamin infüzyonu, diğer gruba 1 mg/kg bolus sonrası 0,6 mg/kg/h lidokain infüzyonu ve kontrol grubuna 0,9% NaCl infüzyonu verildi. Olgulara O<sub>2</sub> sürekli 2 lt/dk konsantrasyonda maske ile verildi. Operasyon sonrası servis takiplerinden hastaların ilk analjezik ihtiyaç duydukları zaman kaydedildi.

Gruplar arasında demografik özellikler, klinik özellikler, cerrahi süre, turnike süresi, anestezi madde infüzyon süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (P>0,05). Her üç grupta da, SAB, DAB, OAB, solunum sayısı, KAH ve SpO<sub>2</sub> değerlerinde hiçbir olguda tedavi gerektirecek bir değişiklik olmadı. Biyokimyasal

parametrelerden İMA ve D-İMA düzeyleri, gruplar arası değerlendirmede, grup I ve II karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi ( $p=0,05$ ). Grup II ve III karşılaştırıldığında D-İMA T3 ve İMA T3 düzeyi grup II'de istatistiksel olarak anlamlı düşük idi ( $p<0,05$ ). Grup I ve III karşılaştırıldığında grup I'de İMA T2, D-İMA T2, İMA T3 ve D-İMA T3 düzeyleri anlamlı düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Grup I ile grup II karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla beraber grup II de İMA ve MDA değerleri daha yüksek idi ( $p=0,05$ ).

Grup içi değerlendirmede İMA T1, MDA T1, D-İMA T1'e göre tüm gruplarda, tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi ( $p>0,05$ ).

Grup II ve III karşılaştırıldığında, laktat T3 düzeyi, grup II'de anlamlı düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Grup III'de laktat T3 düzeyi laktat T1'e göre anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

Olguların postoperatif ilk analjezi ihtiyaç zamanına kadar geçen süreleri, gruplar arası karşılaştırma yapıldığında, grup I'de grup III' e göre anlamlı yüksek idi ( $p<0,05$ ,  $p=0,001$ ).

Sonuç olarak, turnike uygulanan hastalarda, düşük dozlarda uygulanan ketamin ve lidokain infüzyonunun, vital bulgularda önemli bir değişikliğe neden olmadan, iskemi reperfüzyon hasarını önlemede etkin olduğu bulundu. Her iki grup karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamsız olmakla birlikte, ketamin grubunda İMA ve MDA daha dşkt. Hastalar kontrol grubuna göre daha sedatize idiler ve yan etki gözlenmedi. Uygun durumlarda İ/R hasarını önlemede ketamin ve lidokain kullanılabilir.

## 8. SUMMARY

Tourniquet application is a method commonly used due to create a bloodless surgical field however, I / R injury is caused. Different anesthetic agents, in order to reduce this damage, so far investigated. Ketamine and lidocaine are used in this study.

After obtaining the permission of the Ethics Committee of the Faculty and the patient, about the same time, undergoing spinal anesthesia, lower extremity surgery cases, accompanied by pneumatic tourniquet, have been compared preventive effects of intravenous infusion of low-dose ketamine and lidocaine by evaluating with biochemical parameters ischemia-reperfusion modified albumin and malonyldialdehyde, arterial gas analysis, patients sedation levels, the parameters of hemodynamic, for the first time they need analgesic.

A hundred patient were divided into 3 groups; Group I: Ketamine infusion Group (n = 33), group II: Lidocaine infusion Group (n = 33) and group III: the control group (n = 34). Systolic arterial pressure (SAB), diastolic arterial pressure (DAB), mean arterial pressure (MAB), peripheral oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>), the heart rate (HR) and respiratory rate of the cases, measured values of the basal, 5. min 10. min, 20. Min, 30. min, 45. Min, 60. min, 75. min repeatedly has been saved. 0,03 mg/kg i.v midazolam has been given to patients before surgery. All patients were given spinal anaesthesia with 25 µg Fentanyl and 12,5 mg Bupivakain hydrochloride during 30 sec. as soon as possible. After Spinal anaesthesia (T1), 30. Minutes of tourniquet (T2) and after 15 minutes of tourniquet resolved (T3), blood samples have taken, for the measurement of ischemia modified albumin (IMA) malonyldialdehyde (MDA) and examples of arterial gase analysis of the patients whose arms we didn't give infusion. One group was 0,5 mg/kg of ketamine bolus followed by 0,5 mg/kg/h ketamine infusion, the other group was 1mg/kg/h bolus of lidocaine followed by 0,6 mg/kg/h lidocaine infusion, and 0,9% NaCl infusion of control group was given. O<sub>2</sub> with 2 lt/min concentrations was given by the mask continuously to patients. After operation, from the service orders, for the first time patients need analgesic, has been saved.

There was no statistically meaningful difference between groups about clinical features, demographic features, surgery times, tourniquet times and the duration of the anesthetic infusion (P > 0,05). Each of the three groups, and none of cases required a change that need the treatment of the SAB, DAB, MAB, respiratory rate, HR, SpO<sub>2</sub>. In

the assessment of the groups levels of the biochemical parameters IMA and D-IMA, when we compared Group I and II, there was not statistically difference between groups ( $p = 0,05$ ). The level of the the D-IMA T3, IMA T3, when group II and III compared, it was statistically significantly lower in group II ( $p < 0,05$ ). When it was compared between group I and III, the levels of IMAT2, D-IMA T2, IMA T3 and D-IMA T3 in group I was observed significantly lower ( $p < 0,05$ ). When group I and group II compared, there wasn't statistically significant difference in MDA and IMA values, but the measurement of them was higher in group II ( $p = 0,05$ ).

In the groups assessment, as the IMA T1, D-IMA T1, MDA T1, according to all groups, all of the times, statistically meaningful difference wasn't observed ( $p > 0,05$ ).

When we compared group II and III, the level of the lactate T3 in group II was significantly lower ( $p < 0,05$ ). In group III, the levels of lactate T3, than the level of lactate T1 was observed statistically higher ( $p < 0,05$ ).

Duration of the cases of the times of postoperative analgesia first they need, in the comparison between the groups, we revised the group I was significantly higher than the Group III ( $p < 0,05$ ,  $p = 0,001$ ).

As a result, we observed the low doses of ketamine and lidocaine infusion in patients undergoing tourniquet was effective in prevention from the ischemia reperfusion damage without causing an important change in vital signs. Although statistically insignificant, IMA and MDA were lower in ketamine group. The patients were sedated than the control group and the side effects weren't observed. In appropriate situations, ketamine and lidocaine can be used for I / R injury prevention.



## 9. KAYNAKLAR

1. Yağmurdur H., Başar H. Ekstremitte Cerrahisinde Turnike Uygulamasına Bağlı İskemi-Reperfüzyon Hasarı ve Anestezik Yaklaşım: Türk ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi 2007; 1-2: 30
2. Aldemir O., Celebi H., Cevik C ve ark. The effects of propofol or halothane on free radical production after tourniquet induced ischaemia-reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 1221-5.
3. Runzer T.D., Ansley D.M., Godin D.V. ve ark. Tissue antioxidant capacity during anesthesia: propofol enhances in vivo red cell and tissue antioxidant capacity in a rat model. *Anesth Analg* 2002; 94: 89-93.
4. Kahraman S., Kılınç K., Dal D. ve ark. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischaemia reperfusion injury. *Br J Anaesth* 1997; 78: 279-81.
5. Schlack W., Preckel B., Stunneck D. ve ark. Effects of halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart. *Br J Anaesth* 1998; 81: 913-9.
6. Saricaoglu F., Dal D., Salman AE. ve ark. Ketamine sedation during spinal anesthesia for arthroscopic knee surgery reduced the ischemia-reperfusion injury markers. *Anesth Analg* 2005; 101: 904-9.
7. Mikawa K., Akamatsu H., Nishina K. ve ark. Inhibitory effect of local anaesthetics on reactive oxygen species production by human neutrophils. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 524.
8. Lenfant F., Lahet J.J., Courderot-Masuyer C. ve ark. Lidocaine has better antioxidant potential than ropivacaine and bupivacaine: in vitro comparison in a model of human erythrocytes submitted to an oxidative stress. *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 248-54.
9. Birincioğlu M. İskemi-reperfüzyon tekniklerine genel giriş. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı. Türk Farmakoloji sempozyumu 2008.
10. Groot H. and Rauen U. Ischemia-Reperfusion Injury: Processes in Pathogenetic Networks: A Review. 2007;39: 481-484.
11. Von Volkmann R. Die Ischämischen muskellähmungen und kontrakturen *Zentralbl Chir.* 1981;8:801-803.
12. Jepson P.N. Ischemia contracture: an experimental study. *Ann Surg* 1926; 84: 785-795.
13. Cannon W.B. *Traumatic Shock*. Appleton and Co, New York. 1923.
14. Husveldt E., Bjerling T. Renal lesions from traumatic shock. *Acta Med Scand* 1937; 91: 279.
15. Dennis C. Disaster following femoral vein ligation for thrombophlebitis. *Surgery.* 1945; 17: 265-270.
16. Patman R. D., Poulos E. and Shires C. T. The management of civilian arterial injuries. *Surgery*, 1964; 118: 725-737.
17. Bywaters EGL. Ischemic muscle necrosis, crushing injury, traumatic edema, the crush syndrome, traumatic anuria, compression syndrome: a type of injury seen in air raid casualties following burial beneath debris. *JAMA* 1944;124:1103-1109.
18. Haimovici H., Arterial embolism with acute massive ischemic myopathy and myoglobinuria: evaluation of a hitherto unreported syndrome with report of two cases. *Surgery* 1960;47:739-744.
19. Haimovici H., Metabolic complications of acute arterial occlusions and related conditions: myoneuropathic-metabolic syndrome. Haimovici's *Vascular Surgery* 4th ed. 1996;511.
20. Fujii H., Ohashi H., Tsutsumi Y. et al. Myoneuropathic Metabolic Syndrome after Cardiac or Aortic Surgery *Jpn. J. Cardiovasc. Surg.* 2003;32:230-233
21. Jennings RB., Reimer KA.. The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annu Rev Med* 1991; 42: 225-246.

22. Orrenius S., Burkitt MJ., Kass GE., Dypbukt JM., Nicotera P. Calcium ions and oxidative cell injury. *Ann Neurol* 1992; 32:33
23. Zimmermann BJ., Granger DN. Intestinal ischemia: Reperfusion injury. *Surg Clin North Am.* 1992; 72:65-84.
24. Otamiri T., Oxygen radicals, lipid peroxidation, and neutrophil infiltration after small intestine ischemia and reperfusion. *Surgery.* 1989; 105:593-597.
25. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik etkileri. 1. Baskı Konya:Mimoza Yayınları. 1995;3-95
26. Çavdar C., Sifil A., Çamsarı T. Hastalıkların patogenezi ve tedavisinde reaktif oksijen partikülleri ve antioksidanlar. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Association* 1997; 3-4: 96-101.
27. Acworth IN., Bailey B. Reactive Oxygen Species. In: *The handbook of oxidative metabolism.* Massachusetts: ESA Inc., 1997; 1-4
28. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidant defense mechanisms in the aging brain. *FASEB J*, 1995; 9: 526-533.
29. Dorweiler B., Pruefer D., Andradi TB, Maksan SM, Schmiedt W, Neufang A. Ischemia Reperfusion Injury. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2007; 33: 600-12
30. Davies SJ., Reichardt-Pascal SY., Vaughan D., Russel GI. Differential effect of ischemia-reperfusion injury on anti-oxidant enzyme activity in the rat kidney. *Exp Nephrol* 1995; 3: 348-354.
31. Dawn BM., Allan DM., Colleen MS. *Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach.* Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland.1996.
32. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları. Konya. 1995.
33. Tietz NW. *Clinical Guide to Laboratory Tests.* W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania. 1995.
34. Burtis CA., Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry.* W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania. 1999.
35. Lin E., Lowry SF., Calvano SE. The systemic response to injury. Schwartz SI ., *Principles of Surgery.* Mc Graw-Hill 7th Edition 1999;1: 13-32
36. Ertan T., Soran A., Kılıç M., Aşlar AK., Koç M., Cengiz Ö. Kan Malondialdehid ve total antioksidan seviyesinin(TAS) önemi.Cerrahi Tıp Bülteni 2001-2;4: 154-167.
37. Charles D., Collard, M.D., Simon Gelman, M.D., Ph.D, *Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Prevention of Ischemia-Reperfusion Injury Anesthesiology* 2001; 94:1133– 8: American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.
38. García-Villalón AL., Amezcua YM., Monge L., Fernández N., Salcedo A., Diéguez G. Endothelin-1 potentiation of coronary artery contraction after ischemia-reperfusion. *Vascul Pharmacol.* 2008; 48:109-114.
39. Weight SC., Bell PR., Nicholson ML. Renal ischaemia--reperfusion injury. *Br J Surg* 1996; 83: 162-170
40. Phillips L., Toledo AH., Lopez-Neblina F., Anaya-Prado R, Toledo-Pereyra LH. Nitric oxide mechanism of protection in ischemia and reperfusion injury. *J Invest Surg* 2009; 22: 46-55.
41. Robert K., Stoelting, Ronald D. Miller; *Basics of Anesthesia* fourth edition 2000;58
42. Esener Z. *Klinik Anestezi.* 3. Baskı, Samsun: Logos Yayıncılık Tic. A.Ş, 2004; 115-118
43. Ketalar, Prescribing information as of, April 2004 and World Health Organ Tech. Rep. Ser. 2006; 942: 1-21, 23-24
44. Coşan SY. Tonsillektomi cerrahisinde preemtif uygulanan parasetamol ve ketaminin postoperatif analjezik etkinliklerinin karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2008.
45. Morgan GE, Mikail MS. *Klinik Anesteziyoloji.* Nobel Tıp kitabevi. 2004; 169-72..
46. Hager H., Marhofer P., Sitzwohl C., Caudal clonidine Prolongs Analgesia from Caudal S(+)

- Ketamin in Children, *Anesth Analg*, 2002; 94:1169-1172.
47. Barash PG., Cullen BF., Stoelting RK. Nonopioid Intravenous Anaesthesia, *Ketamine* 2001; 336-337
  48. Morgan GE., Mikail MS. Klinik Anesteziyoloji. Nobel Tıp kitabevi. 2004; 197
  49. Özcengiz D., Özbek H. Anestezi el kitabı. İstanbul: Nobel yayıncılık; 1998; 125- 143
  50. Morgan GE., Mikhail MS., Murray MJ. Klinik anesteziyoloji. Güneş Tıp Kitabevi. 2008; 263-275
  51. Erdine S., Özyalçın SN., Raj PP., Heavner J., Aldemir T., Yücel A. Rejyonel Anestezi. Nobel Tıp Kitabevleri. 2005; 29-30,39-43,34,35,167
  52. Kayaalp O., editör. Lidokain. Tıbbi Farmakoloji. Ankara. 2000; 40: 506-507
  53. Esener Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı, Samsun: Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. 2004; 503-523
  54. Erdine S. Rejyonel anestezi: Spinal Anestezi/Analjezi Uygulamaları. 2005; 159-184
  55. Ronad D., Miller, Robert K. Stoelting. Basics of Anesthesia. 4 th ed. 2000;168-69.
  56. Kayhan Z. Lokal/Bölgesel Anestezi Yöntemleri. Klinik Anestezi. 3. baskı. Ankara: Logos Yayıncılık, 2004; 524-89.
  57. Morgan GE., Mikhail MS., Murray MJ., Larson CP. Regional Anesthesia&Pain. Management In: Morgan GE (Ed). Clinical Anesthesiology. Los Angeles: The McGraw-Hill Companies; 2004; 3: 289-323.
  58. Hunter MIS., Nlemadim BC., Davidson DLW. Lipid peroxidation products and antioksidant proteins in plasma and cerebrospinal fluids from multiple sclerosis patients. *Neurochemical Research* 1985; 10: 1645-1652.
  59. Massimo G., Milesi S., Donato S., Raffaelli M. The hemodynamic and metabolic effects of tourniquet application during knee surgery. *Anesth Analg* 2000;91:727-31
  60. Van M., Olguner Ç., Şişman A., Muratlı K., Karci A., Kilercik H. Ischaemic preconditioning attenuates haemodynamic response and lipid peroxidation in lower-extremity surgery with unilateral pneumatic tourniquet application. *Advances in Therapy*. 2008;25(4):355-366
  61. Bar-Or D., Lau E., Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311–5.
  62. Kahraman S., Kılınç K., Dal D. ve ark. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischaemiareperfusion injury. *Br J Anaesth* 1997; 78: 279-81.
  63. Aldemir O., Celebi H., Cevik C. ve ark. The effects of propofol or halothane on free radical production after tourniquet induced ischaemia-reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 1221-5
  64. Schlack W., Preckel B., Stunneck D. ve ark. Effects of halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart. *Br J Anaesth* 1998; 81: 913-9.
  65. Bautros A., Wang J., Capuano C. Isoflurane and halothane increase adenosine triphosphate preservation, but do not provide additiverecovery of function after ischemia, in preconditioned rat hearts. *Anesthesiology* 1997;86:109-17
  66. Nishina K., Akamatsu H., Mikawa K., Shiga M., Maekawa N., Obara H., Niwa Y. The inhibitory effects of thiopental, midazolam, and ketamine on human neutrophil functions, *Anesth. Analg.*, 1998; 86:159-165.
  67. Ergun Y., Oksuz H., Atli Y., Kılınç M., Darendeli S. Ischemia-Reperfusion Injury in Skeletal Muscle: Comparison of the Effects of Subanesthetic Doses of Ketamine, Propofol, and Etomidate. *Journal of Surgical Research*. 2010;159;1-10
  68. Şahin N., Titiz T., Ertuğ Z., Erman M., Türkay C., Gölbaşı İ. Koroner bypass olgularında bolus ve infüzyon lidokain ile perioperatif miyokorunmanın karşılaştırılması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. Temmuz 2001; 9: 1-5
  69. Lenfant F., Lahet J., Vergely C., Volot F., Freysz M., Rochette L. Lidocaine inhibits potassium efflux and hemolysis in erythrocytes during oxidative stress in vitro. *General Pharmacology* 2000; 34:193-199

70. Heine J., Leuwer M., Scheinichen D., Arseniev L., Jaeger K., Pienpenbrock S., Flow cytometry evaluation of the in vitro influence of four i.v. anaesthetics on respiratory burst of neutrophils, *Br. J. Anaesth.*, 1996; 77: 387-392.
71. Smith D.S., Rehnrcrona S., Siesjo B.K.. Inhibitory effects of different barbiturates on lipid peroxidation in brain tissue in vitro: comparison with the effects of promethazine and chlorpromazine, *Anesthesiology*, 1980; 53: 186-194.
72. Mitchell RN., Cotran RS. Cllular pathology I:Cell injury and cell death. İn:Cotran RS, Kumar V,Robbins SL,Eds. *Pathologic Basis of Disease*. 5th ed. Philadelphia:Saunders Company,1994;1-34
73. Lippi G., Montagnana M., Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation; An endogenous response to ischemia? *Int J Cardiol* 2006;108:410-11
74. Sarıcaoğlu F., Dal D., Salman A., Doral M., Kılınc K., Aypar Ü. Ketamine Sedation During Spinal Anesthesia for Arthroscopic Knee Surgery Reduced the ischemia-reperfusion injury markers. *Anesth Analg* 2005;101;904-9
75. Camara C., Guzman F., Barrera E., Cabello A., Garcia A., Fernandez N., Cabellero, Ancer J. Ketamine anesthesia reduces intestinal ischemia reperfusion injury in rats. *World Journal of Gastroenterology*.2008;14(33);5192-5196
76. Lenfant F., Lahet J., Vergely C., Volot F., Freysz M., Rochette L. Lidocaine inhibits potassium efflux and hemolysis in erythrocytes during oxidative stress in vitro. *General Pharmacology* 2000; 34:193-199
77. Klaver M., Weingart M., Obrig T., Rich G. Local anesthetic-induced protection against lipopolisakkarit-induced injury in endothelial cells:The role of mitokondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesth Analg* 2006; 102:1108-1113
78. Lenfant F., Lahet J., Masuyer C., Freyzs M., Rochette L. Lidocaine has beter antioxidant potential than ropivacaine and bupivacaine vitro comparison in a model of human erythrocytes submitted to an oxidative stres. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2004; 58: 248-254
79. Eskitaşcioglu T., Karaci S., Canoz O., Kılıc E., Gunay K. The impact of lidocaine on flap survival following reperfusion injury. *Elsevier* 2009;1-17
80. Zhou M., Ma T., Tseng MT. Effects of taurine and ketamine on bovine retinal membrane lipid peroxidation. *Neuroscience* 1991;45:461-5

## 10. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince çok değerli bilgi ve deneyimleriyle eğitimime olan katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof.Dr.Şeref Otelcioğlu, Prof..Dr. Alper Yosunkaya, Prof. Dr. Sema TUNCER, Prof.Dr. Cemile Öztin Ögün, Prof. Dr.Ruhiye REİSLİ, Doç..Dr.Aybars Tavlan, Doç.Dr.Atilla Erol, Yrd.Doç.Dr.Ahmet Topal, Yrd.Doç.Dr.Gamze Sarkılar, Yrd.Doç.Dr.Hale Borazan'a, Yrd.Doç.Dr.Alper Kılınçarslan'a, Yrd.Doç.Dr.Funda Gök'e bu tez çalışmasının yürütülmesinde yol gösterici, yardımcı ve destekleyici tutumlarından dolayı tez danışman hocam Prof.Dr.Selmin Ökesli'ye, tez çalışmam süresince beraber çalıştığım beni destekleyen hocam Yrd.Doç.Dr.Tuğba Berra Erdem'e, yaptığımız çalışmada her türlü kolaylığı sağlayan Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve asistanlarına, desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Aysel Kıyıcı'ya ve asistanlarından Cemile Deyişli'ye teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Ameliyathane, Reanimasyon Ünitesi ve Ağrı Bilim Dalı'nda görevli hemşire, teknisyen, personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca beni yetiştiren ve çalışmalarım sırasında manevi olarak destekleyen aileme, sonsuz sabır ve anlayışla bana destek olan eşim Ütgm.S.Ali Peker'e teşekkür ederim.