



# Oksidatif stresin erken postoperatif diz fonksiyonu ve kas yaralanması biyokimyasal belirteçlerine etkisi: Ardışık iskemik cerrahi prosedürlerde iskemik önkoşullama etkisi yaratmak mümkün mü?

Erdem AKTAŞ<sup>1</sup>, Çiğdem ATAY<sup>2</sup>, Mehmet Ali DEVECİ<sup>3</sup>, Murat ARIKAN<sup>1</sup>, Güray TOĞRAL<sup>1</sup>, Ahmet YILDIRIM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara

<sup>2</sup>Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, Ankara

<sup>3</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Adana

**Amaç:** Uzamış turnike zamanı ile eşzamanlı bilateral total diz artroplastisi (TDP) diz fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilecek iskemik-perfüzyon yaralanmasını tetikleme potansiyeline sahiptir. Çalışmalar bu yaralanmanın büyüklüğünün vücudun herhangi bir yerinde olan iskemik bir hadiseden sonra daha az olduğunu ortaya koymuş ve bu etkiye iskemikönkoşullama (İÖ) adı verilmiştir. Bu çalışmanın amacı oksidatif streslerin kas yaralanması, diz fonksiyonları üzerine etkilerini ve İÖ'nin tek aşamalı bilateral TDP olgularında yaralanma metabolitlerini etkileme ve kötü fonksiyonel sonuçları engelleme potansiyelini araştırmaktır.

**Çalışma planı:** Turnike eşliğinde eş zamanlı bilateral TDP uygulanan 30 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Tüm işlemler sağ ekstremiteden başlatıldı. İşlemin bitimini takiben, sol turnike işlem sonunda ilk turnike indirildikten 20 dakika sonra şişirildi. Turnike zamanı kaydedildi. Pre ve postoperatif malondialdehid (MDH), kreatinkinaz (KK) ve laktatdehidrojenaz (LDH) seviyeleri ölçüldü. Diz fonksiyonları postoperatif 1. ayda WOMAC skoru ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Her iki ekstremitede MDH, KK ve LDH seviyeleri postoperatif dönemde preoperatif döneme göre artmış bulundu. Her iki ekstremitede de serum MDH, CK ve LDH seviyeleri ile turnike süresi arasında ilişki saptanmadı. Sol ekstremitede ile karşılaştırıldığında sağ ekstremitede artmış serum MDH, CK ve LDH düzeyleri ile görülen daha yüksek postoperatif oksidatif stress saptandı. Turnike zamanı ve postoperatif serum MDH, KK ve LDH seviyelerinin her iki dizde WOMAC indeksi ile korrele olmadığı gösterilse de postoperatif birinci ay WOMAC skorunda postoperatif 1 ay değişikliği sağ dize göre sol dizde daha yüksek bulundu.

**Çıkarımlar:** Biyokimyasal ve fonksiyonel sonuçlar potansiyel İÖ'ye bağlanabilir. Bilateral TDP sırasında turnikeler arasındaki 20 dakikalık süre İÖE yaratabilir ve iskemi-perfüzyon yaralanmasının büyüklüğünü azaltabilir ve daha iyi fonksiyonel sonuçlara neden olabilir.

**Anahtar sözcükler:** Bilateral total diz artroplastisi; iskemi-reperfüzyon yaralanması; iskemikönkoşullama etkisi; turnike.

**Yazışma adresi:** Dr. Erdem Aktaş, Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara.

Tel: +90 312 – 336 09 09 / 5207 e-posta: drerdem2007@gmail.com

**Başvuru tarihi:** 30.09.2014 **Kabul tarihi:** 26.01.2015

©2015 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Bu yazının çevrimiçi İngilizce versiyonu

www.aott.org.tr adresinde

doi: 10.3944/AOTT.2015.14.0352

Karekod (Quick Response Code)



Pnömatik turnikeler ortopedi alanında kan kaybını azaltmak ve ekstremitelerde cerrahisinde daha net bir cerrahi alan sağlamak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Yararlı etkilerinin yanında, turnike ilişkili sinir paralizileri, vasküler yaralanmalar, tromboemboli, kompartman sendromu ve ekstremitelerde iskemik-reperfüzyon yaralanması (EİR) iyi tanımlanmış ve ortopedik cerrahide halen ciddi morbidite ve mortalite nedeni olarak devam etmektedir.<sup>[1,2]</sup> Total diz artroplastisi (TDA) diz dejeneratif artritinin ileri evrelerinde sık uygulanan bir iskemik cerrahi işlemidir. Son yıllarda TDA'ni yukarıda sayılan komplikasyonlardan kaçınmak için turnikesiz uygulama eğilimi olsa da bilateral total diz replasmanlarının çoğunluğu halen iskemik işlemlerdir.

Özellikle uzamış işlemlerle, EİR'nin sistemik inflamatuvar yanıtı tetikleme ve pulmoner, kardiyovasküler ve nöromusküler komplikasyonlar ile çoklu organ disfonksiyonunu tetikleme potansiyeli vardır.<sup>[3,4]</sup> Turnikenin indirilmesini takiben reperfüzyon ve oksijenizasyon aşırı miktarda serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Bu oksijen serbest radikallerin salınımı endotel disfonksiyonu ve sistemik yaralanmada kritik rol oynayan aktive lökosit infiltrasyonuna neden olur.<sup>[5,6]</sup> Reaktif oksijen türleri (ROT) membran ve plazma lipoproteinlerinde poliusatüre yağ asitlerinin peroksiasyonunu başlatır, mitokondriyal solunum zinciri enzimlerin inhibe eder ve insan lökositlerinde DNA hasarına neden olur.<sup>[7,8]</sup> Oksijen serbest radikaller, arttırdığı nötrofiltransendotelial migrasyon ile geçici nötrofil ve monosit aktivasyonuna ve organ yaralanması ve apoptosise neden olur. Bu yaralanmanın temel yıkım ürünleri karboniller, metioninsulfoksit ve malondialdehid (MDH) gibi çeşitli aminoasit modifikasyonlarıdır. ROT'un çok kısa yarı ömrü olması ve *in vivo* olarak serbest radikal aktivitesinin ölçümü komplike olması nedeniyle pratik değildir, bu nedenle son ürünlerin ölçümü tercih edilmektedir. Reperfüzyon yaralanmasında ROT oluşumundan sonra lipid peroksidlerin ortaya çıkması MDA veya fosfatidil kolin hidroperokside (PCOOH) gibi spesifik peroksidatif lipid ürünler ile ölçülebilir. Bu metabolitlerin ölçümü oksidatif stresin büyüklüğü ile ilgili bize bilgi verebilir.

Birçok çalışma yaralanmanın boyutunun eğer vücudun başka bir yerinde meydana gelen bir iskemik olaydan sonra oluşmuş ise daha az olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum İskemik Önkoşullama Etkisi (İÖE) olarak bilinmektedir. Uzamış iskemik ile ROT'un fibroblast proliferasyonu, vasküler ve periferik nöromusküler sistemi kötü etkilemesi gibi nedenlerle dolaylı olarak postoperatif sonuçları ters etkilemesi mümkünse de, biz ilk turnikenin açılmasının ardından ikinci işlem için İÖE yaratabileceğini ve ROT'un sitotoksik etkilerini değiştireceğini hipotez etmekteyiz. Bu çalışmanın amacı, potansiyel İÖE etkisinin IRI metabolitleri üretimine etkileri ve tek aşamalı bilateral TDA'de kötü fonksiyonel sonuçları engellemesini değerlendirmektir.

### Hastalar ve yöntem

İskemik turnike altında bilateral TDA uygulanan 30 hastanın demografik bilgileri Tablo 1'de verilmiştir. Tüm işlemler aynı turnike kullanılarak aynı cerrah tarafından ve aynı implant dizaynı kullanılarak gerçekleştirildi. Preoperatif kan örnekleri için sağ koldan ve her iki ayak dorsumundan intravenöz heparinli 22-G kateter yerleştirildi. Sistolik arteriyel basıncın iki katı basınçta şişirilmek üzere steril turnikeler yerleştirildi ve turnike zamanları her iki ekstremitede için kayıt edildi. İşleme sağ dizden başlandı. Sağ ekstremitede turnikesi ilk olarak şişirildi ve prosedür sonunda yara kapaması ve kompresif pansuman yapıldıktan sonra indirildi. Sol bacakta ikinci turnike ilk turnikenin indirilmesinden 20 dakika sonra şişirildi. Beş ml venöz kan örneği preoperatif olarak antekübital intravenöz yoldan alındı ve turnike indirilmesinden 20 dakika sonra ise alt ekstremitedeki örnekler postoperatif alındı. Kan 10 dakika 1000 rpm hızda sentrifüje edilerek serum -80°C'de daha sonra ölçülmek üzere saklandı. Pre ve postoperatif MDA, Kreatinkinaz (KK) ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri değerlendirildi. Serum MDA düzeyleri duplicat alkalitlar ile insan enzim bağımlı immunosorbent assay (ELİSA) ile üretici talimatlarına uygun şekilde ölçüldü (Oxiselect™, Cell Biolabs Inc, San Diego, CA, ABD). BSA standartları veya protein örnekleri (10 µg/mL) 96-iyi plate üzerine

**Tablo 1.** Hastaların demografik bilgileri ve turnike zamanları.

	n	Ort.±SS	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	30	64.2±5.22	51	77
Kilo (kg)	30	76±6.9	60	112
Boy (cm)	30	1.59±0.07	1.49	1.75
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	30	30.66±2.81	28	35
Sağ turnike zamanı (Dakika±SS)	30	60.9±5.2	52	66
Sol turnike zamanı (Dakika±SS)	30	61.9±5.1	53	66

**Tablo 2.** Serum MDA, CK ve LDH hem sağ hem de sol dizdeki preoperatif ve postoperatif değerleri.

	Preop Sağ diz	Postop Sağ diz	Preop Sol diz	Postop Sol diz
1	61	43	65	41
2	67	46	58	41
3	67	48	75	45
4	63	45	68	39
5	65	46	73	42
6	69	53	71	44
7	71	51	66	37
8	68	47	62	43
9	66	46	66	47
10	68	49	59	41
11	65	44	61	42
12	65	46	63	44
13	65	46	65	37
14	67	49	57	39
15	65	47	65	39
16	67	49	74	42
18	63	44	63	41
19	65	48	64	45
20	70	51	60	40
21	64	46	67	44
22	65	47	71	46
23	67	47	61	40
24	63	44	66	39
25	63	42	65	44
26	64	42	56	39
27	66	45	67	44
28	63	48	63	42
29	64	45	67	44
30	70	52	73	46

37°C iki saat adsorbe edildi. Örnek veya standart üzerinde bulunan MDA-protein bileşimi anti-MDA antikoru ile probe edildi ve horseradishperoksidadkonjugesekondrankor ile takip edildi. ELİSA yıkama basamakları

ELX do ELİSA yıkayıcısı ile gerçekleştirildi. Substrat ve durdurma solüsyonu uygulamasından sonra MDA bileşimi miktarı 450 nm (620 nmopsiyonel ölçüm dalga boyu) de spektrofotometrik olarak ELİSA okuyucu ile (ELx80™, BioTek, Winooski, VT, ABD) ölçüldü. Bilinmeyen bir örnekteki MDA protein bileşiği daha önceden hazırlanmış MDA-bovine serum albümin standart eğrisine göre karşılaştırıldı. Sonuçlar pmol/mg olarak değerlendirildi. Serum CK ve LDH değerleri ölçüldü. Kreatinfosfokinaz (U/L) Abbottorjinal kiti kullanılarak ölçüldü (Abbott Laboratuvarları, Abbott Park, IL, ABD). CK N-asetilsistein (NAC) ile ölçüldü. Aktive LDH (U/L) Abbott ARCHITECT c16000 analizatörü (Abbott Laboratuvarları, Abbott Park, IL, ABD) ile laktatpiyuvatmethodu ile ölçüldü. Pre ve postoperatif 1. ayda TDA'leri her diz için Western Ontario ve McMaster Üniversitesi Osteoartit İndeksi (WOMAC) kullanılarak değerlendirildi (Tablo 3).

İstatistiksel karşılaştırmalar Windows için Statistical Packagefor Social Sciences-11 (SPSS inc, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Tüm veriler ortalama±SDolarak verildi. 0.05'den büyük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

### Bulgular

Preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında hem sağ hem de sol dizin postoperatif MDA, CK ve LDH değerlerinde anlamlı artış saptandı (Tablo 2). Sol diz ile karşılaştırıldığında sağ dizde artmış postoperatifoksidatif stres ve kas yaralanması biyokimyasal parametreleri ile artmış serum MDA, CK ve LDH düzeyleri saptandı (Şekil 1–3). Her diz için turnike zamanı kayıt edildi ve kritik zaman olan 120 dakika oksidatifstres biyokimyasal parametrelerini ve ilişkili potansiyel İÖE etkisini bozabileceğinden aşılmadı (Tablo 4). Her iki alt ekstremite için serum MDA, CK ve LDH düzeyleri turnike zamanı ile korrelasyon göstermedi.

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, WOMAC in-

**Tablo 3.** Her diz için preoperatif ve postoperatif WOMAC indeks skorları.

	n	Ortanca	Minimum	Maksimum
Preop malondialdehid	30	23.15±12.9	10.38	53.8
Malondialdehid-Sol	30	93.73±35.5	42.3	173.23
Malondialdehid-Sağ	30	96.41±47.43	40.12	189.42
Preop laktat dehidrogenaz	30	194.80±80.5	94	377
Laktat dehidrogenaz-Sol	30	225.8±109.4	79	536
Laktat dehidrogenaz-Sağ	30	243.2±68.3	98	445
Preop kreatin kinaz	30	75±104.1	23	588
Kreatin kinaz-Sağ	30	67.12±35.4	22	256
Kreatin kinaz-Sol	30	63.15±26,9	19	193

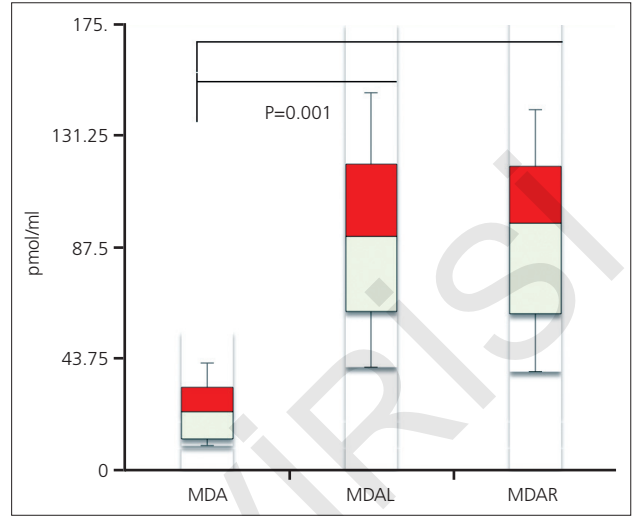
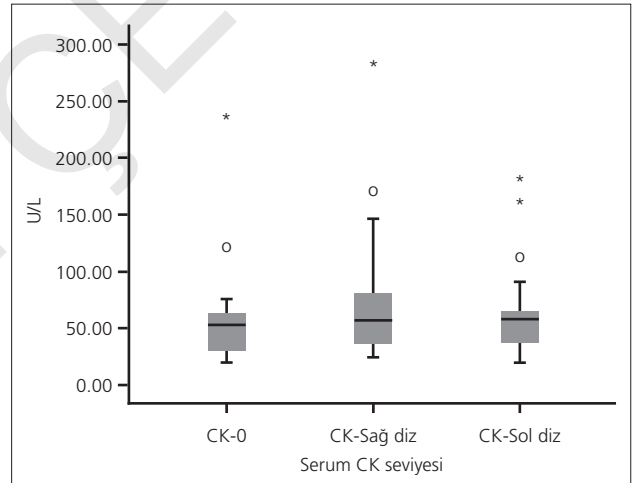
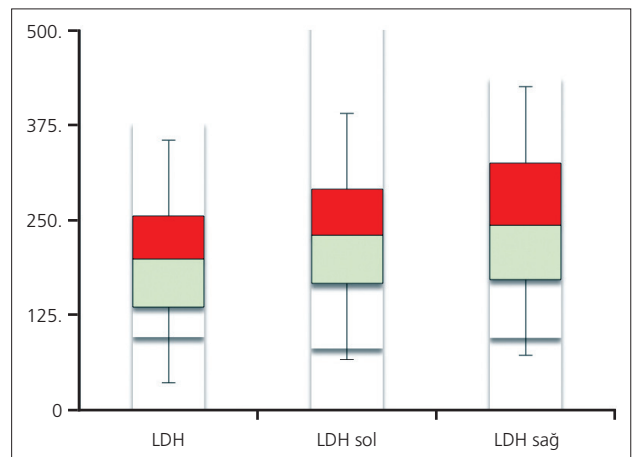
**Tablo 4.** Hem sol hem de sağ diz için iskemi süreleri.

No	Sağ turnike (dakika)	Sol turnike (dakika)
1	65	66
2	61	65
3	58	66
4	53	65
5	54	64
6	64	60
7	64	66
8	66	53
9	56	53
10	54	58
11	66	53
12	65	66
13	65	66
14	65	54
15	64	55
16	63	57
17	66	66
18	64	54
19	66	66
20	58	65
21	65	66
22	66	66
23	53	65
24	56	65
25	64	66
26	65	65
27	54	66
28	52	59
29	63	66
30	52	56

deks 1. ay ortalama skorunda postoperatifteğişikliği sol dizde ( $23.2\pm 4.46$ ) sağ dize göre ( $18.9\pm 1.54$ ) daha yüksek bulundu. Sol diz WOMAC indeks skoru ortalama turnike süresi ve sol alt ekstremitepostoperatif serum MDA, CK, LDH düzeyleri ile korrele olarak bulunmadı. Sola benzer şekilde sağ diz WOMAC indeks skoru ortalama turnike süresi ve sol alt ekstremitepostoperatif serum MDA, CK, LDH düzeyleri ile korrele olarak bulunmadı.

### Tartışma

Son yıllarda TDA'sininturnikesiz uygulanmasına yönelik bir eğilim bulunsa da, bu işlemin büyük çoğunluğu halen pnömatik turnike kullanılarak iskemik koşullarda yapılmaktadır. Komplike olmayan TD'Ade başarı uygun postoperatifnöromusküler fonksiyon ve yara iyileşmesi ile doğrudan ilişkilidir. Mohler ve arkadaşları

**Sekil 1.** Preoperatif ve sağ ve sol turnikeler açıldıktan sonra postoperatif serum MDA düzeyleri. [Renkli şekiller, derginin [www.aott.org.tr](http://www.aott.org.tr) adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir.]**Sekil 2.** Preoperatif ve sağ ve sol turnikeler açıldıktan sonra postoperatif serum CK düzeyleri.**Sekil 3.** Preoperatifserum LDH düzeyleri ve sağ ve sol turnikeler açıldıktan sonra postoperatif serum LDH düzeyleri.



elektromiyografikanormalliliklerde artış bildirmişlerdir.<sup>[9]</sup> Üst ekstremitelerde cerrahi turnike ilişkili nöropatinin bozulan rehabilitasyonda önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir. Elektromiyografikanormallilikler turnike zamanı ile korreledir ve denervasyonbulguları tipik olarak 2–6 hafta devam eder Pedowitz, bu konuda yapılan tavşan ve klinik deneylerin derlemesinde turnike ilişkili nöromusküler yaralanma geliştiğini göstermektedir.<sup>[10]</sup> Bu çalışmada, LDH ve CK düzeyleri sol alt ekstremitede ile karşılaştırıldığında sağ alt ekstremitede daha fazla artmış olarak bulundu. Buda oksidatif stresin kas yaralanmasında doz bağımlı olduğunu göstermektedir.

Turnike ilişkili komorbiditelerden kaçınmak için çeşitli antioksidan ilaçlar (vitamin C, taurin, probucol), pravastatin, propofol, çinko gibi önleyici ilaçlar veya turnike süresinin ve basıncın azaltılmasının sınırlı katkısı olduğu gösterilmiştir.<sup>[11–16]</sup> Koca ve ark. iskemik artroskopik diz cerrahisinde NAC ve İÖE'ninEİR'den kaynaklanan oksidatif stres üzerinde MDA, süperoksitdismutaz, glutathioneperoksidaz değişikliklerini engelleyerek koruyucu etki yaptığını göstermişlerdir.<sup>[17]</sup> Ortopedik cerrahlar için serbest oksijen radikal oluşumunun mekanizmasını ve iskemikekstremitede cerrahisinde etkilerini anlamak zorunludur. Bizim temel amacımız oksidatif stres ilişkili doku yaralanmasının büyüklüğü ve İÖE etkisinin arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Bu korrelasyon bize preoperatif, intraoperatif önleyici ölçütler elde etmek için ve spesifik postoperatif tedavi modaliteleri geliştirmek için kılavuzluk edebilir.

Lipid peroksidasyonunun son ürünü olarak, MDA düzeylerinin iskemikreperfüzyon yaralanmasının (IRY) büyüklüğünü yansıtmaya potansiyeli vardır ve turnike uygulamasının süresi IRY metabolitlerini etkileyebilir; MDA, CK ve LDH üretiminin postoperatif fonksiyonel sonuçlar üzerine belirgin kötü etkileri olabilir. Kharbanda ve ark. iskemikönkoşullamanınendotelial yaralanmayı ve insanlarda iskemi-reperfüzyon sırasında sistemilnötrofil aktivasyonunu engellediğini belirtmiştir ve Gho ve ark. ratlarda geçici renaliskemininmiyokardiyalenfarkt boyutunu azalttığını belirtmiştir.<sup>[18–19]</sup>

Serbest oksijen radikallerinin birçok doku ve organ da kötü etkileri olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olsa da, bugüne kadar fibroblastlar, miyoblastlar ve endotelial hücrelerdeki etkileri doz bağımlı şekilde ortaya konmamıştır. Gecikmiş turnike süresinin bir sonucu olarak ROT'unnöromusküler dokuda toksisite ile ilişkili olduğu ve moleküler düzeyde apoptozisi başlattığı gösterilmiştir. Ortopedik alanda bu yaralanmanın mekanizması turnikenin indirilmesi sonrası reperfüzyon ve oksijenizasyon sonucu aşırı ROT oluşumu olarak açıklanabilir. Enzim, hücre veya organ sistemlerinde ROT oluşumu-

nun değerlendirilmesi için serum spesifik lipidperoksidatif ürün olan ROT üretimi ile ortaya çıkan en toksikometabolit olan MDA ölçümünü tercih ettik.

Proteinler, nükleik asitler, poliunsatüre yağ asitleri, lipidler ROT ataklarına karşı daha duyarlı polisakkaritlerdir. Aşırı ROT üretiminin sonucu olarak, MDA aktive nötrofiller tarafından üretilir ve endotel hücrelerinin hasarında temel rol oynar.<sup>[20–22]</sup>

Yukarıdaki bulguların aksine oksijen serbest radikallerin kültüre insan fibroblastlarınınproliferasyonunu hem stimule hem de inhibe ettiğine ve fibroblastların kendisi süperoksit (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) serbest radikalleri doz bağımlı şekilde salgılayabildiğine dair delil vardır. George ve ark. düşük konsantrasyonlarda oksijen serbest radikallerin kültüre fibroblastlarınproliferasyon için stimule ettiğini ve kültüre fibroblastların kendi serbest radikallerini salgıladığını belirtmişlerdir.<sup>[23]</sup>

Benzer şekilde İÖE'ninendotel yaralanması üzerine koruyucu etkisi olduğu ve sistemik nötrofil aktivasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir.<sup>[24,25]</sup> Sha ve ark. ile Murphy ve ark. İÖE'nin indüklediği genomik yanıtı çalışmışlardır ve İÖE'nin nörolojik sistem işlemlerinde yer alan ve nöron apoptozisini düzenleyen genlerin ekspresyonunu değişimi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Ek olarak, alt ekstremitede İÖE'nin TDP hastalarında erken yanıt genleri, oksidatif stres defans genleri ve pro-survival genleri ekspresyonunu artmasına neden olan koruyucu genomik yanıtı indüklediğini saptamışlardır. Bu bulgular İÖE'nin diz artroplastisi ve benzer muskuloskeletal durumlarda potansiyel yararları olduğunu göstermektedir.<sup>[26,27]</sup> Oksijen serbest radikallerin düşük konsantrasyonlarının ve İÖE'niniskemikekstremitelyi koruduğuna dair delil bulunsa da, doz bağımlı ROT'larınvasküler ve nöromusküler dokulara ola ciddi darbesi halen majör problem olarak devam etmektedir.<sup>[28]</sup> Cheng YJ ve ark. bilateral TDA'nde ROT oluşumunun ilk turnike açıldıktan sonra 5 ve 20 dakikalarda ve ikinci turnikenin açılmasından 5 dakika sonra önemli ölçüde arttığını göstermiş ancak ikinci reperfüzyon sonrası 20. dakikada normale döndüğünü belirtmişlerdir.<sup>[29]</sup> Bu çalışmada, her iki dizde turnike zamanları benzer olsa da, serum MDA, CK ve LDH düzeylerinin sağ dizde sola göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bilgi, ilk turnikenin açılması ile oluşan iskemik önkoşullamanın koruyucu etkisi olduğunu ve bu etkinin diğer ekstremitenin sonuçlanan iskemi-reperfüzyon yaralanmasını düzenleyici etkisi olduğunu göstermektedir. İkinci turnikenin açılması beklendiği gibi daha fazla serbest radikal oluşumuna neden olmamıştır.

Taurin, vitamin C, probucol gibi çeşitli ilaçların sistemik verilmesi sadece bazı derecede faydalı etkileri oldu-

ğu ve bazılarının ROT etkilerini engellediği gösterilmiş olsa da, bu metodlardan hiçbirisinin İRY'nerediği edebildiği kanıtlanmamıştır.

BilateralTDA'sinde turnikelerin sırasıyla açılması sonucu oluşan İÖE fenomeninin yanı sıra aşırı ROT üretiminin (MDA) ve kas yaralanması biyobelirteçleri (KK, LDH) reperfüzyon yaralanmasının büyüklüğünü gösterecek şekilde uzamış turnike zamanı olan ekstremitede saptanabilir. Bu çalışmada, bu belirteçler sola göre sağ ekstremitede daha yüksek saptanmıştır fakat her ikisi de turnike süresi ile korrelasyon göstermemiştir. Benzer şekilde MDA düzeyleri ve postoperatif WOMAC arasındaki ilişki ROT'un diz fonksiyonları üzerine belirgin ters etkisinin doz bağımlı şekilde olmadığını yanı sıra saptanmıştır. Turnikelerin sırası ile açıldığı tek aşamalı TDA klinik pratikte güvenli bir işlem olarak tanımlansa da, cerrah turnikenin indirilmesinden sonra salınan ROT'un potansiyel etkileri konusunda her zaman uyanık olmalıdır.

İÖE'nin İRY'na karşı koruyucu etkisi ile ilişkili tartışmanın yanı sıra, bu tek aşamalı bilateral TDA çalışmasında, sonuçta elde edilen biyokimyasal ve klinik sonuçlar potansiyel bir İÖE olduğunu düşündürmektedir. Bizim bulgularımızı destekleyecek şekilde, Memetsoudis ve ark. tarafından yapılan iki çalışmada İÖE olan hastalarda postoperatif ağrının ciddi şekilde azaldığı gösterilse de inflamatuvar belirteçler (Interlökin-6, Tümörnekrosis faktör-Alpha, C-reaktif protein, lökosit sayısı), kas oksijenasyonu ve hastanede kalış süresi İÖE ve kontrol gruplarında fark göstermemiştir.<sup>[30,31]</sup>

Klinik pratikte, iskemik bilateral TDA sırasında, ikinci turnikenin ilk turnikenin indirilmesinden yirmi dakika sonra şişirilmesi bir İÖE yaratabilir ve karşı alt ekstremitenin nöromusküler ve vasküler sistemi iskemik reperfüzyon yaralanmasının düzeyini değiştirebilir.

Gelecekte turnike sistemleri intraoperatif serum lipidperoksidasyonu, nöromusküler yaralanma biyobelirteç düzeylerinin fizyolojik değişikliklerinin monitörize etmek üzere dizayn edilebilir ve dinamik ekstremitelüzyon basıncını elde ettiği bu bilgiler ile tahmin ederek daha güvenli iskemik ortopedik cerrahiler yapılabilmesi olanak sağlayabilir.

**Çıkar örtüşmesi:** Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

### Kaynaklar

- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.
- Garcia-Criado FJ, Eleno N, Santos-Benito F, Valdunciel JJ, Reverte M, Lozano-Sánchez FS, et al. Protective effect of exogenous nitric oxide on the renal function and inflammatory response in a model of ischemia-reperfusion. *Transplantation* 1998;66:982-90.
- Oxman T, Arad M, Klein R, Avazov N, Rabinowitz B. Limb ischemia preconditions the heart against reperfusion tachyarrhythmia. *Am J Physiol* 1997;273(4 Pt 2):H1707-12.
- Hoshikawa Y, Ono S, Suzuki S, Tanita T, Chida M, Song C, Noda M, et al. Generation of oxidative stress contributes to the development of pulmonary hypertension induced by hypoxia. *J Appl Physiol* (1985) 2001;90:1299-306.
- Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996;32:743-51.
- Suzuki M, Inauen W, Kvietys PR, Grisham MB, Meininger C, Schelling ME, et al. Superoxide mediates reperfusion-induced leukocyte-endothelial cell interactions. *Am J Physiol* 1989;257(5 Pt 2):H1740-5.
- Buttke TM, Sandstrom PA. Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunol Today* 1994;15:7-10.
- Cheng YJ, Wang YP, Chien CT, Chen CF. Small-dose propofol sedation attenuates the formation of reactive oxygen species in tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury under spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2002;94:1617-20.
- Mohler LR, Pedowitz RA, Myers RR, Ohara WM, Lopez MA, Gershuni DH. Intermittent reperfusion fails to prevent posttourniquet neuropathia. *J Hand Surg Am* 1999;24:687-93.
- Pedowitz RA. Tourniquet-induced neuromuscular injury. A recent review of rabbit and clinical experiments. *Acta Orthop Scand Suppl* 1991;245:1-33.
- Dillon JP, Laing AJ, Chandler JR, Wang JH, McGuinness A, Redmond HP. Pravastatin attenuates tourniquet-induced skeletal muscle ischemia reperfusion injury. *Acta Orthop* 2006;77:27-32.
- Lee JY, Kim CJ, Chung MY. Effect of high-dose vitamin C on oxygen free radical production and myocardial enzyme after tourniquet ischaemia-reperfusion injury during bilateral total knee replacement. *J Int Med Res* 2010;38:1519-29.
- Singla DK, Kaur K, Sharma AK, Dhingra S, Singal PK. Probucol promotes endogenous anti-oxidant reserve and confers protection against reperfusion injury. *Can J Physiol Pharmacol* 2007;85:439-43.
- Kahraman S, Kilinç K, Dal D, Erdem K. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth* 1997;78:279-81.
- Kingston R, Kelly CJ, Murray P. The therapeutic role of taurine in ischaemia-reperfusion injury. *Curr Pharm Des* 2004;10:2401-10.
- Atahan E, Ergun Y, Belge Kurutas E, Cetinus E, Guney Er-

- gun U. Ischemia-reperfusion inju-ry in rat skeletal muscle is attenuated by zinc aspartate. *J Surg Res* 2007;137:109–16.
17. Koca K, Yurttas Y, Cayci T, Bilgic S, Kaldirim U, Durusu M, et al. The role of precondition-ing and N-acetylcysteine on oxidative stress resulting from tourniquet-induced ischemia-reperfusion in arthroscopic knee surgery. *J Trauma* 2011;70:717–23.
  18. Kharbanda RK, Peters M, Walton B, Kattenhorn M, Mullen M, Klein N, et al. Ischemic pre-conditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans *in vivo*. *Circulation* 2001;103:1624–30.
  19. Gho BCG, Schoemaker RC, Lee CVD, Sharma HS. Transient renal ischemia limits myocar-dial infarct size in rats. *Eur Heart J* 1994;15 Suppl:249.
  20. Mello Filho AC, Hoffmann ME, Meneghini R. Cell killing and DNA damage by hydrogen peroxide are mediated by intracellular iron. *Biochem J* 1984;218:273–5.
  21. Burkhardt H, Schwingel M, Menninger H, Macartney HW, Tschesche H. Oxygen radicals as effectors of cartilage destruction. Direct degradative effect on matrix components and indirect action via activation of latent collagenase from polymorphonuclear leukocytes. *Arthritis Rheum* 1986;29:379–87.
  22. Ward PA. Mechanisms of endothelial cell killing by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> or products of activated neutro-phils. *Am J Med* 1991;91:89–94.
  23. Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. *Biochem J* 1990;265:659–65.
  24. Olguner C, Koca U, Kar A, Karci A, İşlekel H, Canyilmaz M, et al. Ischemic preconditioning attenuates the lipid peroxidation and remote lung injury in the rat model of unilateral lower limb ischemia reperfusion. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:150–5.
  25. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124–36.
  26. Sha Y, Xu YQ, Zhao WQ, Tang H, Li FB, Li X, et al. Protective effect of ischaemic preconditioning in total knee arthroplasty. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:1559–66.
  27. Murphy T, Walsh PM, Doran PP, Mulhall KJ. Transcriptional responses in the adaptation to ischaemia-reperfusion injury: a study of the effect of ischaemic preconditioning in total knee arthroplasty patients. *J Transl Med* 2010;8:46.
  28. Harkin DW, Barros D'Sa AA, McCallion K, Hoper M, Campbell FC. Ischemic preconditioning before lower limb ischemia-reperfusion protects against acute lung injury. *J Vasc Surg* 2002;35:1264–73.
  29. Cheng YJ, Chien CT, Chen CF. Oxidative stress in bilateral total knee replacement, under ischaemic tourniquet. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:679–82.
  30. Memtsoudis SG, Valle AG, Jules-Elyse K, Poultsides L, Reid S, Starcher B, et al. Periop-erative inflammatory response in total knee arthroplasty patients: impact of limb preconditioning. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:412–6.
  31. Memtsoudis SG, Stundner O, Yoo D, Gonzalez Della Valle A, Boettner F, Bombardieri AM, et al. Does limb preconditioning reduce pain after total knee arthroplasty? A randomized, dou-ble-blind study. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472:1467–74.