İskemi-Reperfüzyon Hasarının Temel Mekanizmaları

Turnike uygulamasına bağlı nöromüsküler hasar doğrudan basınç ve doku deformasyonu ile ilişkili olduğu kadar, iskemi ve iskemi sonrası reperfüzyon hasarıyla da yakından ilişkilidir [6]. Turnike, manşonun altındaki ve distalindeki dokuların kan akımını engeller. Az miktarda bir kan akımı intramedüller yolla oluşturulsa da, bu akım kaslardaki aerobik metabolizmanın devamını sağlayamaz. Kısa süreli iskemi reaktif hiperemi ve arteriyel vazodilatasyona neden olurken, 30 dk.'dan 4 saate kadar uzayan iskelet kas iskemisini takiben, reperfüzyonla mikrosirkülatuar düzeyde bozukluklar ve yaygın doku ödemi gelişir [6]. Oluşan bu ödem reperfüzyon geri sağlansa dahi hücre beslenmesini daha da bozar [7].

İskelet kasında meydana gelen iskemi-reperfüzyon hasarında esas olarak, ksantin oksidaz ve nötrofilik nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz enzimlerinin etkileri sonucu açığa çıkan, sitotoksik potansiyele sahip serbest oksijen radikalleri sorumlu tutulmaktadır [8]. Mitokondriyal oksijen düzeylerinin iskemiyle azalmasıyla birlikte, kas hücrelerinde aerobik metabolizma azalır. Hücrenin enerji depoları homeostatik fonksiyonları devam ettirebilmek amacıyla tüketilir. Adenozin trifosfat (ATP) gibi yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin yıkımı hipoksantinin birikmesine neden olur. Reperfüzyon olmadığı sürece biriken hipoksantin ksantine dönüştürülemez. Kas hücreleri enerji üretimi için oksidatif fosforilasyondan anaerobik glikolize geçer ki, bunun sonucunda glukoz ve pirüvat azalırken, hücre içi laktik asit üretimi artar. Aynı zamanda, iskemi sürecinde mikrovasküler endotelyumda bulunan ksantin dehidrogenaz enzimi ksantin oksidaz enzimine dönüştürülür [9]. Reperfüzyonda reoksijenizasyonun sağlanmasıyla, iskemi sırasında oluşan ksantin oksidaz enzimi, biriken hipoksantini ksantine dönüştürürken çok sayıda serbest oksijen radikalininde ortama çıkmasına neden olur [10,11]. Oksijen öncelikle süperoksite (O_2), ardından da hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikaline ($HO\cdot$) dönüşür. Nötrofillerde bulunan membran bağımlı NADPH oksidaz enzimi ise, iskemi sırasında hücre içerisine kalsiyum akışıyla birlikte aktive olur. Aktive olan enzim NADPH'yi NADP+'ye çevirirken reperfüzyonda sağlanan moleküler oksijenide süperokside ($O_2\cdot$) indirger [12].

Oksijen serbest radikallerinin reperfüzyonda ani ve çok sayıda açığa çıkması direkt endoteliyal hasara neden olduğu gibi postiskemik dokulara nötrofil infiltrasyonuna neden olarak oksidatif hasarı daha da artırır [13]. Nötrofillerin postiskemik dokulara toplanmasıyla birlikte yüzeylerindeki adezyon molekülleride (CD11 / CD18) aktive olur ve vasküler endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan karşı reseptörlerle (ICAM-I) reaksiyona girerler. Oluşan CD18 / ICAM-I kompleksi, nötrofillerdeki oksidanların kas hücrelerine geçişini sağlarken, endotel hasarıyla mikrovasküler bariyeride bozarak iskemi sonrasında kaslarda kapiller düzeyde akımın olmamasına (no-reflow fenomeni) neden olur [8]. Dolayısıyla turnike açılıp akım tekrar sağlansa bile hücre düzeyinde beslenme bozulur.

Normal şartlarda vücudun antioksidan defans sisteminde yer alan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi endojen enzimler serbest oksijen radikallerini etkin bir şekilde detoksifiye ederken, iskemi ve onu takiben reperfüzyonla çok sayıda serbest radikalin aniden ortaya çıktığı durumlarda yetersiz kalmaktadırlar [14].

Oluşan bu serbest radikaller yapılarındaki "eşlenmemiş elektron" nedeniyle oldukça reaktiftirler ve hücrenin DNA, protein ve lipit yapılarında hasara yol açarak hücre fonksiyonlarını bozarlar [15]. Hücredeki tüm biyomoleküller içerisinde oksidatif hasara en hassas olan membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitleridir. Reperfüzyonla açığa çıkan süperoksit radikali ($O_2\cdot$) hidroksil radikaline ($HO\cdot$) dönüşerek hücre membranında lipit peroksidasyonunu başlatabileceği gibi, endotel kaynaklı nitrik oksitle (NO) reaksiyona girip "peroksinitrit" oluşumuna neden olarakta lipit peroksidasyonunu başlatabilir[16]. Lipit peroksidasyonu bir kez başladıktan sonra kendi kendini devam ettiren zincirleme bir dizi reaksiyon şeklinde ilerler. Bu reaksiyonun sonucunda malondialdehit (MDA) gibi biyolojik olarak aktif ve hücre membranında parçalanmaya neden olan aldehitler açığa çıkar[17].

Kısa süreli turnike uygulamalarında dahi, reperfüzyonla birlikte transendoteliyal migrasyonla ekstravasküler dokulara nötrofillerin geçtiği klinik çalışmalarla gösterilmiştir[18,19]. Dokuya infiltre olan aktive nötrofiller, serbest radikallerle olan mekanizma dışında, direkt olarak proinflamatuvar sitokinlerin açığa çıkmasını kolaylaştırarak doku hasarını

artırabilirler. Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda, proinflamatuvar sitokinlerden özellikle tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α), interlökin-1 beta (IL-1β) ve IL-6'nın, iskelet kası iskemi-reperfüzyonunda plazmadaki düzeylerinin belirgin olarak arttığı ve bu sitokinlerin aracılığıyla hem lokal hasarın daha da artırıldığı, hem de uzak organ hasarının tetiklendiği gösterilmiştir[20,21]. Plazmada miktarları artan bu sitokinler böbrek, kalp, karaciğer ve akciğer gibi uzak organlarda nötrofil-endotel reaksiyonuna veya apopitozise neden olarak hasarı başlatmaktadırlar[22-24].

İskemi-Reperfüzyon Hasarına Anestezi Dışı Yaklaşım

İskelet kasında turnikeye bağlı iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmak için, turnikenin kullanım şekliyle ilgili yöntemler denenmiştir. Whetzel ve ark. turnikenin kısa sürelerle gevşetilip reperfüzyonun sağlanarak ardından tekrar turnike uygulama yönteminin (iskemik ön-şartlama) etkin olacağını öne sürmüşlerdir[25]. İskemik ön-şartlamanın hasara karşı koruma mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, kapiller düzeyde akım durması (no-reflow fenomeni) gelişimini ve lökosit infiltrasyonunu azalttığı bildirilmiştir[26,27]. Ancak, daha sonra yapılan çalışmalarda, iskemik ön-şartlama ile iskemi-reperfüzyon hasarının azaltılmasından çok, kasın iskemi süresine olan toleransının artırılarak daha uzun süreli turnike kullanımına olanak sağlayacağı yönünde görüşler bildirilmiştir[28,29].

Literatürde turnikenin neden olduğu mikrovasküler hasarı azaltmak için immünosupresifler, kortikosteroidler ve çeşitli antioksidanlar, hem klinik hem de deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Nötrofillerin bu hasarda, mekanizmadaki temel hücre olmasından dolayı, nötrofil aktivasyonu ve sekestrasyonunu önlemeye yönelik kullanılan immünosupresif ajanlar (FK 506 / Takrolimus) ve uzun etkili steroidlerle, kas hasarının azaltılabileceği ileri sürülmüştür[24,30]. Enzim olmayan antioksidanlardan allopürinol (ksantin oksidaz inhibitörü), vitamin E (α-tokoferol), vitamin C, 21-aminosteroid, N-asetil sistein, glutamin, karvedilol ve mannitol'de turnikeye bağlı iskemi-reperfüzyon hasarında kullanılmış olup, serbest radikalleri ortamdan uzaklaştırarak sitoprotektif ve mikrosirkülasyonu düzenleyici özellikleri olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur[30-35]. Enzim yapısındaki endojen antioksidanlardan SOD, katalaz ve glutatyon peroksidazın dışardan uygulanmasıyla da hasarın azaltılabileceği önerilsede bu uygulamaların hiçbirisi rutin kullanıma girmeyip deneysel ve klinik araştırmalara konu olarak kalmıştır[36-38]).

İskemi-Reperfüzyon Hasarına Anestezik Yaklaşım

Turnikeye bağlı iskemi-reperfüzyon hasarının operasyon sırasında kullanılan anestezik ajanlarla azaltılıp azaltılamayacağı konusu, ilk olarak 1997 yılında Kahraman ve ark. tarafından yapılan bir çalışmayla araştırılmıştır[39]. Bu çalışmada turnikeyle ekstremite cerrahisi geçirecek hastalarda bir gruba propofol ile total intravenöz anestezi (TİVA) uygulanırken diğer gruba izofloran ile genel anestezi verilmiştir. Hastaların kas dokusu ve kan örnekleri alınarak lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA araştırıldığında, TİVA yapılan grupta lipit 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[40]. Bu çalışmada halotan kullanılan grupta artış olmaması, izofloran dışındaki tüm inhalasyon anesteziklerinin hücresel düzeyde reperfüzyon hasarına karşı koruyucu özelliği olduğuna bağlanmıştır[39,41]. İnhalasyon anesteziklerinden, halotan ve izofloran dışında, turnikeye bağlı iskemi-reperfüzyon hasarında sevofloran ile çalışma yapılmış olup, Lucchinetti ve ark. sağlıklı gönüllülerde sedatif konsantrasyondaki sevofloran (%0.5-1 end-tidal) inhalasyonu ile lökosit aktivasyonu ve adezyonunun önlenerek endotel hasarından korunulabileceğini ileri sürmüşlerdir[42].

Propofol (2,6-diizopropilfenol) yapısı itibariyle bütillenmiş hidroksitoluen ve endojen antioksidan α-tokoferol (vitamin E) gibi fenol-bazlı serbest radikalleri ortamdan uzaklaştırıcı kimyasallara benzemektedir[43]. Propofolün her bir molekülü, iki reaktif oksijen radikalini daha az reaktif fenoksil radikaline dönüştürerek ortamdan uzaklaştırabilmektedir. Propofolün, reperfüzyonla açığa çıkan süperoksit radikalinin ($O_2^{\cdot}$) endotel kaynaklı NO ile reaksiyona girmesiyle oluşan ve lipit peroksidasyonunu başlatan peroksinitrit oluşumunu da önlediği gösterilmiştir[44,45]. Dolayısıyla propofolün kasta turnikeye bağlı iskemi-reperfüzyon hasarını önlemedeki

mekanizmalarının lipit-peroksil radikalleriyle reaksiyona girip daha stabil propofol-fenoksil radikali oluşturması ve/veya peroksinitriti ortamdan uzaklaştırması olduğu düşünülmektedir. Propofol yüksek lipit-çözünebilirliğine sahip bir anestezik ajan olduğundan, özellikle oksidatif hasara en duyarlı olan lipofilik membranlarda birikerek dokuların antioksidan kapasitesini artırabilmektedir[40,46].

Propofolün sadece indüksiyon dozunda veya rejyonel anesteziye ilaveten sedasyon amacıyla kullanıldığında hasarı azaltacak yönde olumlu etkilerinin olup olmadığı konusuda araştırılmıştır. Bu amaçla Cheng ve ark. spinal anestezi altında turnike kullanılarak total diz protezi ameliyatı yapılacak olan hastalarda midazolama kıyasla 0.2 mgkg-1 dozunda bolus yapıldıktan sonra 2 mgkg-1st-1'den düşük doz sedasyon amacıyla uygulanan propofolün hasarı anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir[47]. Propofolün membranlarda birikici etkisi olmasına rağmen, sadece indüksiyonda kullanılması infüzyon şeklinde devamlı kullanıma göre hasarı azaltmada etkin bulunmamış olup, operasyon boyunca devamlı infüzyonun önemi vurgulanmıştır[48].

İntravenöz anesteziklerden ketaminin de, artroskopik diz cerrahisi geçirecek hastalarda turnikeye bağlı iskemi-reperfüzyon hasarını azaltabileceği bildirilmiştir[49]. Bu çalışmada, spinal anestezi altında diz cerrahisi geçirecek hastalara sedasyon amacıyla 0.5 mgkg-1st-1 dozunda devamlı ketamin infüzyonu yapılmış olup, kan ve sinoviyal doku örnekleri alınarak MDA ve hipoksantin düzeyleri araştırılmıştır. Ketamin ile sedasyon yapılan grupta plasebo ile karşılaştırıldığında hem kanda hem de dokuda hasarın belirgin olarak azaldığı, bunun da ketaminin N-metil-D-aspartat reseptörlerini antagonize ederek kalsiyum girişini önlemesinden ve hedef organa kan akımını artırmasından kaynaklanabileceği açıklanmıştır[49].

Lokal anesteziklerin antioksidan potansiyelleri in vitro 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[50-52]. Lidokain ise hangi plazma düzeyinde etkili olduğu konusu halen tartışmalı olmakla birlikte, hem in vitro hem de in vivo sistemlerde turnikeye bağlı iskemi-reperfüzyon hasarını azaltabileceği gösterilen tek lokal anesteziktir[53,54].

Sonuç

Turnike altında ekstremite cerrahisi geçirecek hastalarda iskemi-reperfüzyon hasarı ve buna bağlı olarak serbest oksijen radikallerinin açığa çıkması yüksek mortalite ve morbidite oranları ile birliktedir. Yapılan çalışmaların çoğunun sağlıklı hasta grubunda gerçekleştirildiği düşünülürse, özellikle pulmoner ve kardiyak problemi olan ileri yaş grubunda bu konu daha da önem kazanmaktadır. Ayrıca, mevcut araştırılmış anestezikler dışında yeni anesteziklerin bu hasara olan etkileri de yeni araştırmalara konu olacaktır.

Yazışma Adresi: *Uzman Dr. Hatice Yağmurdur*
Esat Cad. 102/10, Küçükesat,
Çankaya, Ankara (06660)
e-mail: hyagmurdur@yahoo.com
hyagmurdur@gmail.com

Kaynaklar

1. Cushing H. Pneumatic tourniquets: with especial reference to their use in craniotomies. Med News 1904; 84: 577-80.
2. Sharrock NE, Savarese JJ. Anesthesia for orthopedic surgery. In: Miller RD, ed. Anesthesia. 5th ed. New York: Churchill Livingston, 2000; 2118-36.
3. Östman B, Michaelsson K, Rahme H ve ark. Tourniquet-induced ischemia and reperfusion in human skeletal muscle. Clin Orthop 2004; 418: 260-5.
4. Townsend HS, Goodman SB, Schurman DJ ve ark. Tourniquet release: systemic and metabolic effects. Acta Anaesthesiol Scand 1996; 40: 1234-7.
5. Girardis M, Milesi S, Donato S ve ark. The hemodynamic and metabolic effects of tourniquet application during knee surgery. Anesth Analg 2000; 91: 727-31.
6. Pedowitz RA. Tourniquet-induced neuromuscular injury. A recent review of rabbit and clinical experiments. Acta Orthop Scand 1991; 245: 1-33.
7. Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. Cardiovasc Surg 2002; 10: 620-30.
8. Gute DC, Ishida T, Yarimizu K ve ark. Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in skeletal muscle. Mol Cell Biochem 1998; 179: 169-87.
9. Lindsay TF, Liauw S, Romaschin AD ve ark. The effect of ischemia/reperfusion on adenine nucleotide metabolism and xanthine oxidase production in skeletal muscle. J Vasc Surg 1990; 12: 8-15.
10. McCord JM. Oxygen derived free radicals in post ischemic tissue injury. N Engl J Med 1985; 312: 159-63.
11. Concannon MJ, Kester CG, Welsh CF ve ark. Patterns of free-radical production after tourniquet ischemia: implications for the hand surgeon. Plast Reconstr Surg 1992 ; 89 : 846-52.
12. Grisham MB, Granger DN. Metabolic sources of reactive oxygen metabolites during oxidant stress and ischemia and reperfusion. Clin Chest Med 1989; 10: 71-81.

13. Kharbanda RK, Peters M, Walton B ve ark. Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo. Circulation 2001; 103: 1624-30.
14. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. Am J Med 2000; 108: 652-9.
15. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1999: 246-350.
16. Radi R, Beckman JS, Bush KM ve ark. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. Arch Biochem Biophys 1991; 288: 481-7.
17. Grisham MB, Granger DN. Free radicals: reactive metabolites of oxygen as mediators of postischemic reperfusion injury. In: Martson A, Bulkley GB, Fiddian-Green RG, Haglund U, eds. Splanchnic ischemia and multiple organ failure. St Louis: Mosby, 1989: 135-44.
18. Wakai A, Wang JH, Winter DC ve ark. Tourniquet-induced systemic inflammatory response in extremity surgery. J Trauma 2001; 51: 922-6.
19. Hughes SF, Cotter MJ, Evans SA ve ark. Role of leukocytes in damage to the vascular endothelium during ischaemia-reperfusion injury. Br J Biomed Sci 2006; 63: 166-70.
20. Seekamp A, Warren JS, Remick DG ve ark. Requirements of tumor necrosis factor-a and interleukin-1 in limb ischaemia/reperfusion injury associated with lung injury. Am J Pathol 1993; 143: 453-63.
21. Germann G, Drucke D, Steinau HU. Adhesion receptors and cytokine profiles in controlled tourniquet ischaemia in the upper extremity. J Hand Surg 1997; 6: 778-82.
22. Barry MC, Wang JH, Kelly CJ ve ark. Plasma factors augment neutrophil and endothelial cell activation during aortic surgery. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997; 13: 381-7.
23. Lu X, Hamilton JA, Shen J ve ark. Role of tumor necrosis factor-a in myocardial dysfunction and apoptosis during hindlimb ischemia and reperfusion. Crit Care Med 2006; 34: 484-91.
24. Akgun S, Tekeli A, Isbir SC ve ark. FK 506 to prevent lung injury after hindlimb ischemia and reperfusion in a rat model: an electron microscopic study. Surg Today 2004; 34: 678-84.
25. Whetzel TP, Stevenson TR, Sharman RB ve ark. The effect of ischemic preconditioning on the recovery of skeletal muscle following tourniquet ischemia. Plast Reconstr Surg 1997; 100: 1767-75.
26. Jerome SN, Akimitsu T, Gute DC ve ark. Ischemic preconditioning attenuates capillary no-reflow induced by prolonged ischemia and reperfusion. Am J Physiol 1995; 268: H2063-7.
27. Akimitsu T, Gute DC ve Korthuis RJ. Ischemic preconditioning attenuates postischemic leukocyte adhesion and emigration. Am J Physiol 1996; 271: H2052-9.
28. Eastlack RK, Groppo ER, Hargens AR ve ark. Ischemic-preconditioning does not prevent neuromuscular dysfunction after ischemia-reperfusion injury. J Orthop Res 2004; 22: 918-23.
29. Orban JC, Levraut J, Gindre S ve ark. Effects of acetylcysteine and ischaemic preconditioning on muscular function and postoperative pain after orthopaedic surgery using a pneumatic tourniquet. Eur J Anaesthesiol 2006; 23: 1025-30.
30. Bushell A, Klenerman L, Davies H ve ark. Ischemia-reperfusion-induced muscle damage: protective effect of corticosteroids and antioxidants in rabbits. Acta Orthop Scand 1996; 67: 393-8.
31. Novelli GP, Adembri C, Gandini E ve ark. Vitamin E protects human skeletal muscle from damage during surgical ischemia-reperfusion. Am J Surg 1996; 172: 206-9.
32. Mohler LR, Pedowitz RA, Ohara WM ve ark. Effects of an antioxidant in a rabbit model of tourniquet-induced skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. J Surg Res 1996; 60: 23-8.
33. Saricaoglu F, Dal D, Salman AE ve ark. Effect of low-dose N-acetyl-cysteine infusion on tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury in arthoscopic knee surgery. Acta Anaesthesiol Scand 2005; 49: 847-51.
34. Prem JT, Eppinger M, Lemmon G ve ark. The role of glutamine in skeletal muscle ischemia/reperfusion injury in the rat hind limb model. Am J Surg 1999; 178: 147-50.
35. Akbas H, Ozden M, Kanko M ve ark. Protective antioxidant effects of carvedilol in a rat model of ischaemia-reperfusion injury. J Int Med Res 2005; 33: 528-36.
36. Ricci MA, Graham AM, Corbisiero R ve ark. Are free radical scavengers beneficial in the treatment of compartment syndrome after acute arterial ischemia? J Vasc Surg 1989; 9: 244-50.
37. Perler BA, Tohmeh AG, Bulkley GB. Inhibition of the compartment syndrome by the ablation of free radical-mediated reperfusion injury. Surgery 1990; 108: 40-7.
38. Bulkley GB. Free radicals and other reactive oxygen metabolites: clinical relevance and the therapeutic efficacy of antioxidant therapy. Surgery 1993; 113: 479-83.
39. Kahraman S, Kılınc K, Dal D ve ark. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury. Br J Anaesth 1997; 78: 279-81.
40. 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.
41. 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.
42. Lucchinetti E, Ambrosio S, Aquirre J ve ark. Sevoflurane inhalation at sedative concentrations provides endothelial protection against ischemia-reperfusion injury in humans. Anesthesiology 2007; 106: 262-8.
43. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ ve ark. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropyl phenol). Br J Anaesth 1992; 68: 613-8.
44. Kahraman S, Demiryurek AT. Propofol is a peroxynitrite scavenger. Anesth Analg 1997; 84: 1127-9.
45. Mathy-Hartert M, Mouithys-Mickalad A, Kohnen S ve ark. Effects of propofol on endothelial cells subjected to a peroxynitrite donor (SIN-1). Anaesthesia 2000; 55: 1066-71.
46. Runzer TD, Ansley DM, Godin DV 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.
47. Cheng YJ, Wang YP, Chien CT ve ark. 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.

48. Turan R, Yagmurdur H, Kavutcu M ve ark. Propofol and tourniquet induced ischaemia reperfusion injury in lower extremity operations. Eur J Anaesthesiol 2007; 24: 185-9.
49. 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.
50. 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.
51. Mikawa K, Akamatsu H, Nishina K ve ark. Effects of ropivacaine on human neutrophil function: comparison with bupivacaine and lidocaine. Eur J Anaesthesiol 2003; 20: 104-10.
52. Lenfant F, Lahet JJ, 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.
53. Naesh O, Haljamae H, Skielboe M ve ark. Purine metabolite washout and platelet aggregation at reflow after tourniquet ischemia: effect of intravenous regional lidocaine. Acta Anaesthesiol Scand 1995; 39: 1053-8.
54. Lan W, Harmon D, Wang JH ve ark. The effect of lidocaine on in vitro neutrophil and endothelial adhesion molecule expression induced by plasma obtained during tourniquet-induced ischaemia and reperfusion. Eur J Anaesthesiol 2004; 21: 892-7.