

Dimethyl Sulfoxide'in (DMSO) Turnike Zamanı Üzerindeki Etkisinin Deneysel İncelenmesi

Yener SAĞLIK
Uğur IŞIKLAR
Konçuy Mergen

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF
DIMETHYL SULFOXIDE (DMSO) EFFECT ON
TOURNIQUET TIME

A.O. İbni Sina Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji[^] H.O.
Biyokimya Anabilim Dalları.

Gells Tarihi: 3 Haziran 1988

ÖZET

tki grup tavşanda alt ekstremitelere turnike uygulanarak iske mi oluşturulmuş, bunlardan bir gruba 2 gr/kg %40'lık DMSO verilerek 2 saatlik turnike süresinden sonra kanda taktik asit ve kreatinin fosfokinaz değerleri ölçülmüştür. Normal fmyvanktr ve bu gruplardaki hayvanlar arasında bulunan değerlerde istatistiksel olarak belirgin fark gözlenmiştir (Laktik asit için $p<0.05$, CPK için $p<0.01$). Bu bulgulara dayanılarak DMSO'in 0kstiremitelerde turnike süresini uzatmada ve dokularını iskemiyeye karşı korumada etkili olduğu düşünölmüştür.

Anahtar Kelimeler: Dimethyl Sulfoxide, Turnike zamanı,

T Kİ Tıp SU Art» Dergisi C.7, S.1. 1989, 77-80

SUMMARY

The experiment was done on two groups of rabbit, one of them the control group, and in the experimental group, 2 gr/kg of 40% Dimethyl Sulfoxide (DMSO) was administred and after 2 hours of tourniquet time, the tourniquet was deflated and blood samples were taken for lactic acid and creatinin phosphokinase levels. There was significant statistical differences between the normal animals and the other two experimental animal groups ($p<0.05$ for lactic acid and $p<0.01$ for creatinin phosphokinase). Based on these results, we think that DMSO can be used for extending tourniquet time and protect the tissues from the ischemic effect of tourniquet.

Key Wurdu: Dimethyl Sulfoxide, Tourniquet rime.

T J Research Med Sel V.7. N.1, 1989, 77-80

GİRİŞ

Cerrahi girişimler sırasında bir ekstremitede güvenlik sınırları içinde maksimum turnike süresi çeşitli araştırmacılar tarafından iki saat olarak kabul edilmektedir. Bu sürenin üzerinde ekstremitede nöromuskuler bozukluklar, kas ve deri ısısının normale dönüşünde gecikme ortaya çıkar (3, 6, 7, 9).

tskemi süresinin uzatılmasında çeşitli araştırmacılar tarafından çeşitli yöntemler denenmiştir. Bruner (5), bir saatlik turnike süresi sonunda, turnikenin 10 dakika açılıp tekrar uygulanmasını, VVilgis (27), iki saatlik turnike uygulaması sonunda kandaki pH, pO₂ ve pCO₂ değerleri normale dönene kadar 15-20 dakika turnikenin açılmasını ve tekrar uygulanmasını, Klenerman (13) ise VVilgis'in belirttiği bu sürenin 40 dakika olması gerektiğini bildirmiştir.

Ayrıca turnike iskemisine bağlı gelişen doku harabiyetini azaltmak için deneysel olarak heparin ve lokal hipotermi (19) ile kortikosteroid ve trasilol (20)

kullanılmıştır. Bu araştırmalarda trasilol ve lokal hipoterminin iskemik olaylara bağlı doku harabiyetini azalttığı saptanmıştır.

DMSO ilk defa 1866'da Alexander Saytzeff tarafından bulunmuş ancak 1940'dan sonra endüstride çözücü olarak kullanılmaya başlanmış bir maddedir. Moleküler ağırlığı 78.13 olup, renksiz, acımsı, kendine has kokusu olan bir maddedir. Donma noktası -18 derece (C), kaynama noktası ise 189 derece (C) olup su ile tamamen karışabilen organik bir çözücüdür (8,14).

DMSO'in birçok etkisi mevcuttur. Yüksek konsantrasyonlarda antienflamatuar (22), radyoprotektif (1, 10), kriyoprotektif (17,25, 26) hücreleri polipeptid toksinlere ve polivirusa karşı koruyucu (24) etkileri yanında fizyolojik olarak güçlü diüretik ve lizozomal membranları stabilize edici etkisi vardır (8, 23). Ayrıca analjezik etkisi de olup, bu etkisi morfininkine yakındır. Kan-beyin bariyerini kolayca geçerek periferik sinir sistemi analjezisi yanında merkezi sinir

sisteminde de analjezik etki gösterir (8, 11, 15). DMSO'in bütün bu etkilerinin yanında çeşitli dokularda iskemiye bağlı doku harabiyetini azaltıcı etkileri de bildirilmiştir (4, 12, 16, 18, 21).

Bu araştırmanın amacı, DMSO'in bu son özelliği göz önüne alınarak bu maddenin ekstiremitelerde turnike zamanının uzatılmasında ve turnike iskemisine bağlı yan etkilerin azaltılmasında etkili olup olmadığının araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmada 15 adet, 12-3 aylık ve ağırlıkları 2000-2950 gr. arasında kırmızı gözlü New Zeland tipi heriki cinsten tavşan denek olarak kullanıldı. Araştırma üç ayn gruba uygulandı. Standart eğri saptama amacı ile ilk grubu teşkil eden 5 tavşanda hiçbir girişimde bulunulmadan 7 cc. arteriyel kan alınarak laktik asit ve kreatinin fosfokinaz değerleri saptandı.

Kontrol grubunu teşkil eden 5 adet diğer bir grup tavşanda kulak veninden intraket yerleştirildi ve 50 mg/kg thiopenthal ile anestezi sağlandıktan sonra, sol alt ekstiremiteye esmach bandajı ile kan akımını kesecek düzeyde turnike uygulandı. 2 saatlik turnike uygulamasını takiben turnike açılarak ilk 3 dakikada laktik asit, 90. dakikada ise kreatinin fosfokinaz düzeylerini saptamak amacıyla 7 cc. arteriyel kan alındı. Laktik asit için alınan 0.5 ml kan, aynı miktarda TCA içeren tüplere konularak *A derecede buzdolabında muhafaza edildi. Anesteziye turnike süresi bitinceye kadar devam edildi.

Deney grubunu teşkil eden 5 adet diğer grup tavşanda ise İV thiopenthal anestesizinden sonra %40'lık DMSO, 2 gr/kg dozda İV infüzyon şeklinde verildi. Daha sonra hayvanların sol alt ekstiremitelerine turnike tatbik edildi. Bu grupta da iki saatlik turnike uygulaması sonunda ilk 3 dakikada laktik asit, 90. dakikada ise CPK için 7 cc arteriyel kan alındı ve aynı şekilde muhafaza edildi.

BULGULAR

Araştırmaya alınan hayvanlardan ilk gruptan 1, ikinci gruptan 1 ve üçüncü gruptan 2 hayvan kalpten ponksiyon ile kan alınması sırasında öldüler. Bunların yerine yeni hayvanlar gruplara dahil edildi.

Araştırmamızdaki her Uç gruba ait tavşanlardaki laktik asit değerleri Tablo 1'de, kreatinin fosfokinaz değerleri Tablo 2'de, Laktik asit ve kreatinin fosfokinaz değerlerinin istatistiksel değerlendirilmeleri ise Tablo 3'de gösterilmiştir.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi testi (ANOVA); gruplar arasında farklılık görüldüğü zaman, hangi grup veya grupların farklı olduğunu saptamak amacı ile DUNCAN

testi uygulanmıştır. (A.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi İstatistik Bölümü) Bu verilerde laktik asit için $p < 0.05$, kreatinin fosfokinaz için ise $p < 0.01$ olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

Ortopedik cerrahi girişimlerin büyük kısmında ekstiremiteye turnike tatbiki, cerrahın kansız bir sahada çalışması yönünden her zaman tercih edilen bir yöntemdir. Bir ekstiremitede güvenlik sınırları içinde maksimum turnike uygulama süresi çeşitli yazarlar tarafından 2 saat olarak kabul edilmektedir. Bu sürenin üzerinde ekstiremitede nöromusküler bozukluklar ve doku harabiyetine bağlı birçok istenmeyen yan etkiler ortaya çıkar (3, 6, 7, 9).

İskemi süresinin uzatılmasında çeşitli yöntemler denenmiştir. Bruner (5), 1854'de bir saatlik turnike uygulandıktan sonra turnikenin 10 dakika açılıp tekrar uygulanmasını, Wilgis (27), 1971 de iki saat turnike uygulandıktan sonra kanda pH, pO₂ ve pCO₂ değerleri normale dönüncüye kadar yaklaşık 15-20 dakika turnikeye ara verilmesini ve sonra tekrar uygulanmasını, Klenerman (13), 1980'de bu sürenin 40 dakikaya kadar uzatılması gerektiğini bildirmişlerdir.

Turnike süresinden başka iskemiye bağlı olarak gelişen doku harabiyetini azaltmak gayesi ile de çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu gaye için Paletta ve ark. (19) köpeklerde heparin ve lokal hipotermi, Rahmer ve ark. (20). ise kortikosteroid ve trasilol uygulamışlardır. Bu çalışmalarda trasilol ve lokal hipoterminin, iskemiye bağlı doku harabiyetini azalttığı ortaya konmuştur.

Ravid ve ark. (21) deney hayvanlarının ince barsaklarında a. mesenterika superioru bağlayarak nekroz geliştirmişler ve DMSO verilen grupta ilk 24 saatte hiç ölüm meydana gelmediğini ve damar açıldıktan sonra barsakta herhangi bir iskemik zarar saptanmadığını buna karşılık kontrol grubundaki hayvanların çoğunun öldüğünü ve iskemik lezyonlar geliştiğini saptamışlardır. Bu bulgulara dayanak DMSO' in mezenter trombozu olgularında kullanılabileceğini vurgulamışlardır.

Browne ve ark. (4) kafa travmalarının tedavisinde DMSO'in mannitole göre daha iyi sonuçlar verdiğini göstererek serebral vasospazmlı hastalarda DMSO uyguladıklarını bildirmişlerdir. Laha ve ark. (16) ise yaptıkları deneysel serebral arter embolektomisi uygulamalarında DMSO'in prednisolona göre iskemiye karşı koruyucu etkisinin dahaf fazla olduğunu göstermişlerdir. Me Graw (18) ise serebral enfarktüslerde DMSO uygulaması ile morbidite ve mortalite oranlarının düştüğünü bildirmiştir.

Kedar ve ark. (12) farelerde renal arteri bir saat bağlayarak renal iskemi yaratmışlar ve 7 gün içinde

kontrol grubundaki tüm hayvanların ölmesine rağmen DMSO uygulanan hayvanların hepsinin yaşadığını ve her iki grup arasında BUN'da belirgin farklılık olduğunu göstererek DMSO'in iskemiyeye karşı koruyucu etkisini vurgulamışlardır.

Aydın (2) ise tavşanlarda yaptığı araştırmada a. hepatika ve v. porta'yı klempe ederek karaciğer giriş akımını 15 dakika tam olarak kapatmış ve iskemiden önce ve 2, 24, 48 saat sonra SGOT, SGPT GGPT, 5-NT ve alkalin fosfataz değerlerini ölçerek kontrol grubu hayvanlarda DMSO verilen gruba göre iskemiye bağlı karaciğer forksiyonlarında belirgin bozukluk olduğunu göstermiştir.

Bizim araştırmamızda da gerek normal hayvanlar ile turnike tatbik edilen hayvanlar arasında, gerekse turnike tatbik edilen grup ile turnike ve DMSO uygulanan grup arasında turnikenin iskemik etkilerinin

ortaya konmasında parametre olarak incelediğimiz laktik asit ve kreatinin fosfokinaz değerleri arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark tesbit edilmiştir. Laktik asit için $p < 0.05$, kreatinin fosfokinaz için ise $p < 0.01$ olarak bulunmuştur (Tablo 1, 2, 3).

Yaptığımız ilteratür taramasında DMSO'in ekstiremite iskemileri üzerindeki etkilerinin incelenmesine ait bir yayın saptayamadık. Araştırmamızdaki sonuçlara ve literatürdeki diğer dokulara ait iskemik olaylardaki benzer sonuçlara dayanarak Dimethyl Sulfoxide (DMSO)'in ekstiremitelerde turnike uygulamasında gerek turnike süresinin uzatılmasında gerekse turnike iskemisine bağlı doku harabiyetinin azaltılmasında etkili olabileceği görüşüne varmış bulunuyoruz. Ancak DMSO'in klinikte turnike uygulamasına karşı dokuları koruyucu bir solüsyon olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmalar gerektiğine inanmaktayız.

Tablo — I

Normal, Kontrol ve Deneysel Grubuna Ait
Laktik Asit Değerleri

	Normal Grup	Kontrol Grubu	Deneysel Grubu
1	31.0 mg/dl	99.5 mg/dl	80.5 mg/dl
2	16.0 mg/dl	81.0 mg/dl	74.7 mg/dl
3	27.6 mg/dl	79.0 mg/dl	73.3 mg/dl
4	23.7 mg/dl	88.0 mg/dl	66.3 mg/dl
5	31.3 mg/dl	84.0 mg/dl	78.9 mg/dl

Tablo - II

Normal, Kontrol ve Deneysel Grubuna Ait
Kreatinin Fosfokinaz

Normal Grup	Kontrol Grubu	Deneysel Grubu
46 U/ml	208 U/ml	116 U/ml
78 U/ml	201 U/ml	162 U/ml
82 U/ml	193 U/ml	171 U/ml
43 U/ml	199 U/ml	171 U/ml
67 U/ml	210 U/ml	163 U/ml

Tablo - III

Normal, Kontrol ve Deneysel Grubuna Ait Laktik Asit ve Kreatinin Fosfokinaz
Değerlerinin İstatistiksel Ölçümleri

	Normal Grup x + Sx	n	Kontrol Grubu x+Sx	n	Deneysel Grub x+Sx	n
Kreatinin fosfokinaz	63.20±8.03	5	202.20±3.09	5	148.20±9.3<	5
Laktik asit	25.92±2.84	5	86.30±3.63	5	74.74±2.4<	5

Laktik asit için $p < 0.05$

Kreatinin fosfokinaz için $p < 0.01$

KAYNAKLAR

- Ashwood-Smith, M.Ö.: Radioprotective and Cryoprotective Properties of Dimethyl Sulfoxide in Cellular Systems. *Annals of New York Academy of Sciences*, 411:45-62, 1983.
- Aydın, A.: Deneysel Karaciğer iskemisinde Dimethyl Sulfoxide in Hücre Koruyucu Etkileri. Uzmanlık Tezi. Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir, 1987.
- Brooks, B., Duncan G.W.: The Effects of Temperature on the Survival of Anemic Tissue. *Ann. Surg.*, 112: ISO-la?, 1940.
- Brown, F.D., Johns, L.M., Mullen, S.: Dimethyl Sulfoxide in Experimental Brain Injury, With Comparison to Mannitol. *J. Neurosurg.*, 53: 58-62, 1980.

5. Bruner, J.M.: Safety Factors in The Use of The Pneumatic Tourniquet for Hemostasis in Surgery of The Hand. *J. Bone and Joint Surg.*, 33A: 221-224, 1954.
6. Bruner, J.M.: Tissue, Pressure and Temperature Factors in The Safe Use of The Tourniquet. *Hand*. 2: 39-42, 1970.
7. Bunnell, S.: *Surgery of The Hand*. 3th. edition. J.B. Lippincott Cmp, Philadelphia, 1956.
8. Dojovny, M. et. al.: Antiplatelet Effect of Dimethyl Sulfoxide, Barbiturates and Methyl Prednisolone. *Annals of New York Academy of Sciences*. 411: 234-244, 1983.
9. Flatt, A.E.: Tourniquet Time in Hand Surgery. *Arch. Surg.*, 104:190-192, 1972.
10. Gcer, R.E., Comwell, D.G.: Role of Hydroxyl Radical Scavengers Dimethyl Sulfoxide, Alcohols and Methional in The Inhibition of Prostaglandin. *Biosynthesis. Prostaglandins*: vol: 11 no:4, 599-607, 1976.
11. Haigier, H.J.: Camparition of The Analgesic Effects of Dimethyl Sulfoxide and Morphine. *Annals of New York Academy of Sciences*, 411: 17-27, 1983.
12. Kedar, I., Cohen, J., Jacob, E.T., Ravid, M.: Allevitation of Experimental Ischemic Acute Renal Failure by Dimethyl Sulfoxide. *Nephron*, 29: 55-58, 1981.
13. Klcnerman, L., Biswas, M., Hulands, G.H., Rodes, A. M.: Systemic and Local Effects of The Application of a Toumiquit. *J. Bone and Joint Surg.*, 62B: 385-388, 1980.
14. Kharasch, N., THyagarajan, B.S.: Structural Basis for Biological Activities of Dimethyl Sulfoxide. *Annals of New York Academy of Sciences*. 411: 234-244, 1983.
15. Korkmaz, G., Ziylan, Y. Z.: Farklı Yollardan Uygulanan DMSO'in Kan-Beyin Bariyerine Etkisi. *Türk Farmakoloji ve Klinik Araştırma Dergisi*, 4: 65-66, 1986.
16. Laha, R.K., Dujovny, M., Barrionnevo, P.J.: Protective Effects of Methyl Prednisone and Dimethyl Sulfoxide in Experimental Middle Cerebral Artery Embolectomy. *J. Neurosurg.*, 49: 508-516, 1978.
17. Malinin, T.I., Wagner, J.L., Pita, J.C., Hilda, L.: Hypothermia Storage and Cryopresenation of Cartilage. *Clin. Orth. and Related Research*. 197: 15-26, 1985.
18. McGraw, C.P.: Treatment of Cerebral Infarction with Dimethyl Sulfoxide in the Mongolian Gerbil. *Annals of New Yorks Academy of Sciences*. 411: 278-283, 1983.
19. Paletta, F.X., Willman, V., Ship, A. G.: Prolonged Tourniquet Ischemia of Extremities. An Experimental Study on Dogs. *J. Bone and Joint. Surgery*. 42-A: 945-950, 1960.
20. Rahmer, HI, Durst, J., Schubert, G.E.: Correlation between Local Oxygen Tension in Muscle Tissue and Survival Time in Tourquet. *Shock, Circ. Shock*, 4: 35-40, 1977.
21. Ravid, M., Van Dyk, D., Bernherm, J., Kedar. I.: The Protective Effect of Dimethyl Sulfoxide in Experimental Ischemia of the Intestine. *Annals of New York Academy of sciences*. 411: 100-104, 1983.
22. Repine, J.E., Pfenninger, D.W., Talmage, D.W., et. al.: Dimethyl Sulfoxide Prevents DNA Nicking Mediated by Ionizing Radiation or Iron/Hydrogen Peroxide-generated Hydroxyl Radical. *Proc. Natt. Acad. Sei. USA*: 78: 1001-1003, 1981.
23. Ruigrok, T.J.C. et al.: The Effect of Dimethyl Sulfoxide on the Calcium Paradox. *American Association of Pathologists*. 103 (3): 390-403, 1981.
24. Sandvig, K., Madshus, L.H., Olsnes, S.: Dimethyl Sulfoxide Protects Cells Against Polypeptide Toxins arid Polvivirus. *Biochem.J.*, 219:935-940, 1984.
25. Sitzmann, J.V., Imbembo, A.L., Ricotta, J.J., et. al.: Dimethyl Sulfoxide-treated, Cryopreserved Venous Allografts in the Arterial and the Venous Systems. *Surgery*. Vol, 95, No.2, 154-159, 1984.
26. Tomfort, W.W., Fredericks, G.R., Mankin, HJ.: Studies on Cryopreservation of Articular Cartilage. *J. Bone and Joint Surg.*, 66A: 25 3, 1984.
27. Wilgis, E.F.S.: Observations on the Effects of Tourniquet Ischemia. *J. Bone and Joint Surg.*, 53A: 1343-1346, 1971.