

PENELITIAN

Pengaruh Lidokain Intravena Terhadap Kadar Superoxide Dismutase 1 (Sod-1) Paru Kelinci Dengan Lung Ischemic Reperfusion Injury Model

The Effect Of Intravenous Lidocaine To Superoxide Dismutase 1 (Sod-1) Rabbit Lungs With Lung Ischemic Reperfusion Injury Model

Mohammad Arief Kurniawan✉*, Johan Arifin*, Taufik Eko Nugroho*

* Bagian Anestesi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.

✉Korespondensi/Correspondence: ariefkurniawan2001@yahoo.com

ABSTRACT

Background : *The incidence of pulmonary complications after non-cardiac surgery compared to cardiac complications, namely 2.7% and 2.5%. Cause of this is oxidative stress, imbalance and endogenous oxygen radicals scavenging system. Lidocaine inhibits sodium channels and, reducing intracellular calcium intake, reducing the production of Reactive Oxygen Species (ROS) and modulation of mitochondrial bioenergetics, so expect lidocaine can increase levels of natural antioxidants in the cells. Superoxide Dismutase-1 (SOD-1) is a natural antioxidants in the cells having function to protecting organ from the dangerous anion superoxide which convert anion product from injury of ischaemiareperfusion.*

Objective : *To determine the effect of intravenous lidocaine on levels of superoxide dismutase 1 (SOD-1) with the rabbit lung ischemic reperfusion lung injury models.*

Methods: *An experimental design laboratory, 16 rabbits were divided into two groups randomly. The control group was treated lung ischemic reperfusion injury and the treatment group performed lung ischemic reperfusion injury and received injection of lidocaine 1,5mg / kg / hour continuous intravenous then measured the levels of SOD-1 lung tissue of both groups. Test for normality using Shapiro Wilk test followed different test Independent T-test.*

Results: *Levels of SOD-1 with the rabbit lung ischemic reperfusion lung injury and received lidocaine significantly higher ($p = 0.01$) compared with SOD-1 with the rabbit lung ischemic reperfusion lung injury.*

Conclusions: *Continuous intravenous administration of lidocaine may increase levels of SOD-1 lung rabbits with lung ischemic reperfusion injury.*

Keywords : *Lung ischemic reperfusion injury, Lidocaine, SOD-1*

ABSTRAK

Latar belakang : Angka kejadian komplikasi paru paska operasi non jantung

dibandingkan dengan komplikasi jantung yaitu 2,7% dan 2,5%. Penyebab hal ini adalah *stres oksidatif*, ketidakseimbangan radikal oksigen dan *endogenous scavenging system*. Lidokain menghambat saluran natrium dan, mengurangi masukan kalsium intraseluler, mengurangi produksi *Reactive Oxygen Species (ROS)* dan modulasi bioenergetika mitokondria, sehingga diharapkan lidokain mampu meningkatkan kadar antioksidan alami di dalam sel. *Superoxide Dismutase-1 (SOD-1)* adalah salah satu antioksidan alami didalam sel yang berperan dalam melindungi organ dari *anion superoksida* yang berbahaya dengan mengubah anion yang dihasilkan dari cedera setelah *ischaemia-reperfusion*.

Tujuan : Mengetahui efek lidokain intravena terhadap kadar *Superoxide Dismutase 1 (SOD-1)* paru kelinci dengan *lung ischemic reperfusion injury model*.

Metode : Desain eksperimental laboratorik, 16 kelinci dibagi menjadi dua kelompok secara acak. Kelompok kontrol mendapat perlakuan *lung ischemic reperfusion injury* dan kelompok perlakuan dilakukan *lung ischemic reperfusion injury* dan mendapat injeksi lidokain 1,5mg/kgBB/jam intravena secara kontinyu kemudian diukur kadar SOD-1 jaringan paru kedua kelompok. Uji normalitas menggunakan uji *Shapiro Wilk* dilanjutkan uji beda *Independent T-test*.

Hasil : Kadar SOD-1 paru kelinci dengan *lung ischemic reperfusion injury* dan mendapat lidokain lebih tinggi secara signifikan ($p=0,01$) dibandingkan dengan kadar SOD-1 paru kelinci dengan *lung ischemic reperfusion injury*

Kesimpulan : Pemberian lidokain kontinyu intravena dapat meningkatkan kadar SOD-1 paru kelinci dengan *lung ischemic reperfusion injury*.

Kata kunci : *Lung ischemic reperfusion injury, Lidokain, SOD-1*

PENDAHULUAN

Angka kejadian komplikasi paru paska operasi non kardiak dibandingkan dengan komplikasi jantung yaitu 2,7% dan 2,5%.¹ Komplikasi paru, khususnya gagal nafas yang memerlukan bantuan ventilasi berhubungan dengan tingginya morbiditas dan mortalitas, peningkatan biaya dan lamanya rawat inap rumah sakit. Paru normal memerlukan proteksi dari berbagai faktor yang berpotensi menyebabkan cedera, tidak terbatas pada *cardiopulmonary bypass (CPB)*, sepsis, trauma, *lung ischemia-reperfusion*, dan tranfusi produk darah. Paru yang cedera

memerlukan proteksi dari cedera lanjutan.²

Gangguan paru yang terpicu oleh *ischemia-reperfusion* merupakan masalah yang signifikan dalam operasi jantung dan operasi transplantasi paru. Gangguan paru paska operasi yang mengikuti penggunaan mesin *cardiopulmonary bypass* adalah fenomena yang sering ditemukan berhubungan dengan *ischemia-reperfusion injury*.^{3,4} Tidak seperti organ yang lain dalam tubuh manusia, paru memiliki dua jaringan suplai darah dengan koneksi *anastomose* luas,

sehingga *ischemia-reperfusion* paru lebih menarik untuk dipelajari.³

Cedera yang muncul karena iskemia atau reperfusi merupakan hasil dari interaksi zat yang terakumulasi selama iskemia dan kemudian terjadi reperfusi. Penyebab hal ini adalah *stres oksidatif*, ketidakseimbangan radikal oksigen dan *endogenous scavenging system*. Hasilnya adalah cedera dan kematian sel yang awalnya terlokalisir tetapi akhirnya menjadi sistemik jika reaksi inflamasi tidak dicegah. Fokus dari strategi penanganannya adalah mencegah penyebab atau memperbaiki kerusakan yang disebabkan oleh reperfusi.⁵

Cedera paru *ischemia-reperfusion* ditandai dengan peningkatan permeabilitas pembuluh darah mikro paru, hipertensi pulmonal, dan aktivasi *netrofil polimorfonuklear (PMN)* dan *sequestration* pada paru. Iskemia dan reperfusi dikenal sebagai dua kejadian yang mampu memicu lesi paru yang berbeda.⁶

Cedera setelah *ischemia-reperfusion* ditandai dengan suatu produksi oksidan, aktivasi komplemen, *adhesi sel leukosit-endothel*, *agregasi trombosit-leukosit*, peningkatan *permeabilitas* mikrovaskular dan penurunan relaksasi *endothelium-dependent*.⁷ Enzim *superoxide scavenging* yaitu *superoxide dismutase (SOD)*, berperan dalam melindungi organ dari banyaknya jumlah *anion superoksida* yang berbahaya dengan kemampuan dismutasinya untuk mengubah anion yang dihasilkan dari cedera setelah *ischemia-reperfusion*.⁸

Salah satu pilihan terapi untuk mencegah cedera jaringan adalah dengan meningkatkan antioksidan

alami yang berada di dalam sel seperti superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) dan Gluthatione peroxidase (GSH-Px)^{9,10}

Obat lokal anestesi mungkin berpengaruh terhadap produksi *anion superoksida* dalam neutrofil manusia. Obat lokal anestesi telah terbukti mengatur kaskade inflamasi dan memberikan proteksi dari cedera *ischemia-reperfusion* pada jantung, paru, dan liver.¹¹ Lidokain merupakan obat anestesi lokal dan obat antiaritmia yang telah luas digunakan terbukti memiliki efek kardioprotektif terhadap iskemia miokard dan cedera reperfusi.¹² Lidokain menghambat saluran natrium dan, mengurangi masukan kalsium intraseluler, mengurangi produksi *Reactive Oxygen Species (ROS)* dan modulasi bioenergetika mitokondria, sehingga diharapkan lidokain mampu meningkatkan kadar antioksidan alami di dalam sel.^{13,14} Lidokain mengurangi cedera reperfusi dan menghambat *adhesi sel PMN* dan migrasi lanjutan pada *allograft lung*.¹⁵

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek lidokain intravena terhadap kadar *Superoxide Dismutase 1 (SOD1)* paru kelinci dengan *lung ischemic reperfusion injury model*. Mengukur kadar SOD-1 paru kelinci dengan *lung ischemic reperfusion injury model*. Mengukur kadar SOD-1 paru kelinci dengan *lung ischemic reperfusion injury model* yang diberikan injeksi lidokain intravena. Mengukur perbandingan kadar SOD-1 paru kelinci dengan *lung ischemic reperfusion injury model* yang diberikan injeksi lidokain intravena dengan kadar SOD-1 paru kelinci dengan *lung ischemic reperfusion injury model*.

METODE

Penelitian ini termasuk eksperimental laboratorik dengan desain *Randomized post test only controlled group* dengan tujuan mencari pengaruh pemberian lidokain intravena secara kontinyu pada kelinci *ischemic reperfuion injury model* terhadap kadar *superoxide dismutase 1 (SOD1)* jaringan paru.

Sampel penelitian ini ditentukan menurut penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Imaizumi dkk yaitu sejumlah 8 ekor kelinci tiap grup perlakuannya.¹⁶ Menurut Michael FW Festing, dalam banyak disiplin ilmu terdapat tradisi biasa menggunakan enam atau delapan binatang coba dalam tiap grup, tetapi hal ini dapat menjadi sangat boros atau berlebih jika lebih dari dua grup.¹⁷

Sampel penelitian ini 16 ekor kelinci jantan, umur 1-2 tahun, berat 1,5 – 2,5 kilogram, sehat dan tidak tampak cacat secara anatomi. Kelinci dibagi dalam 2 kelompok, sehingga total jumlah sampel 16 ekor kelinci. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi diadaptasikan dengan dikandangkan per kelompok dan diberi pakan standar serta minum yang sama selama 1 minggu.

Sampel dibagi menjadi 2, yaitu kelompok kontrol (KK), kelompok perlakuan (KP).

Sampel yang memenuhi kriteria inklusi diadaptasikan dengan dikandangkan per kelompok dan diberi pakan standar serta minum yang sama selama 1 minggu. Sampel dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok kontrol (KK) yang diberikan *normal saline* 0,9% intravena dan kelompok perlakuan (KP) yang diberikan lidokain 1,5mg/kgBB intravena. Kedua

kelompok dilakukan oklusi *arteri pulmonalis sinistra* selama 60 menit kemudian dibuka oklusinya selama 60 menit. Dilakukan pengambilan jaringan paru dan diekstraksi untuk diperiksa kadar SOD 1 jaringan paru.

HASIL

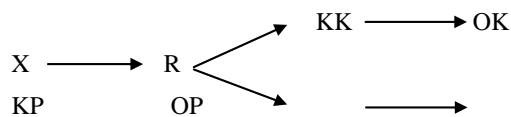
Berdasarkan hasil pemeriksaan SOD 1 jaringan paru didapatkan data seperti ditampilkan dalam tabel 2 dan secara diagram dalam gambar 8. Secara umum kelompok perlakuan, yaitu kelinci yang mendapatkan perlakuan *lung ischemic reperfusion injury* dan diberikan lidokain 1,5mg/kg BB intravena secara kontinyu dari awal sampai akhir prosedur, dibandingkan kelompok kontrol, yaitu kelompok yang hanya mendapatkan perlakuan *lung ischemic reperfusion injury* memiliki kadar SOD 1 jaringan paru yang lebih tinggi.

PEMBAHASAN

Cedera paru iskemik reperfusi ditandai dengan peningkatan permeabilitas pembuluh darah mikro paru, hipertensi pulmonal, aktivasi *polymorphonuclear neutrophil (PMN)* dan *sequestrasi* paru. Makin meningkatnya iskemia dan reperfusi dikenal sebagai dua kejadian yang berbeda yang dapat memicu cedera paru yang berbeda. Cedera iskemik reperfusi telah dipelajari secara luas setelah kejadian iskemik paru akut bukan kronik.⁶

Cedera yang diperantarai radikal bebas merupakan penyebab utama kerusakan yang terjadi pada iskemik jaringan setelah reperfusi. Saat ini, cedera reperfusi diduga bergantung pada dua kejadian kritis yang muncul selama iskemia, yaitu penurunan

Sampel dibagi menjadi 2, yaitu kelompok kontrol (KK), kelompok perlakuan (KP)

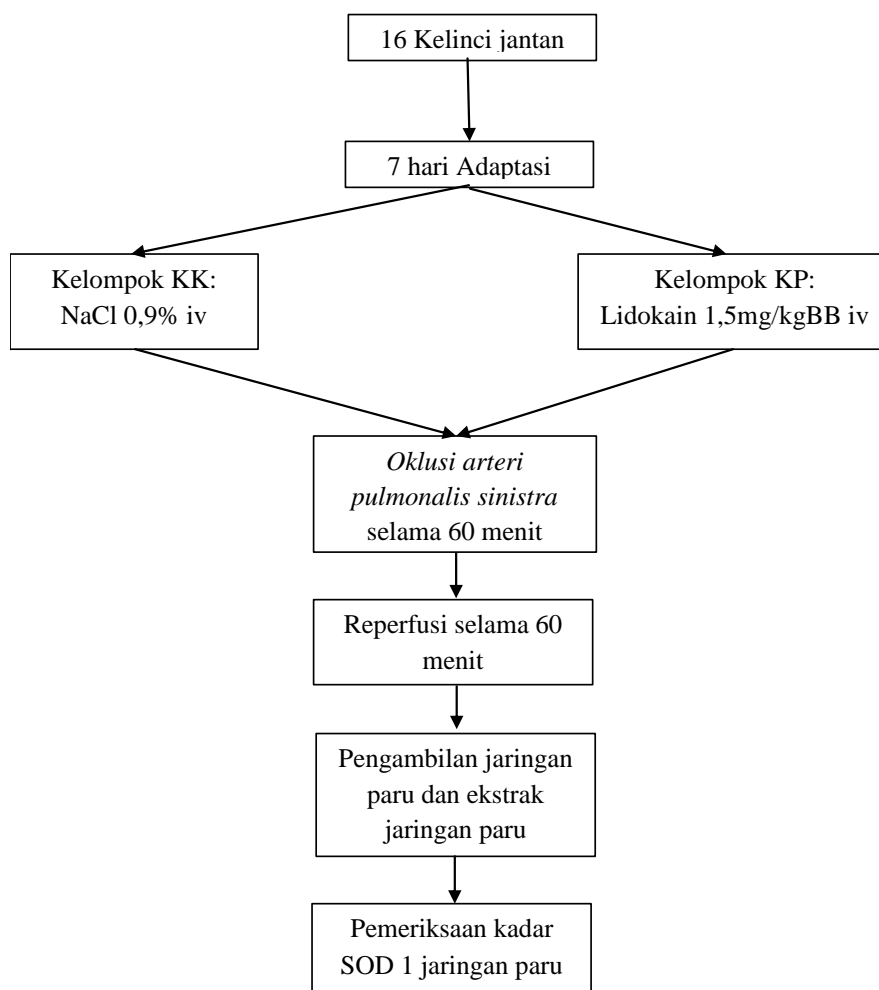


Gambar 6. Skema Pembagian kelompok Sampel

Keterangan :

- X-R : Masa aklimatisasi 1 minggu
- R : Randomisasi
- KK : Kelompok kontrol, kelinci yang dilakukan *lungischemic reperfusion injury*
- KP : Kelompok perlakuan, kelinci yang dilakukan *ischemic reperfusion injury* dan diberikan lidokain intravena secara kontinyu dari sebelum sampai akhir prosedur.
- OK : Hasil kadar SOD 1 pada kelompok kontrol
- OP : Hasil kadar SOD 1 pada kelompok perlakuan

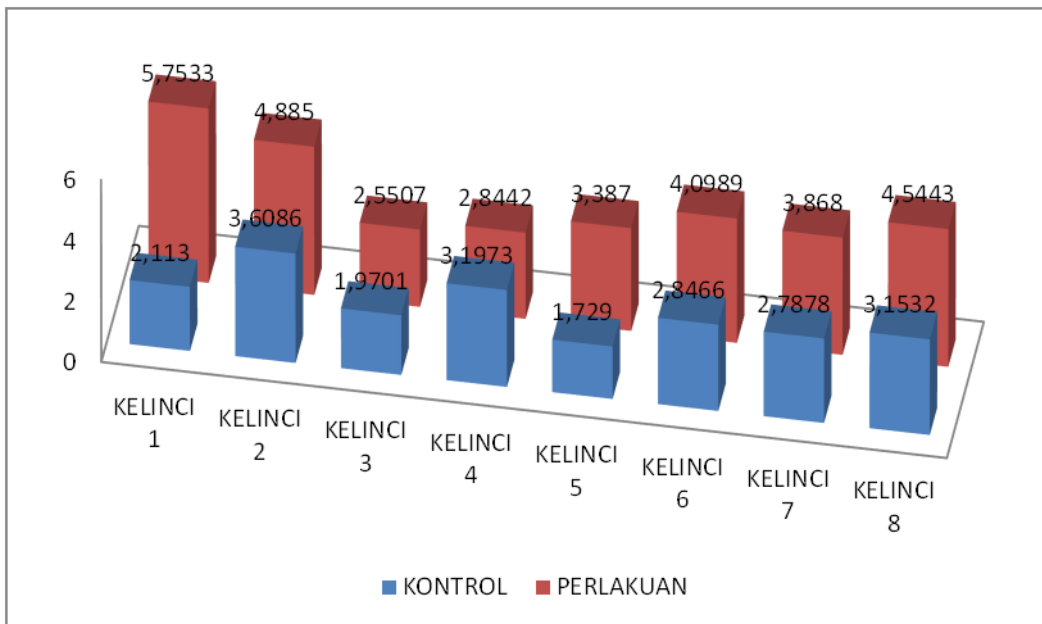
Skema Alur Penelitian



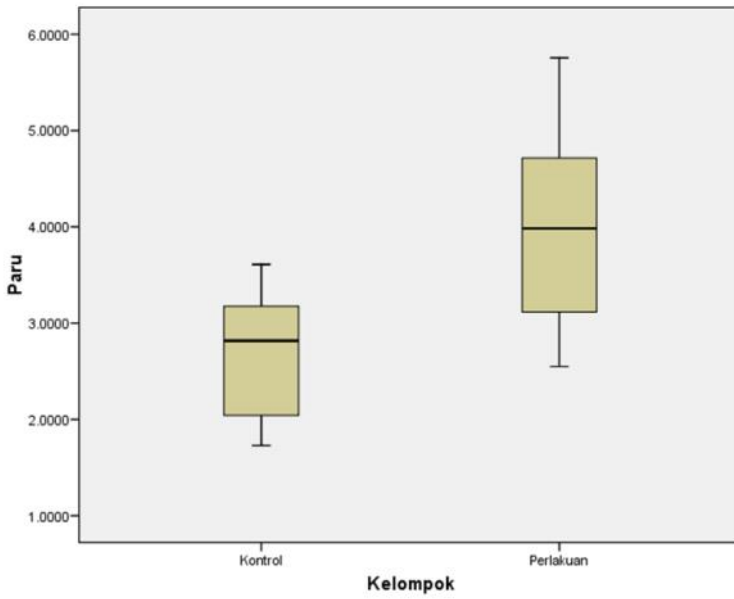
Gambar 7. Skema Alur Penelitian

Tabel 2. Hasil pemeriksaan SOD 1 jaringan paru kelinci

NO	HASIL SOD 1	
	KELOMPOK KONTROL	KELOMPOK PERLAKUAN
1	2,113	5,7533
2	3,6086	4,885
3	1,9701	2,5507
4	3,1973	2,8442
5	1,729	3,387
6	2,8466	4,0989
7	2,7878	3,868
8	3,1532	4,5443



Gambar 8. Kadar SOD 1 Jaringan Paru Kelinci



Gambar 9. Simple boxplot deskriptif dan normalitas data SOD 1

Tabel3. Deskriptif dan Normalitas Data SOD 1

Kelompok	Mean ± SD	Median (min – maks)	Normalitas
			p
Kontrol	2,68 ± 0,668	2,817 (1,729 – 3,609)	0,585
Perlakuan	3,99 ± 1,069	3,983 (2,551 – 5,753)	0,964

Tabel4. Kadar SOD-1 Jaringan Paru Kelinci Kontrol dan Perlakuan

Kelompok	Mean ± SD	p
Kontrol	2,68 ± 0,668	0,010
Perlakuan	3,99 ± 1,069	

penyimpanan ATP selke *purine hypoxanthine* dan *xanthine* dan perubahan *xanthone dehydrogenase* menjadi *xanthine oxidase*. Selama reperfusi, tersedianya oksigen secara tiba-tiba berfungsi sebagai ko-faktor yang mengubah *xanthine oxidase* menjadi substrat purin yang terakumulasi selama iskemia menjadi asam urat, dengan hasil formasi superoxide anions (O_2^-) dan hydrogen peroxide (H_2O_2)

Cedera reperfusi yang dimediasi oleh radikal bebas oksigen telah dilaporkan pada jantung, otak, usus, liver, pancreas, ginjal dan kulit. Sedangkan cedera reperfusi juga dilaporkan setelah *re-ekspansi atelektasis* paru atau reperfusi dari oklusi mekanis arteri pulmonalis. Paru relatif lebih kebal terhadap cedera reperfusi karena metabolisme oksidatif tidak menurun dan kadar ATP tidak turun sampai PO_2 alveolar turun di bawah 1 mmHg. Penelitian Kennedy T.P *et al* menunjukkan bahwa *Superoxide Dismutase (SOD)* melindungi terhadap kerusakan intraseluler dari *toxic oxygen species*.¹⁸

Untuk mengatasi efek cedera reperfusi, paru dilengkapi dengan system pertahanan anti oksidan *multi-layered*. SOD mengubah *superoxide anion* menjadi *hydrogen peroksida* dan air. Enzim ini berada dalam bentuk sitoplasmik yang terdiri dari *copper* dan *zinc*, dan bentuk mitokondrial yang terdiri dari mangan.

Hasil pengamatan penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat peningkatan bermakna kadar SOD1 dengan pemberian lidokain 2% secara kontinyu pada paru kelinci yang dibuat *ischemic reperfusion injury* dibandingkan dengan kelompok yang hanya dilakukan *ischemic reperfusion injury* tanpa diberi lidokain 2%. Hal ini

sesuai dengan teori yang telah dibuktikan dari beberapa penelitian sebelumnya. Pada penelitian *in situ* oleh Draenert dkk, paru tikus setelah 30 menit iskemia dengan aliran konstan darah dapat menyebabkan penurunan yang cepat sirkulasi leukosit dan platelet, hipertensi pulmonal sementara dan meningkatkan aliran limfe.¹⁹ Penelitian Unal dkk, menunjukkan bahwa aktivitas *Superoxide dismutase* lebih tinggi pada kelompok lidokain daripada kelompok kontrol.²⁰

Penelitian yang dilakukan oleh Imazumi dkk menyatakan bahwa pemberian lidokain secara kontinyu dari 10 menit sebelum iskemia hingga akhir reperfusi memiliki efek kardioprotektif setelah terjadinya IRI yang ditunjukkan adanya penurunan dari daerah infark.¹⁶ Sedangkan Lee dkk menyatakan bahwa dari penelitian 99 pasien yang menjalani *off pump coronary artery bypass graft surgery (OPCAB)*, pemberian lidokain secara kontinyu selama operasi dapat mengurangi cedera miokard ditandai dengan penurunan signifikan kadar troponin-I dan *creatine kinase-myocardial band (CKMB)* setelah operasi masing-masing sebesar 42 % dan 27 % dibandingkan dengan kontrol.¹²

Na^+ channel blocker lidocaine (LID) merupakan agen hiperpolarisasi membrane plasma memberikan efek pemeliharaan yang baik pada potensial membrane sel dan homeostasis ion. LID selain mekanisme menghentikan potensial aksi dan kontraksi mungkin juga memiliki efek langsung atau tidak langsung pada tingkat mitokondria. Hiperpolarisasi LID dapat membatasi masuknya *mitochondrial Ca^{2+}* selama iskemia. Sehingga lidokain disebut memiliki efek kardioprotektif terhadap iskemia miokard dan cedera reperfusi

dengan menghalangi saluran natrium jantung, mengurangi pemuatan kalsium intraseluler, mengurangi produksi ROS dan modulasi bioenergetika mitokondria.²¹

Arakawa dkk pada penelitiannya menyebutkan lidokain dapat mengurangi produksi superoksida pada neutrofil dalam plasma.²² Efek supresi jumlah superoksida ini dapat terjadi karena peningkatan kadar SOD dalam jaringan akibat pemberian lidokain yang menjaga kestabilan membran sel, sebagaimana yang disebutkan oleh Unal dkk dalam penelitiannya bahwa lidokain memiliki efek perlindungan pada endothelium vena saphena yang digunakan untuk graft pada CABG.²⁰

SOD adalah enzim anti oksidan endogen yang terlibat dalam proses *detoksifikasi* radikal superoksida. Ada tiga isoform SOD: *cytosolic copper-zinc SOD (CuZn-SOD/SOD1)*, *mitochondrial manganese SOD (Mn-SOD/SOD2)*, *extracellular SOD (EcSOD/SOD3)*. CuZn-SOD telah terbukti menjadi pelindung di beberapa jenis cedera oksidan⁷ Enzim anti oksidan dari jaringan yang terkena iskemia reperfusi sangat penting untuk pertahanan endogen utama terhadap cedera yang disebabkan oleh radikal bebas. Pertahanan enzimatik terhadap ROS melibatkan peran dari tiga enzim anti oksidan intraseluler utama yaitu *Superoxide Dismutase (SOD)*, *Glutation Peroxidase (GSH-Px)*, *Catalase (CAT)* yang masing-masing berada dalam sitosol dan peroksisom.²³ SOD bertugas menurunkan kadar O₂- sampai mencapai kondisi yang stabil, sedangkan *catalase* dan *peroxidase* berfungsi menetralkan kadar H₂O₂. Enzim pertama yang terlibat dalam pertahanan antioksidan adalah SOD merupakan sebuah *metalloprotein* yang

ditemukan di sel baik *prokariotik* maupun *eukariotik*.²⁴

Beberapa bukti yang menunjukkan adanya CuZn-SOD (sekitar 2 %) di ruang intermembran dari mitokondria dan di lokasi ini dianggap penting dalam memberikan perlindungan lebih lanjut terhadap ROS dan mencegah radikal superoksida keluar dari mitokondria.²⁵

SIMPULAN

Pemberian lidokain kontinyu intravena dapat meningkatkan kadar SOD-1 paru kelinci dengan *lung ischemic reperfusion injury*

DAFTAR PUSTAKA

1. Smetana G. Postoperative Pulmonary Complications: an Update on Risk Assessment and Reduction. *Cleve Clin J Med* 2009; 76: 60-5.
2. Kilpatrick B, Slinger P. Lung Protective Strategies in Anaesthesia. *BJA*. 2010; 105(51):108-16.
3. Ng CSH, Wan S, Yim APC, Arifi AA. Pulmonary Dysfunction After Cardiac Surgery. *Chest* 2002; 121:1269-77.
4. Wan S, Yim APC, Ng CSH, Arifi AA. Systematic Organ Protection in Coronary Artery Surgery With or Without Cardiopulmonary Bypass. *J Card Surg*. 2002; 17: 529-35.
5. Ondiveeran HK, Robichaud AF. New Developments in The Treatment of Ischemia/Reperfusion Injury. *Current opinion in investigational drugs*. 2001; 2(6): 783-91.
6. Fadel E, Mazmanian GM. Lung Reperfusion Injury After Chronic or Acute Unilateral Pulmonary Artery

- Occlusion. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 157:1294-300.
7. Eltzshig H.K, Collard C.D. Vascular Ischaemia and Reperfusion Injury. *British medical bulletin.* 2004;70:71-76.
 8. Vladisvala S. Oxidative Stress in Critical Illness, Effect of Cytosolic Superoxide Dismutase Over-Expression on Oxidative Stress and Organ Function During Septic Shock. PhD [disertasi]; Michigan University;2006.
 9. K.E. de Greef, D.K. Ysebaert, M. Ghielli et al. Neutrophils and Acute Ischaemia-Reperfusion Injury. *J Nephrol.*1998;13(3):110-22
 10. S. Oredsson, G. Plate and P. Ovarfordt. Experimental evaluation of oxygen free radical scavengers in the prevention of reperfusion injury in skeletal muscle. *EJS.*1994;160 (2):97-103.
 11. Durieux M. E, Hollmann M.W. Perioperative Local Anaesthetic and The Inflammatory Response Administration. *European Society of anaesthesiologists.* 2004; 107-10.
 12. Lee E.H, Lee H.M. Impact of Intravenous Lidocaine on Myocardial Injury After Off-Pump Coronary Artery Surgery. *BJA.* 2011; 10 (1093): 1-7.
 13. Eroglu A. The Effect of Intravenous Anesthetics on Ischemia-Reperfusion Injury. *BioMed Research International.*2014;1-7.
 14. Ebel D, Lipfert P, Frassdorf J, Preckel B, Mullenheim J, Thamer V et al. Lidocaine Reduces Ischaemic but Not Reperfusion Injury in Isolated Rat Heart. *British journal of anaesthesia.* 2001; 86(6):846-52.
 15. Schmid R.A, Yamashita M, Ando K, Tanaka Y, Cooper JD, Patterson GA. Lidocaine Reduces Reperfusion Injury and Neutrophil Migration in Canine Lung Allografts. *Ann thorac Surg.* 1996; 61:949-55.
 16. Imaizumi U, Furuya M, Itakura S, et al. Effect of Lidocaine on Ischemia/Reperfusion Injury in In Vivo Rabbit Hearts. *J Anesth Clin Res.* 2012; 3:11.
 17. Festing M. How to Reduce the Number of Animals Used in Research by Improving Experimental Design and Statistics. *ANZCCART Fact Sheet.* 2011.
 18. Kennedy TP, Rao, NV, Hopkins C, Pennington L, Tolley E, Hoidal JR. Role Reactive Oxygen Species in Reperfusion Injury of the Rabbit Lung. *J Clin Invest.* 2009; 83:1326-35.
 19. Draenert A, Marquardt K, Inci I, Soeltermann A. Ischaemia-Reperfusion Injury in Orthopic Mouse Lung Transplants – A Scanning Electron Microscopy Study. *Int. J. Exp. Path.* 2011; 92:18-25.
 20. Unal Y, Iriz E, Yilmazer D, Kavutcu M, Alper M, Kurtipek O, Pekbay A. Effect of Lidocaine on Membrane Stabilization in Harvested Vein Graft Storage. *Saudi med J.* 2009; 30 (2): 203-10.
 21. Almaraz CC, Pinilla PJG, Pozo MJ, Camello PJ. Cell Physiology: Mitochondrial Reactive Oxygen Species And Ca²⁺ Signaling. *American Journal of Physiology,* 2006;291(5): 1082-88.
 22. Arakawa K, Takahashi H, Nakagawa S, Ogawa S. The Effect Of Lidocaine On Superoxide Production And p47 Phox Translocation In Opsonized Zymosan-Activated Neutrophils. *Anesth Analg.*2001;93:1501-6
 23. Toyokuni S. Reactive Oxygen Species-Induced Molecular Damage and Its Application in Pathology. *Pathol Int.* 1999; 49: 91–102.
-

24. Fisher AB, Dodia C, Tan ZT, Ayene I, Eckenhoff RG. Oxygen Dependent Lipid Peroxidation During Lung Ischemia. *J ClinInvest.*2001;88:674–79.
25. Ambrosio G, Tritto I. Reperfusion Injury: Experimental Evidence and Clinical Implications. *Am Heart J.*2009;138: S69–S75.