



**T.C
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL TESTİS İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINDA
LİDOKAİNİN ETKİSİ**

**Dr. Jülide KARADAYI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Danışman:
Prof. Dr. Alparslan APAN**

GİRESUN-2022

T.C
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

DENEYSEL TESTİS İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINDA
LİDOKAİNİN ETKİSİ

Dr. Jülide KARADAYI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman:
Prof. Dr. Alparslan APAN

GİRESUN-2022

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca benden desteğini esirgemeyen, bilgisi ve tecrübesiyle her zaman bana yol gösteren aynı zamanda fakültemizin en kıdemli hocası ve tez danışmanım olan Sayın Prof. Dr. Alparslan APAN'a

Kliniğimizin bir diğer değerli hocası, bilgisi ve hoşgörüsüyle yetişmemizde çok büyük emekleri olan Sayın Prof. Dr. Özgün CUVAŞ APAN'a

Tez çalışmamın pek çok aşamasında büyük katkısı ve desteği olan Dr. Öğr. Üyesi Duygu DEMİRİZ GÜLMEZ'e,

Klinikteki çalışmalarıyla her zaman kendime örnek aldığım Dr. Öğr. Üyesi Elvan TEKİR YILMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Azime BULUT'a, Dr. Öğr. Üyesi Bilge OLGUN KELEŞ'e, Dr. Öğr. Üyesi Hilal KIRCI'ya, Uzm. Dr. Çiğdem BOZKURT'a, Uzm. Dr. Yiğit ŞAHİN'e,

Asistanlığım sürecinde beraber çalıştığım Arş. Gör. Dr. Bahaddin SARICA'ya, Arş. Gör. Dr. Pınar TEKİN'e, Arş. Gör. Dr. Habip Resul BİRİNCİ'ye, Arş. Gör. Dr. Mücahit COŞKUN'a, Arş. Gör. Dr. Yunus Emre KARTAL'a, Arş. Gör. Dr. Sema ÇOBAN'a, Arş. Gör. Dr. Merve Sefanur AKBULUT'a, Arş. Gör. Dr. Bilgenur BAYRAM'a, Arş. Gör. Dr. Ayşe KÖROĞLU'na

Giresun Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ameliyathanesi ve yoğun bakımlarında çalışan hemşire, anestezi teknikeri, yardımcı personel olmak üzere bütün mesai arkadaşlarıma,

Sabır ve emekleriyle beni büyütüp yetiştiren her zaman yanımda olan annem Hülya SEZER'e, babam Celal Talip SEZER'e, ablam Ekim SEZER YÜKSEL'e,

Değerli eşim ve hayat arkadaşım Uzm. Dr Mehmet KARADAYI'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Jülide KARADAYI

Şubat 2022

ÖZGEÇMİŞ

İlk ve orta öğrenimini Özel Ordu Kolejinde tamamladı. Lise öğrenimini Ordu Anadolu Öğretmen Lisesi'nde 2009 yılında bitirdi. 2009 yılında başladığı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2015 yılında mezun oldu. Ekim 2015 – Mart 2016 tarihleri arasında Ordu Gököy Devlet hastanesi acil servisinde çalıştı. Eylül 2015 TUS ile Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak yerleşti. 8 Mart 2016'da başladığı ihtisasına halen devam etmektedir.

Dr. Jülide KARADAYI

Giresun Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Araştırma
Görevlisi

ÖZET

Amaç: Periferik sinir bloğunun iskemik doku üzerine etkileri bilinmemektedir. Çalışmamızda testis iskemi-reperfüzyon modelinde sistemik lidokain ve lidokain ile yapılan bloğun etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Etik kurul onayı alındıktan sonra Wistar albino cinsi 32 erkek rat dört gruba ayrıldı. Grup 1'e (n=8) sham cerrahi uygulandı. Grup 2'de (n=8) 2 saat testis torsiyonu ve 4 saat reperfüzyon periyodu uygulandı. Grup 3'te (n=8) reperfüzyondan 30 dk önce 5 mg/kg iv lidokain uygulandı. Grup 4'te (n=8) ise reperfüzyondan 30 dk önce 0.1 ml %1 lidokain ile genitofemoral blok uygulandı. Kan örneğinde TNF- α , glutasyon, miyeloperoksidaz, inhibin, Ima ve testosteron, testis doku örneğinde TNF- α , glutasyon, caspase 3 ve testosteron düzeyi ölçüldü. Histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Bulgular: Gruplar arasında kan değerleri açısından belirgin bir fark bulunmadı. Testosteron doku düzeyi Grup 4'te anlamlı yüksek, TNF- α ise istatistiksel düzeyde olmamakla birlikte azalma gösterdi. Caspase 3 düzeyleri Grup 3 ve 4'te sham opere edilen gruba yakın bulundu. Histopatolojik değerlendirme açısından gruplar arasında belirgin bir fark saptanmadı.

Tartışma ve Sonuç: Lidokain ile yapılan periferik sinir bloğunun testis iskemi-reperfüzyon modelinde etkili olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: İskemi-reperfüzyon, testis, lidokain, periferik sinir bloğu.

ABSTRACT

The effect of lidocaine in experimental testicular ischemia-reperfusion injury

Aim: The effects of peripheral nerve block on ischemic tissue are unknown. In our study, we aimed to investigate the effect of block with lidocaine and systemic administration in the testicular ischemia-reperfusion model.

Materials and methods: After obtaining ethics committee approval, 32 Wistar albino male rats were divided into four groups. Group 1 (n=8) underwent sham surgery. Group 2 (n=8) underwent testicular torsion for two hours and a reperfusion period of 4 hours. In Group 3 (n=8), 5 mg/kg iv lidocaine was administered 30 minutes before reperfusion. In group 4 (n=8), genitofemoral block was applied with 0.1 mL of 1% lidocaine 30 minutes before reperfusion. TNF- α , glutathione, myeloperoxidase, inhibin, Ima and testosterone levels were measure in blood sample, and TNF- α , glutathione, caspase 3 and testosterone levels were measures in testicular tissue sample. Histopathological evaluation was performed.

Results: There was no significant difference between the groups in terms of blood values. Testosterone tissue level was significantly higher in Group 4, while TNF- α decreased, although not at a statistical level. Caspase 3 levels were found close to the sham operated group in Group 3 and 4. There was no significant difference between the groups in terms of histopathological evaluation.

Discussion and conclusion: It was concluded that peripheral nerve block with lidocaine may be effective in testicular ischemia-reperfusion model.

Keywords : Ischemia-reperfusion, testis, lidocaine, peripheral nerve block.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	i
ÖZGEÇMİŞ	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER VE TABLOLAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İskemi Reperfüzyon Hasarı	2
2.1.1. İskemi.....	2
2.1.2. Reperfüzyon Hasarı	3
2.1.2.1. Nötrofil-endotel etkileşimi	3
2.1.2.2. Kompleman aktivasyonu	4
2.1.2.3. Serbest oksijen radikalleri	5
2.2. Lidokain.....	6
3. GEREÇ VE YÖNTEM	9
3.1. Deney Hayvanları	9
3.2. Deney Grupları	9
3.3. Cerrahi İşlemler.	10
3.4. Biyokimyasal İnceleme	15
3.5. Histopatolojik İnceleme.	15
3.6. İstatiksel Değerlendirmeler.....	16
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ	31
7. KAYNAKLAR	32

SİMGE VE KISALTMALAR

ATP: Adenozin trifosfataz
AMP: Adenozin monofosfataz
KDH: Ksantin dehidrojenazın
KO: Ksantin oksidaz
NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid
O₂⁻: Süperoksit radikali
OH: Hidroksil radikali
H₂O₂: Hidrojen peroksit
SOR : Serbest oksijen radikali
PSGL-1: P- selektin glikoprotein-1
ICAM-1: İntersellüler adhezyon molekülü
PECAM-1: Platelet endotel adhezyon molekülü-1
IL-1: İnterlökin-1
LT-B4: Lökotrien B4
PAF: Trombosit aktive edici faktör
NF-κβ: Nükleer transkripsiyon faktör
TNF-α: Tümör nekrozis faktör
SOD: Süperoksid dismutaz
MEGX: Monoetil glisin ksilidid
GX: Glisin ksilidid
IV: İntravenöz
I/R: İskemi/Reperfüzyon
IP: İnteraperitoneal
NFκB: Nükleer faktör kappa beta

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Lidokainin kimyasal yapısı	7
Şekil 2. Testisin torsiyondan önceki görünümü	11
Şekil 3. Testisin torsiyone edildikten sonraki görünümü	12
Şekil 4. 2 saatlik iskemi sonrası testisin görünümü	13
Şekil 5. 2 saatlik iskemi + 4 saatlik reperfüzyon sonrası testisin görünümü ...	14
Tablo 1. Kan biyokimya parametreleri	18
Tablo 2. Testis dokusunda inflamatuvar parametreler	19
Tablo 3. Histopatolojik değerlendirme ve grupların Johnsen skorları.....	20
Şekil 6. Grup I: Normal yapıda testis dokusu	21
Şekil 7. Grup 2: Konjesyone damar yapılar ve leyding hücre proliferasyonu ...	22
Şekil 8. Grup 2: Leydig hücreler ve ödem	23
Şekil 9. Grup 3: İntertisyel ödem	24
Şekil 10. Grup 4: Konjesyon ve ödem.....	25
Grafik 1. Testis dokusunda TNF- α düzeyleri	26
Grafik 2. Testis dokusunda testosteron düzeyleri	27

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doku oksijenizasyonunda yetersizlik sonucu oluşan iskemi ve reperfüzyonun klinik ve biyokimyasal etkilerine klinikte sıklıkla rastlanmaktadır. Miyokard infarktüsü, organ transplantasyonları, serebrovasküler infarkt, kardiyopulmoner resusitasyon, hemorajik şok gibi hayatı tehdit eden patolojiler yanında over ve testis torsiyonu gibi izole organ iskemi ve reperfüzyonu klinikte gözlenmektedir (1). Akut ağrı iskemiyeye eşlik etmekte ve katekolamin salınmasına neden olarak sekonder hasar oluşumuna katkıda bulunmaktadır (2).

İskemi-reperfüzyon fenomeninde endotel ve lökositlerden salınan medyatörlerin indüklediği inflamasyon kaskadları ve oluşan serbest oksijen radikalleri doku hasarını artırmaktadır (3-6). Klinik olarak gözlenen ve izole organ iskemi-reperfüzyon modeli olarak kullanılan testis torsiyonu sonucu oluşan iskemi-reperfüzyon hasarının azaltılmasında birçok ilaç ve kimyasal madde denenmiş, farklı sonuçlar bildirilmiştir (7-21).

Lidokainin sistemik uygulamasının inflamatuvar sitokin salınmasını (22-24), akut ve kronik ağrıyı azalttığı (25), periferik sinirlerde nöral inflamasyonu baskıladığı (26) gösterilmiştir. Sistemik lidokainin karaciğer iskemi reperfüzyon modelinde organ hasarını azalttığı sonucuna varılmıştır (27). Akciğer iskemi-reperfüzyon modelinde ise mikro RNA salınmasını azalttığı belirtilmiştir (28). Böbrek iskemi-reperfüzyon modelinde lidokain uygulanmasının iskemiyi azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (29). Bununla birlikte torsiyona bağlı ağrının lokal anesteziğin sistemik uygulaması veya periferik sinir blokajı ile ortadan kaldırılmasının organ hasarına olan etkisi belirlenmemiştir.

Bu çalışmada model olarak aldığımız testis iskemi-reperfüzyon hasarında sistemik ve perinöral lidokain uygulamasının iskemik hasar üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI

2.1.1. İskemi

İskemi arteriyel ya da venöz kan akımının azalmasına bağlı organ ve dokunun yetersiz perfüzyonu sonucu bu doku veya organların oksijenden yoksun kalması durumunda görülen patolojik değişikliklerdir.

Dokuya gelen kan akımının kesilmesi ile hücresel oksidatif fosforilasyon azalır ve adenzin, adenzin trifosfataz (ATP) ve fosfokreatin gibi yüksek enerjili fosfat sentezi azalır. Hücrede enerji depolarının boşalması ile hücre zarında bulunan Na^+ , K^+ -ATP' az pompası inhiye olur. ATP-az pompa inhibisyonu, hücre içinden Na^+ ve Ca^{+2} iyonlarının hücre dışına geçişini durdurur ve intraselüler Na^+ ve Ca^{+2} iyonları konsantrasyonu artar (30). Hücre içinde Na^+ artışı su moleküllerinin difüzyonla hücre içine geçişini artırır ve hücrenin şişmesine yol açar. Anaerobik metabolizmanın ürünlerinin hücre içinde birikmesi suyun pasif difüzyonunu daha da artırır. Hücre içindeki iyon konsantrasyonunun değişimi proinflatuar sitokinlerin ve lökosit adezyon moleküllerinin yapımında artışa, buna karşılık antioksidan enzimlerin yapımında azalışa neden olur.

Mitokondriyal ATP üretiminin durması ve hücre içindeki ATP yıkımı, hücre içi enerji kaybına bağlı olarak hücre membranındaki ATP bağımlı iyon pompalarının fonksiyonlarını bozar. Bu durumda hücre içindeki metabolizma anaerobik faza döner. Hücre içinde biriken laktat ve hidrojene bağlı pH düşer ve meydana gelen asidoz sonucunda pek çok hücresel enzimin etkinliği azalır.

İskemi sırasında ATP üretimi durur ancak kullanımı hala devam ettiğinden ATP' den adenzin monofosfataz (AMP) ve adenzin oluşur. Adenzin hücre içine geçerek inozin ve hipoksantine parçalanır.

Sellüler $\text{ATP} \rightarrow \text{AMP} + \text{Adenzin}$

$\text{Adenzin} \rightarrow \text{İnozin} + \text{Hipoksantin}$

$\text{AMP} \rightarrow \text{Hipoksantin}$

İskemi sonucunda ksantin dehidrojenaz (KDH) ksantin oksidaza (KO) dönüşür. Normalde ise, aerobik metabolizmaya bağlı olarak hipoksantin dokuda, ksantin dehidrojenazla olan metabolizmasında nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) kullanıldığı için, reaktif oksijen türleri oluşturmaz (31). Hipoksi ya da iskemi nedeniyle KDH, KO'ya dönüştüğünden hipoksantinün ürik aside dönüşümü KO tarafından gerçekleşir. Ksantin oksidaz ise reperfüzyonla gelen oksijeni oksidan olarak kullanır ve hipoksantini önce ksantine ve sonra da ürik asite dönüştürür. Son iki basamakta ürün olarak reaktif oksijen türlerinden süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikalleri ($\cdot OH$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hipoklorik asit ve nitrik oksitten oluşan peroksinitrit oluşur (32).

2.1.2. Reperfüzyon Hasarı

Reperfüzyon, iskemi sonrasında dokuda dolaşımın yeniden başlamasıdır. Reperfüzyon sırasında dokuda iskemi sırasında olduğundan daha ciddi hasar meydana gelmektedir (33). Reperfüzyon hasarında, hücre içine giren oksijen molekülleri ile oluşan serbest oksijen radikal (SOR) türevleri ve diğer birçok mekanizma sorumludur.

Reperfüzyon hasarından üç mekanizma sorumludur;

1. Nötrofil-endotel etkileşimi.
2. Kompleman aktivasyonu.
3. Serbest oksijen radikali oluşumu.

2.1.2.1. Nötrofil-endotel etkileşimi

Reperfüzyon hasarında nötrofiller kemotaktik faktörler yoluyla iskemik alana gelerek inflamatuvar yanıt oluşturur. Dolaşımdaki nötrofiller P-selektin glikoprotein-1 (PSGL-1) adlı reseptörü kullanarak endotel hücrelerindeki P-selektine zayıf bağlarla yapışır, böylece damar yüzeyinde yuvarlanma hareketi gerçekleşir. Endotel yüzeyine sıkı bağlanma lökositlerin zarındaki beta₂ integrinler (CD11a/CD18 ve CD11b/CD18) ile

endotelial interselüler adhezyon molekülü (ICAM-1) arasında gerçekleşir (adhezyon ve agregasyon). Nötrofillerin interstisyuma göçü ICAM-1 ve platelet endotel adhezyon molekülü-1(PECAM-1) ile endotel hücreleri arasındaki bağlantı aracılığıyla gerçekleşir (transmigasyon). Damar dışına ulaşan aktif lökositlerin hasar bölgesine doğru göç etmeye başlamasına kemotaksis denir. Nötrofillerin inflamasyon alanına gelmesinde aracı olan kemotaktik maddeler C3 ve interlökin-1(IL-1), lökotrien B4 (LT-B4), trombosit aktive edici faktör (PAF) ve prostaglandinler vardır. Aktif lökositler nükleer transkripsiyon faktörlerinin (NF- κ B) aktivasyonuna ve tümör nekrozis faktör (TNF- α) sentezine yol açar (34). Bu maddeler inflamatuvar mediyatörlerin salınmasını uyarak inflamasyona katkıda bulunur. Nötrofiller damar içinde agregasyon oluşturur ve trombositlerle birlikte damar endoteline yapışarak tromboz oluşturur. Reperfüzyon sonrası oluşan kapiller dolaşım bozukluğuna ‘no-reflow fenomeni’ denmektedir. Görevini tamamlayan lökositler apoptotik hücre ölümüne uğrarlar ve makrofajlar aracılığıyla lenfatik dolaşım yoluyla ortamdan uzaklaştırılırlar.

2.1.2.2.Kompleman aktivasyonu

Kompleman sistemi hem inflamasyonda hem de bağışıklıkta önemli rolleri olan 30 kadar plazma proteininden oluşmaktadır. Kompleman bileşenleri (C1-C9) plazmada inaktif halde bulunur. Kompleman aktivasyonu ile C3a, C5a, C3bi ve C5b-9 gibi proinflamatuvar komponentler oluşmaktadır. Bunlar lökosit aktivasyonuna ve kemotaksisin uyarılmasına neden olur. C3a ve C5a anaflatoxindir ve lökositleri aktive eder. C5a nötrofil ve makrofajları aktive ederek daha fazla iltihabi mediyatörün salınmasına neden olur. C3bi endotel yüzeyindeki nötrofillerin adhezyonunu sağlar ve kompleman zincirinin geri kalan kısmını aktive ederek C5b-9 oluşumunu sağlar. Oluşan bu kompleks endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe ederek vasküler tonusun bozulmasına neden olur, iskemik organa kan akımını azaltır.

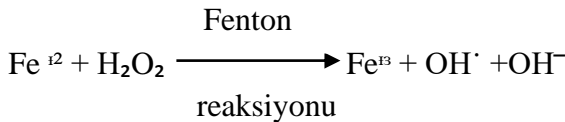
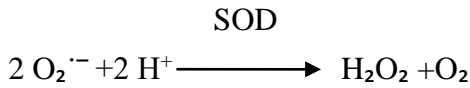
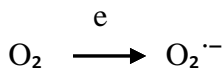
2.1.2.3.Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest radikal yapısında eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküldür. Elektronlar, atom veya molekülde eşlenmiş halde buldukları için stabildir ve reaktif değildir ancak moleküle bir elektron ilavesi veya molekülden elektron kaybı ile reaktif hale gelir (35).

SOR'lerine en duyarlı yapılar membran lipidleri olmasına rağmen, nükleik asitler, enzimler ve reseptörler de hasara uğrar. Serbest radikaller lipid peroksidasyonundan ve hücre membranında hemolitik deliklerin oluşumuna yol açan protein oksidasyonundan sorumludur (36). Süperoksit radikali, hidroksil radikali, peroksil radikali ve alkoksil radikali, lipid peroksidasyonunu başlatan önemli radikallerdir. Lipid peroksidasyonu membranda bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonudur.

Süperoksit radikali

Süperoksit radikali, oksijen molekülüne bir elektron ilavesiyle oluşur, süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile hidrojen peroksite indirgenir. Hidrojen peroksit eşlenmemiş elektron içermediği için tek başına radikal değildir (37). Demir iyonu (Fe^{2+}) hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek hidroksil radikalini (OH^{\cdot}) oluşturur (Fenton reaksiyonu).



Hidroksil radikali

Hidrojen peroksinin, süperoksit radikali ile indirgenmesiyle oluşan oldukça toksik bir radikaldir. Hidroksil radikali büyük molekül yapısı ve elektronegativitesi nedeni ile DNA, protein, karbonhidrat ve lipitler gibi makromoleküllerle reaksiyona girerek bu yapılarda oksidatif hasara neden olur.

Hidrojen peroksit

Süperoksit radikalının süperoksit dismutaz (SOD) ile katalize olması sonucunda oluşmaktadır. Yapısında eşleşmemiş elektron olmadığı için serbest radikal özelliği yoktur. H₂O₂ 'in en önemli toksik etkisi OH⁻ radikalini oluşturmasıdır.

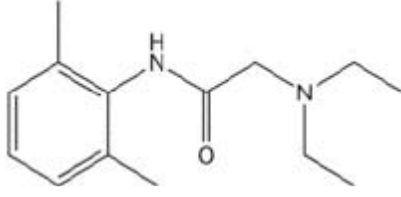
Hipokloröz asit

Kuvvetli bir oksidandır. Miyeloperoksidaz enzimi tarafından Cl⁻ varlığında H₂O₂ 'in dönüşümü ile meydana gelir.



2.2. LİDOKAİN

Lidokain ilk kez 1942'de Nils Löfgren tarafından Xylocaine® adı altında sentezlenip 1948'de pazarlanmıştır(38). Klinik kullanıma ilk giren amid grubu ve orta etkili lokal anesteziktir. Lidokain, lokal anestezik ve antiaritmik bir ilaç olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Periferik blok, spinal anestezi, epidural anestezi, mukozal ve reyonel intravenöz anesteziye % 0,5-5 konsantrasyonunda kullanılmaktadır. Çoğunlukla α-1-asidik glikoproteine % 60-80 oranında bağlanır (25). Lidokainin pKa' sı 7,9 dur. Fizyolojik pH'da % 76'sı iyonize olur. Plazmadaki yarı ömrü erişkinlerde 90-120 dakika arasında (25), yenidoğanlarda ise 3 saattir.



Şekil 1.Lidokainin kimyasal yapısı

Karaciğerde mikrozomal P-450 enzimleri tarafından N-dealkilasyon yoluyla metabolize edilmektedir. CYP3A4 tarafından farmakolojik olarak aktif metabolit monoetilglisinsilidide (MEGX) ve ardından glisinsilidide (GX), 2,6-ksilidin ve N-etilglisin (EG)'e ayrılır. MEGX, %80 oranında ana ilaç kadar güçlü iken, GX neredeyse etkisizdir. İlk geçiş metabolizmasına uğrayarak %70'i inaktive edilir. Siroz, konjestif kalp yetersizliği, β bloker ilaç alımı gibi durumlar eliminasyonu yavaşlatacağından lidokainin kandaki konsantrasyonunu yükselterek sistemik toksisite riskini artırır (39).

Entübasyonla ilişkili hemodinamik değişikliklerin baskılanması için genel anestezide kullanılan dozu entübasyondan önce intravenöz (IV) olarak 1-1.5 mg kg⁻¹ 'dır.

Bölgesel anestezide önerilen maksimum lidokain dozu, adrenalın kombinasyonu ile tek dozda 7 mg kg⁻¹ (500 mg) ve adrenalın olmadan 4 mg kg⁻¹'dir (40).

Lidokainin toksisite bulguları ilk olarak santral sinir sisteminde görülür. Erken belirtiler sersemlik, kulak çınlaması ve dilde uyuşmadır. Plazma konsantrasyonu arttıkça tonik klonik nöbetler, koma, respiratuar arrest ve kardiyovasküler depresyon izler. Epileptik hastaların lidokainin prokonvülsan etkisine daha duyarlı olduğu görülmüştür (41). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada lidokainin, hipokampus ve amigdalayı içeren limbik yapılarda aktivasyon ve kortikal inhibitör nöronlarda depresyon yaparak konvülsiyonlara neden olduğu görülmüştür (42). Başka bir hayvan çalışmasında lidokainin, doz ve maruziyet süresine bağlı olarak, nöronlarda kalsiyum iyon dengesini bozarak apoptozise neden olabileceği gösterilmiştir (43).

Lidokain, ventriküler aritmilerin tedavisinde ve aynı zamanda ventriküler fibrilasyonun tekrarlamasını önlemek için de kullanılır. Ventriküler fibrilasyon için önerilen amiodarona alternatif olarak kullanılır (44). Azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu olan hastaların haricinde kullanımı uygundur (45).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma “Giresun Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu”nun (GRÜHADYEK) 17.04.2019 tarihli ve 2019/08 nolu kararı doğrultusunda etik yönden uygun bulunarak gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları 250-350 gr arasında değişen 10 haftalık 32 adet erişkin erkek Wistar-Albino cinsi ratlar kullanıldı. Ratlar deney hayvanları laboratuvarında standart tel kafeslerde normal oda sıcaklığında barındırıldı. Tüm ratlar operasyon gününe kadar standart rat yemi ile beslendi.

3.2. Deney Grupları

Ratlar kendi aralarında randomize olarak seçilerek her biri 8 adet rat içeren toplam dört grup oluşturuldu.

Grup 1: Kontrol grubu

Cerrahi işlemin uygulandığı, sağ tarafa skrotal insizyon ile girilip testis dışarı çıkarıldıktan sonra torsiyon uygulanmadan tekrar skrotuma yerleştirildi. Deney sonunda orşiektomi yapıldı. İntrakardiyak kan ve doku numuneleri alındı.

Grup 2: Testiküler İskemi/Reperfüzyon (I/R) grubu

Bu gruba torsiyon sonrası 2 saatlik iskemi periyodundan ardından detorsiyon işlemi uygulandı ve 4 saat reperfüzyon sağlandı. 4 saatlik reperfüzyonun sonunda orşiektomi yapılarak intrakardiyak kan ve doku örnekleri alındı.

Grup 3: Testiküler I/R + Lidokain İP (intraperitoneal)

Testisler torsiyonu takiben 2 saat iskemiye alındı. Detorsiyondan 30 dakika önce 5 mg/kg lidokain sıçan kuyruk veninden enjekte edildi. Ardından testisler detorsiyone edilerek 4 saat reperfüzyona alındı. Reperfüzyon sonunda orşiektomi yapılarak intrakardiyak kan ve doku örnekleri alındı.

Grup 4: Testiküler I/R + Lidokain genitofemoral sinir bloğu

Bu gruba testis torsiyonunu takiben 2 saat iskemi uygulandı. Detorsiyondan 30 dakika önce 0.2 ml %1 lidokain genitofemoral sinir bloğu yoluyla uygulandı. Detorsiyone edilen testislere 4 saatlik reperfüzyon uygulandı. Reperfüzyon sonunda orşiektomi yapılarak intrakardiyak kan ve doku örnekleri alındı.

3.3. Cerrahi İşlemler

Operasyon odasına alınan ratlara İP yolla 80 mg/kg Ketamin (Ketalar®, Pfizer Pharma GMBH, Germany) ve 10 mg/kg Ksilazin hidroklorid (Alfazyne®, %2, Alfasan International, 3440 AB, Woerden, Holland) uygulanarak anestezileri sağlandı ve gerektiğinde ratların hareketsizliğini sürdürmek için anestezik ajanlar yarı dozlarda tekrarlandı. Anestezi uygulanıp stabilizasyon sağlandıktan sonra betadin solüsyonu ile asepsi-antisepsi sağlanmasının ardından tüm gruplardaki ratlara sağ skrotal insizyon yapılarak sağ testis ve spermatik kord serbestleştirildi. Grup 1’de hiçbir işlem uygulanmadan testisler yerine yerleştirilerek insizyon kapatıldı. Testis torsiyonu oluşturulacak gruplarda torsiyon, sağ testisin saat yönünde 720° derece döndürülmesiyle gerçekleştirildi. Torsiyonun sürdürülebilmesi için testis döndürüldükten sonra tunika albuginea’sından skrotuma ipek sütür ile tespit edildi. Grup 3’e detorsiyondan 30 dakika önce sıçan kuyruk veninden 5 mg/kg lidokain uygulandı. Grup 4’e detorsiyondan 30 dakika önce %1 lidokain genitofemoral sinir bloğu yoluyla 0,2 ml uygulandı. 2 saat iskemi oluşturulduktan sonra testis serbestleştirilerek detorsiyone edildi. Ardından insizyon kapatıldı. 4 saat reperfüzyon uygulamasından sonra anestezi altındaki ratlardan intrakardiyak kan örneği alındı. Orşiektomi operasyonu yapılarak çıkarılan testis dokusunun bir kısmı biyokimya laboratuvarına, diğer yarısı patoloji laboratuvarına gönderildi. İşlem sonunda ratlar yüksek doz ketamin ve ksilazin verilerek sakrifiye edildi.



Şekil 2: Testisin torsiyondan önceki görünümü



Şekil 3: Testisin torsiyone edildikten sonraki görünümü



Şekil 4: 2 saatlik iskemi sonrası testisin görünümü



Şekil 5: 2 saatlik iskemi + 4 saatlik reperfüzyon sonrası testisin görünümü

3.4. Biyokimyasal İnceleme

Kan numuneleri antikoagülan olarak heparin içeren tüplere alındı. Ardından bu numuneler 1,000xg ve 4°C'de 20 dakika santrifüj edilerek elde edilen supernatantlar alikotlanarak çalışmanın yapılacağı güne kadar -80 °C'de saklandı. Testis dokusu homojenizatları için alınan testis 1xPBS (pH: 7,2) ile yıkanarak homojenizasyon öncesi tartıldı. Ardından 100 mg testis dokusu 1 mL 1xPBS (pH: 7,2) içine konarak Bead Bug mikro tüp homojenizatör (Benchmark Scientific, Inc, NJ 08818) ile homojenize edildi ve bu numuneler çalışmanın yapılacağı güne kadar -80 °C'de saklandı. Analizlerin yapılacağı gün numuneler çözündükten sonra 5 dk 10.000xg'de santrifüj edildi. Elde edilen supernatantlar analizler için kullanıldı. Homojenizatlarda protein analizleri, benzetonyum klorür metodunu esas alan kitler kullanılarak cobas® 8000 modular analizör serisi (Roche Diagnostics, USA) ile yapıldı. Plazma TNF- α , glutatyon, testosteron, myeloperoksidaz, inhibin B ve ischemia Modified Albumin düzeyleri ile; testis dokusu TNF- α , glutatyon ve caspase 3 düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) reagent kitler kullanılarak analiz edildi (USCNK, Wuhan USCN Business Co., Ltd., Hubei 430056, PRC). Plazma ve testis dokusu total testosteron düzeylerinin analizleri electro chemiluminescence immunoassay (ECLIA) metodu kullanılarak cobas® 8000 modular analizör serisi (Roche Diagnostics, USA) ile yapıldı.

3.5. Histopatolojik İnceleme

Testiküler doku örneklerinin her biri ayrı kutulara konularak %10' luk tamponlu formaldehit solüsyonda 48 saat fikse edildi. Her biri ayrı kasetlere konularak doku takibinden sonra parafine gömüldü. 5 mikronluk kesitler alınarak Hemotoksilen-Eozin (H&E) ile boyandı ve ışık mikroskopunda (Olympus CX43, Tokyo, Japan) değerlendirildi.

Histolojik hasarı değerlendirmek için, Cosentino ve arkadaşlarının tanımladığı dört seviyeli derecelendirme sistemi kullanıldı (46). Derecelendirme kriterleri;

- Grade 1: Normal testiküler mimari ve normal germinal hücre organizasyonu

- Grade 2: Daha az organize, non-koheziv germinal hücreler ve birbirine yakın seminifer tübüller
- Grade 3: Düzensiz mimari, piknotik çekirdekli canlı olmayan germinal hücreler ve belirsiz seminifer tübül sınırları
- Grade 4: Germinal hücrelerde koagülasyon nekrozu ve seminifer tübüllerde hasar

Spermatogenezin kantitatif şekilde değerlendirilmesi amacıyla Johnsen tübül biyopsi skorları (JTBS) kullanıldı (47). JTBS, biyopsi materyalinin her kesitindeki 25-50 adet tübül aşağıda belirtilen ölçütlere göre değerlendirilerek ortalama değerler elde edilmiştir.

1. Tübül kesitte hiçbir hücre yoktur.
2. Sadece Sertoli hücreleri vardır.
3. Germ hücreleri olarak sadece spermatogoniumlar vardır.
4. Az sayıda (5/tübül) spermatosit vardır.
5. Fazla sayıda spermatosit mevcuttur.
6. Az sayıda (5/tübül) spermatid vardır.
7. Fazla sayıda spermatid mevcuttur.
8. Matür spermatozoa olmaksızın geç spermatidler mevcuttur.
9. Az sayıda (5/tübül) spermatozoa mevcuttur.
10. Fazla sayıda spermatozoanın görüldüğü tam spermatogenezis mevcuttur.

3.6. İstatiksel Değerlendirmeler

Analizlerin uygulanmasında SPSS (SPSS Inc., Chicago, ABD) 26.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değer sıklığı ve yüzde kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Simirnov testi ile kontrol edildi. Nicel verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. $p < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Grup I, grup II, grup III, grup IV arasında **Tnf-Alfa (Pg/MI)** değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I, grup II, grup III, grup IV arasında **Glutasyon ($\mu\text{g/MI}$)** değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I, grup II, grup III, grup IV arasında **Testosteron (Ng/MI)** değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I, grup II, grup III, grup IV arasında **Myeloperoksidaz (Ng/MI)** değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I, grup II, grup III, grup IV arasında **Inhibin B (Pg/MI)** değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I, grup II, grup III, grup IV arasında **Ima (Ng/MI)** değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I, grup II, grup III, grup IV arasında **Glutasyon ($\mu\text{g/Mg Protein}$)** değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I, grup II, grup III, grup IV arasında **Caspase 3 (Ng/Mg Protein)** değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I, grup II, grup III, grup IV arasında **Johnson Skoru dağılımı** anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 1).

Grup I, grup II, grup III ve grup IV arasında histolojik grade anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 1).

Grup I'de **Tnf-Alfa (Pg/Mg Protein)** değeri grup II, grup III, grup IV den anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Grup II, grup III, grup IV arasında **Tnf-Alfa (Pg/Mg Protein)** değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 1).

Grup IV de **Testosteron (Ng/Mg Protein)** değeri grup I, grup II, grup III' den anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Grup I, grup II, grup III arasında **Testosteron (Ng/Mg Protein)** değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 1).

Patolojik incelemede **hemoraji** beklendiği gibi en düşük grup I' de bulunmuştur. Diğer gruplara göre anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermiştir. **Ödem** açısından gruplar arasında ciddi bir farklılık görülmemiştir ancak en düşük grup III'te görülmüştür. **Granülozis ve fibroziste** anlamlı ($p > 0.05$) farklılık gösterilemedi. **Leydig hücre proliferasyonu** için gruplar arasında anlamlı ($p > 0.05$) fark bulunamadı. **Johnsen skoru** açısından gruplar arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 3).

Tablo 1. Kan biyokimya parametreleri. Değerler Ortalama \pm SD ve Medyan olarak sunuldu. MPX: myeloperoksidaz, IMA: iskemi modifiye albümin.

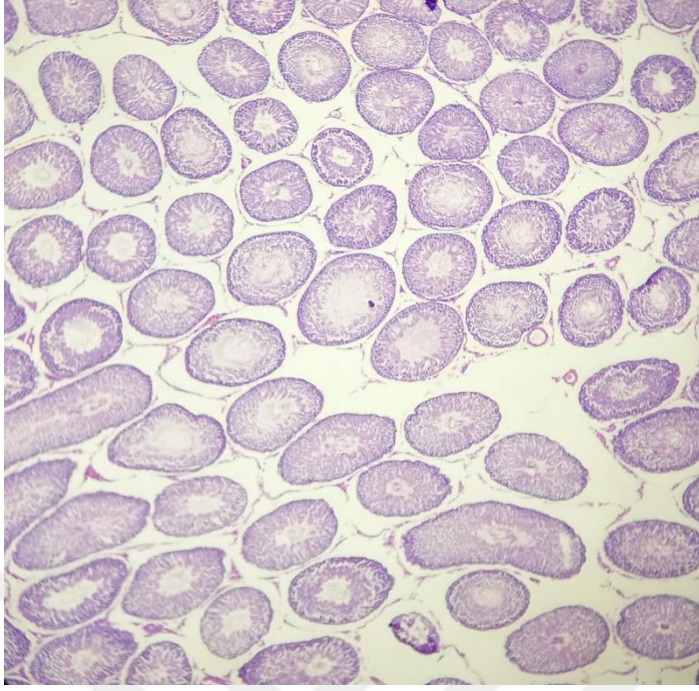
	Grup 1 (n=8)	Grup 2 (n=8)	Grup 3 (n=8)	Grup 4 (n=8)	<i>p</i>
TNF- α	25.3 \pm 23.4	26.8 \pm 22.7	29.4 \pm 16.7	19.2 \pm 3.1	0.629
(pg/mL)	14.8	20.1	22.7	17.8	
Glutasyon	222.1 \pm 87.7	252.3 \pm 71.5	214.9 \pm 33.1	173.9 \pm 23.4	0.384
(μ g/mL)	203.8	254.2	209.3	184.1	
Testosteron	0.29 \pm 0.2	0.38 \pm 0.09	0.63 \pm 0.37	1.33 \pm 1.67	0.095
(ng/mL)	0.27	0.40	0.62	0.51	
MPX	76.4 \pm 10.1	75.2 \pm 16.3	85.4 \pm 33.9	84.6 \pm 18.1	0.788
(ng/mL)	77.3	75.7	74.4	84.2	
Inhibin B	25.5 \pm 25.2	31.9 \pm 12.9	34.2 \pm 21.6	37.1 \pm 45.9	0.657
(pg/mL)	23.2	33.8	28.1	24.5	
IMA	18.4 \pm 2.6	19.6 \pm 3.4	19.8 \pm 0.8	20.0 \pm 3.1	0.584
(ng/mL)	18.6	20.8	19.6	18.8	

Tablo 2. Testis dokusunda inflamatuvar parametreler.Değerler Ortalama \pm SD ve Medyan olarak sunuldu.

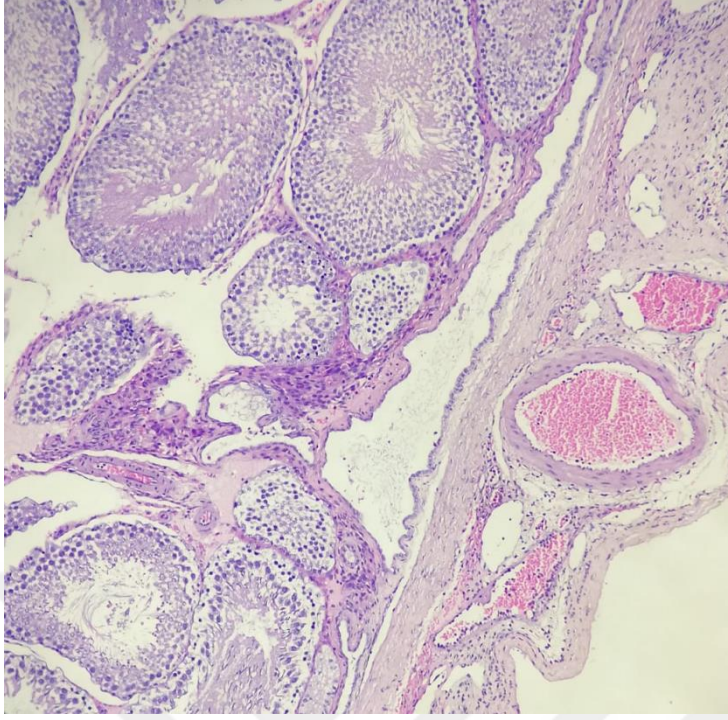
	Grup 1 (n=8)	Grup 2 (n=8)	Grup 3 (n=8)	Grup 4 (n=8)	<i>p</i>
TNF- α	313.5 \pm 124.1	469.2 \pm 22.7	515.5 \pm 129.1	445.8 \pm 115.7	0.017
(pg/mL)	321.0	510.9	522.2	397.0	
Glutasyon	3.2 \pm 1.3	3.2 \pm 0.9	3.7 \pm 1.5	4.3 \pm 1.1	0.162
(μ g/mL)	203.8	254.2	209.3	184.1	
Testosteron	1.7 \pm 1.0	3.5 \pm 3.5	3.2 \pm 1.6	6.9 \pm 2.9	0.003
(ng/mL)	1.6	2.0	2.9	6.6	
Caspase 3	1.4 \pm 0.8	1.8 \pm 0.4	1.5 \pm 0.4	1.5 \pm 0.5	0.309
(ng/mL)	1.2	1.8	1.5	1.3	

Tablo 3. Histopatolojik değerlendirme ve grupların Johnsén skorları, değerler n (%) olarak verilmiştir. LHP: Leidig hücre proliferasyonu.

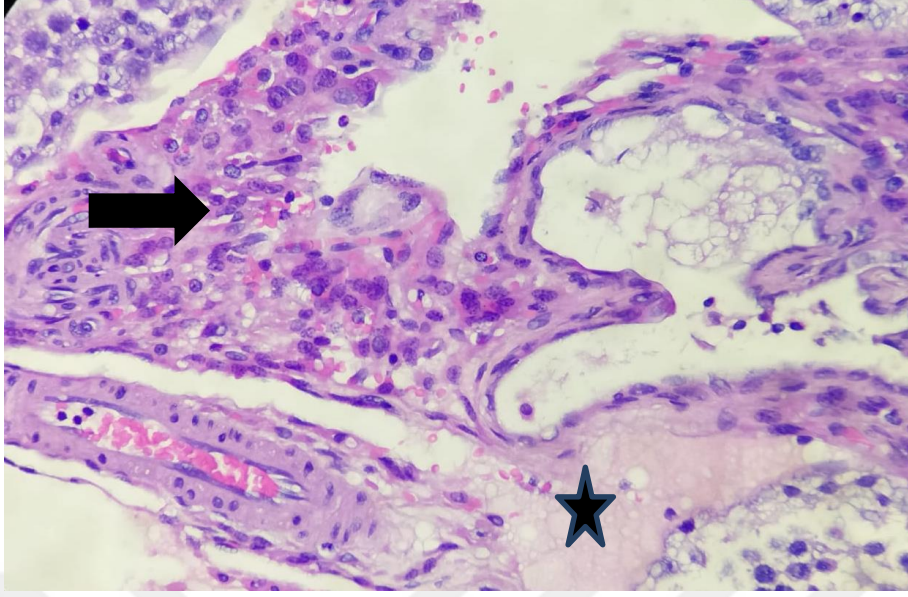
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	
		(n=8)	(n=8)	(n=8)	(n=8)	<i>p</i>
LHP	0	5(%62,5)	7(%87,5)	7(%87,5)	7(%87,5)	0,497
	1	3(%37,5)	1(%12,5)	1(%12,5)	1(%12,5)	
Ödem	0	0	3(%37,5)	4(%50)	1(%12,5)	0,016
	1	5(%62,5)	5(%62,5)	4(%50)	1(%12,5)	
	2	3(%37,5)	0	0	3(%37,5)	
Hemoraji	0	5(%62,5)	0	2(%25)	0	0,019
	1	3(%37,5)	6(%75)	4(%50)	6(%75)	
	2	0	2(%25)	2(%25)	1(%12,5)	
	3	0	0	0	1(%12,5)	
Johnsen	7	0	0	0	1(%12,5)	
Skoru	9	0	0	0	1(%12,5)	
	10	8(%100)	8(%100)	8(%100)	6(%75)	



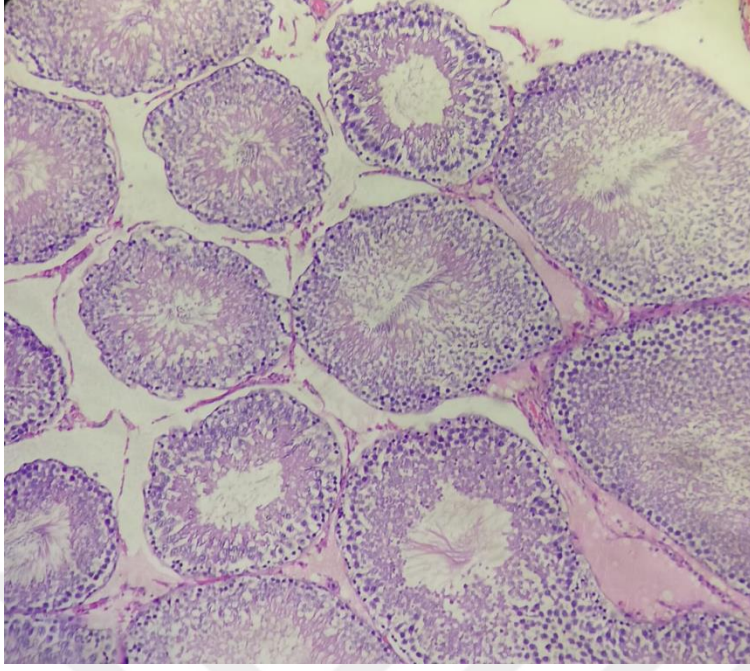
Şekil 6: Grup I: Normal yapıda testis dokusu (x40)



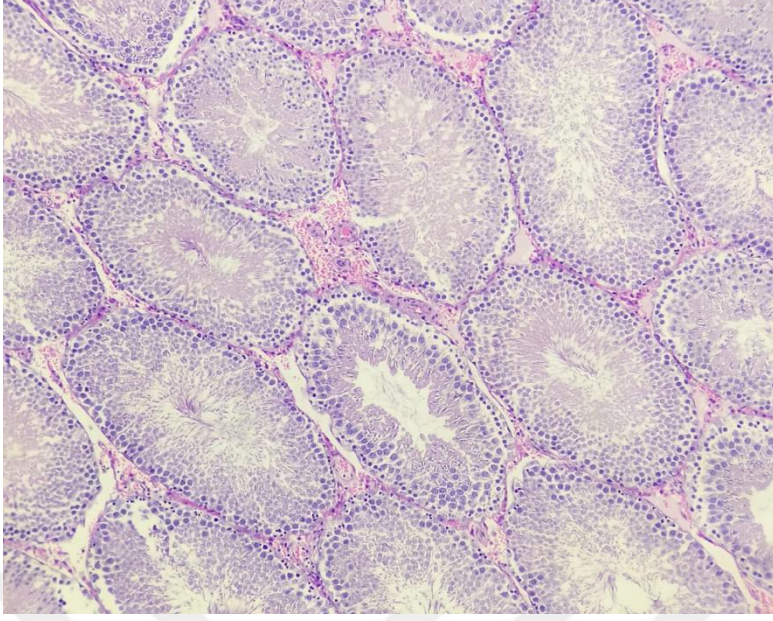
Şekil 7: Grup 2: Konjesyone damar yapılar ve leyding hücre proliferasyonu (x100)



Şekil 8: Grup 2: Leydig hücreler (ok) ve ödem (yıldız) (x200)

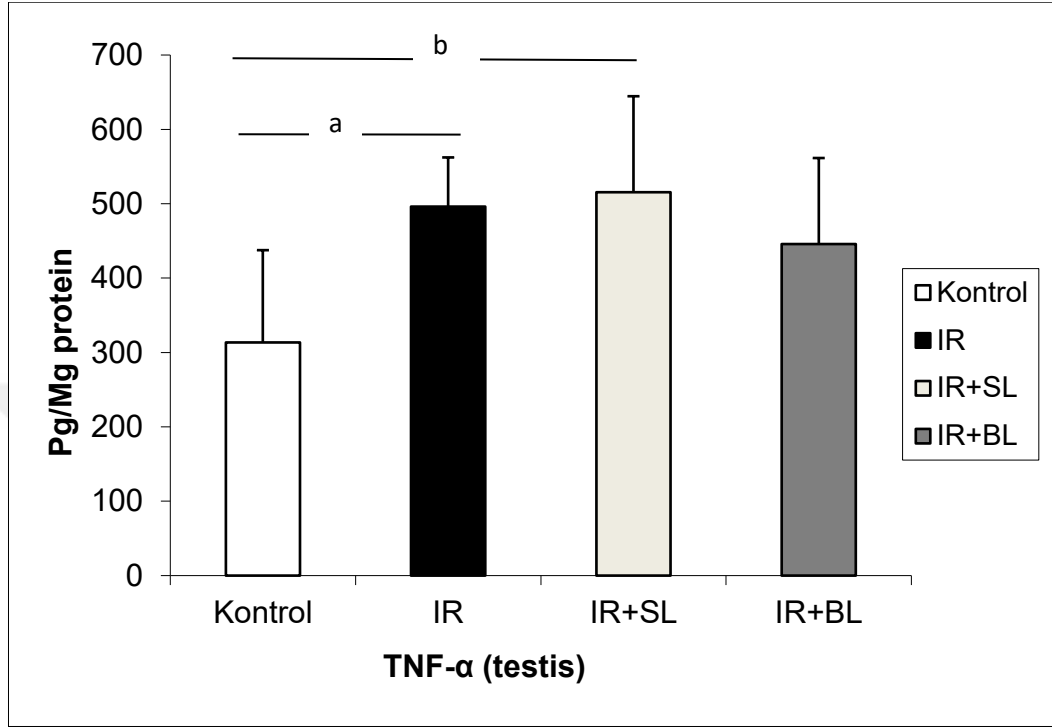


Şekil 9: Grup 3: İntertisyel ödem (x100)

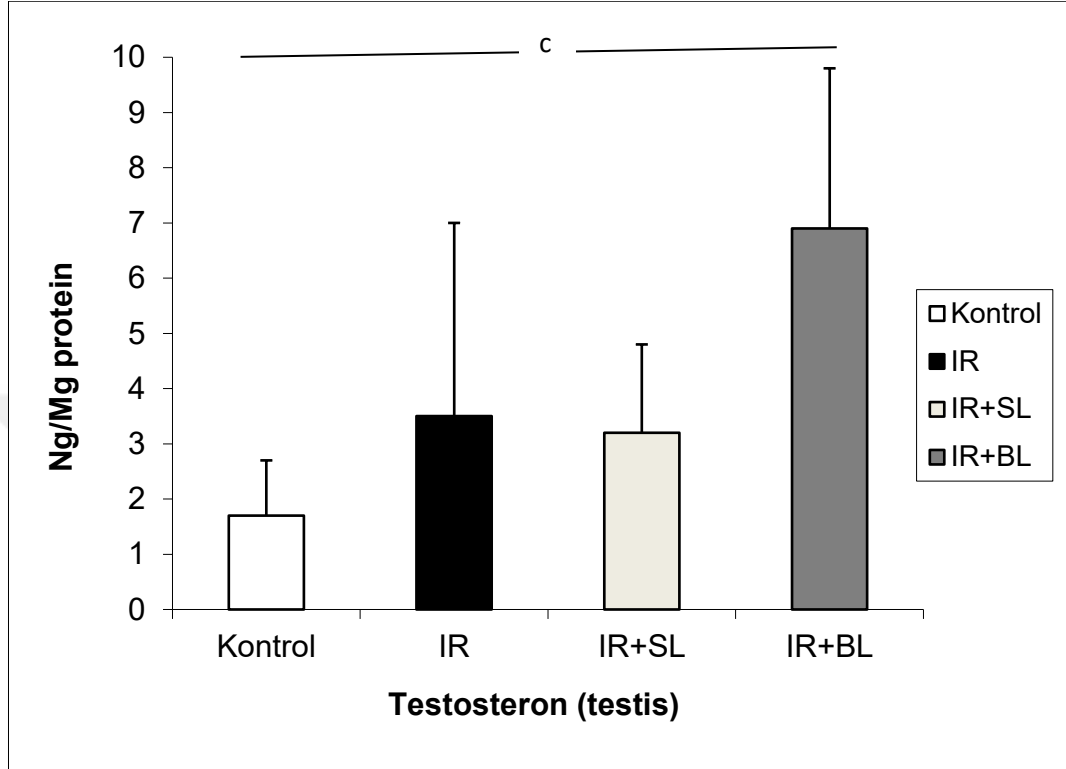


Şekil 10: Grup 4: Konjesyon ve ödem (x100)

Grafik 1. Testis dokusunda TNF- α düzeyleri, IR: iskemi-reperfüzyon, SL: sistemik lidokain, BL: lidokain ile blok, a: IR ile Kontrol ve b: IR+SL ile Kontrol grupları arasında $p < 0.05$.



Grafik 2. Testis dokusunda testosteron düzeyleri, IR: iskemi-reperfüzyon, SL: sistemik lidokain, BL: lidokain ile blok, c: IR+BL ile diğer gruplar arasında $p<0.05$.



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda genitofemoral blok yapılan grupta doku testosteron düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Testosteronun Leidig hücrelerinin mitokondrilerinde sentez edilmesi ve hücre fonksiyonunu yansıtması açısından önemli olduğu ve iskemi süresi arttıkça azaldığı gösterilmiştir (48). Aynı grupta doku TNF- α düzeyi istatistiksel düzeye ulaşmamakla birlikte azalma gösterdi. TNF- α spermatik kord ve testiküler makrofajlardan salınmakta ve iskemi patogeneğinde rol oynamaktadır (49). Septik hasta lökositleri ile yapılan in vitro çalışmada lidokain nötrofil fonksiyonlarını etkileyerek inflamatuvar kaskadı azalttığı gösterilmiştir (50). İnsan nötrofilleri ile yapılan bir başka çalışmada lidokainin iskemi-reperfüzyon stresinde endotelial CD18 ve ICAM-1 salınmasını azalttığı bildirilmiştir (51). Li ve ark. yaptıkları çalışmada lidokainin insan monositlerinden monosit kemoatraktan protein-1 üretimini ve kemotaksisi azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiği belirtilmiştir (22). İnsan lökositleri ile yapılan farklı bir çalışmada lokal anesteziğin yüksek konsantrasyonlarının lökosit migrasyonu, reaktif oksijen bileşikleri oluşumu ve nötrofillerin ekstrasellüler yakalama fonksiyonunda azalmaya neden olduğu belirtilmektedir (24). Çalışmamızda klinik düzeylerle uyumlu lidokain dozları seçilmesinin sistemik ve blok ile verilen lidokainin sınırlı etkisini açıklayabilir. Klaver ve ark. yaptıkları in vitro çalışmada insan endotel ve sıçan vasküler düz kas hücrelerinde lidokainin sitokinle indüklenen hücre hasarını doza bağlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Lidokainin antiinflamatuvar etkisini mitokondriyal K⁺-ATPaz kanalları ile modüle ettiği bildirilmiştir (52). Lidokain insan eritrositlerinde oksidatif stresi önlemede bupivakain ve ropivakainden daha etkili bulunmuştur (53).

Akciğer iskemi-reperfüzyon modelinde intravenöz lidokain infüzyonunun reperfüzyonun erken dönemindeki hasarda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (27). Granfeldt ve ark. endotoksemik hayvan modelinde yaptıkları çalışmada lidokainin, adenosin ve magnezyum ile birlikte TNF- α düzeylerini, oksijen tüketimini ve pulmoner hasarı azalttığı gösterilmiştir (54). Septik sıçan modeli ile yapılan bir başka çalışmada lidokainin sepsiste önemli rolü olan proinflamatuvar

medyator (HMGB-1 ve NFκB) salınmasını azalttığı gösterilmiştir (55). Sistemik lidokain uygulamasının fare peritonit modelinde inflamasyonun azalttığı gösterilmiştir (56).

Lidokainin akut ve kronik ağrının oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Klinik uygulamada sistemik lidokain infüzyonunun analjezik gereksinimi, cerrahiye bağlı immün yanıtı ve sistemik proinflamatuvar medyatörleri azalttığı gösterilmiştir (57,58). Sürekli β adrenerjik stimülasyonun persistan fonksiyonel ağrı ve nöroinflamasyona yol açtığı gösterilmiştir. TNF-α ve p38 gibi spinal inflamatuvar medyatörlerin baskılanmasının ise ağrıyı azalttığı belirtilmiştir (59). Sıçan inflamatuvar ağrı modelinde lidokainin doza bağlı ısı, mekanik ve soğuk duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir. TNF-α, IL-1β ve IL-6 düzeylerinin de azaldığı belirtilmiştir. Bu etkiyi mitojen ile aktive edilen protein kinaz ve NF-κB yolağını baskılayarak gösterdiği düşünülmektedir (23). Werdehausen ve ark. hayvan modelinde yaptıkları çalışmalarında lidokain metaboliti N-etilglisin'in inflamatuvar ve nöropatik ağrıyı azalttığını bildirmiştir (26). Sistemik lidokainin nöropatik ağrıya etkisi bir derlemede özetlenmiştir (60). Çalışmamızda inflamatuvar medyatörlerdeki azalmanın lidokainin inflamatuvar hücreler üzerinden direkt etki ile mi yoksa ağrı üzerine olan etkisi ile mi oluştuğu konusunda ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Nötrofiller klinik olarak immün hücreler olarak bilinmekle birlikte belirgin katekolamin, asetilkolin gibi non-nöral nörotransmitter kaynağıdır. Parakrin, otokrin ve inflamatuvar durumları değiştirebilirler. Nötrofiller santral ve periferik sinir sistemi ile etkileşerek santral nörodejeneratif inflamatuvar patolojilerden ve ağrı oluşumundan sorumludurlar. Nötrofil inhibisyonu inflamatuvar ve nöropatik ağrının veya beyin hasarının azaltılmasında umut verici görünmektedir (61).

Çalışmamızda istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmamakla birlikte apoptozun belirteci olan caspase 3 düzeyleri sistemik lidokain verilen ve blok grubunda sham opere edilen kontrol grubuna yakın düzeylerde bulunmuştur. Histopatolojik değerlendirme açısından gruplar arasında belirgin bir fark saptanmadı. Bu durum çalışmamızdaki iskemi süresinin sınırlı tutulmuş olması ile ilgili olabilir.

İskemi-reperfüzyon grubu ile karşılaştırıldığında blok yapılan grupta testis dokusunda biyokimyasal parametrelerde olumlu değişiklik saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları lidokainin sistemik ve blok ile uygulanmasının iskemi-reperfüzyon hasarını azaltabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, deneysel çalışmamızın sonuçlarının farklı deneysel ve klinik çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini düşünöyoruz.



6. SONUÇ

Daha önce yapılan çalışmalarda iskemi reperfüzyon hasarının oluşması için en az 30 dk-1 saat torsiyon ve bunu takip eden 1-4 saatlik detorsiyonun gerekli olduğu tespit edilmiştir. Hasarın patofizyolojisinde reperfüzyon sırasında meydana gelen inflamatuvar süreç ve serbest oksijen radikalleri olduğu düşünüldüğünden araştırmaların çoğu bu noktayı hedef almaktadır. Birçok antioksidan veya antiinflamatuvar madde reperfüzyon hasarını önlemede kullanılmış fakat lidokainin testis reperfüzyon hasarındaki etkinliği ile ilgili herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Literatürde iskemi ve reperfüzyon hasarını anlamaya ve önlemeye yönelik çalışmalar mevcut ise de testis torsiyonuna bağlı iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesinde lidokainin yeri ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Deneysel çalışmalar sonucunda lidokainin bu noktadaki etkinliği gösterildiği takdirde; ucuz, kolay ulaşılabilir, klinik pratikte sık kullanılan bir seçenek haline gelebileceği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmada lidokainin hem intravenöz etkinliği hem de genitofemoral blok etkinliği araştırılarak sistemik yan etkilerinin daha az olduğu lokal tedaviler tercih edilebilmesi istenmiştir.

Sonuç olarak sıçan testis torsiyonu modelinde sistemik uygulama ve periferik blok ile verilen lidokainin iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmada kısmen etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Özcan O, Erdal H, Yonden Z. İskemi-reperfüzyon hasarı ve oksidatif stres ilişkisine biyokimyasal bakış. *Mustafa Kemal Üniv. Tıp derg* 2015;6(23):27-33.
- 2) Pertovaara A. The noradrenergic pain regulation system: a potential target for pain therapy. *Eur J Pharmacol* 2013;716:2-7.
- 3) Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994;81:637-647.
- 4) Wu MY, Yiang GT, Liao WT et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury. *Cell Physiol Biochem* 2018;46:1650-1667.
- 5) Süleyman H, Gül V, Hirik E. İskemi-reperfüzyon hasarı. *Erzincan Tıp dergisi* 2018;1(2):51-54.
- 6) Şener G, Yeğen BÇ. İskemi-reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim* 2009;22(3):5-13.
- 7) Arena S, Iacona R, Antonuccio P et al. Medical perspective in testicular ischemia-reperfusion injury. *Exp Ther Med* 2017;13(5):2115-2122.
- 8) Aydın Ç, Pul M, İnan M, Bilgi S, Çakır E. Deneysel testiküler torsiyon modelinde N-asetilsistein doku hasarını önlemede rol oynayabilir mi?. *Cumhuriyet Medical Journal* 2005; 34(4): 462-471.
- 9) Tuğlu D, Yuvanc, E, Yılmaz E et al. The antioxidant effect of dexmedetomidine on testicular ischemia-reperfusion injury. *Acta Cirurgica Brasileira* 2017; 30(6), 414-421.
- 10) Aksoy H, Yapanoglu T, Aksoy Y, Özbey I, Turhan H, Gursan N. Dehydroepiandrosterone treatment attenuates reperfusion injury after testicular torsion and detorsion in rats. *Journal of Pediatric Surgery* 2007; 42(10), 1740-1744.

- 11) Akgür FM, Kiliç, K, Aktuğ T, Olguner M. The effect of allopurinol pretreatment before detorting testicular torsion. *The Journal of Urology* 1994; 151(6), 1715-1717.
- 12) Doğan G, İpek H. The protective effect of Ganoderma lucidum on testicular torsion/detorsion-induced ischemia-reperfusion (I/R) injury. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 2020; 35(1).
- 13) Taati M, Moghadasi M, Dezfoulian O, Asadian P. Effects of ghrelin on testicular ischemia/reperfusion-induced injury. *Acta Medica Iranica* 2016;54(1), 32-38.
- 14) Chen LJ, Ning, JZ, Cheng F et al. Comparison of Intraperitoneal and Intratesticular GYY4137 therapy for the treatment of testicular ischemia reperfusion injury in rats. *Current Medical Science* 2020; 40(2), 332-338.
- 15) Mentеше A, Turkmen S, Karaguzel E et al. The predictive value of ischemia-modified albumin in long-term results of ischemia-reperfusion injury in an experimental testicular torsion model. *Urology* 2012, 80(3), 689-694.
- 16) Parlaktaş BS, Atilgan D, Gençten Y et al. The effects of carvedilol on ischemia-reperfusion injury in the rat testis. *International Braz J Urol* 2014; 40(1), 109-117.
- 17) Gözükarar KH, Özcan O, Özgür T, Kaya YS, Tutuk O. Protective effects of colchicine on testicular torsion/detorsion-induced ischemia/reperfusion injury in rats. *Urology Journal* 2020; 17(3), 294-300.
- 18) Wei SM, Huang, YM, Zhou J. Probuocol reduces testicular torsion/detorsion-induced ischemia/reperfusion injury in rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017.
- 19) Şekerci CA, Tanidir Y, Sener TE et al. Effects of platelet-rich plasma against experimental ischemia/reperfusion injury in rat testis. *Journal of Pediatric Urology* 2017; 13(3), 317-e1.
- 20) Ünal D, Karatas OF, Savas M et al. Protective effects of trimetazidine on testicular ischemia-reperfusion injury in rats. *Urologia Internationalis* 2007; 78(4), 356-362.

- 21) Jafari A, Ghasemnejad-Berenji H, Nemati M, Ghasemnejad-Berenji M. Topiramate: A novel protective agent against ischemia reperfusion-induced oxidative injury after testicular torsion/detorsion. *The American Journal of Emergency Medicine* 2021; 44, 257-261.
- 22) Li CY, Tsai CS, Hsu PC, Chueh SH, Wong CS, Ho ST. Lidocaine attenuates monocyte chemoattractant protein-1 production and chemotaxis in human monocytes: possible mechanism for its effect on inflammation. *Anesth Analg* 2003;97(5):1312-1316.
- 23) Zhang S, Li Y, Tu Y. Lidocaine attenuates CFA-induced inflammatory pain in rats by regulating the MAPK/ERK/NF- κ B signaling pathway. *Exp Ther Med* 2021;21(3):211.
- 24)Kolle G, Metterlein T, Gruber M et al. Potential impact of local anesthetics inducing granulocyte arrest and altering immune functions on perioperative outcome. *J Inflamm Res* 2021;14 :1-12.
- 25) Hermanns H, Hollmann MW, Stevens MF et al. Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019;123(3):335-349.
- 26) Werdehausen R, Mittnacht S, Bee LA et al. The lidocaine metabolite N-ethylglycine has antinociceptive effects in experimental inflammatory and neuropathic pain. *Pain* 2015;156(9):1647-1659.
- 27) Romera A, Cebollero M, Romero-Gómez B et al. Effect of intravenous lidocaine on inflammatory and apoptotic response of ischemia-reperfusion injury in pigs undergoing lung resection surgery. *Biomed Res Int* 2021.
- 28) Rancan L, Simón C, Machal-Duval E et al. Lidocaine administration controls microRNAs alterations observed after lung ischemia-reperfusion injury. *Anesth Analg* 2016;123(6):1437-1447.
- 29) Yamaki IN, Simões Pontes RV et al. Kidney ischemia and reperfusion syndrome: effect of lidocaine and postconditioning. *Rev Col Bras Cir* 2016;43(5):348-353.

- 30) Green C, Gower J, Healing G, Cotterill L, Fuller B, Simpkin S. The importance of iron, calcium and free radicals in reperfusion injury: an overview of studies in ischaemic rabbit kidneys. *Free Radical Research Communications*. 1989;7(3-6):255-64
- 31) Grace P. Ischemia-reperfusion injury. *British Journal of Surgery*. 1994;81(5):637-47
- 32) Toyokuni S. Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathology international*. 1999;49(2):91-102.
- 33) Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *The Surgical Clinics of North America*. 1992;72(1):65-83.
- 34) Chandrasekar B, Smith JB, Freeman GL. Ischemia-reperfusion of rat myocardium activates nuclear factor- κ B and induces neutrophil infiltration via lipopolysaccharide-induced CXC chemokine. *Circulation* 2001;103(18):2296-302.
- 35) Mavi Bulut A. Deneysel böbrek iskemi reperfüzyon hasarında beta glukanın olası koruyucu etkilerinin araştırılması [Uzmanlık Tezi]. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi;2017
- 36) Sato Y, Sato K, Suzuki Y. Mechanism of free radical-induced hemolysis of human erythrocytes: comparison of calculated rate constants for hemolysis with experimental rate constants. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1999;366(1):61-9.
- 37) Davies S, Reichardt-Pascal S, Vaughan D, Russell G. Differential effect of ischaemia-reperfusion injury on anti-oxidant enzyme activity in the rat kidney. *Experimental Nephrology*. 1995;3(6):348.
- 38) Löfgren N. Studies On Local Anesthetics: Xylocaine: A New Synthetic Drug. Stockholm, Hæggströmsboktr.; 1948;151.
- 39) Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ . Klinik Anesteziyoloji.4.Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi. ; 2008. 263-75 p.
- 40) Covino BG. Systemic toxicity of local anesthetic agents. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1988;39(3):159-64.
- 41) Zhou C, Huang H, Liu J, Wang X, Chen X, Zhang W. Emulsified isoflurane increases convulsive thresholds of lidocaine and produces neural protection after convulsion in rats. *Anesth Analg* 2014;118(2):310-7.

- 42) Dahmani S, Rouelle D, Gressens P, Mantz J. The effects of lidocaine and bupivacaine on protein expression of cleaved caspase 3 and tyrosine phosphorylation in the rat hippocampal slice. *Anesth Analg* 2007;104(1):119-23.
- 43) Yasmeen S, Liao X, Khan FU, Ihsan AU, Li X, Li C. A novel approach to devise the therapy for ventricular fibrillation by epicardial delivery of lidocaine using active hydraulic ventricular attaching support system: An experimental study in rats. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2019;107(5):1722-31.
- 44) Sugiyama K, Kashiura M, Hamabe Y. Amiodarone and lidocaine for shock refractory ventricular fibrillation or ventricular tachycardia in out-of-hospital cardiac arrest: are they really effective? *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(8):E791.
- 45) Cosentino MJ, Nishida M, Rabinowitz R, Cockett AT. Histopathology of prepubertal rat testes subjected to various durations of spermatic cord torsion. *Journal of Andrology*. 1986;7(1):23-31.
- 46) Cosentino MJ, Nishida M, Rabinowitz R, Cockett AT. Histological changes occurring in the contralateral testes of prepubertal rats subjected to various durations of unilateral spermatic cord torsion. *The Journal of Urology*, 1985;133(5); 906-911.
- 47) Kemahli E, Yildiz M, Firat T, Özyalvaçlı et al (2016). An experimental study on effects of pyrrolidine dithiocarbamate on ischemia-reperfusion injury in testis. *Canadian Urological Association Journal*, 10(3-4), E104.
- 48) Zirkin BR, Papadopoulos V. Leydig cells: formation, function, and regulation. *Biology of Reproduction* 2018;99(1):101-111.
- 49) Lysiak JJ. The role of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 in the mammalian testis and their involvement in testicular torsion and autoimmune orchitis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2004;2(1), 1-10.
- 50) Berger C, Rossiant J, Van Aken H, Westphal M, Hahenkamp K, Zarbock A. Lidocaine reduces neutrophil recruitment by abolishing chemokine-induced arrest and transendothelial migration in septic patients. *J Immunol* 2014;192:367-376.
- 51) Lan W, Harmon D, Wang JH, Shorten G, Redmond P. The effect of lidocaine on neutrophil CD11b/CD18 and endothelial ICAM-1 expression and IL-1 β

concentrations induced by hypoxia–reoxygenation. *Eur J Anaesthesiol*, 2004;21(12); 967-972.

51) Klaver MJM, Buckingham MG, Rich GF. Lidocaine attenuates cytokine-induced cell injury in endothelial and vascular smooth muscle cells. *Anesth Analg* 2003;97:465-470.

52) Lenfant F, Lahet JJ, Courderot-Masuyer C, Freysz M, Rochette L. Lidocaine has better antioxidant potential than ropivacaine and bupivacaine: in vitro comparison in a model of human erythrocytes submitted to an oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2004;58(4); 248-254.

53) Granfelt A, Letson HL, Dobsen GP, Shi W, Vinten-Johansen J, Tønnesen E. Adenosine, lidocaine and Mg²⁺ improves cardiac and pulmonary function, induces reversible hypotension and exerts anti-inflammatory effects in an endotoxemic porcine model. *Critical Care* 2014;18:682.

54) Wang HL, Xing YQ, Xu YX, Rong F, Lei WF, Zhang WH. The protective effect of lidocaine on septic rats via the inhibition of high mobility group box 1 expression and NF- κ B activation. *Mediators Inflammation* 2013;ID 570370.

55) Chiang N, Schwab JM, Fredman G, Kasuga K, Gelman S, Serhan CN. Anesthetics impact the resolution of inflammation. *Plos One* 2002;3(4):e1879.

57) Xu S, Hu S, Ju X, Li Y, Li Q, Wang S. Effects of intravenous lidocaine, dexmedetomidine, and their combination on IL-1, IL-6 and TNF- α in patients undergoing laparoscopic hysterectomy: a prospective, randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology* 2021;21:3.

58) Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth Analg* 2009;109:1464-1469.

59) Zhang X, Hartung JE, Bortsov AV, Kim S, O'Buckley SC, Kozlowski J, Nackley AG. Sustained stimulation of β 2- and β 3- adrenergic receptors leads to persistent functional pain and neuroinflammation. *Brain Behav Immun* 2018;73:520-532.

60) Mao J, Chen, LL. Systemic lidocaine for neuropathic pain relief. *Pain*, 2000; 87(1), 7-17.

61) Kanashino A, Hiroki CH, daFonseca DM. The role of neutrophils in neuro-immune modulation. *Pharmacol Res* 2020 ;151:104580.