

BÖLÜM 31

ALT EKSTREMİTE İSKEMİ / REPERFÜZYON MODELİ

Öğr. Gör. Dr. Hüseyin DEMİRTAŞ¹
Araş. Gör. Dr. Ali DOĞAN²
Doç. Dr. Abdullah ÖZER³
Prof. Dr. Gürsel Levent OKTAR⁴

GİRİŞ

Alt ekstremitte periferik arter hastalığı (PAH) dünya çapında >230 milyon yetişkini etkiler ve çeşitli olumsuz klinik sonuçların (koroner kalp hastalığı ve inme gibi diğer kardiyovasküler hastalıklar ve amputasyon ile sonuçlanan ekstremitte sorunları) riskinde artış ile ilişkilidir. Yaygınlığına ve klinik önemine rağmen PAH, sağlık uzmanları ve hastalar tarafından tarihsel olarak yeterince takdir edilmemiştir. Bu yetersiz değerlendirme, çok faktörlü görünmektedir (örneğin, kliniklerde birinci basamak tanı testi olan *ankle-brachial* indeksinin sınırlı mevcudiyeti; bir bacak vasküler hastalığının ölümcül olmadığına ve PAH tanısının klinik uygulamayı mutlaka değiştirmeyeceğine dair yanlış algılar). Son birkaç yılda, bir dizi çalışma bu algıların yanlış olduğunu göstermiştir (1).

¹ Öğr. Gör. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD. E-posta: hdemirtas@gazi.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5710-1385

² Araş. Gör. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD. E-posta: alidogan@gazi.edu.tr, ORCID iD: 0009-0006-0255-3989

³ Doç. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD., Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneyel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM) E-posta: abdullahazer@gazi.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-0925-7323

⁴ Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD. E-posta: gloktar@gazi.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-3223-3418

İskemi oluşturulması, klempleme işlemi sırasında distal aortta pulsasyonun kaybolmasıyla, reperfüzyon ise klempin kaldırılması sonrasında distal aortta pulsasyonun geri dönmesiyle doğrulanmalıdır.

Vasküler klemp çıkarıldıktan sonra hemostaz da doğrulanmalıdır. Hemostaz, kanın aktif ekstrevasyonu görülmediğinde elde edilir ve sağlanır. Önceden ısıtılmış steril salin kullanarak karın boşluğu yıkanarak kanama varlığı kontrol edilir (34,36).

Dokuların alınması

Ötenazi sonrasında alt ekstremitte kas dokuları bütünlük bozulmayacak ve travmatize edilmeyecek şekilde alınır. Histopatolojik inceleme için %10'luk formol içine konulur, sıvı azot içinde dondurularak biyokimyasal inceleme için -80 C'de saklanır.

KAYNAKLAR

1. Michael H. Criqui, MD, MPH, FAHA, Chair, Kunihiro Matsushita, MD, Ph.D., FAHA, Co-Chair, Victor Aboyans, MD, Ph.D., FAHA, Connie N. Hess, MD, MHS, FAHA, Caitlin W. Hicks, MD, MS, Tak W. Kwan, MD, FAHA, Mary M. McDermott, MD, Sanjay Misra, MD, FAHA, Francisco Ujueta, MD, MS, and on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. "Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association", *Circulation* Volume 144, Issue 9, 31 August 2021; Pages e171- e191, <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001005>
2. Ege T. Kalp ve damar hastalıklarında iskemi-reperfüzyon hasarı. Duran E (Editör). Kalp ve damar cerrahisi. I.Baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: 197-215.
3. Siemionow M, Arslan E. Ischemia/reperfusion injury: a review in relation to free tissue transfers. *Microsurgery* 2004; 24: 468-75
4. Ballestín A, Casado JG, Abellán E, Vela FJ, Álvarez V, Usón A, López E, Marinaro F, Blázquez R, Sánchez-Margallo FM. Ischemia-reperfusion injury in a rat microvascular skin free flap model: A histological, genetic, and blood flow study. *PLoS One*. 2018 Dec 27;13(12):e0209624. doi: 10.1371/journal.pone.0209624. PMID: 30589864; PMCID: PMC6307726.
5. Montalvo-Jave EE, Escalante-Tattersfield T, Ortega-Salgado JA, Piña E, Geller DA. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 2008; 147: 153-159.
6. Teodoro JS, Da Silva RT, Machado IF, Panisello-Roselló A, Roselló-Catafau J, Rolo AP, Palmeira CM. Shaping of Hepatic Ischemia/Reperfusion Events: The Crucial Role of Mitochondria. *Cells*. 2022 Feb 16;11(4):688. doi: 10.3390/cells11040688. PMID: 35203337; PMCID: PMC8870414.

7. Hammersen F. The ultrastructure of microvessels and their contents following ischemia on reperfusion. *Prog Appl Microcirc* 1989; 13: 1–26.
8. Kandilci H.B, Gümüşel B: Akciğerlerde İskemi-Reperfüzyon Hasarı ve İskemik Önkoşullama. *Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 25 (1):5-49, 2005
9. Aktan A.Ö, Yalçın A.S: Ischemia-Reperfusion Injury, Reactive Oxygen Metabolites, and the Surgeon. *Türk J Med Sci*, 28(1): 1-6, 1998
10. Gökşin İ, Akbulut M, Baltalarlı A, Saçar M, et al: Normovolemik hemodilüsyonun alt ekstremité iske-mi-reperfüzyonu sonrası oluşan akciğer hasarı üzerine olan etkisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg*, 14(1):54-58, 2006
11. Tekeli A, Akgün S, Civelek A, Üçbir S, et al: Alt Ekstremité İskemi Reperfüzyonu sonucunda Gelişen Akciğer Hasarının Önlenmesinde Farklı Bir Ajan: FK 506 (Takrolimus). *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*, 9:242-246, 2001
12. İşbir S, Akgün S, Ak K, Zeybek Ü, et al: Akut Alt Ekstremité iske-mi/Reperfüzyon Hasarının Akciğer Serbest Oksijen Radikalleri Üzerine Olan Etkisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg*, 8:2, 629-31, 2000
13. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology* 2001;94:1133-8.
14. Sarkaki A, Rashidi M, Ranjbaran M, Asareh Zadegan Dezfuli A, Shabaninejad Z, Behzad E, Adelipour M. Therapeutic Effects of Resveratrol on Ischemia-Reperfusion Injury in the Nervous System. *Neurochem Res*. 2021 Dec;46(12):3085-3102. doi: 10.1007/s11064-021-03412-z. Epub 2021 Aug 7. PMID: 34365594.
15. Rostami S, Xu M, Datta S, Haykal S. Evaluation of Early Markers of Ischemia-reperfusion Injury and Preservation Solutions in a Modified Hindlimb Model of Vascularized Composite Allotransplantation. *Transplant Direct* 2021 Dec 13;8(1):e1251. doi: 10.1097/TXD.0000000000001251. PMID: 34912943; PMCID: PMC8670593.
16. Braunersreuther V, Jaquet V. Reactive oxygen species in myocardial reperfusion injury: from physiopathology to therapeutic approaches. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13:97-114.
17. Toyokuni S. Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathol Int* 1999;49:91-102(
18. Emara MM, Diab DG, Yassen AM, Abo-Zeid MA. Mannitol for prevention of acute kidney injury after liver transplantation: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2022 Dec 19;22(1):393. doi: 10.1186/s12871-022-01936-7. PMID: 36536282; PMCID: PMC9762035.)
19. Park SW, Kim M, Brown KM et al. Paneth cell-derived interleukin-17A causes multiorgan dysfunction after hepatic ischemia and reperfusion injury. *Hepatology* 2011;53:1662-75.
20. Nishikata R, Kato N, Hiraiwa K. Oxidative stress may be involved in distant organ failure in tourniquet shock model mice. *Leg Med* 2014;16:70-5.,
21. Groeneveld AB, Rajmakers PG, Rauwerda JA, Hack CE. The inflammatory response to vascular surgery-associated ischemia and reperfusion in man: effect on postoperative pulmonary function. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1997 Nov;14(5):351-9. doi: 10.1016/s1078-5884(97)80284-5. PMID: 9413375
22. Barnig C, Lutzweiler G, Giannini M, Lejay A, Charles AL, Meyer A, Geny B. Resolution of Inflammation after Skeletal Muscle Ischemia-Reperfusion Injury: A Focus

- on the Lipid Mediators Lipoxins, Resolvins, Protectins and Maresins. *Antioxidants* (Basel). 2022 Jun 20;11(6):1213. doi: 10.3390/antiox11061213. PMID: 35740110; PMCID: PMC9220296.)
23. Woodfin A, Voisin MB, Nourshargh S. PECAM-1: a multi-functional molecule in inflammation and vascular biology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2514-2523.
 24. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in disease and health *Int J Biomed Sci* 2008; 4: 89-96
 25. Bâldea I. Two Theorems and Important Insight on How the Preferred Mechanism of Free Radical Scavenging Cannot Be Settled. Comment on Pandithavidana, D.R.; Jayawardana, S.B. Comparative Antioxidan Potentia Select Vitamins Computation Study of Tlofed Dietary ; al Insights. *Molecules* 2022 21;27:8092 doi:10.3390/molecules27228092. PMID:PMC9692462).
 26. Serizawa A, Nakamura S, Suzuki S, Baba S, Nakano M. Involvement of platelet-activating factor in cytokine production and neutrophil activation after hepatic ischemia-reperfusion. *Hepatology* 1996; 23: 1656-1663.
 27. Wang Y, Liu Y. Neutrophil-Induced Liver Injury and Interactions Between Neutrophils and Liver Sinusoidal Endothelial Cells. *Inflammation*. 2021 Aug;44(4):1246-1262. doi:10.1007/s10753-021-01442-x. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33649876.
 28. Barnig C, Lutzweiler G, Giannini M, Lejay A, Charles AL, Meyer A, Geny B. Resolution of Inflammation after Skeletal Muscle Ischemia-Reperfusion Injury: A Focus on the Lipid Mediators Lipoxins, Resolvins, Protectins and Maresins. *Antioxidants* (Basel). 2022 Jun 20;11(6):1213. doi: 10.3390/antiox11061213. PMID: 35740110; PMCID: PMC9220296.
 29. Kumar V, Abbas A, Fausto N Mitchell R. Robbins Basic Pathology. 8th Edition, WB. Saunders Elsevier 2007: 482.
 30. Jackson MJ, Pye D, Palomero J. The production of reactive oxygen and nitrogen species by skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2007; 102: 1664-1670.
 31. De Silva R, Dunning J, Trull A, Vuylsteke A. A review of ischemia-reperfusion injury in the cardiorespiratory system. *Ann Cardiac Anaesth* 2003; 6: 126–131
 32. Herrero de la Parte B, Roa-Esparza J, Cearra I, Ruiz Montesinos I, Alonso-Alconada D, Alonso-Varona A, Mar Medina C, Iturrizaga Correcher S, García-Alonso I. The Prevention of Ischemia-Reperfusion Injury in Elderly Rats after Lower Limb Tourniquet Use. *Antioxidants* (Basel). 2022 Sep 28;11(10):1936. doi: 10.3390/antiox11101936. PMID: 36290659; PMCID: PMC9598579.
 33. Boğa M. Akut ekstremite iskemisi. *Türk Aile Hek Derg* 2009; 13: 11-15
 34. Shirali A.S. , McDonald A.I. , Julia J. Mack J.J. , Iruela-Arispe M.L. Reproducible Arterial Denudation Injury by Infrarenal Abdominal Aortic Clamping in a Murine Model. *J. Vis. Exp.* (117), e54755, doi:10.3791/54755 (2016).
 35. Erer D, Özer A, Demirtaş H, Gönül II, Kara H, Arpacı H, Comu FM, Oktar GL, Arslan M, Küçük A. “Effects of Alprostadil and Iloprost on Renal, Lung and Skeletal Muscle Injury Following Hindlimb Ischemia-Reperfusion Injury in Rats”. *Drug Des Devel Ther* 10, 2651-2658, (2016). DOI: 10.2147/DDDT.S110529
 36. Özer A, Küçük A, Kılıç Y, Gültekin S, Doğan HT, Kılıçarslan A, Demirtaş H, Mardin B, Erer D, Tatar T, Arslan A. The effect of erdosteine on ischemia-reperfusion injury in skeletal muscle of rats. *Ann Clin Anal Med* 2022;13(11):1237-1240. DOI: 10.4328/ACAM.21268