

20. Bölüm

PLASTİK CERRAHİDE İSKEMİ REPERFÜZYON MODELLERİ

Serhat ŞİBAR¹

Erkan DENİZ²

20.1. İskemi Reperfüzyon

İskemi reperfüzyon (İ/R) hasarı tıbbın neredeyse tüm branşlarında hala daha araştırılan ve geliştirilen bir konudur. İ/R hasarı plastik cerrahide sıklıkla flep modelleri üzerinde çalışılan ve flep yaşayabilirliğini arttıracak çözümlerin bulunmasını hedefleyen özellikli bir konudur. İskemik yolakta meydana gelen biyokimyasal ve patofizyolojik değişikliklerin giderek daha iyi anlaşılması ile flep modellerinde sağkalımı arttırmak amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır. İ/R hasarı kalp yetmezliği, serebrovasküler olaylar, akut ya da kronik akciğer hastalıkları ve çoklu organ yetmezlikleri gibi pek çok hastalıkta tedavi modalitelerinin gelişmesi için bilinmesi gereken bir konudur (1-4). Bu bölümde İ/R hasarının hücre ve doku düzeyinde meydana getirdiği değişiklikler anlatılarak bu modelin plastik cerrahi deneysel çalışmalarında nasıl kullanılabileceği gösterilecektir.

20.2. Patofizyoloji

İskemi, bir dokuya gelen kan miktarının azalması sonucu başta oksijen (O₂) olmak üzere hücre yaşamı için gereken önemli maddelerin azalması sonucu meydana gelen hasara verilen isimdir. İ/R hasarı ise iskemiye maruz kalan dokuya yeniden kan akımı sağlanması ile beraber iskeminin neden olduğu hasardan daha

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD., serhatsibar@hotmail.com

² Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD., dr.erkandeniz@gmail.com

Resim 20.1. Sıçanda iskemi reperfüzyon modeli (1) Femoral arter ve venin eksplorasyonu için planlanan insizyon; (2) femoral arter ve venin izolasyonu; (3) inguinal yağ yastıklığı ve inferior epigastrik arter ile venin ortaya konması; (4) inferior epigastrik arter ve venin damar klempleri ile oklüzyonu

İskemi reperfüzyon çalışmalarında sıçanlar dışında başka deney hayvanları da kullanılmıştır. Mortazavi ve arkadaşları bu model için domuz kullanmıştır.

Özellikle flep modellerinde flebin pedikülünde bulunan arter ve ven belirli sürelerde klemplenerek dokuya iskemik koşul yaşatılmaktadır. Çalışmalarda sadece arter, sadece ven ya da kombine klempleme uygulanarak çeşitli moleküllerin iskemik koşullarda doku yaşayabilirliğini arttırıcı etkisi araştırılmıştır. Burada klempleme süresi de arter ve ven için farklı sürelerde yapılarak dokuların kritik iskemi süreleri belirlenebilir.

İskemi reperfüzyon modellerinde çevresel koşullar da flep sağ kalımında incelenmiş. Hipotermi normal koşullarda mikrodolaşımda vazokonstriksiyon yaparak flep perfüzyonunda azalmaya neden olmaktadır. Ancak hipoterminin İ/R hasarında koruyucu etkisi vardır. Hücre metabolizmasını yavaşlatarak hücre sağkalımını arttırmaktadır. Buna bağlı olarak iskemik koşullarda reperfüzyon tasarrufu yapılır. Özellikle kas flepleri üzerinde yapılan çalışmalarda hipotermi uygulanan gruplarda reperfüzyon hasarının daha az olduğunu, histolojik incelemelerde hipotermi uygulanan fleplerde nekroz alanının ve nötrofil infiltrasyonunun daha az olduğu gösterilmiştir. Yani hipotermi inflamasyon kaskadının önüne bariyer uygulayarak hücrel infiltrasyonu önlemiş ve sınırda yaşayan dokularda sağkalımı arttırmıştır.

İskemi reperfüzyon hasarı plastik cerrahide özellikle transplantasyon cerrahisinin de yaygınlaşmasıyla beraber önemini daha da arttırmıştır. Pek çok bilim insanı dokuların iskemi sırasında alacağı hasarı minimuma indirmek ve iskemi bittikten sonra oluşacak reperfüzyon hasarını engellemek için deneysel ve klinik çalışmalara devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Wu MY, Yiang GT, Liao WT, Tsai AP, Cheng YL, Cheng PW, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem* 2018;46(4):1650-67.
2. Gao S, Andreeva K, Cooper NG. Ischemia-reperfusion injury of the retina is linked to necroptosis via the ERK1/2-RIP3 pathway. *Mol Vis* 2014;20:1374-87.
3. Linkermann A, Bräsen JH, Himmerkus N, Liu S, Huber TB, Kunzendorf U, et al. Rip1 (receptor-interacting protein kinase 1) mediates necroptosis and contributes to renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int* 2012;81(8):751-61.
4. Wang WZ, Baynosa RC, Zamboni WA. Update on ischemia-reperfusion injury for the plastic

- surgeon: 2011. *Plast Reconstr Surg* 201;128(6):685e-92e.
5. Cormack GC, Lamberty BGH. *Introduction: The arterial anatomy of skin flaps* Ed. Cormack GC. Churchill Livingstone. First Edition. 1986; p.1.
 6. Daniel RK, Kerrigan CL. *Principles and Physiology of skin flap Surgery*. Plastic Surgery Ed. Mc Charty. W.B. Saunders Company, 1990; vol.1: p.275.
 7. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN. Role of oxygen free radicals in shock, ischemia, and organ preservation. *Surgery* 1983;94(3):428-32.
 8. Loerakker S, Oomens CW, Manders E, Schakel T, Bader DL, Baaijens FP, et al. Ischemia-reperfusion injury in rat skeletal muscle assessed with T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med* 2011;66(2):528-37.
 9. Proskuryakov SY, Konoplyannikov AG, Gabai VL. Necrosis: a specific form of programmed cell death? *Exp Cell Res* 2003;283(1):1-16.
 10. Green Douglas. *Means to an End: Apoptosis and other Cell Death Mechanisms*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press. ISBN 978-0-87969-888-1.
 11. LaVan FB, Hunt TK. Oxygen and wound healing. *Clin Plast Surg* 1990;17(3):463-72.
 12. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *FA-SEB J* 1995;9(7):526-33.
 13. Virág L, Szabó C. The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Pharmacol Rev* 2002;54(3):375-429.
 14. Calhoun KH, Tan L, Seikaly H. An integrated theory of the no-reflow phenomenon and the beneficial effect of vascular washout on no-reflow. *Laryngoscope* 1999;109(4):528-35.
 15. Cetinkale O, Bilgic L, Bolayirli M, Sengul R, Ayan F, Burcak G. Involvement of neutrophils in ischemia-reperfusion injury of inguinal island skin flaps in rats. *Plast Reconstr Surg* 1998;102(1):153-60.
 16. Gute DC, Ishida T, Yarimizu K, Korthuis RJ. Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem* 1998;179(1-2):169-87.
 17. May JW Jr, Chait LA, O'Brien BM, Hurley JV. The no-reflow phenomenon in experimental free flaps. *Plast Reconstr Surg* 1978;61(2):256-67.
 18. Nathanson SE, Jackson RT. Blood flow measurements in skin flaps. *Arch Otolaryngol* 1975;101(6):354-7.
 19. Pang CY. Ischemia-induced reperfusion injury in muscle flaps: pathogenesis and major source of free radicals. *J Reconstr Microsurg* 1990;6(1):77-83.
 20. de With MC, Haug SJ, Brigitte van der Heijden EP, Segal SS. Ischemia-reperfusion impairs ascending vasodilation in feed arteries of hamster skeletal muscle. *Microcirculation* 2005;12(7):551-61.
 21. Wang WZ, Fang XH, Stephenson LL, Khiabani KT, Zamboni WA. Acute microvascular action of vascular endothelial growth factor in skeletal muscle ischemia/reperfusion injury. *Plast Reconstr Surg* 2005;115(5):1355-65.
 22. Ordry JM, Wengenack TM, Bialobok P, Coleman PD, Rodier P, Baggs RB, et al. Selective vulnerability and early progression of hippocampal CA1 pyramidal cell degeneration and GFAP-positive astrocyte reactivity in the rat four-vessel occlusion model of transient global ischemia. *Exp Neurol* 1993;119(1):128-39.
 23. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348(9030):771-5.
 24. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342(8874):759-66.
 25. McDougal WS. Renal perfusion/reperfusion injuries. *J Urol* 1988;140(6):1325-30.
 26. Wittnich C. Age-related differences in myocardial metabolism affects response to ischemia. Age in heart tolerance to ischemia. *Am J Cardiovasc Pathol* 1992;4(2):175-80.

27. Wagers AJ, Conboy IM. Cellular and molecular signatures of muscle regeneration: current concepts and controversies in adult myogenesis. *Cell* 2005;122(5):659-67.
28. Fujino T. Contribution of the axial and perforator vasculature to circulation in flaps. *Plast Reconstr Surg* 1967;39(2):125-37.
29. Kerrigan CL. Skin flap failure: pathophysiology. *Plast Reconstr Surg* 1983;72(6):766-77.
30. Morris SE, Taylor GI. Predicting the survival of experimental skin flaps with a knowledge of the vascular architecture. *Plast Reconstr Surg* 1993;92(7):1352-61.
31. Iwata A, Morgan-Stevenson V, Schwartz B, Liu L, Tupper J, Zhu X, et al. Extracellular BCL2 proteins are danger-associated molecular patterns that reduce tissue damage in murine models of ischemia-reperfusion injury. *PLoS One*. 2010;5(2):e9103. doi: 10.1371/journal.pone.0009103.
32. Crawford RS, Albadawi H, Atkins MD, Jones JJ, Conrad MF, Austen WG Jr, et al. Postischemic treatment with ethyl pyruvate prevents adenosine triphosphate depletion, ameliorates inflammation, and decreases thrombosis in a murine model of hind-limb ischemia and reperfusion. *J Trauma* 2011;70(1):103-10; discussion 110.
33. Lakyová L, Toporcer T, Tomečková V, Sabo J, Radoňák J. Low-level laser therapy for protection against skeletal muscle damage after ischemia-reperfusion injury in rat hindlimbs. *Lasers Surg Med* 2010;42(9):665-72.
34. Henderson PW, Singh SP, Weinstein AL, Nagineni V, Rafii DC, Kadouch D, et al. Therapeutic metabolic inhibition: hydrogen sulfide significantly mitigates skeletal muscle ischemia reperfusion injury in vitro and in vivo. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(6):1890-8.
35. Crawford RS, Albadawi H, Atkins MD, Jones JE, Yoo HJ, Conrad MF, et al. Postischemic poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibition reduces ischemia reperfusion injury in a hind-limb ischemia model. *Surgery* 2010;148(1):110-8.
36. Murphy AD, McCormack MC, Bichara DA, Nguyen JT, Randolph MA, Watkins MT, et al. Poloxamer 188 protects against ischemia-reperfusion injury in a murine hind-limb model. *Plast Reconstr Surg* 2010;125(6):1651-60.
37. Ergün Y, Oksüz H, Atli Y, Kiliç M, Darendeli S. Ischemia-reperfusion injury in skeletal muscle: comparison of the effects of subanesthetic doses of ketamine, propofol, and etomidate. *J Surg Res* 2010;159(1):e1-e10.
38. Dillon JP, Laing AJ, Cahill RA, O'Brien GC, Street JT, Wang JH, et al. Activated protein C attenuates acute ischaemia reperfusion injury in skeletal muscle. *J Orthop Res* 2005;23(6):1454-9.
39. Zheng J, Wang R, Zambraski E, Wu D, Jacobson KA, Liang BT. Protective roles of adenosine A1, A2A, and A3 receptors in skeletal muscle ischemia and reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293(6):H3685-91.
40. Park JW, Qi WN, Cai Y, Urbaniak JR, Chen LE. Proteasome inhibitor attenuates skeletal muscle reperfusion injury by blocking the pathway of nuclear factor-kappaB activation. *Plast Reconstr Surg* 2007;120(7):1808-18.
41. Mamedova LK, Wang R, Besada P, Liang BT, Jacobson KA. Attenuation of apoptosis in vitro and ischemia/reperfusion injury in vivo in mouse skeletal muscle by P2Y6 receptor activation. *Pharmacol Res* 2008;58(3-4):232-9.
42. Dillon JP, Laing AJ, Chandler JR, Shields CJ, Wang JH, McGuinness A, Redmond HP. Hypertonic saline reduces skeletal muscle injury and associated remote organ injury following ischemia reperfusion injury. *Acta Orthop* 2008;79(5):703-7.
43. McAllister SE, Moses MA, Jindal K, Ashrafpour H, Cahoon NJ, Huang N, et al. Na⁺/H⁺ exchange inhibitor cariporide attenuates skeletal muscle infarction when administered before ischemia or reperfusion. *J Appl Physiol* (1985) 2009;106(1):20-8.
44. Karaaslan O, Ulusoy MG, Kankaya Y, Tiftikcioglu YO, Kocer U, Kankaya D, et al. Protective effect of grape seed extract against ischaemia/reperfusion injury in a rat epigastric flap model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63(4):705-10.

45. Eichhorn W, Blake FA, Pohlenz P, Gehrke G, Schmelzle R, Heiland M. Conditioning of myocutaneous flaps. *J Craniomaxillofac Surg* 2009;37(4):196-200.
46. Hightower CM, Intaglietta M. The use of diagnostic frequency continuous ultrasound to improve microcirculatory function after ischemia-reperfusion injury. *Microcirculation* 2007;14(6):571-82.
47. Contaldo C, Meier C, Elsherbiny A, Harder Y, Trentz O, Menger MD, et al. Human recombinant erythropoietin protects the striated muscle microcirculation of the dorsal skinfold from postischemic injury in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293(1):H274-83.
48. Hsieh YH, Huang SS, Wei FC, Hung LM. Resveratrol attenuates ischemia - reperfusion-induced leukocyte - endothelial cell adhesive interactions and prolongs allograft survival across the MHC barrier. *Circ J* 2007;71(3):423-8.
49. Arató E, Kürthy M, Sinay L, Kasza G, Menyhei G, Hardi P, et al. Effect of vitamin E on reperfusion injuries during reconstructive vascular operations on lower limbs. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010;44(2):125-36.
50. Tatlidede SH, Murphy AD, McCormack MC, Nguyen JT, Eberlin KR, Randolph MA, et al. Improved survival of murine island skin flaps by prevention of reperfusion injury. *Plast Reconstr Surg* 2009;123(5):1431-9.
51. Wang WZ, Fang XH, Stepheson LL, Khiabani KT, Zamboni WA. Acute microvascular action of vascular endothelial growth factor in skeletal muscle ischemia/reperfusion injury. *Plast Reconstr Surg* 2005;115(5):1355-65.
52. Carmo-Araújo EM, Dal-Pai-Silva M, Dal-Pai V, Cecchini R, Anjos Ferreira AL. Ischaemia and reperfusion effects on skeletal muscle tissue: morphological and histochemical studies. *Int J Exp Pathol* 2007;88(3):147-54.
53. Porras-Reyes BH, Mustoe TA. Wound healing. *Mastery of Plastic Surgery*. Ed. Cohen M, Little, Brown and Company, Boston, New York, Toronto, London, 1th. Ed. 1994;pp:3-13.
54. Khafif A, Schantz SP, Chou TC, Edelstein D, Sacks PG. Quantitation of chemopreventive synergism between (-)-epigallocatechin-3-gallate and curcumin in normal, premalignant and malignant human oral epithelial cells. *Carcinogenesis* 1998;19(3):419-24.
55. Çağdaş A, Akın Y, Songür E. Plastik ve Rekonstruktif Cerrahiye Giriş. Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi. Ed. Çağdaş A. Ege Üniversitesi Yayın. 1998;Sayfa 1.