

DENEYSEL ÇALIŞMA

Sıçan karın deri flebi modelinde, iskemi-reperfüzyon hasarından hemen sonra ve iki saat sonra uygulanan hiperbarik oksijen tedavisinin histolojik etkileri

Histologic effects of hyperbaric oxygen therapy administered immediately after or two hours after ischemia-reperfusion injury: a rat abdominal skin flap model

Dr. Hakan AĞIR,¹ Dr. Berkan MERSA,² Dr. Şamil AKTAŞ,³ Dr. Vakur OLGAÇ⁴

Amaç: Sıçan karın deri flebi modelinde iskemi-reperfüzyon hasarından (İRH) hemen sonra ve iki saat sonra uygulanan hiperbarik oksijen tedavisinin sıçan akciğer dokusu ve fleplerdeki histolojik etkileri araştırıldı.

Çalışma Planı: Sprague-Dawley türü sıçandan 10'ar adetlik üç grup oluşturuldu. Sıçanların sol taraf karın bölgesindeki süperfiyal inferior epigastrik pediküllü deri flepleri kaldırıldı. On saatlik global iskemiyin ardından reperfüzyona bırakılan fleplerde İRH oluşturuldu. Birinci grup kontrol grubu olurken, HBO tedavisine ikinci grupta reperfüzyonun hemen ardından, üçüncü grupta ise iki saat sonra başlandı. Tedavi protokolü, 2.5 ATA'da 10 dakikalık iki hava molası ile 90 dakika olarak, ilk gün dört seans, sonraki iki gün üçer seans, son üç gün ikişer seans olmak üzere toplam altı gün 16 seans uygulandı. Altıncı gün fleplerin yaşam oranları hesaplandı. Sıçan flep ve akciğerlerinden alınan örnekler histolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol grubunda ortalama %25.87 oranında flep canlılığı gözlemlendi. Bu oran, reperfüzyonun ardından tedaviye başlandığında %90.93'e, iki saat sonra başlandığında %84.34'e çıktı. Kontrol grubu ve tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$). Hiperbarik oksijen tedavisi görmüş gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Histolojik kesitlerin incelenmesi, yoğun HBO'nun sıçan akciğerlerinde değişikliğe neden olmadığını, İRH'nin fleplerde yol açtığı olumsuz değişiklikleri azalttığını, dokuları koruduğunu gösterdi.

Sonuç: Kullandığımız yoğun HBO tedavi protokolü, İRH'li sıçan karın deri flebinde, doku yaşamını destekleyerek canlılığı anlamlı derecede artırmakta ve hasarın boyutlarını azaltmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Graft canlılığı; hiperbarik oksijenasyon; iskemi/fizyopatoloji/metabolizma; nekroz/önleme ve kontrol; oksijen/farmakoloji; sıçan; reperfüzyon hasarı/fizyopatoloji/etioloji/önleme ve kontrol; cerrahi flepler; zaman faktörü; transplantasyon, otoplasti.

Objectives: In a rat abdominal skin flap model, we investigated the histologic effects of hyperbaric oxygen (HBO) therapy on the skin flaps and the lung tissue immediately after and two hours after ischemia-reperfusion injury (IRI).

Study Design: Thirty Sprague-Dawley rats were assigned to three groups equal in number. The first group was left as controls. The left inferior abdominal skin flap based on the superficial inferior epigastric vessels was elevated. Following 10 hours of global ischemia, HBO therapy was started immediately after and two hours after reperfusion in groups 2 and 3, respectively. Our protocol included a course of 16 HBO treatments in six days at 2.5 ATA for 90 minutes, with four sessions on the first day, three sessions on the second and third days, and two sessions on the fourth, fifth, and sixth days. On the sixth day, survival rates for all flaps were calculated. Histologic examination was made on specimens taken from rat flaps and lungs.

Results: The mean flap survival was 25.87% in the control group. It significantly increased to 90.93% and 84.34% in HBO-treated rats in groups 2 and 3, respectively ($p < 0.001$). There was no significant difference between HBO-treated groups ($p > 0.05$). Histologically, neither minor nor major changes were observed in HBO-treated rat lung tissues. Similarly, compared to the controls, thrombosis in flap microvasculature, intimal damage, edema, neutrophil infiltration, and necrosis were considerably less and neovascularization was significantly higher in HBO-treated flap tissues.

Conclusion: Intense HBO treatment protocol used in this study significantly increases flap survival in rat axial skin flap model and reduces deleterious effects of IRI.

Key Words: Graft survival; hyperbaric oxygenation; ischemia/physiopathology/metabolism; necrosis/prevention & control; oxygen/pharmacology; rats; reperfusion injury/physiopathology/etiology/prevention & control; surgical flaps; time factors; transplantation, autologous.

◆ ¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Kocaeli; ²Serbest Katkı; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, ³Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalı, ⁴Onkoloji Enstitüsü Patoloji Bilim Dalı, İstanbul.

◆ Dergiye geliş tarihi: 28 Ekim 2002. Düzeltme isteği: 26 Aralık 2002. Yayın için kabul tarihi: 4 Ocak 2003.

◆ İletişim adresi: Dr. Hakan Ağır. Yahya Kaptan Mah. E4, A Blok, B Girişi, D: 3, 41200 Kocaeli.
Tel: 0262 - 233 59 80 / 1399 Faks: 0262 - 233 48 37
e-posta: agirhakan@yahoo.com

◆ ¹Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Medicine Faculty of Kocaeli University, Kocaeli; ²Private Physician; ³Department of Hyperbaric Medicine, and ⁴Pathology Division of Oncology Institute of Medicine Faculty of Istanbul University, Istanbul, all in Turkey.

◆ Received: October 28, 2002. Request for revision: December 26, 2002. Accepted for publication: January 4, 2003.

◆ Correspondence: Dr. Hakan Ağır. Yahya Kaptan Mah. E4, A Blok, B Girişi, D: 3, 41200 Kocaeli, Turkey.
Tel: +90 262 - 233 59 80 / 1399 Fax: +90 262 - 233 48 37
e-mail: agirhakan@yahoo.com

İskemi-reperfüzyon hasarının (İRH) tüm dokularda görülen temel özellikleri kapiller yatak endotel hücrelerinde ödem ve doğrudan hasara yol açması, mikrovasküler trombus, lökosit agregasyonu ve migrasyonuna neden olmasıdır.^[1] Deri fleplerindeki İRH üzerine serbest oksijen radikallerinin nekroz etkisi daha önce yapılmış ayrıntılı çalışmalarla ortaya konmuş bulunmaktadır.^[2,3]

İskemi-reperfüzyon hasarını azaltmak için, serbest radikal kurtarıcıları da içeren birçok farmakolojik ajan kullanılmıştır.^[4] Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi, bu ajanların yanında klinik olarak kullanılacak yardımcı bir yöntemdir.

Hiperbarik oksijen tedavisi, kandaki kısmi oksijen basıncını dayanıklı, özel tek kişilik veya çok kişilik basınç odaları içinde, bir atmosferden (760 mmHg= 1 ATA= 1 bar) en çok 3 ATA yüksek basınca kadar aralıklı olarak %100 oksijen solunması ile artırma ilkesine dayanan, non-invaziv, sistemik temelli, tıbbi bir tedavi yöntemidir.

Hiperbarik oksijen tedavisinin, dolaşım sorunu olan deri flep ve greftlerinde yaşam şansını radyoterapiden kaynaklananları da içermek üzere yükselttiği, yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir.^[5-11]

Hiperbarik oksijen tedavisinin İRH'li deri flebi üzerindeki etkilerini, farklı bir tedavi protokolü ile flep canlılığı ve histopatolojik değişiklikler açısından değerlendirmek için; ayrıca tedavinin sıçan akciğer dokusu üzerindeki etkilerini yine histopatolojik olarak inceleme amacıyla, sıçan karın deri flebi modeli üzerinde deneysel bir çalışma planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, ağırlıkları 260-350 gram arasında değişen 30 adet Sprague-Dawley tipi erkek sıçan kullanıldı. Her biri 10 sıçandan oluşan üç ayrı grup oluşturuldu. Bütün hayvanlar flep kaldırılmadan önce intramusküler ketamin (Ketalar, 35-50 mg/kg) ve xylazin (Rompun, 2-5 mg/kg) ile uyutuldu. Standart hazırlık sonrası, her sıçanın sol abdominal bölgesinde inferior süperfisyal epigastrik damarlar pedikül olacak şekilde, 4x3 cm ölçülerinde abdominal deri flepleri yüksek büyütme altında, ince cerrahi teknikle kaldırıldı. Birlikte seyreden epigastrik sinir, arterin başlangıcından 2 cm proksimal ve distalinden diseke edilerek korundu.

Bütün ada flepleri besleyen pedikül, tek mikroklem (uçlararası 10-15 gr) ile uygulanan bir basınçla,

klempleme işlemi kalacak şekilde yerine kondu. Tüm sıçanlarda 10 saatlik arteriovenöz global iskeminin hemen ardından, klempler anestezi altında, flep inferior kenarı açılarak dikkatli bir şekilde alındı. Büyütme altında, Acland akım kontrol yöntemiyle, pedikül düzeyinde arteriyel ve venöz dolaşımın sağlandığı gözlemlendi ve flepler reperfüzyona bırakıldı.

Kontrol grubu (n=10) normal beslenme ile tedavisiz olarak kafeslerde izlendi. İkinci grup (n=10), reperfüzyonun hemen ardından, HBO tedavisi için basınç odasına alındı. Üçüncü grupta (n=10) tedavi reperfüzyonun başlangıcından iki saat sonra uygulandı. İstanbul Tıp Fakültesi Deniz ve Sualtı Hekimliği'nce belirlenmiş olan tedavi protokolü, 2,5 ATA'da %100 oksijen, 10 dakikalık iki hava molası ile 90 dakika uygulandı. İlk gün dört, 2 ve 3. günler üçer, 4, 5 ve 6. günler ikişer kez olmak üzere, altı günde toplam 16 tedavi uygulandı.

Altıncı günde yapılan değerlendirmede sıçanlar uyutularak yapılan kanama kontrolü ile nekroz alanları belirlendi. Tüm sıçanların yaşamı, intraperitoneal yüksek doz pentotal verilerek sonlandırıldı. Canlı flep alanları, nekroz desikasyon hattına dikkat ederek milimetrik şeffaf kağıt kullanılarak ölçüldü. Fleplerin geç dönemde kontrakte olması nedeniyle, canlı alan ölçümünü artırmamak için hesaplamalar var olan flep alanı üzerinden yapıldı.

Her sıçanın flep alanlarından pedikülü de içerecek şekilde alınan kesit örnekleri solüsyona kondu. Tüm sıçanların akciğerleri ön toraks duvarından torakotomi yapılarak çıkarıldı ve formaldehid solüsyonunda korunmaya alındı.

Akciğerlere ait doku örnekleri, fleplerden ve pedikülü oluşturan damarlardan alınmış doku kesitleri hematoksilin-eosin (H-E) ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelendi. Flep yaşayabilirlik yüzdeleri hesaplanarak, 2. ve 3. grupların sonuçları kendi aralarında ve kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde Mann-Whitney U-testi kullanıldı.

BULGULAR

Dolaşımını tamamen durdurulan fleplerde, 10 saat sonra klemplerin açılması ve reperfüzyon ile birlikte pembeleşme olmadığı gözlemlendi. İnce uçlu iğne ile yapılan punktürlerde oldukça az oranda, çok koyu kanama görüldü. Böylece reperfüzyon hasarının oluştuğu sonucuna varıldı. Fleplerde, kontrol grubu ve 3. grupta klemplerin açıldığı ilk 1-2 saatten

TABLO I
GRUPLARDAKİ HİSTOLOJİK SKORLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Histolojik bulgular	Kontrol grubu	Hiperbarik oksijen tedavisi (Hemen)	Hiperbarik oksijen tedavisi (2 saat sonra)
Trombus	++++	++	+++
İntima hasarı	++++	++	+++
Ödem	++++	++	+++
Nötrofil infiltrasyonu	++++	+++	+++
Nekroz	++++	++	++/+++
Fibrozis	+	++++	++
Neovaskülarizasyon	+	++++	++

+: Çok az; ++: Az; +++: Orta; ++++: Çok yoğun.

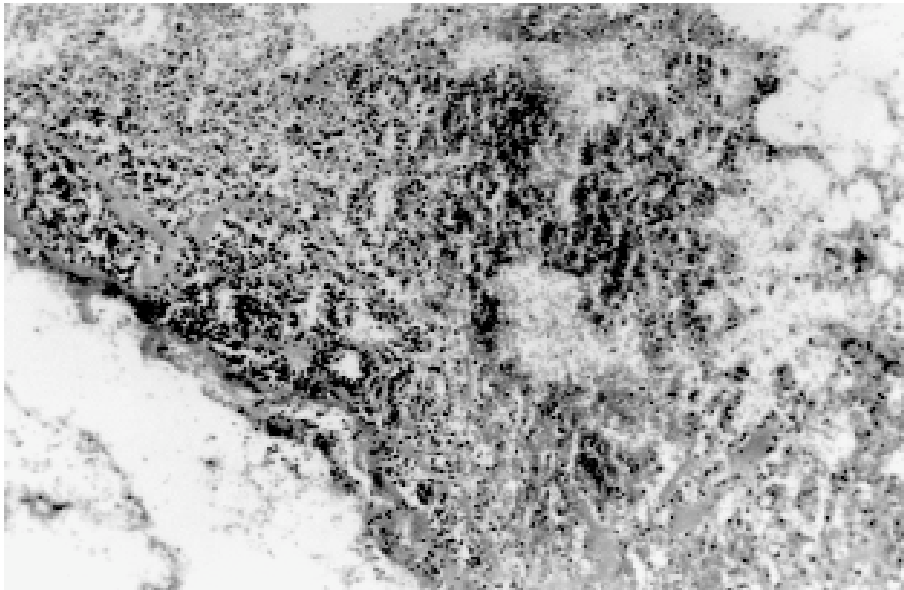
başlayarak çoğunlukla proksimal alanlarda çok yaş, yer yer pembeleşmeler ortaya çıktı. İkinci grup fleplerdeki görünüm ilk 24 saat içinde daha olumlu idi. Dördüncü veya 5. günden itibaren nekroz alanları iyice belirginleşti.

Tedavi gören gruplardan birer sıçan, fleplerinin özellikle nekrotik alanlarını yedi. Bu sıçanlardan 2. gruptan olanı, günlük izlem yapıldığı ve otokannibilizasyon 5. günden sonra gerçekleştiği için yaşayan alan üzerinden çalışmaya alındı.

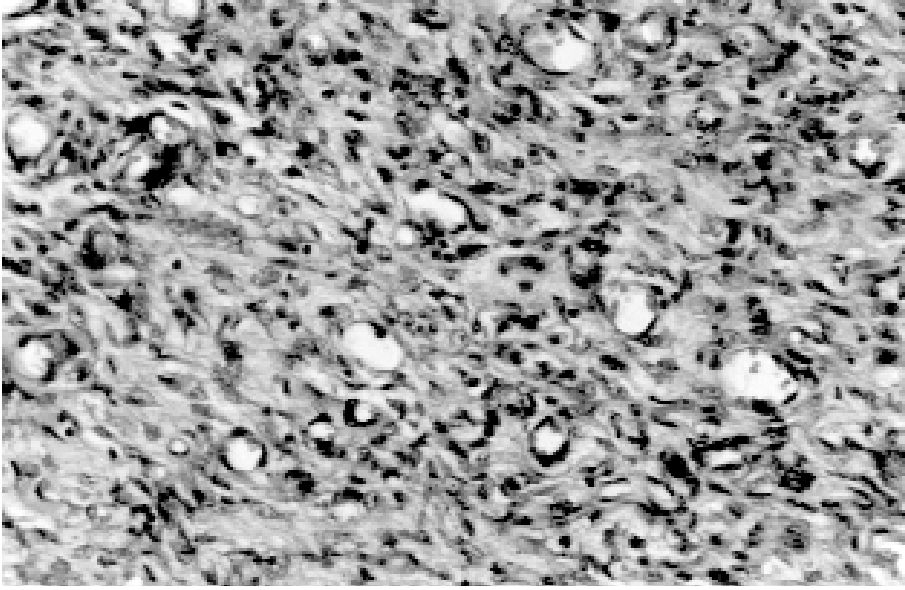
Hesaplamalar sonucu flep yaşayabilirlik yüzdesi ortalama olarak kontrol grubunda %25.87±24.67 (dağılım 0-%69), HBO'nun hemen uygulandığı grupta %90.93±9.00 (dağılım %74-%100), tedaviye iki saat sonra başlanan grupta ise %84.34±11.43 (dağılım %70-%100) bulundu.

Nekroz alanlarının tedavi gören iki grupta da kontrol grubuna oranla belirgin ölçüde az olduğu gözlemlendi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, yaşayabilirlik yüzdesi, tedaviye reperfüzyonun hemen ardından başlananlarda ($z=-3.78$, $p<0.001$) ve tedaviye iki saat sonra başlanan grupta ($z=-1.31$, $p<0.001$) anlamlı derecede yüksek idi. İki saatlik gecikmenin, HBO tedavisinin sonuçlarını anlamlı ölçüde etkilemediği görüldü ($z= -1.31$, $p>0.05$).

Tedavileri gören sıçanlardan alınan histolojik sonuçlar, kontrollere göre önemli farklılıklar gösterdi. Fleplerde ortaya çıkan ödem, nekroz, lökosit infiltrasyonu, intima hasarı, trombus, fibrozis ve neovaskülarizasyon açısından HBO tedavisinin yararlı etkileri görüldü. Tedavinin hemen veya iki saat sonra başlaması arasında bile mikroskobik farklılıklar vardı (Tablo I).



Şekil 1 - Hiperbarik oksijen grubunda az ödemli bağ dokusu içinde nötrofil ve eosinofil infiltrasyonu ve intima hasarına bağlı geniş kanama alanları (hemorajik enflamatuvar) (H-E x 250).

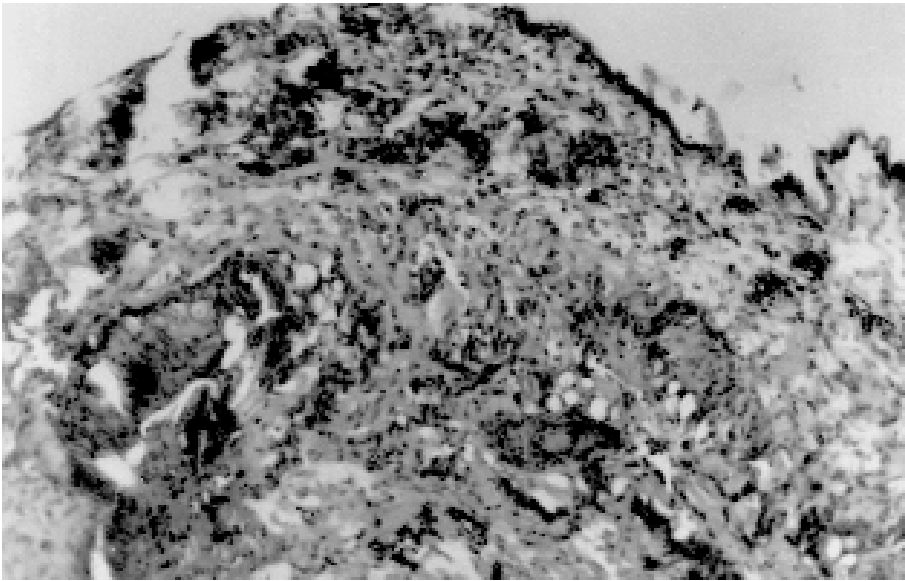


Şekil 2 - Hiperbarik oksijen tedavisine hemen başlanan grupta aktif fibroz doku içinde yeni damar oluşumları (H-E x 400).

Tüm gruplarda, deri ve deri altında nekroz ve ülser rastlandı. Flep dokusundan alınan kesitlerdeki damarlarda yaygın duvar hasarı, endotel şişmesi ve damar içi trombus alanları belirlendi (Şekil 1). Bu etkilerin, tedaviye hemen başlanmış grupta mikroskopik alan başına daha az olduğu gözlemlendi (Şekil 2). Ara dokuda çok sayıda ekstravaze eritrosit, artmış neovaskülarizasyon, yoğun nötrofil infiltrasyonu, hemosiderin yüklü makrofajlar ve degranüle mast hücreleri saptandı (Şekil 3). Nötrofil infiltrasyon yoğunluğu gruplar arasında çok farklı bulunmazken, tedaviye hemen başlanan grupta intima yakınında,

marjinde veya imigrasyon halindeki nötrofil sayısı daha az idi. Tedavi gruplarında yoğun fibrozis göze çarpyordu. Kontrol grubunda ara doku ödemi daha yoğundu. Damar pedikülü incelemesinde, tedavi görmüş olanlarda intima hasarı, trombus oluşumu ve nötrofil yapışmasının daha az düzeyde olduğu görüldü (Şekil 4).

Torakotomi insizyonu ile ortaya konan akciğer dokularında gruplar arasında makroskopik olarak farklılık izlenmedi. Mikroskopik olarak ise tedavi görmüş iki grupta da nötrofil kümelenmesi gözlenmedi. Akciğerin doğal yapısını koruduğu görüldü.



Şekil 3 - Hiperbarik oksijen tedavisine iki saat sonra başlanan grupta kesitlerde ödemli, nekrotik doku arasında enflamatuvar hücre infiltrasyonu (H-E x 250).

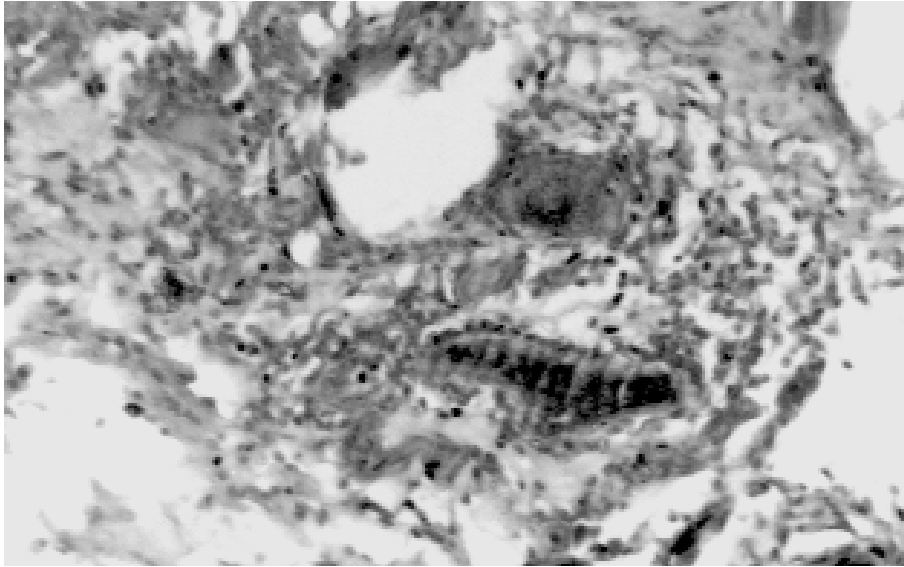
Sadece, akciğer lenfoid dokusunda akut bir aktivite ve damarlarında hafif düzeyde eritrosit stazı gözlemlendi (Şekil 5).

TARTIŞMA

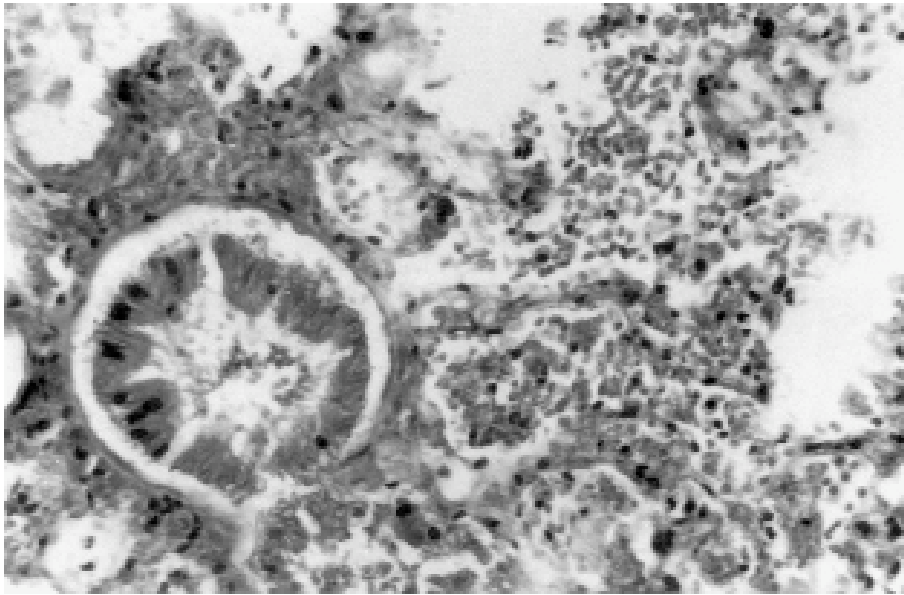
Hiperbarik oksijen tedavisi, çeşitli doku ve organlardaki İRH'yi azaltmaya yönelik olarak, bilinen endikasyonları ile klinikte uygulanan bir yöntemdir. Tedavinin amacı, kanda ve dokulardaki (özellikle damarlardaki) çözölmüş kısmi oksijen basıncını artırmak ve bunun olumlu etkilerinden yararlanmaktır. Tedavinin olumlu etkileri olarak vaskülariteyi ve selülariteyi artırması; fibroblast stimülasyonu yoluyla kollajen sentezini uyarması ve yara iyileşmesi-

ni desteklemesi; flep içinde ve alıcı yatakta kapiller ağı artırması; damarlarda vazokonstriksiyona yol açması; dokularda yüksek enerji fosfatlarını koruması; seçici olarak arteriovenöz şantları kapatması, besleyici mikrosirkülasyona daha fazla akımı sağlama, distal kan akımını artırması; immünsupresif etkiye sahip olması sayılabilir.^[12-15]

Hiperbarik oksijen tedavisi sıçan serbest flep modelinde ilk olarak Kaelin ve ark.^[16] tarafından kullanılmış ve 18 saatlik tedavi sonrası serbest fleplerin başarı oranının %10'dan %60'a çıktığı görülmüştür. Zamboni ve ark.nun^[17] ve Tan ve ark.nun^[18] çalışmalarında HBO'nun sıçan dorsal ve karın ada fleplerin-



Şekil 4 - Hiperbarik oksijen tedavisi gören grupta damar pedikülü: Minimal intima hasarı, derin dokularda tromboze damarlar (H-E x 250).



Şekil 5 - Hiperbarik oksijen tedavisine iki saat sonra başlanan grupta akciğer kesiti: Yer yer hafif enf-lamasyonun olduğu doğal akci-ğer dokusu (H-E x 250).

deki olumlu etkisi ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Izquierdo ve ark.^[19] HBO'nun iskemik flepte ödemi azalttığını, mikrovasküler yapıyı koruduğunu, ATP ve fosfokreatinin düzeyini koruduğunu, makrofajların öldürme etkinliğini artırdığını ve anjiogenezi uyardığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda, HBO'nun bilinen olumlu etkilerini başka bir tedavi protokolü ile tekrar incelemeyi ve bu etkilerin artırılıp artırılamayacağını araştırmayı amaçladık. Tedavinin başlangıcı, seans sayısı ve süresi protokolümüzdeki farklılıkları oluşturdu. Örneğin flepler, Zamboni ve ark.nun^[17,20] çalışmasında iskemi sırasında ve hemen sonra tedaviye alınırken, çalışmamızda reperfüzyondan hemen sonra ve iki saat sonra alındı. Bu iki saatlik farkı, klinik uygulamada hemen tedaviye almanın yol açacağı güçlükleri düşünerek kararlaştırdık. Daha önce denenmemiş olan bu tedavi sonrasında, olumsuz ve anlamlı bir farklılık gözlemedik.

Kullandığımız deneysel protokol 2.5 ATA'da 90 dakika boyunca ve altı gün azalarak 16 seans şeklinde uygulandı. Hiperbarik oksijen tedavisinin diyabetli sıçanlarda periferik sinir iyileşmesine etkilerini araştırdığımız deneysel çalışmamızda kullandığımız bu protokol ile oldukça anlamlı sonuçlar aldık (yayınlanmamış çalışma). Bu çalışmada kazanılan deneyimlerimiz ile yoğun bir tedavi protokolünün daha etkili olabileceğini düşündük ve beklediğimiz sonucu aldık. Literatürdeki benzer çalışmalarda Zamboni ve ark.^[17] 2.5 ATA'da 1.75 saat ve bir gün boyunca iki seansı tercih ederlerken, Nemiroff ve ark.^[7] 24 saat içinde iki saatlik bir seans olacak şekilde %100 oksijen ile 2.5 ATA uygulamışlardır. Kernahan ve ark.^[21] domuz karın flebi kullandıkları çalışmalarında, 3 ATA'da iki saatlik tedaviyi günde bir veya iki kez uygulamışlardır.

Yapılan bir çalışmada, %100 oksijen ile doku perfüzyonunu 10 kat artırmaya en uygun basıncın, çalışmamızda kullanılan 2.5 ATA'lık protokol olduğu gösterilmiştir.^[22] Basınç 2-3 ATA'da iken ne kadar sık ve erken verilirse o kadar başarılı olunmaktadır.

Ayrıca, mevcut çalışmalarda tedavi en fazla dört gün sürdürülürken bu çalışmada altı gün tercih edilmiştir. Yine bu çalışmada, ilk üç gün 10 kez olmak üzere tedavi yüksek sıklıkta uygulanmıştır. Çalışma bu yönleri ile literatürde ilk olma özelliğine sahiptir ve elde edilen yaşam oranları oldukça yüksektir. Ancak, sonuçlar daha iyi olmakla birlikte tedavinin yoğunlaşmasının ve uzun sürmesinin getireceği

yüksek masraf ve komplikasyon risklerinin de göz önüne alınması gerekir. Yararlılığı en üst düzeye taşırken denekleri merkezi sinir sistemi ve pulmoner oksijen zehirlenmesinden korumak için sıklık, derinlik, basınç ve sürenin iyi hesaplanması gerekir.

Zamboni ve ark.nun^[17] sonuçları ile karşılaştırıldığında, çalışmamızda fleplerdeki nekroz oranları kontrol grubunda daha yüksek bulunurken, tedavi sonrası oranların birbirine çok yakın olduğunu gördük. Söz konusu çalışmada flep nekroz oranları tedavi gören sıçanlarda ortalama %9 (± 11) ve %12 (± 14) bulunmuştur. Zamboni ve ark.^[20] özellikle distalde olmak üzere, mikroperfüzyonun HBO ile arttığını lazer Doppler ile çok net göstermişlerdir. Bu çok önemli çalışmada, kontrollerde %40.2'lik akım oranı HBO tedavisi görenlerde %90.3'e ($p < 0.005$) çıkmıştır.

Zamboni ve ark.nun hipotezi, mikrosirkülasyonu artırıcı etkisi yanı sıra HBO'nun damar yatağında oluşan postiskemik refleks vazodilatasyona karşı vazokonstriksiyona yol açtığı şeklindedir. Çalışmamızda elde edilen olumlu bulguların, yoğun ve uzun süre uygulanan HBO ile vasküler yatakta vazokonstriksiyonun artmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Hiperbarik oksijen tedavisinin diğer bir etkisinin nötrofiller düzeyinde olduğu kabul edilmektedir. Hiperbarik oksijen, reperfüze mikrovasküler endoteli ve etkinleşmiş nötrofilleri, henüz açıklanamayan bir şekilde engelleyerek korumaktadır. Bir yaklaşım HBO'nun yapışma faktörü CD18'i inhibe ettiği yönündedir.^[23] Pedikül kesitlerimizdeki bulgular da bu hipotezi desteklemektedir. Öte yandan, CD18 ekspresyonunun HBO ile azalmadığını gösteren bir çalışma da vardır.^[24] Çalışmamızda, akciğer örneklerinin hiçbirinde akciğerde nötrofil toplanması gözlenmemiştir. Yoğun bir şekilde uygulanan tedavi protokolümüz sıçan akciğerlerinde toksik değişikliklere de yol açmamıştır. Bu konudaki en aydınlatıcı çalışma, tüm vücut görüntüleme altında dinamik bir nötrofil izlemi ile yapılacak olandır.

Son olarak biyokimyasal açıdan bakıldığında, HBO tedavisi ksantin oksidazı inhibe etmekte, lipid peroksidasyonunu azaltmakta, süperoksit dismutaz ve glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PDH) enzim aktivitelerini artırmaktadır.^[14,16,25,26]

Tüm bunların ışığında, histolojik kesitlerle doğrulanmış olan olumlu etkilerin tek bir mekanizma ile açıklanması olası görünmemektedir. Nitekim, yukarıda belirtildiği gibi, artmış parsiyel oksijen ba-

sıncı vasküler, hücrel ve biyokimyasal olmak üzere birçok sonuç doğurmaktadır.

Yayınlanmış çok geniş bir standardizasyon çalışması olmaması nedeniyle, iske-mi-reperfüzyon hasarında en etkili HBO protokolü açısından bir boşluğun olduğunu düşünüyoruz. Tedavi protokol ve modellerinden, ameliyat tekniği ve tedavi zamanlamasından kaynaklanan farklılıkların birbirine hiç uymayan sonuçlar doğurduğunu görüyoruz.

Klinik kullanıma son derece açık olan bu yardımcı tedavi yönteminden daha sağlıklı olarak yararlanabilmek için HBO'nun İRH'li deri flebindeki etkilerinin çeşitli şekillerde, farklı deneysel modellerle araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kerrigan CL, Stotland MA. Ischemia reperfusion injury: a review. *Microsurgery* 1993;14:165-75.
2. May JW Jr, Chait LA, O'Brien BM, Hurley JV. The no-reflow phenomenon in experimental free flaps. *Plast Reconstr Surg* 1978;61:256-67.
3. Manson PN, Anthenelli RM, Im MJ, Bulkley GB, Hoopes JE. The role of oxygen-free radicals in ischemic tissue injury in island skin flaps. *Ann Surg* 1983;198:87-90.
4. Pang CY, Forrest CR, Mounsey R. Pharmacologic intervention in ischemia-induced reperfusion injury in the skeletal muscle. *Microsurgery* 1993;14:176-82.
5. Champion WM, McSherry CK, Goulian D Jr. Effect of hyperbaric oxygen on the survival of pedicled skin flaps. *J Surg Res* 1967;7:583-6.
6. Gruber RP, Brinkley FB, Amato JJ, Mendelson JA. Hyperbaric oxygen and pedicle flaps, skin grafts, and burns. *Plast Reconstr Surg* 1970;45:24-30.
7. Nemiroff PM, Merwin GE, Brant T, Cassisi NJ. Effects of hyperbaric oxygen and irradiation on experimental skin flaps in rats. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93:485-91.
8. Perrins DJ. The effect of hyperbaric oxygen on ischemic skin flaps. In: Grabb WC, Myers MB, editors. *Skin flaps*. 2nd ed. Boston: Little Brown; 1975. p. 53-63.
9. McFarlane RM, Wermuth RE. The use of hyperbaric oxygen to prevent necrosis in experimental pedicle flaps and composite skin grafts. *Plast Reconstr Surg* 1966;37:422-30.
10. Wald HI, Georgiade NG, Angelillo J, Saltzman HA. Effect of intensive hyperbaric oxygen therapy on the survival of experimental skin flaps in rats. *Surg Forum* 1968;19:497-9.
11. Jurell G, Kaijser L. The influence of varying pressure and duration of treatment with hyperbaric oxygen on the survival of skin flaps. An experimental study. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1973;7:25-8.
12. Manson PN, Im MJ, Myers RA, Hoopes JE. Improved capillaries by hyperbaric oxygen in skin flaps. *Surg Forum* 1980;31:564-6.
13. Quirinia A, Viidik A. The effect of hyperbaric oxygen on different phases of healing of ischaemic flap wounds and incisional wounds in skin. *Br J Plast Surg* 1995;48:583-9.
14. Angel MF, Im MJ, Chung HK, Vander Kolk CA, Manson PN. Effects of combined cold and hyperbaric oxygen storage on free flap survival. *Microsurgery* 1994;15:648-51.
15. Kindwall EP, Gottlieb LJ, Larson DL. Hyperbaric oxygen therapy in plastic surgery: a review article. *Plast Reconstr Surg* 1991;88:898-908.
16. Kaelin CM, Im MJ, Myers RA, Manson PN, Hoopes JE. The effects of hyperbaric oxygen on free flaps in rats. *Arch Surg* 1990;125:607-9.
17. Zamboni WA, Roth AC, Russell RC, Nemiroff PM, Casas L, Smoot EC. The effect of acute hyperbaric oxygen therapy on axial pattern skin flap survival when administered during and after total ischemia. *J Reconstr Microsurg* 1989;5:343-7.
18. Tan CM, Im MJ, Myers RA, Hoopes JE. Effects of hyperbaric oxygen and hyperbaric air on the survival of island skin flaps. *Plast Reconstr Surg* 1984;73:27-30.
19. Izquierdo R, Swartz WM, Sutker KB, Boydell CL, Almand J. Attenuation of reperfusion-induced lipoperoxidation by systemic use of oxygen radical scavengers after pedicle occlusion. *Ann Plast Surg* 1992;28:175-9.
20. Zamboni WA, Roth AC, Russell RC, Smoot EC. The effect of hyperbaric oxygen on reperfusion of ischemic axial skin flaps: a laser Doppler analysis. *Ann Plast Surg* 1992;28:339-41.
21. Kernahan DA, Zingg W, Kay CW. The effect of the hyperbaric oxygen on the survival of experimental skin flaps. *Plast Reconstr Surg* 1965;36:19-25.
22. Shupak A, Gozal D, Ariel A, Melamed Y, Katz A. Hyperbaric oxygenation in acute peripheral posttraumatic ischemia. *J Hyperbaric Med* 1987;1:7-14.
23. Thom SR. Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;123:248-56.
24. Larson JL, Stephenson LL, Zamboni WA. Effect of hyperbaric oxygen on neutrophil CD18 expression. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:1375-81.
25. Tai YJ, Birely BC, Im MJ, Hoopes JE, Manson PN. The use of hyperbaric oxygen for preservation of free flaps. *Ann Plast Surg* 1992;28:284-7.
26. Eric P, Kindwall MD (editors). *Hyperbaric medicine practice*. 1st ed. Flagstaff: Best Publishing Company; 1995.