

Hiperbarik Oksijen ve Antioksidan Vitamin Kombinasyonunun Deneysel Random-Patern Deri Fleplerindeki Canlı Doku Alanına Etkisi

THE EFFECTS OF HYPERBARIC OXYGEN AND ANTIOXIDANT VITAMIN COMBINATION ON THE VIABLE AREA OF EXPERIMENTAL RANDOM-PATTERN SKIN FLAPS

Şükrü ÖTER*, Ahmet KORKMAZ*

*Dr.,GATA, Fizyoloji AD, ANKARA

Özet

Deri flepleri için iyi bir örnek oluşturan random-patern flep modelinde, hiperbarik oksijen (HBO) ve antioksidan vitaminlerin (E+C) etkileri araştırılmıştır. Flep kaldırılmasını takiben ortaya çıkan hipoksi ve serbest radikaller nedeniyle yer yer nekroz ve doku kaybı ile karşılaşmaktadır. Hiperbarik oksijenizasyon, birçok iskemik süreçte yaygın olarak uygulanan bir tedavi metodudur. Vitamin E ve C'nin de, gerek iskemi-reperfüzyon hasarında gerekse serbest radikal oluşumuyla karakterize diğer patolojik durumlarda başarıyla kullanılabilceğini gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmada toplam 40 dişi Sprague-Dawley sıçanda kaldırdığımız 3x10 cm boyutlarındaki kaudal tabanlı random-patern sırt flebinde, 1 kontrol ve 3 farklı tedavi prosedürü sonucunda, 7 gün sonrasında yaşayan doku oranları değerlendirildi. Bu oran, flep operasyonu dışında hiç bir uygulama yapılmayan kontrol grubunda %64.9±2.23, HBO tedavisi uygulanan grupta %53.7±1.89, antioksidan vitamin verilen grupta %84.2±1.81, vitamin ve HBO tedavisinin kombine edildiği grupta ise %66.8±1.55 olarak bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, vitamin grubunda anlamlı bir iyileşme görülürken, HBO uygulanan grupta yine anlamlı fakat nekrotik dokuyu artırıcı yönde değişiklikler izlendi (her ikisi için $p<0.01$). Kombine tedavi uygulanan grupta ise kontrollere göre anlamlı bir farklılık oluşmadı ($p>0.05$). HBO'nun kötü yönde etki göstermesi serbest oksijen radikallerinin oluşumunu artırıcı etkisine bağlanabilmekle beraber, bu konuda daha fazla doz-cevap çalışmalarına ihtiyaç vardır. Antioksidan E ve C vitamini kombinasyonu ise flep cerrahisinde, nekroz oranını azaltmak açısından, iyi bir destek tedavisi olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hiperbarik oksijen, Antioksidan vitaminler, Deri flebi

T Klin Tıp Bilimleri 1998, 18:299-303

Summary

The effect of antioxidant vitamins (E+C) and hyperbaric oxygen on random pattern skin flap which is a good model for flap studies was investigated. Focal necrosis and tissue failure have been encountered depending on the reactive oxygen species, after removing the flap. Hyperbaric oxygenation is a widely used method to decrease many ischaemic process. There are studies to show that vitamin E and C can be administered successfully in both ischemia-reperfusion injury and other pathologic situation characterized by reactive oxygen species production. In this study, caudal based random pattern dorsal flaps in the dimensions of 3x10 cm were raised from a total of 40 female Sprague-Dawley rats and separated into four equal groups as the control and the treated ones. In 7th day after flap raising, viable tissue area were evaluated as 64.9±2.23% for control, 53.7±1.89% for HBO only, 84.2±1.81% for vitamin only, and 66.8±1.55% for HBO+vitamin group. While viability ratios of vitamin only group increased significantly as compared with control ratios, that of HBO only group decreased ($p<0.01$ for both). Combination of HBO and vitamin showed no significant increase or decrease according to control group viability ratios ($p>0.05$). Although HBO has harmful effects leading to an increase in reactive oxygen species production on flap viability, further investigation with different HBO doses and time intervals is needed. The antioxidant vitamin E and C combination, however, seems to be effective for limiting necrosis ratios in flap surgery.

Key Words: Hyperbaric oxygenation, Antioxidant vitamins, Skin flap

T Klin J Med Sci 1998, 18:299-303

Geliş Tarihi: 29.06.1998

Yazışma Adresi: Dr.Şükrü ÖTER
GATA - Fizyoloji AD
06018 Etlik, ANKARA

Deri flepleri, plastik ve rekonstrüktif cerrahinin temel çalışma konularındandır. Uygulanmakta olan flep modelleri arasında en yaygın kullanılanı 'random-patern' deri flebi olup, bu tür fle-

plerde her zaman potansiyel bir nekroz riski mevcuttur. Bu nekroz, daha çok flebin beslenmesi zayıf olan distal parçasından başlamaktadır; çünkü bu kısmın beslenmesi daha zayıftır (1). Bu gibi problemlerden dolayı, bir flebin yaşayan uzunluğunun artırılması veya flepteki nekroz miktarının azaltılması, plastik cerrahinin başlıca araştırma konuları arasına girmiştir (2).

Uygulanan flep girişimleri sonucunda, deri dokusunda kaçınılmaz bir iskemi artışı olmaktadır. Bu doku hipoksisi flebi nekroza götüren patogenezin ve oluşması olası enfeksiyonların en yaygın nedenidir (3). İskemi sonrasında dokuda serbest radikallerin üretilmesi ile daha fazla sorunlar oluşabilmektedir. Günümüze kadar pek çok araştırmacı flep yaşayabilirliğinde serbest radikallerin etkileri üzerinde çalışmıştır. Sözkonusu reaktif oksijen türevlerinin (ROT), oksidatif endotel hasarına neden olarak vasküler permeabilityi artırdığı ve çok miktarda plazmanın ekstrasvazasyonuna sebep olarak hemokonsantrasyona yol açtığı bilinmektedir (4-6). Bazı araştırmacılar, çeşitli serbest radikal süpürücülerini kullanarak, deri fleplerindeki, ROT kaynaklı zararlı etkileri azaltmayı başarmışlardır; bunlar arasında özellikle E ve C vitaminleri kullanılarak yapılan çalışmalar dikkat çekicidir (1,2,7,8).

Çoğu biyolojik ortamda askorbat olarak bulunan ve suda çözünen C vitamini (L-ascorbic acid), ekstrasellüler sıvıların en önemli antioksidanı olarak kabul edilmektedir (7,9). E vitamini olarak anılan 4 tip tokoferol molekülü içerisinde en çok bilineni ve en etkili a-tokoferoldur. Yağda çözünen bir antioksidan olan a-tokoferol, dokuda organik peroksil radikalleri ile reaksiyona girerek, radikal kaynaklı lipid peroksidasyonunu engelleyebilmektedir. Bu özellik molekülün en önemli biyokimyasal fonksiyonudur ve E vitamininin antioksidan aktivitesini yansıtmaktadır (9). İskemi-reperfüzyon hasarı ile ilgili olarak tavşanlarda yapılan bir çalışmada, iskemi fazında E vitamininin azaldığı ve vitamin E tedavisi ile reperfüzyon fazında oluşan peroksidasyonun engellenmediği gösterilmiş, iskemi öncesinde E vitamini desteği sağlandığında dokudaki lipid peroksidasyonunun ve doku hasarının azaldığı saptanmıştır (10).

Literatürde deri flepleri üzerinde gerek E gerekse C vitamininin etkilerini araştıran değişik

çalışmalar bulunmakla beraber, E ve C vitamininin birlikte kullanıldığı flep çalışmasına rastlanmadı. Oysa ki, en etkin ve en zararlı ROT olan hidroksil radikalinin (OH.) inaktivasyonu için ve özellikle akut dönemdeki reperfüzyon sırasında iskemik nekrozun yayılmasının önlenmesinde E ve C vitaminlerinin birlikte ve yeterli düzeyde bulunmaları çok önemlidir. E ile C vitamini kombine edildiklerinde antioksidan bir sinerjizm elde edildiği bilinmektedir (11).

Hiperbarik oksijenizasyon (HBO), yüksek plazma oksijen konsantrasyonları oluşturmak yoluyla, birçok iskemik süreçte yaygın olarak uygulanan bir tedavi metodudur (12,13). Flep yaşayabilirliğinin HBO uygulamaları ile artırılması konusunda çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (1,14-17).

Çalışmamızda Khouri'nin tarif ettiği kaudal tabanlı deneysel random-patern flep modelinde (18), gerek HBO ve vitamin E ile C kombinasyonlarının tek başlarına kullanımı, gerekse her iki tedavi planının ortaklaşa kullanımının, flep yaşayabilirliğini ne yönde etkilediği araştırıldı.

Materyel ve Metod

Deney hayvanları: Ağırlıkları 200-225 g arasında değişen toplam 40 adet Sprague-Dawley türü dişi sıçan, deney süresince, aynı laboratuvar koşullarında (standart oda sıcaklığı ve normal gün ışığı), rat yemi ve çeşme suyu ile beslendiler.

Flep preparasyonu: Öncelikle kas içi ketamine hidrokloride (65 mg/kg) + xylazine hidrokloride (0,65 mg/kg) enjeksiyonu ile anestezi uygulandı. Daha sonra hayvanların sırtı elektrikli traş makinesi ile traş edilerek povidone-iodine solüsyonu ile temizlendi. Bunu takiben, 3x10 cm boyutlarında, derinin tüm katmanlarını ve panniculus carnosusu da içeren, Khouri Modeli (18), kaudal tabanlı random-patern sırt flebi kaldırıldı. Flep kaldırıldıktan sonra keskin iğneli 4/0 ipek sütür ile tekrar yerine dikildi (1,2).

Operasyon sonrası bakım: Operasyon bitiminde, hayvanların birbirlerinin fleplerine zarar vermelerini önlemek için, her bir hayvan ayrı bir kafese yerleştirilerek 7 gün boyunca takibe alındı. Postoperatif ilk 48 saat boyunca i.m. butorphanol tartarate (0.01 mg/kg) ile analjezi sağlandı.

Tedavi prosedürleri: Hayvanlar ‘basit rastgele örnekleme’ metodu ile toplam 4 gruba ayrıldı (her grup için n=10):

1. Kontrol grubu; flep operasyonu dışında hiç bir uygulama yapılmayan grup.

2. HBO grubu; ilk uygulamaya flep kaldırıldıktan en geç 6 saat sonra başlamak kaydıyla bir hafta boyunca 2.5 ATA’da 1 saat süreyle ve günde bir kez HBO uygulanmıştır (1,14). HBO seansları öncesinde ortam %100 O₂ ile yıkandı (flushing) ve basıncın gerek 2.5 ATA’ya çıkarılması, gerekse seans bitiminde geri düşürülmesi işlemi 10’ar dakikalık süreler içerisinde yavaş yavaş yapıldı. Seans sırasında hayvanların solunumu ile ortaya çıkan karbondioksitin tutulmasını sağlamak için hiperbarik odaya soda-lime konuldu (19).

3. Vitamin grubu; operasyondan 3 gün önce başlanarak, üç günde bir intraperitoneal yoldan vitamin E (40 mg/kg) ve vitamin C (200 mg/kg) verilmiş, ve toplam 4 doza tamamlanacak şekilde devam edilmiştir (preoperatif 3. gün, operasyondan hemen önce, postoperatif 3. ve 6. günler) (19,20).

4. Vitamin + HBO grubu; her iki prosedür aynı şartlarda birlikte uygulanmıştır.

Yaşayabilirlik değerlendirilmesi: Postoperatif 7. Günde, Sasaki’nin paper-template yöntemi kullanılarak, flep yaşayabilirlik yüzdeleri hesaplandı (21). Bunun için hayvanlar yeniden anestezi edilerek şeffaf asetat kağıdına renkli asetat kalemi ile flep boyutları ve nekroz hattı kopye edildi. Elde edilen şekillerden önce tüm flebin alanı, sonra da yalnızca yaşayan deriyi gösteren alan hassas terazi ile tartılarak, bulunan değerler birbirine oranlandı ve % yaşayabilirlik olarak ifade edildi.

İstatistiksel değerlendirme: ‘Kruskal Wallis Varyans Analiz’ yöntemi ile tüm gruplar arasındaki anlamlılık araştırılmış; gruplar arası fark önemli bulunduğundan kontrol grubu ile deney grupları ikişer ikişer ‘Mann-Whitney U Testi’ ile karşılaştırılarak, ‘p<0.05’ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Postoperatif 7. gün sonunda kontrol grubunda yaşayan flep alanının tüm flep alanına oranı %64.9±2.23 olarak bulundu. Kontrol grubu ile

Tablo 1. Yaşayan flep alanının tüm alana göre oranı (ortalama ± standart sapma)

Grup	Yaşayan Flep Oranı
Kontrol (n=10)	%64.9 ± 2.23
HBO (n=10)	%53.7 ± 1.89 ‡
Vitamin (n=10)	%84.2 ± 1.81 §
HBO + Vitamin (n=10)	%66.8 ± 1.55

‡ Tüm gruplara göre anlamlı olarak düşük (p<0.01)

§ Tüm gruplara göre anlamlı olarak yüksek (p<0.01)

karşılaştırıldığında, tek başına vitamin uygulanan grupta bu oran, %84.2±1.81’lik değeriyle, anlamlı bir artış gösterirken, HBO grubunda, %53.7±1.89 olarak hesaplanan, yaşayabilirlik oranı anlamlı derecede azalmıştı. HBO ve antioksidan vitaminlerin kombine edilerek uygulandığı grupta ise flep yaşayabilirlik yüzdesi 66.8±1.55 olarak ölçüldü; bu değer, kontrol grubuna göre olmasa, da diğer iki tedavi grubuna göre anlamlı derecede farklı bulundu (Tablo 1).

Tartışma

Bilindiği gibi ROT, iskemiye takip eden reperfüzyon hasarı oluşumunda önemli medyatörlerdir (22). ROT ile oluşan hasarın çeşitli antioksidanlarla önlenebileceğini gösteren çalışmalar olduğu gibi (23), deri fleplerinde de iskemi-reperfüzyon süreciyle oluşan oksidan hasarın, vitamin E ve C ile azaldığını bildiren çalışmalar yapılmıştır (1,7). Bunun yanında, Anabilim Dalımızca daha önce gerçekleştirilen çalışmalarda, E+C vitamini uygulayarak, serbest oksijen radikallerinin neden olduğu, lipid peroksidasyonunun azaltılabileceği gösterilmiştir (20,24,25).

Normal deri dokusunun parsiyel oksijen basıncı (pO₂) 30-40mmHg’dir. 2ATA basınç altında %100 O₂ uygulandığında ise pO₂ 250-300 mmHg’ya kadar yükselebilmektedir. 3 ATA’da %100 O₂ uygulayarak plazma çözülmüş oksijen miktarını %0.32 ml’den %6.8 ml’ye, doku oksijenlenmesini de 10-15 misline kadar artırmak mümkün olabilmektedir. Bu yüksek doku oksijen düzeyleri HBO tedavisi sonrasında 4 saate varan sürelerle devam edebilmektedir (3,13,17). HBO, yüksek doku oksijenizasyonuna bağlı olarak dokuların daha fazla iskemik olmasını önlemekte, herhangi bir nedenle iskemi oluşan dokulara uygu-

landığında doku ödemi azaltmakta ve iskemik dokulardaki normal hücrel osmolaritenin korunmasına yardımcı olmaktadır (26,27). Çeşitli flep çalışmalarında, sitotoksik O₂ metabolitleri üretiminin de sebep olduğu olumsuz çevre koşullarına rağmen, HBO tedavisinin yaşayan doku oranını anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir (15,16).

Stewart ve arkadaşları, random-patern fleplerde 50 mg/kg tek doz E vitamini ile flep yaşayabilirliğinin arttığını ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını görmüş, aynı prosedüre HBO ilave ettiklerinde ise anlamlı derecede bir iyileşme bildirmişlerdir (1). Pediküllü bir flep modelinde çalışan Zaccaria ve ekibi, tek başına C vitamininin de flep iyileşmesinde son derece iyi etkileri olduğunu göstermiştir (7). Anabilim Dalımızda gerçekleştirilen farklı bir çalışma modelinde ise, E ve C vitaminleri kombine olarak uygulandıklarında sinerjistik etki gösterdikleri görülmüştür (20).

Bu gibi bilgilerden yola çıkarak tasarlanan bir diğer çalışmada, antioksidan E+C vitamini kombinasyonunu HBO ile birlikte uygulayarak deneysel deri fleplerinde yaşayan doku oranının olumlu yönde etkilenebileceği düşünüldü. Nitekim bu prosedür epigastrik ada deri flebi modelinde uygulandığında, tek başına HBO grubunun yaşayan doku oranını kontrollere göre anlamlı şekilde artırdığı, HBO'ya E+C vitamini ilave edildiğinde ise hem kontrol, hem de yalnız HBO alan gruba göre anlamlı derecede bir artış kaydedildiği görüldü (28).

Bu çalışmada ise aynı prosedür random-patern flep modelinde uygulanmış, ne var ki tek başına vitamin E+C uygulamaları oldukça iyi yönde sonuç verirken, HBO'nun flepteki nekroz oranını artırdığı görülmüştür. HBO ve vitaminlerin birlikte uygulandığı grupta ise kontrol grubundan farksız bir sonuç elde edilmiştir. Literatürde yer alan flep çalışmaları HBO'nun kötüleştirici etkisine rastlamamakla beraber, bazı araştırmacılar HBO'nun ROT üretimini artırarak ve lipid peroksidasyonuna yol açarak zararlı da olabileceğini vurgulamıştır (29,30). Bununla birlikte, gerek birçok çalışmada HBO lehine alınan sonuçlar, gerekse bu sonuçları destekleyen ve yukarıda sözü edilen önceki çalışma (28), flep cerrahisinde HBO uygulamalarının zararlı olduğu yönünde ortaya atılabilecek bir iddiayı engellemektedir. Bu konuda daha sağlıklı bir

yargıya varabilmek için, farklı basınç ve sürelerle HBO uygulanan ve - kötü yöndeki olağan etkisini elimine etmek için - deneklerin %100 oksijene maruz bırakılmadan yalnızca hiperbarik ortamda tutulduğu kontrol gruplarına yer verilen ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Araştırmada elde edilen bulgular, diğer tedavi prosedürünü oluşturan E+C vitamini kombinasyonu açısından değerlendirildiğinde ise, gerek HBO ile kombine edildiğinde HBO'nun kötü yöndeki etkisini önlemesi, gerekse tek başına uygulandığında görülen başarılı sonuç, bu şekildeki bir vitamin kombinasyonunun flep cerrahisindeki istenmeyen doku kayıplarını önlemek açısından iyi bir profilaksi örneği oluşturabileceği iddiasını öne sürmemizi mümkün kılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Stewart RJ, Moore T, Bennett B, Easton M, Newton GW. Effects of free radical scavengers and hyperbaric oxygen on random-patern skin flaps. *Arch Surg* 1994; 129: 982-8.
2. Latifoğlu O, Atabay K, Çelebi C, Çenetoğlu S, Baran NK. Nikotin etkisi altındaki deri fleplerinin yaşayan uzunluğuna nifedipinin etkisinin araştırılması. *Türk Plast Cer Derg* 1995; 3(3):144-51.
3. Jain KK. Hyperbaric oxygenation in plastic surgery and dermatology. In: *Textbook of hyperbaric medicine*. Chapt 25:p.345-53, 1990.
4. Becker PM, Pearse DB, Sylvester JT. Effects of oxygen tension and glucose concentration on ischemic injury in ventilated ferret lungs. *J Appl Physiol* 1993; 75:1233-37.
5. Fujimoto K, Yoshikawa S, Martin S, Kayes SG, Parker JC. Oxygen radical scavengers protect against eosinophil-induced injury in isolated perfused rat lungs. *J Appl Physiol* 1992; 2:687-94.
6. Guidot DM, Repine MJ, Hybertson BM., Repine JE. Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs. *Am J Physiol* 1995; 269:2-5.
7. Zaccaria A, Weinzwieg N, Yoshitake M, Matsuda T, Cohen M. Vitamin C reduces ischemia-reperfusion injury in a rat epigastric island skin flap model. *Ann Plast Surg* 1994; 33:620-3.
8. Knight KR, Angel MF, Lepore DA, Abbey PA, Arnold LI, Gray KA, Mellow CG, O'Brien BMcC. Secondary ischaemia in rabbit skin flaps: The roles played by thromboxane and free radicals. *Clin Sci* 1991; 80:235-40.
9. Sies H, Stahl W, Sundquist AR. Antioxidant functions of vitamins. *Vitamins E and C, Beta Carotene, and other carotenoids*. *Ann NY Acad Sci* 1993; 557:7-19.
10. Axford-Gately RA, Wilson GJ. Myocardial infarct size reduction by single high dose or repeated low dose vitamin E supplementation in rabbits. *Can J Cardiol* 1993; 9:94-8.

11. Klein HH, Pich S, Lindert S, Nebendahl K, Niedmann P, Kreuzer H. Combined treatment with vitamins E and C in experimental myocardial infarction in pigs. *Am Heart J* 1989; 118:667-73.
12. Myers RA. Hyperbaric oxygen therapy, a committee report. Bethesda, Md: Undersea Medical Society 1986.
13. Grim PS, Gottlieb LJ, Boddie A, Batson E. Hyperbaric oxygen therapy. *JAMA* 1990; 263(16):2216-20.
14. Kaelin CM, Im MJ, Myers RAM, Manson PN, Hoopes JE. The effects of hyperbaric oxygen on free flaps in rats. *Arch Surg* 1990; 125: 607-9.
15. Jurell G, Kaijser L. The influence of varying pressure and duration of treatment with hyperbaric oxygen on survival of skin flaps. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1973; 7:25-8.
16. Tan CM, Im MJ, Myers RAM, Hoopes JE. Effects of hyperbaric oxygen and hyperbaric air on the survival of island skin flaps. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73:27-8, 1984.
17. Kindwall EP, Gottlieb LJ, Larson DL. Hyperbaric oxygen therapy in plastic surgery: A review article. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88(5):898-908.
18. Khouri RK, Angel FM, Edstrom LE. Standardizing dorsal rat flap. *Surg Forum* 1986; 37:590-6.
19. Lutz J, Stark M. Administration of perfluorochemicals under hyperbaric oxygen pressure and treatment with free oxygen radical scavengers. *Biomater Art Cells Art Org* 1988, 16:395-402.
20. Etlik Ö, Tomur A, Kutman MN, Yörükkan S, Duman O. The effects of sulfur dioxide inhalation and antioxidant vitamins on red blood cell lipoperoxidation. *Environ Res* 1995; 71:25-8.
21. Sasaki GH, Pang CY. Hemodynamics and viability of acute neurovascular island skin flaps in rats. *Plast Reconstr Surg* 1980; 65(2):153-9.
22. 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
23. Masayuki M, Hiroshi T, Makoto M, Yorihiro Y, Etsuo N. Free radical chain oxidation of rat red blood cells by molecular oxygen and its inhibition by alpha-tocopherol. *Arch Biochem Biophys* 1987; 258:373-80.
24. Etlik Ö, Tomur A, Tuncer M, Rıdvanağaoğlu AY, Andaç O. Protective effect of antioxidant vitamins on red blood cell lipoperoxidation induced by SO₂ inhalation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1997; 8(1-2):31-43.
25. Etlik Ö, Tomur A, Dündar K, Erdem A, Gündoğan NÜ. The effect of antioxidant vitamins E and C on lipoperoxidation of erythrocyte membranes during hyperbaric oxygenation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1997; 8(4):269-277.
26. Knighton DR, Silver IA, Hunt TK. Regulation of wound-healing angiogenesis-effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. *Surgery* 1981; 90:262-9.
27. Nylander G, Lewis D, Nordstrom H, Larsson J. Reduction of postischemic edema with hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg* 1985; 76:596-602.
28. Tomur A, Etlik O, Açikel C, Gündoğan NÜ, Bilgiç H. Sıçan epigastrik ada fleplerinde hiperbarik oksijen ve antioksidan vitamin kombinasyonunun iskemi reperfüzyon hasarına etkisi. *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği - 23. Ulusal Kongresi, Bildiri Özetleri, Adana, 1997; 70-1.*
29. Monstrey ST, Mullick P, Narayanan K, Ramasastry SS. Hyperbaric oxygen therapy and free radical production: An experimental study in doxorubicin (adriamycin) extravasation injuries. *Ann Plast Surg* 1997, 38:163-8.
30. Nylander G, Otamiri T, Lewis DH, Larsson J. Lipid peroxidation products in postischemic skeletal muscle and after treatment with hyperbaric oxygen. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1989; 23:97-103.