

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
SUALTI HEKİMLİĞİ VE HİPERBARİK TIP ANABİLİM DALI

FARELERDE OLUŞTURULAN DENEYSEL METİSİLİNE DİRENÇLİ
***STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA) SEPSİSİNDE TİGESİKLİN**
VE HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİLERİNİN BİRLİKTE VE
TEKİL ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşen KOLAT

Danışman
Prof. Dr. Maide ÇİMŞİT

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2008

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
SUALTI HEKİMLİĞİ VE HİPERBARİK TIP ANABİLİM DALI

FARELERDE OLUŞTURULAN DENEYSEL METİSİLİNE DİRENÇLİ
***STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA) SEPSİSİNDE TİGESİKLİN VE**
HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİLERİNİN BİRLİKTE VE TEKİL
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşen KOLAT

Danışman
Prof. Dr. Maide ÇİMŞİT

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2008

ÖNSÖZ

Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nın kurulması ve ülkemizde Hiperbarik Oksijen Tedavisi yönteminin gelişmesinde verdiği yoğun uğraşların yanı sıra, uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, uzmanlık eğitimim süresince kendisinden çok şey öğrendiğim tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Maide ÇİMŞİT'e teşekkür ederim.

Mesleğimizde her zaman örnek alacağımız bir model oluşturan, ilgi ve anlayışını her zaman hissettiğimiz değerli hocam Sayın Prof. Dr. Şamil AKTAŞ'a teşekkür ederim.

Çalışmam ve asistanlık sürem boyunca hiçbir desteği esirgemeyen, gerektiğinde bana yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Akın Savaş TOKLU'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve desteğini benimle paylaşan Doç. Dr. Salih AYDIN'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince bana sonsuz sabır gösteren, yardıma ihtiyacım olduğunda beni hiçbir zaman geri çevirmeyen İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD. öğretim üyelerinden Prof. Dr. Aydın GÜREL'e ve PhD. Damla HAKTANIR'a teşekkür ederim.

Çalışma istatistikleri konusunda büyük yardımı dokunan PhD. Sevda ÖZEL'e teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi birikimini benimle paylaşan, bilimsel çerçeve oluşturmamda yardımcı olan Prof. Dr. Halit ÖZSÜT ve Dr. Özlem ÖZKAN'a teşekkür ederim.

Son 4 yılımın büyük kısmını birlikte geçirdiğim asistan arkadaşlarıma gösterdikleri ilgi, arkadaşlık, sevgi, yardım ve en önemlisi sabırları için teşekkür ederim.

Bilgisi, desteği ve arkadaşlığıyla her zaman yanımızda olan fizyoterapist Ali ÇELİK'e teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince destek ve yardımlarını esirgemeyen kıymetli hemşirelerimize ve tüm Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Özverileriyle beni bugüne getiren, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Ayşen KOLAT

2008

İÇİNDEKİLER

I. ÖZET	14
II. ABSTRACT	15
III. GİRİŞ	16
IV. GENEL BİLGİLER	17
A. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ	17
A.1. Tanım	17
A.2. Tarihçe	16
A.3. Fiziksel Temeller	19
A.3.a. Boyle Kanunu	19
A.3.b. Charles Kanunu	19
A.3.c. Henry Kanunu	19
A.3.d. Dalton Kanunu	21
A.3.e. Oksijen Fizyolojisi ve Hiperbarik Oksijenasyon	21
A.3.f. Oksijen Toksisitesi	22
A.4. Etki Mekanizması	23
A.4.a. Basıncın Mekanik Etkileri	23
A.4.a.1. Gaz dolu boşluklardaki gaz hacmi küçülür	23
A.4.a.2. Oksijenin plazmadaki çözünürlüğü artar	23
A.4.a.3. Karbondioksit retansiyonu meydana gelir	24
A.4.b. Yüksek Parsiyel Oksijen Basıncının Etkileri	24
A.4.b.1. Kardiyovasküler Etkiler	24
A.4.b.2. Yara iyileşmesi üzerine etkiler	25
A.4.b.3. Toksin inhibisyonu	25
A.4.b.4. CO ve siyanür (CN) toksisitelerinin azaltılması	25
A.4.b.5. Antimikrobik etkiler	25
A.5. Klinik Kullanım	28
A.5.a. Endikasyonlar	28
A.5.b. Kontrendikasyonlar	31
A.5.c. Komplikasyonlar	31
B. SEPSİS	32
B.1. Tanım	32
B.2. Etyoloji ve Epidemiyoloji	33

B.3. Patofizyoloji	34
B.4. Klinik ve Tanı	36
B.5. Prognoz	38
B.6. Tedavi	38
B.7. Hiperbarik Oksijen Tedavisi ve Sepsis	40
C. TİGESİKLİN	41
V. GEREÇ VE YÖNTEM	43
A. ÖN ÇALIŞMA	43
B. ANA ÇALIŞMA	47
B.1. Deneyin Yapılışı	47
B.1.a. Farelerde Deneysel MRSA Sepsisi Oluşturulması	47
B.1.b. Hiperbarik Oksijen Tedavisi	48
B.1.c. Tigesiklin Tedavisi	49
B.2. Mikrobiyolojik Değerlendirme	49
B.3. Histopatolojik Değerlendirme	50
B.4. İstatistik Yöntem	54
VI. BULGULAR	55
A. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI	55
A.1. Toplam değerlendirme	55
A.2. Karaciğer	57
A.3. Dalak	57
A.4. Böbrek	58
A.5. Kalp	59
A.6. Akciğer	59
B. MİKROBİYOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI	59
B.1. Toplam değerlendirme	59
B.2. Karaciğer	61
B.3. Dalak	62
B.4. Akciğer	63
B.5. Kalp	64
B.6. Böbrek	64
B.7. Periton	64
C. DİĞER BULGULAR	69
VII. TARTIŞMA	70

VIII. SONUÇ	75
IX KAYNAKLAR	76
X. EKLER	85
XI. ÖZGEÇMİŞ	86

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO	AÇIKLAMA	Sayfa no
ŞEKİL 1	Hiperbarik oksijenasyonda kanda çözünen oksijen miktarı	20
ŞEKİL 2	SIRS, sepsis ve infeksiyon arasındaki ilişki	32
ŞEKİL 3	Septik şokun patogenezinin şematik açıklaması	37
ŞEKİL 4	Uygulanan HBO tedavi şeması	48

RESİMLER DİZİNİ

RESİM NO	AÇIKLAMA	Sayfa no
RESİM 1	Farelere otopsi uygulanması	45
RESİM 2	Peritondan kültür için örnek alınması	45
RESİM 3	Mikrobiyolojik ve histopatolojik örnekler için hazırlanan organlar	46
RESİM 4	Vertikal insizyon sonrası organlardan kültür için örneklerin toplanması	46
RESİM 5	Deney basınç odası	48
RESİM 6	Gecelik inkübasyon sonrası üreyen bakteri kolonileri	50
RESİM 7	İnflamasyon derecesi 0 olarak tespit edilen olan karaciğer dokusu	51
RESİM 8	İnflamasyon derecesi 1 olarak tespit edilen olan karaciğer dokusu	52
RESİM 9	İnflamasyon derecesi 2 olarak tespit edilen olan karaciğer dokusu	52
RESİM 10	İnflamasyon derecesi 3 olarak tespit edilen olan karaciğer dokusu	53
RESİM 11	İnflamasyon derecesi 4 olarak tespit edilen olan karaciğer dokusu	53

GRAFİKLER DİZİNİ

GRAFİK NO	AÇIKLAMA	Sayfa no
GRAFİK 1	Organlarda tespit edilen toplam inflamasyon median değerlerinin gruplara göre dağılımı	56
GRAFİK 2	Dokularda tespit edilen toplam üreyen koloni sayısı median değerlerinin gruplara göre dağılımı	61

TABLolar DİZİNİ

TABLO NO	AÇIKLAMA	Sayfa no
TABLO 1	Basıncın çözünmüş ideal oksijen değerine etkileri	21
TABLO 2	Antibiyotiklerin anoksi, hipoksi ve/veya hiperbarik oksijenasyon şartlarında değişen etkinlikleri	27
TABLO 3	2004 ECHM konsensus kararlarına göre belirlenen HBOT endikasyon listesi	29
TABLO 4	UHMS tarafından 2003 yılında belirlenen kesinleşmiş HBOT endikasyon listesi	30
TABLO 5	T.C. Sağlık Bakanlığı HBOT endikasyon listesi	30
TABLO 6	HBO tedavisi kontrendikasyon listesi	31
TABLO 7	Sepsis tanı kriterleri	39
TABLO 8	Çalışma grubunda kullanılacak bakteri dozunun belirlenmesi	44
TABLO 9	Gruplara göre deneyde uygulanacak tedavi yöntemleri	47
TABLO 10	Histopatolojik örneklerde inflamasyon derecelendirmesi	51
TABLO 11	Organlarda tespit edilen inflamasyon skorları toplamının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi	56
TABLO 12	Karaciğerde tespit edilen inflamasyon skorlarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi	57
TABLO 13	Dalakta tespit edilen inflamasyon skorlarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi	58
TABLO 14	Böbrekte tespit edilen inflamasyon skorlarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi	59
TABLO 15	Dokularda üreyen toplam koloni sayılarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi	60
TABLO 16	Karaciğerde üreyen koloni sayılarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi	62
TABLO 17	Dalakta üreyen koloni sayılarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi	63

TABLolar DİZİNİ DEVAM EDİYOR

TABLO NO	AÇIKLAMA	Sayfa no
TABLO 18	Akciğerde üreyen koloni sayılarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi	64
TABLO 19	Peritonda üreyen koloni sayılarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi	65
TABLO 20	Gruplara göre elde edilen histopatolojik ve mikrobiyolojik veriler	66
TABLO 21	Gruplara göre organlardaki inflamasyon skorlarının istatistiksel karşılaştırılması	67
TABLO 22	Gruplara göre organlarda üreyen koloni sayılarının istatistiksel karşılaştırılması	68

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AT	Anti trombin
ATA	Absolut atmosfer
ATM	Atmosfer
ATP	Adenozintrifosfat
CFU	Colony forming unit
CLP	Çekal ligasyon ve perforasyon
CN	Siyanid
CO	Karbonmonoksit
COX	Siklooksijenaz
ECHM	European Committee for Hyperbaric Medicine
EDRF	Endotel derivated releasing factor
EUBS	European Underwater and Baromedical Society
FDA	Food and Drug Administration
HBO	Hiperbarik Oksijen
HBOT	Hiperbarik Oksijen Tedavisi
HO	Hem oksijenaz
IL	İnterlökin
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
Kaspas	Cysteine Aspartate Specific Proteases
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LT	Lökotrien
MF	McFarland
MIC	Minimum inhibitör konsantrasyon
MODS	Multipl organ disfonksiyonu sendromu
MRSA	Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
NOS	Nitrik oksit sentaz
OAB	Ortalama arteriyel basınç
PAF	Platelet aktive edici faktör
RES	Retikülo endotelyal sistem
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SiYS	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SKB	Sistolik kan basıncı
TNF	Tümör nekrozis faktör
TxA	Tromboksan
UHMS	Undersea and Hyperbaric Medicine Society
UMS	Undersea Medical Society

I. ÖZET

Sepsis, enfeksiyona bağılı olarak gelişen, mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Sepsisin karmaşık patofizyolojisi nedeniyle sadece uygun antimikrobiyal tedavinin kullanımı çoğu zaman yeterli olmamaktadır. Sepsiste sitokinler tarafından tetiklenen süreç doku hasarından büyük oranda sorumludur ve bu nedenle yeni tedavi yaklaşımları gündeme gelmektedir.

Önceleri antimikrobiyal etkileri nedeniyle sepsis tedavisinde faydalı olabileceği düşünülen Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT), günümüzde bu tabloda görülen karmaşık sitokimyasal sürece subselüler düzeydeki potansiyel etkileri nedeniyle de gündeme gelmiştir.

Tetrasiklinlerin yarı-sentetik analoglarından olan tigesiklin, tetrasiklin direnç mekanizmalarına karşı dayanıklıdır ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarını da içeren çok geniş bir antibakterial spektruma sahiptir.

Bu çalışmada farelerde oluşturulan deneysel MRSA sepsisinde tigesiklin ve HBOT'lerinin birlikte ve tekil etkileri değerlendirildi. Farelerde deneysel sepsis, MRSA süspansiyonunun intraperitoneal enjeksiyonu ile sağlandı. İnokulum dozu, yapılan ön çalışma ile, $9,6 \times 10^8$ CFU/ml olarak belirlendi. 40 fare 4 gruba ayrıldı. Grup 1: HBOT (2,4 ATA, 90 dk, 12 saatte bir), Grup 2: Tigesiklin (25 mg/kg/gün, subkutan, 12 saatte bir), Grup 3: Kontrol (tedavi uygulanmadı), Grup 4: HBOT + Tigesiklin (Grup 1 ve Grup 2 ile aynı doz ve sürede). 7. günün sonunda fareler sakrifiye edildi ve otopsi uygulandı. Tedavilerin; karaciğer, akciğer, dalak, kalp, böbrek ve periton kültürlerinde üreyen MRSA koloni sayıları ve karaciğer, akciğer, dalak, kalp ve böbrek histopatolojileri üzerine etkileri incelendi. Mikrobiyolojik değerlendirmeler göz önüne alındığında HBOT ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmese de HBOT'nin tigesiklinin etkisini potansiyalize ettiği saptandı. İnflamasyon skorları incelendiğinde iki tedavinin birlikte kullanımının sepsiste görülen inflamasyonun önlenmesinde tekil kullanımlarından daha etkili olduğu belirlendi ($p < 0,05$).

Bu çalışmanın sonuçları deneysel MRSA sepsisi oluşturulan farelerde, HBOT'nin inflamasyon ve bakteri yükü üzerine tedavi edici olumlu etkileri olduğunu ve bu olumlu etkinin tigesiklin ile birlikte uygulandığında daha da arttığını göstermektedir. Elde ettiğimiz veriler HBOT'nin sepsis tedavisinde kullanımını öneren çalışmaları desteklemektedir. Ancak bu konuda klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Hiperbarik, oksijen, sepsis, MRSA, Tigesiklin

II. ABSTRACT

Evaluation of single and combined effects of Tigecycline and HBOT in an experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) sepsis model in mice

Sepsis is a highly mortal disease with a complicated pathophysiology and the use of proper antimicrobial therapy may not be enough for the treatment. The process triggered by cytokines is the main reason of tissue damage in sepsis, leading for a search for new treatment approaches to be considered.

Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) might be beneficial in sepsis treatment due to its antimicrobial effects. Today, it has been considered as possibly beneficial, mainly because of its potential subcellular effects on the complicated cytochemical process of sepsis.

Tigecycline is a semi-synthetic derivative of tetracycline antibiotics, which have stability against the tetracycline resistance mechanisms and have a broad antibacterial spectrum, including MRSA.

In this study, single and combined effects of Tigecycline and HBOT were evaluated in an experimental MRSA sepsis model in mice. Experimental sepsis was obtained with intraperitoneal injection of MRSA isolate. Inoculum dose was decided as $9,6 \times 10^8$ CFU/ml with a fore study. 40 mice were randomised into four groups. Group 1: HBOT (2,4 ATA, 90 min, every 12 hours), Group 2: Tigecycline (25 mg/kg/day, subcutaneously, every 12 hours), Group 3: Control (not receive any therapy), Group 4: HBOT + Tigecycline (at the same dosages and duration with Group 1 and 2).

At the end of the 7th day mice were sacrificed and autopsies were performed. In all groups, the effect of the therapies on the number of the MRSA colonies in the lung, liver, heart, spleen, kidney and peritoneal cultures; the histopathology of the lung, liver, heart, spleen and kidney was investigated. Although there were no significant differences between HBOT and control groups; we determined that HBOT potentialize Tigecyclin's effect on bacterial load considering the microbiological results. The inflammation scores have shown that the combined effects of these two treatments were more beneficial than their single effects on preventing the inflammation in sepsis, as well.

The results of this study prove that, HBOT has a positive therapeutic effect on inflammation and bacterial load in tissues, in experimental MRSA sepsis. These positive effects are increased when combined with Tigecycline. Our data supports the previous studies that encourage the use of HBOT in sepsis. However, further clinical studies are required.

KEY WORDS: Hyperbaric, oxygen, sepsis, MRSA, Tigecycline

III. GİRİŞ

Sepsis, tanı ve tedavi yöntemlerindeki yeni gelişmelere rağmen günümüzde halen önemini koruyan, mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Sepsis etkenleri içinde en sık izole edilenler Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerdir. Gram pozitif bakteriler arasında öncelik stafilokoklar ve streptokoklardır. Metisiline dirençli suşlar yüksek mortalite oranları nedeni ile önemli bir yere sahiptir (1).

Ağır sepsis ve septik şokta mortalite oranları %60 iken, Multipl Organ Disfonksiyonu Sendromu'nda (MODS) bu oran %80'in üzerindedir. Mortalite oranları bu kadar yüksek olan bu hastalıkta, sitokinler tarafından tetiklenen süreç doku hasarından büyük oranda sorumludur. Bu nedenle yeni tedavi yaklaşımları gündeme gelmektedir. Hiperbarik oksijen tedavisinin (HBOT) sepsis tedavisinde kullanımı fikri yaklaşık 40 yıl önce antimikrobiyal etkilerine dayanarak ortaya çıkmıştır. Günümüzde yapılan çalışmalar bu tedavinin; adezyon molekülleri, antioksidan enzimler, büyüme faktörleri, sitokinler, nitrik oksit sentaz (NOS) sentez ve salınımı ile mikrosirküler perfüzyon üzerine etkileri nedeniyle de etkili olacağını ve sepsisteki inflamatuvar sürecinin kırılmasında faydalı olabileceğini düşündürmektedir (2,3).

Tigesiklin, glisilsiklin yapısında parenteral uygulanan bir antibiyotiktir. Tetrasiklinlerin yarı-sentetik analoglarından olan bu ilaç çok geniş bir antibakterial spektruma sahiptir ve tetrasiklin direnç mekanizmalarına karşı dayanıklıdır. Tigesiklin stafilokoklara karşı bakteriyostatik etki gösterir ve MRSA gibi çoğul dirençli bakterilere karşı da etkilidir. Komplike intraabdominal infeksiyonlarda, komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) onaylıdır. Ancak, endikasyonlarının geliştirilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (4).

Bu çalışmanın amacı; farelerde oluşturulan deneysel MRSA sepsisinde tigesiklin ve hiperbarik oksijen tedavilerinin birlikte ve tekil etkilerini histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak değerlendirmek, günümüzde dahi yüksek mortalite oranlarına sahip bu hastalığa yeni bir tedavi yaklaşımı olanağını araştırmaktır.

IV. GENEL BİLGİLER

A. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

A.1. Tanım: HBOT basınç odasında 1 absolut atmosferden (1 ATA = 1 bar = 760 mmHg) daha yüksek basınçlarda %100 Oksijen solutulması esasına dayanan medikal bir tedavidir. Tek kişilik veya çok kişilik basınç odalarında, aralıklı ya da devamlı olarak %100 Oksijen solutularak uygulanır (5). Tedavi süresi ve basıncı hastalığa göre değişebilir (6).

Normal koşullarda arteriyel sistemdeki hemoglobin oksijenle %97 satüre durumdadır. Hiperbarik oksijen tedavisinin amacı hemoglobin saturasyonundaki bu %3'lük açığı kapatmak değil, plazmada çözünmüş halde bulunan ve hemoglobinden bağımsız olarak taşınan oksijeni, dolayısı ile doku oksijenasyonunu kayda değer derecede arttırmaktır (7).

A.2. Tarihçe: Hastaların basınç odasına alınması ve ortam basıncının tedavi amaçlı olarak yükseltilmesi fikri başlangıçta bilimsel temellerden çok sezgilere dayanarak ortaya çıkmıştır. İlk olarak 1662 yılında İngiliz hekim Henshaw “Domicilium” adını verdiği basınç odasında akut hastalıklara yüksek, kronik hastalıklara düşük basınçlarda tedavi uygulamaya başlamıştır (8). Tıpta hiperbarik tedavinin kullanımı ilk olarak Henshaw ile ortaya çıksa da hiperbarik *oksijen* kavramının gündeme gelebilmesi için 200 yıl daha geçmesi gerekmiş, Priestly 1775 yılında keşfettiği ve sonradan “*Oksijen*” adı verilen bu yeni gaz hakkında şu ifadeyi kullanmıştır:

“... Bu çalışmalardan şu sonucu da çıkarabiliriz: Ayırtırdığımız bu saf hava tıpta bir ilaç olarak yararlı olabilecekse de, sağlıklı bir vücutta kullanımı uygun olmayabilir. Bir kandil bu saf hava ile normal hava ile olandan daha hızlı yandığına göre yaşam da çok hızlı son bulabilir. Örneğin bir hayvanın gücü bu saf hava ile hızla tükenebilir. Ya da en azından bir ilahiyatçı bizlere bahsedilen doğal havanın bizim hakkettiğimiz en iyi hava olduğunu söyleyebilir. Şu anda onu soluma ayrıcalığına yalnızca iki fare ve ben sahibiz.” (9)

Priestley'nin oksijeni keşfetmesinin ardından Beddoes ve Watt 1796 yılında oksijenin kullanımı ile ilgili ilk kitabı yazdılar (8).

1834'te Junod ve ardından 1837'de Tabarie ve Pravaz büyük basınç odaları kurarak, 2-4 ATA'lık basınçlarda uyguladıkları tedaviler sonrasında iç organlarda kan akımının arttığını, beyinde kan akımında düzelme olduğunu ve genel bir “kendini iyi hissetme” durumu

oluşturduğunu ileri sürdüler. Bu tedaviyi tüberkülozdan koleraya bilimsel temele dayanmayan pek çok hastalıkta kullandılar (8, 10).

Hiperbarik tıp alanındaki asıl gelişme, basınçlı tünel işçiliğinin önemli bir iş sahası haline gelmesi ve 1845'te Triger'in Fransa'da Loire Nehri yatağının kazıldığı basınçlı tünel çalışmalarında disbarik problemlerin pek çoğunu tanımlaması ile başladı. 19. yy başında Paul Bert ve Lorrian Smith oksijen toksisitesinin yol açtığı problemleri tanımladılar. Arntzenius 1887 yılında kayda değer 300 referansla birlikte o güne kadar olan hiperbarik tıp literatürünü topladı (8, 11, 12).

Dekompresyon hastalığının tedavisinde önceleri sadece basınçlı hava kullanılırken, Drager bu hastaların tedavisinde basınçlı ortamda oksijen kullanımının potansiyel yararlarını fark etti ve 1917'de dalış kazalarının tedavisi için bir sistem geliştirdi. 1937'de Behnke ve Shaw hiperbarik oksijen tedavisini ilk defa dekompresyon hastalığının tedavisinde kullandılar. 1930'larda İngiliz ve Amerikan donanmalarında da dekompresyon hastalığının tedavisinde oksijen tedavi tablolarının kullanıma girmesiyle birlikte hiperbarik tıp yeni bir çağa girmiş oldu (8) .

Hiperbarik oksijen tedavisinin dalış hastalıkları dışında klinik kullanımı 1955-1956 yıllarında Churchill-Davidson ve Boerema'nın çalışmaları ile başladı. Pek çok kişi tarafından modern hiperbarik tedavinin babası sayılan Boerema bu dönemde, volüm desteği ve hiperbarik oksijenasyonla tedavi ettiği ölümcül derecede anemik domuzlarla ilgili "*life without blood (kansız hayat)*" adlı makaleyi yayınladı. 1961 yılında Boerema ve Brummelkamp, Hollanda Kraliyet Tıp Akademisi'nde, gazlı gangren hastalarını basınç odasında tedavi etmeye başladı (12).

1950'lerde kardiyak operasyonlarda hipoksiye toleransı arttırmak için HBOT kullanılıyordu; ancak 1970 sonrasında modern by-pass teknolojilerinin gelişmesi ile bu amaçla açılmış olan pek çok basınç odası kapatılmak zorunda kaldı (12).

HBOT alanında ilk uluslararası toplantı 1963 yılında Amsterdam'da düzenlendi. Sonraki yıllarda, HBO tedavi merkezlerinin sayısının artması ve bilimsel temellere dayanmadan pek çok hastalıkta bu tedavinin kullanımı hiperbarik oksijen tedavisinin bilimsel gelişiminde gerilemeye yol açtı. Bu nedenle, yapılan çalışmalar sonucunda, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kurulmuş bulunan Undersea Medical Society (UMS), 1970'lerin sonunda HBOT'nin temel kural ve prensiplerini yayınladı. Takip eden yıllarda Avrupa'da kurulan European Underwater and Baromedical Society (EUBS) ve European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) her yıl düzenlenen toplantılarla, yeni çalışmalar ışığında HBOT ile ilgili ortak kararlar alınmasını sağladı.

Hiperbarik oksijen tedavisi kullanıcıları ile ilgili sertifikasyon sistemlerinin geliştirilmesi, bilimsel temelli pek çok yeni çalışmanın yapılması, uluslararası alanda bu bilgilerin paylaşılmasını sağlayan pek çok toplantının düzenlenmesi ve dergilerin yayınlanması sonucunda, hiperbarik oksijen tedavisinin endikasyonları ve tıp alanındaki yeri daha kesin sınırlarla belirlendi (12).

A.3. Fiziksel Temeller: Hiperbarik oksijen tedavisinin fiziksel temelleri gazların özellikle de oksijenin fiziksel özelliklerine; bu da birbiri ile ilişkili üç faktöre: basınç, sıcaklık ve hacim ilişkisine dayanır. Boyle, Charles, Henry ve Dalton gaz kanunları bu ilişkileri açıklar.

A.3.a. Boyle Kanunu: Sabit sıcaklıkta bir gazın hacmi ile basıncı ters orantılıdır:

$$P \times V = K \quad (t \text{ sabit})$$

$$P = \text{basınç} \quad V = \text{hacim} \quad K = \text{sabit} \quad t = \text{sıcaklık}$$

Hiperbarik oksijen tedavisinin “basınç etkisi” bu kanunla açıklanır. Dekompresyon hastalığı ve arter gaz embolisinde mevcut kabarcığın hacmini küçültmek için basıncın etkisinden yararlanılır. Gazlı gangren olgularında da basıncın etkisi ile dokular arasındaki gazın hacmi azaltılır, bu da çevre dokulara basıncın azalmasına ve dolaşımın sürdürülmesine katkıda bulunur. Hiperbarik oksijen tedavisinin komplikasyonlarından olan barotravmaların mekanizması da bu kanunla açıklanır (13, 14).

A.3.b. Charles Kanunu: Sabit basınçta gazların hacimleri, sıcaklıkları ile doğru orantılıdır. Hiperbarik alanda dikkat çeken nokta, gazların sıkıştırıldıklarında sıcaklıklarının artmasıdır: hızlı kompresyonda basınç odasının içi rahatsız edici derecede sıcak olabilir. Genel gaz kanununda Boyle ve Charles gaz kanunları birleştirilmiştir (13):

$$P_1 \times V_1 / t_1 = P_2 \times V_2 / t_2$$

$$P = \text{basınç} \quad V = \text{hacim} \quad t = \text{sıcaklık}$$

A.3.c. Henry Kanunu: Sabit sıcaklıktaki bir sıvı içinde çözünen gazın kısmi basıncı, gazın ortamdaki kısmi basıncı ile doğru orantılıdır. Basıncın plazmadaki oksijen çözünürlüğüne etkisi bu kanunla açıklanır.

Gazların sıvılardaki çözünürlükleri “çözünürlük katsayısı” na bağlıdır. Çözünürlük katsayısı sıvının cinsi ve ortam sıcaklığına bağlı olarak değişir.

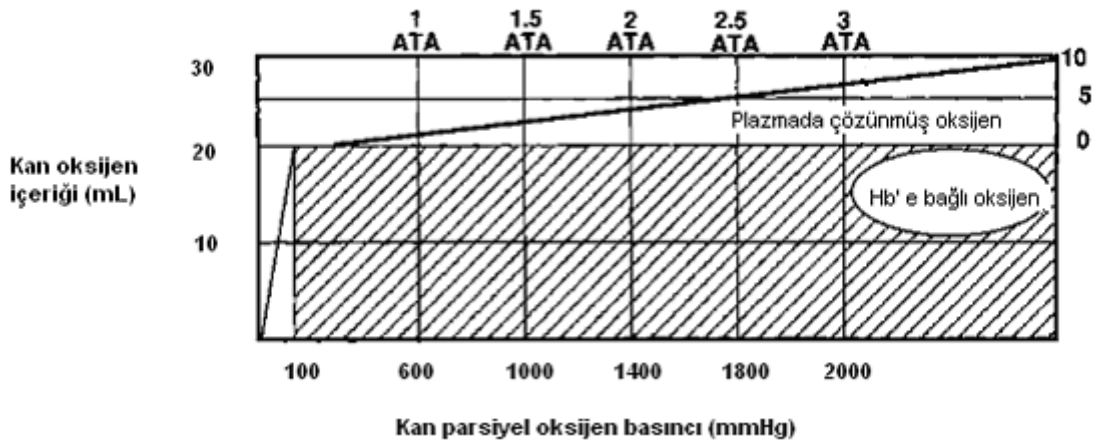
Normal koşullarda kandaki oksijenin %97’si hemoglobine bağlı, %3’ü plazmada çözünmüş olarak bulunur. Her 1 gram hemoglobin 1,34 mL O₂ ile bağlanır. Bu fizyolojik

maksimum değerdir ve bu nedenle deniz seviyesindeki arteriyel hemoglobin saturasyonu genellikle %97,5'dur.

$$O_2 \text{ Kapasitesi} = 1,34 \text{ mL } O_2 / \text{ gr Hb} \times (\text{gr Hb} / 100 \text{ cm}^3) \times \% \text{saturasyon}$$

Hemoglobin değeri 15 gr/ 100 mL kan olan bir insanın 100 mL kanı yaklaşık 19,5 mL ($15 \times 1,34 \times \%97,5$) oksijen taşır. Doku kapillerinden geçiş sırasında bu değer 14,5 mL'ye, saturasyon %75'e ve parsiyel oksijen basıncı 40 mmHg'ya düşer. Yani normal koşullar altında 100 mL kandan dokulara 5 mL oksijen transfer edilir (15).

Hiperbarik koşullarda kandaki oksijen miktarı, kanın hemoglobine bağlı olarak oksijen taşıma kapasitesi ve plazmada çözünen oksijen miktarı toplamına eşittir. 200 mmHg'nın üzerindeki parsiyel basınçlarda oksijen plazmada kayda değer oranda çözünür (Şekil 1). Henry kanununu ile hesaplanan ve değişen hiperbarik koşullarda çözünmüş oksijene ait ideal değerler Tablo 1'de gösterilmiştir.



ŞEKİL 1: Hiperbarik oksijenasyonda kanda çözünen oksijen miktarı (15).

Vücudumuzun ortalama oksijen tüketimi 6 mL /100 mL kan'dır. Şekil 1 ve Tablo 1'de görüldüğü üzere 2,8 ATA'da %100 O₂ solunması durumunda, dokuların ortalama oksijen ihtiyacını karşılayacak miktarda oksijenin plazmada çözünmüş olarak taşınması mümkün olacaktır (15).

TABLO 1: Basıncın çözünmüş ideal oksijen değerine etkileri. Kanın hemoglobin oksijen kapasitesi %20 vol. olarak kabul edilmiştir (Basset ve Bennet 1977) (15).

Toplam Basınc		İdeal Çözünmüş Oksijen Kapasitesi (% vol.)	
ATA	mmHg	Hava Solunumu	%100 Oksijen Solunumu
1	760	0,32	2,09
1,5	1140	0,61	3,26
2	1520	0,81	4,44
2,5	1900	1,06	5,62
2,82	2143	1,17	6,37
3	2280	1,31	6,80
4	3040	1,80	3 ATA' nın üzerindeki basınlarda % 100 O ₂ uygulanamaz
5	3800	2,30	

Henry kanunu, hiperbarik oksijen tedavisinin dekompresyon hastalığı da dahil olmak üzere pek çok hastalığın tedavisindeki fiziksel etkilerini açıkladığı gibi, dekompresyon hastalığının oluşum mekanizmasını da açıklar.

A.3.d. Dalton Kanunu: Bir gaz karışımının toplam basıncı karışımındaki her bir gazın kısmi basınçlarının toplamına eşittir.

$$P_t = P_1 + P_2 + P_3 + \dots + P_n$$

P_t = Gaz karışımının toplam basıncı $P_{1,2,3,\dots,n}$ = Karışımındaki gazların kısmi basınçları

Soluduğumuz havanın %20,94'ünü oksijen, %78,08'ini nitrojen, %0,04'ünü karbondioksit ve diğer gazlar oluşturmaktadır. Klinik uygulama kolaylığı açısından oksijen %21, nitrojen %79 olarak hesaplanır. Deniz seviyesinde 1 ATM = 760 mmHg basınçtaki havada oksijenin parsiyel basıncı $760 \times 21/100 = 159,6$ mmHg (160 mmHg olarak alınır), nitrojenin basıncı ise $760 \times 79/100 = 600,4$ mmHg'dır (600 mmHg olarak alınır). Ortam basıncı 2 katına yani 1520 mmHg'ya çıktığında oksijenin parsiyel basıncı da iki katına, yani $160 \times 2 = 320$ mmHg'ya yükselecektir (15).

A.3.e. Oksijenasyon Fizyolojisi ve Hiperbarik Oksijenasyon: Oksijen mutlak anaerop bakteriler dışında yaşam için temel elemandır. Oksijen normal hücresel solunumun ve doku fonksiyonunun sürdürülmesi için gerekli olan pek çok enzimatik, biyokimyasal ve fizyolojik etkileşim için esansiyeldir.

Akciğerde kanın oksijenlenmesi alveoler oksijen basıncı (104 mmHg) ile venöz kandaki oksijen basıncı (40 mmHg) arasındaki basınç gradyanına bağlıdır. Daha sonra oksijen büyük oranda hemoglobine bağlı olarak dokulara taşınır.

Normal atmosferik basınçta kanda sınırlı bir miktarda oksijen çözünebilir. Şekil 1’de görüldüğü gibi hiperbarik koşullarda basınç arttıkça kanda çözünen oksijen miktarı artar. Yeterli basınç altında çözünen oksijen seviyesi, vücudun oksijen ihtiyacını karşılayacak değere kadar yükselebilir.

Doku kan akımı dokulara oksijen taşınmasını düzenler. Arteriyel pO_2 , her dokunun maruz kalabileceği en yüksek pO_2 değeridir ve dokularda oksijen diffüzyon gradyanını belirleyen ana faktörlerdendir. Bu gradyan normalde yaklaşık 60 mmHg’dır. 3 ATA’da %100 oksijen solunduğunda ortalama bir dokunun arteriyo-venöz oksijen farkı 60 mmHg’dan 350 mmHg’ya yükselir.

HBOT’nin diğer bir etkisi de dokuya kan akımını azaltan vazokonstriksiyondur. Ancak arteriyel pO_2 çok yüksek olduğundan kan akımının çok düşük olduğu durumlarda bile doku oksijenasyonu sağlanabilir. HBOT sırasında dolaşım problemi nedeniyle hipoksik olan dokularda ise vazokonstriksiyon gözlenmez (15).

A.3.f. Oksijen Toksisitesi: Oksijen normal atmosferik basınçlarda toksik değildir. Oksijen parsiyel basıncının yükselmesi nedeniyle ortaya çıkan toksik etkiler: süperoksit, hidroksil, hidrojen peroksit gibi serbest oksijen radikallerine bağlıdır. Süperoksit dizmutaz, katalaz, glutatyon ve glutatyon redüktaz vücudu serbest oksijen radikallerinden koruyan antioksidan enzimlerdir. Vücut tarafından kullanılan diğer antioksidanlar vitamin C, vitamin E ve selenyumdur. Antioksidan mekanizmaların yetersiz kaldığı yüksek parsiyel oksijen basınçlarında hücre membranı, protein ve enzim fonksiyonlarında bozulma meydana gelir.

Oksijen 0,5 ATA’dan daha yüksek parsiyel basınçlarda solunması durumunda akciğer üzerine toksik etkiye sahiptir. Pulmoner oksijen toksisitesi genellikle trakeal ve bronşial irritasyon bulguları şeklinde başlar. Uygulamaya devam edilmesi durumunda akut solunum yetmezliği gelişebilir. Düşük basınçlarda günler alan bu süreç, daha yüksek basınçlarda akut olarak gelişebilir.

2 ATA üzerinde oksijen solunması durumunda merkezi sinir sistemi oksijen toksisitesi belirtileri ortaya çıkabilir. Kas seğirmeleri ve tinnitustan grand mal nöbete kadar uzanan geniş bir yelpazede belirti ve bulgular görülebilir. Belirtiler oksijen basıncı azaltıldıktan kısa bir süre sonra kaybolur. Tablo 1’de de görüldüğü gibi 3 ATA üzerindeki basınçlarda %100 oksijen solutulmaz (5, 9).

A.4. Etki Mekanizması:

Hiperbarik oksijenasyonun iki temel etkisi vardır. **a) Basıncın mekanik etkileri, b) Yüksek parsiyel oksijen basıncının etkileri.**

Basıncın mekanik etkisi ile gaz dolu boşluklardaki gaz hacmi küçülür, oksijenin plazmadaki çözünürlüğü artar ve karbondioksit retansiyonu meydana gelir.

Yüksek parsiyel oksijen basınçlarında normal atmosferik basınçta görülmeyen etkiler görülür. Bu durumda oksijen spesifik etki ve yan etkilere sahip bir ilaç gibi değerlendirilmelidir (14).

A.4.a. Basıncın Mekanik Etkileri:

A.4.a.1. Gaz dolu boşluklardaki gaz hacmi küçülür: Çeşitli sebeplerle oluşmuş olan kabarcık ve vücudun gaz içeren boşlukları basınç değişikliklerinden etkilenir. Boyle gaz kanununa göre gazların hacimleri basınç uygulandığında azalır.

Hiperbarik oksijen tedavisinin bu etkisi, dekompresyon hastalığı ve arter gaz embolisi gibi disbarik problemlerin, yatrojenik intravasküler hava kaçaklarının, gazlı gangren ve subkutan amfizem olgularının tedavisinde hiperbarik oksijenin etki mekanizmasını açıklar.

HBOT'nin en sık yan etkilerinden olan barotravmalar da basıncın mekanik etkisi ile vücudun hava dolu boşluklarının sıkışması ya da gazın genişlemesi nedeniyle meydana gelir.

Basıncın direkt etkisi gaz kabarcığının hacminin küçülmesini sağlar. Küçülen kabarcık giderek daha dengesiz hale gelir ve çapı belli bir değerin altına inince kollabe olur. Basınç kabarcığının kollabe olması için yeterli olmasa bile kabarcığının küçülmesi ve çevre dokulara basının azalarak dolaşımının rahatlatılması açısından önemlidir. Damar içindeki kabarcığının küçülmesinin diğer bir faydası da damar içinde proteinlerle etkileşebilen ve pıhtılaşma mekanizmalarını aktive eden silindirik şeklindeki kabarcığının küresel şekle dönüşmesi ve akciğerlere ilerleyerek atılmasının sağlanmasıdır. Hiperbarik difüzyon gradyanı da kabarcık içindeki gazın kolay metabolize olabilen oksijenle yer değiştirmesini ve kabarcığı terk etmesini sağlar. Böylece kabarcığının küçülmesi kolaylaşmış olur (14).

A.4.a.2. Oksijenin plazmadaki çözünürlüğü artar: Oksijenin hemoglobinden bağımsız olarak plazmada çözünmüş halde taşınması ile kanın oksijen taşıma kapasitesi artar. Ciddi kan kaybına bağlı anemilerde, hemoglobinin yeterli miktarda oksijen taşıyamadığı karbonmonoksit intoksikasyonu olgularında bu etkiden yararlanılır (14).

Difüzyon mesafesi çözünmüş oksijenin karekökü ile doğru orantılıdır. Yüksek oksijen içeriği interstisyel alanda oksijenin difüzyon mesafesini uzatır. Crush yaralanmalarında,

kompartman sendromunda, riskli greft ve flep olgularında HBOT'nin kullanımı, antiödem etkinin yanında, bu mekanizmaya da dayanır (16).

A.4.a.3. Karbondioksit retansiyonu meydana gelir: Hiperbarik oksijenasyon sırasında venöz kandaki hemoglobin de oksijenle tam sature durumdadır. Bu nedenle karbondioksitin normalde hemoglobine bağlı olarak taşınan %20'lik kısmı da kanda çözünür ve/ veya bikarbonat olarak taşınır. Dolayısı ile pH asiditeye kayar. Karbondioksitin oksijenden 50 kat daha fazla çözünebilmesi nedeniyle genelde bir probleme yol açmayan bu durum; ekstra karbondioksitin solunumla atılmasının sağlanamadığı Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda (KAOH) ciddi karbondioksit retansiyonu gelişmesine sebep olabilir (14, 17).

A.4.b. Yüksek Parsiyel Oksijen Basıncının Etkileri : HBOT'nin sekonder etkileri artmış oksijen basıncı nedeniyle plazmada yüksek oranda çözülmüş oksijen varlığının çeşitli doku ve hücreler üzerine etkilerine bağlıdır. Çok çeşitli ve geniş olan bu etkilerin bazıları; anaerop bakterilerin alfa-toksin üretiminin baskılanması, lökositlerin mikrobisid fonksiyonunda artış, kapiller duvarlara lökosit adezyonunun engellenmesi, hipoksik doku damarlarında vazokonstriksiyon gözlenmezken normal damarlarda vazokonstriksiyon, fibroblast çoğalması ve kollajen sentezinin uyarılması, süperoksit dizmutaz üretimi stimülasyonu, hücre membranında adenozin trifosfat (ATP) üretimine sekonder olarak doku ödeminde azalma, osteoklastik aktivite artışı ve kemik onarımının hızlanması, kapiller proliferasyon artışı, okuler lens esnekliğinde azalma ve görme değişiklikleri, akciğerde sürfaktan üretiminde azalma, karbonmonoksit (CO) zehirlenmesinde lipid peroksidasyonunda azalma ve CO'in hemoglobinden ayrılmasının sağlanması vb. şekilde sıralanabilir (14).

A.4.b.1. Kardiyovasküler etkiler: Hiperbarik oksijenasyonda kalp atım hızı azalırken kontraktilite ve atım volümü etkilenmez. Bu nedenle kalbin dakikadaki atım hacmi %10-20 oranında azalır. Yaygın arteriyel vazokonstriksiyon nedeniyle sistemik vasküler direnç ve ardyük artar. Kan basıncında minimal artış gözlenebilir. Vazokonstriksiyon nedeniyle hiperoksik dokulara kan akımı azalır bu da ödemin azalmasına katkıda bulunur (14).

Hiperbarik oksijen tedavisinin antiödem etkisi vazokonstriksiyonun yanı sıra hipoksi nedeniyle bozulan kapiller geçirgenliğin düzelmesine de bağlıdır. Crush yaralanmalarında, akut yanıklarda, kompartman sendromunda, serebral ödemde, dekompresyon ve arter gaz embolisi gibi hastalıklarda ödemin giderilmesinde bu etkiden faydalanılır (5, 14).

A.4.b.2. Yara iyileşmesi üzerine etkiler: Yaralanmış dokuların oksijen parsiyel basıncı 5-15 mmHg civarındadır, yani hipoksiktirler. Bu değer yara iyileşmesinde gerekli sentezlerin gerçekleştirilmesi için yeterli değildir. Hiperbarik oksijen tedavisi sırasında yara ve çevre doku arasındaki artmış oksijen gradyanı anjiogenezi uyarır. Fibroblast proliferasyonu ve kollajen yapımı hiperoksijenasyon sırasında artarken sonrasında oluşan rölatif hipoksi anjiogenezi uyarır. Fibronektin üretiminin de artması neovaskülarizasyonla sonuçlanır. Kronik yaraların tedavisinde, osteoradyonekrozda ve diğer radyasyon hasarlarında, greft ve flep sağkalımının arttırılmasında bu etkiden faydalanılır (14, 18).

A.4.b.3. Toksin inhibisyonu: Yüksek parsiyel oksijen basıncında Clostridial alfa-toksin sentezi baskılanır (> 250 mmHg'da üretilemez). Clostridial gazlı gangren olgularında bu etkinin yanı sıra anaeroplardaki antimikrobiyal etkilerin de katkısı vardır (14).

A.4.b.4. CO ve siyanür (CN) toksisitelerinin azaltılması: 2 ATA'dan daha yüksek basınçlarda uygulanan HBO tedavisi CO zehirlenmesinde lipid peroksidasyonunu azaltır. Yüksek parsiyel oksijen basıncı hemoglobine affinitesi oksijenden çok daha yüksek olan CO'nin hemoglobinden ayrılmasını sağlar (14).

Siyanür zehirlenmesinde ise siyanid anyonunun mitokondriyal sitokrom oksidazın ferrik iyonuna bağlanarak hücre içi hipoksiye neden olması ana patofizyolojidir. Antidot tedavisi ile kombine edilmiş hiperbarik oksijenasyon tedavi etkinliğini arttırır (19).

A.4.b.5. Antimikrobik etkiler: HBOT, bazı mikroorganizmalar üzerine direkt öldürücü ya da çoğalmayı baskılayıcı etkisi, immün mekanizmaların optimal koşullarda çalışmasını sağlaması, hipoksi nedeniyle bozulan lökosit oksidatif öldürme mekanizmalarını düzeltmesi ve bazı antimikrobiyal ajanlarla additif veya sinerjistik etki göstermesi nedeniyle antiinfeksiyöz tedavide önemlidir. HBO, bu etkileri nedeniyle geniş spektrumlu antibakteriyel bir ilaç gibi davranır. Spesifik mikroorganizma ve antibakteriyel ilaçlarla farklı etkiler gösterir (20).

Direkt bakterisidal veya bakteriyostatik etki: HBOT'nin bu etkisi tedavi süresi ve basıncıyla doğrudan ilişkilidir. HBOT 1,5 ATA'nın üzerindeki yüksek basınçlarda ve uzun süreli uygulamalarda, anaerop bakterilere olduğu gibi aerop ve fakültatif anaerop mikroorganizmalara karşı da bakterisidal etki gösterir. *P. aeruginosa*, *P. vulgaris* ve *S. typhosa* için 3 ATA'da 24 saatlik bir tedavi bakterisidal etki gösterirken, *E. coli* üzerine bakterisidal etki elde edilebilmesi için 20 ATA'da 6 saatlik bir tedavi gereklidir. Klinik yan

etkiler nedeniyle HBOT'nin bu dozlarda kullanımı mümkün değildir. Bu nedenle HBO kullanımında terapötik oran önemlidir (21).

HBOT sırasında serbest oksijen radikalleri artar. Anaerob bakteriler antioksidan savunma mekanizmaları bulunmadığından serbest radikallerden korunamazlar. Bakterilerin DNA dizilerinde kırıklar, RNA degradasyonu, aminoasit biyosentezinde inhibisyon ve membran proteinlerinde inaktivasyon meydana gelir. Sonuçta HBOT anaerob bakteriler üzerine bakteriyosidal etkiye sahiptir.

1-1,5 ATA arasındaki basınçlarda aerob bakterilerin çoğalmasının hiperbarik oksijenasyon ile arttığı deneysel olarak gösterilmiştir. Tedavi basınç ve süresinin belirlenmesinde etkin dozu uygulamak da büyük önem taşır. 1,5 ATA üzerindeki tedavi basınçları bir çok aerob ve fakültatif anaerob bakterinin protein sentezini, nükleik asit sentezini, metabolik reaksiyonlarda esansiyel kofaktör sentezini ve membran transport fonksiyonlarını engelleyerek bakteriyosidal etki gösterir (22, 23).

P. aeruginosa ve *E. coli* ile infekte dokulardaki bakteri sayısının oksijen parsiyel basıncının artışı ile ters orantılı olarak azaldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (24, 25). HBO tedavisinin 2 ATA basınçta, 90 dakikalık bir tedavi sonrası MRSA ve MSSA mikroorganizmalarının çoğalmasını kayda değer oranda baskıladığı deneysel in vivo çalışmalarla gösterilmiştir (26).

HBOT ayrıca ekzotoksin üretimini baskılayarak (*C. perfringens* alfa toksini) ve oksijen labil ekzotoksinleri (*C. perfringens* teta toksini) detoksifiye ederek de gazlı gangren olgularında tedaviye katkıda bulunur (22).

Antibiyotik sinerjisi: HBOT bazı mikroorganizmalara karşı bazı antimikrobik ajanların etkisini artırır. Antibiyotiklerin anoksi, hipoksi ve/veya hiperbarik oksijenasyon şartlarında değişen etkinlikleri Tablo 2'de görülmektedir.

Anoksi pek çok antibiyotiğin etkisini azaltır. Yüksek oksijen basınçları iskemik dokularda aminoglikozitler, bazı sulfonamidler, florokinolonlar, trimetoprim, vankomisin gibi bazı antibiyotiklerin optimal çalışabilmesi için gereklidir. Gentamisin ve tobramisin gibi bazı antibiyotiklerin bakteri içine alınması oksijen bağımlıdır (22, 27).

Oksijen bazı bakterial sentez reaksiyonlarını inhibe ederek sulfonamidlerin etkisini potansiyelize eder. Aminoglikozitlerin pseudomonas infeksiyonlarındaki postantibiyotik etkisini uzatır. HBOT antimetabolit antibiyotiklerin etkisini potansiyelize eder. Yapılan çalışmalarda PABA analoglarından sulfisoksazol ve mafenidin *P. aeruginosa*'ya karşı bakteriyostatik etkisini iki kat arttırdığı gösterilmiştir (18, 27).

TABLO 2: Antibiyotiklerin anoksi, hipoksi ve/veya hiperbarik oksijenasyon şartlarında değişen etkinlikleri (22).

Antimikrobiyal	Hiperoksi veya Hiperbarik oksijen	Anoksi
AMİNOGLİKOZİTLER	postantibiyotik etki artar	sidal etki azalır
ANTİMETABOLİTLER		
Sulfometoksazol		
Sulfisoksazol	statik etki artar	statik etki azalır
Trimetoprim	statik etki artar	statik etki azalır
HÜCRE DUVARI İNHİBİTÖRLERİ		
Vankomisin		sidal ve statik etki azalır
FLOROKİNOLONLAR		
Siprofloksasin		sidal etki azalır
REDOKS DÖNGÜSÜ AJANLARI		
Nitrofurantoin	statik etki artar	
Straptonigrin		statik veidal etki etki azalır

HBO bakteri içindeki oksidasyon redüksiyon potansiyelini artırır. Nitrofurantoin'in bakteriyostatik ve bakteriyosidal etkisi muhtemelen O_2^- iyonunun artmış üretimine bağlıyken çalışması için düşük redoks potansiyeline ihtiyaç duyan metronidazolün etkisi aerop koşullarda azalır (18, 22, 27).

Yukarıda belirtilen etkilerin yanı sıra, hiperbarik oksijen tedavisinin MRSA infeksiyonunda sefazolinin etkisini potansiyelize ettiği de kronik osteomyelit deneysel çalışması ile tespit edilmiştir (28).

HBO tedavisinin konak hücreleri üzerinden infeksiyona etkisi: Düşük parsiyel oksijen basınçları makrofaj ve polimorfonükleer lökosit (PNL) fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Fagositoz hipoksik ortamda baskılanır. Lökositlerin oksijen bağımlı öldürme mekanizmaları ise yakalanan moleküler oksijenin yüksek enerjili radikallere dönüşmesine dayanır. Parsiyel oksijen basıncı 30 mmHg'nın altına indiğinde lökositlerin bu fonksiyonunda bozulma gözlenir (20).

HBOT sırasında dokulardaki parsiyel oksijen basıncı 30-1200 mmHg arasında değişmektedir. Yüksek oksijen basıncının etkisiyle anaerop ve mikroaerofilik mikroorganizmalar hızla yok edilirken aerop ve fakültatif aerop bakteriler antioksidan savunma mekanizmalarını arttırarak korunmaya çalışırlar. Ancak fagositik fonksiyonlar arttığından bu organizmalar üzerinde de antibakterial etki sağlanır.

HBOT, hipoksik ortamda bozulan lökosit ve makrofaj fonksiyonlarını geri kazandırmasının yanı sıra fibroblast replikasyonu, kollajen sentezi, neovaskülarizasyon ve osteoklastik aktiviteyi arttırıcı etkileri ile yara ve kemik iyileşmesini hızlandırarak da infeksiyonla mücadeleye katkıda bulunur (22, 29, 30).

A.5. Klinik Kullanım:

A.5.a. Endikasyonlar: ECHM tarafından 2004 yılında düzenlenen 7. Avrupa Hiperbarik Tıp Konsensus Konferansı'nda HBO tedavi endikasyonları “Kuvvetle önerilen”, “Önerilen”, “Opsiyonel” olmak üzere 3 ana grupta toplanmıştır (Tablo 3). Bu üç gruptaki endikasyonlarda “kanıta dayalı tıp” kurallarına göre B ve C düzeylerinde bilimsel kanıtlar mevcuttur. 1. derece kanıtlar *A*, 2. derece kanıtlar *B*, 3. derece kanıtlar *C* olarak kabul edilmiştir. Kararları daha berrak bir hale getirmek için HBOT endikasyonu olarak kabul edilmeyen durumlar da incelenmiştir. Sadece kontrolsüz çalışmalarla desteklenmiş ve üzerinde konsensusa varılmamış durumlar *D*, fayda sağlanacağına dair kanıt bulunmayan ya da yanlış yorum veya metodolojinin sonuca varmayı engellediği durumlar *E*, HBOT kullanılmaması yönünde kanıtların bulunduğu durumlar *F* olarak verilmiştir. 2004 ECHM konsensus kararlarına göre belirlenen HBOT endikasyon listesi Tablo 3’de, Undersea and Hyperbaric Medicine Society (UHMS) tarafından 2003 yılında belirlenen kesinleşmiş HBOT endikasyon listesi Tablo 4’te, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 2001 yılı Ağustos ayında resmi gazetede yayınlanan HBOT endikasyon listesi ise Tablo 5’te görülmektedir.

TABLO 3: 2004 ECHM konsensus kararlarına göre belirlenen HBOT endikasyon listesi. HBOT'nin akut endikasyonları * ile belirtilmiştir (31, 32).

DURUMLAR	KABUL EDİLEN			KABUL EDİLMEYEN		
	Kanıt Derecesi			Kanıt Derecesi		
	A	B	C	D	E	F
KUVVETLE ÖNERİLEN						
Karbonmonoksit zehirlenmesi*		X				
Crush yaralanması*		X				
Diş çekimi sonrası osteoradyonekrozun önlenmesinde		X				
Osteoradyonekroz (mandibula)		X				
Yumuşak doku radyonekrozları (sistit)		X				
Dekompresyon hastalığı*			X			
Gaz embolisi*			X			
Anaerobik ya da karışık bakteriyel anaerop infeksiyonlar*			X			
ÖNERİLEN						
Diyabetik ayak lezyonları		X				
Riskli deri grefti ve muskulokutan flep*			X			
Osteoradyonekroz (diğer kemikler)			X			
Radyasyon hasarına bağlı proktit / enterit			X			
Yumuşak dokunun radyasyona bağlı lezyonları			X			
İrradiye doku cerrahisi ya da implantı (koruyucu olarak)			X			
Ani işitme kaybı*			X			
İskemik ülser			X			
Dirençli kronik osteomyelit			X			
Nöroblastom Evre 4			X			
OPSİYONEL						
Post anoksik ensefalopati*			X			
Larenks radyonekrozu			X			
Radyasyon hasarına bağlı merkezi sinir sistemi lezyonu			X			
Vasküler girişim sonrası reperfüzyon hasarı*			X			
Uzuv reimplantasyonu*			X			
> % 20 ve > 2. derece yanıklar*			X			
Akut iskemik oftalmolojik hastalıklar*			X			
İnflamatuvar sürece sekonder iyileşmeyen yaralar			X			
Pnömotozis kistoides intestinalis			X			
DİĞER ENDİKASYONLAR						
Sternotomi sonrası mediastinit				X		
İnme				X		
Orak hücre anemisi				X		
Malign otitis eksterna				X		
Akut miyokard infarktüsü				X		
Femur başı nekrozu				X		
Retinitis pigmentosa					X	
Tinnitus					X	
İnterstisiyel sistit					X	
Fasiyal (Bell's) paralizi					X	
Serebral palsi						X
Multipl skleroz						X
Fetoplasental yetmezlik						X

TABLO 4: UHMS tarafından 2003 yılında belirlenen kesinleşmiş HBOT endikasyon listesi (33).

1. Hava veya gaz embolisi
2. Karbondioksit intoksikasyonu / Siyanür intoksikasyonu
3. Gazlı gangren
4. Akut travmatik iskemiler (Crush yaralanması/ Kompartman sendromu)
5. Dekompresyon hastalığı
6. Seçilmiş problemli yaralarda yara iyileşmesine destek
7. Aşırı kan kaybı (Anemi)
8. İntrakranial abse
9. Nekrotizan yumuşak doku infeksiyonları
10. Osteomyelit (Dirençli)
11. Geç radyasyon hasarı (Yumuşak doku ve kemik nekrozu)
12. Tutması şüpheli greft ve flepler
13. Termal yanıklar

TABLO 5: T.C. Sağlık Bakanlığı HBOT endikasyon listesi (34).

1. Dekompresyon hastalığı
2. Karbonmonoksit, siyanid zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu
3. Gazlı gangren
4. Yumuşak dokunun nekrotizan infeksiyonları (deri-kas-fasya)
5. Yara iyileşmesinin geciktiği durumlar (Diyabetik ve non-diyabetik)
6. Hava veya gaz embolisi
7. Kronik refrakter osteomyelit
8. Kafa kemikleri, sternum ve vertebranın akut osteomyelitleri
9. Ani görme kaybı (Retinal arter oklüzyonu)
10. Ani işitme kaybı
11. Crush yaralanması, kompartman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler
12. Tutması şüpheli deri greft ve flepleri
13. Radyasyon nekrozları
14. Beyin absesi
15. Anoksik ensefalopati
16. Termal yanıklar
17. Aşırı kan kayıpları

A.5.b. Kontrendikasyonlar: HBOT'nin Doxorubisin, Bleomisin, Disulfram, Sisplatin ile birlikte kullanımı kesinleşmiş kontrendikasyonlardandır. Tedavi edilmemiş pnömotoraks da HBOT sırasında hayati tehlike yaratma potansiyeli bulunan tansiyon pnömotoraksa dönüşme riski nedeniyle kesin kontrendikasyonlar grubuna girmektedir. HBOT'nin kontrendikasyon listesi Tablo 6'da verilmiştir.

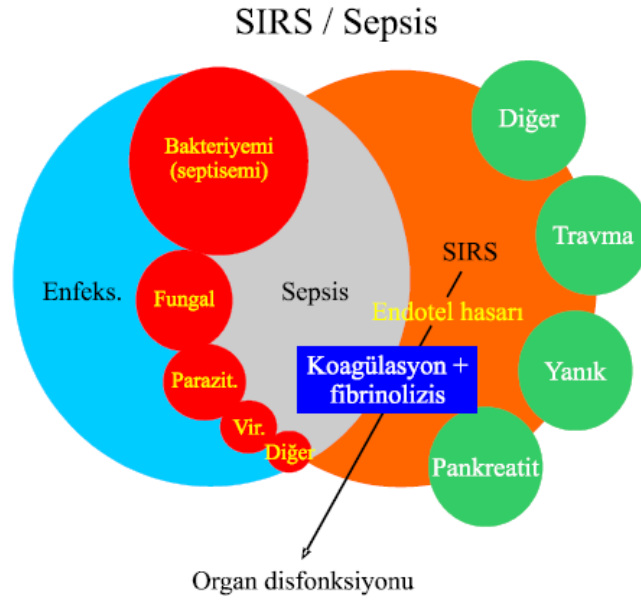
TABLO 6: HBOT kontrendikasyon listesi (35,36).

<u>Kesinleşmiş Kontrendikasyonlar:</u>
Tedavi edilmemiş pnömotoraks
Doxorubisin, Bleomisin, Disulfram, Sisplatin tedavisi sürmekte olan hastalarda (birlikte kullanım)
<u>Rölatif Kontrendikasyonlar:</u>
Üst solunum yolu infeksiyonları
CO ₂ retansiyonu ile birlikte olan amfizem
Radyografide hava hapsine yol açan bül, blep gibi asemptomatik akciğer lezyonları
Hava hapsine yol açan lezyonlara sebep olabilmesi nedeniyle toraks cerrahisi öyküsü
Kulakta otoskleroz cerrahisi nedeniyle protez öyküsü
Kontrolsüz yüksek ateş
Gebelik
Klostrorobi
Konvulzif bozukluklar
Malign hastalık

A.5.c. Komplikasyonlar: Hiperbarik oksijen tedavisi nedeniyle en sık orta kulak barotravması olmak üzere iç kulak, sinus, diş ve akciğer barotravmaları, geçici miyopi, uzun süren tedavilerde nadiren geliştiği bildirilmiş olan katarakt, oksijen toksisitesi ve konvulsiyon, arter gaz embolisi, dekompresyon hastalığı, KOAH'lı hastalarda solunum arresti, pnömotoraks, klostrorobi, anksiyete gibi komplikasyonlar gözlenebilir (36).

B. SEPSİS

B.1. Tanım: Sepsis fizyopatolojisi, tanı ve tedavi yöntemlerindeki yeni gelişmelere karşın bugün hala önemini koruyan, enfeksiyona bağlı olarak gelişen, ölümcül bir hastalıktır (37). Yakın zamanda yapılan çalışmalarla sepsisin enfeksiyon etkenine karşı konağın geliştirdiği bir grup yanıt dizisi olduğu ve büyük oranda salınan sitokinlerin klinik bulgulara sebep olduğu anlaşılmıştır (38). Sepsis terminolojisi konusunda sıkıntılar yaşansa da 1992 ve 2001 yıllarında düzenlenen toplantılarla Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS, SiYS,), sepsis, ağır sepsis ve septik şok konularında yeni tanımlamalar getirilmiş ve sepsisin belirti ve bulguları genişletilmiştir (37, 39). SIRS, sepsis ve enfeksiyon arasındaki ilişki Şekil 2’de gösterilmiştir.



ŞEKİL 2: SIRS, sepsis ve enfeksiyon arasındaki ilişki (39).

İnfeksiyon: Patojen ya da potansiyel patojen mikroorganizmaların, normalde steril olan konak doku, sıvı ya da vücut kompartmanlarına invaze olarak neden oldukları inflammatuar süreçtir.

Bakteriyemi: Kanda bakteri bulunmasıdır. Diğer mikroorganizmalar için viremi, fungemi, parazitemi gibi tanımlar kullanılır. Konağın enfeksiyona karşı sistemik cevabı ve RES (Retikülo Endotelyal Sistem) aktivasyonu sonucu genellikle geçici olmaktadır.

Septisemi: Bu tanım günümüzde artık kullanılmamaktadır.

SIRS: Nedenine bakılmaksızın vücutta oluşan bağışıklık sistemi tetiklenmesini tanımlar. Aşağıdaki durumlardan iki veya daha fazlası ile kendini gösterir:

1. Vücut ısı $>38^{\circ}\text{C}$ ya da $<36^{\circ}\text{C}$,
2. Kalp hızı >90 atım/dk,
3. Solunum sayısı >20 /dk ya da $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg,
4. Lökosit sayısı $>12.000/\text{mm}^3$, $<4000/\text{mm}^3$ ya da kanda $>\%10$ immatür lökosit olması.

Sepsis: Enfeksiyon sonucu gelişen SIRS tablosudur. Enfeksiyonun yanı sıra SIRS kriterlerinden en az iki tanesi mevcuttur.

Ağır Sepsis: Sepsisin yanı sıra mental durumda değişiklik, açıklanamayan hipoksemi, plazma laktat seviyesinde artış, idrar çıkışında azalma, açıklanamayan koagülopati, başka bir nedenle açıklanamayan hipotansiyon gibi organ fonksiyon bozukluğu ve hipoperfüzyon bulguları mevcuttur.

Septik Şok: Ağır sepsisin alt grubudur. Uygun sıvı replasmanına rağmen, diğer nedenlerle açıklanamayan hipotansiyonun ve perfüzyon bozukluğu bulgularının devam etmesidir.

Multipl Organ Disfonksiyonu Sendromu (MODS): Sepsis ve septik şok sonucu birden fazla organ fonksiyonunun ileri derecede bozulmasıdır (37). Desteklenmediği takdirde homeostazın sürdürülmesi olanaksızdır. Primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer MODS, iyi bilinen ve konağa doğrudan hasar veren spesifik bir olaya bağlı olarak gelişir. Sekonder MODS ise spesifik bir olaya direkt yanıt olmaktan çok, konağın anormal sistemik yanıtına bağlı olarak gelişir. MODS’da işlev bozukluğu tüm organlarda gelişebilir. Akut akciğer hasarı, akut tübüler nekroz, prerenal azotemi, izole trombositopeni veya yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (DIC), metabolik ensefalopati, akut non-infeksiyöz hepatit, ileus, adrenal yetmezlik ile rabdomiyoliz gibi klinik sendrom ve bozukluklarla kendini gösterebilir (37-42).

B.2. Etyoloji ve Epidemiyoloji: Sepsis tablosuna genellikle altta yatan başka bir hastalık eşlik ettiğinden klinik bulguların kaynağını ayırt etmek güçtür. Bu durum, sepsisin insidansının tam olarak saptanmasını güçleştirmektedir (38, 40, 44).

Tıbbi yaşam desteği alanındaki yeni gelişmeler, invaziv girişimlerin artması, antibiyotik direnci, artan immün sistem hastalıkları gibi risk faktörlerindeki artışa bağlı olarak mortalitesi yüksek olan bu hastalığın görülme sıklığı artmaktadır. Ağır sepsis ve septik şokta mortalite oranları $\%60$ iken, MODS’da bu oran $\%80$ ’in üzerindedir (2, 45).

Sepsis tanısı konan hastaların ancak %30-50'sinde mikrobik etken ayırt edilir. Çoğu hastanın kan kültürleri ise negatiftir (46, 47). Sepsis, mikrobiyal sinyal proteinleri ve toksinlerin sistemik ya da lokal dağılımı sonucu da ortaya çıkabilir; kanın mikroorganizmalarla istila edilmesi şart değildir (48).

Sepsisin mikrobiyal epidemiyolojisinde son 20 yıl içinde çok önemli değişiklikler olduğu dikkati çekmektedir. Bakteriler sepsiste halen en sık izole edilen patojenlerdir. Gram pozitif organizmaların görülme sıklığı ise özellikle nazokomiyal epizodlarda artmıştır. European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) tarafından 2002 yılında yapılan bir araştırmanın sonucunda yoğun bakım hastalarındaki sepsis tablolarının %40'ından Gram pozitif bakterilerin, %38'inden Gram negatif bakterilerin, %17'sinden mantarların (sıklıkla *Candida* türleri) ve %18'inden karışık etkenlerin sorumlu olduğu saptanmıştır (49-54). Gram negatif sepsis olgularının çoğundan Enterobacteriaceae ailesi (*E. coli*, *Klebsiella*) ve *P. aeruginosa* sorumludur (55). Gram pozitif koklardan da en çok stafilocoklar (*Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilocoklar) ve streptokoklar (*S. pyogenes*, viridans streptokoklar, *S. pneumoniae*) izole edilir. Ülkemizde bakteriyel kökenli sepsis olgularında salmonelloz ve bruselloz da düşünülmelidir. Bu verilere rağmen farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda farklı değerlerin elde edildiği gözlenmiştir (56-58).

Günümüzde en sık rastlanan infeksiyon odağı solunum yollarıdır (57). Alt solunum yolları ve intraabdominal infeksiyonlardan kaynaklanan sepsiste mortalite oranlarının en yüksek olduğu tespit edilmiştir (1, 59, 60). Gram pozitif bakteriyemilerin sebep olduğu sepsislerin mortalitesi, gram negatif bakterilerle kıyaslandığında eşit ya da biraz daha fazladır (1).

Risk Faktörleri: Konak direncini kıran veya zayıflatan durumlar sepsis gelişimini kolaylaştırır. Genetik değişkenler infeksiyona duyarlılıkta bilinen en önemli faktördür. Tüm ağır hastalıklar, ağır toplum kökenli pnömoni, karınıçi cerrahi girişim, menenjit, selülit gibi yumuşak doku infeksiyonları, idrar yolu infeksiyonu, kronik hastalıklar (diabetes mellitus, kalp yetmezliği ve KOAH) ve erişkin immün yetmezlik sendromu, sitotoksik ve immünsüpresif ilaç kullanımı, malignite ve alkolizm gibi immünsüpresyon yaratan durumlar sepsisin gelişimini kolaylaştıran faktörlerdendir (61).

B.3. Patofizyoloji: Sepsis esas olarak sistemik inflamatuvar bir yanıttır. Ciddi bir infeksiyon sırasında yüksek dozda antijenin kana geçmesi başlangıç aşamasını oluşturmaktadır. Gram negatif bakteri duvarının parçası olan lipopolisakkaritler Gram negatif sepsis patogenezinde ana rolü oynamaktadır. Gram pozitif mikroorganizmalar hücre zarı

kökenli parçalar olan ve süper antijen gibi davranan peptidoglikan, teikoik asit, lipoteikoik asit gibi hücre duvarı yapıtaşlarını içerirler. Mantar hücre duvarındaki ergosterol de benzer etkiyi gösterebilir (62, 63).

Yapılan çalışmalar Gram pozitif ve negatif organizmaların benzer pro-inflamatuar yanıtlar ortaya çıkarttığını göstermektedir (64-68). Fizyopatolojisi en iyi anlaşılmış olan etken Gram negatif bakteriler olsa da sonuçta pek çok mikroorganizma, makrofaj ve monositi uyarak sepsis kaskadının başlamasına neden olur. Uyarılan hücrelerden inflammatuar yanıtı ve doku onarımını sağlayacak süreci başlatmak üzere sitokinler salınır. Lokal yanıtı arttırmak amacıyla sitokinlerin küçük bir miktarı dolaşıma girer ve akut faz yanıtı başlayabilir. Uyarıya verilen inflammatuar yanıt bir dizi karmaşık mediatör ağı (IL-10, IL-13 gibi antiinflammatuar sitokinler vs) ile kontrol altında tutulur. Bu yolla, doku onarımı, enfeksiyonun kontrol altına alınması ve homeostazisin geri kazanılması sağlanabilir. Homeostazisin geri kazanılmasının sağlanamadığı durumlarda masif bir sistemik reaksiyon oluşur. Sitokinlerin hakim olan etkileri koruyucu olmaktan çok yıkıcı olmaya başlar (39, 69). Yaygın hipoksi, reperfüzyon hasarı ve endotel hasarına yol açabilen bu süreç organ yetmezliği ve ölüme kadar ilerleyebilir (38, 70).

Sepsis fizyopatolojisi oldukça karmaşıktır. Toksinler ve antijenik yapılar tarafından uyarılan mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve diğer hücrelerden birçok güçlü sitokin salınır. Bunların en önemlileri: Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6) ve trombosit aktive edici faktördür (PAF). Salınan bu mediatörler araziidonik asit metabolizmasını uyarır, T hücrelerini aktive eder, granülosit-monosit koloni stimüle eden faktör salınmasına yol açar. Bu esnada koagülasyon kaskadı ve kompleman sistemi aktive olur (71).

Hageman faktörünün aktive olması ile intrinsek koagülasyon başlar. Genellikle şok ile birlikte kontrol edilemeyen koagülasyon aktivasyonu, tromboz, trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, V ve VIII) tüketimi ile sonuçlanan DIC tablosu ortaya çıkar. DIC, sepsis prognozunu kötü yönde etkiler (71).

Komplemanın aktivasyonu sonrasında nötrofillerin aktive olması ile açığa çıkan oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler, endotoksinler, TNF- α , IL-1, platelet aktive edici faktör (PAF), lökotrienler (LT), tromboksan A2 (TXA2) endotel geçirgenliğini artırır ve/veya endotel hasarı meydana getirir. Mikrotrombüslerin oluşumu kolaylaşır. Bir anatomik bölgede yeterli endotel hasarının oluşması orada organ yetmezliği gelişmesine neden olur. Hasar kontrol edilemez ise metabolik tüketim artar ve hasta kaybedilir. Sepsiste en sık karşılaşılan organ yetmezlikleri; akciğer, böbrek, karaciğer ve kalp yetmezliğidir (71).

Sepsiste görülebilen tablolardan biri de septik şoktur. Salınan vazoaktif mediatörlerin etkisi ile sistemik damar direnci azalır. Bu da dokulara giden kan akımının azalmasına neden olur. Septik şokun patogenezi Şekil 3’de gösterilmiştir (71).

B.4. Klinik ve Tanı: Etken ister Gram-negatif, ister Gram-pozitif olsun benzer semptom ve bulgular gözlenir. Mortalitesi yüksek olan bu tabloyu erken tanımlamak ve etkin tedaviyi uygulamak yaşama şansını arttırabilmektedir.

Ateş/ Hipotermi: Hastaların çoğunda ateş ve titreme görülür. Özellikle uç yaşlarda, üremi ve alkolizm gibi altta yatan kronik bir hastalığı bulunanlarda vücut ısısı normal ya da düşük olabilir. Hipotermi kötü prognoz işareti olarak kabul edilir (72).

Hiperventilasyon ve respiratuar alkaloz: Respiratuar alkaloz sepsiste ilk ortaya çıkan metabolik değişikliktir. Yoğun bakım hastalarında bu iki bulgunun görülmesi sepsisi düşündürmelidir (72, 73).

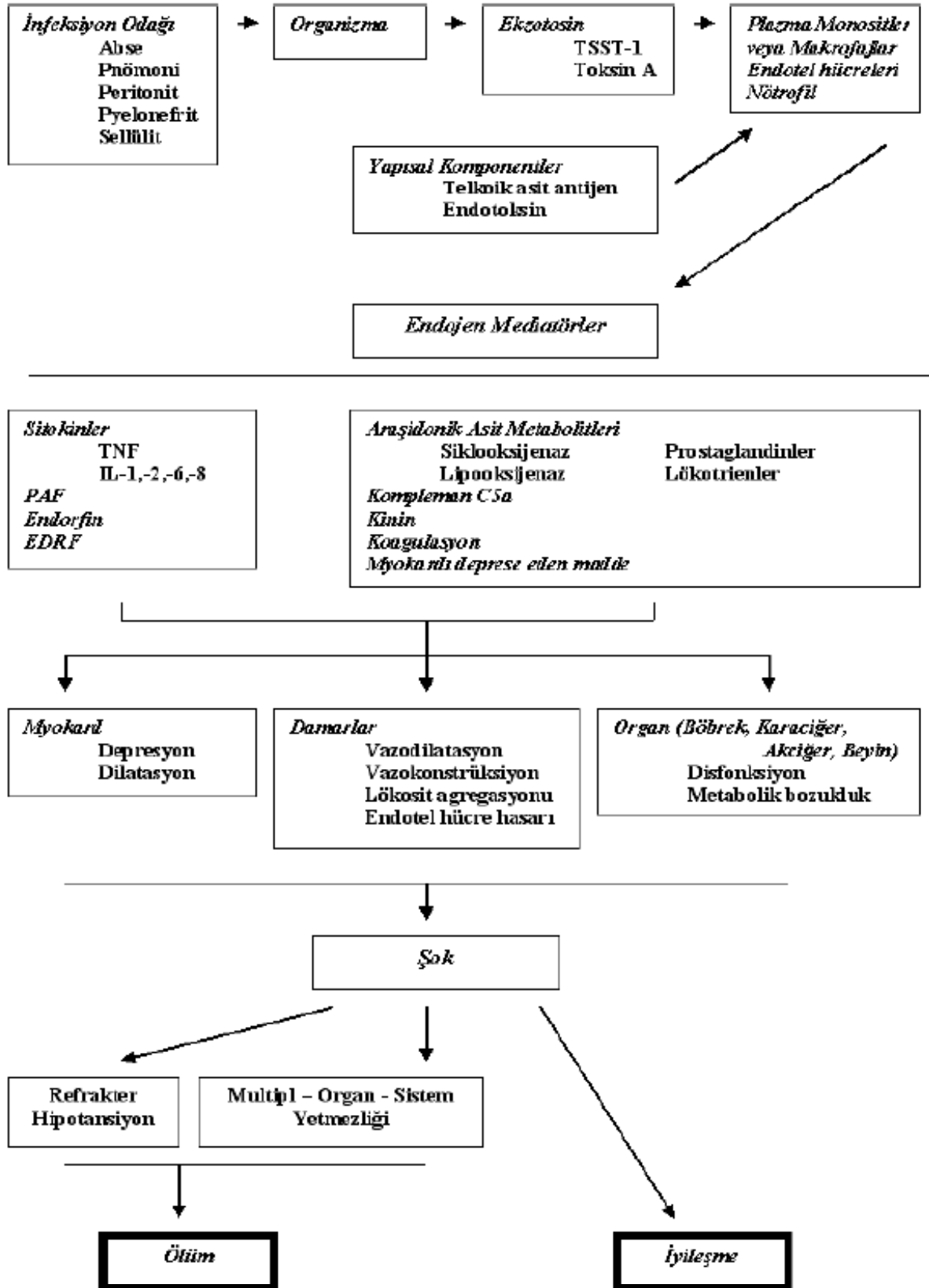
Kardiyovasküler sistem: Erken dönemde yani *hiperdinamik dönemde* kalbin dakikadaki kan atım hacmi (kardiyak output, COP) artar, periferik vasküler direnç azalır, taşikardi, takipne ve hipotansiyon görülür. Deri sıcaktır. Perfüzyon periferik vazodilatasyon nedeniyle daha da bozulur. Bu dönemi sistolik kan basıncının 90 mmHg’nın altına indiği şok takip etmektedir. Şokun uzaması durumunda geç yani *hipodinamik döneme* girilir. Miyokardiyal depresyon gelişir, periferik vazokonstriksiyon, anüri ve organ yetmezliği belirtileri görülmeye başlar. Deri soluk ve soğuktur. Tedavi edilemeyen olgular ölümle sonuçlanabilir (45).

Akciğerler: Sepsis pnömoni nedeniyle gelişebileceği gibi bakteriyemi sonrası diffüz pnömoni de gözlenebilir. Hiperventilasyon, Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) ve solunum kaslarında yetmezlikle kendini gösterir. Hipoksi, sağ-sol şant ve diffüz infiltrasyona bağlı solunum sıkıntısı, hava açlığı ve siyanoz ile karakterizedir. Progresif hiperkapni, apne ve ölüme sebep olabilir (72).

Karaciğer: Primer hepatobilier hastalık olmasa da en sık görülen karaciğer bozukluğu kolestatik sarılıktır. Hiperbilirubinemi, transaminazlar ve alkalen fosfatazda artış görülebilir (73, 74).

Böbrekler: Azotemi ve oligüri ile birlikte akut böbrek yetmezliği görülebilir. Hipotansiyon, dehidratasyon, toksik ürünler, tromboz ve hipoperfüzyon renal hasarı arttırır (74).

Hematolojik değişiklikler: En sık görülen değişiklikler nötrofilik lökositoz veya nötropeni, trombositopeni ve DIC’tir. DIC ve nötropeni kötü prognozu işaret eder (75).



ŞEKİL 3: Septik şokun patogenezinin şematik açıklaması (71).

Deri: Etkene bağılı olarak selülit, eritrodermi, ektima gangrenozum gibi cilt lezyonları oluşabilir. Bunun yanı sıra DIC, hipotansiyon veya intravasküler infeksiyon nedeniyle de akrosiyanoz, immün-kompleks vaskülit ve mikroemboli gibi farklı cilt tutulumları görülebilir (73, 74, 76).

Mental durum: Santral sinir sistemi tutulumu olmadan mental değişikliklerin varlığı önemli bir bulgudur. Oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, ajitasyon ve bilinçte küntlük şeklinde ortaya çıkan bir ensefalopati tablosudur (73).

Özellikle risk grubundaki hastalarda yukarıda sözü geçen semptom ve bulguların varlığı sepsis tanısını düşündürmelidir. Laboratuvar tetkikleri çoğunlukla tanı koydurucu değil tanıyı destekleyicidir (74). Tablo 7’de sepsis tanı kriterleri gösterilmiştir.

B.5. Prognoz: Sepsiste prognozu etkileyen faktörler şöyle özetlenebilir (71):

- Altta yatan hastalıklar (nötropeni, hipogamaglobulinemi, diyabet, alkolizm, böbrek yetersizliği, solunum yetersizliği)
- Uç yaşlar
- Tedavi başlandığında infeksiyona bağılı komplikasyonların gelişmiş olması
- Bakteriyeminin şiddeti (polimikrobik bakteriyemi)
- İnfeksiyon kaynağı
- İnfeksiyonun geliştiği yer (nazokomiyal)
- Hastanın yattığı servis (Yoğun bakım üniteleri)
- Antibiyotik tedavisinin uygunluğu
- Tedavinin başlamasına kadar geçen zaman

B.6. Tedavi: Sepsisin karmaşık fizyopatolojisi nedeniyle sadece uygun antimikrobiyal tedavinin kullanımı ve infeksiyon odağının ortadan kaldırılması çoğu zaman yeterli olmamaktadır. Gelişen olaylar dizisini durdurabilmek için altta yatan hastalığın tedavisi, hemodinamik destek ve şok tedavisi, solunum desteği, metabolik bozuklukların izlenmesi ve tedavisi, DIC tedavisi, sepsis mediatörlerinin baskılanması da büyük önem taşır (77-79).

Antimikrobiyal tedaviye acilen başlanması ve etken patojenin bu ilk tedaviyle kuşatılması yaşamsal önem taşır. Gerekli kültürlerin alınmasının ardından ampirik antibiyotik tedavisi başlanabilir. Ampirik tedavide genellikle dar spektrumlu antibiyotikler tercih edilmeli ve spesifik antibiyotik seçimi şüphe edilen odağa göre yapılmalıdır. Ampirik tedavinin seçiminde hastanın bulunduğu hastanede kendini gösteren flora ve antibiyotik duyarlılıkları hakkında da bilgi sahibi olunması gereklidir. Kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre

TABLO 7: Sepsis tanı kriterleri (37).

Dökümente edilmiş veya şüphe edilen enfeksiyon ve aşağıdakilerden bazıları
Genel değişkenler Ateş (vücut ısı $> 38,3^{\circ}\text{C}$) Hipotermi (vücut ısı $< 36^{\circ}\text{C}$) Kalp hızı ($> 90/\text{dk}$ veya yaşa göre normal değerin 2 standart deviasyon üstü) Taşipne Mental durum değişikliği Ciddi ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte 20 mL/kg üzerinde) Diyabeti olmayan hastalarda hiperglisemi (plazma glukoza $>120\text{ mg/dL}$ veya $7,7\text{ mmol/L}$)
İnflamatuvar değişkenler Lökositoz (lökosit sayısı $>12000/\text{mL}$) Lökopeni (lökosit sayısı $< 4000/\text{mL}$) Normal lökosit sayısı ile birlikte % 10'dan fazla olgunlaşmamış nötrofiller Plazma CRP düzeyi normal değerin 2 standart deviasyon üstü Plazma prokalsitonin düzeyi normal değerin 2 standart deviasyon üstü
Hemodinamik değişkenler Arteriyel hipotansiyon (SKB $<90\text{ mmHg}$, OAB $<70\text{ mmHg}$ veya erişkinde SKB $>40\text{ mmHg}$ veya her yaş için normal değerin 2 standart deviasyon altı) $\text{SvO}_2 > \%70$ Kardiyak indeks $> 3,5\text{ L/dk/M}^3$
Organ işlev bozukluğu değişkenleri Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$) Akut oligüri (idrar miktarı $<0,5\text{ mL/kg/saat}$ veya en az iki saat 45 mL/saat) Kreatinin artışı (kreatinin $>0,5\text{ mg/dL}$) Koagülasyon bozuklukları (INR $> 1,5$ veya aPTT $>60\text{ sn}$) İleus (barsak seslerinin alınmaması) Trombositopeni (trombosit sayısı $< 100000/\text{mL}$) Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin $> 4\text{ mg/dL}$ veya 70 mmol/L)
Doku perfüzyon değişkenleri Hiperlaktemi (laktat $>1\text{ mmol/L}$) Kapiller dolumun azalması veya beneklenme

gerekirse tedavi değiştirilmelidir. Monoterapi tek bir infeksiyon etkeninin tespit edildiği olgularda düşünölebilirse de bazı durumlarda kombine tedavi gerekliliği kanıtlanmıştır. Uygun antimikrobiyal tedavinin belirlenmesinde hastanın organ fonksiyonları, ilaç etkileşimleri ve ilacın farmakokinetiği göz önünde bulundurulmalıdır. İnfeksiyon kaynağı olabilecek kateterler kontrol edilmeli, abse veya peritoneal kontaminasyon odağı mevcut ise cerrahi tedavi uygulanmalıdır. (80-82).

Sepsis erken döneminde volüm replasmanı yapılması ve kardiyak debinin yükseltilmesi perfüzyonun sürdürölmesi açısından hayati önem taşır. Sıvı desteği yapılırken hasta monitörize edilmeli, yetersiz kaldığı durumlarda vazopressör ajanlar (dopamin, noradrenalin, dobutamin, vazopressin, katekolamin ihtiyacını gidermek için kortikosteroidler) tedaviye eklenmelidir (72, 82-84). Akciğer ve böbrek fonksiyon bozukluklarında mekanik ventilasyon, hemodiyaliz ya da hemofiltrasyon gerekli olabilir. DIC tablosu mevcut ise trombosit veya taze donmuş plazma desteği gerekir.

Sepsis patofizyolojisinin son yıllarda daha iyi anlaşılması ile birlikte yeni tedavi yaklaşımları gündeme gelmiştir. Anti-endotoksin antikorlar, IL-1 reseptör antagonistleri, anti-TNF antikorları, nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörleri, siklooksijenaz (COX) inhibitörleri, kortikosteroidler, ibuprofen, PAF antagonistleri, antitrombin III (AT III), Protein C, immünglobulinler, somatostotin, octreotid asetat, drotrecogin-A gibi pek çok yeni tedavi sepsis kaskatını durdurmak için kullanıma girmektedir (85-87).

B.7. Hiperbarik Oksijen Tedavisi ve Sepsis: Hiperbarik oksijenin sepsis tedavisinde kullanımı fikri antimikrobiyal etkilerine dayanarak ortaya çıkmıştır. Günümüzde yapılan çalışmalar bu tedavinin adezyon molekülleri, antioksidan enzimler, büyüme faktörleri, sitokinler, NOS sentez ve salınımı ile mikrosirküler perfüzyon üzerine etkileri nedeniyle de kullanılabileceğini düşöndürmektedir (3, 88).

2007 yılında Aksenov I. ve arkadaşları tarafından hiperbarik oksijen tedavisi ve sepsis ile ilgili 11 deneysel ve 5 klinik çalışma gözden geçirilmiştir. Bu bilgiler ışığında hiperbarik oksijen tedavisinin sepsis tedavisinde subselöler düzeydeki potansiyel rolü 8 başlık altında toplanmıştır (89):

- İnterlökin 10 (IL-10) mekanizması yoluyla koruma. Buras ve arkadaşları farelerde çekal ligasyon ve perforasyon (CLP) yöntemi ile oluşturulan sepsiste, HBOT sonrası peritoneal makrofajlarda artmış IL-10 üretimi tespit edilmesi ve genetik olarak IL-10'dan yoksun farelerin mortalitesinde HBOT ile düşüş

gözlenmemesi nedeniyle HBOT'nin koruyucu etkisinin artmış IL-10 üretimine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (90).

- Hem oksijenaz 1 (HO-1) süperindüksiyonu: HO-1 antiinflamatuvar, antioksidan, antiapoptotik bir etkiye sahiptir. Ödemi, lökosit adezyonunu ve bazı inflamatuvar sitokinlerin ve özellikle de indüklenabilir nitrik oksit sentazın (iNOS) üretimini baskılar (91)
- Pulmoner iNOS salınımının baskılanıp lipopolisakkarit kaynaklı akut akciğer hasarının azaltılması: Salınımı iNOS ve diğer bazı sitokinler tarafından indüklenen, endotel derived releasing factor (EDRF) olarak da bilinen nitrik oksit (NO) sepsisteki yaygın vasodilatasyondan ve miyokard fonksiyon bozukluğuna yol açan bileşiklerin oluşumundan sorumludur. Sepsisteki akciğer hasarına katkısı olduğu düşünülmektedir (92, 93).
- Tekrarlanan HBO tedavileri ile inflamatuvar mediatörlerin ve antioksidan mekanizmaların uyarılmasına bağlı olarak serbest radikallerin azaltılması
- Aralıklı NO aşırı üretimi ve myeloperoksidaz aktivasyonunun baskılanarak barsak mukozasında nükleer faktör-kappa B aktivasyonunun düzenlenmesi
- İnce barsakta bakteri çoğalması ve translokasyonunun azaltılması
- Eritrosit esnekliğinin korunması
- Antioksidanları arttırarak reaktif oksijen radikallerinin etkilerinin azaltılması

Sonuç olarak şu an için elde edilen veriler yeterli olmasa da subseleler düzeydeki potansiyel yararlarına dayanarak doku oksijenasyonunun ciddi derecede bozulduğu sepsis ve septik şokta HBOT'nin potansiyel rolünün göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmiştir.

C. TİGESİKLİN

Glisilsiklin yapısında parenteral uygulanan bir antibiyotiktir. Tetrasiklinlerin yarı-sentetik analoglarından olan bu ilaç, tetrasiklin temel çekirdeğine yapılan N-alkil-glisilamido modifikasyonu ile çok geniş bir antibakterial spektrum ve tetrasiklin direnç mekanizmalarına karşı dayanıklılık kazanmıştır. Bakteri ribozomlarına çok daha güçlü bağlanır ve tetrasiklin direncinden sorumlu olan ribozomal korunma ve efluks mekanizmalarına karşı dayanıklıdır (94).

Tigesiklin ribozomun 30S alt ünitesine bağlanır ve amino-açıl transfer RNA'nın hedefe girişini engelleyerek protein sentezini engeller, bakteri üremesini durdurur (94).

Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler, atipik bakteriler ve anaeroplara dahil olmak üzere geniş bir spektruma sahiptir. MRSA, penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*, vankomisine dirençli enterokoklar, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* gibi çoğul dirençli bakteriler de etki alanına girer. 2004 yılında 3989 Gram negatif ve Gram pozitif klinik kökenin incelendiği ve tigesiklinin 13 farklı antibiyotikle in-vitro etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada tigesiklinin; metisilin ve vankomisin duyarlılıklarına bakılmaksızın *S. aureus* kökenlerine etkinliğinin çok iyi olduğu sonucuna varılmıştır (4). Tigesiklinin; enterokoklar, stafilokoklar, *E. coli* ve *K. pneumoniae*'ye karşı bakteriyostatik etki gösterirken *S. pneumoniae*'ye karşı hem bakteriyostatik hem de bakterisidal etki gösterdiği bildirilmiştir (95-101).

Tigesiklinin yarı ömrü 36 saat olup proteinlere %68 oranında bağlanır. Hemen hemen tüm vücut sıvılarına iyi bir dağılım gösterir. Belirgin olarak vücutta metabolize olmaz ve büyük bir kısmı çok yavaş olarak dışkı ile atılır. Böbrek yetmezliğinde ve ileri dönem hariç karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmez. Günde iki doz uygulanırsa da uzun yarı ömrü nedeniyle tek doz da uygulanabilir (4, 94).

Komplike intraabdominal infeksiyonlu 111 hastada yapılan bir çalışmada klinik kür ve mikrobiyolojik eradikasyon %75,8 olarak bildirilmiştir. Komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında vankomisin ve aztreonam kombinasyonu ile karşılaştırıldığında ise klinik etkinlik yönünden eşdeğer bulunmuştur. Bu iki infeksiyonda kullanımı FDA (Food and Drug Administration, Amerikan gıda ve ilaç dairesi) onaylıdır (96, 101).

Üretici firma tarafından tigesiklinin atmosferik oksijenle oksidatif bozulmaya ve epimerizasyona uğradığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda tigesiklinle gerçekleştirilecek olan testlerde taze besi yeri kullanılması, aksi halde besi yerine oksijeni azaltan biyokatalitik bir ajan eklenmesi önerilmiştir (102).

En sık görülen yan etkileri bulantı ve kusmadır. Gebelerde kontrendikedir. 18 yaş altı ve laktasyonda kullanımı hakkında veriler yetersizdir. Psödomembranöz enterokolit tablosuna neden olabilir. Amfoterisin-B, klorpromazin, metilprednizolon ve vorikonazol ile birlikte kullanılmamalıdır (100, 101).

Tigesiklin Gram negatif ve dirençli mikroorganizmaları da kaplayan geniş etki spektrumu, önemli yan etkilerinin olmayışı ve bakteri direnç mekanizmalarına dayanıklı yapısı nedeniyle iyi bir seçenek olup endikasyonlarının geliştirilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

V. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2008 Eylül ayında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi (İ.Ü.İ.T.F.) Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD.'nda gerçekleştirildi. Çalışmada İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nden (DETAE) sağlanan, ağırlıkları 28-30 gram olan, 10-12 haftalık, toplam 48 adet, erkek, outbred, BALB/c fare kullanıldı.

Fareler İ.Ü.İ.T.F., Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD., Deneysel Çalışma Laboratuvarında; 1 kafeste 5 adet fare olacak şekilde, 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ortam sağlanarak, ısıtma ve havalandırma ekipmanı bulunan ortamda, standart fare yemi ve su ile beslenerek barındırıldı.

Farelerde deneysel MRSA sepsisi oluşturmak amacıyla Emine Alp ve arkadaşlarının 2004 yılında geliştirdikleri model, bazı modifikasyonlarla, örnek alındı (103). Bakteri suşu olarak İ.Ü.İ.T.F., Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD. Laboratuvarı'ndan temin edilen ATCC 29213 standart suşu kullanıldı.

Farelerde sepsis oluşturacak bakteri dozunu tespit etmek üzere bir ön çalışma gerçekleştirildi.

A. ÖN ÇALIŞMA

Ön çalışmada model alınan çalışmaya uygun olarak 8 adet fareye artan dozlarda MRSA süspansiyonu inoküle edildi. 7. günden önce ölen farelerden ölümü izleyen ilk 1 saat içinde, diğer farelerden ise 7. gün sonunda 5 organ ve periton kültürleri alındı. Sağkalımın tedavi etkinliğinin değerlendirilmesine izin verecek kadar uzun olduğu, en fazla organda üremeye yol açan bakteri dozu çalışmada kullanılacak doz olarak belirlendi.

İ.Ü.İ.T.F., Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD. Laboratuvarı'ndan temin edilen liyofilize ATCC 29213 standart suşundan koyun kanlı agar besiyerine (Ekbak standart koyun kanlı agar besiyeri, Biomed) steril plastik öze (Analiz Kimya tek kullanımlık steril plastik öze, 10 uL, kanca uçlu) kullanılarak pasaj yapıldı. 37 °C'de bir gecelik inkübasyon sonucunda elde edilen koloniler bakteri süspansiyonlarının hazırlanmasında kullanıldı.

Bir miktar MRSA kolonisi %0,09'luk steril sodyum klorür çözeltisi ile tüp karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı. 600 nm dalga boyuna ayarlanan spektrofotometre cihazı (Pharmacia, Pharmacia LKB, Ultrospec II) ile bulanıklık ölçümleri yapıldı. 0,5 ve 4 McFarland (MF) bulanıklık değerine sahip solüsyonlar elde edilene kadar bakteri süspansiyonlarına MRSA kolonileri ya da %0,09'luk sodyum klorür çözeltisi eklendi. McFarland standardı eşdeğerlerine uygun olarak 0,5 MF değerine sahip solüsyonda $1,5 \times 10^8$ CFU/mL; 4 MF

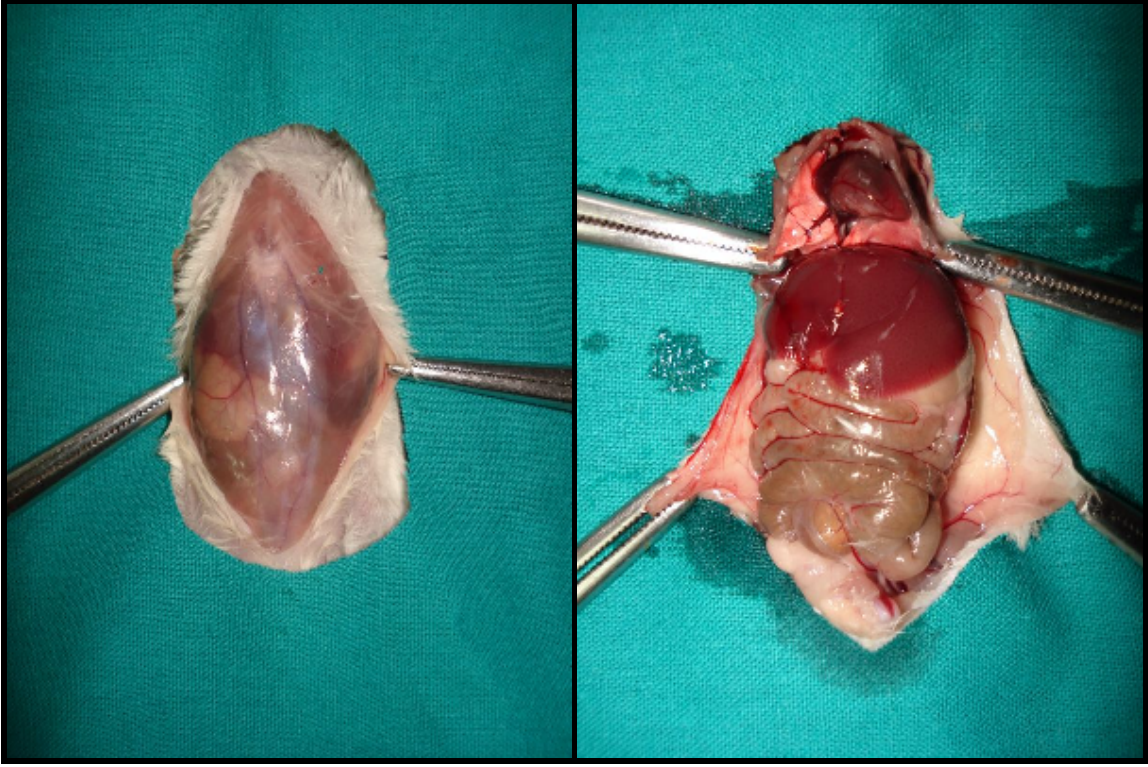
değerine sahip solüsyonda 12×10^8 CFU/mL bakteri elde edildi. Bulanıklık ölçümü ile elde edilen bu solüsyonlar Tablo 8’de gösterilen oranlarda steril izotonik sodyum klorür ile dilüe edilerek farklı bakteri içeriğine sahip 1 mL’lik 8 çözelti hazırlandı.

Hazırlanan bakteri süspansiyonları 8 fareye 27G enjektör ile intraperitoneal olarak inoküle edildi ve fareler 7 gün süresince takip edildi. 7. günden önce ölen farelere 1 saat içinde, diğer farelere ise 7. gün sonunda dietil eter (Kimetsan) inhalasyonu ile sakrifiye edilerek, otopsi uygulandı. Otopsi sırasında toraks ve abdomen boşlukları vertikal insizyonla steril koşullarda açıldı (Resim 1). Abdomenin açılmasının ardından beyin-kalp infüzyon buyyonu ile ıslatılmış steril eküvyon kendi etrafında bir tam tur çevrilerek peritondan kültür için örnek alındı (Resim 2). Periton örnekleme sonrası karaciğer, dalak, sol böbrek, kalp ve sol akciğer eksize edildi (Resim 3). Steril gaz üzerine alınan organlara vertikal eksenlerine paralel olacak şekilde insizyon uygulandı. İnsizyon uygulanan organların iç yüzeyinden beyin-kalp infüzyon buyyonu ile ıslatılmış steril eküvyon kendi etrafında bir tam tur çevrilerek örnekler toplandı (Resim 4). Elde edilen her bir örnek eküvyon yardımı ile farklı bir koyun kanlı agar besiyerine ekildi ve plastik öze kullanılarak kantitatif yayma tekniği ile yayıldı. 37°C’de bir gecelik inkübasyonun ardından bakteri üremeleri kontrol edildi.

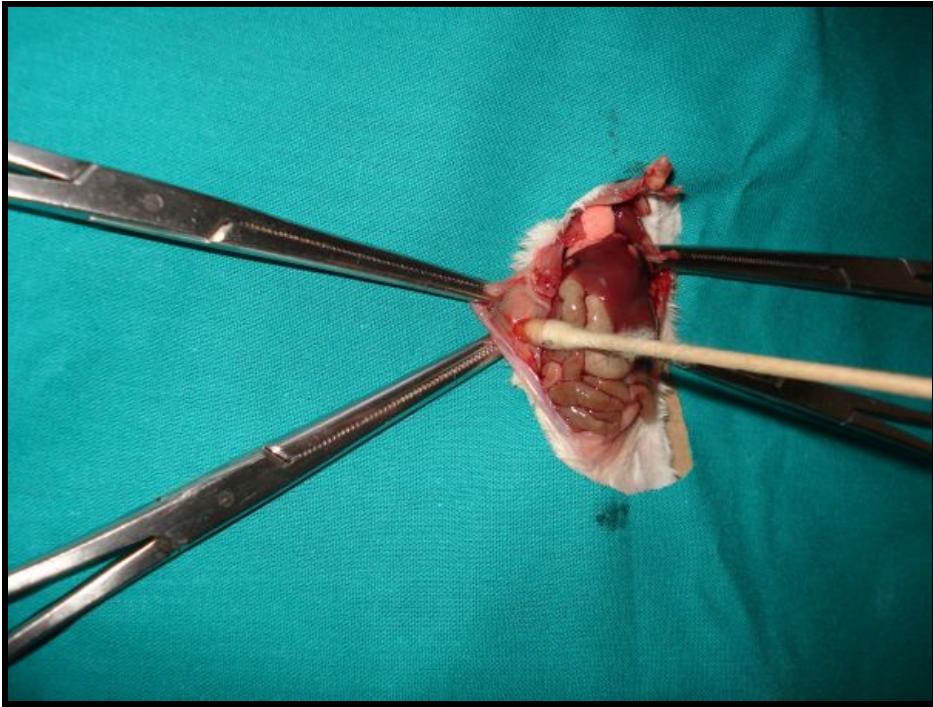
Ön çalışma grubundaki farelerde üreme tespit edilen organ sayıları ve sağkalımlar Tablo 8’de gösterilmiştir. Sağkalımın tedavi etkinliğinin değerlendirilebileceği kadar uzun olduğu ve en fazla organda üreme gösteren bakteri dozu olan $9,6 \times 10^8$ CFU/mL çalışmada kullanılacak doz olarak belirlendi.

TABLO 8: Çalışma grubunda kullanılacak bakteri dozunun belirlenmesi. (*: Çalışmada kullanılmaya uygun üremenin saptandığı fare)

Fare No	1	2	3	4	5	6 *	7	8
Hazırlanan bakteri süspansiyonu MF değeri	0,5	4	4	4	4	4	4	4
Kullanılan bakteri süspansiyonu miktarı (mL)	0,1	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	0,9	1
Dilüasyonda kullanılan % 0,09 NaCl çözeltisi miktarı (mL)	0,9	0,9	0,8	0,6	0,4	0,2	0,1	0
Sonuç çözeltisindeki bakteri içeriği	$1,5 \times 10^7$	$1,2 \times 10^8$	$2,4 \times 10^8$	$4,8 \times 10^8$	$7,2 \times 10^8$	$9,6 \times 10^8$	$1,08 \times 10^9$	$1,2 \times 10^9$
Sağkalım	7gün	7gün	7gün	7gün	7gün	7gün	<12 saat	<12 saat
Üreme tespit edilen doku / organ sayısı	0	0	0	1	2	4	6	6



RESİM 1: Farelere otopsi uygulanması



RESİM 2: Peritondan kültür için örnek alınması



RESİM 3: Mikrobiyolojik ve histopatolojik örnekler için hazırlanan organlar



RESİM 4: Vertikal insizyon sonrası organlardan kültür için örneklerin toplanması

B. ANA ÇALIŞMA

B.1. Deneyin Yapılışı

Çalışmada kullanılacak olan 40 adet fare 10'arlı 4 eşit gruba ayrıldı. Birinci gruba HBOT, ikinci gruba tigesiklin tedavisi, dördüncü gruba HBO ve tigesiklin tedavileri birlikte uygulandı. Üçüncü grup kontrol grubu olarak belirlendi ve herhangi bir tedavi uygulanmadı (Tablo 9).

TABLO 9: Gruplara göre deneyde uygulanacak tedavi yöntemleri.

Gruplar	Fare Sayısı	Uygulanan tedavi
Grup 1	10	HBO
Grup 2	10	Tigesiklin (AB)
Grup 3	10	Kontrol (tedavi uygulanmadı)
Grup 4	10	HBO + Tigesiklin (HBO+ AB)

B.1.a. Farelerde deneysel MRSA Sepsisi Oluşturulması: İ.Ü.İ.T.F, Klinik

Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD. Laboratuvarı'ndan temin edilen liyofilize ATCC 29213 standart suşundan koyun kanlı agar besiyerine steril plastik öze yardımıyla pasaj yapıldı. 37 °C'de bir gecelik inkübasyon sonrası elde edilen koloniler bakteri süspansiyonlarının hazırlanmasında kullanıldı.

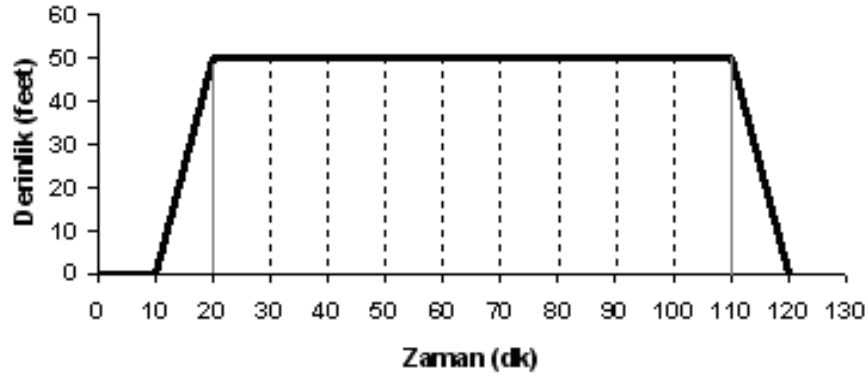
Bir miktar MRSA kolonisi %0,09'luk steril sodyum klorür çözeltisi ile tüp karıştırıcı yardımıyla karıştırdı. 600 nm dalga boyuna ayarlanan spektrofotometre cihazı ile bulanıklık ölçümleri yapıldı. 4 McFarland (MF) bulanıklık değerine sahip solüsyonlar elde edilene kadar bakteri süspansiyonlarına MRSA kolonileri ya da %0,09'luk sodyum klorür çözeltisi eklendi. McFarland standardı eşdeğerlerine uygun olarak 4 MF değerine sahip solüsyonda 12×10^8 CFU/mL bakteri elde edildi. Bulanıklık ölçümü ile elde edilen bu solüsyonun 0,8 mL'si 0,2 mL steril izotonik sodyum klorür ile dilüe edilerek $9,6 \times 10^8$ CFU/mL bakteri içeriğine sahip, 1 mL'lik, 40 adet çözelti hazırlandı.

Hazırlanan bakteri süspansiyonları deneysel sepsis oluşturmak amacıyla 40 fareye 27G enjektör ile intraperitoneal olarak inoküle edildi ve fareler 7 gün süresince takip edildi.

B.1.b. Hiperbarik Oksijen Tedavisi : Tedaviler İ.Ü.İ.T.F, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD., Deneysel Çalışma Laboratuvarında bulunan, Sualtı ve Hiperbarik Tıp Derneği'ne ait, tek bölmeli deney basınç odasında gerçekleştirildi (Resim 5).

Birinci ve dördüncü gruptaki 10'ar adet fareye bakteri inokülasyonunun 6. saatinden başlamak üzere; 12 saat arayla günde iki kez, 2,4 ATA (50 fsw) basınçta 90 dakika süre ile 7 gün, toplam 14 seans HBOT uygulandı.

Tedaviye başlamadan önce basınç odasının oksijenlendirilmesi amacıyla, ortam basıncında, 10 dakika süre ile, Oksijen ile ventilasyon uygulandı. Dalış 10 dk, tedavi 90 dk ve çıkış 10 dk'da gerçekleştirildi (Şekil 4).



ŞEKİL 4: Uygulanan HBO tedavi şeması.



RESİM 5: Deney basınç odası

B.1.c. Tigesiklin Tedavisi: Çalışmada 50 mg steril liyofilize toz tigesiklin (Tygacil®, Wyeth İlaçları A.Ş.) içeren flakonlar kullanıldı. Farelere uygulanacak tigesiklin dozu Van Ogtrop ve arkadaşlarının yaptığı çalışma (104) baz alınarak 25 mg/kg/gün olarak belirlendi. 30 gramlık bir fare için günlük doz $30 \times 25 / 1000 = 0,75$ mg, 28 gramlık bir fare için günlük doz $28 \times 25 / 1000 = 0,70$ mg olarak hesaplandı.

Her bir flakon önce 5mL %0,09'luk steril NaCl çözeltisi ile sulandırıldı, daha sonra karışım yine aynı izotonik çözelti eklenerek 26,7mL'ye tamamlandı. Sonuçta 0,4 ml'sinde 0,75 mg ve 0,35 mL'sinde 0,70 mg tigesiklin içeren antibiyotik solüsyonu elde edildi.

Fare ağırlıklarına göre belirlenen bu dozlar ikiye bölünerek ikinci ve dördüncü gruptaki toplam 20 adet fareye, bakteri inokülasyonunun 6. saatinden başlamak üzere, 12 saat ara ile ve 7 gün boyunca subkutan olarak enjekte edildi. Hazırlanan antibiyotik süspansiyonları buzdolabında 4 °C'de saklandı. Hazırlanmasının üzerinden 24 saat geçen solüsyonlar üretici firmanın önerisi nedeniyle tekrar kullanılmadı.

B.2. Mikrobiyolojik Değerlendirme

Bakteri süspansiyonlarının intraperitoneal olarak inoküle edilmesinin ardından fareler 7 gün süresince takip edildi. 7. günden önce ölen farelere 1 saat içinde, diğer farelere ise 7. gün sonunda dietil eter inhalasyonu ile sakrifiye edilerek otopsi uygulanması planlandı. Otopsi sırasında toraks ve abdomen boşlukları vertikal insizyonla steril koşullarda açıldı (Resim 1).

Abdomenin açılmasının ardından beyin-kalp infüzyon buyyonu ile ıslatılmış steril eküvyon kendi etrafında bir tam tur çevrilerek peritondan kültür için örnek alındı (Resim 2). Periton örnekleme sonrası karaciğer, dalak, sol böbrek, kalp ve sol akciğer eksize edildi (Resim 3).

Steril gazlı bez üzerine alınan organlara vertikal eksenlerine paralel olacak şekilde insizyon uygulandı. İnsizyon uygulanan organların iç yüzeyinden beyin-kalp infüzyon buyyonu ile ıslatılmış steril eküvyon kendi etrafında bir tam tur çevrilerek örnekler toplandı (Resim 4).

Elde edilen her bir örnek eküvyon yardımı ile farklı bir koyun kanlı agar besiyerine ekildi ve steril plastik öze kullanılarak, kantitatif yayma tekniği ile yayıldı. 37°C'de bir gecelik inkübasyonun ardından farelerden alınan her bir örnekte üreyen koloniler sayıldı (Resim 6). Koloniler sayılırken koloni yapısı, rengi ve hemoliz zonu incelendikten sonra gram boyama ve katalaz testleri ile kolonilerin *S. aureus* bakterilerine ait oldukları doğrulandı. Koloni sayımında 300 koloni sonrası sayım durduruldu ve bu besiyerlerinde üreyen koloni sayısı istatistiksel değerlendirmede 300 olarak kabul edildi.



RESİM 6: Gecelik inkübasyon sonrası üreyen bakteri kolonileri

B.3. Histopatolojik Değerlendirme

Bakteri süspansiyonlarının intraperitoneal olarak inoküle edilmesinin ardından fareler 7 gün süresince takip edildi. 7. günden önce ölen farelere 1 saat içinde, diğer farelere ise 7. gün sonunda dietil eter inhalasyonu ile sakrifiye edilerek otopsi uygulanması planlandı. Otopsi sırasında toraks ve abdomen boşlukları vertikal insizyonla steril koşullarda açıldı (Resim 1).

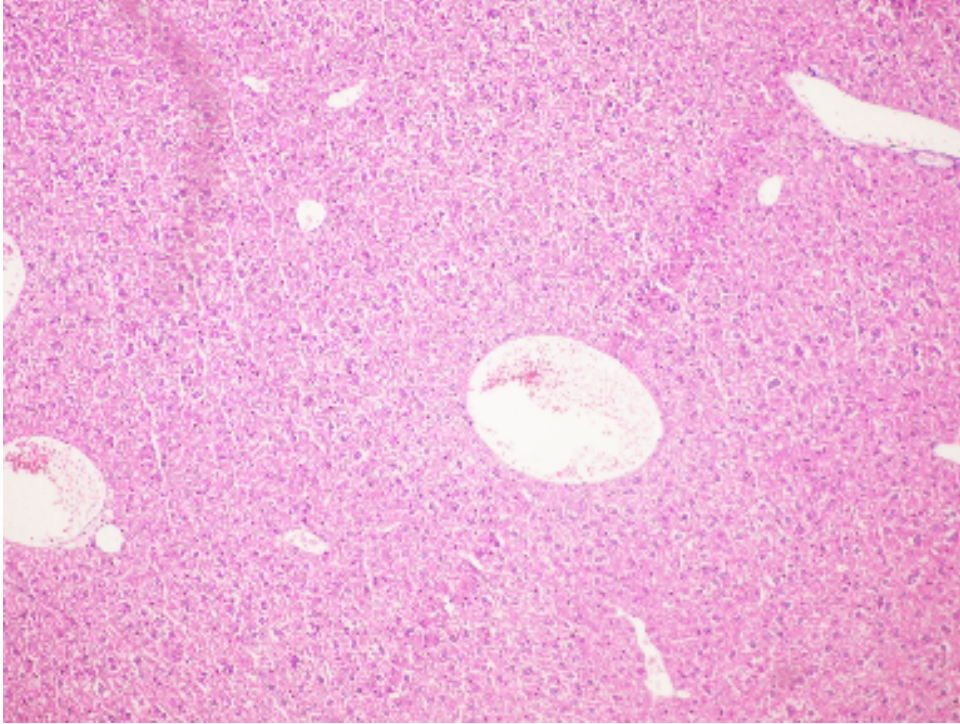
Karaciğer, dalak, sol böbrek, kalp ve sol akciğer eksize edildi (Resim 3). Steril gazlı bez üzerine alınan organlar makroskopik olarak incelendi. Vertikal eksenlerine paralel olacak şekilde insizyon uygulanan organlardan gerekli mikrobiyolojik örneklerin toplanmasının ardından her fareye ait beş organ 30 mL %10'luk Formol solüsyonu içeren plastik kaplara konuldu ve incelenmek üzere İ.Ü., Veteriner Fakültesi, Patoloji AD. Laboratuvarı'na ulaştırıldı. Gönderilen organların değişik bölgelerinden uygun büyüklükte parçalar alındı ve rutin doku takip işlemlerinden geçirildikten sonra parafin bloklara gömüldü (105). Her organdan rotari mikrotomla 4-5 µm kalınlığında 3-4 farklı kesit alınarak hazırlanan

preparatlar Hemotoksilen-Eozin ile boyandı. Preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus BX50F4), 4x, 10x ve 20x büyütmede incelendi. Model çalışmada (103) kullanılan derecelendirmeye uygun olarak farelerin her bir organının inflamasyon derecesi tespit edildi (Tablo 10, Resim 7-Resim 11). İncelemeler süresince patologlar gruplar hakkında bilgi sahibi değildi. Subjektif değerlendirmeden kaçınılması amacıyla tüm preparatlar iki ayrı patolog tarafından bağımsız olarak incelendi.

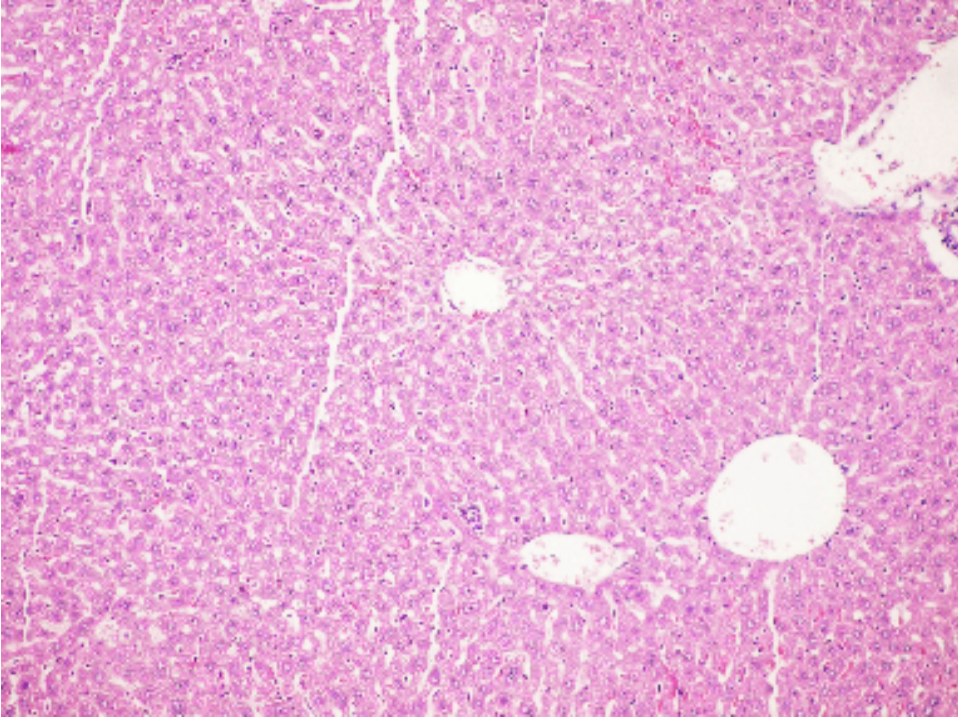
İnflamasyon derecelendirmesinin yanı sıra organlarda saptanan kanama alanları, ödem, mikrotrombozlar, parankim dejenerasyonları gibi bulgular not edildi.

TABLO 10: Histopatolojik örneklerde inflamasyon derecelendirmesi (103).

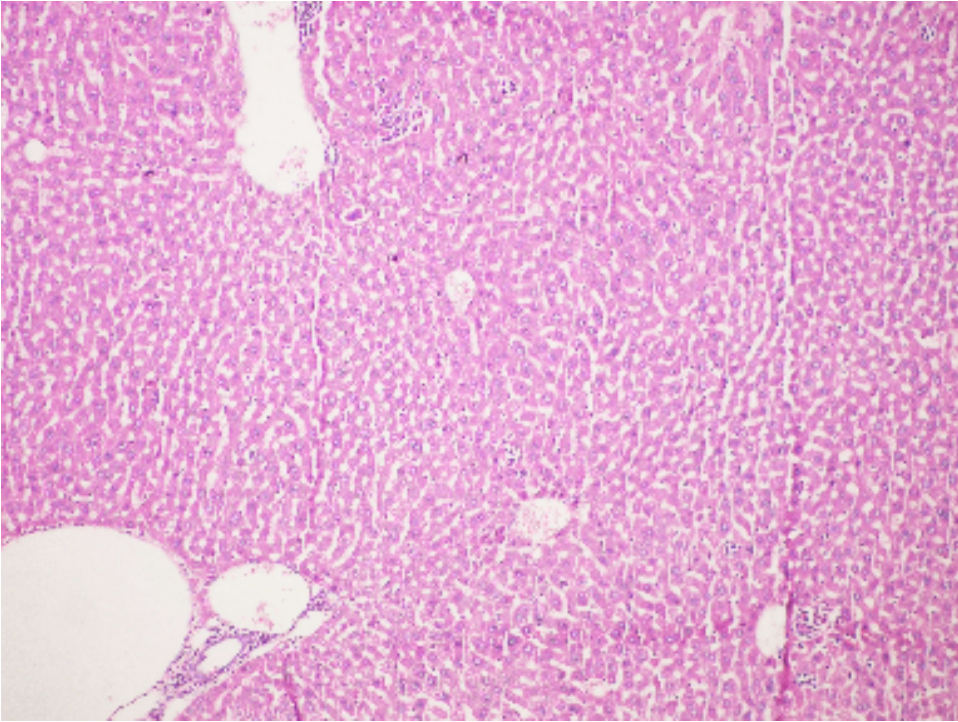
İnflamasyon Derecesi	Mikroskopik Bulgular
0	İnflamasyon yok
1	Fokal interstisyel inflamasyon
2	Daha yaygın interstisyel inflamasyon
3	Yoğun interstisyel inflamasyon ya da mikroabseler
4	Doku nekrozu içeren daha geniş abse formasyonları



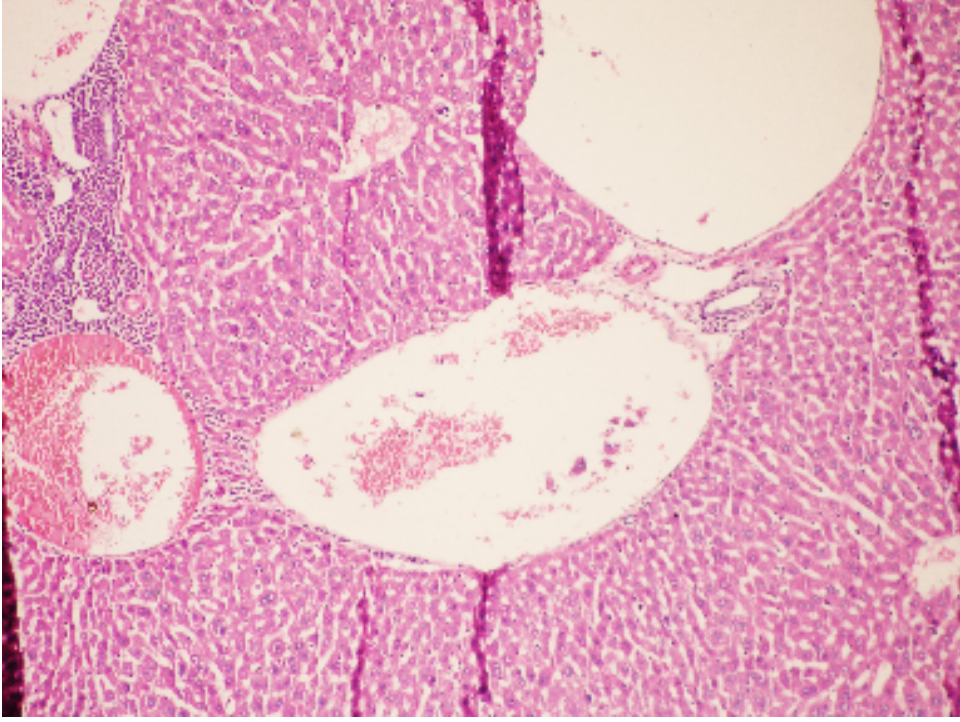
RESİM 7: İnflamasyon derecesi 0 olarak tespit edilen karaciğer dokusu



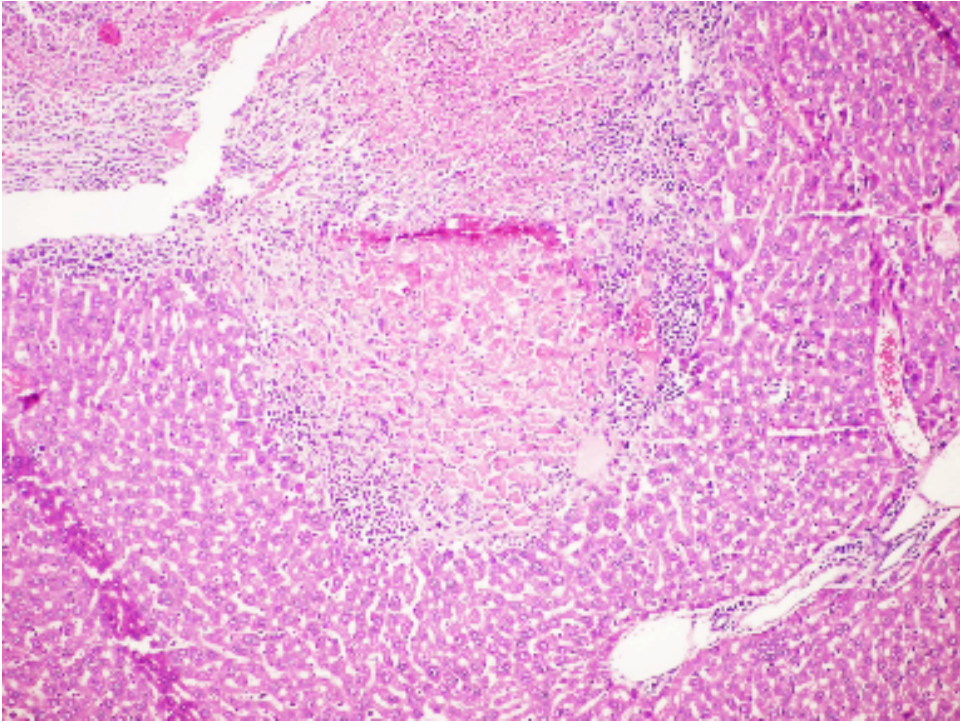
RESİM 8: İnflamasyon derecesi 1 olarak tespit edilen karaciğer dokusu



RESİM 9: İnflamasyon derecesi 2 olarak tespit edilen karaciğer dokusu



RESİM 10: İnflamasyon derecesi 3 olarak tespit edilen karaciğer dokusu



RESİM 11: İnflamasyon derecesi 4 olarak tespit edilen karaciğer dokusu

B.4. İstatistik Yöntem

İstatistiksel değerlendirmeler İ.Ü.İ.T.F, Halk Sağlığı AD, Biyoistatistik ve Demografi BD.'da SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar normal dağılım göstermediğinden tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmasında Nonparametrik Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanıldı, istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi. Aritmetik ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve median değerler hesaplanarak mikrobiyolojik ve histopatolojik sonuçların tanımlayıcı özellikleri verildi.

VI. BULGULAR

Çalışmada kullanılan ve bakteri inokülasyonu sonrası 7 gün süresince, 2 saat arayla kontrol edilen 40 adet farenin hiçbiri 7.günden önce ölmediği için sağkalım değerlendirilmesi yapılmadı. İnokülasyon sonrası oral alımlarının ve hareketlerinin kısıtlı olduğu gözlenen farelerin çalışmanın ikinci gününde genel durumları düzeldi. Her bir fareden elde edilen mikrobiyolojik ve histopatolojik örneklerle ait veriler Tablo 20’de gösterilmiştir.

A. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Çalışma sonucu elde edilen, her bir deneğin karaciğer, dalak, böbrek, kalp, akciğer dokularına ve tüm organlardaki inflamasyon skorlarının toplamına ait veriler gruplar arası istatistiksel farkları tespit etmek amacıyla Nonparametrik Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanılarak incelenmiştir. Elde edilen median, minimum, maksimum değerler ile Ki-Kare ve p değerleri Tablo 21’de verilmiştir. Kalp ve akciğer inflamasyon derecelendirmelerine ait verilerde gruplar arası anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

A.1. Toplam değerlendirme: Her bir gruba ait organların inflamasyon skorları toplamının istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucu elde edilen verilere göre:

- *HBO grubu* ile *Kontrol grubu* arasında *HBO grubu* lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir,
- *HBO grubu* ile *HBO+AB grubu* arasında *HBO+AB grubu* lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir,
- *AB grubu* ile *Kontrol grubu* arasında *AB grubu* lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir,
- *AB grubu* ile *HBO+AB grubu* arasında *HBO+AB grubu* lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir,
- *Kontrol grubu* ile *HBO+AB grubu* arasında *HBO+AB grubu* lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir.
- *HBO grubu* ile *AB grubu* arasında ise anlamlı farklılık tespit edilememiştir (Tablo 11).

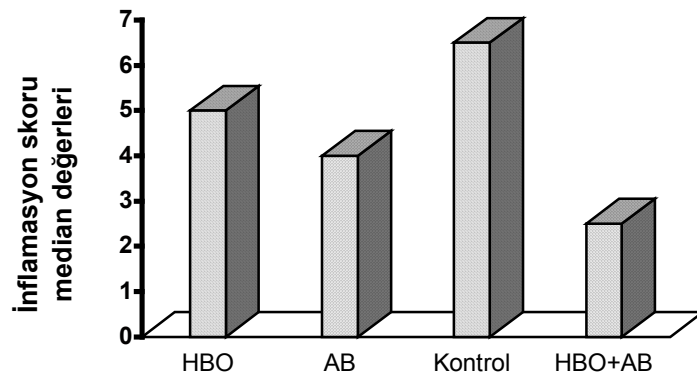
TABLO 11: Organlarda tespit edilen inflamasyon skorları toplamının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi. (* : $p < 0,05$)

P toplam Değerlendirme	HBO	AB	Kontrol	HBO+AB
HBO			*	*
AB			*	*
Kontrol	*	*		*
HBO+AB	*	*	*	

Toplam inflamasyon dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut olan grupların median değerleri (Tablo 21) karşılaştırıldığında:

- *HBO grubunda* tespit edilen toplam inflamasyonun *Kontrol grubundan* daha az olduğu,
- *HBO+AB grubunda* tespit edilen toplam inflamasyonun *HBO grubundan* daha az olduğu,
- *AB grubunda* tespit edilen toplam inflamasyonun *Kontrol grubundan* daha az olduğu,
- *HBO+AB grubunda* tespit edilen toplam inflamasyonun *AB grubundan* daha az olduğu saptanmıştır.

AB grubunda tespit edilen toplam inflamasyonun median değeri *HBO grubundan* daha düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (Grafik 1).



GRAFİK 1: Organlarda tespit edilen toplam inflamasyon median değerlerinin gruplara göre dağılımı.

A.2. Karaciğer: Her bir gruba ait karaciğer inflamasyon skorlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucu elde edilen verilere göre:

- *HBO grubu ile HBO+AB grubu arasında HBO+AB grubu lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir,*
- *Kontrol grubu ile HBO+AB grubu arasında HBO+AB grubu lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir.*
- *HBO grubu ile Kontrol grubu arasında, HBO grubu ile AB grubu arasında, AB grubu ile Kontrol grubu arasında ve AB grubu ile HBO+AB grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir (Tablo 12).*

TABLO 12: Karaciğerde tespit edilen inflamasyon skorlarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi. (* : $p < 0,05$)

P karaciğer	HBO	AB	Kontrol	HBO+AB
HBO				*
AB				
Kontrol				*
HBO+AB	*		*	

Karaciğer inflamasyon dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut olan grupların median değerleri (Tablo 21) karşılaştırıldığında:

- *HBO+AB grubunda tespit edilen karaciğer inflamasyonunun HBO grubundan daha az olduğu,*
- *HBO+AB grubunda tespit edilen karaciğer inflamasyonunun Kontrol grubundan daha az olduğu saptanmıştır.*

A.3. Dalak: Her bir gruba ait dalak inflamasyon skorlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucu elde edilen verilere göre:

- *HBO grubu ile HBO+AB grubu arasında HBO+AB grubu lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir,*
- *Kontrol grubu ile HBO+AB grubu arasında HBO+AB grubu lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir,*

- *Kontrol grubu ile AB grubu arasında AB grubu lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir.*
- *HBO grubu ile Kontrol grubu arasında, HBO grubu ile AB grubu arasında ve AB grubu ile HBO+AB grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir (Tablo 13).*

TABLO 13: Dalakta tespit edilen inflamasyon skorlarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi. (* : $p < 0,05$)

P dalak	HBO	AB	Kontrol	HBO+AB
HBO				*
AB			*	
Kontrol		*		*
HBO+AB	*		*	

Dalak inflamasyon dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut olan grupların median değerleri (Tablo 21) karşılaştırıldığında:

- *HBO+AB grubunda tespit edilen dalak inflamasyonunun HBO grubundan daha az olduğu,*
- *HBO+AB grubunda tespit edilen dalak inflamasyonunun Kontrol grubundan daha az olduğu, ayrıca, AB grubunda tespit edilen dalak inflamasyonunun da Kontrol grubundan daha az olduğu saptanmıştır.*

A.4. Böbrek: Her bir gruba ait böbrek inflamasyon skorlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucu elde edilen verilere göre:

- *Sadece Kontrol grubu ile HBO+AB grubu arasında HBO+AB grubu lehine anlamlı farklılık tespit edilmiş, diğer gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir (Tablo 14).*

TABLO 14: Böbrekte tespit edilen inflamasyon skorlarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi. (* : $p < 0,05$)

P böbrek	HBO	AB	Kontrol	HBO+AB
HBO				
AB				
Kontrol				*
HBO+AB			*	

Böbrek inflamasyon dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut olan grupların median değerleri (Tablo 21) karşılaştırıldığında:

- *HBO+AB grubunda* tespit edilen böbrek inflamasyonunun *Kontrol grubundan* daha az olduğu saptanmıştır.

A.5. Kalp: Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,063$).

A.6. Akciğer: Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,113$)

B. MİKROBİYOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Çalışma sonucu elde edilen, her bir deneğin karaciğer, dalak, böbrek, kalp, akciğer, periton dokularında ve tüm dokulardaki üreyen toplam koloni sayılarına ait veriler, gruplar arası istatistiksel farkları tespit etmek amacıyla Nonparametrik Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanılarak incelenmiştir. Elde edilen ortalama, standart sapma, median, minimum, maksimum değerler ile Ki-Kare ve p değerleri Tablo 22’de verilmiştir. Kalp ve böbrekte üreyen koloni sayılarına ait verilerde gruplar arası anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Tüm dokularda AB ve HBO+AB gruplarında üreyen koloni sayılarının median değerleri 0-1,5 arasında tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise bu değerler 3-35 koloni arasında değişmektedir. Bu tedavilerin dokulardaki bakteri yükünü kontrol grubuna kıyasla bu denli azaltması tedavi etkinliği açısından dikkat çekicidir.

B.1. Toplam değerlendirme: Her bir grupta üreyen koloni sayıları toplamının istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucu elde edilen verilere göre:

- *HBO grubu ile HBO+AB grubu arasında HBO+AB grubu lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir,*
- *HBO grubu ile AB grubu arasında AB grubu lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir,*
- *AB grubu ile Kontrol grubu arasında AB grubu lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir,*
- *Kontrol grubu ile HBO+AB grubu arasında HBO+AB grubu lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir.*
- *HBO grubu ile Kontrol grubu arasında ve AB grubu ile HBO+AB grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir (Tablo 15).*

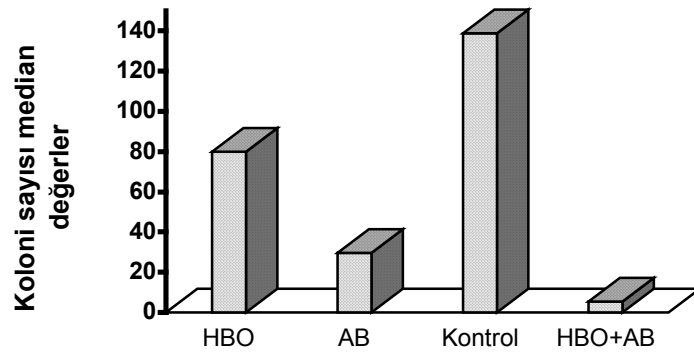
TABLO 15: Dokularda üreyen toplam koloni sayılarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi. (* : $p < 0,05$)

M toplam değerlendirme	HBO	AB	Kontrol	HBO+AB
HBO		*		*
AB	*		*	
Kontrol		*		*
HBO+AB	*		*	

Üreyen toplam koloni sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut olan grupların median değerleri (Tablo 22) karşılaştırıldığında:

- *HBO+AB grubunda tespit edilen toplam koloni sayılarının HBO grubundan daha az olduğu,*
- *AB grubunda tespit edilen toplam koloni sayılarının HBO grubundan daha az olduğu,*
- *AB grubunda tespit edilen toplam koloni sayılarının Kontrol grubundan daha az olduğu,*
- *HBO+AB grubunda tespit edilen toplam koloni sayılarının Kontrol grubundan daha az olduğu saptanmıştır.*

- *HBO grubunda* tespit edilen toplam koloni sayılarının median değeri *Kontrol grubundan* belirgin şekilde düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir,
- *HBO+ AB grubunda* tespit edilen toplam koloni sayılarının median değeri *AB grubundan* daha düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (Grafik 2).



GRAFİK 2: Dokularda tespit edilen toplam üreyen koloni sayısı median değerlerinin gruplara göre dağılımı.

B.2. Karaciğer: Her bir gruba ait karaciğerde üreyen koloni sayılarının istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucu elde edilen verilere göre:

- *HBO grubu* ile *AB grubu* arasında *AB grubu* lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir,
- *AB grubu* ile *Kontrol grubu* arasında *AB grubu* lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir,
- *Kontrol grubu* ile *HBO+AB grubu* arasında *HBO+AB grubu* lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir.
- *HBO grubu* ile *Kontrol grubu* arasında, *HBO grubu* ile *HBO+AB grubu* arasında ve *AB grubu* ile *HBO+AB grubu* arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir (Tablo 16).

TABLO 16: Karaciğerde üreyen koloni sayılarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi. (* : $p < 0,05$)

M karaciğer	HBO	AB	Kontrol	HBO+AB
HBO		*		
AB	*		*	
Kontrol		*		*
HBO+AB			*	

Karaciğerde üreyen koloni sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut olan grupların median değerleri (Tablo 22) karşılaştırıldığında:

- *AB grubunda* karaciğerde üreyen koloni sayılarının *HBO grubundan* daha az olduğu,
- *AB grubunda* karaciğerde üreyen koloni sayılarının *Kontrol grubundan* daha az olduğu,
- *HBO+AB grubunda* karaciğerde üreyen koloni sayılarının *Kontrol grubundan* daha az olduğu saptanmıştır.

B.3. Dalak: Her bir gruba ait dalakta üreyen koloni sayılarının istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucu elde edilen verilere göre:

- *HBO grubu* ile *HBO+AB grubu* arasında *HBO+AB grubu* lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir,
- *AB grubu* ile *Kontrol grubu* arasında *AB grubu* lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir,
- *Kontrol grubu* ile *HBO+AB grubu* arasında *HBO+AB grubu* lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir.
- *HBO grubu* ile *AB grubu* arasında, *HBO grubu* ile *Kontrol grubu* arasında ve *AB grubu* ile *HBO+AB grubu* arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir (Tablo 17).

TABLO 17: Dalakta üreyen koloni sayılarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi. (* : $p < 0,05$)

M dalak	HBO	AB	Kontrol	HBO+AB
HBO				*
AB			*	
Kontrol		*		*
HBO+AB	*		*	

Dalakta üreyen koloni sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut olan grupların median değerleri (Tablo 22) karşılaştırıldığında:

- *HBO+AB grubunda* dalakta üreyen koloni sayılarının *HBO grubundan* daha az olduğu,
- *AB grubunda* dalakta üreyen koloni sayılarının *Kontrol grubundan* daha az olduğu,
- *HBO+AB grubunda* dalakta üreyen koloni sayılarının *Kontrol grubundan* daha az olduğu saptanmıştır.

B.4. Akciğer: Her bir gruba ait akciğerde üreyen koloni sayılarının istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucu elde edilen verilere göre:

- *HBO grubu* ile *HBO+AB grubu* arasında *HBO+AB grubu* lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir,
- *Kontrol grubu* ile *HBO+AB grubu* arasında *HBO+AB grubu* lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir.
- *HBO grubu* ile *AB grubu* arasında, *HBO grubu* ile *Kontrol grubu* arasında, *AB grubu* ile *Kontrol grubu* arasında ve *AB grubu* ile *HBO+AB grubu* arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir (Tablo 18).

TABLO 18: Akciğerde üreyen koloni sayılarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi. (* : $p < 0,05$)

M akciğer	HBO	AB	Kontrol	HBO+AB
HBO				*
AB				
Kontrol				*
HBO+AB	*		*	

Akciğerde üreyen koloni sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut olan grupların median değerleri (Tablo 22) karşılaştırıldığında:

- *HBO+AB grubunda* akciğerde üreyen koloni sayılarının *HBO grubundan* daha az olduğu,
- *HBO+AB grubunda* akciğerde üreyen koloni sayılarının *Kontrol grubundan* daha az olduğu saptanmıştır.

B.5. Kalp: Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,062$).

B.6. Böbrek: Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,300$).

B.7. Periton: Her bir gruba ait peritonda üreyen koloni sayılarının istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucu elde edilen verilere göre:

- *HBO grubu* ile *AB grubu* arasında *AB grubu* lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir,
- *HBO grubu* ile *HBO+AB grubu* arasında *HBO+AB grubu* lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir,
- *AB grubu* ile *Kontrol grubu* arasında *AB grubu* lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir,
- *HBO+AB grubu* ile *Kontrol grubu* arasında *HBO+AB grubu* lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

- *HBO grubu ile Kontrol grubu arasında ve AB grubu ile HBO+AB grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir (Tablo 19).*

TABLO 19: Peritonda üreyen koloni sayılarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi. (* : $p < 0,05$)

M periton	HBO	AB	Kontrol	HBO+AB
HBO		*		*
AB	*		*	
Kontrol		*		*
HBO+AB	*		*	

Peritonda üreyen koloni sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut olan grupların median değerleri (Tablo 22) karşılaştırıldığında:

- *AB grubunda peritonda üreyen koloni sayılarının HBO grubundan daha az olduğu,*
- *HBO+AB grubunda peritonda üreyen koloni sayılarının HBO grubundan daha az olduğu,*
- *AB grubunda peritonda üreyen koloni sayılarının Kontrol grubundan daha az olduğu,*
- *HBO+AB grubunda peritonda üreyen koloni sayılarının Kontrol grubundan daha az olduğu saptanmıştır.*

TABLO 20: Gruplara göre elde edilen histopatolojik ve mikrobiyolojik veriler. (HBO: HBOT grubu, AB: Tigesiklin tedavisi grubu, HBO + AB: HBOT ve tigesiklin tedavilerinin birlikte uygulandığı grup, P: histopatolojik derecelendirmede tespit edilen inflamasyon derecesi, M: mikrobiyolojik değerlendirme sonucu tespit edilen koloni sayıları (CFU), kc: karaciğer, da: dalak, br: böbrek, kp: kalp, akc: akciğer.)

Grup	Fare No	Sürvi	Mkc	Mda	Mbr	Mkp	Makc	Mpe	Pkc	Pda	Pbr	Pkp	Pakc
HBO	1	7 gün	18	12	3	73	21	82	1	1	1	0	1
HBO	2	7 gün	14	8	4	12	9	7	1	1	1	0	1
HBO	3	7 gün	1	8	0	50	17	4	2	2	1	1	1
HBO	4	7 gün	1	1	1	4	5	19	2	2	1	0	0
HBO	5	7 gün	4	0	1	0	5	70	2	2	0	0	1
HBO	6	7 gün	18	100	3	0	0	14	1	2	1	0	1
HBO	7	7 gün	20	12	3	1	0	25	2	1	0	0	1
HBO	8	7 gün	24	0	13	39	19	26	1	1	0	0	0
HBO	9	7 gün	13	8	3	17	13	140	3	2	0	0	0
HBO	10	7 gün	0	10	0	0	6	14	2	1	0	0	4
AB	11	7 gün	0	0	0	0	0	0	2	2	1	0	1
AB	12	7 gün	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0
AB	13	7 gün	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1
AB	14	7 gün	0	5	11	5	0	43	1	1	0	0	0
AB	15	7 gün	1	1	2	0	0	0	1	1	1	1	1
AB	16	7 gün	9	0	7	0	4	0	1	1	1	1	0
AB	17	7 gün	8	9	0	0	3	19	1	1	0	1	1
AB	18	7 gün	0	0	0	90	5	0	2	1	1	1	2
AB	19	7 gün	5	4	0	5	20	18	1	1	1	0	1
AB	20	7 gün	6	6	21	0	7	18	1	1	2	0	1
Kontrol	21	7 gün	57	70	58	74	9	300	3	2	1	0	1
Kontrol	22	7 gün	300	47	5	1	1	41	4	2	1	0	1
Kontrol	23	7 gün	2	39	29	3	6	85	2	3	1	0	1
Kontrol	24	7 gün	11	3	1	5	4	4	1	2	1	1	1
Kontrol	25	7 gün	26	4	0	8	1	84	2	2	0	0	1
Kontrol	26	7 gün	95	85	1	70	8	300	2	2	3	0	2
Kontrol	27	7 gün	23	49	30	5	18	30	2	2	1	0	2
Kontrol	28	7 gün	6	25	1	1	11	4	1	2	2	0	1
Kontrol	29	7 gün	8	0	8	0	2	9	2	2	1	0	1
Kontrol	30	7 gün	0	7	0	5	1	8	1	1	1	0	2
HBO + AB	31	7 gün	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
HBO + AB	32	7 gün	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
HBO + AB	33	7 gün	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
HBO + AB	34	7 gün	6	3	1	0	0	12	1	0	0	0	0
HBO + AB	35	7 gün	4	2	2	3	1	0	1	0	0	0	1
HBO + AB	36	7 gün	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1
HBO + AB	37	7 gün	1	0	2	3	0	0	1	1	1	0	1
HBO + AB	38	7 gün	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1
HBO + AB	39	7 gün	23	9	3	10	0	20	1	1	1	0	1
HBO + AB	40	7 gün	3	2	2	1	2	3	1	0	1	0	1

TABLO 21: Gruplara göre organlardaki inflamasyon skorlarının istatistiksel karşılaştırılması. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. (kc: karaciğer, da: dalak, br: böbrek, kp: kalp, akc: akciğer, P: histopatolojik derecelendirmede tespit edilen inflamasyon derecesi)

Gruplar	Pkc			Pda			Pbr			Pkp			Pakc			Ptoplam		
	median	minimum	maksimum	median	minimum	maksimum	median	minimum	maksimum	median	minimum	maksimum	median	minimum	maksimum	median	minimum	maksimum
HBO n=10	2	1	3	2	1	2	1	0	1	0	0	1	1	0	4	5	2	7
AB n=10	1	1	2	1	1	2	1	0	2	1	0	1	1	0	2	4	2	7
Kontrol n=10	2	1	4	2	1	3	1	0	3	0	0	1	1	1	2	6,5	5	9
HBO+AB n=10	1	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	1	2,5	0	4
Ki-Kare değeri	14,377			23,942			8,906			7,313			5,962			22,856		
P değeri	0,002			0,0001			0,031			0,063			0,113			0,0001		

TABLO 22: Gruplara göre organlarda üreyen koloni sayılarının istatistiksel karşılaştırılması. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. (M: mikrobiyolojik değerlendirme sonucu tespit edilen koloni sayıları (CFU), kc: karaciğer, da: dalak, br: böbrek, kp: kalp, akc: akciğer).

Mtopl	maksimum	209,00	95,00	568,00	65,00		18,512	0,0001
	minimum	30,00	0,00	21,00	0,00			
	median	80,00	29,50	139,00	5,50			
	std deviasyon	63,66	33,51	217,43	19,60			
	mean	99,50	33,20	208,80	12,80			
Mpe	maksimum	140,00	43,00	300,00	65,00		16,419	0,001
	minimum	4,00	0,00	4,00	0,00			
	median	22,00	0,00	35,50	1,00			
	std deviasyon	43,80	14,52	116,53	6,70			
	mean	40,10	9,80	86,50	4,00			
Mkc	maksimum	21,00	20,00	18,00	2,00		15,093	0,002
	minimum	0,00	0,00	1,00	0,00			
	median	7,50	1,50	5,00	0,00			
	std deviasyon	7,63	6,21	5,55	0,67			
	mean	9,50	3,90	6,10	0,30			
Mkp	maksimum	73,00	90,00	74,00	10,00		7,327	0,062
	minimum	0,00	0,00	0,00	0,00			
	median	8,00	0,00	5,00	0,50			
	std deviasyon	25,73	28,19	29,00	3,12			
	mean	19,60	10,00	17,20	1,80			
Mbr	maksimum	13,00	21,00	58,00	3,00		3,668	0,300
	minimum	0,00	0,00	0,00	0,00			
	median	3,00	0,00	3,00	1,00			
	std deviasyon	3,75	7,05	19,52	1,03			
	mean	3,10	4,10	13,30	1,20			
Mda	maksimum	100,00	9,00	85,00	9,00		13,305	0,004
	minimum	0,00	0,00	0,00	0,00			
	median	8,00	0,50	32,00	0,50			
	std deviasyon	29,91	3,27	30,06	2,79			
	mean	15,90	2,50	32,90	1,07			
Mkc	maksimum	24,00	9,00	300,00	23,00		11,966	0,007
	minimum	0,00	0,00	0,00	0,00			
	median	13,50	0,50	17,00	1,00			
	std deviasyon	9,01	3,70	91,79	7,05			
	mean	11,3	2,90	52,80	3,80			
Gruplar n=10		HBO n=10	AB n=10	Kontrol n=10	HBO+AB n=10		Ki-Kare değeri	P değeri

C. DİĞER BULGULAR

Deneklerin otopsileri sırasında 22 numaralı farede karaciğer üzerinde multipl abse odakları izlendi . 21 numaralı farenin ise karın duvarında enfeksiyona bağlı ülser lezyon tespit edildi, bakteri süspansiyonunun bir kısmının intraperitoneal enjeksiyon sırasında cilt altına inoküle edildiği düşünüldü. Her iki fare de kontrol grubuna dahil idi. Bu iki bulgu dışında herhangi bir makroskopik bulguya rastlanmadı.

Koyun kanlı agar plaklarında koloni sayımı sırasında bazı örneklerde makroskopik görünümü *S. aureus* kolonilerine uymayan bir kaç koloni gözlemlendi. Bu koloniler sayıma dahil edilmedi ve kontaminasyon olarak değerlendirildi.

Mikroskopik incelemeler sırasında *kontrol grubunda* karaciğerde venaların dolgun olduğu, yer yer kanama alanları ve mikrotrombozların mevcut olduğu saptandı. Hücrelerde orta düzeyli parankim dejenerasyonu ve değişen oranda nötrofil lökosit ağırlıklı inflamatuvar infiltrasyonlar tespit edildi. Böbrek glomeruluslarında hiperemi, interstisyel alanlarda yer yer kanama odakları ve hafif düzeyli inflamatuvar hücre infiltrasyonları gözlemlendi. Dalak kırmızı pulpalarında plazmatik sıvı birikimleri, hiperemi, yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonları saptandı.

Mikroskopik incelemeler sırasında *HBO+AB grubunda* karaciğerde konjesyon, kanama, ödem, hafif inflamatuvar hücre infiltrasyonları saptandı. Böbrek damarlarının dolgun olduğu gözlemlendi, özellikle medullada yer yer kanama odakları tespit edildi. Dalakta konjesyon, bazı örneklerde kırmızı pulpada hafif inflamatuvar hücre infiltrasyonları izlendi. Bazı farelerin kalp dokularında konjesyon ve kanama tespit edildi.

Mikroskopik incelemeler sırasında *HBO grubunda* karaciğerde kanama ve ödemin daha az olduğu gözlemlendi. Parankim hücrelerinde hafif düzeyli dejeneratif değişimler, interstisyumda diffuz yayımlı ancak hafif düzeyli nötrofil lökosit ağırlıklı inflamatuvar hücre infiltrasyonları saptandı. Böbrek glomeruluslarda hiperemi, interstisyel yerleşimli tek tük kanama odakları, bazı kesitlerde hafif düzeyli inflamatuvar hücre infiltrasyonları tespit edildi. Dalak örneklerinde bazı kesitlerde kırmızı pulpada hafif düzeyli inflamatuvar hücre infiltrasyonları ve konjesyon gözlemlendi.

Mikroskopik incelemeler sırasında *AB grubunda*, *HBO+AB grubundakilere* benzer bulgular izlendi. Genel olarak akciğer ve kalp tutulumu çok sınırlı idi, bu organlarda hiperemi, hafif inflamasyon ve ödem dışında histopatolojik değişim gözlenmedi.

VII. TARTIŞMA

Sepsis tablosunda enfeksiyona bağılı olarak gelişen sistemik bulgular, etken mikroorganizmanın çoğalmasından çok immün sistemin yabancı olarak algıladığı etkene cevabından kaynaklanır. Enfeksiyona cevap olarak gelişen immün sistem aktivasyonu bir noktadan sonra fayda yerine zarar oluşturmaktadır. Sepsis, tıp alanındaki yeni gelişmelere rağmen halen önde gelen ölüm nedenlerindendir. MRSA suşları, yüksek mortalite oranları nedeniyle sepsisin Gram pozitif etkenleri içinde önemli bir yere sahiptir (1).

Sepsiste erken ve uygun bir tedavi stratejisi mortaliteyi azaltabilir. Antibiyotiklerin yanı sıra, etkin sıvı replasman tedavisi ve gerekirse vazopressör ajanların kullanımı gibi hemodinamiyi düzeltmeye yönelik tedaviler de sepsis tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Antibiyotikler, sepsis tedavisindeki vazgeçilmez rollerine rağmen, immün sistem aktivasyonuna yol açan karmaşık sitokimyasal olaylar dizisine engel olamazlar. Bu nedenle, uygunsuz inflamatuvar yanıtı tedavi etmeyi amaçlayan; antisitokin tedaviler (anti-TNF α antikorları, rekombinant IL-1 reseptör antagonistleri vb.), kortikosteroidler, trombozu önleyip inflamasyonu baskıladığı bilinen Droctecodin-A gibi ajanlar da kullanım alanı bulmaktadır (45, 48, 58). Anti endotoksin tedaviler, deneysel modellerde apoptoz inhibisyonu sağladığı tespit edilen Cysteine Aspartate Specific Proteases (kaspas) inhibitörleri, endotoksinlerin etkilerini azaltan high mobility group box-1 (HMGB-1) inhibitörleri, nükleer faktör Kappa β aracılığıyla salgılanan iNOS ve ICAM gibi inflamatuvar mediatörlerin kontrolünü sağlayan poly adenin di-fosfat riboz polimeraz/sentaz (PARP/PARS) inhibitörleri gibi tedavilerin sepsis tedavisindeki rolleri ise araştırılmaktadır (106).

İmmünolojik savunma mekanizmalarının son derece karmaşık olması ve sepsis inflamatuvar sürecinde pek çok etkileşimin varlığı nedeniyle tedavideki farmakolojik gelişmeler oldukça zor ilerlemektedir (106). HBOT antimikrobik etkilerine ek olarak son yıllarda tespit edilen, sepsisin karmaşık sitokimyasal mekanizmasına subselüler düzeydeki etkileri nedeniyle bu hastalığın adjuvan tedavisinde potansiyel yarar sağlayabilecek yöntemlerden biri olmaya adaydır (89).

Çalışmamızda, deneysel MRSA sepsisi oluşturulan farelerde, HBOT'nin bakteri yükü ve inflamasyon üzerine etkileri araştırıldı. HBOT'nin ve yakın tarihte kullanıma girmiş, geniş bir antibakteriyel spektruma ve tetrasiklin direnç mekanizmalarına karşı dayanıklılığa sahip olan tigesiklinin, birlikte ve tekil kullanımlarının etkileri incelenerek karşılaştırıldı (4).

HBOT'nin 2 ATA basınçta, 90 dk süresince uygulandığında dirençli suşlar da dahil olmak üzere *S. aureus* bakterilerinin çoğalmasını baskıladığı gösterilmiş, bu bakterilerin

neden olduğu ciddi infeksiyonların tedavisinde faydalı olabileceği belirtilmiştir (26). 1990 yılında Mendel ve arkadaşları sıçanlar üzerinde gerçekleştirdikleri kontrollü hayvan deneylerinde HBOT'nin kemikteki kronik MRSA infeksiyonunu tek başına erdike ettiğini göstermişlerdir (107). 2004 yılında gerçekleştirilen retrospektif bir klinik bir çalışmada ise irrigasyon ve antibiyoterapiye yardımcı olarak kullanılan HBOT ile MRSA osteomyelitinin klinik bulguları %77,1 oranında tedavi edilmiştir (108). HBOT'nin antibakteriyel etkisi yalnızca bakteriyostatik veya bakterisid etkileri ile sınırlı kalmamakta, lökositlerin oksijen bağımlı mikrobisid işlevleri ve fagositik fonksiyonlar gibi mekanizmalara katkıda bulunarak da gerçekleşmektedir.

HBOT'nin in vitro çalışmalarda ve kemik infeksiyonlarında MRSA bakterilerine karşı etkili olduğu tespit edilmiş olsa da, sepsiste karmaşık bir inflamatuvar süreç söz konusudur. Çalışmamızda deneysel MRSA sepsisi oluşturulan ve 7 gün boyunca dahil oldukları gruba göre farklı tedaviler uygulanan farelerin karaciğer, dalak, böbrek, akciğer ve kalp ile toplamda üreyen koloni sayıları karşılaştırılmıştır. Karaciğer, dalak, periton ve özellikle toplamda üreyen koloni sayılarının median değerleri HBO grubunda kontrol grubundan daha düşük tespit edilmiştir. Ancak, iki grup arasında HBO grubu lehine belirgin bir fark (139 / 80) olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Daha önceki çalışmalarda çeşitli MRSA infeksiyonlarında etkili olduğu tespit edilen HBOT uygulama protokolleri (basınç, süre ve sıklığı) çalışmamızda uygulanan değerlere benzer olduğundan uygulamayla ilgili herhangi bir yetersizlik olduğu düşünülmemiştir. Bu çalışma için örnek alınan deneysel MRSA sepsis modelinde (103) her bir grupta en az 15 fare bulunması nedeniyle signifikan çıkmayan farkın denek sayısının görece azlığına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Nitekim, toplam inflamasyon skorları ve toplamda tespit ettiğimiz koloni sayıları her bir organdan elde edilen değerlere kıyasla daha fazla veri içermekte ve p değerleri istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlara ulaşmaktadır ($p=0,0001$ ve $p=0,0001$).

Çekumun bağlanması ve perforasyonu sonrası farelerde oluşturulan deneysel sepsis modelinde Buras ve arkadaşları farelere 1, 2,5 ve 3 ATA basınçlarda günde iki kez ve 2,5 ATA basınçta günde 1 kez 90 dk süresince HBOT uygulamış, en iyi sağkalım değerleri 2,5 ATA ve 90 dk süresince tedavi edilen grupta elde edilmiştir (90). Yine bu tedavi grubundaki deneklerin dalak homojenatındaki bakteri yükünün azaldığı fakat periton sıvısındaki bakteri yükünün etkilenmediği görülmüştür. Çalışmamızda HBOT 2,5 ATA'da 90 dk süre ile ve günde iki kez uygulanmıştır. Dalaktan alınan kültürlerde üreyen koloni sayılarının median değerleri HBOT grubunda 8 kontrol grubunda 32 olarak hesaplanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Peritondan alınan örneklerde de üreyen koloni sayılarının

median değerleri HBOT grubunda 22 ve kontrol grubunda 35,5 olarak hesaplanmış, istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir. Benzer basınçlarda gerçekleştirilen tedavilere rağmen sonuçların farklı oluşu iki çalışmada sepsise neden olan etken bakterinin farklı oluşuna ya da denek sayımızın görece yetersizliğine bağlı olabilir. Ayrıca çalışmamızda organlara vertikal kesi yapılarak iç yüzeylerinden sürüntü kültürü alınmış olması ve sonrasında organların histopatolojik incelemeler için saklanması, Buras ve arkadaşlarının çalışmasında ise kültür materyali olarak organ homojenatı kullanılması sonuçlardaki farklılığı açıklıyor olabilir.

Huang ve arkadaşları HBOT'nin iNOS salınımını baskılayıp HO-1 üretimini indükleyerek sepsisteki akut akciğer hasarını azalttığını öne sürmüşlerdir (109). Çalışmamızda akciğer inflamasyon derecelendirmelerinde gruplar arası anlamlı bir fark tespit edilmemiş ($p=0,113$), ayrıca histopatolojik değerlendirmelerin geneline bakıldığında da kalp ve akciğerin sepsise bağlı doku hasarı ve inflamasyondan en az etkilenen dokular olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda uyguladığımız MRSA dozu ve denekleri takip ettiğimiz süre, akciğer ve kalbin de etkileneceği ARDS ve/veya MODS gelişimi için yeterli olmamış olabilir. Kontrol grubunda akciğer ve kalpte üreyen koloni sayılarının median değerlerinin sadece 5 koloni olması uyguladığımız MRSA dozunun ARDS ve/veya MODS gelişimi için yetersiz kaldığı düşüncesini destekler niteliktedir.

2007 yılında Aksenov ve arkadaşları HBOT'nin IL-10, HO-1, NO, myeloperoksidaz, nükleer faktör Kappa β , serbest radikaller vb. mekanizmalar üzerinden sepsis tedavisinde subseleler düzeydeki etkileri ile ilgili bir literatür çalışması yayınlamış, doku oksijenasyonunun ciddi şekilde bozulduğu sepsis ve septik şokta HBOT tedavisinin potansiyel rolünü vurgulamışlardır (89). Çalışmamızda organlarda tespit edilen inflamasyon skorları toplamının gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirildiğinde, toplam inflamasyon skorları, tüm tedavi gruplarında kontrol grubundan daha düşük tespit edilmiştir ($p=0,0001$). Tigesiklin ve HBO grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmezken HBO + tigesiklin grubunun her iki tedaviden de daha üstün olduğu saptanmıştır. Bu bulgular hiperbarik oksijenasyonun, mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da, farelerde oluşturulan deneysel MRSA sepsisinde inflamasyonu tek başına anlamlı derecede azalttığı ve bu olumlu etkinin tigesiklin ile birlikte kullanıldığında daha da arttığını göstermektedir.

Intraperitoneal *E. coli* inokülasyonu ile oluşturulan bir deneysel sepsis çalışmasında HBOT ile sefepimin birlikte kullanımının karaciğer enzimleri ve antioksidan enzimlerin seviyelerini normale döndürdüğü ve karaciğerde histopatolojik düzelme sağladığı tespit edilmiştir (110). Çalışmamızda karaciğer ve dalak, inflamasyon skorları göz önüne

alındığında (Tablo 21), gruplar arasındaki farkın en fazla olduğu organlardır ($p=0,002$ ve $p=0,0001$). HBO tedavisi tek başına uygulandığında karaciğer ve dalak inflamasyonuna anlamlı bir etki göstermezken HBOT ve tigesiklin tedavilerinin birlikte uygulanması inflamasyonda anlamlı bir azalmaya yol açmıştır (Tablo 12, Tablo 13). Bu sonuçlar yukarıda konu edilen çalışmanın sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Hiperoksi ve HBOT antimetabolitlerin, protein sentez inhibitörlerinin ve oksidasyon-redüksiyon döngüsü ajanları grubundaki bazı antibiyotiklerin bazı mikroorganizmalara karşı etkisini artırır. Deneysel kronik osteomyelit çalışmasında hiperbarik oksijen tedavisinin MRSA enfeksiyonunda sefazolinin etkisini potansiyelize ettiği tespit edilmiştir (28). Tigesikline benzer şekilde bakteri ribozomunun 30S alt ünitesini inhibe ederek etki gösteren gentamisin ve tobramisin hücre içine alınmaları oksijen bağımlı olduğundan sidal etkileri hipoksik şartlarda azalır (22, 27). Tetrasiklinler ve HBOT etkileşimi ile ilgili 1967 yılında yapılmış bir çalışmada Bornside, 3 ATA basınçta uzun süreli oksijen maruziyetinin tetrasiklin ve oksitetrasiklinin *S. aureus* üzerine olan etkinliğini önemli ölçüde arttırdığını tespit etmiştir (111). Buna karşın Buras ve arkadaşlarının çalışmasında 3 ATA basınçta uygulanan tedavinin sepsis mortalitesini arttırdığı bildirmiştir (90). Toplamda üreyen koloni sayıları karşılaştırıldığında HBO + tigesiklin grubunun median değeri 5,5, tigesiklin grubunun median değeri 29,5, HBO grubunun median değeri 80 ve kontrol grubunun median değeri 139 olarak tespit edilmiştir. HBO grubunda tespit edilen koloni sayıları kontrol grubunda tespit edilenden daha düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Mevcut bulgularla tigesiklin ile HBOT arasında net olarak aditif ya da sinerjistik bir etkiden söz etmek mümkün değildir. Buna rağmen toplamda üreyen koloni sayısı median değerleri göz önüne alındığında HBO + tigesiklin tedavilerinin uygulandığı grubun median değerinin sadece tigesiklin tedavisi uygulanan gruba kıyasla daha düşük olması HBOT'nin tigesiklinin etkisini potansiyelize ettiğini düşündürmektedir. Tespit edilen bu etkileşimin subselüler ve moleküler düzeydeki nedenlerinin saptanabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yakın zamanda yapılan bazı in vitro çalışmalarda tigesiklinin oksijen labil yapısı ve oksijenle temasa geçtiğinde epimerize olarak etkinliğinin azaldığı üzerinde durulmakta; tigesiklin MIC değerlerinde gözlenen tutarsızlığın buna bağlı olduğu belirtilmektedir. Tigesiklin MIC testleri sırasında taze olmayan besi yeri kullanımı, besi yeri içinde çözünen oksijen yüzdesinin artmış olması nedeniyle ilacın etkinliğinin azalmasına sebep olabilir. Bu nedenle testlerde taze besi yeri (<12 saat) kullanılması ya da besiyerine oksijeni azaltan biyokatalizörlerin eklenmesi önerilmektedir. Tigesiklin üretimi de inert gaz oranı yüksek oksijen oranı düşük ortamda gerçekleştirilmektedir. Toz tigesiklinden antibiyotik solüsyonu

hazırlandıktan sonra maksimum kullanım süresinin buzdolabında 24 saat olması da bu nedenledir. Tigesiklin vücutta çok az miktarda metabolize olur ve metabolitleri inaktiftir (4, 102). Çalışmamız sırasında farelere önce antibiyotik enjeksiyonları yapılmış, hemen ardından HBOT uygulanmıştır. Toplamda tespit edilen koloni sayıları HBO ve tigesiklin tedavilerinin birlikte uygulandığı grupta sadece tigesiklin tedavisinin uygulandığı gruba göre daha düşüktür (5,5 / 29,5). Bu sonuç tigesiklin tedavisinin in vivo koşullarda HBOT ile etkinliğinin azalmadığını aksine arttığını göstermektedir.

Gruplar arasındaki inflamasyon skorları ve üreyen koloni sayısı ile ifade edilen mikrobiyolojik sonuçlar karşılaştırıldığında, HBOT ve tigesiklinin birlikte uygulanmasının en etkin tedavi seçeneği olduğu saptanmıştır. Bunun yanı sıra, istatistiksel analizlere katılmayan ancak mikroskopik incelemeler sırasında dikkati çeken kanama alanları, mikrotrombus, parankim dejenerasyonları gibi bulguların en az HBO + tigesiklin grubunda gözlenmesi bu kombinasyonun dokuları sepsise bağlı olarak ortaya çıkan ve bu çalışmada incelenmeyen doku hasarından da koruduğunu düşündürmektedir.

VIII. SONUÇ

Farelerde oluşturulan deneysel MRSA sepsisinde Tigesiklin ve HBOT'lerinin birlikte ve tekil etkilerinin mikrobiyolojik ve histopatolojik açıdan değerlendirildiği bu çalışmada, mikrobiyolojik değerlendirmeler sonucunda HBOT'nin tek başına kontrol grubuna bir üstünlüğü tespit edilememiş ancak tigesiklin tedavisi ile birlikte uygulandığında bu antibiyotikğin etkisini potansiyelize ettiği saptanmıştır. Histopatolojik değerlendirmelerde en az inflamasyon akciğer ve kalpte elde edilmiştir, karaciğer ve dalak ise inflamasyonun en yoğun görüldüğü organlardır. Tespit edilen inflamasyon skorları, tüm tedavi gruplarında kontrol grubundan daha düşüktür. Ortaya çıkan inflamasyonun azaltılmasında HBOT signifikan olarak etkilidir. En etkin uygulama ise HBOT ve tigesiklin tedavilerinin birlikte kullanılmasıdır. İn vitro koşullarda oksijenle epimerizasyona uğrayarak etkinliği azalan tigesiklinin bu deneysel çalışmada HBOT ile negatif bir etkileşimi ve oksijen ile geçimsizliği saptanmamıştır.

Ciddi MRSA infeksiyonlarından olan MRSA sepsisinin tedavisinde tigesiklin ve HBOT'nin birlikte kullanımı hem infeksiyon hem de sepsis oluşma mekanizmasında çok önemli bir yeri olan destrüktif inflamatuvar yanıt ile mücadelede tedavi şansını arttırmaktadır. Bu sonuçların klinik çalışmalarla desteklenmesi ve subselüler ve moleküler düzeydeki etkilerin açıklanabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

IX. KAYNAKLAR

1. Sand K.E., Bates D.W., Lanken P.N., Graman P.S.(1997): Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers, JAMA, 234-240
2. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M.M.(2003): The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000, N Engl J Med, 348(16), 1546-54
3. Muth C., Radermacher P., Cuzzucra S.(2005): Hyperbaric oxygen and sepsis: time to recognize, Int Care Med, 31, 1150-1152
4. Bouchillon S.K., Hoban D.J., Johnson B.M., Johnson J.L., Hsiung A., Dowzicky M.J.(2005): In vitro activity of tigecycline against 3989 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the United States, Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program; 2004), Diagn Microbiol Infect Dis, 52(3), 173-179
5. Çimşit M.(1984):Hiperbarik Oksijenin Kullanım Alanları, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi, Hiperbarik Oksijenasyon Özel Sayısı, Cilt 2, Sayı 1, 8-15
6. Jain K.K.(1999): Hyperbaric Chambers, Equipment, Technique, And Safety. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Ed, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, p.91
7. Teller E.(1999): Foreword. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Ed, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, p.X
8. Jain K.K.(1999): History of Hyperbaric Medicine. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Ed., Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, p.2-10
9. Jain K.K., Torbati D., Tao H.Y., Ni G.T.(1999): Oxygen Toxicity. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Ed., Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, p.65
10. Hamilton-Farrell M., Bryson P., Florio J., Gough-Allen R., Grogan P., Philips N., Poole D., Tarry J.(1999): History and Research. In: Ross J.A.S. (Ed.): The Training and Education of Hyperbaric Unit Personnel: Report of a Working Party of The British Hyperbaric Association, Aberdeen, University of Aberdeen Printing Services, p. 41
11. Eliot D., Kindwall E.P.(2002): Decompression Sickness. In: Kindwall E.P., Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, p. 434

12. Kindwall E.P.(2002): History of Hyperbaric Medicine. In: Kindwall E.P, Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, p.1-21
13. Kindwall E.P.(2002): The Physics of Diving and Hyperbaric Pressures. In: Kindwall E.P., Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, p.25-26
14. Hammarlund C.(2002): The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In: Kindwall E.P., Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, p.37-65
15. Jain K.K. (1999): Physical, Physiological, and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Ed., Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, p.10-28
16. Sheffield P.J. (1988): Tissue Oxygen Measurements. In: Davis J.C., Hunt T.K. (eds.): Problem Wounds: The Role of Oxygen. New York, Elsevier, p. 38
17. Kindwall E.P.(2002): Contrindications and Side Effects of Hyperbaric Oxygen Treatment. In Kindwall E.P., Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, p. 89
18. Çimşit M.(2007): Diyabetik Ayak İnfeksiyonu Olan Hastada Hiperbarik Oksijen Tedavisi, 9. Ulusal İç Hastalıkları Sempozyumu, Antalya, 5-9 Eylül 2007, Program ve Özet Kitabı, s:76
19. Myers R.A.M., Thorn S.R.(2002): Carbon Monoxide and Cyanide Poisoning. In Kindwall E.P., Whelan HT (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, p. 532-533
20. Jain K.K.(1999): Hyperbaric Oxygen Therapy in Infections. In: Jain KK (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Ed., Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, p.189-192
21. Gottlieb S.F.(1971): Effect of hyperbaric oxygen on microorganisms. Annual Rev Microbiol, 25, 111–52
22. Park M.(2002): Effects ofHyperbaric Oxygen in Infectious Diseases: Basic Mechanisms. In: Kindwall E.P., Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, p. 206-31
23. Ollodart R.M.(1966): Effects of Hyperbaric Oxygenation and Antibiotics on Aerobic Microorganisms. In: Brown Jr.I.W., Cox B.G. (eds): Proceesings of the 3th international Conference on Hyperbaric Medicine, Washington, DC, Natl Acad Sc, p. 565-671

24. Knighton D.R., Halliday B., Hunt T. K.(1986): Oxygen as an antibiotic. A comparison of the effects of inspired oxygen concentration and antibiotic administration on in vivo bacterial clearance. Arch Surg, 121, 191-95
25. Knighton D.R., Fiegel V.D., Halverson T., Schneider S., Brown T., Wells C.L.(1990): Oxygen as an antibiotic. The effect of inspired oxygen on bacterial clearance. Arch Surg, 125, 97-100
26. Tsuneyoshi I., Boyle W.A., Kanmura Y., Fujimoto T.(2001): Hyperbaric hyperoxia suppresses growth of Staphylococcus aureus, including methicillin-resistant strains. Journal of Anesthesia, 15(1), 29-32.
27. Jain K.K.(1999): Drug Interactions with Hyperbaric Oxygenation. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Ed., Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, p.112-113
28. Mendel V., Reichert B., Simanowski H.J., Scholz H.C.(1999): Therapy with hyperbaric oxygen and cefazolin for experimental osteomyelitis due to Staphylococcus aureus in rats. Undersea Hyperb Med, Fall, 26(3), 169-74
29. Hohn D.C.(1980): Host Resistance of Infection: Established and Emerging concepts. Wound Healing and Wound Infection. In: Hunt T.K. (edt): Theory and Surgical Practice. New York, Appleton-Century-Crofts, p. 264-280
30. Hohn D.C., Mac Kay R.D., Halliday B., Hunt T.K.(1976): Effect of Oxygen Tension on Microbicidal Function of Leukocytes in Wounds and In Vivo. Surg Forum, 27, 18-20
31. Orioni G.(2005): Acute Indications of HBO Therapy, Final Report. In: Marroni A., Mathieu D., Wattel F. (eds): The First European Consensus Conferance on Hyperbaric Medicine, The ECHM Collection, Volume 1. Best Publishing Comp., Flagstaff, AZ USA, p. 49-58
32. The 7th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine (2004): In: Methieu D. (edt): Conference Report ECHM, 3th-4th Dec., Lille
33. Feldmeier JJ.(2003) Hyperbaric Oxygen 2003. Indications and Results. In: Feldmeier J.J. (edt): The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report UHMS. Kensington, Maryland, p. 87-100.
34. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Merkezleri Hakkında Yönetmelik: Resmi Gazete. Tarih: 01/08/2001, Sayı: 24480
35. Jain K.K.(1999): Indications, Contraindications, and Complications of Hyperbaric Oxygen Therapy. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Ed., Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, p.105-108

36. Kinwall E.(2002): Contraindications and Side Effects to Hyperbaric Oxygen Treatment.
In Kindwall E.P., Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition,
USA, Best Publishing Company, p. 84-96
37. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal
S.M., Vincent J.L.(2001): SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis
Definitions Conference, Crit Care Med, 31(4), 1250-1256
38. Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A.(1997): Sepsis: A new hypoteis for pathogenesis of the
disease process, Chest, 112, 235-243
39. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M.,
Sibbald W.J.(1992): American College of Critical Care Medicine Consensus Conference:
definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in
sepsis, Crit Care Med, 20, 864-874
40. Matot I., Sprung C.L.(2001): Definition of sepsis, Int Care Med, 27, 3-9
41. Goris R.J.(1996): MODS/SIRS: result of an overwhelming inflammatory response?, World
J Surg, 20, 418-421
42. Marino P.L.(1998): Infection, inflammation and multiorgan failure. In: Marino P.L. (edt):
The ICU Book 2nd Ed., Baltimore, Williams and Wilkins, p. 502-515
43. Muckart D.J., Bhagwanjee S.(1997): American College of Chest Physicians/Society of
Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory
response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients, Crit Care
Med, 25, 1789-1795
44. Knaus W.A., Sun X., Nystrom O., Wagner D.P.(1992): Evaluation of definitions for
sepsis, Chest, 101, 1656-1662
45. Sevransky J., Nour S., Susla G., Georas S.(2005): Recent Advance in the Treatment of
Septic Shock, Contemp Crit Care, 2(8), 1-10
46. Kieft H., Hoepelman A.I., Zhou W.(1993): The sepsis syndrome in a Dutch university
hospital. Clinical observations, Arch Intern Med, 153, 2241-2247
47. Wheller A.P., Bernard G.R.(1999): Treating patients with severe sepsis, N Engl J Med,
340, 207-214
48. Zarakolu P., Akova M.(2005): Sepsiste Antimikrobiyal Tedavi, Yoğun Bakım Dergisi,
5(2), 105
49. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J.(2001): Epidemiology of severe sepsis in the
United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care, Crit Care
Med., 29, 1303-1310

50. Center for disease control.(1990): Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia: United States, 1979-87, MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 39, 31-34
51. Çelikel T.(2005): Sepsis:Genel bakış, Yoğun Bakım dergisi, 5(2), 73-74
52. Gerlach H., Keh D.(2003): Recent progress in sepsis epidemiology-have we learned enough?, Crit Care, 7, 333-4
53. Rivers E., Nguyen B., Hanstad S., Ressler J.(2001): Early goal directed therapy collaborative group: early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock, N Engl J Med, 345, 1368-77
54. Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L.(2006): Sepsis in European intensive care units: results of SOAP study, Crit Care Med, 34, 344-53
55. Tsiotou A.G., Sakorafas G.H., Anagnostopoulos G., Bramis J.(2005): Septic shock; current pathogenetic concepts from a clinical perspective, Med Sci Monit, 11(3), 76-85
56. Emergency Department Sepsis Education Program and Strategies to Improve Survival (EDSEPSIS) Working Group.(2006): Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines, Ann Emerg Med, 48(1), 28-54
57. Marik P.E., Varon J.(2001): Sepsis: state of the art, Dis Mon, 47, 465-532
58. Bone R.C.(1991): Sepsis syndrome: New insights into its pathogenesis and treatment, Infect Dis Clin North Am, 5, 793-805
59. Buisson B.C., Doyan F., Carlet J.(1996): Bacteremia and severe sepsis in adults: A multicenter prospective study in ICUs and wards of 24 hospitals, Am J Respir Crit Care Med, 154, 617-624
60. Pittet D., Wenzel R.P.(1995): Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality and contribution to total hospital deaths, Arch Intern Med, 155, 1177-1184
61. Çağatay A.A.(2006): Sepsis gelişimini kolaylaştıran faktörler ve sepsis patogenezi, Ankem Derg., 20(Ek 2), 43-46
62. Lopez-Bojorquez L.N., Dehesa A.Z., Reyes-Teran G.(2004): Molecular Mechanisms Involved in the pathogenesis of septic shock, Archives of Medical Research, 35, 465-79
63. Papasian C., Morrison D.C.(2002): The pathogenesis of gram negative sepsis. In: Vincent J.L. (edt): The Sepsis Text, USA, Kluwer Academic Publishers, p. 98
64. Timmerman C.P., Mattsson E., Martinez-Martinez L.(1999): Induction of release of tumor necrosis factor from human monocytes by staphylococci and staphylococcal peptidoglycans, Infect Immun, 61, 4167-4172

65. Yoshimura A., Lien E., Ingalls R.R.(1999): Cutting edge: recognition of grampositive bacterial cell wall components by the innate immune system occurs via toll-like receptor 2, *J Immunol*, 163, 1-5
66. Schwandner R., Dziarski R., Wesche H., Rothe M., Kirschning C.J.(1999): Peptidoglycan and lipoteichoic acid-induced cell activation is mediated by toll-like receptor 2, *J Biol Chem*, 274, 406-409
67. Yang R.B., Mark M.R., Gray A.(1998): Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signaling, *Nature*, 395, 284-288
68. De Kimpe S.J., Kengatharan M., Thiernemann C., Vane J.R.(1995): The cell wall components peptidoglycan and lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* act in synergy to cause shock and multiple organ failure, *Proc Nat Acad Sci*, 92, 59-63
69. Hoesel L.M., Ward P.A.(2004): Mechanisms of inflammatory response syndrome in sepsis, *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, 1, 345-350
70. Davies M.G., Hagen P.O.(1997): Systemic inflammatory response syndrome, *Br J Surg*, 84, 920-935
71. Doğanay M.(1996): Sepsis In: Topçu A.W., Söyletir G., Doğanay M. (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları*, İstanbul, Nobel Kitabevleri, s. 473-86
72. Morgan G.E., Mikhail M.S., Murray M.J., Larson J.P.(2004): Sepsis. In: Tulunay M, Cuhruk H.(ed): *Klinik Anesteziyoloji 3. Baskı.*, Ankara, Günes, 979-994
73. Goris R.J.A.(1996): MODS/SIRS: result of an overwhelming inflammatory response?, *World J Surg*, 20, 418-421
74. Jui J.(2004): Septik Shock. In: Tintinalli J.E.(ed): *Emergency Medicine 6th Edition*, USA, The McGraw-Hill Companies, p.231-241
75. Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F. LaRosa S.P., Dhainaut J.F., Lopez-Rodriguez A., Steingrub J.S., Garber G.E., Helterbrand J.D., Ely E.W., Fisher C.J. Jr.(2001): Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis, *N Engl J Med*, 344(10), 699-709
76. Dellinger R.P.(2003): Inflammation and coagulation: implications for the septic patient, *CID*, 36, 1259-1265
77. Doffershoff A.S., Bom V.J., Vries-Hospers H.G., Ingen J.V., Meer J., Hazenberg B.P. Mulder P.O., Weits J.(1992): Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor and acute phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans, *Crit Care Med*, 20, 185-192

78. Ingalls R.R., Lien E., Yoshimura A., Golenbock D. Heine H.(1999): Lipopolysaccharide recognition, CD14, and lipopolysaccharide receptors, *Infect Dis Clin North Am*, 13, 341-353
79. Balk R.A.(1992): Respiratory manifestations of sepsis: Update on causes and complications, *J Crit Illness*, 7, 1233-1254
80. Deby-Dupont G., Paul D.P., Maurice L.(1999): New evaluation therapies for sepsis, *Curr Opin Anaesthesiol*, 12, 121-127
81. Vincent J.L.(2001): International Sepsis Forum. Hemodynamic support in septic shock, *Int Care Med*, 27, 80-89
82. Çağatay A.A., Özsüt H.(2001): Yoğun Bakım Ünitesi Enfeksiyonları ve Antimikrobik Tedavi, *Yoğun Bakım Dergisi*, 1(1), 21-32
83. Vincent J.L., Abraham E., Annane D., Bernard G., Rivers E., Berghe G.(2002): Reducing mortality in sepsis: new directions, *Crit Care*, 6(3), 1-18
84. Esen F.(2005): Septik sokta hemodinamik tedavi, *Yogun Bakım Derneği Dergisi*, 1, 140-143
85. Tang C., Lan C., Wang C., Liu R.(2005): Amelioration of the development of multiple organ dysfunction syndrome by somatostatin via suppression of intestinal mucosal mast cells, *Shock*, 3(5), 470-475
86. Demirkıran O.(2005): Sepsiste klinik sonucu olumlu etkileyen tedaviler, *Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 1, 144-152
87. Cronin I., Cook D.J., Carlet J., Heyland D.K., King D., Lansang M.A., Fisher C.J.(1995): Corticosteroid for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature, *Crit Care Med*, 23, 1430-1439
88. Öter Ş., Radermacher P., Matejovic M.(2006): Can (hyperbaric) oxygen turn off the motor of multiorgan dysfunction?, *Int Care Med.*, 32, 1694-1696
89. Aksenov I., Straus M., Miller S., Truong C., Hart G.(2007): New roles of hyperbaric oxygen in sepsis, *Chest*, 132(4), 557
90. Buras J., Holt D., Orlow D., Belikoff B., Pavlides S., Reenstra W. (2006): Hyperbaric oxygen protects from sepsis mortality via an interleukin-10-dependent mechanism *Crit Care Med.*, 34, 2624-2629
91. Alcaraz M.J., Fernandez P., Guillen M.I.(2003): Anti-inflammatory actions of the heme oxygenase - 1 pathway, *D Curr Pharm Des*, 9, 2541-2551
92. Lopez A., Lorente J.A., Steingrub J., Bakker J., McLuckie A., Willatts S., Brockway M.(2004): Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the

- nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patient with septic shock, *Crit Care Med*, 32(1), 21-30
93. Kitamura A.Y., Onodera H., Urata Y., Kobayashi T.A, HashimotoT , Kooguchi K.(1998): Sepsis Alveolar Macrophages of ARDS Following Synthase and Inflammatory Cytokines in Expression of Inducible Nitric Oxide, *Chest*, 113, 1632-1639
 94. Bradford P.A.(2004): Tigecycline:A first in class tigecycline, *Clin Microbiol Newsletter*, 26(21), 163-168
 95. Garrison M.W., Neumiller J.J., Seter S.M.(2005): Tigecycline: An investigational glycycline antimicrobial with activity against resistant gram-positive organisms, *Clin Therapeutics*, 27(1), 12-22
 96. Murray J., Wilson S., Klein S., Yellin A., Loh E.(2003): The clinical response to tigecycline in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized patients, a phase 2 clinical trial, 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 14-17 Sept, Program and Abstracts p. 416
 97. Nathwani D.(2005): Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning, *Int J Antimicrob Agents*, 25(3), 185-92
 98. Noskin G.A.(2005): Tigecycline: A new glycycline for treatment of serous infections, *Clin Infect Dis*, 41(5), 303-314
 99. Pankey G.A.(2005): Tigecycline, *J Antimicrob Chemother*, 56(3), 470-480
 100. Postier R.G., Green S.L., Klein S.R., Ellis-Grosse E.J., Loh E.(2004): Tigecycline 200 Study Group: Results of a multicenter, randomized, open-label efficacy and safety study of two doses of tigecycline for complicated skin and skin-structure infections in hospitalized patients, *Clin Ther*, 26(5), 704-14
 101. Sacchidanand S., PennR.L., Embil J.M., Campos M.E., Curcio D., Ellis-Grosse E., Loh E., Rose G.(2005): Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztroenam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial, *Int J Infect Dis*, 9(5), 251-261
 102. Bradford P.A., Petersen P.J., Young M., Jones C.H., Tischler M.,O'Connell J.(2005): Tigecycline MIC Testing by Broth Dilution Requires Use of Fresh Medium or Addition of the Biocatalytic Oxygen-Reducing Reagent Oxyrase To Standardize the Test Method, *Antimicrob Agents Chemother*, 49(9), 3903–3909

- 103.** Alp E., Gozukucuk S., Canoz O., Kirmaci B., Doganay M.(2004): Effect of granulocyte colony-stimulating factor in experimental methicillin resistant *Staphylococcus aureus* sepsis, *BMC Infectious Diseases*, 4, 43
- 104.** Van Ogtrop M.L., Andes D., Stamstad T.J., Conklin B., Weiss W.J., Craig W.A., Vesga O.(2000): In Vivo Pharmacodynamic Activities of Two Glycylcyclines (GAR-936 and WAY 152,288) against Various Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria, *Antimicrob Agents Chemother*, 44(4), 943-949
- 105.** Luna L.G., Processing of Tissue. In : *Manual of Histologic Staining Methods of The Armed Forces of the Armed Forces Institute of Pathology*. 3rd ed. McGraw-Hill Book Company 1968. 12-32
- 106.** Vincent J.L., Clausi C.M., Bruhn A.(2006): Novel therapies in critically ill septic patients. In: Ortiz-Rutz G., Perafan M.A., Faist E., Catell C.D.(eds). *Sepsis 2nd ed.*, Springer, New York, p. 25-32
- 107.** Mendel V., Scholz H., Nagel A. (1990): Hyperbaric oxygenation: its effect on experimental chronic osteomyelitis in rats. In: Bakker D.L., Schmultz, Eds. *Hyperbaric Medicine Proceedings 2nd Swiss Symposium on hyperbaric Medicine, 2nd European Conference on Hyperbaric Medicine, Swetzerland, 1990*, 77-85
- 108.** Ikufumi N., Hirokaki T., Masato K.(2004): The effect of the hyperbaric oxygen and closed irrigation-suction therapy on the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) osteomyelitis, *Orthopaedic Surgery and Traumatology*, 47(8), 955-964
- 109.** Huang T.Y., Tsai P.S., Wang T.Y., Huang C.L., Huang C.J.(2005): Hyperbaric oxygen attenuation of lipopolysaccharide-induced acute lung injury involves heme oxygenase-1, *Acta Anaesthesiol Scand.*, 49(9), 1293-1301
- 110.** Oter S., Edremitlioglu M., Korkmaz A., Coskun O., Kilic D., Kisa U., Yaren H., Bilgic H. (2005): Effects of hyperbaric oxygen treatment on liver functions, oxidative status and histology in septic rats, *Int Care Med.*, 31(9), 1262-1268
- 111.** Bornside G.H. (1967): Enhancement of Antibiotic Activity Against *Staphylococcus aureus* by Exposure to Hyperbaric Oxygen, *Applied Microbiology*, 25(5), 1020-1024

IX. EKLER

Etik Kurul Onayı

X. ÖZGEÇMİŞ

1978 Samsun doğumluyum. İlköğretimimin ilk 2 yılını Gökçeada Merkez Cumhuriyet İlkokulu'nda, son 3 yılını Turhal Kahraman Cengiz Topel İlkokulu'nda tamamladım. Orta öğretimimin ilk 3 yılını Turhal Anadolu Lisesi'nde sonraki 1 yılını Bafra Anadolu lisesinde ve son 3 yılını Ankara Gazi Anadolu lisesinde tamamlayarak 1996 yılında mezun oldum. Yükseköğrenimimi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde aldım. Mezun olduğum 2002 yılından sonra 1 yıl süreyle Bursa'da özel bir poliklinikte pratisyen hekim olarak çalıştım. 2004 yılında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.