

T.C.
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalı

**SIÇANLARDA TGF- β
İLE OLUŞTURULAN PEYRONİE
HASTALIĞI MODELİNDE EREKSİYON
HEMODİNAMİĞİ VE HİPERBARİK
OKSİJEN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Cenk GÜLGÜN

İstanbul-2001

**Uzmanlık eğitimin süresince beni her zaman destekleyen
Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyeleri
ve çalışanlarına teşekkür ederim.**

Dr.Cenk GÜLGÜN

İÇİNDEKİLER

I-	Giriş	1
II-	Genel Bilgiler	3
	II.1 Peyronie Hastalığı	3
	II.1.1 Tanım ve Tarihçe	3
	II.1.2 Epidemiyoloji	4
	II.1.3 Etyoloji	6
	II.1.4 Patofizyoloji	10
	II.2 Hiperbarik Oksijen Tedavisi	15
	II.2.1 Tanım	15
	II.2.2 Tarihçe	16
	II.2.3 Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etki Mekanizması	18
	II.2.4 Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Endikasyonları	23
	II.2.5 Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Yan Etkileri	27
	II.2.6 Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Kontrendikasyonları	28
III-	Gereç – Yöntem	29
IV-	Kaynaklar	31

I- GİRİŞ

Peyronie hastalığı peniste bulunan tunika albuginea ve çevresindeki erektil dokunun fibrozisi ile seyreden ve buradaki dokuların kompliansını bozan bir bağ doku hastalığıdır.

Bu hastalığın ilk olarak tarif edilmesinden bu yana uzunca bir süre geçmiş olmasına ve bu konuda pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen hastalığın tedavisinde henüz tam anlamıyla genel bir fikir birliği sağlanamamıştır. Fakat son yıllarda etyolojiye yönelik temel bilim çalışmalarında TGF- β (transforming growth factor beta)nın hastalığın fizyopatolojisinde belirleyici bir rol oynadığı düşünülmekte ve dolayısıyla da etkin tedavi metodlarının geliştirilmesinde fibrozisi önleyecek yöntemler ön plana çıkmaktadır.

Peyronie hastalığında etkilenen bölgeler olan tunika albuginea ve çevre erektil dokuda TGF- β ekspresyonunun insanlarda arttığı gösterilmiştir. Tunika albuginea'ya TGF- β enjeksiyonu ile oluşturulan sıçan modelinde de TGF- β nın kendi sentezlemesini indüklemesi sonucunda ekspresyonun arttığı ve fibrozis sonucu Peyronie hastalığındakine benzer histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. Bu gözlemlerin ışığı altında hastalığın etyolojisinde önemli bir yeri olduğu düşünülen TGF- β enjeksiyonu ile oluşturulan sıçanlardaki penis dokusuna enjeksiyonu ile Peyronie hastalığı modeli oluşturulabilmektedir.

Hiperbarik Oksijen(HBO) Tedavisi; tümüyle kapalı bir basınç odasına alınan hastaya 1 atmosfer(760mmHg=1ATA) den daha yüksek basınçta aralıklı olarak %100 O₂ solutulmasıdır. Medikal bir tedavi yöntemi olan hiperbarik oksijenasyon günümüzde özellikle de hipoksi-iskemiye bağlı patolojilerin tedavisinin araştırılmasında yoğun olarak çalışılan bir konudur.

Bu çalışmada, sıçanlarda TGF- β enjeksiyonu ile oluşturulan Peyronie hastalığı modelinin, penis hemodinamisi, doku oksijenasyonu ve histopatolojisine etkisinin araştırılmasının yanısıra, hastalığın etyolojisinde yer alan travma ve hipoksiye bağlı mikrovasküler hasar ve vasküler permeabilite bozukluğu üzerine

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI

06.06.01*011817

Kodu : B. 30.2. İST. 0.02.00.00

İstanbul, / /


Sayı :

Konu : 7237

Prof.Dr.Maide CİMŞİT
Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı

Fakültemiz, Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Öğrencisi **Dr.K.Cenk GÜLGÜN'ün**, uzmanlık tezinin incelemek üzere aşağıda belirtilen jürinin oluşturulmasına **29 Mayıs 2001** tarihinde toplanan Yönetim Kurulunca karar verilmiştir.

Gereğince işlem yapılarak, sonucun Dekanlığımıza gönderilmesini saygılarımla rica ederim.


Prof.Dr.Deniz SARGIN
Dekan Yardımcısı

JÜRİ :

Prof.Dr.Maide CİMŞİT

Prof.Dr.Yener AYTEKİN

Prof.Dr.Ateş KADIOĞLU

Prof.Dr.Şamil AKTAŞ

Doç.Dr.Salih AYDIN

Histoloji
Genel

Yedekler :

Prof.Dr.Nejdet ARAS

Prof.Dr.Faruk ÖZCAN

Doç.Dr.Mehmet KOCAOĞLU

Doç.Dr.Leyla KUNTSAL

Doç.Dr.Seyhun SOLAKOĞLU

Not:Tez sınavı 12.06.2001 tarihinde Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalında saat 09.00'da yapılacaktır.

hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliğinin incelenmesi planlanmaktadır. Bu amaçla geliştirilecek klinik ve deneysel çalışmaların ışığında penil deformite ve ereksiyon hemodinamisindeki değişikliklerin önlenmesinde HBO tedavisinin diğer tedavi yöntemlerine alternatif veya yardımcı bir tedavi yöntemi olması hedeflenmektedir.

II- GENEL BİLGİLER

II.1- PEYRONİE HASTALIĞI

II.1.1- Tanım ve Tarihçe

Peniste, tunika albuginea ve çevre erektil dokunun fibrozisi ile seyreden Peyronie hastalığı, klinik olarak 3 ana komponentten oluşur. Bunlar ereksiyon esnasında ağrı, peniste deformasyon ve ele gelen kitle ile karakterize bulgulardır.

Bu patolojinin ilk tarifini 1561 yılında Falloppious yapmış olmasına rağmen, hastalık 1743'de François de LaPeyronie tarafından bildirilen bir olgu sonucunda tıp dünyasında şu andaki ismini almış ve halen de onun adıyla anılmaktadır.

François de LaPeyronie, çağının ünlü cerrahlarından olup, 14. ve 15. Louis dönemlerinde hizmet vermiş ve 1743'de Fransa'da cerrahların 'berber sınıfından ayrılıp 'doktor' olarak kabul edilmelerini sağlamış biridir. Cerrah 1743'de bildirdiği bu olguda peniste tespih taneleri şeklinde ele gelen sertlikler ve ereksiyonda penisi yukarı doğru kıvrılan bir vakayı tarif etmiştir (1,2,3).

II.1.2- Epidemiyoloji

Peyronie hastalığı, tahmin edildiğinin aksine ender görülen bir hastalık olmayıp semptomatik ve asemptomatik olguların tam olarak prevalansı bilinmemekle birlikte tüm erkek popülasyonun %1'i civarında olabileceği tahmin edilmektedir (4,5,6).

Peyronie hastalığının epidemiyolojisi ve prevalansı ile ilgili olarak bugüne kadar yayınlanmış kapsamlı çalışma Lindsay ve arkadaşlarının 1991 yılında Minnesota'da yapmış oldukları çalışmadır (7). Bu çalışmada Rochester-Minnesota'da yaşayanlar arasında hastalığın ortalama yıllık insidansı 22.4/100000 erkek olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada hastalığın prevalansı ise 388.6/100000 erkek olduğu hesaplanmış çalışmanın yapıldığı dönem itibariyle, A.B.D.'de 423000 peyronie vakasının olduğu tahmin edilmiştir (7). Yine bu çalışmada, Peyronie hastalarının yaş aralığı 19 ile 83 yıl arasında değişirken ortalama yaşları 53 yıl olarak bulunmuş ve hastalığın en sık görüldüğü yaş grubunun ise 50-59 yıl olduğu gözlenmiştir.

Schwarzer ve arkadaşlarının yapmış olduğu Avrupa'daki bir başka epidemiyolojik çalışma ise gene Peyronie hastalığının seyrek görülen bir hastalık olmadığını kanıtlar niteliktedir (8). Almanya'da nüfusu 1.5 milyon kadar olan Cologne'de yapılan ve 4432 erkeğin katıldığı bu çalışmada hastalığın prevalansının %3.2 olduğu bildirilmiştir. Geniş bir popülasyonda yapılan bu çalışmada da Peyronie hastalığı tespit edilen vakaların yaş ortalamasının 54+/-13.4 yıl olduğu gözlenmiş, dekatlara göre prevalansa bakıldığında, %6.5 ile en sık 70 yaş ve üstünün olduğu saptanmıştır (8).

Bu hastalığın en sık 50'li yaşlarda görülmesinin yanısıra 19 ila 84 arasında geniş bir yaş dağılımının olması da dikkat çekici bir unsurdur (4,9).

En geniş serilerden biri olan Lindsay ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 40 yaşın altındaki vakaların oranı %8.9 iken Schwarzer ve arkadaşlarının serisinde bu oran %4.5 olarak göze çarpmaktadır (8). 453 Peyronie hastası üzerinde Matkov ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise olguların %6.6'sının 40 yaş ve altında olduğu ve bu gruptaki vakaların klinik belirtilerinde diğer gruplara oranla belirgin farklılıklar gözlemlendiğine işaret edilmektedir (10). İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji kliniğinde ise 1994-1999 yılları arasında 277 Peyronie hastası görülmüştür. Bu olgular üzerinde yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmada yaş ortalamasının 54.3±/ -13.2 yıl olduğu, hastalığın görüldüğü yaş aralığının ise 23 ila 76 arasında değiştiği gözlenmiştir (9). Burada yaş ortalaması için bulunan değerler Schwarzer ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadaki yaş ortalamasına ait değerlere oldukça yakın idi. Yine bu çalışmada 40 yaş ve altındaki hasta grubunda semptomatolojinin diğer yaş gruplarına göre belirgin farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir (9). Burada da elde edilen bulgular Matkov ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadaki gözlemlere uymakta idi.

Peyronie hastalığına bir başka açıdan bakıldığında ise cinsel fonksiyon bozukluğu nedeniyle başvuran hastaların yaklaşık %5 ila 10'unu teşkil etmektedir (11,12). İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Androloji polikliniğine erektil disfonksiyon nedeniyle başvuran 1991-1997 yılları arasında 4853 erkeğin, %5.4'ünde Peyronie hastalığı teşhisi konmuştur.

Ayrıca bazı araştırmacılar, peniste deformite ve ereksiyon esnasında ağrı ile üroloji kliniklerine başvuran Peyronie hastalarının oranı çok olmasa da tunika albuginea'nın etkilendiği minor inflamasyon ve inflamasyon sonrası fibrozis olgularının tahmin edilenden daha sık olduğu olduğunu ileri sürmektedir(A13).

İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji kliniğinde yapılan çalışmalar sonucunda, Peyronie hastalarının %15 kadarında peniste eğriliğin erektil disfonksiyonun değerlendirilmesi için kullanılan intrakavernöz injeksiyon testi esnasında tespit

edildiği gözlenmiştir. Bu bulgu hastalığın en önde gelen bulgusu olup özellikle de ileri yaş grubunda gözlenmektedir (14).

Tüm bu çalışmaların ve epidemiyolojik bulguların ışığı altında Peyronie hastalığının günümüzde giderek daha sık rastlanılan bir patoloji olduğu ve hatta daha genç hasta popülasyonunu da etkileyebileceği düşünülmektedir

II.1.3- Etiyoloji

İlk tanımından bu zamana kadar oldukça uzun bir süre geçmiş olmasına karşın Peyronie hastalığının etiyojisi üzerinde birçok görüşler ileri sürülmüş ama bu konunun uzmanları günümüzde kesin bir fikir birliğine henüz hala varamamışlardır. Hastalığın nedenleri arasında otoimmüniteden hipoksiye, genetik faktörlerden travma ve hatta ilaçlara kadar birçok ajan üzerinde durulmuş ama hiçbirisi şu an için kesinlik kazanamamıştır.

Chilton CP ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Peyronie hastalarında en büyük grubu %22 ile penis travmasına maruz kalmış erkekler oluşturmakta idi (15). Yine aynı çalışmada üretrit ve cinsel yolla bulaşan hastalık hikayesi olan erkeklerin ise %5-10 ile ikinci büyük grubu oluşturduğu gözlenmiştir (15). Carrieri ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise penisi de ilgilendiren uretral kateterizasyon, sistoskopi, transuretral rezeksiyon gibi invaziv girişim hikayesi olanlarda Peyronie hastalığı gelişme riskinin 16 kat arttığı, penis travmalarında ise 4 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (A16). Yine aynı çalışmada bayan partnerlerinin genital yolunda inflamatuvar veya fibromatöz lezyon olanlarda da Peyronie hastalığı gelişme riskinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (16). Bu bulgu, Wesson'un sürmüş olduğu vaginal penetrasyonun zorlaştığı partnerlere sahip erkeklerde Peyronie hastalığı görülme sıklığının attığı hipotezini desteklemektedir (17). Bu durum menopozal frijidite olarak da adlandırılır ki menopoza yaklaşan ve genital mukozalarında değişimler olan bayanlarda karşılaşılan bir olaydır.

Peyronie hastalarının önemli bir bölümünün hikayesinde ereksiyon veya flask durumdaki penise travma olduğu Jarow ve Lowe'nin 1997'deki vaka kontrollü çalışmasında da görülmektedir (18). Penson ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada gerek klasik penil fraktür gibi major travmalar da gerekse de masturbasyon gibi minor travmalar sonrasında Peyronie hastalığının gelişebileceğini göstermişlerdir Aslında bu durum özellikle ereksiyon halinde bir penisin herhangi bir akut yüklenmeye karşı her zaman tehlikede olabileceğini göstermektedir (19). İntrakavernoz basıncın ani veya aşırı artmasının, tunika albugineada bir incelmeden açık rüptüre kadar hasar oluşturabileceği, bu durumda o bölgeye yönelik subtunikal venöz okluzyon mekanizmasını bozacağı düşünülmektedir (18,19).

Vakum ereksiyon cihazı kullanımı ile Peyronie hastalığı arasındaki ilişki bazı çalışmalarda çeşitli olgular üzerinde bildirilmiştir (20,21). İntrakavernozal enjeksiyon tedavisi alanlarda da peniste fibrosis gelişme riskinin yüksek olduğu Chen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada gösterilmiştir (22). Ayrıca bu durumun kullanılan ajanın dozuna, enjeksiyon sıklığına veya kullanım süresine bağlı olmadığı da görülmüştür (22). Radikal pelvik cerrahi sonrasında gözlenen penil deformitelerin ise, gerek uretral manuplasyonlara gerekse de peniste postoperatif olarak gelişen hemodinamik değişimlere bağlı olabileceği düşünülmektedir (23).

Propanolol, practolol, metaprolol ve labetolol gibi beta blokerlerin kullanımı ile Peyronie hastalığı arasında ilişki olduğu öne sürülmektedir (24). Metaprolol kullanımını takiben 6 ay sonra Peyronie hastalığı ve SLE gelişen, ilacın kesilmesiyle her iki klinik tablonun da düzeldiği bir olgu bildirilmiştir (25). Barbitürat ve metotreksat kullanımının da Peyronie hastalığının teyolisinde rol aldığı öne sürülmektedir (26,27). Ancak söz konusu ilaçların kendilerinin mi yoksa primer olarak kullanıldıkları hastalıklarının mı Peyronie hastalığına sebep olduğu henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Carrier ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda da Vitamin-E yetersizliği, karsinoid sendrom ve gut hastalığı etyolojide yer alabilecek diğer faktörler olarak suçlanmışlardır (16,28).

Paget hastalarının %14.5'inde Peyronie hastalığı tespit edilebilmektedir (29). Peyronie hastalığına en çok eşlik ettiği öne sürülen patolojinin Dupuytren kontraktürüdür (15,16). Peyronie hastalarının %10-20'sinde Dupuytren kontraktürü bildirilmesine karşın, İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji kliniğinin yapmış olduğu 307 vakadan oluşan bir çalışmada bu oranın hayli düşük olduğu gözlenmiştir (30).

Sistemik hastalıklar için risk faktörü oluşturan serum lipid anomalileri, diyabet ve hipertansiyon Peyronie hastalarında sıklıkla gözlenebilmektedir. Bu risk faktörleri gerek penisin kan akımını ve oksijenizasyonunu bozarak, gerekse de vasküler yapıyı zayıflatıp koitus sırasında minör travmalara sebep olarak Peyronie hastalığına zemin hazırlamaktadır (30,31). İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji kliniğinde yapılan bir çalışmada, Peyronie hastalarının %69'unda bu tip risk faktörlerine saptanmış ve erektil fonksiyonu belirgin olarak etkiledikleri görülmüştür (30). Benzer şekilde, başka çalışmalarda da, Peyronie hastalarının %8'sinde iskemik kalp hastalığı, %40'ında hipertansiyon, %40'ında hiperürisemi, %72'sinde hiperkolesterolemi, %12'sinde diyabet saptanabilmektedir (31).

Peyronie hastalarında kromozomal değişiklikler de görülebilir. Peyronie plaklarından izole edilen hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda, trizomi 7 ve 8'e, Y kromozomu delesyonuna ve translokasyonuna rastlanılmaktadır (32). Bu değişimler karyotipik instabiliteyi yansıtmakta ise de, fibrozis ve Peyronie hastalığından primer olarak mı sorumlu oldukları yoksa artmış fibrotik aktiviteye sekonder olarak mı geliştikleri henüz açıklanabilmiş değildir (32).

Peyronie hastalarındaki penil plaklardan izole edilen ve PCR ile çoğaltılan DNA zincirlerinde yapılan yeni bir çalışma, Peyronie hastalığında mikrosatellit değişimlerine ve heterozigosite kaybına sıklıkla rastlanıldığını ortaya koymuştur (33). Daha önceki araştırmalarda gösterilmiş olan kromozomal değişimlerin yanısıra bu çalışma ile gösterilen mikrosatellit değişimleri ve heterozigosite

kayıbı, Peyronie plağı hücrelerindeki genetik instabilitenin bir başka kanıtı olarak kabul edilmektedir. Peyronie hastalığındaki artmış fibrotik aktivite, kollajen sentezi ve TGF- β salgısı, azalan kollajen yıkımı ve bozulan normal doku tamir mekanizması bir tür transformasyon olarak değerlendirilir ki, bu da hastalığın genetik instabilite ile ilişkisini izah etmektedir.

Son yıllarda, Peyronie hastalığında, otoimmünite ve immünolojik mekanizmalar üzerinde çok durulmaktadır. İlk olarak Peyronie hastalığı ve Romatoid Artrit'in birlikte görülmesi bu hastalığın otoimmünite ile olan ilişkisini düşündürmüştür (24,34). Ayrıca hastaların serumunda anti-tropoelatin ve anti-elastin antikorlarının yüksek seviyelerde bulunması, hastalığın patogenezinde öne sürülen otoimmün mekanizmalarla ilgili hipotezleri de güçlendirmiştir (35). Humoral faktörlerin yanısıra, Peyronie hastalığında hücresele otoimmün faktörler de rol almaktadır (36). Öyle ki Peyronie plaklarından alınan biopsilerde, subtunikal alanda T-lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu, IgM antikor depozisyonu ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun attığı gösterilmiştir (36). Bir başka araştırma da ise Peyronie hastalarının %75.8'inin çeşitli immünolojik testlere anormal cevap verdiği bildirilmiştir (37). Tüm bu bulgular, Peyronie hastalığının etyolojisinde kilit nokta olan travmanın, bazı antijenleri ortaya çıkardığını ve bunlara karşı otoimmün yanıt geliştiğini düşündürmektedir.

HLA doku grubu antijenleri üzerinde yapılan çalışmalar da Peyronie hastalığında genetik ve otoimmün faktörlerin rol aldığını desteklemektedir. Pek çok otoimmün hastalıkta belirli HLA antijenine daha sık rastlanmakta ve bu HLA antijenine sahip kişilerde otoimmün hastalık gelişme riski daha yüksek olabilmektedir. Peyronie hastalarında da, HLA class-II antijenlerinde HLA-DQ5'e sık rastlanıldığı, HLA-DQ5 taşıyıcılarının Peyronie hastalığına yakalanma riskinin belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (38). Bir başka çalışma, HLA-B27 antijeninin Peyronie hastalığına sıklıkla eşlik ettiğini, ancak hastaların önemli bir kısmının özgeçmişinde rastlanılan üretrit etkeni olan ajanlara karşı sistemik immün yanıtın gelişmediğini ve dolayısıyla HLA-B27 ile moleküler benzerliğin söz konusu olmadığı gösterilmiştir (36). Henüz Peyronie plaklarından elde edilen fibroblast kültürlerinde kanıtlanmış olmasa da,

organizmadaki diğer fibroblastlarında class 2 HLA antijeni ekspresyonu bilinmekte ve bu fibroblastların, T lenfositlerine antijen sunarak, pekçok sitokin de devreye girmesiyle, fibrozisle seyreden otoimmün hastalıkları indüklediği öne sürülmektedir.

Sonuç olarak, özetlenecek olduğunda, genetik yatkınlığı olan, sıklıkla risk faktörlerinin saptanabildiği olgularda, penise sık tekrarlayan mikrotravmalar sonucu meydana gelen genetik ve otoimmün mekanizmalar ile Peyronie hastalığı gelişebilmektedir.

II.1.4- Patofizyoloji

Peyronie hastalığındaki primer patolojik süreç, tunika albugineadaki lokal inflamasyon, fibröz kalınlaşma ve bunun ardından inelastik skar dokusu oluşumudur. Tunika albuginea, penisin erektil dokusunu oluşturan kavernöz cisimleri saran kılıftır (39). Normal erişkin erkeklerde ortalama 2.4 mm kalınlığında olup, lokalizasyonuna göre bu kalınlık değişebilmektedir.

Kollajen ve elastin, tunika albugineayı oluşturan 2 temel yapı elemanıdır. Bağ dokusunun bu 2 elemanı kılıfın güçlü ve komplan yapısını sağlar (39,41). Kollajen lifler, sirküler ve longitudinal yerleşerek, tunikanın 2 tabakasını oluşturur. Sirküler lifler daha incedir ve tunikanın iç tabakasını oluşturacak şekilde kavernöz cisimleri sarar. Dış tabaka, daha kalın ve longitudinal yerleşim olup saat 5 ve 7 hizalarında en kalın halini almıştır. Tunika albugineanın ikinci temel yapısal elemanı elastik liflerdir. Bu lifler kollajenin üzerine oturacağı irregüler kafesi oluşturur ve ışık mikroskopunda tipik ondülan görüntü verir. Elastik lifler, boylarının %150'sine kadar uzayabilir ve tunikanın kompliansından sorumludur (39).

Peyronie hastalığının patogenezinde 5 ana basamak bulunur;

1. Travmanın tetiklediği olaylar
2. Perivasküler inflamasyon ve fibrin birikimi
3. Kollajen ve elastin yapısındaki değişiklikler
4. Fibrozis,
5. Kalsifikasyon

1.Peyronie hastalığında travmanın tetiklediği olaylar

Peyronie hastalığında, fibrozis ve plak oluşumu, travmanın tetiklediği mekanizmalarla açıklanabilir (42). "Brittle (gevrek) fraktür" olarak tanımlanan mekanizmada, penisi etkileyen ani travma (örneğin cinsel ilişki sırasında ani bükülme), özellikle ilerleyen yaş ile beraber kompliansı azalmış ve travmalara daha hassas olan tunika albugineanın stres noktasında yırtıklarına neden olabilir. "Fatigue (yorgunluk) fraktürü" olarak tarif edilen mekanizmada ise, devamlı tekrarlayan mikrotravmalar, tunikada yorgunluğa sebep olarak zamanla multipl yırtıklara yol açar. Her iki tiptede oluşan tunika albuginea hasarı sonucu,subtunikal ufak damarlar zedelenir ve hemorajiler meydana gelir. Peyronie plaklarının elektron mikroskobu ile incelenmesinde, endotelial hücre membranlarının yaygın olarak hasara uğradığı açıkça görülmektedir (43). Kromozomal değişimlerin, otoimmün faktörlerin ve HLA doku gruplarının da yatkınlığı sayesinde, inflamatuvar süreç başlar ve fibroblastik aktivite artar (44,42). Doku hasarı, kanama ve vasküler permeabilitenin bozulması fibrin birikimine sebep olur ve fibroblastlar daha da aktiflenir(A44, A45). Fibrin birikiminin hücrelerde karyotipik instabiliteye sebep olduğu ve tüm bunların kısır bir döngüye dönüştüğü ileri sürülmektedir (44).

2.Perivasküler inflamasyon ve fibrin birikimi

Normal yara iyileşmesi sırasında sahaya ilk olarak trombositler ve inflamatuvar hücreler hücum eder.

Peyronie hastalığında patolojik süreçlerin ilk basamağının tunika albuginea çevresinde gözlenen perivasküler inflamasyon olduğunu ve buradan kalın fibröz plak yapısı geliştiğini ilk kez 1966'da Smith göstermiştir (46). Charles Davis'in

19 Peyronie hastasından cerrahi sırasında alınan doku örnekleri üzerinde yaptığı çalışma da, hastalığın tunika içinde veya çevresindeki perivasküler alana lenfositik infiltrasyon ile başladığını desteklemektedir (47). Bu lenfositik infiltrasyonun özellikle makrofajlar ve T lenfositlerden oluştuğu, T helper/ T suppresor oranının 2.3:1 olduğu immunoflorasan çalışmalarla kanıtlanmıştır (48). Bir başka çalışma, tunika albugineayı çaprazlayan vasküler yapının çevresinde mast hücresi sayısının arttığını, bu hücrelerin fibroblastlar ile yakın ilişkide olup, fibröz plakların etrafında yoğunlaştığını göstermiştir (49). Aynı zamanda mast hücreleri salgıladıkları TNF-alfa ve TGF-beta gibi sitokinler ve güçlü triptaz enzimi ile fibroblast aktivasyonunu arttırmakta ve fibrozisi hızlandırmaktadır (50,51).

Tüm bu süreçte yer alan fibroblastlar, fibrin birikimi, trombositler ve inflamatuvar hücreler direkt ve indirekt olarak salgıladıkları sitokin ve enzimler ile etkileşmekte ve patolojik bir kısır döngüye neden olmaktadır. Bütün bu olayların katkısı ile, tunika albugineanın normal komplan mimarisi, yerini fibrozise ve aşırı kollajenin biriktiği, elastik liflerin düzensiz yerleştiği inelastik skar dokusuna bırakır (44,42).

3.Kollajen ve elastik liflerde değişiklikler

Yara iyileşmesinin ilerleyen döneminde, ortama fibroblastlar hakim olur. Fibroblastlar, vücutta kollajen yapımından sorumlu bağ dokusu hücreleridir.

Peyronie hastalığında, tunika albugineadaki normal kollajen-elastin düzeni bozulmuştur. Elastik lifler ayrılmıştır, kollajen lifler ise nodüler tarzda kümeleşirler. Akkuş ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada elastik liflerin belirgin olarak azaldığı ve kollajen liflerin ise ondulan görüntüsünü kaybederek kümeleştiği gösterilmiştir (52).

Peyronie hastalarında, total penis dokusu proteinlerinin %68'ini kollajen teşkil ederken, normal erkeklerde bu oran %47, priapizm tanısı konanlarda bu oran

%73'dür. Peyronie hastalarının plakları jel elektroforezi ile incelendiğinde, Tip 3 kollajen miktarının belirgin olarak arttığı dikkat çekmektedir (54,44).

Kollajen ile ilgili yapılan çalışmalar, Peyronie hastalığında kollajen metabolizmasının bozulduğunu ve ekstrasellüler matriksin embriyonel bir yapıya doğru kaydığını göstermektedir. Bu çalışmaların diğer bir önemli sonucu ise, Peyronie hastalığının tüm tunikayı etkilediğini ortaya koymuş olmasıdır (54,55). Nitekim, plak dışındaki tunika dokusunda da Tip 3 kollajenin arttığı saptanmıştır (55).

4.Fibrozis ve TGF- β

Fibrozis, normal dokunun yerini mezenkimal hücrelere ve bunların ürettiği ekstrasellüler matrikse bıraktığı patolojik bir olaydır. Fibrozisten primer olarak sorumlu olan fibroblastların proliferasyonu, aktivasyonu ve ekstrasellüler matriks birikimi, direkt ve indirekt olarak inflamatuvar hücrelerden ve fibroblastların kendi salgıladıkları sitokinlerce(TGF- β , PDGF, EDF, FGF) uyarılmaktadır.

Yapılan çalışmalar, TGF- β 'nin fibrozis patogenezinde anahtar rolü oynadığını göstermiştir (56,57). Doku hasarı olan bölgelerdeki trombositlerde bol miktarda bulunan bu sitokin, degranülasyonu ile çevreye salınmakta ve fibrozisten sorumlu inflamatuvar hücre ve trombositlerin kemoatraksiyonunu sağlamaktadır (56). Anjiogenezisin indüksiyonu, sitokin sentez salgısının regülasyonu diğer bilinen görevlerindedir (57,58). Ayrıca, spesifik genlerin ekspresyonunu hızlandırıp, ekstrasellüler matriks elemanlarının sentezini artırır ve yıkımlarını azaltır (56,58). Kendi sentezini indükleyebilmesi ise, fibrozis ve skar oluşumundaki pivot rolünü daha da önemli kılmaktadır.

TGF- β 'nin akciğer, karaciğer, böbrekteki fibrotik patolojilerle ve keloid oluşumu ile ilişkisi pek çok çalışmada kanıtlanmıştır (56,59,60).

Peyronie hastalığında tunikada fibrozis sonucu gelişen inelastik skar dokusu 'plak' olarak adlandırılır. Aynı anda birden fazla plak bulunabilmesi, tüm tunikanın hastalıktan etkilendiğinin bir başka kanıtıdır. Bu inelastik skar dokusu, tunikanın kompliansını bozar (61). Ereksiyon sırasında, inelastik dokunun olduğu bölge kısa kalır ve penis o tarafa doğru bükülür.

5.Kalsifikasyon

Tunika albuginea ve çevre erektil dokuda gelişen skar dokusu, olguların yaklaşık %25-30'unda kalsifiye olur (42,43). Plakların bir kısmının 'kemikleştiği' de gözlenmiştir (43). Serum fosfor ve kalsiyum seviyelerinin normal olduğu Peyronie vakalarında gözlenen ve 'distrofik' olarak nitelendirilen kalsifikasyonların, travma ile gelişen kollajen metabolizması bozukluğuna bağlı olarak ve artmış kollajen lifleri arasında hidroksiapatit kristallerinin birikmesi ile oluştuğu öne sürülmektedir (43).

II-2. Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBO)

II-2.1.Tanım

Hiperbarik oksijen tedavisi: tamamen kapalı bir basınç odasına alınmış hastanın, 1 atmosferden (1 ATA= 1 Bar= 760 mmHg) daha yüksek basınçta, maske ya da başlıktan aralıklı olarak % 100 oksijen solunması şeklinde uygulanan, invaziv olmayan, medikal bir tedavi yöntemidir (62,63,64).

Tedavi, tek ya da çok bölmeli basınç odalarında yapılabilir. Oksijen ile basınç altına alınan kimi monoplace (tek kişilik) modellerde hasta oksijeni direkt ortamdan solur.

Multiplace (çok kişilik) basınç odalarında olduğu gibi hava ile basınç altına alınan modellerde ise hasta oksijeni maskeden, başlıktan ya da endotrakeal tüpten solur (62,65,66).

Tedavi sırasında basınç, çevre basıncının 2 ya da 3 katına çıkarılır. 1 atmosfer basınçta % 100 oksijen solunumu ya da topikal oksijen kullanımı, hiperbarik oksijenasyon olarak kabul edilmez (63,65,67).

Hiperbarik oksijen tedavisinde dalış fazı (kompresyon), genellikle 5-10 dakika sürer. Tedavinin uzunluğu, sıklığı ve uygulanacak basınç hastaya ve hastalığa bağlı olarak belirlenir. Ancak % 100 oksijenin solunabileceği maksimum basınç 3 ATA'dır (65,66).

II-2.2. Tarihçe

Bilimsel bir temele dayanmamakla birlikte ilk olarak hava ile doldurulmuş bir hiperbarik sistem, 1662' de Henshaw tarafından körük düzeneği ve kapaklar kullanılarak yapılmıştır. Kapalı bir odak içinde hem yüksek hem de alçak basınç oluşturulmuş, yüksek basınç akut hastalıkların, alçak basınç ise kronik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Oksijeni 1775'te bulan Priestly, ardından bu gazın tedavi edici özelliğini ilk olarak bildiren kişi olmuştur (68).

Lavoisier ve Seguin, 1789'da oksijenin toksik etkilerini bildirerek, hiperbarik oksijen tedavisine karşı çıktılar (68).

Beddocs ve Watt, 1796'da oksijenin tıptaki uygulaması ile ilgili ilk kitabı yazdılar (68). Fransa'da Junod, Tabarie ve Pravaz adlı araştırmacılar, 1830'lu yıllarda 2 ve 4 ATA'lık basınçlarda iç organların basınçlarının arttığını, beyin kan akımında düzelme görüldüğünü gözlemler ve birtakım hastalıkların tedavisinde bu sistemi kullandılar (68,69,70).

1841'de, Triger, Loire nehri yatağı kazısında çalışan işçilerde, disbarik sorunların oluştuğunu saptamış ve ilk olarak "caisson" terimini bildirmiştir (68,69).

1879'da Fransız cerrah Fontain tarafından yapılan mobil bir basınç odası ise, çeşitli cerrahi girişimler ve hernili hastaların tedavisi sırasında kullanılmıştır (68). 19. yüzyıl başlarında ise Paul Bert ve Lorrain Smith, hiperbarik oksijenin santral sinir sistemi ve pulmoner sistemi üzerine olan toksik etkilerini tanımlamışlardır. Bert dekompresyon hastalığının tedavisinde hiperbarik oksijen yerine normobarik oksijenin kullanımını önerirken, Triger, hiperbarik tedavi personelinin karşılaştığı sorunları ayrıntılı biçimde ortaya koymuştur (68,69,70).

Hiperbarik oksijen tedavisi 1930'lardan itibaren Amerikan ve İngiliz donanmaları tarafından dekompresyon hastalığının tedavisinde uzun süreli hava tabloları yerine rutin olarak kullanılmaya başlandı (71,72).

Hiperbarik oksijenin klinik olarak uygulanması Churchill-Davidson ve Boerema'nın çalışmaları ile başlamıştır. 1961 yılında Boerema ve Brummelkamp'ın hiperbarik oksijeni gazlı gangrenin tedavisinde kullanmaya başlamalarını izleyerek, bilim adamları ve klinisyenler deneyimlerini ve çalışmalarını paylaşmak amacıyla ilk kez 1963'te Amsterdam'da uluslararası bir toplantıda bir araya geldiler. Bu tarihten günümüze değin, oluşturulan komiteler, her yıl yinelenen toplantılarda hiperbarik oksijen tedavisinin temellerini ve yeni gelişmeler ile uygulamaları belirlemektedirler (72,73).

II-2.3. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etki Mekanizması

Yaşamın sürdürülmesi için mutlak gerekli olan oksijen gazının hiperbarik koşullarda kullanımı ile ilişkili terapödik ve toksik etkileri 2 temel yolla oluşur:

- a- Artmış basıncın mekanik (direkt) etkisi
- b- Artmış oksijen parsiyel basıncının etkisi

a- Artmış basıncın mekanik (direkt) etkisi

Temel gaz yasalarından olan Boyle Yasası'na göre, sabit sıcaklık altında, gazların basınçları ve hacimleri arasında ters bir orantı vardır. Basıncın artışıyla, dolaşımdaki ve dokulardaki gazların hacimleri ve gaz kabarcıklarının çapları küçülür. Ayrıca kabarcıkların yüzey gerilimleri de büyüklükleri ile ters orantılıdır. Büyük kabarcıklar küçüklerden daha stabildir. Kabarcık küçüldükçe yüzey gerilimi artacağından çap belli bir değer altına düştüğü anda kollabe olup, absorbe edilir. Basıncın mekanik etkisi en iyi dekompresyon hastalığı ve hava embolisi olgularının tedavisinde gözlenir. Bu hastalıklarda kabarcıkların HBO etkisiyle küçülüp kollabe olması sonucu, doku perfüzyonu yeniden sağlanabilmektedir (74).

b- Artmış oksijen parsiyel basıncının etkisi

b-1: Plazmada çözülmüş oksijen miktarının artması

Henry gaz yasası uyarınca, sabit bir sıcaklıkta, bir sıvı içinde çözünen gaz miktarı, o gazın parsiyel basıncı ile doğru orantılıdır. Bununla birlikte solüsyondaki gaz miktarı da gazın çözünürlük katsayısı ile bağıntılıdır. Çözünürlük katsayısı farklı sıvılar için farklı değerlerde olup sıcaklık değişir (75).

Normalde 1 gram hemoglobin, 1,34 ml. Oksijen bağlayabilir. 100 ml. Kanda Hb konsantrasyonu, 15 gr.dır. Hb % 100 satüre edildiğinde 100 ml. Kan 20.1 ml. Hemoglobine bağlı oksijen barındırır. 1 ATA'lık atmosfer basıncında hava solunduğunda % 97 olan hemoglobinin saturasyonunu % 100'den daha fazla artırmak olası olmayacağından, kanda hemoglobinle taşınan oksijen miktarı artırılmayacaktır.

Hiperbarik koşullarda solunan oksijenin parsiyel basıncındaki artış nedeniyle plazmada çözünen miktar da artar (75). 1 ATA'da hava solunduğunda kanın 100 ml'sinde 0,3 ml. olan çözünmüş oksijen miktarı, 3 ATA'da % 100 oksijen solunduğunda, 6,8 ml.'e kadar yükselir (75,76).

1 ATA'da hava solunduğunda 100 ml. arteriyel kanda 20 ml. Oksijen bulunurken, bu miktar venöz kanda 14 ml.'e düşmektedir. Yani 100 ml. Kanda dokulara sağlanan O₂ miktarı, 6 ml. dir. Bu değer 3 ATA'da 100 ml. O₂ solunduğunda sadece plazmada çözünen oksijen miktarına eşittir. Bu durumda oksi-hemoglobine gerek kalmaksızın, dokulara O₂ gereksinimini karşılayacak yeterli oksijen sağlanmış olur. Plazmada çözünmüş olan O₂, hücreye direkt olarak utilize olabilmektedir.

b-2: Vazokonstriksiyon ve antiödem etki

Hiperbarik ortam myokard hücreleri üzerine doğrudan etki ederek, uyarılabilirlik ve iletiyi azaltır. Böylelikle bradikardiye neden olur. HBO, kalp atım hacminde azalmadan çok, bradikardiye bağlı olarak, kardiyak outputta %10-20 arasında düşmeye neden olur. Kan basıncında ise herhangi bir değişiklik olmaz. Hiperoksinin vazokonstriktif etkisinden dolayı, dokulara giden kan miktarı azalır, ancak plazmada artmış olan çözünmüş oksijen parsiyel basıncı nedeniyle perfüzyon azaldığı halde dokulara yüksek düzeyde oksijen sağlanmış olur. Bu arada vazokonstriksiyon ve kan akımının azalması sonucunda ödem yaklaşık olarak % 20 oranında azalır (62,68).

Dekompresyon hastalı ve gaz embolilerinde, yanıklarda, travmalarda, kompartman ve crush sendromunda purpura fulminans olgularında, serebral ve retinal ödemde HBO'nun bu etkilerinden yararlanır (62-64,67,72,77-80).

b-3: Yara iyileşmesi üzerine etki

Yaralanmış dokular hipoksiktir ve doku PO₂'si genellikle 20 mmHg'nin altındadır (81).

Hipoksi, kapiller angiogenezin uyarıcı olmasına karşın, böyle bir ortamda fibroblastik proliferasyon ve kollagen sentezi yavaşlar. Oysa kollagen matriks gelişimi için 30-40 mmHg'lık doku PO₂ düzeyi gerekmektedir ve yeni kapiller ancak bu kollagen matriks üzerinde gelişebilir (75,82). HBO ile doku hidroksiprolin, ATP ve fosfokreatinin düzeylerinde sağlanan bu 10 kata varan artış sayesinde, bir yandan neovaskülarizasyon için gerekli fibroblast-kollagen matriks desteği sağlanmış olurken, öte yandan lökositlerin bakterisidal aktiviteleri artırılarak yara iyileşmesi için optimum koşullar sağlanmaktadır.

Osteogenetik aktivite oksijene bağımlı bir süreç olduğundan, HBO ile enfekte kemik dokusunda hipoksi ortadan kaldırılarak vasküler proliferasyon ve osteogenez uyarılır (68,72,82).

HBO'nun bu özelliklerinden diyabetik anjiyopati ve periferik damar hastalıklarına bağlı ülserlerde, termal yanıklarda, deri greft ve fleplerinde, purpura fulminansta, osteomyelit ve osteoradyonekroz gibi patolojilerin tedavisinde yararlanılmaktadır (64,72,77).

b-4: Antitoksik etkiler

Hiperbarik oksijenasyon, toksinlerin direkt üretimini inhibe ederek ya da etki metabolizmasını engelleyerek antitoksik özellik gösterir. Gazlı gangrenin en sık rastlanan etkeni olan *Clostridium perfringens*'in toksin üretiminin HBO tedavisi sırasında durdurulması, bu etkilerden ilkinin en güzel örneğidir. CO zehirlenmelerinde de hiperbarik oksijenasyon CO metabolizması üzerinden etkisini gösterir. HBO ile elde edilen yüksek PO_2 sayesinde, hem CO eliminasyonu hızlandırılırken, hem de doku hipoksisinin önlenmesi ile dokuların yaşamı korunarak mitokondriyal solunum zincirinin yeniden fonksiyonu sağlanmaktadır (68,70,72).

b-5: Antibakteriyel etkiler

Tek hücreli mikroorganizmalar, özellikle bakteriler, hiperoksiye bifazik yanıt verirler. 1 ATA'da, % 100 oksijenli ortamda *E. coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*, staf. Aureus gibi aerob bakterilerin gelişmesi hızlıdır. Ancak 1.2 ATA üzerinde oksijen bu bakterilerin gelişmelerini inhibe eder.

PO_2 'nin 30 mmHg altına düşmesi, lökositlerin antibakteriyel aktivitelerini ve fagositoz mekanizmasını bozmaktadır (72,82-84). Gerçekten de fagositoz sonrası, fagositlerin yüzeyindeki NADPH-oksidadın katalize ettiği süperoksit (O_2^-) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hipokloroz asit (HOCl) gibi ROS'nin oluştuğu "oxidative burst" sırasında O_2 tüketimi 10-15 kat artmaktadır (69,85).

Oksijen-NADPH oksidaz sistemi, temel mikrobisidal sistem olsa da, lökositlerin bakterisidik etkilerinin tek mekanizması değildir. Temelde ikiye ayrılan bu mekanizmaların ilki, oksijenden bağımsız, ikincisi ise oksijene bağımlı antimikrobiyal sistemdir.

Oksijenden bağımsız antimikrobiyal sistemler: Hipoksik koşullarda, bakteriyel fagositoz devam gerçekleşir ancak öldürülmeleri bozulabilir. Fagositoz anında vakuol içi pH düşer ve asit vakuol, pnömokoklar gibi bazı mikroorganizmalara karşı öldürücü olabilir. Düşük moleküler ağırlıklı olan lizozom, hücre duvarını hidrolize ederek bakteriyi lizise uğratar.

Laktoferrin, bakteri gelişimi için gerekli olan demir (Fe) ile şelasyon oluşturarak mikrobisidal etki gösteren bir proteindir. Ayrıca vakuol içine salınan hidrolitik enzimler, katyonik proteinler mikroorganizmanın lipid, karbonhidrat ve proteinlerini bozarak etkili olurlar. Bu aktivitelerin oksijene bağımlı sistemlerden daha az ve yavaş etkili oldukları saptanmıştır.

Oksijen bağımlı antimikrobiyal sistemler: Fagositoz, düşük oksijen parsiyel basıncından etkilenmese de oksidatif patlama ile bakterilerin öldürülmesi dokudaki oksijen basıncına bağlıdır. HBO hiposik ve enfekte dokulardaki oksijen basıncını nötrofillerin bakterileri öldürebileceği düzeye kadar yükseltir (86).

HBO bakteristatik ve bakteyorisitik etkinliğini, serbest oksijen radikalleri aracılığı ile gösterir. Serbest oksijen radikalleri membran lipid ve proteinlerin okside edip, DNA' ya hasar vererek mikroorganizmanın büyümesi için temel metabolik işlevleri önler. Serbest radikaller ve reaktif oksijen ürünleri oluşumunu artıran HBO, antioksidan savunma sistemleri olmayan ya da sınırlı olan bazı mikroorganizmaların hızla ortadan kaldırılmasını sağlar. Aerobların serbest radikallere ve öteki oksidantlara karşı savunma mekanizmaları olmadığından, oksijenin öldürücü etkisine duyarlıdırlar.

Hiperbarik oksijen, ayrıca infekte ve nekrotik dokulardaki doku onarımı ve rejenerasyonu düzenleyerek, infeksiyonun ilerlemesini indirekt olarak önleyebilir (87).

b-6: Antibiyotik ve antifungal ajanların etkilerinin artırılması

Hiperbarik oksijenin aminoglikozitler gibi bakteri hücre duvarını geçişleri O₂'e bağlı aktif transport ile olan bazı antibiyotiklerin dışında, trimetoprim ve sulfisoxazol'un bakteristatik ve amphoterasin'in bakterisidal etkisini artırdığı gösterilmiştir (88,89).

II-2.4. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Endikasyonları

HBO'nun klinikte uygulama alanları giderek artmaktadır. "Undersea and Hyperbaric Medical Society" tarafından oluşturulan Hiperbarik Oksijen Tedavi Komitesi'nin 1999 yılında yayınladığı endikasyon listesi aşağı verilmiştir (90) (Tablo-1). Bu liste tüm ülkelerde kabul görmüş endikasyon listesidir. Tedaviden yarar gören, ancak henüz araştırmaların sürdüğü hastalıklar ise HBO'nun etkinliğinin araştırıldığı endikasyonlar listesinde gösterilmiştir (90) (Tablo-2).

Avrupa ülkelerinde UHMS listeleri kabul görmekle birlikte, Eylül 1994'te Fransa'da ve Eylül 1966'da İtalya'da bir araya gelen Avrupa Hiperbarik tedavi Komitesi (ECHM), HBO endikasyonlarını, akut ve kronik endikasyonlar olarak sınıflandırmıştır (91,92) (Tablo-3).

- 1- Akut hava ya da gaz embolizmi
- 2- Karbonmonoksit zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu ve siyanid zehirlenmesi
- 3- Klostridyal myonekroz (gazlı gangren)
- 4- Crush injury, kompartman sendromu ve öteki akut travmatik iskemiler
- 5- Dekompresyon hastalığı
- 6- Yara iyileşmesinin geciktiği durumlar; diabetik yara, venöz staz ülseri, dekübitis ülserleri ve arteriyel dolaşım yetmezliğine bağlı ülserler
- 7- Aşırı kan kayıpları
- 8- Yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonları (deri altı, fasya ve kas)
- 9- Refrakter osteomyelit
- 10- Radyasyon doku hasarı (osteoradyonekroz, hemorajik sistit)
- 11- Tutması kuşkulu deri greft ve flepleri
- 12- Termal yanıklar
- 13- Anaerobik ve mikst beyin abseleri

Tablo-1: HBO tedavisinin kesinleşmiş endikasyonları (UHMS), (90).

- 1- Kırık iyileşmesi ve kemik grefti uygulamaları
- 2- Akut trombotik ya da serebrovasküler hastalıklar
- 3- Serebral ödem
- 4- Hidrojen sülfid zehirlenmesi
- 5- Lepramatöz lepra
- 6- Menenjit
- 7- Multipl skleroz
- 8- Akut karbontetraklorit zehirlenmesi
- 9- Pyoderma gangrenozum
- 10- Radyasyon enteriti ve proktiti
- 11- Akut santral retinal arter yetmezliği
- 12- Ani işitme kaybı
- 13- Refrakter mikozlar
- 14- İntraabdominal abseler
- 15- Örümsek sokması:kahverengi abseler
- 16- Psödomebranöz kolit
- 17- Skleroderma,Felty sendromu gibi kollagen doku hastalıkları
- 18- Medulla spinalis yaralanmaları
- 19- Migren

Tablo-2: Hiperbarik oksijen tedavisinin araştırılan endikasyonları (UHMS),(90).

Akut Endikasyonlar

- 1- Gaz embolisi
- 2- Dekompreseyon hastalığı
- 3- CO intoksikasyonu
- 4- Duman inhalasyonu
- 5- Gazlı gangren
- 6- Diabetik gangren ve yumuşak dokunun karma enfeksiyonları
- 7- Crush ve kompartman sendromları
- 8- Yanıklar
- 9- Anoksik ensefalopati
- 10- Ani işitme kaybı
- 11- Oftalmolojik sorunlar (CRAO,DR)

Tablo-3(a): ECHM endikasyon listesi (91,92).

Kronik Endikasyonlar:

- 1- Problem yaralar
 - a- Diyabetik
 - b- Non-diyabetik
- 2- Radyonekroz
 - a- Enterit
 - b- Myelit
 - c- Osteoradyonekroz
 - d- Yumuşak doku nekrozu
- 3- Kronik refrakter osteomyelit
- 4- Deri greft ve flepleri
- 5- Kemik iyileşmesi

Tablo-3(b): ECHM endikasyon listesi (91,92).

II-2.5.Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Yan etkileri

Non-invaziv ve ağrısız bir tedavi yöntemi olan HBO tedavisi sırasında birtakım yan etkiler görülebilir. Ancak hastanın ilk değerlendirilmesi sırasında ayrıntılı bir öykünün alınması ve dikkatli bir fiziksel inceleme ile bu yan etkilerden korunabilir.

HBO tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkiler 2 ayrı kategoride incelenir:

- a- Hiperbarik ortama bağlı etkiler
- b- Oksijenin toksik etkileri

a-Hiperbarik Ortama Bağlı Yan Etkiler

a-1: Orta kulak barotravması: HBO tedavileri sırasında en sık rastlanılan yan etkidir. Tedavinin kompresyon (dalış) fazında orta kulak basıncı ile basınç odası içindeki basıncın eşitlenememesi sonucu gelişir. Bu eşitlemeyi sağlayacak manevraların hastaya iyi öğretilmesi ve solunum yollarında konjesyonun olmaması gerekmektedir. Eğer gerekiyorsa, myringotomiye başvurulabilir (66).

a-2:Sinüs barotravması: Orta kulak barotravmasında geçerli olan nedenlerle, ancak daha ender olarak oluşur. Kompresyon öncesinde dekonjestanlarının kullanılması ile bu sorun giderilebilir (66).

a-3:Klostrorobi: Multiplace basınç odalarında bile %2 sıklıkla anksiyete görülmekle birlikte ender olarak sedasyon gerekir. Basınç odasında yardımcı personelin bulunuşu önleyici bir faktördür (66).

b-Oksijenin toksik etkileri

b-1:Santral sinir sistemi oksijen toksisitesi: Genellikle 2 ATA ya da daha üzerindeki basınçlarda oksijen soluma ile meydana gelebilir. 2 ATA basınçta uygulanan HBO tedavileri sırasında konvülsiyon görülme oranının 1,3/10.000 olduğu bildirilmektedir (66). En ciddi santral sinir sistemi toksisite belirtisi grand-mal epilepsidir. Tedavide basınç sabit tutularak, oksijen kesilir ve solunum sağlanır.

b-2:Pulmoner oksijen toksisitesi: Daha düşük basınçlarda (0,5 ATA üzerinde) ve daha uzun süreli oksijen solunması sırasında ortaya çıkar. Tablo, akciğerlerde endotel hasarı ile başlar ve ödem, konjesyon, atelektazi, inflamasyon ve arteriyel kalınlaşmalara yol açabilir (66). 2 ATA'da 3-6 saat % 100 oksijen solunması, pulmoner toksisite için yeterli olabilir ancak, bu şekilde uzun tedaviler ciddi dekompresyon hastalığı ya da arteriyel gaz embolilerinde uygulanmaktadır. Bunun dışındaki rutin HBO tedavilerinde yine hava molaları koruyucu bir rol aldığı gibi, solunum fonksiyon testleriyle de izlem olasıdır (66).

II-2.6.Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Kontrendikasyonları

HBO için kesin kontrendikasyonlar, tedavi edilmemiş pnömotoraks olguları iken, göreceli kontrendikasyonlar ise, sınırdaki kalp yetmezliği, gebelik tedavi edilmemiş malignite, kontrol altına alınmamış astım, epilepsi, yüksek ateş gibi durumlardır (66).

III- GEREÇ- YÖNTEM

Çalışmamızda deneysel olarak oluşturulacak Peyronie hastalığı modeli için ağırlıkları ortalama 300-400 gram arasınıda değişecek olan 24 adet erkek Wistar Albino cinsi genç erişkin sıçan kullanılacaktır. Sıçanlar İstanbul Tıp Fakültesi Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim dalı laboratuvarında yetiştirilecektir. Sıçanlar, ortam sıcaklığı 20-22 derece arasında değişecek oda şartlarında, besin ihtiyaçlarını kendilerinin karşılayabileceği 35x50 cm. boyutlu kafeslerde takip edilecektir. Çalışmamızda oluşturulacak grup 1 ve grup 2 için Peyronie hastalığı oluşturmak amacıyla TGF-β1 kullanılacaktır. Ayrıca kontrol grubu amacıyla oluşturulan grup 3 için de BSA (Bovine Serum Albumin) kullanılacaktır.

GRUP- 1: Bu grupta Peyronie hastalığı oluşturulacak 8 adet sıçan olacaktır. Bu gruptaki sıçanlara 0.5 mikrogram TGF-β1 enjekte edilecektir. Bu işlem deneyin başlangıcı (0. Gün) olarak kabul edilecektir.

GRUP- 2: Bu grupta Peyronie hastalığı oluşturulacak ve Hiperbarik Oksijen Tedavisi(HBO) ne alınacak 8 adet sıçan olacaktır. Bu gruptaki sıçanlara deneyin 2. gününden başlamak üzere toplam 20 seans HBO tedavisi uygulanacaktır. HBO tedavisi, İstanbul Tıp Fakültesi Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalı'nda bulunan 0.28 m³ hacminde tek bölmeli deney basınç odasında gerçekleştirilecektir. Her bir tedavi seansı; 10 dakika ventilasyon (basınç odası içeri %100 oksijenlendirmek için), 5 dakika 50 feet'e (2.4 ATA) dalış ve 5 dakika çıkış olmak üzere toplam 70 dakika olacaktır.

GRUP- 3: Bu grup kontrol grubu amacıyla kullanılacak ve 8 sıçandan oluşacaktır. Burada sıçanlara aynı günde (0.gün), TGF-beta'nın sulandırılmasında kullanılan 'Bovine Serum Albumin' enjekte edilecektir.

Çalışmamızda kullanacağımız TGF-β1 (Sigma^R, Saint Louis, Missouri, Ürün kodu:T7039), her biri 2 mikrogram liyofilize toz halinde rekombinant TGF-β1

içeren paketler olacaktır. Ürün kullanım kılavuzunda tarif edildiği üzere 2 mikrogram TGF- β 1'lik paket başına, 1 ml (4mM derişikteki HCL ile sulandırılmış) 2 mikrogram BSA (Sigma^R, Saint Louis, Missouri, Ürün kodu:P7656). Kullanılır hale gelen 2 mikrogram TGF- β 1, 4 eşit birime bölünerek, 0.25 ml'lik solüsyon olarak (0.5 mikrogram TGF- β 1/0.25 ml), insülin enjektörü ile sıçanların tunika albugineasına enjekte edilecektir.

Çalışmanın 6. haftasında tüm sıçanların ereksiyon hemodinamisi, kavernöz sinirin elektriksel stimülasyonu ve intrakavernöz basınç (ICP)' in ölçülmesi ile incelenecek. Daha sonra hayvanlar sakrifiye edilerek penis dokuları histopatolojik incelemeye tabi tutulacaktır. Ayrıca çalışmanın 2. gününden itibaren HBO tedavisine alınan hayvanların karın cildinden transkutanöz oksijen (TcPO₂)=TİNA ölçümü yapılacaktır.

Tüm bu çalışmaların sonucunda ereksiyon esnasındaki hemodinamik değerlerin, TcPO₂ ve histopatoloji ile ilişkileri irdelenecektir.

Çalışmamız siparişi verilen ve deney için gerekli olan maddelerin gelmesi ile birlikte İstanbul Tıp fakültesi Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı ve İstanbul Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı'nın ortaklaşa yürüteceği bir proje olarak başlayacaktır.

IV- KAYNAKLAR

1. Dunsmuir WD, Kirby RS: Historical Review: François de LaPeyronie (1678-1747): the man and the disease he discribed. Bri J Urol 1996; 78: 613-622.
2. Kendirci M, Gidemez G, Kadioğlu A: Tarihte Androloji. Androloji Bülteni 1999; 2: 9.
3. LaPeyronie F: Sur quelques qui s'opposent a l'ejaculation naturelle de la semence. In Men de l'Academia Royal de Chir. New edn. Paris 1743: 425-434.
4. Devine CJ: Introduction to Peyronie's disease. J Urol 1997; 157: 272-275.
5. Vorstman B, Lockhart J: Peyronie's disease. Probl urol 1987; 1:507-510.
6. Lechtenberg R, Ohl DA: Peyronie's disease. Sexual Dysfunction: Neurologic, Urologic and Gynecologic Aspects. 1994; Chapter 11: pp154-174 Lea&Ferbiger Publishing Company, Pennsylvania
7. Lindsay MB, Schain DM, Grambsch P, Benson RC, Beard CM, Kurland LT: The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota. 1950 through 1984. J Urol 1991; 146: 1007-1009.
8. Schwarzer U, Klotz T, Braun M, Reinfenrath B Wassmer G, Engelman U: Prevalence of Peyronie's disease. Results of a 8000 men survey. Eur Urol 2000; 37(suppl 2):58.
9. Tefekli A, Kandıralı E, Erol H, Alp T, Köksal IT, Kadioğlu A: Peyronie's disease in men under age 40: characteristics and outcome. Int J Impot Res 2001 (baskıda).
10. Matkov TG, Levine LA, Strom DW: Peyronie's disease affecting younger male. J Urol 2000; 163 (suppl): 168.
11. Kadioğlu A, Tefekli A: Diagnostic therapeutic aspects of Peyronie's disease. 6th Congress of the Mediterranean Urological Association 1999. pp27-34.
12. Jarow J, Lowe FC: Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. J Urol 1997; 158: 1388-1390.
13. Gelbard MK, Dorey F, James K: The natural history of Peyronie's disease. J Urol 1990; 144: 1376-1379.
14. Kadioğlu A, Tefekli A, Erol B, Usta M, Şanlı Ö, Tunç M, Tellaloğlu S; 307 Peyronie hastasından öğrendiklerimiz. Türk Üroloji Dergisi 2000 Özel Sayısı. 0-15.

15. Chilton CP, Castle WM, Westwood CA, Pryor JP: Factors associated in the etiology of Peyronie's disease. *Bri J Urol* 1982; 54: 748-750.
16. Carriere MP, Serraino D, Palmiotto F, Nucci G Sasso F. A case- controlled study on risk factors for Peyronie's disease. *J clin Epidemiol* 1998; 51: 511-515.
17. Wesson MB: Peyronie's disease (plastic induratio), cause and treatment. *J Urol* 1943; 49: 350.
18. Jarow J, Lowe FC: Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. *J Urol* 1997; 158: 1388-1390.
19. Penson DF, Seftel AD, Krane RJ, Frohrib D, Goldstein I: The hemodynamic pathophysiology of impotence following blunt trauma to the erect penis. *J Urol* 1992; 148: 1171-1180.
20. Hakim LS, Munarriz RM, Kulaksızoğlu H, Nehra A, Udelsin D, Goldstein I: Vacuum erection associated impotence and Peyronie's disease. *J Urol* 1996; 155: 534-536.
21. Kim JH, Carson CC: Development of Peyronie's disease with the use of a vacuum constriction device. *J Urol* 1993; 149: 1314-1315.
22. Chen RN, Lakin MM, Montague DK, Ausmundson S: Penil scarring with intracavernous injection therapy using PGE-1: a risk factor analysis. *J urol* 1996; 155: 138-140.
23. Grossfeld GD, Ginsberg DA, Boyd SD: Ventral penile curvature following radical pelvic surgery: a variant of urethral manipulation syndrome. *Urology* 1995; 46: 707-710.
24. Lechtenberg R, Ohl DA: Peyronie's disease. *Sexual Dysfunction: Neurologic, Urologic and Gynecologic Aspects*. 1994: Chapter 11: pp154-174 Lea&Ferbiger Publishing Company, Pennsylvania
25. Paladini G: Peyronie's disease and systemic lupus erythematosus syndrome associated with metoprolol administration: a case report. *Int J Tissue react* 1981; 3: 95-98.
26. Phelan MJ, Riley PL, Lynch MP: Methotrexate associated Peyronie's disease in the treatment of rheumatoid arthritis. *Brit J Rheumatol* 1992; 31: 425-430.
27. Chilton CP, Castle WM, Westwood CA, Pryor JP: Factors associated in the etiology of Peyronie's disease. *Bri J Urol* 1982; 54: 748-750.
28. Carriere MP, Lue TF: For Peyronie's disease, act conservatively. *Contmp Urol* 1994; August: 54-65.
29. Lyles KW, Gold DT, Newton RA, Parekh S, Shipp KM, Krishan R, Carson CC: Peyronie's disease is associated with Paget's disease of the bone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 929-934.

30. Kadioğlu A, Tefekli A, Erol B, Usta M, Şanlı Ő, Tunç M, Tellaloğlu S; 307 Peyronie hastasından Őđrendiklerimiz. *Türk Őroloji Dergisi* 2000 Özel Sayısı. 0-15.
31. Muralidhar S, Kumar B, Sharma SK, Mandal AK; Etiologic factors in Peyronie's disease. *Int J Dermatol* 1997; 36: 579-581.
32. Somers KD, Winters BA, Dawson DM, Leffell MS, Wright GL, Devine CJ, Gilbert DA, Horton CE; Chromosome abnormalities in Peyronie's disease. *J Urol* 1994; 137: 672-675.
33. Perinchery G, El Sakka AI, Angan A, Nakajima K, Dharia A, Tanaka Y, Lue TF, Dahiya R; Microsatellit alterations and loss of heterozygosity in Peyronie's disease. *J Urol* 2000; 164: 842-846.
34. Lindsay MB, Schain DM, Grambsch P, Benson RC, Beard CM, Kurland LT; The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota. 1950 through 1984. *J Urol* 1991; 146: 1007-1009.
35. Stewart S, Malto M, Sandberg L, Colburn KK; Increased serum levels of anti-elastin antibodies in patients with Peyronie's disease. *J Urol* 1994; 152:105-106.
36. Ralph DJ, Schwartz G, Moore W, Pryor JP, Ebringer A, Bottazzo GF; The genetic and bacteriological aspects of Peyronie's disease. *J Urol* 1997; 157: 291-294.
37. Schvianio D, Sasso F, Nucera E, Alcini, Gulino G, Milani A, Patriarca G; Immunologic findings in Peyronie's disease: a controlled study. *Urology* 1997; 50: 764-768.
38. Nachtsheim DA, Rearden A; Peyronie's disease is associated with an HLA class II antigen, HLS-DQ5, implying an autoimmune etiology. *J Urol* 1996; 156: 1330-1334.
39. Brock WA, Hsu GL, Nunes L, Von Heyden B, Lue TF; The anatomy of the tunica albuginea in the normal and the Peyronie's disease. *J Urol* 1997; 157: 276-281
40. Bitsch M, Kromann-Andersen B, Schou J, Sjontoft E; The elasticity and tensile strength of tunica albuginea of the corpus cavernosa . *J Urol* 1990; 143: 642-645.
41. Hsu GL, Brock G, Von Heyden B, Nunes L, Luc TF, tanagho EA; The distribution of elastic fibrous elements within yhe human penis. *Bri J Urol* 1994b; 73: 566-571.
42. Devine CJ, Somers KD, Jordan GH, Schlossberg SM; Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's disease. *J Urol* 1997; 157: 285-290.

43. Vande Berg JS, Devine CJ, Horton CE, Somers KD, Wright GL, Leffell MS, Dawson DM, Rowe MJ, Gleischman SH: Mechanisms of calcification in Peyronie's disease. *J Urol* 1982; 127: 52-56.
44. Somers KD, Dawson DM: Fibrin deposition in Peyronie's disease. *J Urol* 1997; 157: 311-315.
45. Vande Water L: Mechanisms by which Fibrin fibronectin appear in healing wounds: implications Peyronie's disease. *J Urol* 1997; 157: 306-310.
46. Smith BH: Peyronie's disease. *Amer J Clin Path* 1996; 45: 670-676.
47. Davis CJ: The microscopic pathology of Peyronie's disease. *J Urol* 1997; 157: 282-284.
48. Ralph DJ, Mirakian R, Pryor JP, Bottazzo GF: The immunological features of Peyronie's disease. *J Urol* 1996; 155: 159-162.
49. Leopardi O, Colombo F, Frigo B, Zucchi A, Patelli E, Colecchia M, Mantovani F, Naughten W, Pisani E: Immunohistochemical quantitative study of mast cells in La Peyronie's disease. *Eur Urol* 2000; 37: 176-182.
50. Ruoss SJ, Hartmann T, Caughey H: Mast cell tryptase is a mitogen for cultured fibroblasts. *J Clin Invest* 1991; 88: 493-499.
51. Gordon JR, Galli SJ: Promotion of mouse fibroblast collagen gene expression by mast cells stimulated via the FcεRI. Role for mast cell-derived TNF-α and TGF-β. *J Exp Med* 1994; 180: 2027-2037
52. Akkuş E, Carrier S, Baba K, Hsu GL, Padma-Nathan H, Nunes L, Lue TF: Structural alterations in the tunica albuginea of the penis: impact of Peyronie's disease, ageing, impotence. *Br J Urol* 1997; 79: 47-53.
53. Luangkhot R, Rutchik S, Agarwal V, Puglia K, Bhargava G, Melman A: Collagen alterations in the corpus cavernosum of men with sexual dysfunction. *J Urol* 1992; 148: 467-471.
54. Chiang PH, Ciang CH, Shen MR, Huang CH, Wang CJ, Huang IY, Shieh TY: Study of the changes in collagen of the tunica albuginea in venogenic impotence and Peyronie's disease. *Eur Urol* 1992; 21: 48-51.
55. Somers KD, Sismour EN, Wright GL, Devine CJ, Gilbert DA, Horton CE: Isolation and characterization of collagen in Peyronie's disease. *J Urol* 1989; 141: 629-631.
56. Border WA, Rouslaht E: Transforming growth factor β in disease: the dark side of tissue repair. *J Clin Invest*. 1992; 90: 3-7.
57. Bettinger DA, Yager DR, Diegelmann RF, Cohen IK,: The effect of TGF-β on keloid fibroblast proliferation and collagen synthesis. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 827-833.

58. Kehrl JH et al: Production of TGF- β by human T lymphocytes and its potential role in the regulation of T cell growth. *J Exp Med* 1986; 163: 1037-1050.
59. Westergren-Thorrson G et al: Altered expression of small proteoglycans, collagen and TGF- β in developing bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *J Clin Invest* 1993; 92: 632-637.
60. Gressner AM, Iahme B, Roth S: Attenuation of TGF- β -induced apoptosis in primary cultures of hepatocytes by calpain inhibitors. *Biochem Biophys Res Com* 1997; 231: 457-462.
61. Devine CJ: Introduction to Peyronie's disease. *J Urol* 1997 b; 157: 272-275.
62. Myers RAM: Hyperbaric oxygen therapy: a committee report, Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc. USA, 1986.
63. Çimşit M: Hiperbarik oksijenin kullanım alanları: *Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi*, Hiperbarik Oksijenasyon Özel Sayısı, Cilt 2, Sayı 1, s:8-15, 1984.
64. Pamela S Grim, Lawrence J. Gottlieb, Allyn Bodie R.N, Eric Batson: Hyperbaric oxygen therapy, *JAMA*, 263(16), 1990.
65. Çimşit M: Hiperbarik oksijen tedavisi, *Sendrom Ed: Yalman A*, Sayı 6: 67-69, 1990.
66. Davis JS, Dunn JM, Heimbach RD: Hyperbaric Medicine: Patient selection, treatment, procedures and side effects. *Problem Wounds. The role of oxygen*. Eds: Davis JS, Hunt TK, Elsevier, New York chap: 11: 225-235, 1988.
67. Davis JS, Hunt TK: Hyperbaric oxygen therapy, preface and background. Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc USA, 1986.
68. Edmonds C, Lowry C, Pennefather J: Hyperbaric oxygen therapy, *Diving and Subaquatic Medicine: A diving center publ.*, Sydney, N.S.W, Australia. chap: 28: 493-505, 1980.
69. Kindwall EP: A history of hyperbaric medicine. Ed. Kindwall EP., Best publishing company, Arizona, 2-16, 1995.
70. Jain KK: The history of hyperbaric medicine. *Textbook of hyperbaric medicine*. Eds: Jain KK, Neubauer R, Correa JG, Hogrefe and Huber publisher, Toronto, chap: 1. 3-9, 1990.
71. Davis JS, Hunt TK: Hyperbaric oxygen therapy, preface and background. Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc. Maryland, 1977.
72. Mader JT: Hyperbaric oxygen therapy: a committee report, Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc. Bethesda, 1989.

73. Behnke AR: Brief history of hyperbaric oxygen therapy, Ed: Davis JC, Hunt TK, Undersea and hyperbaric Medical Society Inc. Maryland, 3-10, 1977.
74. Hammerlund C: The physiologic effects of hyperbaric oxygen, Hyperbaric Medicine Practice, Ed: Kindwall e, Best publishing Co. 17-32, Arizona, 1995.
75. Basset BE, Bennet PB: Introduction to the physical physiological bases of hyperbaric therapy. Ed: Davis JC, Hunt TK, Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc. Maryland, 11-24, 1977.
76. Jain KK: Physical, physiological and biochemical aspects of hyperbaric oxygenation, Textbook of hyperbaric medicine. Eds: Jain KK, Neubauer R, Correa JG, Hogrefe and Huber publisher, Toronto, 335-365, 1990.
77. Nachum Z, Reissman P, Dolberg S, Melmed Y: Hyperbaric oxygen for purpura fulminans, Proceedings of the XVth, meeting of EUBS Eliat Israel 251-257, 1989.
78. Bouachour G, Cronier P, Gouello JP, Toulemonde JL, Talha A, Alquier P: Hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injuries: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial, J Trauma 41(2). 333-339, 1996.
79. Strauss MB, Hargens AR, Gershuni DH: Reduction of skeletal muscle necrosis using intermittent hyperbaric oxygen in a model compartment syndrome, J Bone Joint Surg: 65-A(5): 656-662, 1983.
80. Strauss MB: Crush injury and other traumatic peripheral ischemias, Hyperbaric Medicine Practice, Ed: Kindwall EP, Best publishing Co., chap:26, 525-549 Arizona, 1995.
81. Sheffield PJ: Tissue oxygen measurements. Problem Wounds. The role of oxygen. Eds: Davis JS, Hunt TK, Elsevier, New York chap: 2: 17-51, 1988.
82. Hunt TK, Niinikoski J, Zederfeldt BH, Silver IA: Oxygen in wound enhancement, Cellular effect of oxygen. Hyperbaric oxygen therapy. Ed: Davis JC, Hunt TK, Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc. Maryland, 3-10, 1977.
83. Stewart RJ, Yamaguchi KT, Mason SW, Roshdich BB, Dabashi NI, Ness VT: Tissue ATP levels in burn injured skin treated with hyperbaric oxygen, UBR.Supp. 16: 53, 1989.
84. Stewart RJ, Yamaguchi KT, Mason SW, Kemp M, Madrigal M, Cianci P: Hyperbaric oxygen treatment of burn wounds, effect on ATP, phosphocreatinine and collagen synthesis in an animal model, UBR.Supp. 20: 55-56, 1992.

85. Babior BM: Oxygen dependent microbial killing by phagocytes. *N Eng J Med* 298: 659-668, 1978.
86. Rabkin JM, Hunt TK: Infection and oxygen, *Problem Wounds: The role of oxygen*. Ed: Davis JC, Hunt TK, Elsevier Science Publ 1-16, New York 1988.
87. Park MK, Muhvich KH, Myers RA, Marzella R: Effects of hyperbaric oxygen in infectious disease. Basic mechanisms. Eds: Davis JS, Hunt TK, Elsevier, Science Publ 1-16, New York, 1988.
88. Park MK, Myers RA, Marzella I: Oxygen tensions and infections: modulation of microbial growth, activity of microbial agents and immunologic responses. *Cli. Infec. Dis.* 14:720-740, 1990.
89. Grim PS, Gottlieb LJ, Bodie A, Batson E: Hyperbaric oxygen therapy. *JAMA*, 263(16), 2216-2220, 1990.
90. Enrico M. Comporesi: Hyperbaric oxygen therapy: a committee report. Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc. USA, 1999.
91. Bakker DJ, Niinikoski J: Chronic hyperbaric oxygen therapy indications. Final report. 1st European consensus conference on hyperbaric medicine. Reports and recommendations. Ed: Wattel F, Mathieu D, 71-86, France, 1994.
92. Oriani G: Acute indications of HBO therapy: Final report. 1st European consensus conference on hyperbaric medicine. Reports and recommendations. Ed: Wattel F, Mathieu D, 45-55, France, 1994.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık öğrencisi Dr. K.Cenk Gülgün'ün "Sıçanlarda TGF- β ile Oluşturulan Peyronie Hastalığı Modelinde Ereksiyon Hemodinamiği ve Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etkinliği" konulu uzmanlık tezini incelemek üzere, 12 Haziran 2001 tarihinde toplanan ^{YJK} jürinin kararı aşağıdaki gibidir.

Peyronie hastalığının etyolojisindeki faktörlerden biri olarak ^{oluşturulan Peyronie hastalığı} yer alan TGF- β (transforming growth factor- β) penis tunica albugineasında fibrozis oluşturan bir ajandır.

Bu çalışmada TGF- β ile sıçanlarda oluşturulacak Peyronie hastalığı modelinde hiperbarik oksijen tedavisinin ereksiyon hemodinamiği üzerine etkisinin incelenmesi, ayrıca doku oksijenizasyonu ve mikrovasküleritenin regülasyonu yolu ile TGF- β 'nin inhibisyonu ve fibrozisin engellenmesinin histopatolojik olarak araştırılması planlanmıştır.

Hipotez olarak öne sürülen tez konusu evrensel bilgi ışığında orjinaldir. Bu konuda gerekli metodolojinin yerleştirilebilmesi amacıyla Dr. K.Cenk Gülgün'e 6 ay ek süre verilmesi uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize arz olunur.

1687i tere konu olan çalışmada, Peyronie hastalığının etyolojisindeki faktörlerden biri olan TGF- β ile oluşturulan sıçanlarda oluşturulacak Peyronie hastalığı modelinde.

Bu orijinal tez konusunun metodolojisinin geliştirilebilmesi ve ~~itei sürülen~~ hipotezin çalışmanın tamamlanabilmesi için Dr. K.Cenk Gülgün'e 6 ay ek süre verilmesi uygun bulunmuştur.