T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalı

DENEYSEL AKUT İNFLAMASYONDA NONSTEROID ANTİİNFLAMATUAR İLAÇ İLE KOMBİNE EDİLEN HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

(Uzmanlık Tezi)

DR. SELİN GAMZE SÜMEN

İSTANBUL -1996

İÇİNDEKİLER

Sayfa

I. GİRİŞ.....5

II. GENEL BİLGİLER.....7

II. 1. AKUT İNFLAMASYON

II. 1. 1. Tanım ve Etyoloji.....7

II. 1. 2. Fizyopatoloji..... 7

II. 1. 3. Klinik.....18

II. 1. 4. Nonsteroid antiinflamatuarlar.....19

II. 2. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ (HBO)

II. 2. 1. Tarihçe.....21

II. 2. 2. Fizyoloji.....22

II. 2. 3. Klinik kullanım.....28

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....32

IV. BULGULAR.....40

V. TARTIŞMA.....58

VI. SONUÇ.....67

VII. ÖZET.....68

VIII. KAYNAKLAR.....70

ÖNSÖZ

Ülkemizde hiperbarik oksijen tedavisinin bilimsel gelişimi yönünde verdiği uğraşılarla bize örnek olan, uzmanlık eğitimim boyunca sürekli katkı ve yardımları ile beni yönlendiren, her zaman anlayışıyla cesaretlendiren değerli hocam Prof. Dr. Maide Çimşit'e teşekkürü borç bilirim.

Eğitimimde ve asistanlık sürem boyunca katkılarıyla her konuda desteklerini gördüğüm tezimin oluşturulması sırasında da yardımlarını sürdüren, önerileriyle teşvik eden, sıcak ilgi ve hoşgörülerinden dolayı değerli hocalarım Doç. Dr. Salih Aydın, Doç. Dr. Şamil Aktaş'a teşekkür ederim.

Bu çalışmam esnasında her türlü desteği sağlayan ve materyallerin temini, çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde hiç bir yardımdan kaçınmayan İstanbul Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalından hocam Prof. Dr. Lütfiye Eroğlu ve tüm kürsü çalışanlarına teşekkür ederim.

İstanbul Tıp Fakültesi Onkoloji Anabilim Dalı'ndaki yoğun işleri arasında yaptığı yardımlarla çalışmamı daha da anlamlı kılan Dr. Vakur Olgaç'a

teşekkür ederim.

Çalışmam esnasında yakın ilgi ve desteklerinden dolayı Met. Müh. Dr. Osman Aslan'a, Biyolog Dr. Aydın Çevik'e teşekkür ederim.

İhtisasım süresince ve bu çalışmayı hazırlarken her türlü koşulda bana destek olan, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum Dr. Esra Artvinli Akgül, Dr. Akın Savaş Toklu ve Dr. Doğu Çankaya ile tüm kürsü çalışanlarına teşekkür ederim.

I. GİRİŞ

İnflamasyon, hasara uğrayan dokularda sıkça rastlanan, dolaşım sisteminden dokuya interstisyel sıvı, çözünmüş madde ve hücre geçişi ile seyreden vasküler ve hücresel bir yanıttır. Doku hasarının devamlılığına, klinik semptomlara, inflamatuar yanıtın cinsine bağlı olarak akut ve kronik inflamasyon diye iki biçimi mevcuttur. Normal koşullarda inflamasyon kaynağı elimine edilerek dokuda oluşan hasar onarılır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda ise, ya abse formasyonu gelişir ya da inflamasyon kronik hale dönüşür. İnflamasyonun oluşum mekanizmalarını anlamak infeksiyon hastalıklarını, cerrahinin temelini, yara iyileşmesini, travmaya yanıtı daha iyi anlamamıza yardımcı olacağı gibi terapötik yaklaşımlarımızın gelişmesine de ışık tutar.

Akut inflamasyon, doku hasarı ve hücre ölümüne vücudun doğrudan cevabıdır. Bakteri, virüs, parazit, fungus, yabancı cisim, kimyasal irritanlar, partiküllü allerjenler, doku transplantasyonu, mekanik travma, termal yanık gibi etkenler sebep olan faktörlerdir. İnflamasyon dinamik bir olgudur. Hücresel ve humoral yanıtlar arasındaki bağlantılar zincirinden oluşmaktadır. Hücresel düzeyde akut inflamasyona katılan

lökositler nötrofil ve makrofajlardır. Kronik inflamasyon ise dokudaki akut hasarın devamında makrofajlar, plazma hücreleri, lenfositler ve eozinofillerin primer rol aldığı, immunolojik - nonimmunolojik mekanizmaların sorumlu tutulduğu, fibroblast proliferasyonu ile seyreden yanıttır.

İnflamasyon hasarlı dokuyu iyileştirmeye ve onarmaya çalışırken potansiyel zararlı etkileri de görülebilir. Bunlara örnek olarak Romatoid Artiritte rol alan inflamasyon, ölümle sonuçlanabilen hipersensivite reaksiyonları, eklem hareketlerinin kısıtlanması verilebilir (11). Bütün etkiler topluca değerlendirildiğinde, inflamasyonun kontrolü ve antiinflamatuar tedavinin yan etkilerinin en aza indirgenmiş biçimde başlaması gerekmektedir. İnflamasyonda sebep olan etkene göre farklı droglar uygulansa da, nonsteroid antiinflamatuarlar (NSAİ) istenmeyen yan etkilerine rağmen, tedavide sıkça kullanılmaktadır (7, 11, 32).

Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBO) yeni bir tedavi yöntemi olarak, yumuşak dokuda anaerobik ve bazı karma infeksiyonlar, karbon monoksit intoksikasyonu, hava embolisi, osteoradyonekroz, dekompresyon hastalığı, problemli yara iyileşmesi, kronik refrakter osteomiyelit gibi vakaların tedavisinde başarıyla kullanılır. Bu tedaviyle dokularda parsiyel oksijen basıncı artmakta, hiperbarik oksijenin bakteriler üzerine antimikrobik etkisiyle beraber, damarlardaki vazokonstriktif ve doku hipoksisini ortadan kaldırıcı özellikleriyle, birçok sistemi etkileyen yararlar sağlanmaktadır (34, 14).

AMAÇ:

Bu çalışma HBO'nun akut inflamasyondaki etkinliğini, yüksek doz ve sınırda etkin dozda NSAİ ile kombine edildiğindeki antiinflamatuar terapötik değerini araştırmak amacıyla planlanıp gerçekleştirilmiştir.

II. GENEL BİLGİLER

II. 1. AKUT İNFLAMASYON

II. 1. 1. Tanım ve Etyoloji

İnflamasyon, organizmada bakteri, virüs, mantar infeksiyonlarının, kimyasal irritanların, termal, fiziksel ve diğer etkenlerin oluşturduğu doku hasarına karşı, sellüler ve hümoral düzeyde oluşan, güçlü ve abartılmış bir fizyolojik cevaptır. Bu yanıtın amacı aslında hasarlayıcı etkeni ve ortaya çıkan ürünleri (immun kompleksler) ortadan kaldırmak, zararlı etkeni olduğu yerde sınırlı tutmak ve kontrol temininden sonra hasarlı dokuların onarımını ve yenilenmesini mümkün kılmaktır (33, 11).

II. 1. 2. Fizyopatoloji

İnflamasyon dolaşım sisteminden interstisyel dokuya hücre ve sıvı geçişi ile karakterize bir mikrosirkulasyon yanıtıdır. Organizmanın antijen, mikroorganizma, yabancı cisim, metabolize edilerek değiştirilmiş hücrelerin eliminasyonu ve lokalize edilmesini sağlayarak, hasarlı dokunun iyileştirilmesi, yeniden onarımını amaçlayan vücudun savunma şeklidir.

Akut inflamasyon zedeleyici etkene karşı kısa süreli, bir kaç dakikadan başlayıp bir, iki gün sürebilen ve esas olarak sıvı, plazma proteinleri eksudasyonu, nötrofil lökositlerin göçü ile karakterize yanıttır. İnflamasyon bölgesindeki vasküler değişiklikler temeldir. Arteriollerdeki vazokonstriksiyonu takibeden vazodilatasyon, staz ve vasküler permeabilite artışı ile plazma proteinleri, sıvı ve lökositlerin dokuya geçişi mümkün olmaktadır. Normalde kapiller ve venüllerin semipermeabl özelliğinden dolayı plazma

proteinlerinden daha küçük partiküller damar dışına geçebilmekte, ozmotik, hidrostatik güçler ve lenfatik akım arasındaki denge damar dışına geçen partiküllerin interstisyel dokuda birikmesine engel olmaktadır. Akut inflamasyonda ise direkt endotel hasarı ve açığa çıkan bazı mediatörlerin etkisiyle, damar endotel hücrelerinde permeabilite artar. Extravasküler alana önce plazma proteinlerinin çıkışıyla intravasküler osmotik basıç azalırken, interstisyel osmotik basınç artar, kapillerin venöz ucundan sıvının kana geri dönüşü bozulur. Hemodinamik güçlerle oluşan transuda veya eksuda formasyonu ile inflamasyon bölgesinde zararlı etken ajanın molekül konsantrasyonu dilüsyona uğrar. İnflamasyonlu bölgeyi direne eden lenfatik akımda ve içeriğinde de artış görülür (8,11,44).

Vasküler permeabilitede artış 3 fazda oluşabilmektedir:

1. Ani geçici yanıt: Histamin v.b. mediatörlerle açığa çıkar. Jorisin bildirdiğine göre, Majno ve arkadaşları sıçanlarda yaptıkları çalışmada inflamasyonda ilk yanıt olarak küçük ve orta çaplı venüllerde endotel hücreleri arasındaki geçitlerden kaçış olduğunu göstermişlerdir(31).
2. Ani sürekli yanıt: Endotel hasarına bağlı permeabilite artışıdır. Arteriol, kapiller ve venüller olmak üzere tüm mikrosirkulasyon etkilenir.
3. Gecikmiş ve uzamış yanıt: Sadece venül ve kapillerleri tutar.

Zedelenen dokuda nötrofil lökosit ve monosit birikimi inflamasyonun karakteristik özelliğidir. Lökositlerin kümelenmesi ve inflamasyon alanındaki etkileri şu şekilde sıralanabilir: 1) Marginasyon (damar endoteline yaklaşma) ve damar iç yüzeyine yayılma 2) İmigrasyon (hücre göçü) 3) Kemotaksis 4) Fagositoz 5) Ekstrasellüler lökosit ürünlerinin serbestleşmesi.

Marginasyon: Yapılan çalışmalarda lökositlerin damar endoteline yapışma nedenleri kesinleşmemesine rağmen, lökosit ve endotel yüzeylerindeki ELAM-1 (endotelial lökosit

adhezyon molekül) ve İCAM -1 (intrasellüler adhezyon molekülü) gibi tamamlayıcı adhezyon molekülleri arasındaki ilişkilerden kaynaklandığı bilinmektedir . Ayrıca bakteri ürünleri (endotoksin), kompleman bileşeni C5a, araşidonik asit metabolizması ürünü Lökotrien B4, PAF, transferrin, İL-1 ve TNF gibi sitokinler adhezyonu arttıran başlıca mediatörlerdir. İnflamasyonlu bölgede başlangıçtaki vasküler dilatasyon ve permeabilite artışı kan akımını yavaşlatır. Böylece lökositlerin lokal marginasyonu kolaylaşır (8, 11).

İmigrasyon: Lökositlerin damar dışına göçüdür ve aktif enerji gerektiren bir olgudur. İmigrasyon endotel hücreleri arasındaki birleşme yerlerinde gerçekleşir. En fazla nötrofil ve monositler olmak üzere tüm lökositler az yada çok hareketlidir. İnflamasyonlu bölgede çeşitli lökosit tiplerinin belirmesi, farklı etkenlere bağlıdır. Ekstravasküler dokuda ilk önce nötrofillerin belirmesi dolaşımda çok sayıda bulunmaları ve hareket kabiliyetlerinin yüksek oluşu nedeniyledir. 48. saatten itibaren nötrofillerin yerini monositler almaya başlar. Klasik bilgilerin yanısıra Issekutz adlı araştırmacı ise tavşanda yaptığı akut inflamasyon modelinde, Cr ile işaretlenmiş monositlerin ilk 3-4 saatte lezyon yerinde maksimum hızda biriktiklerini göstermiştir (28).

Kemotaksis: Damar dışına çıkan lökositlerin hasarlı bölgeye göçüne kemotaksi denilir. Diffüze olabilen kimyasal-çekici ajanlara bağlıdır. Bunlara kemotaktik maddeler denir. Plazma proteinleri gibi endojen veya bakteri proteini gibi ekzojen kaynaklı olabilirler. Lökositler migrasyonla endotel, bazal membran, perivasküler myofibroblast, matriks komponenti aşarlar (8). Tablo 1 de lökositler için etkin kemotaktik faktörler gösterilmiştir.

Kemotaktik faktörler	Nötrofil	Monosit ve makrofaj
C5a	+	+
Lökotrien B4	+	+
Bakteri ürünleri	+	+
Lenfokinler	-	+
Fibronektin	-	+

Tablo 1 Lökositler ve etkin kemotaktik faktörler

Fagositoz: Fagosit yüzeyine yapışan parçacıkların vakuol içine alındıktan sonra sindirilip öldürülmesidir. Fagositozun ardından glukoz kullanımının arttığı glikolizis, oksijen tüketiminde artış, heksoz monofosfat şantı gibi metabolik değişiklikler oluşur.

Fagosite edilen hücrelerde bakteri, oksijene bağımlı veya bağımsız mekanizmalarla öldürülmeye ve parçalanmaya çalışılır. Nötrofilde temel antimikrobial sistem hidrojen peroksit-Halid miyeloperoksidaz sistemidir (11, 18, 44).

Ekstrasellüler lökosit ürünlerinin serbestleşmesi: Fagositozdan sonra extrasellüler ortama lizozomal enzimler, oksijen kaynaklı aktif metabolitler, araşidonik asit metabolizması ürünleri serbestleşir. Bunlar inflamasyonun başlangıç stimulusunun etkisini arttıran kuvvetli mediatörlerdir (11).

Akut inflamasyonda rol alan mediatörler, nörojenik ve kimyasal mekanizmalarla işleyenler olmak üzere iki başlık altında toplanabilir. Erken dönemde vazokonstriksiyonu izleyen vazodilatasyon, nörojenik mekanizmayla oluşmaktadır. Burada amaç inflamasyon etkenini dilüsyona uğratmaktır. Doku hasarı ve inflamasyonun başlangıcı arasındaki temel bağlantı ise kimyasal mediatörlerle sağlanmaktadır. Çeşitli mediatörler direkt olarak, birbirleriyle etkileşerek ya da inaktive edilerek inflamasyonun biyolojik sürecini oluştururlar. Kimyasal mediatörler aşağıdaki gruplar içinde sınıflandırılabilir:

* Vazoaktif aminler - histamin ve seratonin

* Plazma proteazları - kinin sistemi, kompleman sistemi ve koagülasyon fibrinolitik

sistem

* Araşidonik asit metabolitleri (AA) - Prostaglandinler ve lökotrienler
* Lökosit ürünleri - Lizozomal enzimler ve lenfokinler
* Diğer türler - oksijen türevi serbest radikaller, trombosit aktive edici faktör

Vazoaktif Aminler:

Trombositler, bazofiller ve perivasküler dokudaki mast hücreleri histaminden zengin hücrelerdir. Genellikle hücre içi granüllerde bulunan ve uyaranlara karşı yanıt olarak degranülasyonla salınan histamin, endotel kontraksiyonu ve endotel hücreleri arası bağlantı yerlerini genişleterek vasküler permeabilite artışına yol açan esas mediatördür. Damar endotelinde H-1 tip histamin reseptörüne bağlanarak etki eder, histaminaz enzimi ile inaktive edilir (8). Seratonin kemirgenlerin mast hücrelerinde ve trombositlerde bulunur. Histamin gibi vazodilatasyon ve venüllerde permeabilite artışına yol açar (11).

Plazma Proteazları:

Kinin sisteminin aktivasyonuyla, histaminle aynı etkiye sahip bradikinin oluşur. Arteriollerde dilatasyon, venüllerde permeabilite artışı ve damar dışı düz kas kontraksiyonuna arttırıcı etkisi dışında deriye injekte edildiğinde, ağrı oluşturur. Etkileri damar permeabilite artışının erken evresinde sınırlıdır. Doku ve plazmada bulunan kininazlarca hızla inaktive edilirler.

Kompleman sistemi, inflamasyon ve bağışıklıkta önemli rolleri olan plazma proteinlerini içerir. Kompleman sisteminin aktivitesinde en önemli aşama klasik veya alternatif yolla C3 aktivasyonudur. Kompleman türevi faktörler aşağıda sıralanan olguları etkiler:

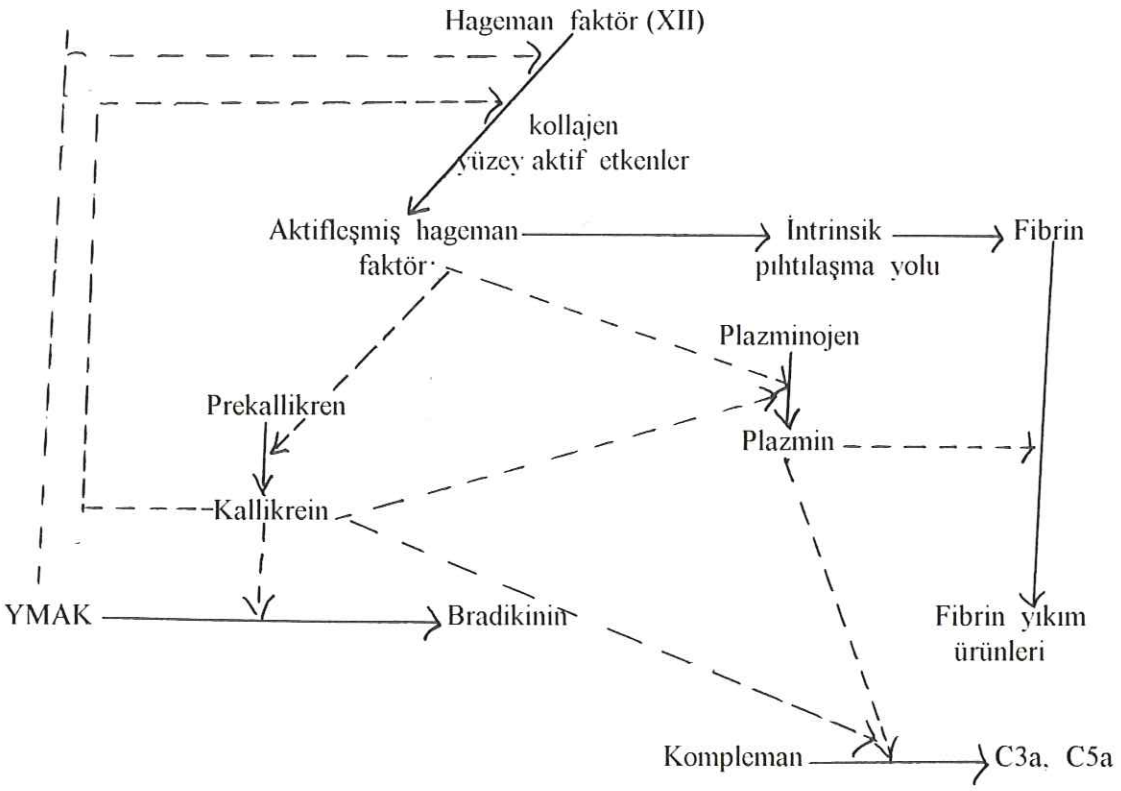
1) Vasküler fenomen. C3a ve C5a mast hücrelerinden histamin serbestleştirerek vazodilatasyon ve permeabilite artışına yol açar, C5a araşidonik asit metabolizmasındaki

lipoksijenaz yolunu uyararak diğer mediatörlerin yapım ve salınımını sağlar.

2) Kemotaksi. C5a monosit ve nötrofiller için kemotaktiktir. Nötrofillerin damar endoteline adhezyonunu sağlar.

3) Fagositoz. C3b bakteri hücre duvarına bağlanarak opsonin gibi etkir ve hücre yüzeyindeki C3b reseptörlerine bağlanarak nötrofil ve makrofajların fagositoz yapmasına yardımcı olur.

İnflamasyonlu bölgede doku hasarıyla kanama olur. Hemoraji esnasında kanın kollajen-le teması sonucunda, pıhtılaşma sistemi Hageman faktörü (XII)'nin aktive olmasıyla devreye girer. Hageman faktörünün ortaya çıkışıyla kompleman, intrinsik koagulasyon, kinin ve fibrinolitik sistemleri de aktive olarak Şekil A da görüldüğü gibi bir seri reaksiyonlar zinciri başlar. Pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu sonucunda oluşan ürünler vasküler permeabilite artışı ve lökosit kemotaksisi için moleküler sinyal görevini yapar ken, pıhtı da bakteriyi barındırıp savunma hücrelerinin infiltrasyonunu kolaylaştırır (8).



Şekil A: Bazı inflamasyon mediatörlerinin oluşum yolları (11)

Araşidonik Asit metabolitleri - Prostaglandinler ve lökotrienler:

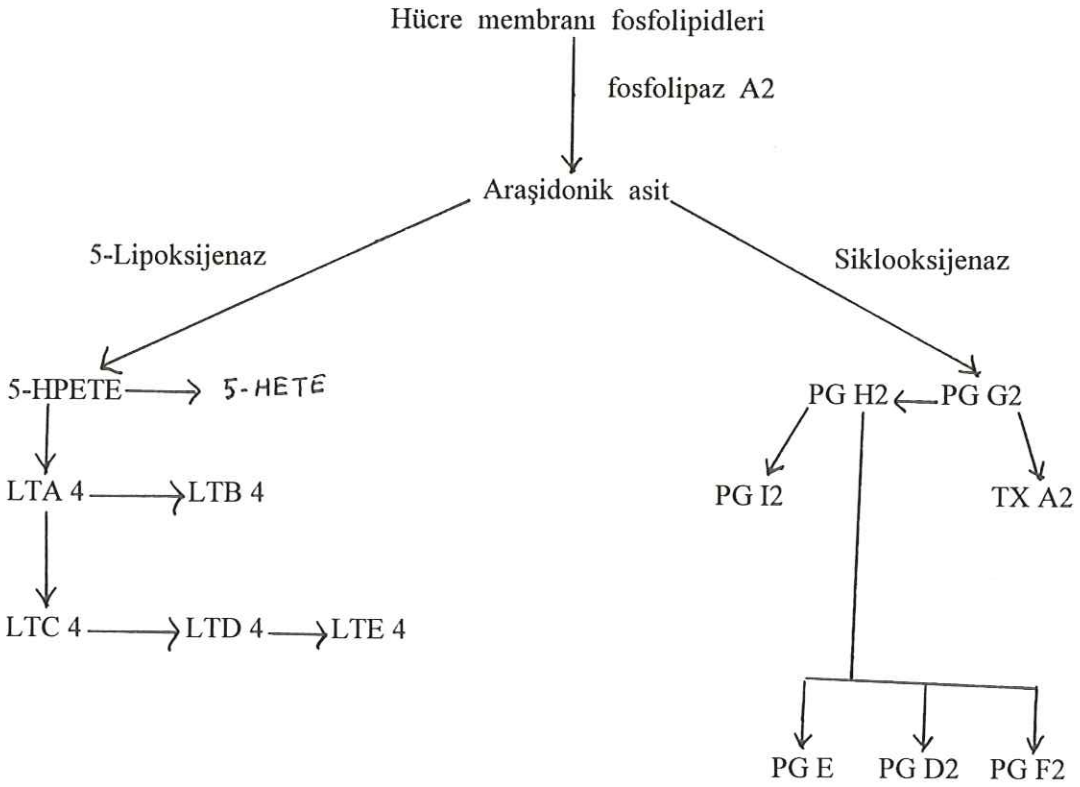
Araşidonik asit hücre membranındaki fosfolipitlerde bulunan uzun zincirli doymamış yağ asididir. İnflamasyonda, nötrofillerdeki lizozomlardan veya C5a gibi kimyasal mediatörlerin aktivasyonu ile ortaya çıkan fosfolipaz A2 tarafından, membrandaki fosfolipitlerden serbestleştirilirler. Oluşan araşidonik asit, metabolizmayı katalize eden enzimlerin adına

göre iki ana yola ayrılır: a) Siklooksijenaz yolu b) Lipoksijenaz yolu.

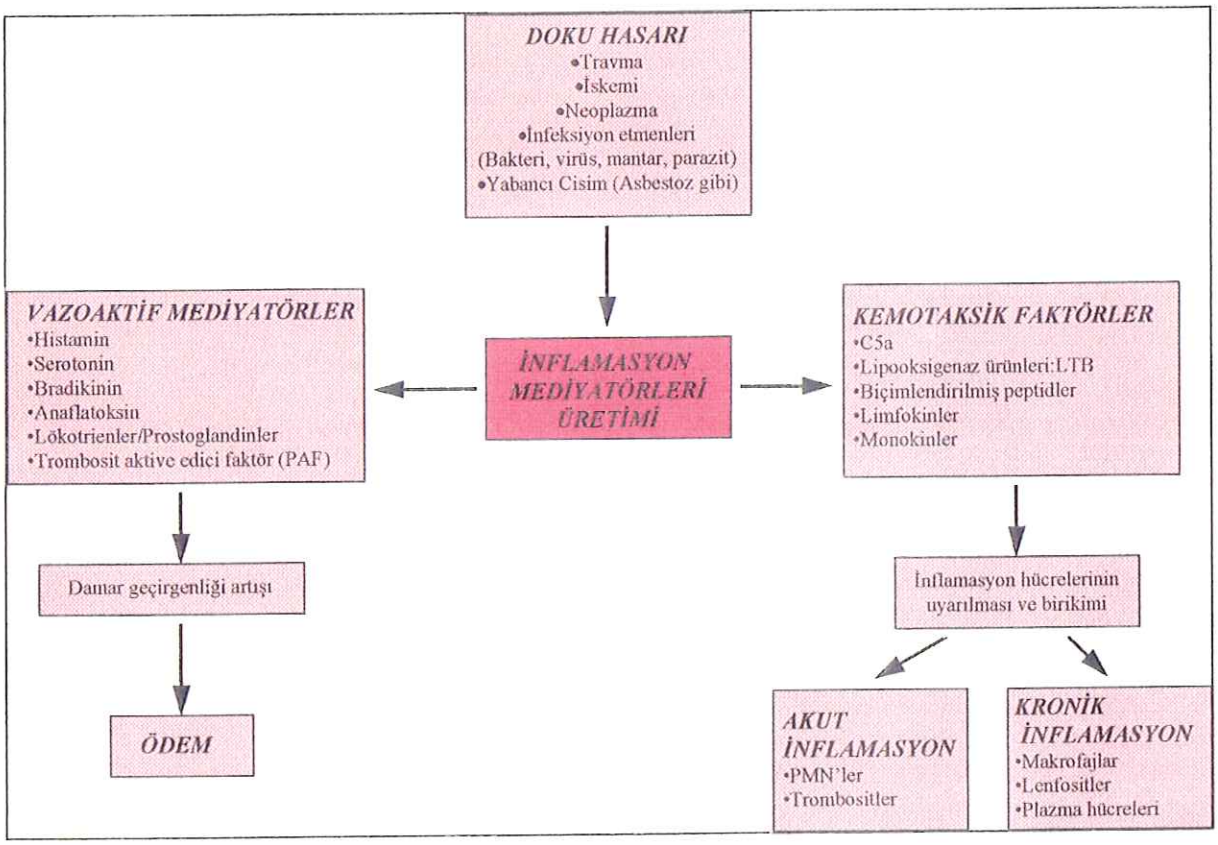
Siklooksijenaz yolu: Bu yolun biyolojik aktif ve stabil son ürünleri Prostaglandin E2 (PGE 2), Prostaglandin D2 (PGD 2), Prostaglandin F2 (PGF 2), Prostasiklin (PG I2) ve Tromboxan A2 (TX A2) dir. İnflamasyonda rol alan mediatörler olduklarına dair bolca kanıt bulunmaktadır (9, 19, 36). Birincisi, bu mediatörler inflamasyon anında fagositlerce bol miktarlarda sentezlenip, salgılanırlar. İkincisi, inflamasyonun temel bulguları olan eritem, ateş, ağrı ve ödem oluştururlar. Ayrıca prostaglandin, prostasiklin ve tromboxan sentezinin NSAİ' larla inhibe edildiği de bilinmektedir. Prostasiklin prekapiller arteriolleri dilate ederek en güçlü eritem oluşturan prostaglandin türevidir. Yapılan hayvan çalışmalarında prostaglandin E1 (PG E1) ve prostaglandin E2 (PG E2) nin serebral ventriküle injekte edildiğinde ateş oluşturduğu, nonsteroid antiinflamatuarlarca inhibe edildiği gösterilmiştir (19). PGE 2 histamin ve bradikininle sinerjizm göstererek hiperaljezi oluşturur. Yalnızca ağrının şiddetini arttırmakla kalmaz süresini de uzatır (19). PGE 2, PGI 2 vazodilatasyon yapıp histamin ve bradikininle oluşan vasküler permeabilite artışını potansiyelize ederek, ödem oluştururlar.
Tersine, Tromboxan A 2 ve PGF 2 vasküler tonusu arttırıp, diğer agonistlerince oluşturulan damar permeabilite artışını azaltırlar. Makrofajlardan kaynaklanan PGE 2, T lenfosit subünitelerinin antijenlere ve mitojenik lesitinlere olan proliferatif ve sekretuar yanıtını supresyona uğratır. Ayrıca cAMP düzeyini arttırarak inflamatuar hücrelerin işlevlerini inhibe ettiğinden antiinflamatuar etkisinden de sözedilir (8).
PGD2, mast hücrelerinden siklooksijenazın ana metabolitidir. Aspirin ve nonsteroid antiinflamatuarlar inflamasyonda kullanıldıklarında siklooksijenazı inhibe ederek etki gösterirler (7,9) .

Lipoksijenaz yolu: İnflamasyonda öncü güçlü maddeleri oluşturur. Yolun sonunda nötrofiller için kemotaktik olan 5-HETE'ye ya da lökotrienlere dönüşür. Lökotrien B4 güçlü kemotaktiktir. LTC 4, LTD 4, LTE 4 anafilaksinin yavaş etkiyen maddeleri olarak bilinirler. Başlıca etkileri vazokonstriksiyon, bronkospazm, vasküler permeabilite artışıdır (11, 19). Özetleyecek olursak araşidonik asit metabolitlerinin etkilediği inflamasyon yönleri şunlardır: 1) Damar üzerine etkinlik 2) Kemotaksi 3) Ağrı.

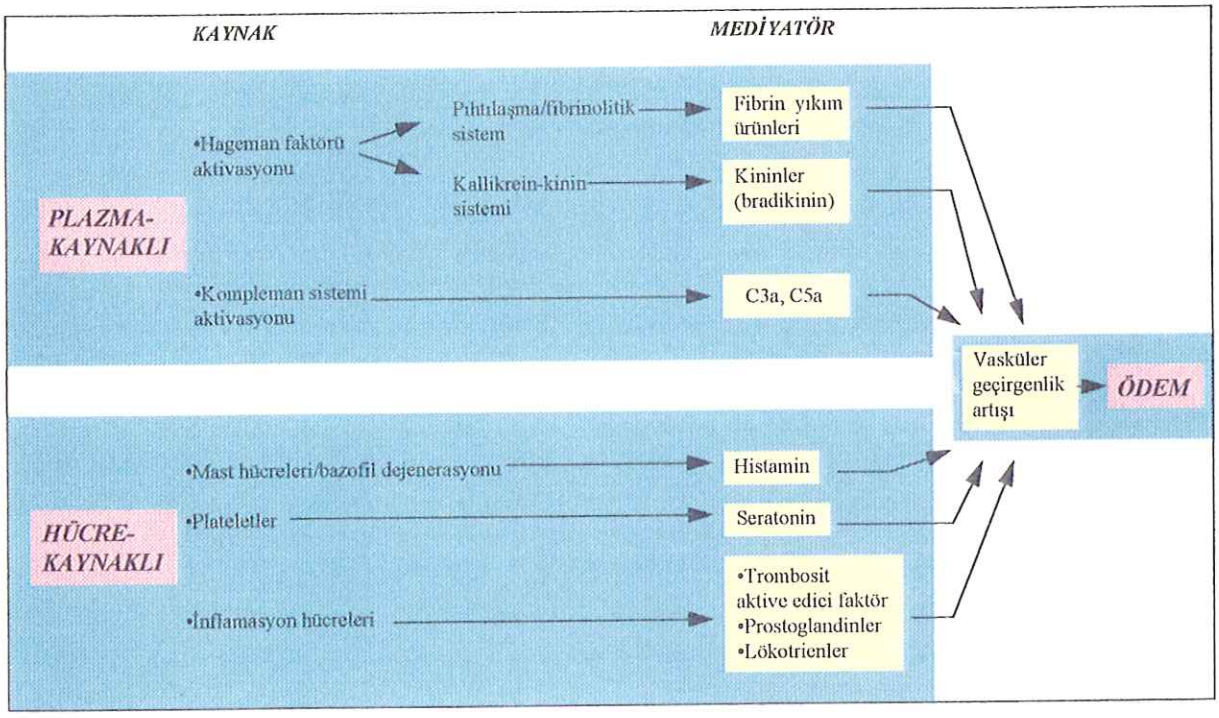
Şekil B de araşidonik asit metabolitlerinin oluşumu gösterilmektedir.



Şekil B: İnflamasyonda araşidonik asit metabolitleri (11)



Şema 1: İnflamatuar yanıtın mediyatörleri



Şema 2: Vasküler geçirgenlik artışında vazoaktif mediyatörler

Şema 1 de akut inflamasyonda rol alan mediatörler ve etkileşimleri, Şema 2 de damar geçirgenliğinde rol alan mediatörler görülmektedir. Tablo 2 de ise inflamasyondaki mediatörlerin kaynakları ve etki mekanizmaları belirtilmiştir.

		ETKİ		
MEDİATÖR	KAYNAK	vasküler permeabilite	Kemotaksis	Diğer
Histamin ve seratonin	Mast hücre, trombosit, bazofil	+	-	
Bradikinin	Plazma	+	-	Ağrı
C3a	Plazma protein, makrofaj	+	-	Opsonin parçası C3b
C5a	Plazms protein, makrofaj	+	+	Lökosit adhezyon
Prostaglandinler	Hücre membran fosfolipidleri	mediatörleri güçlendirir	-	Vazodilatasyon ağrı, ateş
Lökotrien B4	Lökosit	-	+	Lökosit adhezyonu
Lökotrien C4, D4, E4	Lökosit, mast hücreleri	+	-	Bronkokonstriksi yon, vazokons.
Lizozomal içerik				
Katyonik protein	Lökosit	+	+	Nötrofil immobilizasyonu
Nötral proteaz	Lökosit	+	-	Doku hasarı
Oksijen metabolitleri	Lökosit	+		Doku ve endotel hasarı
PAF	Lökositler ve diğer	+	+	Bronkokonstriksi yon
IL-1, TNF	Makrofajlar ve diğer	-	+	Akut faz reaksiyonu, lökosit adhezyon

Tablo 2: Akut inflamasyonda rol alan mediatörler (11)

İnflamasyonda rol alan önemli mediatör gruplarından biri de sitokinlerdir. Bunlar aktif lenfosit ve monositlerin ürünü polipeptidlerdir. İL-1 (interlökin-1) ve TNF (tümör nekrotizan faktör), inflamasyonun akut fazında sinerjizm göstererek aynı biyolojik

etkinliğe sahiptirler. Makrofaj, lenfosit ve damar endotel hücrelerince sentezlenirler. (17). Otokrin, endokrin, parakrin etkileri mevcuttur. İnflamasyondaki etkileri kısaca şöyle özetlenebilir (11):

1) Endotele lokal etkileriyle monosit, nötrofil, ve lenfositin endotele adhezyonunu arttıran yüzey adhezyon molekül sentezini indükler.

2) PG I2 sentezlenip serbestleşmesini indükler.

3) PAF sentezini uyarır.

4) Damar endotel hücrelerinin antikoagülan özelliğini azaltıp, koagülan özelliğini arttırır.

5) Sistemik akut faz reaksiyonu etkiye sahiptirler.

II. 1. 3. Klinik

İnflamasyon sırasında organizmada genel ve lokal olmak üzere iki doğrultuda reaksiyon gelişir. Sistemik reaksiyon akut faz cevabıdır ve başlıca ateş, nötrofilik lökositoz, akut faz proteinlerinde belirgin artış, eritrosit sedimantasyonunda hızlanma ve vasküler permeabilite artışı ile karakterizedir. Daha geç dönemlerde ise spesifik immun yanıt gelişir.

Lokal inflamasyonun gözle görülebilen özellikleri 2000 yıl önce Romalı ve Yunanlı araştırmacılar Celsus ve Galen tarafından tanımlanmış olup, günümüzde de inflamasyonun temel bulguları olarak bilinmektedir (6, 11, 44)

Klinik bulgular; inflamasyon bölgesinde kızarıklık (hiperemi), şişlik (ödem), ağrı (aljezi), yerel ısı artışı ve fonksiyon bozukluğu veya klasik olarak latincede bilinen, rubor, tumor, dolor, kolor ve fonksiyon laesadır (33,44).

Kızarıklık (rubor): İnflamasyona doğru ilerleyen dokuda ılk gözlenen bulgudur. İnflamasyonun başlangıcında bölgeyi besleyen arteriollerin dilatasyonuyla lokal mikro-

sirkulasyona kan hücum eder, daha önceden boş olan kapillerler kanla dolar. Bu duruma hiperemi veye konjesyon denir. Akut inflamasyonun lokal kızarıklığını ifade eder. Hipereminin oluşumu histamin v.s maddelerin nörojenik ve kimyasal mekanizmalarla serbestleşmesiyle kontrol edilir.

Şişlik (tumor): Akut inflamasyonun en çarpıcı yönü lokal şişliktir. Kapiller damar duvarındaki permeabilite artışı sonucu interstisyel aralığa bol miktarda hücre ve sıvı sızar. İnflamasyonlu dokuda biriken bu sıvı ve hücre karışımına eksuda denilir. Erken dönemde doku aralığındaki sıvı proteinden fakir ve az hücre içerdiğinden dolayı transuda karakterindedir, inflamasyon ilerledikçe polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar kanı terk eder, sıvı eksuda özelliğini kazanır.

Yerel ısı artışı (kolor): Akut inflamasyonun kızarıklığı ile paralellik gösterir. Aslında ısı artışı vücut yüzeyindeki inflamasyon reaksiyonlarında karakteristiktir. Cilt yüzeyinin ısısı 28 - 32 derece arasındadır (47). Cilt tutulduğunda, daha fazla kan dolumu söz konusu olduğundan, çevredeki dokulara nazaran inflamasyon bölgesinde sıcaklık artışı hissedilir.

Ağrı (dolor): Hiperaljezi, çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkar. Histamin gibi bazı kimyasal ve biyoaktif maddelerin serbestleşmesi, doku pH'ındaki ve temel iyonların konsantrasyonlarındaki değişiklik sinir uçlarını stimule edebilir. İlave olarak inflamasyonlu dokudaki şişlik lokal basınç artışına sebep olup ağrı oluşturabilir (44).

II. 1. 4. Nonsteroid Antiinflamatuarlar (NSAİ)

Nonsteroid antiinflamatuarlar genel olarak fenol yapılı ve asit lipofilik moleküllerdir. Lipofilik özelliklerinden dolayı hücre plazma zarı gibi lipid içeren ortamlarda etkirler. NSAİ nin nötrofillerin membran vizkozitesini değiştirdiğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (1). Nonsteroid antiinflamatuarlar uygun koşullarda;

oksidatif fosforilasyonu parçalayarak, antiinflamatuar peptidlerin yerini alarak, lizozomal enzim serbestleşmesini inhibisyonla, kompleman aktivasyonunu inhibisyonla, kinin sistemi antagonizmasıyla, siklooksijenaz, dolaylı lipoksijenaz ve serbest radikallerin inhibisyonuyla etkilerini gösterirler (9, 32). Düşük dozda yeni NSAİ'ler araşidonik asitten PG lerin sentezini, yüksek dozlarda ise PG lere bağlı olmayan mekanizmaları (enzim aktivasyonu, kondrositlerce proteoglikan sentezi, transmembran iyon akımı, kemoattraktan bağlanması) inhibe ederler. Nötrofil yüzeyindeki reseptörlere bağlanıp, sitozolik kalsiyum artışı ve protein C aktivasyonunu tetikleyen birbiriyle ilişkili olaylar zincirini engellerler . Böylece nötrofil aktivitesi de azalır (1, 9).

NSAİ lar yarılanma ömürlerine göre uzun etki süreli (12 saat ve üstünde), kısa etki süreli (6 saat ve altında) olmak üzere iki ana grupta toplanır (9).

Diklofenak Na yarılanma ömrü kısa olan NSAİ ler grubundandır. Antiinflamatuar etkisini prostaglandin sentezini in vivo ve in vitro baskılayarak, ayrıca lökotrienlerin üretimini azaltarak gösterir. Araşidonik asidin trigliseritlere geri emilimini arttırıp, hücre içi serbestleşmesini azaltır. Böylece lökotrienlere dolaylı etkisi söz konusudur(9).

Analjezik etkisi 15 dakikada başlayıp, en az 4-6 saatte sonlanmaktadır. Diklofenak santral mekanizmadan ziyade, periferik ağrı reseptörleri üzerinden analjezik etkisini yaratır (46). Maksimum plazma düzeyine 1.5-2 saatte erişir. % 99 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Atılımı idrar ve safra yoluyladır. NSAİ ların antiinflamatuar, analjezik, antipiretik ve trombosit aggragasyonunu inhibe edici etkileri vardır. Ayrıca dozla ilişkili olarak gastrointestinal, karaciğer, renal, hematolojik, santral sinir sistemi üzerine istenmeyen etkileri mevcuttur (32).

II.2. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ (HBO)

Hiperbarik oksijen tedavisi kapalı bir basınç odasında, 1 atmosferden (1 ATA= 760 mmHg) daha yüksek basınç altında, maske veya başlıkla hastaya aralıklı olarak %100 oksijen solutmak suretiyle uygulanan bir tedavi yöntemidir (13).

Tedavi tek ya da birden fazla hastayı barındırabilen basınç odalarında yapılmaktadır. Tek kişilik basınç odasında hasta oksijeni ortamdan, çok kişilik basınç odasında ise, oda hava ile basınç altına alındığından, maske, başlık ya da endotrakeal tüpten oksijen solur.

1 atmosfer basınçta %100 oksijen solunumu veya topikal uygulanımı hiperbarik oksijen tedavisi olarak kabul edilmez, hastanın basınç odasında inhalasyonla oksijen alması gerekmektedir (13, 14, 38)

II. 2. 1. Tarihçe

Hiperbarik sistem ilk olarak 1662 de Henshaw tarafından, körük düzeneği ve kapaklar kullanılarak kapalı bir oda içinde hem yüksek hem de alçak basınç sağlamak suretiyle kurulmuş, yüksek basınç akut hastalıkların, alçak basınç ise kronik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Oksijenin tedavi edici özelliği ise, 1775 ' te keşfinden sonra ilk kez Priestly tarafından bildirilmiştir. 1830 ' lu yıllarda Fransa ' da Junod, Tabarie, Pravaz adlı araştırmacılar hiperbarik basınç odası sistemi kurarak 2-4 ATA arasındaki basınçlarda bazı hastalıkları tedavi etmişlerdir. 1841 yılında Triger, Loire nehri yatağı kazılırken çalışan işçilerde disbarik problemlerin oluştuğunu tespit ederek ilk caisson deneyimini bildirmiş, 1879 ' da Fransız cerrah Fontain tarafından yapılan mobil basınç odası ise çeşitli cerrahi girişimler ve hernili hastalar için kullanılmıştır .
Bu arada hiperbarik oksijenin santral sinir sistemi ve pulmoner sistem üzerine olan toksik etkileri 19. yüzyılın başlarında Paul Bert ve Lorrain Smith tarafından tanımlanmış-

tır (35).

Hiperbarik oksijen tedavisi 1930 'lardan itibaren Amerikan ve İngiliz donanmaları tarafından dekompresyon hastalığının tedavisinde rutin olarak kullanılmaya başlandı. Daha önceleri uzun süren hava tedavi tabloları uygulanmaktaydı (16, 38)

Klinik hiperbarik oksijen uygulanımı Churchill-Davidson ve Boerema' nın çalışmalarıyla başlamıştır. 1961 yılında Boerema ve Brummelkamp ' ın hiperbarik oksijeni gazlı gangren tedavisinde uygulamaya başlamalarını takiben bilim adamları ve klinisyenler tecrübelerini ve çalışmalarını paylaşmak amacıyla ilk defa 1963 'te Amsterdam 'da uluslararası bir toplantıda biraraya gelmişlerdir. Bu tarihten günümüze, oluşturulan uluslararası komiteler her yıl yenilenen toplantılarda hiperbarik oksijen tedavisinin esaslarını ve yeni gelişmeler ile uygulamaları belirlemektedirler (5, 38).

II. 2. 2. Fizyoloji

Anaerobik bakterilerin haricinde yeryüzündeki tüm mikroorganizmalar yaşamlarını ve normal hayati fonksiyonlarını devam ettirebilmek için oksijene ihtiyaç gösterirler. Oksijen hücre içindeki enerji açığa çıkaran biyokimyasal reaksiyonlar zincirinde gereklidir.

Hiperbarik oksijenizasyonun klinikte uygulanımıyla insan vücudu üzerine iki temel etkisi söz konusudur: a) Mekanik etki veya basıncın direkt etkisi, b) Vücuttaki tüm dokularda, kanda ve hücrelerde oksijen parsiyel basıncının artışı .

a) Basıncın mekanik etkisi

Temel gaz kanunlarından Boyle kanununa göre, gazların basınçları ve hacimleri arasında ters bir orantı söz konusudur. Basıncın artışıyla, dolaşımdaki ve dokulardaki gazların hacimleri ve gaz kabarcıklarının çapları küçülür. Ayrıca kabarcıkların yüzey gerilimleri de büyüklükleri ile ters orantılıdır ve büyük kabarcıklar,

küçüklerden daha stabildir. Kabarcık küçüldükçe yüzey gerilimi artacağından, çap belli bir değere düştükten sonra kollabe olup absorbe edilir. Basıncın mekanik etkisi en iyi dekompresyon hastalığı ve iatrojenik hava embolisi vakalarının tedavisinde gözlenir. Bu gibi hastalıkların tedavisinde kabarcıkların küçülüp kollebe olması önem taşımaktadır. Böylece doku perfüzyonu tekrar sağlanabilmektedir (24).

b) Artmış oksijen parsiyel basıncın etkisi

Hiperbarik ortamda %100 oksijen solunduğunda gaz kanunları gereğince plazmada oksijenin çözünürlüğü artar. Hastanın fizyolojik ve fizyopatolojik koşullarına bağlı olarak, artmış oksijen basıncının etkisi dokularda, biyokimyasal reaksiyonlarda gözlenir.

b1) Plazmada çözünmüş oksijen miktarının artması:

Normalde 1 gram hemoglobin 1.34 ml oksijenle bağlanabilir. 100 ml kanda hemoglobin konsantrasyonu 15 gramdır. Hemoglobin %100 sature edildiğinde 100 ml kan 20.1 ml hemoglobinle bağlı oksijen barındırır. 1 ATA'lık atmosfer basıncında hava solunduğunda % 97 sature olan hemoglobinin saturasyonunu %100 den daha fazla arttırmak mümkün olmayacağından kanda hemoglobinle taşınan oksijen miktarı da artmayacaktır. Hiperbarik koşullarda, solunan oksijen parsiyel basıncındaki artıştan ötürü, plazmada çözünen oksijen miktarı da artar. Tablo 3 de görüldüğü gibi 1 ATA'da hava solunduğunda kanın 100 ml'sinde 0.3 ml olan çözünmüş oksijen miktarı, 3 ATA'da %100 oksijen solunduğunda 100 ml kanda 6.8 ml'ye kadar yükselir.

1 ATA'lık atmosfer basıncında hava solunduğunda 100 ml arteryal kanda 20 ml oksijen bulunurken, karışık venöz kanda 14 ml'ye düşmektedir. Yani, 100 ml kandan dokularda kullanılan oksijen miktarı 6 ml'dir. Bu değer 3 ATA'da % 100 oksijen solunduğunda sadece plazmada çözünen oksijen miktarına eşittir. Bu durumda

oksihemoglobine gerek kalmaksızın, dokuların ihtiyacını karşılayacak yeterli oksijenizasyon mümkündür. Plazmada çözünmüş oksijen hücreye direkt utilize olabilmektedir . HBO tedavisiyle hemoglobinsiz yaşamı devam ettirmek mümkündür (21, 30).

Total Basınç ATA	mmHg	Hava	İdeal soluma	çözünmüş %100	oksijen içeriği oksijen soluma
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
3	2280		1.31		6.80
4	3040		1.80		3 ATA dan fazla
5	3800		2.30		basınçta oksijen
6	4560		2.80		kulanılmaz.

Tablo 3: Basıncın arteryal oksijen üzerindeki etkisi (30)

b2) Kardiyovasküler etkiler:

Hiperbarik ortam myokard hücreleri üzerine doğrudan etkiyle uyarılabilirlik ve iletiyi azaltır. Böylece bradikardiye sebep olur. HBO kalp atım hacminde azalmadan ziyade, bradikardiye bağlı olarak kardiak outputta %10-20 arasında düşmeye yol açar. Kan basıncında herhangi bir değişiklik olmaz. Hiperoksinin vazokonstriktif etkisinden dolayı dokulara giden kan miktarı azalır, fakat plazmada artmış olan çözünmüş oksijen parsiyel basıncı nedeniyle perfüzyon azaldığı halde dokuların yüksek düzeyde oksijenizasyonu sağlanır.

HBO nun oluşturduğu vazokonstriksiyon, kapiller kan basıncını düşürerek diapedesis ve vasküler permeabilite artışını azaltır. Böylece transkapiller sıvı geçişi değişerek ekstravasküler sıvı rezorpsiyonu hızlanır. İnterstisyel sıvı basıncını düşürerek hipoksi ve iskeminin yarattığı ödemin gerilemesinde yardımcı olmaktadır. Hiperbarik oksijenin bu etkisinden yanıklarda, serebral ödemde, periferik travmalarda, gaz

embolilerinde, dekompresyon hastalığı, purpura fulminans tedavisinde yararlanılmaktadır (13, 24, 30, 38, 40).

b3) Yara iyileşmesine etkisi:

Yaralanmış doku hipoksiktir; parsiyel oksijen basıncı 5 - 15 mmHg ' ye ve hatta daha aşağı değerlere kadar düşebilir. Oysa, yara iyileşmesi için gerekli kollejenin fibroblastlarca sentezlenebilmesi minimum 30 - 40 mmHg parsiyel oksijen basıncında mümkündür. HBO ile doku oksijen parsiyel basıncının arttırılması, fibroblastik aktivite artışı ve kollajen matriks birikimine yol açar. Angiogenesis ise hipoksi ile uyarılır. Böylece, günde 2 - 4 saatlik süreyle uygulanacak hiperbarik oksijen kollajen matriks birikimini sağlarken geri kalan sürede de hipoksinin angiogenesisi uyarıcı etkisiyle vasküler proliferasyonun gelişimine katkıda bulunulur (14, 26, 38).

HBO, kemik dokuda bozulan iyileşme proçeslerinde de, hipoksiyi ortadan kaldırıp osteogenezisi uyararak iyileşmeyi sağlar veya hızlandırır. Bu etkileriyle HBO ' dan diabet ve varis ülserlerinde, termal yanıklarda, deri greft ve fleplerinde, osteoradyonekrozda, osteomiyelitte, mikrocerrahiden sonra yardımcı tedavi olarak yara iyileşmesini hızlandırmak üzere yararlanılır (14).

b4) İnfeksiyon üzerine etkisi (Antibakteriyal etki):

Oksijen için tedavi sınırları oldukça önemlidir. Tedavide amaç hastaya zarar vermeksizin bakteriyi ortadan kaldırmaktır. Tek hücreli mikroorganizmalar özellikle bakteriler, hiperoksiye bifazik yanıt verirler. 1 ATA ' da %100 oksijenli ortamda E. koli, Psödomonas auroginosa, Stafilakokus aureus gibi aerob bakterilerin gelişmeleri hızlıdır. Fakat 1.3 ATA üzerinde oksijen inhibisyon yapar (43).

Oksijen - NADPH oksidaz sistemi temel mikrobisidal sistem olsa da, lökositlerin bakterisitik etkilerinin tek mekanizması değildir. Temelde ikiye ayrılan bu mekaniz-

maların birincisi oksijenden bağımsız, ikincisi ise oksijene bağımlı antimikrobial sistemlerdir.

Oksijenden bağımsız antibakteriyal sistemler

Hipoksik şartlarda bakteriler fagosite edilebilmelerine rağmen, öldürülmeleri bozulabilir. Fagositoz anında vakuol içi pH düşer, ve asid vakuol pnömokoklar gibi bazı organizmalara öldürücü olabilir. Düşük moleküler ağırlıklı olan lizozom hücre duvarını hidrolize ederek bakteriyi lizise uğratır. Laktoferrin, bakteri gelişimi için gerekli olan Fe le şelasyon oluşturarak, mikrobiyostatik 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 olduğu tespit edilmiştir (25).

Oksijen bağımlı antibakteriyal sistemler

Fagositoz düşük oksijen parsiyel basıncından etkilenmese de oksidatif patlama ile bakterilerin öldürülmesi dokudaki oksijen basıncına bağlıdır. HBO hipoksik ve infekte dokulardaki oksijen basıncını nötrofillerin bakterileri öldürebileceği seviyeye kadar yükseltir(21, 45).

HBO bakteriostatik ve bakteriyositik etkinliğini, serbest oksijen radikalleri aracılığıyla göstermektedir. Serbest oksijen radikalleri membran lipid ve proteinlerini okside edip, DNA ' ya hasar vererek mikroorganizmanın büyümesi için temel metabolik fonksiyonları inhibe ederler. Serbest radikaller ve reaktif oksijen ürünleri oluşumunu arttıran HBO, antioksidan savunma sistemleri olmayan veya sınırlı olan bazı mikroorganizmaların hızla ortadan kaldırılmasını sağlar. Anaerobların serbest radikallere ve diğer oksidanlara karşı savunma mekanizmaları olmadığından, oksijenin öldürücü etkisine duyarlıdırlar.

Hiperbarik oksijen infekte ve nekrotik dokulardaki doku onarımı ve

rejenerasyonu düzenleyerek, infeksiyonun progresyonunu indirekt olarak ta etkileyebilir. (38, 43). Antibakteriyal ajan olarak seçici değildir. Gram negatifler kadar gram pozitif bakterileri de etkileyen, spektrumu geniş bir drog olarak düşünülebilir (20).

b5) Antitoksik etkisi:

Hiperbarik oksijenizasyon, direkt üretimini inhibe ederek yada toksinlerin etki metabolizmasını engelleyerek antitoksik özellik gösterir. Bunlardan ilkine örnek; hücre membranını parçalayarak kapiller permeabiliteyi bozan Clostridial alfa toksin, lesitinazın üretiminin inhibisyonudur. CO zehirlenmesinde ise etki mekanizması üzerinde inhibisyon yaratarak yararlılık göstermektedir. Bilindiği üzere CO toksik bir gaz olup yangınlarda, farkına varılmadan veya intihar amaçlı solunduğunda öldürücü olabilmektedir. CO ' in hemoglobine afinitesi 200 kat daha fazla olduğundan oksihemoglobin yerine karboksihemoglobin oluşturarak kanda yeterli düzeyde oksijen taşınmasını engeller. Bir yandan da mitokondrideki sitokrom oksidaz A3 ' ün fonksiyonunu bozarak hücre düzeyinde oksijenizasyona engel olur. Ayrıca oksihemoglobin disosiyasyon eğrisini sola kaydırarak dokulara oksijenin serbestleşmesini de zorlaştırır. HBO oksijen parsiyel basıncını arttırarak, karboksihemoglobine ve sitokroma bağlanmış olan CO ' in eliminasyonu hızlandırır, plazmada yeterli miktarda çözünmüş oksijen taşınarak dokuların metabolizmasının ve yaşamasının devamını sağlar (2, 14, 21, 38, 39) .

II. 2. 3 KLİNİK KULLANIM

Amerika Birleşik Devletlerinde 1989 yılında " Undersea and Hyperbaric Medical Society " tarafından oluşturulan Hiperbarik Oksijen Tedavisi Komitesinin yayınladığı indikasyon listesi Tablo 4 de belirtilmiştir. Bu liste tüm ülkelerde kabul edilmiş olan indikasyon listesidir. Tedaviden yarar gören fakat halen araştırmaların devam ettiği hastalıklar ise HBO ' nun araştırıldığı indikasyonlar grubunda sıralanmıştır (Tablo 5) (38).

* Akut hava veya gaz embolisi
* Dekompresyon hastalığı
* Karbon monoksit zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu, Siyanid zehirlenmesi
* Klostridyal Myonekroz (Gazlı gangren)
* Crush injury, kompartman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler
* Yara iyileşmesini geciktiği durumlar: Diabetik yara, venöz staz ülserleri, dekübitus ülserleri, arteryal dolaşım yetersizliği ülserleri
* Aşırı kan kaybı
* Yumuşak dokunun nekrotizan infeksiyonları (derialtı, fassia, kas)
* Kronik refrakter osteomyelit
* Radyasyon nekrozu: Yumuşak doku radyasyon nekrozu ve osteoradyonekroz
* Tutması şüpheli deri greft ve flepleri
* Termal yanıklar

Tablo 4: Hiperbarik Oksijenin kesinleşmiş endikasyonları (38)

* Kırık iyileşmesi ve kemik grefti
* Mikst ve anaerobik beyin abseleri
* Akut trombotik veya embolik serebrovasküler hastalıklar
* Serebral ödem
* Hidrojen sülfid zehirlenmesi
* Lepramatöz lepra
* Menenjit
* Multipl skleroz
* Akut karbontetraklorid zehirlenmesi
* Pyoderma gangrenosum
* Radyasyon enteriti ve proktiti
* Radyasyon myeliti
* Akut santral retinal arter yetmezliği
* Ani işitme kaybı
* Refrakter mikozlar
* İntraabdominal abseler
* Örümcek sokması : Kahverengi redusa
* Pseudomembranöz kolit
* Skleroderma, Felty sendromu gibi kollejen hastalıklar
* Medulla spinalis yaralanmaları
* Migren

Tablo 5: Hiperbarik Oksijen Tedavisinin araştırıldığı endikasyonlar

Avrupa ülkelerinde UHMS listeleri kabul görmekle birlikte, Eylül 1994 ' te Fransa ' da ve Eylül 1996 ' da İtalya ' da biraraya gelen Avrupa Hiperbarik Tedavi Komitesi (ECHM) HBO indikasyonlarını daha farklı bir yaklaşımla saptamıştır (3, 42):

Akut endikasyonlar:	*Kronik endikasyonlar:*
Gaz embolisi	Problem yaralar
Dekompresyon hastalığı	Diyabetik
CO zehirlenmesi	Non diyabetik
Duman inhalasyonu	Radyonekroz
Gazlı gangren	Enterit
Diabetik gangren ve yumuşak dokunun	Miyelit
karma infeksiyonları	Osteoradyonekroz
Crush	Yumuşak doku nekrozu
Kompartman sendromu	Kronik refrakter osteomyelit
Yanık	Deri greft ve fleplerinde
Anoksik ansefalopati	Kemik iyileşmesi
Ani işitme kaybı	
Oftalmolojik patolojiler (CRAO , DR)	

Tablo 6: ECHM indikasyon listesi (3, 42)

Komplikasyonlar:

Hiperbarik oksijen tedavisinin uygulanımı süresince en sık rastlanan komplikasyon orta kulak barotravmasıdır. Daha çok üst solunum infeksiyonun varlığında ve valsalva ile kulak açma hareketinin doğru yapılamamasından kaynaklanmaktadır. Bunun dışında zorlu valsalva sonrasında kulakta oval veya yuvarlak pencere rüptürü, sinüs sıkışması, miyopi, oksijenin santral sinir sistemi ve pulmoner sisteme toksisitesi görülebilecek diğer komplikasyonlardır. Yapılan çalışmalarda 2 - 2.4 ATA basınçta hava molalı oksijen tedavisiyle pulmoner semptomlar görülmemiştir. 2.4 ATA ' da CNS konvülsiyon görülme sıklığı ise 1.3 / 10.000 dir (15, 21) .

Kontrendikasyonlar:

Göğüs tüpü yerleştirilerek tedavi edilmemiş pnömotoraks olgularında HBO tedavisi

kesinlikle kontrindikedir. Bunun dışında ağır aritmiler, KOAH da dikkat edilmesi gereken durumlardır. Üst solunum yolu infeksiyonu, yüksek ateş, konjenital sferositoz, amfizem, epilepsi, geçirilmiş toraks operasyonu, konduktif tip sağırlıkla ilgili geçirilmiş cerrahi müdahale, gebelik ise relatif kontrindikasyonlardır (34).

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER:

Bu çalışma Ekim 1996 tarihinde İstanbul Tıp Fakültesi Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalı ' nda yapıldı. Ana çalışmadan önce yöntemin oturtulması için ön çalışma uygulandı.

Ön çalışma:

Ön çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Enstitüsü (DETAE) den sağlanan, ağırlıkları 200 - 250 gram, 10 erkek erişkin Sprague Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Ön çalışmanın yapılmasından sonra aşağıdakiler tespit edildi:

a) Deneysel akut inflamasyon oluşturma yöntemi denenen sıçanlarda, Karrajen (Carrageen) uygulanımının inflamatuar özelliği izlendi.

b) Diklofenak Na ' un oluşturacağı antiinflamatuar etkinlik dozu taranarak, Karrajen uygulanmış kontrol grubuyla karşılaştırılması yapıldı. İstatiksel anlamlılık oluşturmayan sınırda doz 10 mg/kg, ara doz 15 mg/kg, anlamlı etkin doz 20 mg/kg olarak belirlendi. Diklofenak Na ' un solüsyonu ve çözünmesi zor olduğu için ampul formu kullanıldı.

Deneyde kullanılan Karrajen İstanbul Tıp Fakültesi Farmakoloji A.B.D ' da toz formundan serum fizyolojikte çözündürülerek % 1 ' lik solusyon olarak hazırlandı. Diklofenak Na için Ciba-Geigy firmasına ait Voltaren ampul 75 mg kullanıldı.

İnflamasyon ölçümü:

Ayak volüm değişikliği ölçümleri Ugo Basile firmasının " Volume Differantial Meter " adlı civalı pletismometresi ile yapıldı. Bu cihazla inflamasyonun değerlendirilmesi Karrajen ile oluşan ödemin yarattığı civadaki hacim değişikliğinin, aynı ayaktan inflamasyondan önce yapılan ölçümle karşılaştırılmasına dayanmaktadır (Fotoğraf 1). Cihaz, içinde civa bulunan hücre kısmıyla, hacim değişikliğiyle civa seviyesindeki farklılıkları kaydeden elektrikli transdüser ile çalışan ampermetreden oluşmuştur (22, 23).

Ağrı eşiği ölçümü:

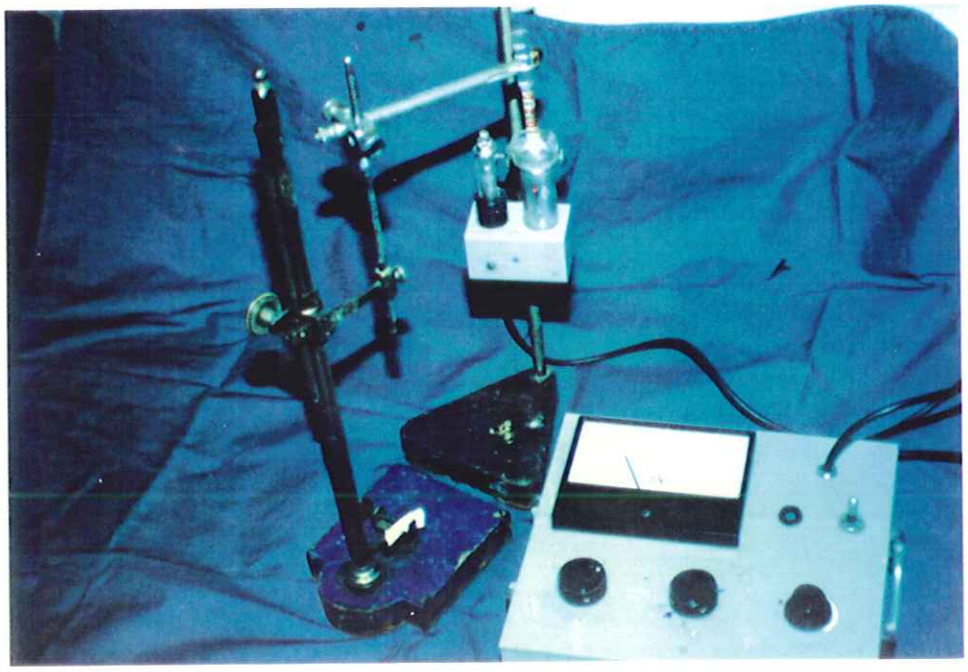
Ağrı eşiği ölçümleri Ugo Basile firmasının " Analgesy-meter " adlı analjezimetresi ile yapıldı. Cihazın çalışma prensibi, sabit hızla ağırlığı artan (saniyede 16 g) mekanizmada, deney hayvanının ağrı duyduğu anda ayağını çekmesine dayanmaktaydı (Fotoğraf 2). Artan ağırlık, düz bir skala üzerindeki gösterge ile devamlı izlenebilmekte, ağırlığın kuvveti koni şeklindeki kol yardımıyla iletilmekteydi. Deney hayvanının ayağı teflondan yapılmış ve yükseltilmiş zeminle kol arasına yerleştirildi. Hayvanın ayağını çekmek için mücadele ettiği değer ağrı eşiği olarak belirlendi.

Rektal temperatür ölçümleri:

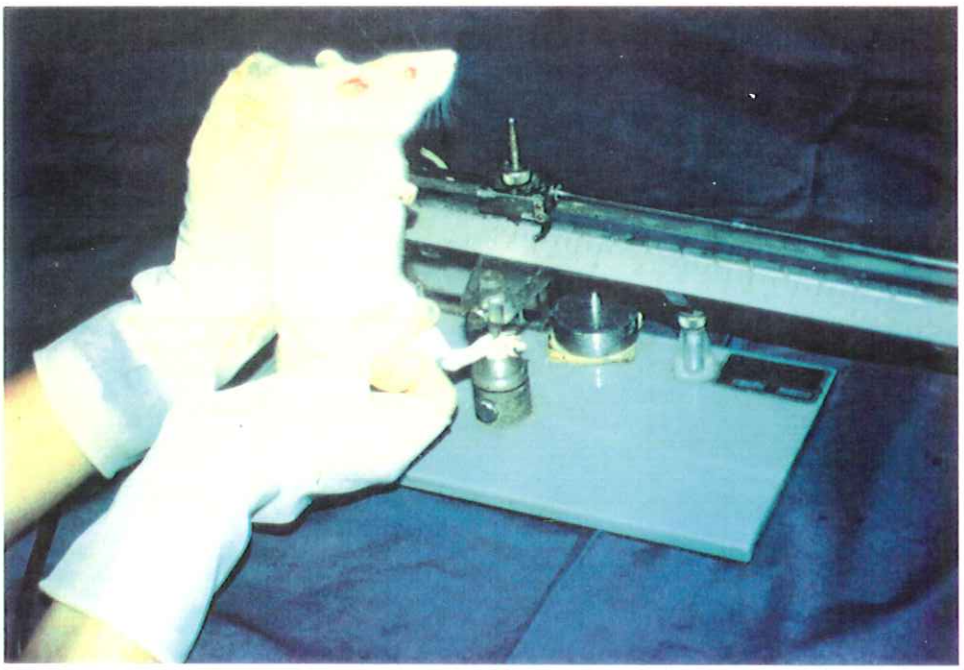
Rektal temperatür ölçümleri Ellap firmasının " Electric Universal Thermometer Type Tc3 " modeli elektrikli termometresi ile yapıldı. Cihaz 250 mm ' lik bir skalaya sahip olup, skala açıklığı 14-46 derecedir. Hassasiyeti -/+ 0.1 derece ve doğruluk sapması -/+ 0.03 gibi ihmal edilebilecek değerdedir. (Fotoğraf 3).

Hiperbarik oksijen tedavisi:

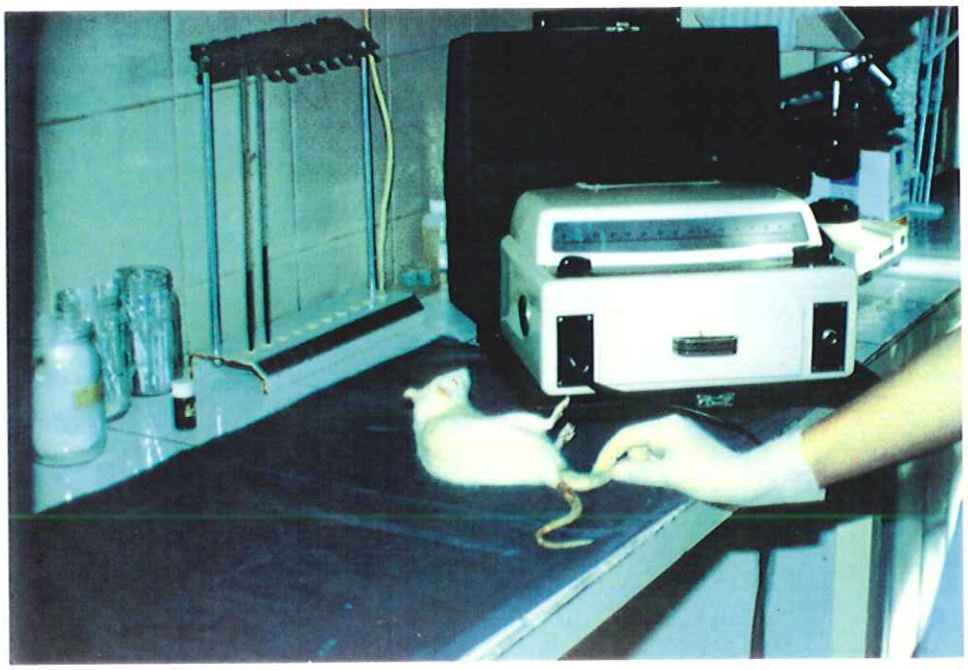
Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) İstanbul Tıp Fakültesi Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalında bulunan maksimum 10 ATA çalışma basınçlı, 4 m3 hacminde, Patterson marka basınç odasında uygulandı (Fotoğraf 4).



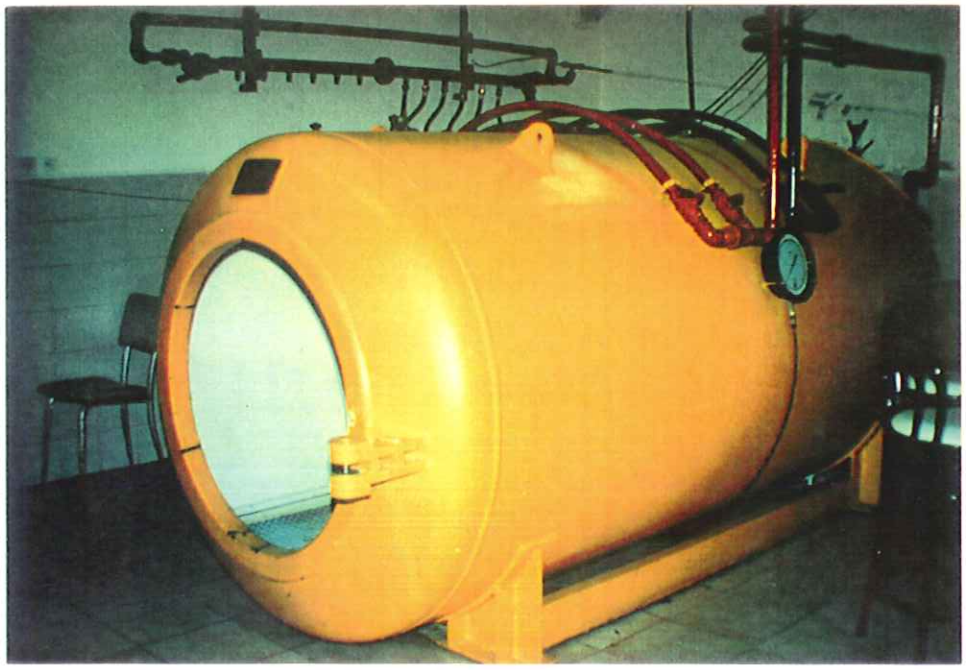
Fotoğraf 1



Fotoğraf 2



Fotoğraf 3



Fotoğraf 4

Ana çalışma:

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Enstitüsü (DETAE) ' den sağlanan ağırlıkları 200 - 250 gram arasında değişen 44 erkek, erişkin Sprague Dawley sıçan kullanıldı. Hayvanların çalışmadan önceki biyolojik ve beslenme koşullarının eşit, sağlıklı olmalarına özen gösterildi. Sıçanlar ortam sıcaklığı 21 -/+ 1 derece arasında konforun temin edildiği özel kafeslerde yuvalandırıldı. Ortamın ışıklandırması 12 ' şer saat karanlık - aydınlık fotoperiodlarla ayarlandı. Deney saatleri 08 - 16 arasındaydı. Çalışmaya alınacak hayvanlar bir gece önceden 18 saat aç bırakıldı (23, 52).

Sıçanlar 6 gruba ayrıldı. Gruplarda bulunan sıçan sayıları sırasıyla 4 grupta 8 ' er, 1 grupta 7, son grupta 5 adetti.

1. Kontrol grubu (0.2 ml/kg izotonik serum fizyolojik intraperitoneal uygulandı)
2. HBO grubu.
3. D1 grubu (10 mg/kg Diklofenak Na intraperitoneal)
4. HBO + D1 grubu (HBO + 10 mg/kg Diklofenak Na intraperitoneal)
5. D2 grubu (20 mg/kg Diklofenak Na intraperitoneal)
6. HBO + D2 grubu (HBO + 20 mg/kg Diklofenak Na intraperitoneal)

Deneyin yapılışı:

Ağırlığı 200-250 gram arasında değişen, 44 Sprague Dawley erkek erişkin sıçan, her kafeste ikişer sıçan bulundurulacak şekilde, kuyrukları ve kafeslerin üzerleri ait oldukları çalışma grubuna göre işaretlendi. Her hayvanın ayak bileğinin üzerinde civaya batırılacak bölge sabit kalemle işaretlendi. Antiinflamatuar ilaç ve Karrajen injeksiyonundan önce her deney hayvanının ayak volümü, ayak ağrı eşiği, rektal temperatür ölçümleri

alınarak bazal değer olarak kabul edildi.

D1 ve D2 deney hayvanlarına ağırlıklarına göre hesaplanarak Diklofenak Na intraperitoneal injekte edildi. Antiinflamatuar ilaçtan yarım saat sonra, önceden işaretlenmiş sağ arka ayağa 0.05 ml % 1 lik karrejenin serum fizyolojikte çözündürülmesiyle hazırlanan solusyondan intraplantar uygulandı.

10 mg/ kg başına doz hesabıyla hazırlanan Diklofenak Na D1 ve HBO + D1 gruplarındaki hayvanlara, 100 gram sıçan başına 0.2 ml olacak biçimde, karrejen uygulanımından yarım saat önce intraperitoneal olarak injekte edildi. D2 ve HBO + D2 gruplarındaki deney hayvanlarına ise, 20 mg/ kg başına doz hesabıyla Diklofenak Na yine intraperitoneal uygulandı. Uygulanan dozlar daha önce yapılan çalışmalarda 0.3-10 mg/kg tek doz peros uygulanan Diklofenak Na ' un inflamasyon - daki ödemi % 40 azalttığını gösteren araştırmaya dayanılarak seçildi (46).

HBO tedavisinin yapıldığı 2., 4. ve 6. gruptaki sıçanlar karrejen injeksiyonundan hemen sonra basınç odasına alındı. 2.4 ATA ' lık ortam basıncında 10 dakikalık hava ve 20 şer dakikalık oksijen periodlarıyla toplam 90 dakika % 100 oksijenle bir seans hiperbarik oksijen tedavisi uygulandı.

Sıçanların sağ arka ayağında inflamasyon nedeniyle oluşan ve ayak volümündeki artışla ifade bulan ödem, ayak ağrı eşiği, rektal temparatür değişiklikleri karrejen injeksiyonundan sonraki 2., 3., 4., 5 ve 6. saat başlarında ölçüldü. Karrejen injeksiyonundan önce yapılan ayaktaki basal volüm ve ağrı eşiği ölçümleri % 100 olarak kabul edildi. Çalışma boyunca yapılan ölçümler ise % farklılık olarak değerlendirildi (22). 6. saatteki ölçümlerden sonra anestezi altında kuyruk ucundan kan alınarak lökosit sayıldı. Lökosit sayımı için standart laboratuar yöntemi kullanıldı.

Deneyin sonunda sağ ayak diz altından ampute edilerek patolojik inceleme için % 10 ' luk formole alındı. Patoloji çalışması için hazırlanan preparatlar Hematoksilen Eosin ve Toluidine blue ile boyandı.

İstatistiksel Analiz:

Deney hayvanlarında ayak volümü ve ağrı eşiklerindeki değişiklikler kendi bazal değerlerine göre yüzde farklılıklar olarak hesaplandı. Daha sonra gruplardaki saatlik ölçümler arasındaki ilişki istatistiksel olarak karşılaştırılıp değerlendirildi. Bu amaçla Excel for Windows 4.0 ve SPSS for Windows 6.0 programları aracılığıyla bağımsız ve eşleştirilmiş " student t " testi kullanılmıştır (two tail). Lökosit sayımlarının değerlendirilmesinde de X^2 testi kullanıldı.

I.V. BULGULAR:

Deney süresince hayvanların saatlik ayak volüm ölçümlerindeki % değişikliğinin ortalama ve standart sapmaları Tablo 7 de görülmektedir.

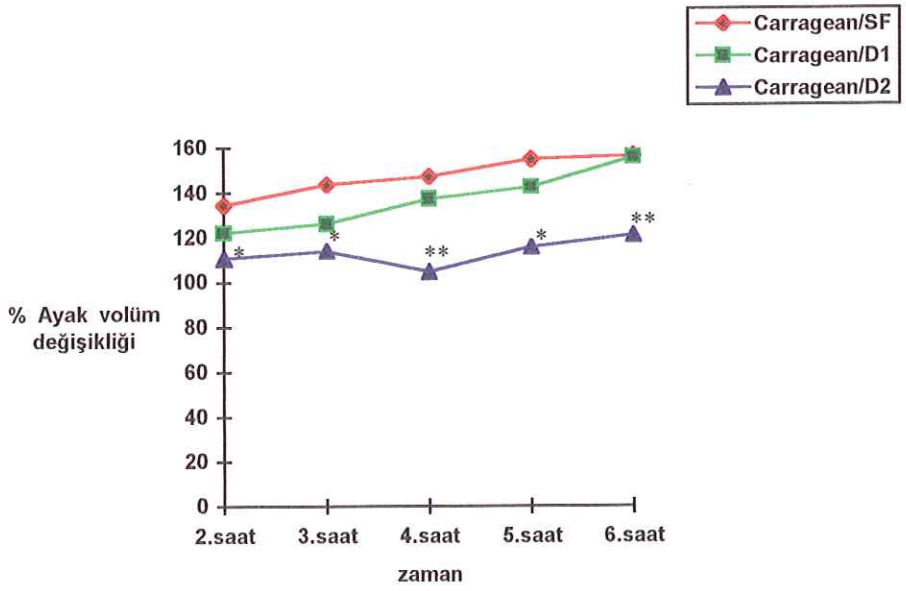
Gruplar	2 saat Ort+/-SD	3 saat Ort+/-SD	4 saat Ort+/-SD	5 saat Ort+/-SD	6 saat Ort+/-SD
Kontrol	134.52+/-21.55	143.67+/-17.66	147.18+/-22.58	154.85+/-22.18	156.41+/-27.62
HBO	109.22+/-6.32	112.2+/-11	112.28+/-11	118.35+/-17.18	123.15+/-25.75
HBO + D2 (20 mg/kg)	101.52+/-2.11	107.54+/-2.77	108.84+/-6.19	113.64+/-7.45	112.5+/-6
D2 (20 mg/kg)	110.6+/-3.29	113.98+/-3.38	104.6+/-5.53	115.72+/-11.56	120.88+/-8.98
D1 (10 mg/kg)	122.11+/-13.45	126.10+/-12.67	137.31+/-31.17	142.62+/-26.8	155.86+/-25.69
HBO + D1 (10 mg/kg)	114.95+/-13.23	121.6+/-11.12	121.96+/-17.58	123.91+/-15.74	124.82+/-21.72

Tablo 7: Ayak volüm % değişikliklerinin ortalama ve standart sapma değerleri

Gruplar kontrolle karşılaştırıldığında, 10 mg/kg Diklofenak Na uygulanan grubun sadece 3. saatinde, diğer gruplardaysa tüm saatlerde ayaktaki ödem anlamlı biçimde azalmış bulundu, ($p< 0.05$).

Yalnız HBO tedavisi görenle kontrol grubu karşılaştırıldığında, 6. saate kadarki ölçümlerde ayaktaki ödem ileri düzeyde anlamlı biçimde azalmıştı, ($0.001< p < 0.007$) 6. saatte ise anlamlı olarak düşük bulundu, ($p< 0.05$).

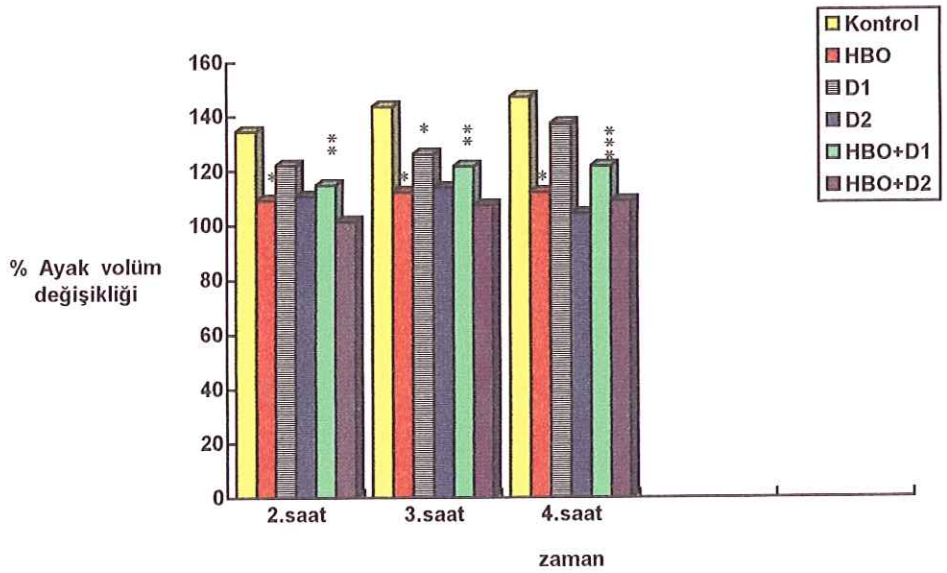
Farklı dozlarda antiinflamatuar uygulanan gruplardaki hayvanlar ilacın etkinliği açısından karşılaştırıldığında, minimum etkin dozun 10 mg/kg olmasına karşılık, 20 mg/kg dozunda Diklofenak Na verilen hayvanlarda ayakta daha az ödem oluşmuştu (Şekil 1). Bu grupta 4. ve 6. saatlerde istatiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ($0.005 < p < 0.01$), diğer saatlerde ise anlamlı farklılık gözlendi ($0.005 < p < 0.04$).



Şekil 1: Diklofenak Na ' un 2 farklı dozunun sıçanlarda karrajen ile oluşturulan inflamasyona etkileri * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

10 mg/kg dozunda Diklofenak Na verilen gruptaki (D1) hayvanların ayaklarındaki ödem kontrolle karşılaştırıldığında sadece 3. saatte anlamlı farklılık bulundu ($0.03 < p < 0.05$).

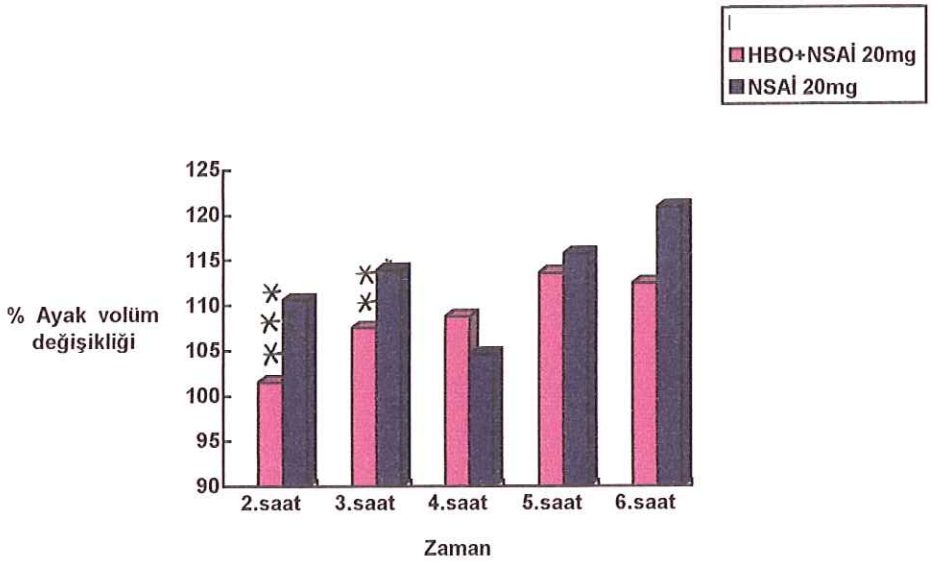
Aynı grup HBO grubu ile karşılaştırıldığında, hiperbarik oksijenli grupta tüm saatlerde ayaktaki ödemin anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir ($0.02 < p < 0.05$).
20 mg/kg dozunda antiinflamatuar verilen gruptaki (D2) hayvanların ayaklarındaki ödem kontrolle karşılaştırıldığında 4. saatte çok ileri düzeyde ($p < 0.001$), diğer saatlerde ileri düzeyde anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.01$). HBO grubuyla karşılaştırıldığında, 2. ve 3. saatlerde ayaktaki ödem hiperbarik grubunda daha az olmakla beraber, anlamlı fark bulunmadı. (Şekil 2)



Şekil 2: HBO ve Diklofenak Na ' un karrajenle sıçanlarda oluşturulan inflamasyona etkileri. Kontrole ve HBO ya göre anlamlılık değerlendirilmesi * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Oysa D2 Grubu HBO ve 20 mg/kg dozunda antiinflamatuar uygulanan grupla (HBO +

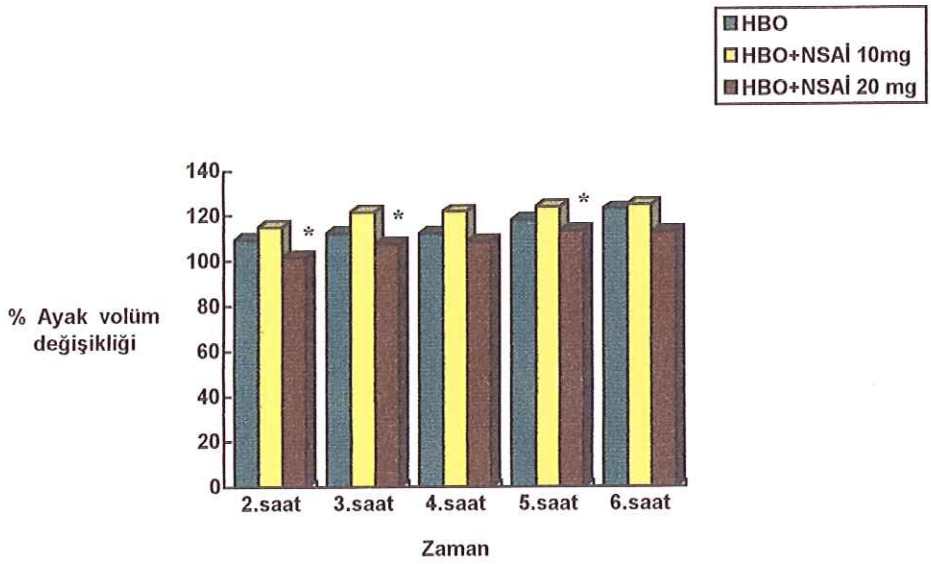
D2 grubu) karşılaştırıldığında 2. saatte çok ileri düzeyde ($p < 0.001$) ve 3. saatte ileri düzeyde ($0.001 < p < 0.01$) anlamlı farklılık tespit edilmiştir. HBO ' nun sinerjistik etkisiyle ödem 2. ve 3. saatlerde maksimum düzeyde azalmıştır (Şekil 3).



Şekil 3: D2 ve HBO + D2 gruplarının karrejenle sıçanlarda oluşturulan akut inflamasyonda karşılaştırılması * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

20 mg/kg antiinflamatuarla HBO ' nun beraber uygulandığı grupla (HBO + D2) yalnız HBO grubu karşılaştırıldığında 2. saatte ödem ilk grupta anlamlı olarak daha az görülmüştür ($0.02 < p < 0.05$). 10 mg/kg dozunda antiinflamatuar ve HBO ' nun birlikte

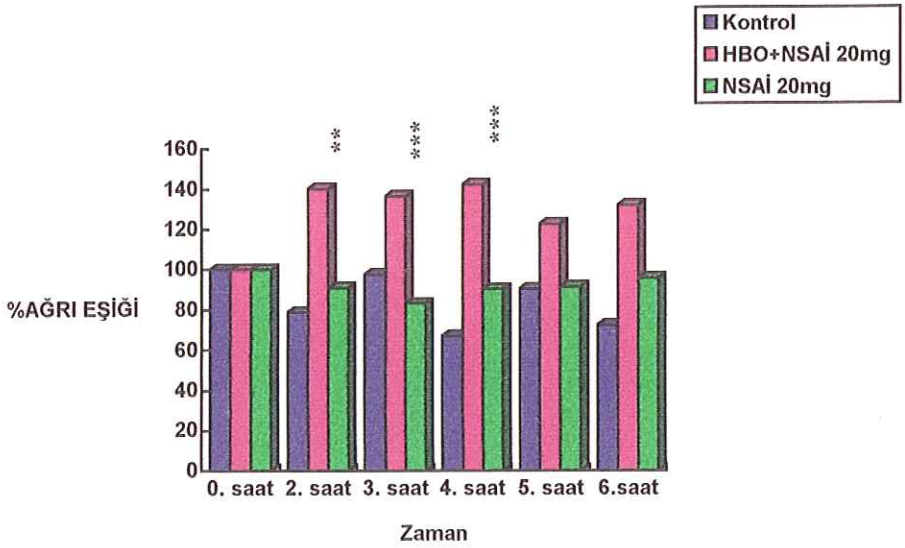
uygulandığı grupla (HBO + D1) karşılaştırıldıklarında ise, 2., 3. ve 5. saatlerde anlamlı olarak daha az ödem oluştuğu gözlendi ($0.01 < p < 0.04$).



Şekil 4: Sıçanlarda oluşturulan akut inflamasyonda HBO + D1 ve HBO + D2 gruplarının HBO grubuyla karşılaştırılması. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

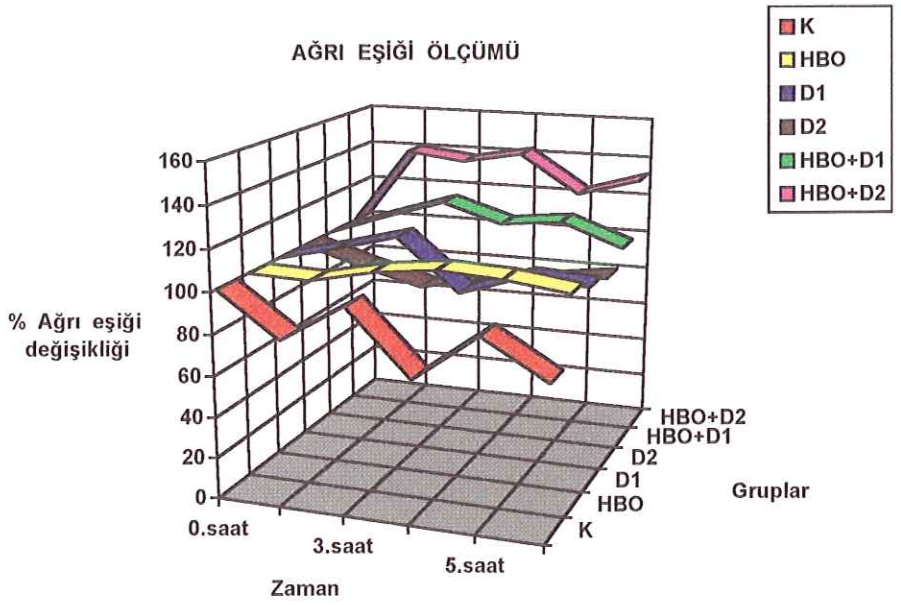
HBO + D1 grubu, kontrolle karşılaştırıldığında 3. ve 5. saatlerde ileri düzeyde ($0.001 < p < 0.01$), diğerlerinde anlamlı olmak kaydıyla daha az ödem artışı tespit edilmiştir ($0.02 < p < 0.05$).

Gruplar arasındaki saatlik ağrı eşiği ölçüm % değişiklikleri istatiksel açıdan karşılaştırıldığında; HBO + D2 grubuyla, D2 grubu arasında 2. saatte ileri düzeyde, ($0.001 < p < 0.01$) 3. ve 4. saatlerde çok ileri düzeyde HBO + D2 grubu lehine anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.001$) (Şekil 5).



Şekil 5: D2 ve HBO + D2 gruplarında karrajenle sıçanlarda oluşturulan akut inflamasyonda ağrının değerlendirilmesi * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Gruplarda ağrı eşiği ölçüm % değişikliğinin değerlendirilmesinde, alttaki grafikte de görüldüğü gibi, HBO ile beraber 20 mg/kg dozunda Diklofenak Na verilen grup kontrol, HBO ve D1 gruplarıyla istatiksel olarak karşılaştırıldığında 2. ve 4. saatlerde ağrı eşiğinin artışı lehine anlamlı farklılık tespit edilmiştir, $0.04 < p < 0.000$ (Şekil 6).



Şekil 6 : Karrejenle akut inflamasyon oluşturulan sıçanlarda ağrı eşiği ölçüm % değişiklikleri

Deney sonunda anestezi altında kuyruktan alınan kandan yapılan lökosit sayım sonuçları Tablo 6 da gösterilmiştir. Kontrol grubunda 1, HBO'da 1, D1 de 1, D2 de 3, HBO + D1 de 4, HBO + D2 de 1 olmak kaydıyla toplam 11 deney hayvanında lökositoz görülmüştür. Hepsinin istatistiksel açıdan değerlendirilmesinde X^2 testi kullanıldı.

X^2= 5.92 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak hiç bir anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Hayvan no	1	2	3	4	5	6	7	8
K	8.600	6.600	13.400	5.600	7.600	19.800	11.600	13.600
HBO	11.200	22.000	13.000	5.400	8.600	5.600	9.800	12.600
D1	5.600	10.600	9.000	11.400	22.600	12.000	14.000	12.600
D2	18.600	19.000	17.400	4000	7.600	12.800	3.200	
D1 + HBO	7.600	5.600	8.600	16.600	22.200	6000	18.200	22.600
D2 + HBO	13.200	12.200	15.600	14.000	13.000			

Tablo 8: Deney hayvanlarında lökosit sayımları

Gruplar	Lökositoz var		Lökositoz yok		Denek Sayısı Toplam	Toplam
	n	%	n	%	n	%
K	1	12.5	7	87.5	8	100
HBO	1	12.5	7	87.5	8	100
D1	1	12.5	7	87.5	8	100
D2	3	42.8	4	57.2	7	100
HBO+D1	4	50	4	50	8	100
HBO+D2	1	20	4	80	5	100

Tablo 9: X^2 testi sonucuna göre gruplarda lökositoz görülme oranları

Deneyde sıçanlarda ölçülen saatlik rektal temparatür ortalamaları aşağıdaki tabloda görülmektedir. Sistemik inflamasyon bulgusu olarak değerlendirilen ateş yükselmesi hiç bir sıçanda gözlenmemiştir.

Denek Grubu	0.saat	2.saat	3.saat	4.saat	5.saat	6.saat
K	35,6	35,5	35,3	35,1	35,3	35,4
HBO	35,7	35,8	35,4	35,4	35,6	35,6
HBO + D1	35,6	35,8	35,5	35,5	35,6	35,6
D1	36	35,5	35,5	35,7	35,9	35,6
D2	35,9	35,7	35,9	35,7	35,5	35,8
HBO + D2	36	35,5	35,8	35,9	35,8	35,6

Tablo 10: Sıçanlarda saatlik rektal temparatür ölçümleri

Deney sonunda patolojik inceleme için formole alınan sıçanların inflamasyonlu ayakları Hematoksilen Eozin ve Toluidine blue ile boyandıktan sonra mikroskop altında incelendi. Bulgular şöyleydi:

Kontrol grubunda: Yüzeyi örten epidermiste supra bazal ayrılmalar ve eksuda gölcükleriyle bu gölcüklerin içinde ve çevredeki bağ dokusunda yoğun nötrofil, eozinofil polimorf ve lenfosit infiltrasyonu izlenmekteydi (Resim A1). Yer yer ekstravaze eritrositlerle arada bir kısım degranüle mast hücreleri saptandı. Çevredeki kas dokusu ödemliydi ve lenfosit, nötrofil, eozinofil polimorf infiltrasyonu içermekteydi (Resim A2, A3, A4,).

NSAİ (D1) grubunda; Ödemli bağ dokusu içinde yoğun nötrofil, eozinofil polimorf infiltrasyon izlendi. Arada çok sayıda degranüle mast hücreleri saptandı. Damar kesitlerinde de nötrofil polimorfların marginasyonu mevcuttu. Çizgili kas dokusu da ödemli ve iltihapsal hücre infiltrasyonluydu (Resim B1, B2).

NSAİ (D2) grubunda; Bağ dokusudaki ödemin, nötrofil, eozinofil polimorf infiltrasyonunun D1 grubuna nazaran daha az olduğu izlendi. Arada çok sayıda degranüle mast hücreleri saptandı. Çizgili kas dokusundaki ödem ve iltihapsal hücre infiltrasyonu da D1 grubundakinden daha azdı (Resim C1, C2).

HBO grubunda; Yüzeyi örten epidermisin altında ödemli bağ dokusu ve çizgili kas dokusu içinde özellikle damar çevrelerinde yoğunlaşan nötrofil, eozinofil polimorf ve daha az sayıda lenfosit infiltrasyonu izlendi. Arada yer yer demetler oluşturan fibrin lifleri saptandı. Bağ dokusunda ancak bir kısmı degranüle olan çok sayıda mast hücreleri saptandı (Resim D1, D2).

HBO + D1 grubunda ; Yüzeyi örten epidermisin altında hafif ödemli bağ dokusu içinde orta derecede lenfosit, nötrofil ve eozinofil polimorf infiltrasyonu izlendi. Arada doğal görünümlü mast hücreleri ve çok daha az degranüle mast hücreleri vardı. Çizgili kas dokusu hafif derecede ödemliydi ve yer yer iltihapsal hücre infiltrasyonu izlendi (Resim E1, E2).

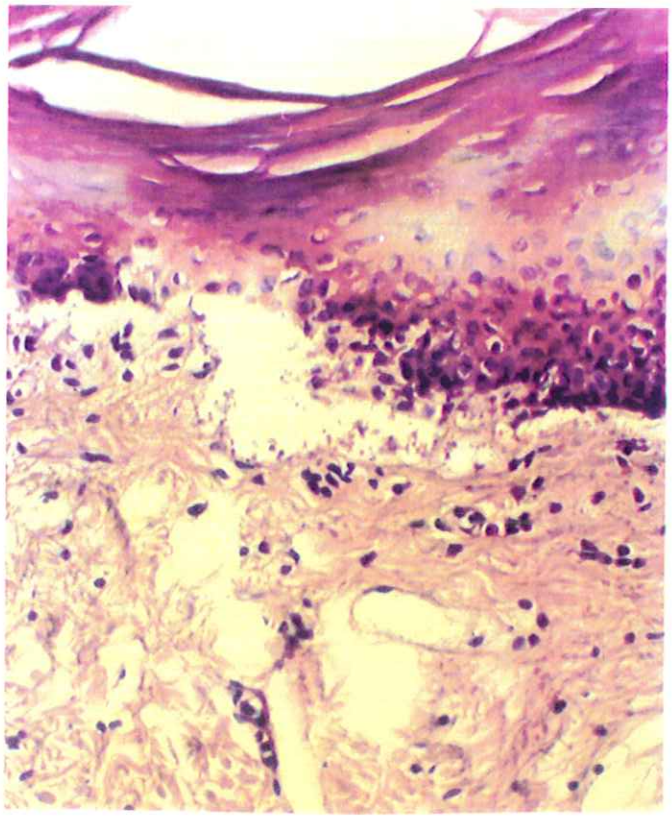
HBO + D2 grubunda ise; Epidermis altındaki bağ dokusunda ödem çok azalmış ve az derecede lenfosit, nötrofil ve eozinofil polimorf infiltrasyonu izlendi. Arada doğal görünümlü mast hücreleri vardı. Çizgili kas dokusunda ödem ve yer yer iltihapsal hücre infiltrasyonu da HBO + D1 grubuna nazaran daha azalmış olarak izlendi (Resim F1, F2, F3).

Aşağıdaki tabloda Hematoksilen eosin ve Toluidine blue ile boyanan preparatların mikroskop altındaki bulguları belirtilmiştir.

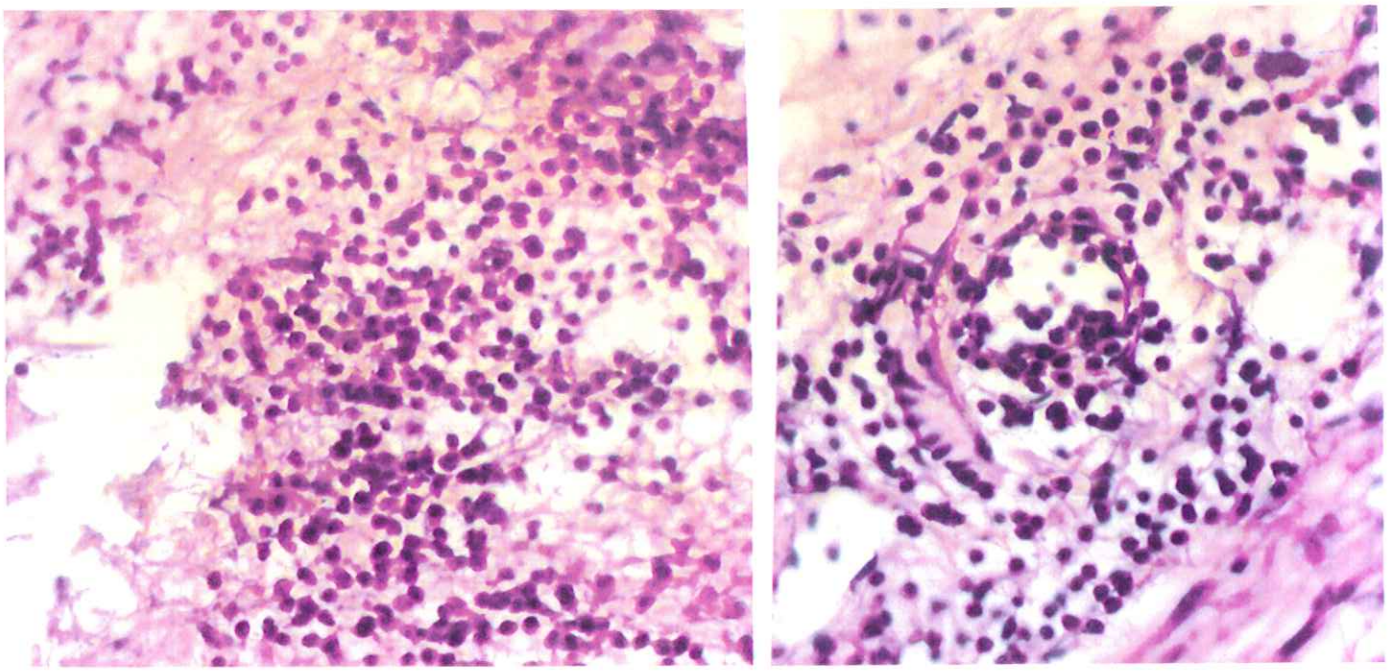
	HBO	K	HBO+D1	HBO+D2	D1	D2
Nötrofil, eozinofil polimorf inf.	++	+++	++	+	+++	++
Lenfosit infiltrasyonu	+	++	+	+	++	++
Mast hücresi	++	++	+	+/-	++	++
Degranüle mast hücresi	+	++	+	-	+	+
Ödem	++	+++	++	+	+++	++
Fibrin	++	++	+	-/+	++	++
Marginasyon	+	++	+	-/+	+++	++
Makrofaj	+	+	+	+	++	+
Nekroz	-	-	-	-	-	-

Tablo 11: Histopatolojik bulgular

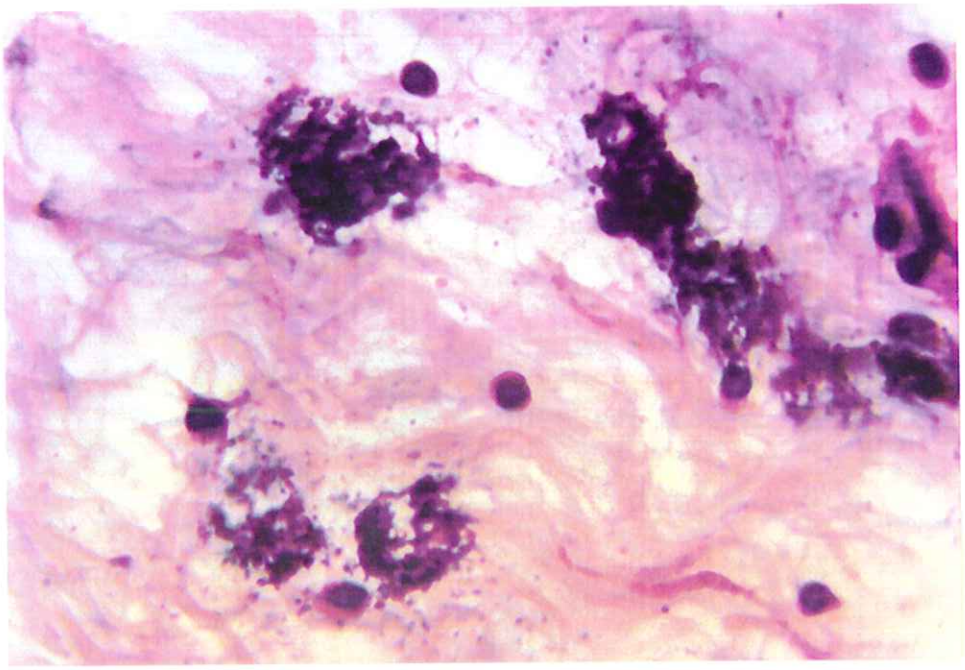
(-) : Yok (+) : Az (++) : Orta derecede (+++) : Şiddetli



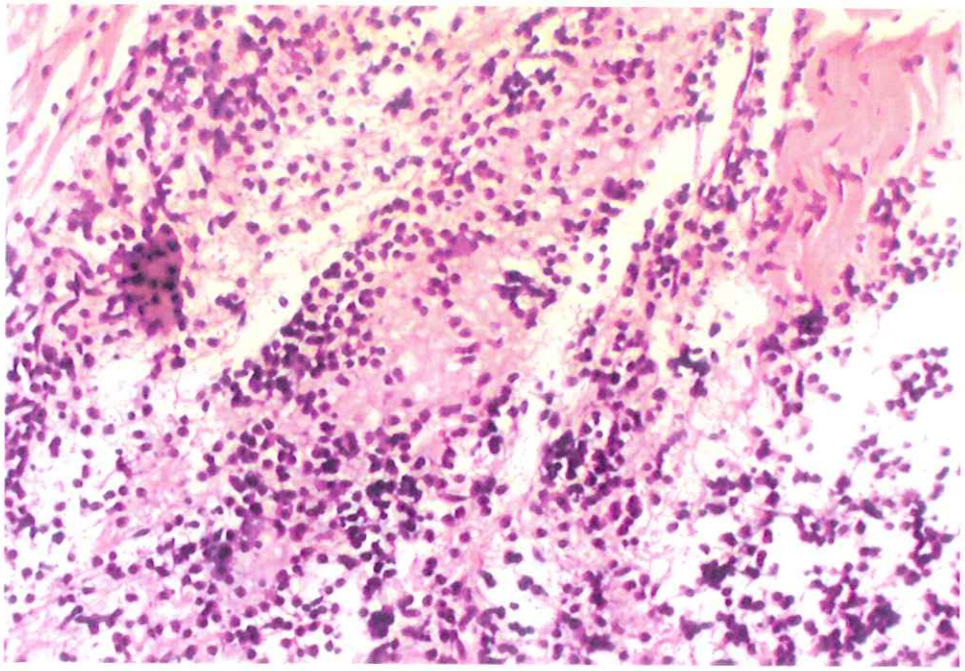
Resim A1) Epidermis altında ayrışma eksudasyon (H&E x 250)



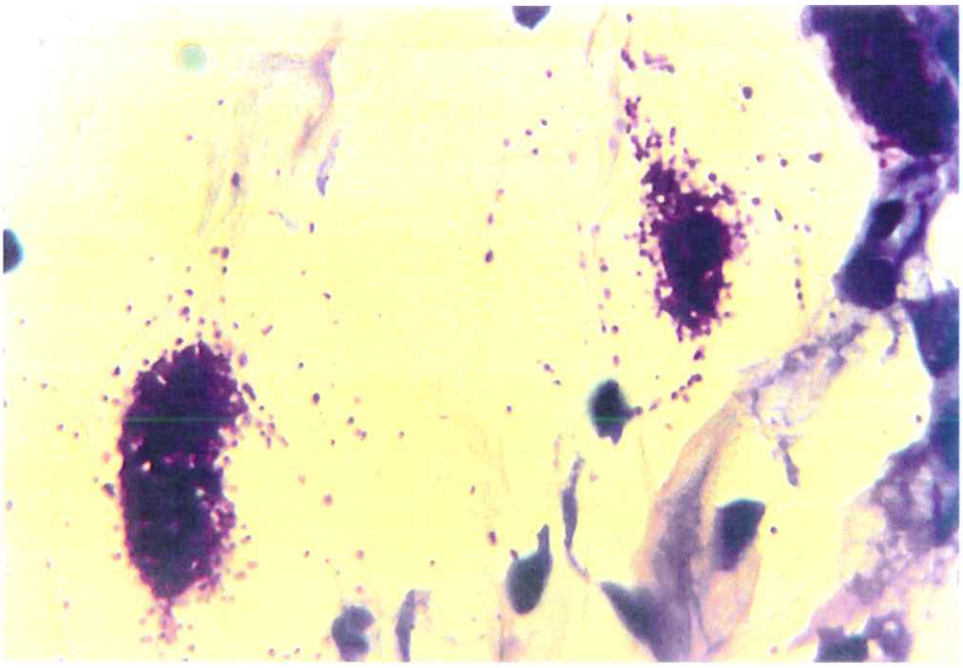
Resim A2, A3) Yoğun iltihapsal hücre infiltrasyonu ve damar dışına nötrofil göçü (H&E x 400)



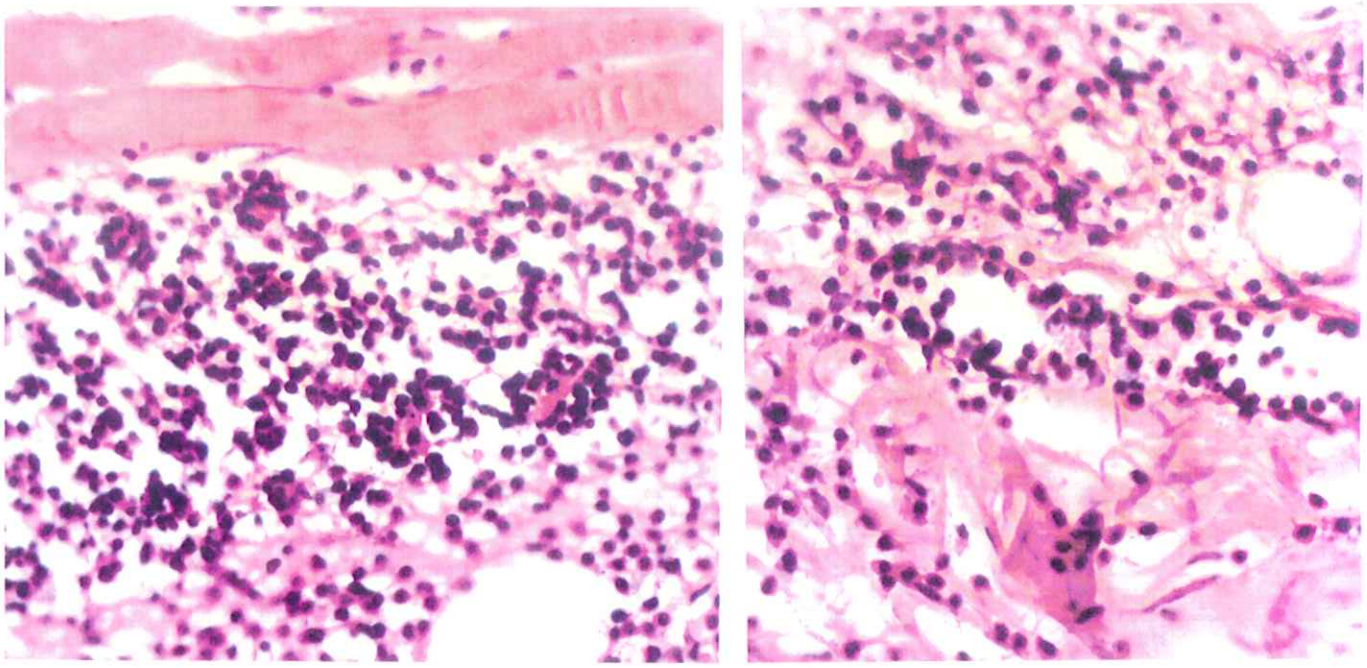
Resim A4) Degranüle mast hücreleri (H&E x 1000)



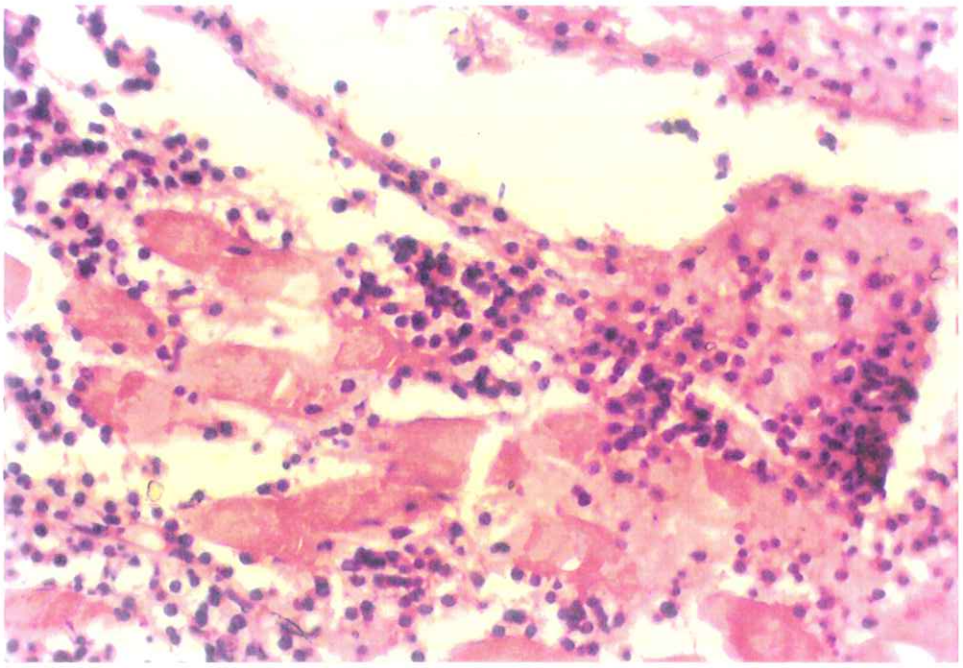
Resim B1) Yoğun iltihapsal hücre içeren bağ dokusu (H&E x 400)



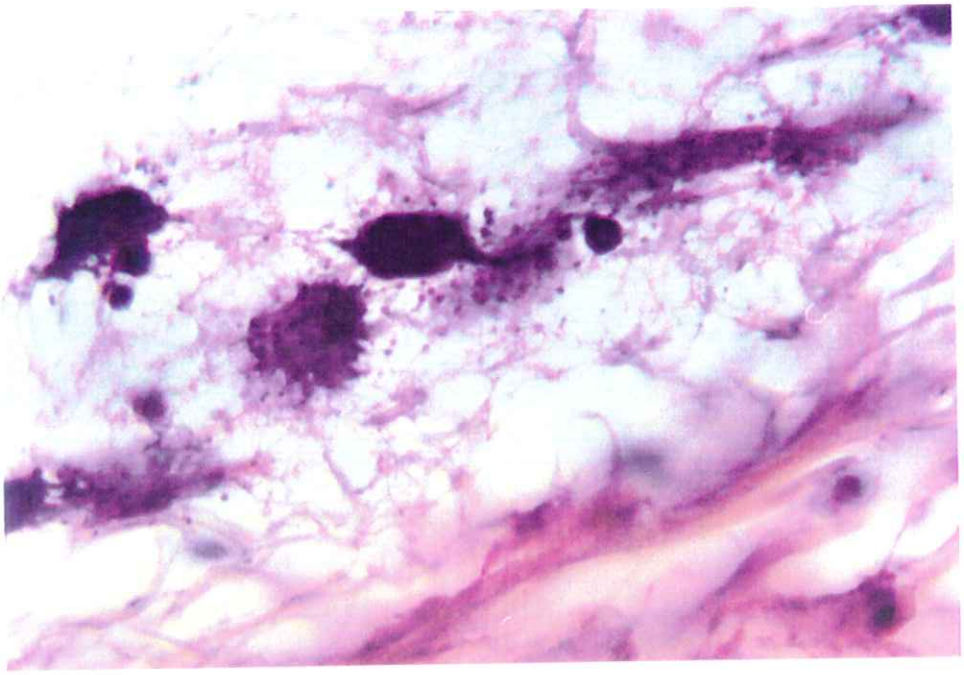
Resim B2) Degranüle olan mast hücreleri (Toluidine blue x 1000)



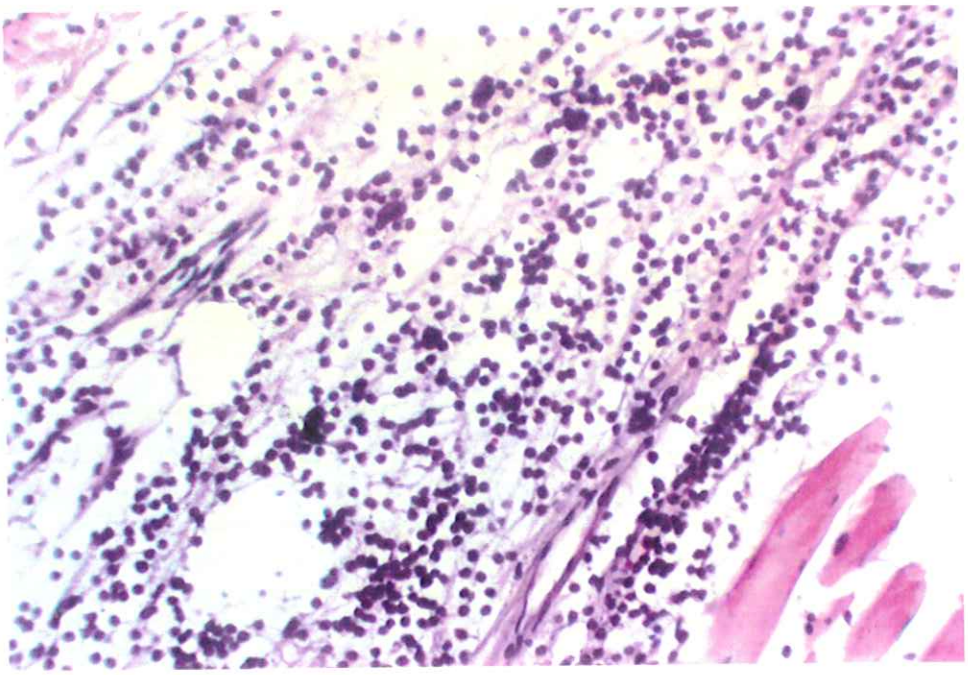
Resim C1, C2) Orta derecede iltihapsal hücre infiltrasyonu içeren bağ dokusu. Kapiller damarlarda marginasyon ve nötrofil göçü (H&E x 400)



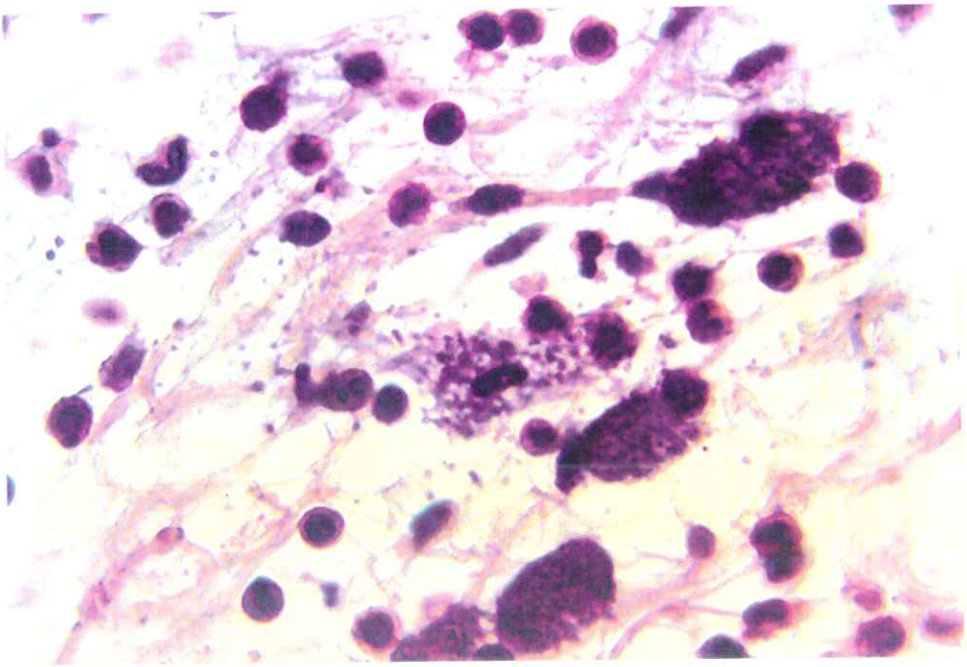
Resim D1) Çizgili kas ve bağ dokusunda nötrofil polimorf ve lenfosit infiltrasyonu (H&E x 400)



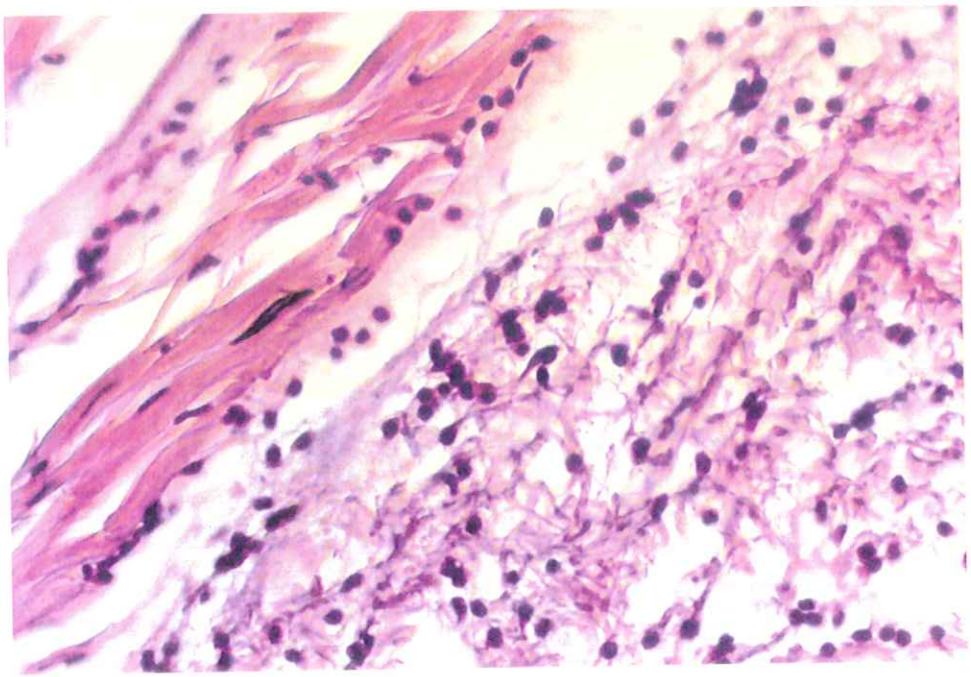
Resim D2) Yer yer degranüle olan mast hücreleri (Toluidine blue x 100)



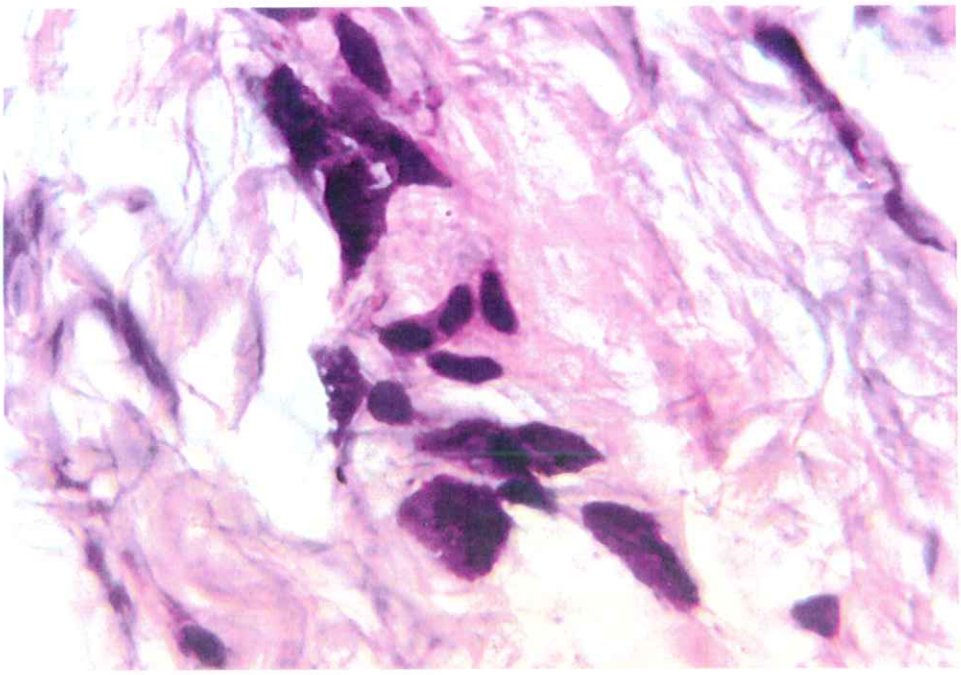
Resim E1) Orta derecede iltihapsal hücre infiltrasyonu ve mast hücreleri içeren ödemli bağ dokusu (H&E x 400)

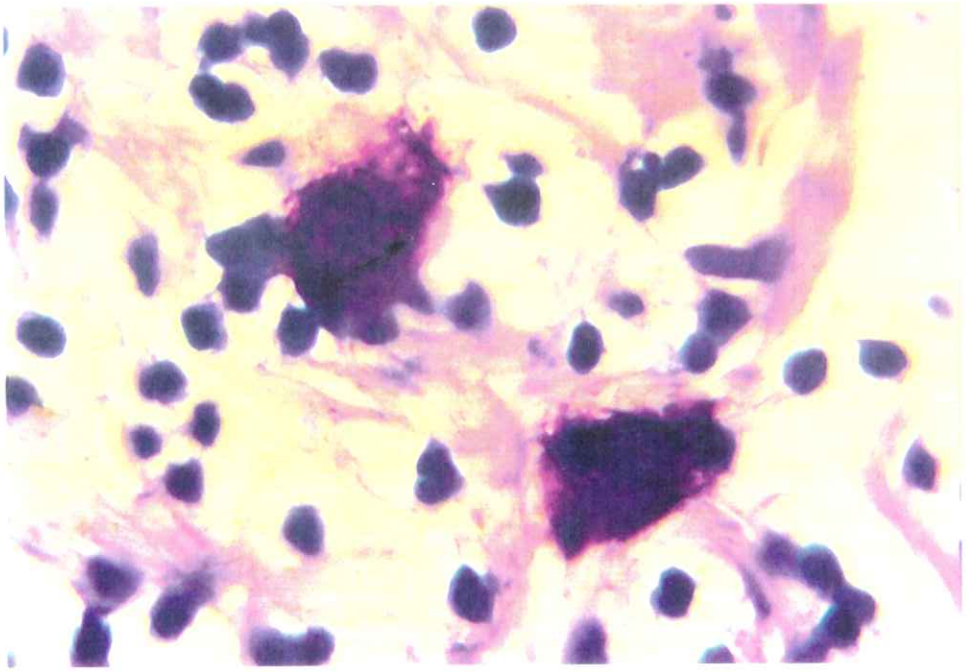


Resim E2) Yer yer az miktarda histamin deşarjı yapan mast hücreleri (Toluidine blue x 1000)



Resim F1) Hafif iltihapsal hücre infiltrasyonu içeren bağ dokusu (H&E x 400)





Resim F2, F3) Degranüle olmayan mast hücreleri (F2: H&E x 1000)
(F3: Toluidine blue x 1000)

V. TARTIŞMA:

İnflamasyon bazı etken ajanlarla oluşturulan doku hasarını iyileştirmeye, yeniden onarmaya çalışan fizyolojik bir yanıttır. Ancak inflamasyon ve onarımın ölümcül olabilen hipersensitivite reaksiyonları, eklem hareketini kısıtlayan veya intestinal obstrüksiyona yol açabilen fibröz bant oluşumu gibi tahrip edici etkileri de mevcuttur. Uzun yıllar boyunca yapılan araştırmalarda hedeflenen, antiinflamatuar etkinlik açısından inflamasyonun iyileştirmeye yönelik etkilerini arttırıp tahrip edici etkilerini kontrol edebilen, ve bu arada droga ait istenmeyen etkilerin en az olduğu tedavi şeklinin bulunmasıdır. İnflamasyonda nonsteroid antiinflamatuarlar etkinlikleri açısından bu amaçla sıklıkla kullanılmakta, fakat yüksek doz uygulandığında şiddeti artan istenmeyen etkilere neden olmaktadırlar. Nonsteroid antiinflamatuar drogla beraber yardımcı tedavi olarak uygulanacak HBO; hipoksiyi ortadan kaldırarak, vazokonstriktif etkisiyle kapiller kan basıncını düşürüp transudasyon ve diapedezisi azaltarak, hipoksiye bağlı endotel hasarını engelleyerek ödemin yarattığı kısır döngüyü kırar. (24, 38).

Çalışmamızda karrajen kullanılarak sıçanlarda ayakta lokal akut inflamasyon oluşturuldu. İnflamasyonun özelliği etken ajana göre değişse de antiinflamatuar ilaçların etkilerinin ve oluş mekanizmalarının araştırılmasında karrejenle oluşturulan

model sıkça kullanılmıştır (19, 22, 23).

Deney hayvanındaki inflamasyon kriterlerinden biri olan ayak ödeminden sorumlu, mediatörlerle oluşan vasküler permeabilite değişikliği 3 farklı fazda görülür (19). Birinci faz, histamin ve serotonin serbestleşmesiyle oluşur. Antihistaminiklerle inhibe edilebilir. İkinci faz bradikinin açığa çıkmasına bağlıdır. Üçüncü fazda ise PG lerin özellikle PG E2 ' nin oluşturduğu kalıcı ödem gelişir.

1873 ' te Julius Cohnheim inflamasyondaki şişliğin, damar duvarındaki permeabilite artışı ile en iyi açıklanabileceğini farketmişti. Mikrosirkülasyonun hangi bölümünde permeabilite artışının gerçekleştiği araştırılırken, 1961 ' de elektron mikroskobunun keşfinden sonra Majno, histamin, seratonin ve bradikininin venül endotel hücreleri arasında geçit oluşturduğunu gözlemledi. Joris ve arkadaşları sıçanlarda yaptıkları aseptik akut inflamasyon modelinde karbon ile vasküler işaretleme metodunu uyguladılar. Mediatörlerle oluşturulan bu inflamasyon modelinde vasküler sızıntının bifazik olduğunu, ilk 8 saatte venüler, daha sonra da kapiller sızıntının varlığını gösterdiler (31).

İntraplantar karrejen injeksiyonundan sonra oluşan inflamasyonda ödem bifazik yanıttır. İlk 1/2 saatte birinci faz piki, 1. ve 3. saatler arasında 2. faz piki görülür. Ayaktaki sıcaklık artışı, hipertermi de ödemle uyumlu bifazik yanıt oluşturur. Antiinflamatuar etkinlikleriyle ilgili olarak hidrokortizon, a.salisilik asit, fenilbutozon ve indometazinle yapılan antiinlamatuar etkinlikleriyle ilgili çalışmalarda p.o 10 mg/kg dozunda indometazinin 2. faz ödemi % 86 inhibe ettiği gösterilmiştir (53).

Nonsteroid antiinflamatuar olan Diklofenak Na deneyimizde tercih ettiğimiz drogtu. Kısa yarı ömürlü fenil asetik asit türevinin fenamat ailesinden olan

Diklofenak Na akut ve subakut inflamasyonda etkilidir. Farmakolojik aktivitesi sıçanlarda karrejenle oluşturulan lokal inflamasyonda çalışılmıştır. Diklofenak Na ' un 0.3-10 mg/kg oral doz aralığının ödemi inhibe ettiği ve adjuvan artritte insanla sıçan modelleri arasında etki dozu açısından korrelasyon olduğu gösterilmiştir (46).

Çalışmamızda sınırda etkin doz olarak kabul edilen 10 mg/kg Diklofenak uygulanan grup kontrolle karşılaştırıldığında ayaktaki ödemin sadece 3. saatte anlamlı azaldığı gözlenmiştir. Oysa, doz arttırılıp 20 mg/kg dan verildiğinde 4. saatte ödemin maksimum, diğer saatlerdeyse ileri düzeyde anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı,($0.000 < p < 0.001$). Farklı dozlar tercih etmemizin sebebi ise doz artışıyla yan etkilerinin şiddetlendiği ilaçlar grubundan olduğu için HBO ' nun sınırda etkin doza katkısının araştırılmak istenmesiydi. Nonsteroid antiinflamatuarların çoğu düşük dozlarda araşidonik asitten prostaglandinlerin sentezini inhibe ederler. Yüksek dozlarda ise nonprostaglandin bağımlı proçesleri de (enzim aktivasyonları, kondrositlerce proteoglikan sentezi, transmembran iyon akımı, kemoatraktan bağlanması) inhibe ederek etkirler. NSAİ lerin nötrofil ve diğer inflamatuar hücrelerin aktivasyonlarını inhibe etmeleri de bu özelliklerine bağlıdır (1). 20 mg/kg dozunda Diklofenak Na ' un etkinliğinin artması bu özelliğine bağlanabilir. Diklofenak Na ' un maksimum konsantrasyonu için gereken zaman 1-3 saat arasında, yarılanma ömrü ise 1.2 - 2 saattir. Sinovial sıvıdaki PG E2 supresyonu 8 - 12 saat kadar sürer. Postabsorbsiyonal kandaki pik değeri ile diğer doza kadar geçen sürede düzeyinde dalgalanmalar gösterir (9).

Sadece HBO tedavisi uygulanan grup, kontrol ve 10 mg/kg Diklofenak Na grubuyla karşılaştırıldığında, tüm saatlerde ayaktaki ödemin anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi. Çalımamızda böyle bir sonuç elde edilmesi, yöntemimizin başarılı olduğunu göstermiş, tek başına da uygulansa HBO ' nun antiinflamatuar etkinliğini düşündürmüştür.

2.4 ATA'lık basınçlı ortamda % 100 oksijen solutarak sağladığımız 1700-2000 mmHg arasındaki doku oksijen parsiyel basıncı hipoksiyi, ödemi ve bunlara bağlı inflamasyona katılacak hücre düzeyinde ATP azalması, iyon transportunun bozulması, hücre hasarı ve ölümü gibi sekonder patolojik sorunları ortadan kaldıracak düzeydedir. Hiperbarik oksijen uygulanırken seçilen süre ve basıncın düzeyi, toksisitenin gözlenmeyeceği etkin değer olarak seçilmiştir.

ATP, fosfokreatinin ve kollajen hücre fonksiyonu ve yaşaması için gerekli enerjiden zengin, uygun oksijen düzeyine ihtiyaç gösteren faktörlerdir. Stewart adlı araştırmacı yanık oluşturulan sıçanlarda HBO tedavisinin bu faktörlerin sentezine etkisini incelemiştir. Yanıklı hayvanlar kontrolle karşılaştırıldığında ATP sentezindeki azalma HBO tedavisiyle normal seviyenin de üzerine çıktığı gözlemlemiştir (49).

İnflamasyonda oluşan ödem çevre dokulara bası yapar. Böylece periferik dolaşımı engelleyebileceği gibi, oksijenin hücrelere ulaşabilmesi için katetmesi gereken aralığı da arttırarak dokunun oksijenizasyonunu azaltır. HBO ; hipoksiyi ortadan kaldırır. Vazokonstriktif etkisine ek olarak, oksijenin diffüzyon aralığını kapillerin venöz ucunda 2 kat arteriolar ucunda 4 kat arttırır. Doğal savunma sistemlerinin aktivasyonuyla sinerjistik etki gösterip, inflamasyonda lokal mikrosirkülasyonu yeniden düzenleyerek terapötik açıdan faydalı olur (40, 48). Çalışmamızda da HBO uygulanan gruplarda ödemin azalmış olması literatürle uyumludur.

İnflamasyonlu bölgede oksijen sarfiyatı ve oksijene olan metabolik ihtiyaç artar. Diğer taraftan, dokudaki ödemin basısıyla kan akımının azalması hipoksiyi arttırır. HBO bakterilerle veya immunolojik faktörlerle oluşan steril inflamasyonu baskılar.Warren

adlı araştırmacı sıçanlarda oluşturduğu adjuvan artritin, ajanın injeksiyonundan sonra iki gün içinde HBO tedavisine başlanması halinde suprese edildiğini göstermiştir (54). Ayrıca adjuvan artiritli farelerde erken dönemde, pulmoner toksik etkilerin görüleceği 3 ATA'nın altında, fakat 1.5 ATA üzerinde HBO tedavisi uygulandığında klinik-morfolojik bulguların inhibe edildiği gözlemlenmiştir (29). Çalışmamızda seçtiğimiz 2.4 ATA'lık basınç düzeyi ve süresi toksisitenin gözlenmeyeceği değer olarak seçilmiş, sonuçta da klinik ve patolojik bulguların HBO uygulanan gruplarda baskılandığı literatürle uyumlu olarak tespit edilmiştir.

Lukich ve arkadaşları, uzun süredir ilaç tedavisine zayıf yanıt veren romatoid artiritli hastalarda, drogta değişiklik yapılmaksızın, 1.7 ATA'da 40 dakikalık HBO tedavisi de eklendiğinde daha iyi klinik sonuçlar elde ettiklerini bildirmiştir (37).

Çalışmamızda HBO tedavisiyle beraber 20 mg/kg dozunda Diklofenak Na uygulanan grup (HBO + D2) sadece HBO uygulananla karşılaştırıldığında 2. saatte HBO + D2 grubunda ödemin daha çok azaldığı gözlendi ($0.02 < p < 0.05$). Aynı grup yalnızca 20 mg/kg ilaç uygulanan D2 grubu ile karşılaştırıldığında ise 2. ve 3. saatlerde HBO + D2 grubu lehine anlamlı düşüklük tespit edilmiştir, ($0.000 < p < 0.01$). Buradan anlaşılabileceği gibi HBO'nun 4. saate kadar sürebilen, ilacın antiödem etkisine sinerjistik etkisi söz konusudur.

Vinegar ve arkadaşlarının sıçanlarda karrejenle ayakta oluşturdukları inflamasyon modelinde de görüldüğü gibi, karrejen injeksiyonunun ardından mast hücrelerine doğrudan hasarla prostaglandin ve seratonin açığa çıkar. Hiperemi, dermiste ödem, kısa periodlu hiperaljezi ve ardından hipoaljezi oluşması protaglandinler ve seratonine bağlıdır. Karrejenin vasküler endotel hücrelerine doğrudan etkisiyle İL-1 oluşur. İL-1'in damar endoteline nötrofil adhezyonunu arttırıcı etkisiyle proliferatif

süreç başlatır. Nötrofillerden açığa çıkan araşidonik asit metaboliti prostaglandinlerle de permeabilite artışı ve beraberinde lokal sinir uçlarında duyarlılık (hiperaljezi) gelişir (52). PG E karrejen inflamasyon dışında romatoid artirit, uveit gibi deneysel inflamasyon modelleriyle psöriasis, kontakt dermatit, yanık gibi insan deri inflamatuar eksudasında da tespit edilmiştir (36)

İnamoto farelerde 2.5 ATA dan 5 günlük HBO tedavisi uyguladıktan sonra IL6 ve makrofaj fagositik fonksiyonunda değişiklik olmamasına rağmen, IL-1 ve PG E2 miktarında (üretiminde veya serbestleşmesinde) azalma gözlemlemiştir. Normalde IL-1 fosfolipaz A2 ya etkileyerek siklooksijenazı aktivitesini arttırır. Siklooksijenaz mekanizmasının aktivasyonuylada inflamasyonda ödem oluşumunda rol alan PG E2 açığa çıkar (27). HBO tedavisinden sonra ödemin azalması PG E2 nin seviyesinin düşmesine bağlanabilir.

Polimorf nüveli lökositler ve monositler inflamatuar yanıtta postkapiller venüllerde endotel yüzeyine yapışırlar. Daha sonra da damar duvarını geçerek inflamatuar yanıtın olduğu alana göç ederler. Bu olaylar kısaca şu sırayı izler: Postkapiller venüllerde dilatasyon, buna bağlı yavaşlayan kan akımında lökositlerin endotel yüzeyine marginasyonu, lökositlerin endotele gevşek şekilde adhezyonu ve damar duvarı boyunca yuvarlanması, uygun uyarıyla endotel hücrelerince tutulup sıkı adhezyonu gerçekleşir. Endotele geçici veya gevşek adhezyonu selektin molekülü tarafından düzenlenir. Hayvanlarda akut inflamasyon modelinde P-selektin antagonistleri uygulandığında nötrofil kümelenmesinin engellendiği gösterilmiştir. İntegrin adlı yüzey proteinleri de kemoattraktan maddelerce aktive edilmiş lökositlerin, endotele daha sıkı yapışmasını sağlar (10).

Zamboni ve arkadaşları, sıçanlarda iskelet kasında iskemi modelinde

reperfüzyon anında ve sonrasında lökositlerin endotel hücrelerine adhezyonunu, mikrovasküler alanda çapla ilgili dinamik değişiklikleri araştırdılar. Hiperbarik oksijenin lökositlerin venül endoteline adhezyonunu azalttığını gözlemlediler (55).

Thom adlı araştırmacı da inflamasyon ve antimikrobial savunma sistemlerinde nötrofillerin fizyolojik rolü üzerinde durmuştur. Hipoksi ve iskemiyi takiben oluşan nötrofil ve endotel arasındaki adhezyon artışının, nötrofillerde spesifik enzim inhibisyonu oluşturan ve beta 2 integrin glikoproteinlerinin fonksiyonunu bloke eden HBO ile engellendiğini vurgulamıştır (51).

Diklofenak Na ' un analjezik etkisi bizim çalışmamızdaki gibi akut inflamasyonlu sıçanlarda ayak çekme modeli ile araştırılmıştır. Analjezik etkisini santral mekanizmalardan ziyade periferik ağrı reseptörleri aracılığıyla gösterir. Etkisi 15. dakikada başlar ve 4. ila 6. saat arasında sonlanır (46). Bizim çalışmamızda da istatiksel açıdan anlamlı olan 2., 3. ve 4. saatlerde, HBO + D2 grubunun D2 grubuna üstünlüğüydü. Beraber verildiğinde HBO ' nun analjezik etkiyi arttırdığı görülmüştür.

Doku hasarı ve infeksiyon akut faz yanıtı olarak adlandırılan plazma protein içeriğinin artışı, ateş ve nötrofil lökositozu içeren sistemik yanıt oluşturur. Plazma proteinleri IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin etkisiyle karaciğer tarafından sentezlenir (8). Ohzato adlı araştırmacı sıçanlarda yaptığı full thickness yanıkla akut inflamasyon modelindeki serum IL-6 düzeyinin 3. saatte artmaya başlayıp 6. saatte pik oluşturduğunu daha sonraki 6. saatte de azalıp normal seviyesine döndüğünü tespit etmiştir. İnflamasyon bölgesinde çözünen mediatörlerin uyarısıyla açığa çıkan IL-6 nın hepatositlerden akut faz proteinlerini in-vitro ve in-vivo indüklediğini gözlemlemiştir (41). Akut faz proteinlerinin ölçümü hastalığın aktivasyonu hakkında sedimantasyon, vizkozite veya lökosit sayımından daha sağlıklı bilgi verir. Akut faz proteinlerinden C reaktif protein

(CRP) en erken akut stimulustan 6-10 saat sonra ölçülebilir, 2. ve 3. günde de maksimuma ulaşır (4, 50).

Çalışmamızda CRP bakmak istememize rağmen sıçanlar için uygun hayvan kiti bulunmadığı için gerçekleştirilemedi. Ayrıca akut inflamasyonda CRP nin en erken 6. saatte artmaya başlaması, bu çalışmada kullanılan modelin ise 6 saatlik takibe dayalı oluşu CRP yönünden değerlendirmeyi engelleyen diğer hususlardı.

Ateş, infeksiyöz veya noninfeksiyöz birçok inflamasyon süreçlerinde görülebilen bulgudur. Nötrofil ve makrofajlardan endojen pirojenlerin serbestleşmesiyle ortaya çıkar (44). Özellikle infeksiyonla beraber seyreden inflamasyonun önemli sistemik bulgusudur. İmmunolojik, toksik, infeksiyöz ajanların etkisiyle lökositlerce İL-1 ve TNF oluşur. Sitokinlerin etkisiyle açığa çıkan prostaglandinler de (PG E) ateşin mekanizmasında rol alan faktörlerdir (11). Çalışmamızda inflamasyon takip kriteri olarak rektal temparatür ölçümleri de kullanılmıştır. Her nekadar inflamasyonda sistemik bulgu olarak temparatürün artması beklense de, çalışmamızda böyle bir artışın olmayışı oluşturulan lokal inflamasyon modelinin irritan dekstran ile sağlanmasına bağlanmıştır.

Deney öncesi sıçanlarda strese bağlı lenfositoza sebep olabileceğinden lökosit sayımı için kan alınmadı. Ayrıca bir kaç saniyelik stres ve sıçanın mücadele etmesinin hızlı lökositoza sebep olabildiği vurgulanmıştır (12). Çalışmamızda deney hayvanlarının 11 ' inde saptanan lökositoz muhtemelen strese bağlı olarak ortaya çıkmıştır ve istatistiksel olarak X testiyle değerlendirildiğinde anlamlı bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Patolojik inceleme sonucunda en az HBO + D2 grubunda olmak kaydıyla tüm gruplarda akut inflamasyon varlığı saptandı. Kontrol grubunda çevredeki bağ ve kas dokusunun nötrofil, eozinofil polimorf, lenfosit infiltrasyonundan zengin oluşu ve her sahada yaygın degranüle mast hücrelerinin varlığı literatürle uyumluydu (52).

Vinegar ve arkadaşları karrejenle sıçanların ayaklarında oluşturdukları inflamasyon modelinde yaptıkları histolojik çalışmalarda nonproliferatif ve proliferatif inflamatuar yanıtı gözlemlediler. Karrejen injeksiyonundan sonra dokuda ödem, dermiste kan damarları içinde ve etrafında nötrofillerin varlığını tespit ettiler. Mast hücrelerine doğrudan oluşan hasarla degranülasyon sonucu, prostaglandin ve seratonin açığa çıkışını vurguladılar (52).

HBO grubunda inflamatuar hücre açısında lenfositlerin ve bağ dokusunda mast hücrelerinin degranüle olanlarına daha seyrek rastlanması, dikkat çekici bulguydu. Bunun yanısıra en az inflamasyon bulgusu HBO + D2 grubunda tespit edildi. Bu grupta mast hücrelerine seyrek ve degranüle olmamış halde rastlandı. Bu sonuçlar yöntemimizin başarılı olduğunu göstermektedir.

Tüm bu bulgular çalışmamızdaki HBO tedavisinin tek başına veya NSAİ ile beraber uygulandığında antiinflamatuar etkisinin varlığını göstermiştir. Beraber kullanımında sinerjistik etkiden söz edilebilir.

VI. SONUÇ

Çalışmanın sonucu maddeler halinde aşağıdaki gibi sıralanabilir:

İnflamasyon

1) Tek başına HBO tedavisi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında antiinflamatuar etkinliği tüm çalışma boyunca saptandı ($0.001 < p < 0.02$).

2) HBO sınırda etkin doz 10 mg/kg Diklofenak Na ' la beraber kullanıldığında antiinflamatuar etkinin anlamlı olarak arttığı gözlendi ($0.006 < p < 0.04$).

3) Diklofenak Na 20 mg/kg dozunda antiinflamatuar etki saptandı ($0.000 < p < 0.01$).

4) HBO tedavisiyle beraber Diklofenak Na 20 mg/kg dozunda verildiğinde antiinflamatuar etkinliğin özellikle ilk 3 saatte anlamlı olarak arttığı saptandı ($0.000 < p < 0.006$).

Analjezi

1) Tek başına HBO ' nun anlamlı analjezik etkisi yoktur.

2) HBO 20 mg/kg dozunda Diklofenak Na ' la beraber uygulandığında ilk 4 saatte anlamlı analjezik etki saptandı ($0.000 < p < 0.002$).

Sonuç olarak; Daha etkin bir tedavi amacıyla geleneksel NSAİ tedavisine eklenecek HBO ' nun inflamasyonun klinik bulgularını istatistiki açıdan belirgin biçimde azalttığı ve bazı olgularda kullanılmasında yarar olabilecek değerli bir terapötik ajan olduğu saptandı. Ayrıca bu çalışmanın sonuçlarına bakarak, HBO ile beraber uygulanmak üzere araştırılmasının da tedavi yaklaşımlarına yeni boyutlar getirebileceği düşünüldü.

VII. ÖZET

Bu çalışmada ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen 44 erkek erişkin Sprague Dawley sıçan kullanıldı. Tüm sıçanların sağ arka ayaklarına intraplantar % 1 ' lik karrejen solusyonu injeksiyonuyla akut inflamasyon oluşturuldu. Diklofenak Na ' la beraber HBO ' nun etkinliği ve yararlılığı araştırıldı.

İnflamasyon oluşturulan sıçanlar 6 gruba ayrıldı. 1. gruptaki sıçanlar kontrol kabul edildiklerinden serum fizyolojik uygulandı. 2. gruptakiler yalnız HBO ile, 3. gruptakiler 10 mg/kg Diklofenak Na ' la, 4. gruptakiler hem HBO hem de 10 mg/kg dozunda Diklofenak Na ' la, 5. gruptakiler 20 mg/kg Diklofenak Na ' la, 6. gruptakiler hem HBO hem de 20 mg/kg Diklofenak Na ' la tedavi edildiler.

İnflamasyon takip kriterleri olarak ayak ödem değişikliği, ağrı eşiği, rektal temperatür, lökosit sayımı kullanıldı. Rektal temperatürlerde ve 11 sıçandakiler dışında lökosit sayımlarında bariz bir yükseklik saptanmadı. Kontrol grubunda inflamasyona özgü, saatlerle artış gösteren ayak volüm değişikliği, düşen ağrı eşiği saptandı. HBO tedavisiyle beraber NSAİ kullanıldığında istatistiksel olarak ayakta ödemin daha az arttığı ve ağrı eşiğinin yükseldiği tespit edildi ($0.000 < p < 0.002$). Tek başına HBO ' nun ise antiödem etkisine karşın analjezik etki saptanmadı. Gruplar arsında % ayak volüm değişikliği ve analjezik etki açısından istatistiksel karşılaştırma yapıldı. Bu istatistiki çalışmaların sonucunda HBO + NSAİ tedavisinin inflamasyonda klinik bulguları tek başlarına uygulandıklarına nazaran anlamlı biçimde azalttığı ($p < 0.05$), tek başına da olsa HBO ' nun antiinflamatuar etkisinin bulunduğu saptandı ($0.001 < p < 0.02$).

Sıçanların inflamasyon oluşturulan arka ayakları patolojik anatomik incelemeye alındı. Patolojik inceleme sonuçlarında en hafif inflamasyon bulguları HBO + 20 mg/kg

Diklofenak Na uygulanan grupta saptandı.

Böylece akut inflamasyonun tedavisinde NSAİ' ye eklenecek HBO tedavisinin antiinflamatuar ve analjezik etkinlik açısından sinerjizm gösterdiği saptandı. Daha fazla deney hayvanıyla ve yeni drogların kullanılmasıyla yapılacak araştırmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

VIII. KAYNAKLAR

1. ABRAMSON S.B., WEISSMANN G.: The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arthritis & Rheumatism, Vol: 32, No:1 s:1-9, 1989.

2. AKPİR K.: Karbon monoksit zehirlenmesi ve Anaerobik infeksiyonların tedavisinde hiperbarik oksijenizasyon, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi, Hiperbarik oksijenasyon sempozyumu özel sayısı, cilt: 2, sayı: 1, s: 32-36, 1984.

3. BAKKER D. J., NIINIKOSKI J.: Chronic Hyperbaric Oxygen Therapy Indications Final Report. 1st European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Reports and Recommendations. Ed: Wattel F., Mathieu D. s:71-86, Lille (France) 1994.

4. BALLOU, S. P., KUSHNER, I.: Laboratory evaluation of inflammation. İn: Textbook of Rheumatology. Ed: Kelley W.N., Harris E.D., Ruddy S., Sledge C.B., W.B. Saunders Company. Philadelphia, s: 671-679, 1993.

5. BEHNKE A.R.: A Brief History of Hyperbaric Medicine, Hyperbaric Oxygen Therapy, Ed: Davis J.C., Hunt T.K., Undersea Medical Society İnc., s:3-10, Maryland 1977.

6. BELLAMY N., BUCHANAN W.: Clinical evaluation in Rheumatic diseases. In: Arthritis and allied conditions, Ed: McCarty, D.J., Lea & Febiger s:158 -186, 1993.

7. BOH L. E.: Osteoarthritis. İn: Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach. Eds: DiPiro J. T., Talbert R. L., Hayes P. E., Yee G. C., Posey M. L., Elsevier. New York s:899-911, 1989.

8. CHENSUE S. W., WARD P. A.: İnflammation. İn: Anderson ' s Pathology. Ed: Damjanov I., Linder J., Mosby-Year book Inc. St. Louis, s: 387-415, 1996.

9. CLEMENTS P. J., PAULUS H. E.: Nonsteroidal antiinflamatory drugs. İn: Textbook of Rheumatology. Ed: Kelley W.N., Harris E.D., Ruddy S., Sledge C.B., W.B. Saunders Company. Philadelphia, s: 700-730, 1993.

10. COLLİNS T.: Adhesion molecules in leukocyte emigration. Scientific American Science & Medicine. Vol:2, No:6 s:28-37, 1995.

11. COTRAN R. S., KUMAR V., ROBBINS S. L.: Inflammation and repair. In: Robbins Pathologic Basis of Disease. W.B. Saunders Company. Philadelphia, s: 39-86, 1989.

12. CRESKOFF A. J., FITZ-HUGH T., FARRİS E. J.: Hematology of the rat - Methods and standards. İn: The rat in laboratory investigation. Ed: Farris E. J., Griffith J. Q. J. B. Lippincott Company, Philadelphia s: 406-420, 1949.

13. ÇİMŞİT M.: Hiperbarik oksijenin kullanım alanları, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi, Hiperbarik Oksijenasyon özel sayısı, Cilt: 2, Sayı: 1, s:8-15, 1984.

14. ÇİMŞİT M.: Hiperbarik oksijen tedavisi. Sendrom. Yıl: 2, Sayı: 6, s:67-69, 1990.

15. DAVİS J. C., DUNN J. M., HEIMBACH R. D.: Hyperbaric Medicine: patient selection, treatment procedures, and side effects. İn: Problem Wounds: The role of oxygen. Eds: Davis J. C., Hunt T.K. Elsevier Science publ. s: 225-235., New York 1988.

16. DAVİS J.C., HUNT T.K.: Hyperbaric Oxygen Therapy, preface and background, Undersea Medical Society Inc., Maryland 1977.

17. DUFF G. W.: Cytokines and acute phase proteins in Rheumatoid Arthritis. Scand J. Rheumatol. Vol: 23 (Suppl 100), s: 9-19, 1994.

18. GANZ T., SELSTED M. E., BABİOR B. M., CURNUTTE J. T.: Neutrophils and host defense. Annals of Internal Medicine. Vol: 109, s: 127-142, 1988.

19. GOETZL E. J., GOLDSTEİN I. M.: Arachidonic acid metabolites, In: Arthritis and allied conditions, Ed: McCarty D.J., Lea & Febiger s:409 - 425, 1993.

20. GOTTLİEB S.F.: Oxygen Under Pressure and Microorganism, Hyperbaric Oxygen Therapy, Ed: Davis J.C., Hunt T.K., Undersea Medical Society İnc., s: 79 - 100, Maryland 1977.

21. GRİM P. S., GOTTLİEB L. J., BODDIE A., BATSON E.: Hyperbaric Oxygen Therapy. Jama. Vol 263, No: 16, s: 2216-2220, 1990.

22. GÜRSOY A., EROĞLU L., ULUTİN Ş., TAŞYÜREK M., FESSİ H., PUİSİEUX F., DEVİSSAGUET J. P.: Evaluation of indomethacin nanocapsules for their physical stability and inhibitory activity on inflammation and platelet aggregation. İnternational Journal of Pharmaceutics. Vol: 52, s: 101-108, 1989.

23. GÜRSOY A., AKBUĞA J., EROĞLU L., ULUTİN Ş.: The inhibitory effect of liposome-encapsulated indomethacin on inflammation and platelet aggregation. J. Pharm. Pharmacol. Vol: 40, s: 53-54, 1987.

24. HAMMERLUND C.: The physiologic effects of hyperbaric oxygen, In: Hyperbaric Medicine Practice Ed: Kindwall E., Best publishing company., s:17-32, Arizona 1995.

25. HOHN D.C.: Oxygen and Leukocyte Microbial Killing, Hyperbaric Oxygen Therapy, Ed: Davis J.C., Hunt T.K., Undersea Medical Society İnc., s: 101- 110, Maryland 1977.

26. HUNT T.K., NİİNİKOSKİ J., ZEDERFELDT B. H., SİLVER I. A. Oxygen in Wound Healing Enhancement: Cellular effect of oxygen, Hyperbaric oxygen therapy, Ed: Davis J.C., Hunt T.K., Undersea Medical Society Inc, s:111-122, Maryland 1977.

27. INAMOTO Y., OKUNO F., SAITO K., TANAKA Y., WATANABE K., MORIMOTO I., YAMASHITA U., ETO S.: Effect of Hyperbaric oxygenation on macrophage function in mice. Biochemical and Biophysical research communications Vol: 179, No: 2, s: 886-891, 1991.

28. ISSEKUTZ T. B., ISSEKUTZ A. C., MOVAT H. Z.: The in vivo quantitation and kinetics of monocyte migration into acute inflammatory tissue. Am. J. Pathol. Vol: 103, s: 47-55, 1981.

29. JAIN K. K.: Hyperbaric Oxygen in Traumatology and Orthopedics. In: Textbook of Hyperbaric Medicine. Eds: Jain K.K., Neubauer R., Correa J. G., Hogrefe and Huber publ. Toronto, s:355-365, 1990.

30. JAİN K. K.: Physical, Physiological, and Biochemical aspects of Hyperbaric oxygenation. In: Textbook of Hyperbaric Medicine. Eds: Jain K.K., Neubauer R., Correa J. G., Hogrefe and Huber publ. Toronto, s:11-25, 1990.

31. JORİS I., CUENOUD H. F., DOERN G. V., UNDERWOOD J. M., MAJNO G.: Capillary leakage in inflammation: A study by vascular labeling. American Journal of Pathology. Vol 137, No: 6 , s:1353-1363, 1990.

32.KAYAALP OĞUZ.: Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi farmakoloji. 5.baskı, Feryal matbaa san. Cilt:2, s: 1965-2024, 1990.

33. KILIÇTURGAY KAYA.: İmmunolojiye giriş, 3.baskı, Güneş & Nobel Tıp Kitabevi, s: 127-146, 1993.

34. KINDWALL E. P.: Clinical Hyperbaric Oxygen Therapy. İn: The Physiology and Medicine of Diving. Ed: Bennett P. B., Elliott D. H., W. B. Saunders Company. London, s: 542-562, 1993.

35. KINDWALL E. P.: A history of hyperbaric medicine. İn: Hyperbaric Medicine Practice. Ed: Kindwall E. P., Best Publishing Company. Arizona, s:2-16, 1995.

36. LEE J. B.: The Prostaglandins. İn: Textbook of Endocrinology. Ed: Williams R., Saunders Company. Toronto, s:1047-1063, 1981.

37. LUKICH V. L., POLIAKOVA L. V., SOTNIKOVA T. I., BELOKRINITSKII D. V.: Hyperbaric oxygenation in the comprehensive therapy of patients with rheumatoid arthritis.(Abstract) Fiziol-Zh. Vol:37, No:5, s: 55-60, 1991.

38. MADER J.T.: Hyperbaric Oxygen Therapy: A Committe Report. Bethesda, Md: Undersea and Hyperbaric Medical Society; 1989.

39. MEYERS R. A. M., THOM S. R.: Carbon monoxide and cyanide poisoning. In: Hyperbaric Medicine Practice Ed: Kindwall E., Best publishing company. s:343-372, Arizona 1995.

40. NACHUM Z., REISSMAN P., DOLBERG S., MELAMED Y.: Hyperbaric oxygen for purpura fulminans. Proceedings of the XVth Meeting of the E.U.B.S. Ed:Bitterman N., Lincoln N., s:251-257, Eilat 1989.

41. OHZATO H., MONDEN M., YOSHIZAKİ K., OGATA A., NİSHİMOTO N., GOTOH M., KİSHİMOTO T,. MORİ T.: Systemic production of interleukin-6 following acute inflammation. Biochemical and Biophysical research communications Vol: 197, No: 3, s: 1556 -1562, 1993.

42. ORIANI G: Acute indications of HBO therapy: Final report. 1st European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Reports and Recommendations. Ed: Wattel F., Mathieu D. s:45-55, Lille (France) 1994.

43. PARK M.K., MUHVICH K.H., MYERS R.A., MARZELLA R.: Effects of Hyperbaric Oxygen in İnfectious Diseases: Basic Mechanisms. Hyperbaric Medicine Practice, Ed: Kindwall E.P., Best Publishing Company, s: 141- 171, Arizona 1995.

44. PRİCE S.A., WİLSON L.M.: Response of the body to injury - İnflammation and Repair, İn: Pathophysiology: Clinical Concepts of Disease Processes. McGraw - Hill Book Company. s:28 - 45, 1982.

45. RABKIN J. M., HUNT T. K.: Infection and oxygen, In: Problem Wounds: The role of oxygen. Eds: Davis J. C., Hunt T.K. Elsevier Science publ. s: 1-16, NewYork 1988.

46. SCHOLER D. W., KU E. C., BOETTCHER I., SCHWEIZER A.: Pharmacology of Diclofenac sodium. The American Journal of Medicine. Vol: 80 (Suppl 4B), s:35-38 1986.

47. SESSLER D. I.: Temperature monitoring. İn: Anesthesia ed 3. Ed: Miller R. D., Churchill Livingstone, New York, p:1229, 1990.

48. SHEFFİELD P. J.: Tissue oxygen measurements. İn: Problem Wounds: The role of oxygen. Eds: Davis J. C., Hunt T.K. Elsevier Science publ. s: 17-52, NewYork 1988.

49. STEWART R. J., MASON S. W., KEMP M., MADRİGAL R., CİANCİ P., YAMAGUCHİ K. T.: Hyperbaric oxygen treatment of burn wounds: Effect on ATP, Phosphocreatine and collagen synthesis in an animal model. (Abstract) Undersea Biomedical Research. Vol: 19 Suppl, 1992.

50. STUART J., LEWİS S. M.: Monitoring the acute phase response. BMJ. Vol:297 s:1143-1144, 1988.

51. THOM S. R.: Beneficial and toxic effects of oxidative stress. 1st European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Ed: Wattel F., Mathieu D. s:377-385, Lille (France) 1994.

52. VİNEGAR R., TRUAX J. F., SELPH J. L., JOHNSTON P. R., VENABLE A. L., McKENZİE K. K.: Pathway to carrageenan-induced inflammation in the hind limb of the rat. Federation Proc. Vol: 46, s:118-126, 1987.

53. VİNEGAR R., SCHREIBER W., HUGO R.: Biphasic development of Carrageenin edema in rats. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. Vol:166, No:1, s:96-103, 1969.

54. WARREN J., SACKSTEDER M. R., THUNING C. A.: Therapeutic effect of prolonged hyperbaric oxygen in adjuvant arthritis of the rat. Arthritis and Rheumatism. Vol:22, No:4 s:334-339, 1979.

55. ZAMBONİ W. A., ROTH A. C., RUSSELL R.C., GRAHAM B., SUCHY H., KUCAN J.: Morphologic analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. Plastic Reconstrictif Surgery. Vol:91, No:6 s:1110-1123, 1993.