

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

Anabilim Dalı Başkanı :
Prof.Dr.Maide ÇİMŞİT

SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL PERİTONİTTE
HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN
ETKİNLİĞİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr.Şamil AKTAŞ

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

Anabilim Dalı Başkanı:
Prof. Dr. Maide ÇİMSİT

SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL PERİTONİTTE
HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN
ETKİNLİĞİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Samil AKTAS



ÖNSÖZ

Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalı'nın kurulması ve ülkemizde Hiperbarik Oksijen Tedavisi yönteminin gelişmesinde verdiği yoğun uğraşların yanısıra, uzmanlık eğitimim boyunca gösterdiği yakın ilgisi, bilimsel yönlendiriciliği ve desteğinden dolayı Değerli Hocam Prof. Dr. Maide ÇİMŞİT'e teşekkür ederim.

Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı içinde bulunduğumuz dönemde ve sonrasında gösterdiği sıcak ilgi, hoşgörü ve bilimsel desteğinden dolayı Değerli Hocam Prof. Dr. Nurten ÖZER'e teşekkür ederim.

Yalnızca bu çalışmaya yaptığı "doğrudan" katkı nedeni ile değil, uzmanlık sürem boyunca dostluk ve desteğini gördüğüm ve gerçek bir ekip oluşturduğumuza inandığım Uzm. Dr. Salih AYDIN'a teşekkür ederim.

Çalışma boyunca materyellerin sağlanmasında, çalışmanın planlanması ve yürütülmesi aşamalarında yakın ilgisini ve desteğini gördüğüm Dr. Tuncay ALTUĞ'a teşekkür ederim.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki yoğun işleri arasında yaptığı yardımlarla çalışmama anlam katan Dr. Füsün FİLİZEL'e teşekkür ederim.

Yakın ilgi ve yardımlarından dolayı Dr. Zühre Nur TÜTÜNCÜ'ye Msc. Kim. Müh. Ender BAŞAK'a ve Met. Müh. Dr. Osman ASLAN'a teşekkür ederim.

Çalışma boyunca gösterdikleri yardım ve ilgilerinden dolayı Anabilim Dalı'mın tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Dr. Şamil AKTAŞ

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
II.1. PERİTONİT	3
II.1.1. Peritonun anotomisi	3
II.1.2. Fizyoloji	5
II.1.3. Tanım ve sınıflama	6
II.1.4. Etyoloji	6
II.1.5. Fizyopatoloji	8
II.1.6. Klinik	10
II.1.7. Tedavi	13
II.1.8. Prognoz	14
II.2. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ (HBO)	15
II.2.1. Tarihçe	15
II.2.2. Fiziksel Temel	17
II.2.3. Fizyoloji ve klinik kullanım	20
II.2.4. Endikasyonlar	25
III. MATERYAL VE METOD	28
IV. BULGULAR	33
V. TARTIŞMA	41
VI. SONUÇ	45
VII. ÖZET	46
VIII. KAYNAKLAR	48

I- GİRİŞ

Peritonit, cerrahi pratikte sık rastlanılan, sistemik etkilerle seyreden ve yüksek mortaliteli bir patolojidir. En sık rastlanılan peritonit türü akut bakteriyel peritonittir (10).

Sekonder bakteriyel peritonitte neden çoğunlukla sindirim kanalının herhangi bir nedenle delinmesiyle peritonun fekal maddeyle kontaminasyonudur (8,16).

Bu tip bulaşmada etkenler geniş bir yelpazeye yayılmışlardır. E.Coli, Streptokok, Stafilokok, Pnömonokok, Gonokok, Pseudomonas Aeruginosa ve bazı anaeroblar rol oynarlar (36).

Peritonitte ana tedavi yöntemi cerrahidir. Ancak patolojinin birçok sistemi ilgilendirme özelliği, etkenlerin çeşitliliği uygun antibiyotik tedavisi yanında çeşitli tedavi yaklaşımlarının birlikte uygulanmasını gerektirmektedir (10,19,22,34).

(HBO) Hiperbarik Oksijen Tedavisinin birçok enfeksiyon üzerine etkisi etraflıca incelenmiştir. Gazlı gangren gibi bazı anaerob enfeksiyonların tedavisinde ana tedavi ajanıdır. Hiperbarik oksijenasyon sonucu dokularda artan oksijen parsiyel basıncı yalnız anaeroblar üzerinde değil, aeroblar üzerinde de antimikrobik etkilere sahiptir. Bu etkiler doğal savunma sistemlerinin aktivasyonu gibi birçok farklı mekanizmayla sağlanır (18,20,24).

Bazı enfeksiyonlarda gözlenen toksik problemler HBO'nun antitoksik özelliğiyle ortadan kaldırılır. Ayrıca HBO doku hipoksisini ortadan kaldırarak birçok sistemi etkileyen yararlılıklar gösterir. Bir yandan dokuların hayatıyeti sağlanırken bir yandan da hipoksi nedeniyle bozulmuş yara iyileşmesi düzeltilerek iyileşme hızlandırılır (13,21,24).

Oldukça yeni bir tedavi ajanı olan HBO, intraabdominal abselerin tedavisinde başarıyla kullanılmış ve bu tip hastalıklar

HBO için araştırılan endikasyonlar listesine alınmıştır (24).

Bu çalışmada HBO'nun özellikle geleneksel tedavi yöntemlerinin başarısız kaldığı ağır peritonit olgularında yardımcı tedavi yöntemi olarak kullanılabilmesi amacıyla, terapötik değerinin araştırılması ve var ise yararlılığının kanıtlanması amaçlanmıştır.

II.GENEL BİLGİLER

II.1. PERİTONİT

II.1.1.Peritonun anatomisi

Periton karın ve pelvisin duvarları ve batin içi organlarla ilgili seröz bir zardır.Bu zar visseral periton ile karın iç duvarını örten parietal peritondan oluşur.Erkeklerde her yeri kapalı bir kese halinde olduğu halde kadınlarda Fallop borusunun serbest ucundaki ostium abdominale bu borunun mukozası boşluğunu periton boşluğuna birleştirir.Peritonun iki yaprağının çeşitli bükümleri yerlerine ve biçimlerine göre çeşitli adlar alırlar: a) Sindirim organlarını saran peritonla duvar peritonu arasındakiler "meso" öntakısıyla anılırlar,mesocolon,mesohepaticum,mesenterium gibi. b) İki organ arasında olanlara kimi yerde bağ (ligamentum) kimi yerde de omentum (epiploon) denilmektedir (38)

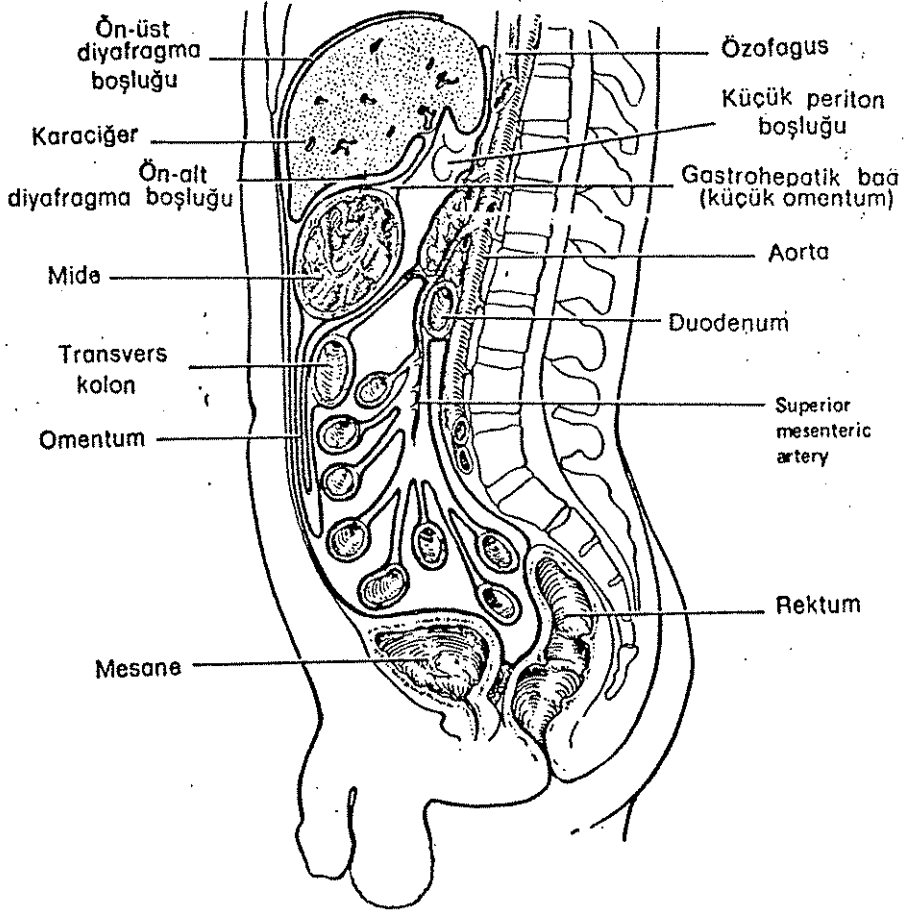
Periton embriyonal gelişim sırasında karınıçi organlarını örterken belirli boşluklar oluşturur.Küçük periton boşluğu, mide ve küçük omentum (gastro-hepatik ligament) arkasında yer alır ve ana periton boşluğuna foramen epiploicum (Winslow) yarığıyla açılır (8, 6).

Tüm bu periton kısımları arasında bulunan normal zamanlardaki tasarlı boşluk ise cavum peritoneale adını alır (şekil 1) (37,38).

Gevşek yağ hücreleri,makrofajlar,kollagen ve elastik liflerden oluşan kapiller ve lenfatiklerden zengin bir dokunun üzerini saran periton örttüğü karın duvarı ile organlara ait damarlardan kanlanır.Sinirleri ise duvar peritonuna bel sinirağı dallarından,iç-organların peritonuna da plexus solaristen gelir (10,19,38).

Parietal periton hem somatik hem de visseral afferent sinirlerle innerve olduğundan oldukça duyarlıdır.Lokalize ağrıya bölgesel yanıt farklılıklarına sahiptir.Göreceli olarak anterior parietal periton en duyarlı,pelvik parietal periton ise daha az duyarlıdır.

Parietal peritonun aksine visseral peritonun afferent sinirleri otonom sinir sistemine ait olup göreceli olarak duyarsızdır (10,19,26).



Şekil 1- Periton boşluğu (8).

II.1.2. Fizyoloji

Peritonun yüzey alanı yaklaşık 2 m² ile derininkine yakın olup renal glomerüllerin filtre alanından da belirgin bir biçimde daha büyüktür. Yarı geçirgen bir zar gibi çalışan periton suyun, elektrolitlerin, peptitlerin ve bunlara benzer küçük moleküllerin çift yönlü geçişine izin verir. Bu geçişin yönünü hidrolik ve osmotik güçler kontrol eder. Bu pasif sürece ek olarak peritondan hem intersellüler hem de transsellüler aktif absorpsiyon da yapılmaktadır (10, 19, 38).

Normalde peritonun endotelial yüzü düzgün ve kaygandır. Bu kayganlığı miktarı 100 ml. kadar olan bir sıvı sağlar. Sıvı sarı, hafif yapışkan, içinde lenfosit ve lökosit içeren bu sıvının özgül ağırlığı 1000 civarındadır. Gaz içeren yapılar bunun içinde yüzer durumdadırlar (8, 16, 19).

Periton boşluğuna verilen ağır su ya da içinde başka bir madde (örneğin bir boyar madde) bulunan sıvı, interstisyel sıvı ve plazmada hızla eşitlenir. Albumin, üre ve elektrolitler peritondan çift yönlü olarak serbestçe geçerler. Antibiyotikler de kolayca absorbe olurlar. Bakteriyel toksinleri de içeren endojen ve eksojen toksinler de kolaylıkla absorbe edilirler ve sistemik etkiler üretebilirler. Peritonun geniş yüzeyi ve absorpsiyon yeteneğinden bazı durumlarda örneğin akut renal yetmezlikte peritoneal dializde olduğu gibi yararlanılmasına karşın toksik barsak içeriğinin boşluk içine boşalması gibi durumlarda ölümcül sonuçlara yol açabilir (10)

Bakteri, şekilli kan elemanları, proteinler ve diğer büyük moleküller gibi 10 µm boyundan küçük parçacıkların absorpsiyonu yalnızca diafragmanın pariyetal yüzeyindeki stomatadan olur. Stomatadan alınan partiküller retrosternal ve mediastinal lenfatiklere tek yönlü olarak geçerler. Buna ek olarak transdiafragmatik lenf kanalları sıvı transferinde de rol oynarlar.

Herhangi bir hasar sonrasında peritonun iyileşmesi çok hızlıdır. Büyük defektler bile saatler düzeyinde onarılır. Defekt kenarındaki epitelyal hücrelerden onarımın başladığı derinin aksine onarım kendiliğinden, her yerden başlar ve "in situ" mezenkimal hücrelerin metamorfozu ile sağlanır. Normal periton iyileşmesinin geciktiği ya da tam olmadığı durumlarda yapışıklıklar oluşur. Bu yapışıklıklar peritondaki olayı lokalize ederek koruyucu bir işlev taşır. Ayrıca peritondaki iskemik alana yeterli ek kan taşınmasına yardımcı olur. Bu durum cerrahlar için de kolaylıklar sağlar (10, 19).

II.1.3. Tanım ve Sınıflama

Peritonit peritonun bakteriyel,toksik ve enzimatik etkenlerle oluşan iltihabının genel ismidir.Lokal veya genel,akut veya kronik primer veya sekonder olarak çeşitli başlıklar altında incelenir.

Primer bakteriyel peritonit direkt hematojen invazyonla oluşur.Antibiyotiklerin bilinmediği dönemlerde çok sık görülen bu peritonit türünden pnömokoklar ve streptokoklar sorumludur (8,16).

Akut süppüratif bakteriyel peritonite diğer peritonit türlerine oranla çok daha sık rastlanır (10).

Akut süppüratif bakteriyel peritonit dışında tüberküloz peritonit,pnömokok peritoniti,gonokok peritoniti,granülamatöz peritonit,chyluslu peritonit,periyodik peritonit,ilaçlara bağlı peritonit,peritoneal dialize bağlı peritonit,akut safralı aseptik peritonit,tularemisi,koksidia peritoniti ve mekonyum peritoniti gibi peritonit türleri de bulunmaktadır.

II.1.4. Etyoloji

Primer peritonit olgularında enfeksiyon kaynağı abdominal boşluk dışındadır ve enfeksiyon etmeni buraya kan ya da lenf yoluyla ulaşır.Antibiyotiklerin bilinmediği dönemlerde sıkça rastlanılan bu tip peritonit çocuklarda daha fazla görülür.Primer peritonite günümüzde daha çok asitli,nefrozlu ve debil hastalarda rastlanmaktadır(8,26,34).

Karın travması veya karın boşluğuna safra,idrara,kan veya pankreas özusunun girmesiyle aseptik peritonit oluşur.Başlangıçtaki inflamasyonun kimyasal irritasyona bağlı olmasına karşın birkaç saat sonra bakterilerin etkisiyle enfeksiyöz bir karakter kazanır.Bu tip aseptik peritonite en iyi örnekler akut pankreatit,akut ülser perforasyonu,mesane perforasyonu vb'nin erken dönemleridir (8,16,26).

Periton içine bakterilerin barsak duvarındaki nekrotik bir defekt,karın içi organlardan birinin delinmesi veya peritona kadar nüfuz eden bir yaradan girmesi sonucu sekonder bakteriyel peritonit oluşur.Akut apandisit,mide-barsak perforasyonları,divertikülit,barsak kanseri,safra kesesi ampiyemi,ve karaciğer absesi delinmeleri,ince barsağın gangrenöz obstrüksiyonu,boğulmuş herni ve volvuluslar,akut salpengit,septik düşüklükler,puerperal sepsis:bu gruba verilecek örnek-

lerdir. Ayrıca iatrojenik olarak Sürekli Periton Dializi (CAPD) uygulamalarında ve postoperatuar olarak da peritonit görülebilir(3,8,16,19,26,34,36).

Neonatal dönemde transplasental bir enfeksiyon sonucu peritonit oluşabilir. Doğum sırasında ya da doğumdan hemen sonra görülen nedenlere bağlı peritonit ise daha sık görülür. Bunlar umbilikal enfeksiyon, barsak perforasyonu ve mekonyum peritonitidir (34).

Primer peritonit olgularında etkenler genellikle pnömokok ve hemolitik streptokoklardır (8,16,19,26,34,36).

Sekonder bakteriyel peritonitte etkenler: E.Coli, streptokok, stafilokok, pnömokok, gonokok, P.aeruginosa ve bazı anaeroblardır (36) (Tablo 17).

	Saptanan organizma yüzdesi	
	Bartlett, 1977*	Lorber, 1975*
Hasta sayısı.....	21	76
Aeroblar		
<i>Escherichia coli</i>	100	57
<i>Proteus</i>	24	11
<i>Klebsiella</i>	24	8
<i>Pseudomonas</i>	24	3
Other bacilli	33	6
Streptococci	33	47
Staphylococci	0	0
Anaeroblar		
<i>Bacteroides fragilis</i>	90	93
Other <i>Bacteroides</i>	24	59
Peptostreptococci	38	29
Peptococci	19	28
Fusobacteria	24	20
<i>Clostridia</i>	52	9
Other anaerobes	23

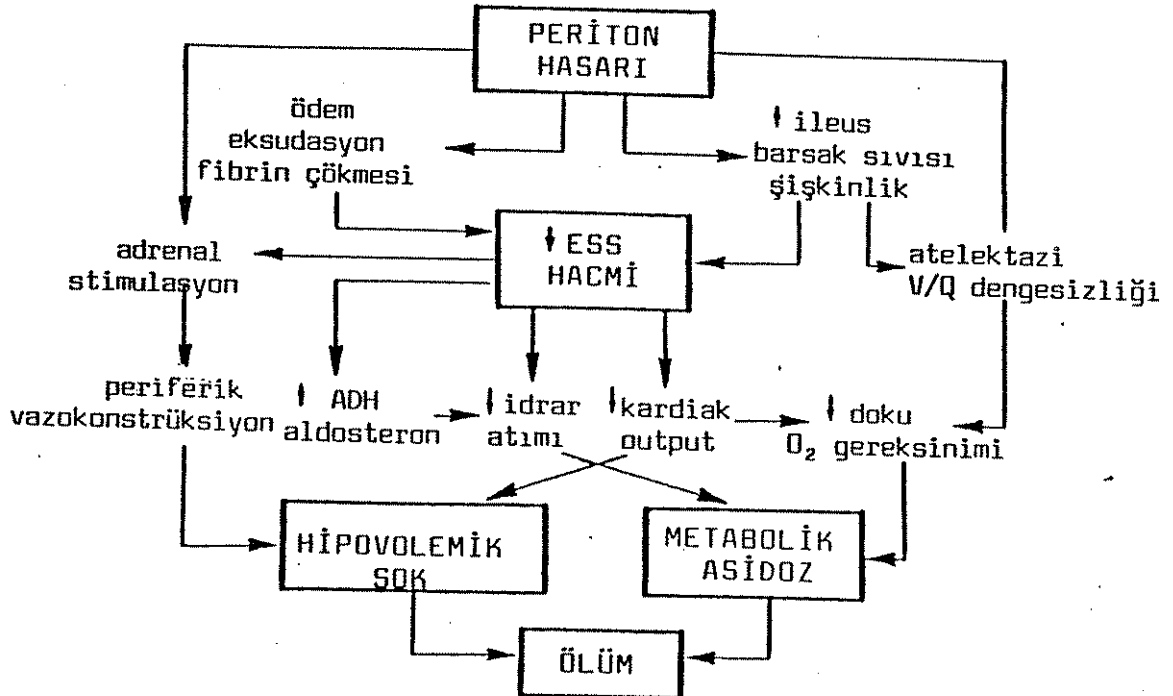
Tablo 1. Sekonder bakteriyel peritonitte etkenler (10).

Bakterilerin etkisi virülanslarına, kontaminasyonun süre ve kapsamına, yardımcı materyallerin bulunup bulunmadığına bağlıdır. Bakteriye sinerji de peritonit oluşumunda önemlidir. Onderdonk ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada Bacteroides Fragilis, Fusobacterium varium, E.Coli ve Streptococcus Faecalis'in saf kültürlerinin deneysel olarak intraperitoneal abselere yol açmadıkları, bu bakterilerin kombinasyonunun ise intraperitoneal abselere yol açtığı saptanmıştır (25).

CAPD (Continue Ambulatory Peritoneal Diyalizis) uygulamasına bağlı peritonitlerde bakterilerin % 86'sı gram pozitif bakteriler olup 1. sırayı Staf.Epidermidis, 2.sırayı Staf.Aureus ve 3.sırayı streptokok ve enterokoklar almaktadır. Buna karşılık Aralıklı Periton Dializi, IPD (Intermittent Peritoneal Dialysis) uygulamalarına bağlı peritonitlerde ağırlık gram negatiflerde ve mantarlardadır (3,30).

II.1.5. Fizyopatoloji

Neden ne olursa olsun peritonit olgularınının tümünde barsaklar ve vücut sıvı kompartmanlarının işe karıştığı primer yanıt ve bunlara sekonder endokrin, kardiak, solunumsal, renal ve metabolik yanıtlar bulunur. Enfeksiyon gelişmesi halinde de bu genel yanıtlara, ek reaksiyonlar görülür (10) (Şekil 2).



Şekil 2. Peritonitte genel yanıtlar (10).

a) Primer yanıtlar

Peritonda toksin ve enfeksiyonun birleşmesi parietal ve visseral serozada hiperemiye ve fibrin birikimine neden olur (29).

Subperitoneal dokuda ödem ve vasküler konjesyon oluşur. Enflamasyonlu peritonun absorpsiyonu ileri derecede bozulur. Periton boşluğu içine büyük miktarlarda fibrin ve diğer plazma proteinlerini içeren eksuda sızarken toksinler ve diğer materyaller de sistemik olaylara yol açabilir. Bu arada sızan pıhtılaşma ürünleri odağın sınırlanmasına yardımcı olabilir. Ürik asit konsantrasyonu ve nonkollagenoz nitrojen belirgin bir biçimde artarken hidrokseptilin ve hidrokseptilin-nitrojen oranı azalır. Ürik asit konsantrasyonu peritonitin ağırlığıyla doğru orantılıdır. Dokunun protein sentez yeteneğini gösteren RNA/DNA oranı da düşer ve 24 saatten fazla süren durumlarda bu defekt progressif bir tarz alır. Ürik asit konsantrasyonundaki artış olasılıkla fibroblast ve mesotelial hücre aktivasyonu kaynaklı glikozamin oluşumundaki artışı yansıtmaktadır. Bu değişiklikler tam olarak açıklanamasa da kollagen sentezini, bakteriyel kollagenoz aktivasyonunu ya da proteolitik lizozomal enzimlerin salınmasını inhibe eden doku hipoksisine bağlanabilir (10).

Barsakların peritoneal irritasyona ilk yanıtları geçici bir hipermotilitedir. Kısa bir süre sonra mide ve barsakta felç gelişir. Bu, mide ve barsak içi sekresyonu artırır ve rezorpsiyonu frenler (2, 10, 15, 22, 29).

Ekstrasellüler, intravasküler ve interstisyel kompartmanlardan periton boşluğu ve sindirim kanalına olan sıvı kaybı hipovolemiye yol açar. Bu kayıp büyük yanıklarda gözlemlenebilen miktarlara ulaşabilir. Fonksiyonel ekstrasellüler sıvı kaybı miktarı inflamatuvar olaydan etkilenmiş periton yüzeyinin büyüklüğüyle doğru orantılıdır. Ağır peritonitlerde 24 saat içinde 4-6 lt hatta daha fazla sıvı yerdeğişimi görülebilir (8, 10, 15, 16, 26, 29).

b) Sekonder yanıtlar

Peritonitte gözlenen vazokonstriksiyon, taşikardi ve terleme adrenal medulla yanıtı kaynaklı epinefrin ve norepinefrin salınımına bağlıdır. Kortikal hormonların sekresyonunda irritasyondan 2-3 gün sonrasına dek artış bulunur. Aldosteron ve ADH yüksekliği hipovolemiye bağlıdır. Su, sodyuma oranla daha fazla tutulduğundan hiponatremi göz-

lenebilir.Vücut sıcaklığının ve enerji tüketiminin artışına rağmen tiroid fonksiyonları genellikle değişmeden kalır.

Hipovolemi kaynaklı venöz dönüşün azalması kalp atım hacmini düşürür.Kardiak kontraktilitenin asidoz nedeniyle bozulması da bu durumu ağırlaştırır bir faktördür.Atım hızındaki artış ise genellikle yetersiz kalır.Kardiak fonksiyonlardaki bu yetersizlik doku perfüzyonunu ve aerobik metabolizmayı bozar.Hücresele düzeyde,oksijene bağımlı membran transportunun bu yolla bozulması kliniğe serum kal-siyumunun azalması şeklinde yansır (10).

Adinamik ileusa bağıli şişkinlik nedeniyle interkostal ve diafragmatik solunum kısıtlanır.Peritonitin erken dönemlerinde solunum sayısı artabilir.Bu artış ventilasyonun bozulmasına bağıli hipoksiye ve anaerobik metabolizma ürünleri birikimine bağılidir.Alveollerin bir kısmının az ventile olması ya da hiç olmaması nedeniyle Ventilasyon/perfüzyon dengesizliğı oluşur.Bu durum fonksiyonel intrapulmoner şanta ve dokularda hipoksiye yol açar.

Hipovolemi,kardiak atım hacminde azalma,aldesteron ve ADH sekresyonunda artma sonucu renal kan akımı ve üriner atım hacmi azalır.Sodyum ve su tutulurken potasyum atılır.Metabolik asidoza eğilim artar (10).

II.1.6. Klinik

a) Ağrı

Peritonitin kardinal semptomu olan ağrı birdenbire veya tedrici olarak başlar ve değişik şiddette olabilir.Genel durumu çok bozuk olan hastalarda bile daima bulunan bir semptomdur.Ağrının yeri,yayılım ve dağılımı,niteliğı,süresi,şiddeti,başlama karakteri,kusma ile birlikte olup olmadığı ve hastayı ilgilendiren bazı özellikleri çok fazla tanı değeri taşır (2,8,9,15,16,22,26,32).

İç organların rüptürüne bağıli ağrı birdenbire başlar.Bir kez gelişince kalıcı,gevşemeyen,yanıci bir tarz alır ve hareketle artar . Peritoneal inflamasyonun artışıyla ağrının şiddeti de artar (10).

Parietal peritona ait ağrı doğrudan doğruya iltihaplı alanın üzerine lokalize olur.Yayıldığı yerin tam doğru bir şekilde saptanması mümkündür.Çünkü bu ağrı parietal peritonun sinirlenmesini sağlayan somatik sinirler aracılığıyla iletilir (32).

Periton iltihabının ağrısı gerilimindeki değişiklikler ve baskı ile şiddetlenir.Ağrının şiddeti belli bir zaman dilimi içinde peritona ait yüzeylerin karşılaştıkları yabancı maddelerin tipine ve miktarına bağlıdır.Örneğin periton boşluğuna birdenbire küçük bir miktarda steril mide suyunun salıverilişi,aynı miktarda nötral fekal maddenin yaptığından çok daha fazla ağrıya neden olur.Enzimler bakımından aktif olan pankreas özsuyu,içinde enzim bulunmayan aynı miktardaki steril safradan daha fazla ağrıya yol açar (32).

b) İştahsızlık,bulantı,kusma ve hıçkırık

İştahsızlık hemen her olguda vardır.Kusma başlangıçta az, iltihabi süreç ilerledikçe artan miktarlarda görülür.Vomitus içinde önceleri mide içeriği sonra safra bulunur.Kusma,peritonitin ilk dönemlerinde afferent sinir uçlarının irritasyonu sonucu refleks olarak,daha sonra toksik,son devrelerde ise paralitik ileus sonucu meydana gelir.Barsak obstrüksiyonu tam olduğunda kusma fekaloid olur (9,22,26).

Hıçkırık nadiren özellikle peritonitin başlangıç dönemlerinde ortaya çıkar.Diafragmayı örten peritonun irritasyonuna bağlıdır(22).

c) Ateş

Peritonitli hastalarda vücut sıcaklığı 38-40 °C arasında olabilir.Ateş çocuk ve yaşlılarda orta derecede,genç ve güçlülerde daha fazla yükselir.Ağır hastalarda yüksek kardiak debi ve vazodilatasyon sonucu hipotermi görülebilir (10).

Birdenbire başlayan olgularda (duedonum ülseri perforasyonu gibi) ateş genellikle normal ya da normalin altındadır.İlk saatlerde ortaya çıkan hipotermi sodyum eksikliğine bağlı kötü bir işarettir.Terminal devrede ateş hızla düşer.Fülminan seyreden olgularda vücut sıcaklığı devamlı olarak düşük bulunur (26).

Koltuk altı-rektal derece farkının periton irritasyonu yüzünden bir anlamı olan yazarlar varsa da bunun çok iyi bir kriter olduğu söylenemez (6).

d) Nabız

Taşikardi ve zayıflamış nabız hipovoleminin en erken bulgusudur.Peritonit olgularında nabız ateşe uygun düşecek tarzda değildir ve daha fazla yükselir.Ayrıca nabız sayısı artarken atım hacmi azalır.Derece kağıtlarında nabızı gösteren çizgi ile ateşi gösteren çizgi birbirini çaprazlar.Bu "hastanın ölüm haçını çizmesi" tabiri

ile anılır (9,10,15).

e) Şok tablosu

Toksik tablo ve hipovolemi belirtileri enfeksiyonun başlama-sıyla birlikte ortaya çıkar ve irinleşme devresinde belirginleşir. Toksik tablonun nedeni gerek gastrointestinal sıvıların gerekse iri-nin içindeki toksinlerin serozadan absorpsiyonudur. Enfeksiyon etkeni gram negatif bakterilerin bol miktarda salgıladıkları endotoksinle-rin absorpsiyonu ile oluşan şoka "endotoksin şoku" veya "septik şok" denir. Genel peritonitteki şoklar hep endotoksin şokudur. Fakat burada hipovoleminin de rolü vardır (10,15,29).

E.Coli, bacteroides ve clostridium welchii'nin ürettiği tok-sinler endotoksin şokuna yol açar (19).

Şok hali gösteren veya bir organın perforasyonu sonucu oluşa n peritonitte kan basıncı düşer (26).

f) Dispne

Solunum diafragmanın hareketsizliği nedeniyle torasik bir hal alır. Hızlı olmasının nedeni dokuların giderek artan oksijen ge-reksinimini ve gelişen asidozu düzeltmek; yüzeysel olmasının nedeni ise karın ağrısı nedeniyle solunumun kısıtlanmasıdır (9,10,26,29).

g) Batın bulguları ve barsak sesleri

Palpasyonda batın şişkin ve hassastır. Hassasiyet genellikle hastalığın başladığı bölge üstünde alınır. Bazı durumlarda ise hassa-siyet periton inflamasyonunun olduğu bölgenin ilerisindedir. Direkt, perküsyonal ya da "rebound" hassasiyet peritoneal irritasyon bulgusu olarak kabul edilir (10).

"Defans musküler" peritondaki irritasyona karşı karın kasla-rının koruyucu refleks spazmindan oluşur. Hastalık ilerleyince adale kontraktürü daha da fazlalaşır ve karın tahta sertliğini alır. Kas direnci periton ön duvarının iltihaba katıldığı durumlarda daha şid-detlidir. Omentumun, iltihabı derinlerde sınırladığı örneğin akut pankreatit sonucu oluşan peritonit gibi durumlarda ise direnç daha zayıftır. Ayrıca çok yaşlı ve düşkün hastalarda da azalmış kas tonusu nedeniyle belirgin bir direnç ortaya çıkmaz (9,10,16,19,22,26,32).

Perküsyonda barsaklar gazla dolu olduğundan timpanizm art-mış bulunur. Karaciğer matitesinin kaybolmuş olması ise boş bir organ delinmesine bağlı pnömoperitoneum varlığını gösterir (9,10,26).

Oskültasyonda başlangıçta duyulabilen seslerin azalıp ortadan kalktığı saptanabilir.Paralitik ileusun varlığı halinde hiç ses duyulmaz (mezar sessizliği).Bu sessizlikle birlikte "ölü saatin tik-tak'ı" denilen aort nabzının duyulması prognozun ağırlığına işaret eder (15,29).

h) Laboratuvar bulguları

Peritonitte mm³'de 20 000'e dek yükselen belirgin lökositoz saptanır.Bunların % 90'ını nötrofiller oluşturur.Lökositoz,ayırıcı sayım yapılmadıkça yanıltıcı olabilir.Ayırıcı sayımda ortadan belirgin dereceye kadar sola kayma saptanır.Lökositoz belirgin olmasa da polimorfonükleositlerin baskınlığı inflamasyon kanıtıdır (10,26).

Lökositoz ve sayımda sola sapma akut inflamatuvar bir olayı ya da abseyi desteklese de cerrahi ya da cerrahi olmayan bir inflamasyon ayrımı yapmaya yeterli değildir.Seri lökosit sayımında saptanan lökosit artışı operasyon için bir endikasyon sağlayabilir (6).

Kan biokimyası değişkendir.Genellikle dehidratasyona bağlı hemokonsantrasyonu (artmış hematokrit) ve metabolik asidozu yansıtır. Akut batın yaratan olaylarda,örneğin perfore peptik ülserde,akut pankreatitteki kadar olmasa da serum ve idrarda amilaz artmış bulunabilir (10).

II.1.7. Tedavi

Akut diffuz peritonitte tedavi cerrahidir.Cerrahi girişimde amaç peritonit nedeninin ortadan kaldırılması,toksik ve enfekte batın içeriğinin uzaklaştırılması ve enfeksiyon etmeninin tanınmasına yönelik girişimlerde bulunulmasıdır (8, 11, 16, 19,22,26,29).

Tedavide temel prensipler:

- 1) Hastayı stabilize etmek,kan volümü,elektrolit ve sıvı dengesizliklerini moniterizasyon yardımıyla saptayıp düzeltmek,
- 2)İntestinal tıkanmayı nazogastrik sondayla dekomprese etmek,
- 3)Uygun antibiyotik tedavi uygulamak ve
- 4) Uygun cerrahi girişimde bulunmak şeklinde toparlanabilir (10,19,22,34).

Antibiyotik tedavisine tanı konur konmaz başlanmalı ve cerrahi girişime kadar doku tedavi değerine ulaşılmalıdır.Aerobik ve anaerobik bakterilere etkili antibiyotik ya da antibiyotik grupları

bu amaçla kullanılabilir.Örneğin,E.Coli'ye karşı:sefalosporinler, sefamisinler,aminoglikozidler,penisilin deriveleri,tetrasiklinler, ampisilin ve kloramfenikol; Bacteroides fragilis'e karşı:klindamisin, kloramfenikol,metronidazol,eritromisin,sefalosporinler,sefamisinler, ve penisilin deriveleri kullanılabilir (10).

En uygun antibiyotik kombinasyonu olarak önerilenler: tobramisin ve klindamisin,gentamisin ve klindamisin,penisilin ve streptomisin'dir (25,26,34).

II.1.8. Prognoz

Peritonitin bütün şekillerinde prognoz sebebe bağlıdır.Akut perfore divertikülit sonrası peritonitte mortalite % 20 iken bu, akut perfore iskemik kolitte % 90'a ulaşmaktadır.Ölümlerle sonuçlanan tüm septik şok olgularının yarısı peritonite sekonderdir.Tüm otopsi-lerin %5 ila % 7'sinde peritonit ya birincil ya da yardımcı nedendir. Mortalite oranı hakkında değişik sonuçlar verilmektedir.% 10'luk bir mortalite yanında,% 10-40 oranı veren yazarlar da bulunmaktadır (8, 10,16,19,25).

Akut peritonitte ölüm nedenleri bakteri toksemisi,paralitik ileus,bronkopnömoni ve sıvı-elektrolit düzensizliklerine bağlıdır (8).

Mortalite,tanıya,sıvı desteğine,solunum bakımına,uygun antibiyotik ve cerrahi girişime bağlı olarak çok büyük farklılıklar göstermektedir (25).

Postoperatif peritonit de karın cerrahisinde en tehlikeli komplikasyon olarak kabul edilir ve bütün postoperatif komplikasyonların üçte birini oluşturur.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Cerrahi Kliniğinde yapılan bir çalışmada postoperatif komplikasyonlarda peritonite ait sıklık % 28.6 olarak bulunmuş ve ölüm oranı % 63.2 olarak saptanmıştır (28).

II.2. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ (HBO)

Hiperbarik oksijenasyon bir medikal tedavi yöntemidir. Bu deyim ile tümüyle kapalı bir basınç odasına alınan hastaya 1 atmosferden (760 mmHg = 1 ATA) daha yüksek basınçta % 100 oksijen solutulması kastedilir (12).

Hiperbarik oksijen tedavisinin

- 1- Hücreler ve mikroorganizmalar üzerine belirlenmiş özel etkileri,
- 2- Tedavi etkinliğinin belirlenmiş sınırları,
- 3- Çeşitli hastalıklar için belirlenmiş dozajı,
- 4- Belirlenmiş uygulama yöntemleri,
- 5- yüksek doz verildiğinde yan etkileri ve toksisitesi bulunmaktadır.

Tedavi ya tek ya da çok bölmeli basınç odalarında yapılabilir. Basınç odası oksijen ile basınç altına alınırsa hasta oksijeni ortamdan, hava ile basınç altına alınırsa maskeden, oksijen çadırından ya da endotrakeal tüpten solur.

1 atmosfer basınçta % 100 O₂ solunumu ya da topikal kullanımı hiperbarik oksijenasyon olarak kabul edilmez (12,14,24).

II.2.1. Tarihçe

Tıpta basınç odalarının kullanımı için ilk girişimler 1662'de bir İngiliz hekim olan Henshaw tarafından yapıldı. Henshaw kurduğu körük düzeneği ve kapaklar sistemi ile oda içinde hem yüksek hemde alçak basınç sağlayabiliyordu. "Domicilium" adı verilen bu odada akut hastalıklarda yüksek basınç, kronik hastalıklarda ise alçak basınç kullanılıyordu (17).

1775'de Priestly oksijeni keşfetti. Bu gazın tedavi edici özelliğini de ilk bildiren Priestly'dir (17,27).

Hollanda'da 1782 ve daha sonraki yıllarda Hollanda Bilim Akademi'si yüksek basıncın biyolojik etkilerini araştırmak için aygıt geliştirme konusuna ödül koydu. Ancak katılan olmadığı için ödül verilemedi.

1830'larda Fransa'da hiperbarik tıp kullanıma girdi. 1834'de ilkin Dunot ve ardından Tabarie ve Pravaz 2-4 ATA'lık basınçlarda iç organlar kan dolaşımında artma, beyin kan akımında düzelme ve genel bir "kendini iyi hissetme" durumu oluştuğunu ileri sürdüler.

Bu odaları sağırılık, kolera, raşitizm, metroraji, konjuktivit, tüberküloz, boğmaca, larenjit gibi birbiriyle ilgisiz pekçok hastalıkta kullandılar (17).

Hiperbarik teknoloji, basıncın caisson işçileri için bir iş sahası olmasıyla hızla gelişti. 1841'de Triger, Loire nehri yatağının kazıldığı ilk caisson deneyimini bildirdi. Modern hiperbarik problemlerin pekçoğu bu deneyimde tanımlandı.

1850'lerde Avrupa'nın birçok yerinde basınç odaları kullanılmaya başlandı. "Pneumatic Institutes"ler gelişti, mobil hiperbarik olanaklar kullanılır oldu. 1879'da yapılan mobil bir hiperbarik operasyon odası hastanelerde, sanatoryumlarda ve evlerde kullanıldı. Oda çeşitli cerrahi girişimler yanında astımlı, anfizemli, kronik bronşitli, anemili ve hernili hastalar için de kullanıldı (17).

1885'de British Medical Journal'de Dr. C.E. Williams hiperbarik tedavi hakkında çoğu bugün de kabul gören ve uygulanan düşüncelerini yayınladı.

Yüzyılın başında Paul Bert ve Lorrain Smith hiperbarik oksijenin yolaçtığı isimleriyle anılan toksisite problemlerini tanımladılar. Triger hiperbarik personelin karşılaştığı sorunları kusursuz bir biçimde ortaya koydu (17).

1930'larda Amerikan ve İngiliz donanmaları dekompresyon hastalığının tedavisinde hiperbarik oksijeni rutin olarak kullanmaya başladılar. Daha önce hava ile daha uzun süreli olan tedavi çok kısa sürelerde ve daha etkin olarak yürütülmeye başlandı (14,24).

1963'de Amsterdam'da hiperbarik oksijenin klinik uygulanması hakkında ilk uluslararası toplantı yapıldı. Boerama, Brummelkamp ve Meijne isimli araştırmacılar gazlı gangren konusunda deneyimlerini aktardılar (5, 17, 24).

Bu tarihten sonra her yıl yinelenen uluslararası toplantılarda çeşitli uluslararası komiteler oluşturuldu ve günümüze dek gelişen hiperbarik oksijen tedavisinin esasları oluşturuldu (24).

II.2.2.Fiziksel temel

Gazlar birbiri ile yakın ilişkili üç faktörün etkisi altındadır: basınç, sıcaklık ve hacim. Aşağıda sunulan gaz kanunları bu ilişkileri açıklamak için oluşturulmuştur (31).

a) Boyle kanunu

Bu kanun uyarınca bir gazın hacmi ile basıncı arasında ters bir orantı vardır.

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

P= basınç, V= hacim, T=sıcaklık, K= sabit

Sualtı hekimliğinde birçok patoloji basınç-hacim ilişkisine bağlıdır. Hiperbarik oksijenasyonda da hava embolisi, dekompresyon hastalığı gibi birçok hastalığın tedavisi bu ilişkiyle doğrudan bağlantılıdır (5,31).

b) Henry kanunu

Bu kanun uyarınca sabit sıcaklıkta bir sıvı içinde çözünen gaz miktarı gazın basıncıyla doğru orantılıdır.

Öte yandan, solüsyondaki absolut gaz miktarı da gazın çözünürlük katsayısıyla bağlantılıdır. Çözünürlük katsayısı farklı sıvılar için farklı değerlerde oluptemperatürle de değişir (27).

Oksijenin 37 °C'de plazmadaki çözünürlüğü 0,0214 ml O₂/ml - plazma / atm.PO₂'dir. Oksijen, Hb-su solüsyonunda daha fazla çözüldüğü için total kan çözünürlüğünü bulmak üzere aşağıdaki formül geliştirilmiştir :

$$0,0214 + (0,000108 \times O_2 \text{ kapasitesi}) \text{ ml/ml plazma/atm.}$$

Böylece %20 volümlük bir oksijen kapasitesinde, 37 °C'ndeki oksijenin çözünürlüğü :

$$0,0236 \text{ ml } O_2/\text{ml kan/ atm } P_a O_2 \text{ veya}$$

$$0,0031 \% \text{ vol } O_2 / \text{mmHg } P_a O_2 \text{ dir.}$$

Değişik hiperbarik şartlarda, solüsyon halinde taşınan ideal O₂ miktarları Tablo (2)'de görülmektedir. Bu tablodan da anlaşılacağı gibi arteriyel oksijen basıncı yeterince yükseltilecek olursa dokuların tüm oksijen gereksinimini dissolve olmuş oksijen ile karşılamak mümkün olur (4,27).

Total basınç		Hava solunumu	%100 O ₂ solunumu
ATA	mmHg	% vol.	% vol.
1	760	0.32	2.09
1.91	1452	0.77	4.23
2	1520	0.81	4.44
2.36	1794	0.99	5.29
2.82	2143	1.17	6.37
3	2280	1.31	6.80
4	3040	1.80	
5	3800	2.30	3 ATA'nın üzerindeki değerlerde O ₂ uygulanmaz
6	4560	2.80	

Tablo 2- Değişik hiperbarik şartlarda dissolve olmuş oksijene (PaO₂) ait ideal değerler.

Özellikle dekompresyon hastalığı (DH)'nin oluşum mekanizmasını açıklayan bu bağıntılar aynı zamanda DH dahil birçok hastalığın tedavisindeki fiziksel esasları da açıklamakta ve HBO tedavisinin temelini oluşturmaktadır.

c) Dalton kanunu

Bu kanun uyarınca bir gaz karışımının toplam basıncı o gaz karışımını oluşturan gazların parsiyel basınçlarının toplamına eşittir. Karışımdaki her gaz bağımsız olarak davranır.

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

Havanın yaklaşık %99'unu iki gaz, oksijen (%24,94) ve nitrojen (%78,08) oluşturduğu için uygulama kolaylığı açısından hava, %21 oksijen ve %79 nitrojenden oluşan bir gaz karışımı olarak yorumlanabilir. Çeşitli hiperbarik şartlarda oksijen ve nitrojen parsiyel basınçları Tablo (3)'de verilmiştir (27).

Total Basınç		Oksijen Basıncı		Nitrojen Basıncı	
ATA	mmHg	ATA	mmHg	ATA	mmHg
1	760	0.21	159.6	0.79	600.4
1.91	1452	0.40	304.8	1.51	1146.8
2	1520	0.42	319.2	1.58	1200.8
2.36	1794	0.50	376.7	1.86	1416.9
2.82	2143	0.59	450.1	2.23	1693.1
3	2280	0.63	478.8	2.37	1801.2
4	3040	0.84	638.4	3.16	2401.6
5	3800	1.05	798.0	3.95	3002.0
6	4560	1.26	957.6	4.74	3602.4

Tablo (3) Oksijen ve nitrojen parsiyel basınçları değişimi

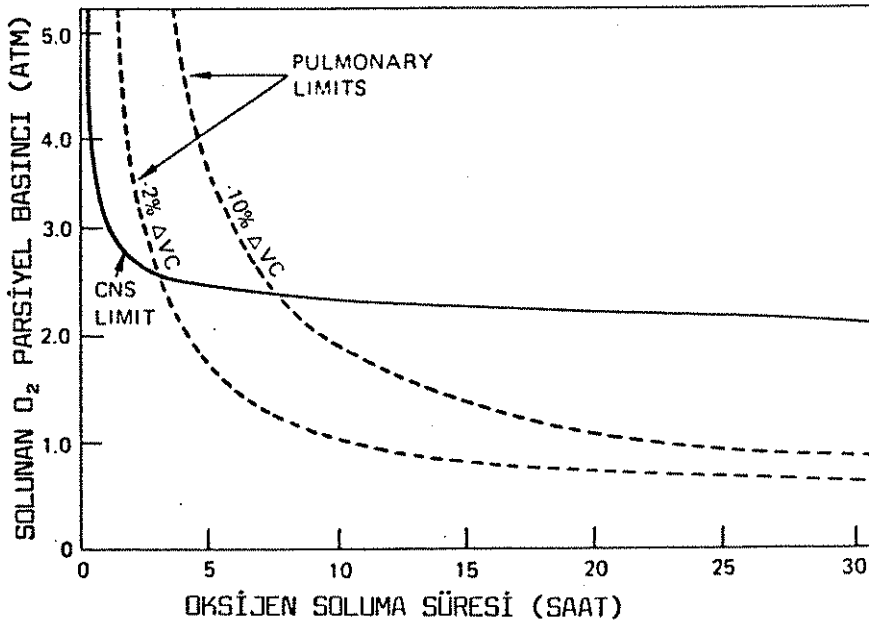
d) Oksijen

Sembölü : O; atom numarası : 8; atom ağırlığı : 16000 ;molekül ağırlığı :31.9998 ; anlamı Yunanca'da "asit oluşturan"dır.Renksiz, kokusuz ve tatsızdır.Dünya'da en fazla bulunan elementtir.İnert gazlar ve Flour gazı hariç tüm elementlerle kimyasal tepkimeye girer.Kesin anaerob bakteriler dışında tüm hücreler ve canlılar için temel elementtir.Atmosferik basınçta toksik değildir.Ancak 0.5 ATA'dan yüksek basınçlarda toksik özelliğe sahiptir (31).

e) Oksijen toksisitesi

Genellikle 2 ATA ya da üzerinde oksijenle solunurken merkezi sinir sistemi oksijen zehirlenmesine ilişkin belirtiler ortaya çıkabilir.Bunlardan en ciddiisi grand mal konvulsiyonla sonuçlanandır . Oksijen basıncı azaltıldıktan kısa bir süre sonra belirtiler ortadan kalkar (24).

Daha alçak basınçlarda (0.5 ATA'nın üzerinde) ve daha uzun sürelerde ortaya çıkan pulmoner zehirlenme sinsi bir gelişim gösterir ve mekanizması nedeniyle kısır bir döngü oluşturur.Genellikle semptomlar trakeal ve bronşiyal irritasyon hissiyle başlar.Oksijen uygulaması kesilmezse pulmoner fonksiyon bozukluğu ve giderek akut solunum yetmezliği gelişir.Alçak oksijen basıncında günler süren bu gelişim yüksek basınçlarda oldukça hızlıdır.Şekil (3) (12).



Şekil 3. Solunum ve MSS oksijen zehirlenmesi zaman/basınç eğrileri (31)

II.2.3. Fizyoloji ve klinik kullanım

Hiperbarik oksijenasyonun fizyolojisini ve klinikte kullanımını iki ayrı faktör belirler :a) Doğrudan basıncın artışı, b) Kanda, dokularda ve hücrelerde oksijen parsiyel basıncının artışı (24).

a) Doğrudan basıncın artışı

Boyle kanunu uyarınca gazların hacimleri ile basınçları arasında ters bir orantı vardır.Doğrudan basıncın etkisi en iyi dekompresyon hastalığı ve hava embolisi gibi disbarik problemlerin çözümünde gözlenir.Basınç arttıkça dolaşımdaki ve dokulardaki gazların hacimleri ve kabarcıklarının çapları ufalır.Kabarcıkların yüzey gerilimi ile büyüklükleri ters orantılıdır.Büyük kabarcıklar küçüklerden daha stabildir.Kabarcık ufaldıkça yüzey gerilimi artar ve çap belli bir değere düşünce kollapse olur ve absorbe edilir (24).

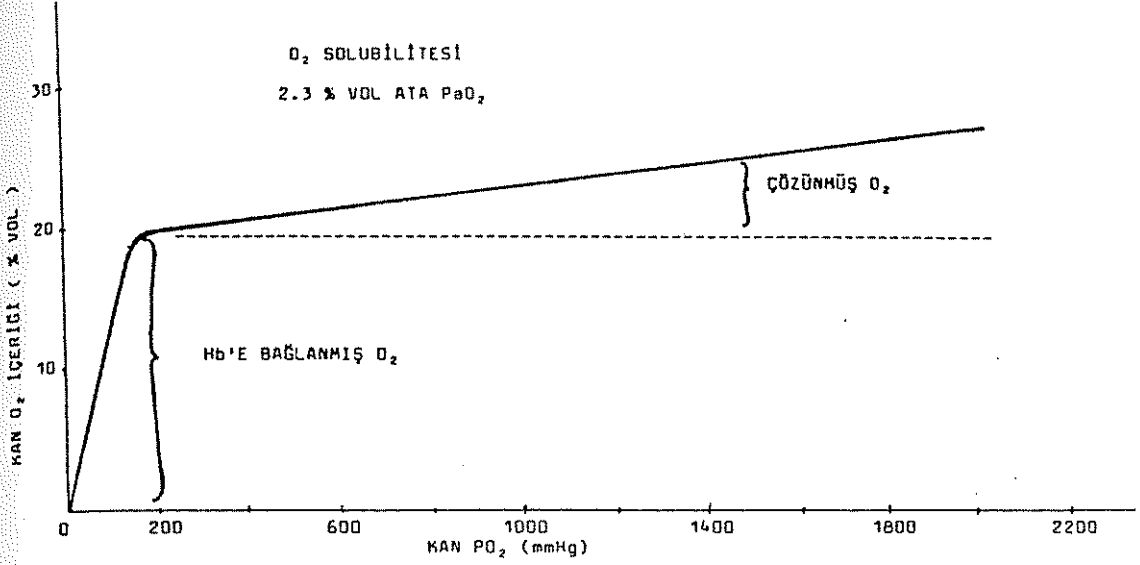
Bu tip hastalıkların tedavisinde kabarcıkların ortadan kalkması ya da en azından çaplarının küçülmesi terapötik önem taşır.İlk basınç uygulaması sırasında bazı kabarcıklar ortadan kaldırılmasa da çaplarının ufalması,intravasküler olanlar için dolaşımın düzelmesine ekstrasvasküler olanlar için de mekanik basının azaltılmasına yardımcı olur (24).

b) Artmış oksijen parsiyel basıncının etkisi

b1) Plazma oksijen miktarının artması

Bilindiği gibi oksijen dokulara hemoglobine bağlı olarak taşınır.Normal atmosferik koşullarda hemoglobin tama yakın doymuş olduğundan hemoglobine bağlı oksijenin arttırılması bir tedavi değeri taşımaz.Ancak HBO tedavisi sırasında solunan oksijenin parsiyel basıncında meydana gelen artış plazmada çözünen oksijen miktarını da arttırır.8öylece hava solunduğunda kanın 100 ml'sinde 1 ATA'da 0.3 ml , 2 ATA'da 0.8 ml , 3 ATA'da 1.3 ml olan çözünmüş oksijen miktarı , % 100 oksijen solunduğunda 100 ml kanda 1 ATA'da 2 ml , 2 ATA'da 4 ml ve 3 ATA'da 6 ml'dir.

Değişik yüksek basınçlarda total O_2 miktarı ile pO_2 arasındaki ilişki şekil (4)'de görülmektedir (4).



Şekil 4 - Oksijen-hemoglobin dissosiyasyon eğrisinin ekstansiyonu

1 ATA'lık atmosfer basıncında hava solunduğunda arteriyel kanın 100 ml'sinde 20 ml oksijen bulunurken, karışık venöz kanın 100 ml'sinde bu değer 14 ml'dir. Böylece 100 ml kan için harcanan O₂ miktarı 6 ml'dir ki bu 3 ATA'da % 100 O₂ solunurken sadece plazmada çözünür haldeki oksijene eşittir. Böylece hemoglobin olmasa da plazmada çözünen oksijen miktarı dokuların oksijen gereksinimini karşılamaktadır. Yani, bu oksijen hemoglobinin taşıdığına eklenen fazla oksijendir ve bazı durumlarda artmış oksijen gereksinimi bu yolla karşılanabilir. Derin anemilerde, kan transfüzyonunun geciktiği durumlarda, CO zehirlenmelerinde olduğu Hb'e bağlı taşıma bozukluklarında ve her türlü oksijen gereksiniminin arttığı durumlarda bu etkiden yararlanılabilir (13).

b2) Kardiovasküler etkiler

Hiperbarik oksijen insanda başlıca bradikardiye bağlı olarak kardiyak outputta % 10-20 arasında azalmaya yol açar. Kan basıncının değişmeden kalmasına karşın yaygın bir vazokonstriksiyon gözlenir. Dokulara giden kan miktarı azalır. Ancak, arttırılmış oksijen nedeniyle plazma normalin üzerinde oksijen içerir.

Dokuların oksijen gereksinimi karşılanırken vazokonstriksiyon ve atım miktarının azalması yararlı bir yan etki oluşturur. Üdemin ana komplikasyon olduğu birçok patolojide hipoksinin oluşturduğu

ödem hiperoksik şartlarla ortadan kaldırılırken vazokonstrüksiyon da buna yardımcı olur.Yanıklarda,DH ve gaz embolilerinde,periferik travmalarda,serebral ödemde bu etkiden yararlanılır (12,14,17,24).

b3) Yara iyileşmesi üzerine etkiler

Yaralanmış dokular hipoksiktir.Bunlarda doku parsiyel oksijen basıncı genellikle 5 - 15 mmHg civarındadır.Oysa kollajenin fibroblastik sentezi ve bundan da kollajen matriks oluşumu için 30 - 40 mmHg doku parsiyel oksijen basıncı gereklidir.Bilindiği gibi kollajen matriks avasküler alanda yeni kapiller oluşumu için temel dir.Knighton'un da gösterdiği gibi anjiogenezin uyararı hipoksidir. Kollajen oluşumu ise hiperoksi ile arttırılır.Böylece günde 2 ila 4 saat arasında uygulanan hiperbarik oksijen vasküler proliferasyon için gerekli olan kollajen matriks birikimine yol açarken geriye kalan 20 ila 22 saatlik hipoksi anjiogenezi uyarır (13,21,24).

Osteogenetik aktivite oksijene bağımlı bir süreçtir.Kemik dokusunun iyileşmesini hipoksi bozar.Hipoksiyi ortadan kaldıran hiperbarik oksijenasyon vasküler proliferasyonu sağlarken ayrıca osteogenezi de uyarır (13,17,21,24).

Hiperbarik oksijenin bu özelliklerinden diabet ve varis ülserlerinde,termal yanıklarda,deri greft ve fleplerinde,mikrocerrahiden sonra yardımcı tedavi olarak,osteoradyonekrozda ve osteomyelit tedavilerinde yararlanılır (13).

b4) Antitoksik etkiler

Yüksek oksijen parsiyel basıncının toksik etki gösteren maddelere karşı iki etkisi bulunmaktadır.Bunlardan birincisi bu toksinleri bozmasıdır.Clostridium Perfringens'in alfa toksinleri buna örnektir.HBO'nun bir diğer antitoksik etkisi de toksinlerin etki mekanizmasını bozmasıdır ki bunun en iyi örneği CO zehirlenmelerinde görülür.Bilindiği gibi CO, yangınlarda,kazalarda ya da intihar amaçlı girişimlerde patoloji yaratan bir etmendir.Hemoglobine affinitesi O₂'ye oranla 200 kat fazla olan bu gaz bir yandan oksihemoglobin oluşumunu bozarken bir yandan da sitokrom oksidaz A₃'ün fonksiyonunu engelleyerek oksijenlenme zincirini aksatır.HBO'nun sağladığı Yüksek parsiyel basınçtaki oksijen,hem CO eliminasyonunu artırmakta hem de plazmada çözülmüş olarak taşınarak dokuların hayatiyetini sağlamaktadır (1,4,13,17,24).

b5) Antibakteriyel etkiler

HBO bu etkisinde bir medikal drug gibi davranır. Değişik düzeylerde farklı doz-yanıt'lar elde edilir. Oksijen selektif bir antimikrobik ajan değildir. Gram negatif bakteriler kadar gram pozitifler üzerine de etkilidir. Bu yönüyle HBO geniş spektrumlu bir drug olarak kabul edilebilir (18,24).

HBO'nun antibakteriyel etkisi 4 alt başlık altında incelenebilir. 1. Direkt bakterisitik-bakteriostatik aktivite, 2. Detoksifikasyon etkisi, 3. Doğal savunma sistemlerinin aktivasyonu, 4. Bazı antibiyotiklerle sinerjizm.

b5.1. Direkt bakterisitik-bakteriostatik etki

Artmış oksijen basıncı doku yapı ya da fonksiyonlarına zarar verici etkilere sahiptir. Bu toksik etki birbiriyle ters orantılı iki faktörle, zaman ve basınçla doğrudan ilişkilidir. Hiperoksik düzeyin artışıyla oksijene tolerans belirgin biçimde düşer. İnsan doku ve fonksiyonları için de geçerli olan bu durumda terapötik oran önem kazanır. Tedavinin amacı vücuda zarar verecek süre ve düzeye gelmeden mikropları etkilemektir.

Oksijen parsiyel basıncı mikropları etkileyecek düzeyde seçilmeli ve vücuda hasar vermeyecek uzunlukta uygulanmalıdır. Ayrıca vücudun doğal savunma sistemlerini de aktive etmelidir (18).

Basınç-süre ilişkisine bağlı doz-yanıt olgusu oksijen periyotları arasına konan hava araları, günde uygulanan tedavi sayısı ve toplam tedavi sayısı gibi organizmayı koruyacak fakat antibakteriyel etkiyi güçlendirecek yöntemlerle arttırılabilir.

Çeşitli türler arasında artmış oksijen basıncına duyarlılık konusunda farklılıklar vardır. Basıncın yüksekliği ve süresi de aynı tür üzerinde farklı etkiler oluşturur. Tek hücreli organizmalar çok hücreliler gibi hiperoksiye bifazik yanıt verebilirler. Hiperoksinin bu tür bakteriler üzerine etkisi belli bir değere kadar gelişimini arttırırken bu değer üzerinde inhibe etmesi şeklindedir. Aynı şekilde bir değere kadar bakteriostatik etki oluşturan artmış oksijen parsiyel basıncı bu değer üzerinde bakterisitik etki gösterebilir (18).

b5.2. Detoksifikasyon etkisi

İntrasellüler fagositoz esnasında enzimatik sürecin bir sonucu olarak oluşan hidrojen peroksite ve süperoksit anyonun detoksifiye edilmesi gereklidir. Her ikisi de hücrel proteinlere, nükleik asitlerine ve membranlarına zarar verirler. Süperoksit anyon polimorf nüveli lökositlerin hem sitoplazmalarında hem de bunları çevreleyen ekstrasellüler alanda yoğunlaşır. Bu anyon süperoksit dismutaz yardımıyla hidrojen peroksite çevrilir. Polimorf nüveli lökositlerin sitoplazmalarında iki farklı dismutaz enzimi bulunmaktadır. Ayrıca bunlarda hidrojen peroksiti de detoksifiye edecek en az iki farklı sitoplazmik sistem bulunmaktadır. Bunlar katalaz ve glutatyonun indirgenme reaksiyonudur (24).

b5.3. Doğal savunma sistemlerinin aktivasyonu

Polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar vücudun bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunulmasından sorumlu ana elemanlarıdır. Bunlar antibakteriyel aktiviteleri için oksijene gereksinim duyarlar. Dokular oksijeni çeşitli biyokimyasal süreçlerde farklı metabolik ürünler oluşturarak kullanırlar. Oksijenin çoğu bunu son ürün olarak suya kadar yıkan mitokondriyal sitokrom oksidaz tarafından kullanılır. Birçok hücrel enzimatik süreç sonucu süperoksit anyon, hidrojen peroksit ve diğer oksijen radikalleri oluşur. Son zamanlardaki çalışmalar hiperbarik oksijenasyonda bu kimyasal reaktif formların toksik olduğu kadar terapötik de olan etkilerini araştırmaya yönelmiştir (24).

Oksijen - NADPH sistemi ana mikrobisidal sistemdir. Ancak bu lökositlerin tek savunma sistemi değildir. Genel olarak iki kategoriye ayrılan bu sistemlerin ilki oksijen olmadan da işleyen, diğeri ise antimikrobik maddelerin üretimi için oksijenin gerektiği mekanizmalardır (20).

Oksijenden bağımsız bakterisidal aktivite: Hipoksik koşullarda bakteriler fagosite edilebilmekte ancak fagosite edilen bakterilerin öldürülmesi bozulmaktadır. Ancak gene de hipoksik şartlar bu mekanizmayı tam olarak inhibe etmez. Asit fagositik vakuol bazı organizmalar için öldürücü olabilir. Lizozom ve laktoferrin salınımı da etkili olabilir. Vakuol içine salınan hidrolitik enzimler mikroorganizmanın protein, lipid ve karbonhidratlarını bozarlar. Benzer biçimde

vakuol içine salınan katyonik anyonlar da etkili olurlar.Bu tip aktivitenin etkinliği organizmadan organizmaya değişmekle birlikte oksijene bağımlı aktiviteye göre daha az etkili ve daha yavaş olduğu gözlenmektedir (24)

Oksijene bağımlı bakterisidal aktivite:Hiperbarik oksijen normal ve enfekte dokularda oksijen basıncını arttırır.Bu oran standart HBO tedavilerinde 30 -1200 mmHg arasında değişmektedir.Enfekte dokularda artmış oksijen basıncı bakterisidal aktiviteyi arttırmakta oksijen kaynaklı serbest radikallere karşı savunması olmayan bakteriler hızla ortadan kaldırılmaktadır.Artmış oksijen basıncının etkisiyle kesin anaerobik ve bazı mikroaerofilik aeroblar hızla yokedilmektedir.Bundan serbest oksijen radikalleri ve bu tip mikroorganizmaların bunları detoksifiye edecek savunma sistemlerinin olmayışı sorumludur.Fakültatif ve kesin aerobik bakteriler ise hiperoksik koşullara antioksidan savunma sistemlerini arttırarak cevap verirler . Ancak hiperoksik ortamda fagositik yetenek de artmakta,böylece HBO etkisiyle bu tip organizmalar üzerine de antibakteriyel etkiler sağlanmaktadır (24).

b5.4. Bazı antibiyotiklerle etkileşme

Artmış oksijen basıncının hatta yalnızca basınç artışının bazı ilaçların etkisini değiştirebileceği gösterilmiştir.Antibiyotikler de diğer ilaçlar gibi bu durumdan etkilenebilirler ve bazılarının etkinliği azalırken diğerlerinin etkinliği artabilir (7,18,23).

II.2.4. Endikasyonlar

1986 yılında "Undersea and Hyperbaric Medical Society" bünyesinde oluşturulan Hiperbarik Oksijen Tedavisi Komitesi son endikasyon listesini yayınlamıştır.Çeşitli yararlar görüldüğü halde yeterli verinin toplanmadığı hastalıklar HBO'nun araştırıldığı endikasyonlar grubunda sıralanmıştır (Tablo 4,5) (24).

-
- * Dekompresyon hastalığı
 - * Akut hava ya da gaz embolisi
 - * Karbon monoksit zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu ve CO ya da siyanid zehirlenmesi olduğu farzedilen durumlar
 - * Kompartman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler
 - * Akut siyanid zehirlenmesi
 - * Çeşitli yara iyileşmesi problemleri: Diabetik yara, venöz staz ülserleri, Dekübitus ülserleri, arteriyel yetersizlik ülserleri
 - * Aşırı kan kaybı
 - * Gazlı gangren
 - * Yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonları (derialtı, kas, fasya):
Krepitan anaerobik sellulit, Progressif bakteriyel gangren, Nekrotizan fassit, Nonklostridial miyonekroz, Fournier hastalığı
 - * Refrakter osteomyelit
 - * Radyasyon nekrozu : Osteoradyonekroz ve yumuşak doku radyasyon nekrozu
 - * Seçilmiş refrakter anaerobik enfeksiyonlar (Aktinomikoz)
 - * Tutması şüpheli deri greft ve flepleri
 - * Termal yanıklar
-

Tablo 4. Hiperbarik Oksijen Tedavisi kesinleşmiş endikasyonları

-
- * Anaerobik ve mikst beyin abseleri
 - * Akut karbontetraklorid zehirlenmesi
 - * Akut serebrovasküler olaylar (trombotik ya da embolik)
 - * Kafa yaralanmaları (serebral ödem)
 - * Kırık iyileşmesi ve kemik grefi
 - * Hidrojen sülfid zehirlenmesi
 - * Lepramatöz lepra
 - * Menenjit
 - * Multipl skleroz
 - * Pyoderma gangrenosum
 - * Pseudomembranöz kolit
 - * Radyasyon enteriti ve proktiti
 - * Radyasyon myeliti
 - * Akut retinal (santral) arter yetmezliği
 - * Seçilmiş refrakter mikozlar : Mukormikoz, *Canibolus Coronata*,
İnvaziv aspergilloz
 - * İntraabdominal abseler
 - * Orak hücre anemisi krizleri
 - * Örümcek sokması : *Loxosceles Redusa*, *Kahverengi Redusa*
 - * *Medulla spinalis* yaralanmaları
-

Tablo 5. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin araştırıldığı endikasyonlar

III.MATERYAL VE METOD

Bu araştırma 1990-Ekim ayında İstanbul Tıp Fakültesi Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Ana çalışmadan önce yöntemin oturtulması amacıyla iki ön çalışma yapıldı.

Ön çalışma I.

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (DETAM)'dan sağlanan ağırlıkları 310-340 gram olan 2 adet dişi, erişkin Wistar Albino sıçan kullanıldı.

Ağırlığının 5 katı serum fizyolojik ile sulandırılan ve kaba partikülleri süzülen insan dışkısından 2'şer cc eter ile anestezi altına alınan sıçanlara intraperitoneal olarak injekte edildi.

Deneysel peritonit oluşturulan ve herhangi bir tedavi uygulanmayan hayvanların ölümüne kadar geçen sürede rektal temperatur ve lökosit sayımıyla enfeksiyon gelişimi ve sonuçlanması izlendi.

Ön çalışma 2.

1. ön çalışmada deneysel peritonit oluşturma yöntemi denenilen sıçanlarda minimal lethal doz saptanmasına yönelik 2. ön çalışma yürütüldü.

Bu çalışmada aynı kurumdan sağlanan ağırlıkları 300-350 gr. arasında değişen 8 adet dişi, erişkin Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar 4 gruba ayrıldı. Her bir grup 2 sıçandan oluşturuldu.

Ağırlığının 5 katı kadar serum fizyolojik ile sulandırılan ve kaba partikülleri süzülen insan dışkısından, eter anestezisi altında intraperitoneal olarak;

1. Gruptaki sıçanlara 0,25 cc
2. Gruptaki sıçanlara 0,50 cc
3. Gruptaki sıçanlara 1 cc
4. Gruptaki sıçanlara 2 cc, injekte edildi.

Herhangi bir tedavi uygulanmayan sıçanlardan 1.gruptakiler 5. günün sonunda canlı ve aktiftiler; 2.gruptakiler 14 ve 18. saatlerde; 3. ve 4. gruptakiler ise ilk 10 saat içinde öldüler.

Böylece en düşük öldürücü doz olarak 0.50 cc saptandı.

Ana çalışma

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (DETAM)'dan sağlanan ağırlıkları 300-350 gram arasında değişen 48 adet dişi, erişkin Wistar albino sıçan kullanıldı. Hayvanların çalışmadan önceki biyolojik ve beslenme koşullarının farklı olmamasına, sağlıklı olmalarına özen gösterildi.

Sıçanlar 4 gruba ayrıldı. Her bir grup 12'şer deney hayvanından oluşturuldu.

1. grup kontrol grubu olarak kabul edilip herhangi bir tedavi uygulanmadı.

2. grup HBO grubu olarak kabul edilip yalnız hiperbarik oksijenle tedavi edildi.

3. grup antibiyotik grubu olarak kabul edilip yalnız antibiyotikle tedavi edildi.

4. grup HBO + antibiyotik grubu olarak kabul edilip hem hiperbarik oksijen hem de antibiyotikle tedavi edildi.

2. ve 4. gruplarda hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) İstanbul Tıp Fakültesi Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalı'nda bulunan maksimum 20 ATA çalışma basınçlı, 10 m³ hacminde, Patterson marka, çift kamaralı basınç odasında yapıldı. (Fotograf 1,2)

3. ve 4. gruplara antibiyotik tedavisi için gentamisin (Genta amp.) ve Klindamisin (Cleosin amp.) intramusküler olarak uygulandı.

Rektal temperatur 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 °C'dir. Hassasiyeti $\pm 0,1$ °C ve doğruluk sapması $\pm 0,03$ gibi ihmal edilebilecek değerdedir. (Fotograf 3)

Lökosit sayımı için standart laboratuvar yöntemi kullanıldı.

Patoloji çalışması için hazırlanan preparatlar Hematoksilen - Eosin ile boyandı.

Deneyin yapılışı

48 adet, ağırlıkları 300-350 gram arasında değişen, dişi, erişkin Wistar albino sıçan eter ile anestezi altına alındıktan sonra göbeğin 1 cm üzerinden 0.50 cc insan dışkı süspansiyonunun injeksiyonuyla intraperitoneal olarak enfekte edildi.

Dışkı injeksiyonundan önce her hayvanın rektal temperaturu ve lökosit sayımı alınarak bazal değer olarak kabul edildi.

İntraperitoneal dışkı injeksiyonundan 3 saat sonra klinik belirtiler ortaya çıktı ve 5. saatte tedavilere başlandı.

3. ve 4. gruptaki hayvanlara antibiyotik tedavisi olarak 6 mg/kg/gün gentamisin ve 35 mg/kg/gün klindamisin hesabıyla günde 4 kere 6 saat ara ile 0.1 cc içinde 0.5 mg gentamisin ve 3 mg klindamisin intramusküler olarak uygulandı. Tedavi 4 gün sürdürüldü.

2. ve 4. gruptaki hayvanlar basınç odası içinde 3 ATA'lık basınçta 90 dakika % 100 oksijenle, ilk 2 gün günde 3 kere, sonraki 2 gün günde 2 kere olmak üzere 4 gün, toplam 10 periyot hiperbarik oksijen tedavisine alındılar. (Fotograf 4).

Her gruptan ilk beş sıçandan eter anestezi altında günde iki kere kuyruk ucundan kan alınarak lökosit sayıldı ve rektal temperatur ölçüldü.

Deneyin 7.gününe kadar ölen sıçanların ölüm saatleri kaydedilerek yaşam süreleri saptandı. 7.gün ölmeyenler iyileşmiş kabul edildi. Gruplar arasında yaşam süreleri ve mortalite açısından istatistiksel karşılaştırma yapıldı.

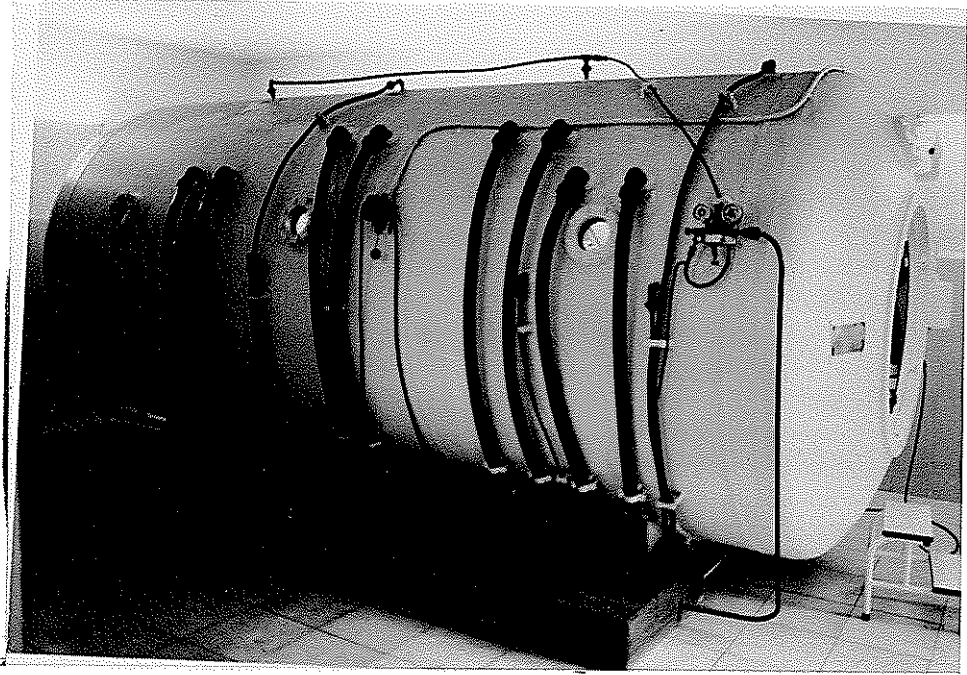
1. ve 2. gruptan deney sırasında ölen ikişer hayvanın; 3. ve 4. gruptan ise deney sonu kabul edilen 7. günde yaşayan ikişer hayvanın öldürülerek, karın içi organlarının tamamı ve karın ön duvarının bir bölümü patolojik anatomik inceleme için formole alındı. HBO tedavisi altına alınan 2. ve 4. gruptakilerin ayrıca akciğerleri de incelemeye alındı.

İstatistik yöntem

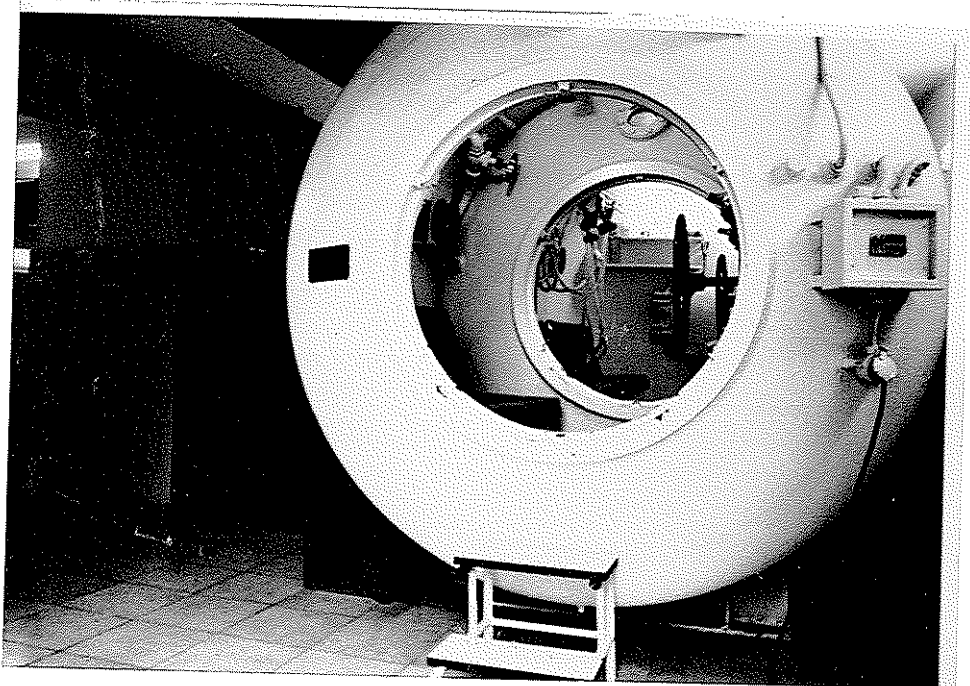
Bulguların istatistik değerlendirilmesi amacıyla X^2 testi kullanıldı. Çalışma materyalinin ve uygulamanın niteliği ikişer sınıflı iki kalitatif karaktere ait bölümlerin incelenmesine olanak tanıdığı için bu test seçildi (35). X^2 değeri;

$$X^2 = \frac{(ad - bc)^2 (a + b + c + d)}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)}$$

formülüne göre hesaplandı.



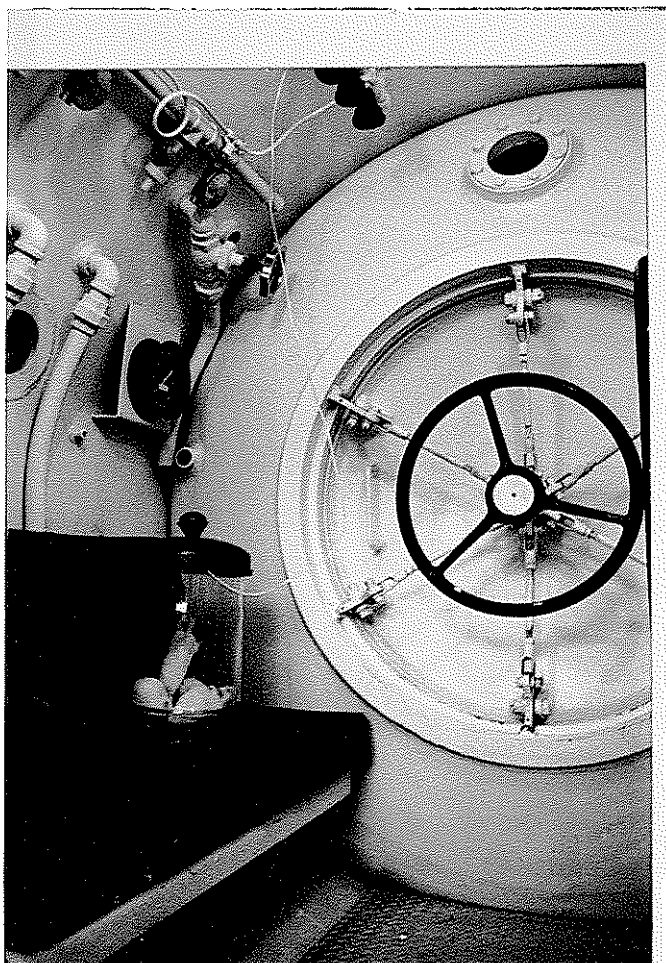
Fotograf 1.



Fotograf 2.



Fotograf 3



Fotograf 4

IV. BULGULAR

Deneyin 7. gününe dek ölen hayvanların ölüm saatleri kaydedilerek yaşam süreleri saptandı. 4. gün kesilen tedaviden sonra 7. günde hayatta kalan ve semptom vermeyen sıçanlar iyileşmiş kabul edildi. Deney sonunda kontrol ve HBO gruplarındaki tüm sıçanlar ölürken antibiyotik grubunda 4; HBO + antibiyotik grubunda 9 sıçan iyileşti. Ölüm saatleri (Tablo 6)'da görülmektedir.

Yalnız antibiyotikle tedavi edilen sıçanların mortalitesi kontrol ve HBO gruplarına oranla anlamlı biçimde düşük bulundu, $0,02 > P > 0,01$. (Tablo 7)

HBO + antibiyotikle tedavi edilen sıçanların mortalitesi kontrol ve HBO gruplarına oranla anlamlı biçimde düşük bulundu, $0,001 > P$. (Tablo 8)

Mortaliteyi düşürme açısından HBO + antibiyotik tedavisi yalnız antibiyotik tedavisine oranla anlamlı biçimde üstün olarak saptandı, $0,05 > P > 0,02$. (Tablo 9)

Yalnız HBO ile tedavi edilen grupta mortalite, kontrol grubundan farklı değildir. Bununla beraber yaşam süresi açısından yapılan istatistik çalışmaya göre ölümlerin başladığı 8. saatten itibaren 4 saatlik aralarla yapılan karşılaştırmada HBO grubunda injeksiyondan 16. saate kadar canlı hayvan sayısının kontrol grubuna oranla anlamlı biçimde fazla olduğu, 16. saatten sonra bu farkın ortadan kalktığı görülmektedir. (Tablo 10, 11, 12)

Rektal temperatur ölçüm sonuçları (Tablo 13)'de görülmektedir. HBO ve kontrol gruplarında injeksiyondan ölüme kadar geçen sürede rektal temperaturün giderek düştüğü saptandı. HBO + antibiyotik ve antibiyotik gruplarında ise rektal temperaturün 12. saate kadar düştüğü, daha sonraki ölçümlerde giderek artarak normale döndüğü saptandı.

Lökosit sayım sonuçları (Tablo 14)'de görülmektedir.HBO ve kontrol gruplarında injeksiyondan ölüme kadar geçen sürede lökosit sayısının giderek arttığı saptandı.HBO + antibiyotik ve antibiyotik gruplarında ise lökosit sayısının 12. saate kadar arttığı;24. saatte düşmeye başladığı ve 72. saate kadar bazal değerlere döndüğü saptandı .

Patolojik inceleme sonuçlarına göre :

Kontrol ve HBO gruplarından alınan ikişer örnekte "peritonit" , antibiyotik ve HBO + antibiyotik gruplarından alınan ikişer örnekte "organize peritonit" bulguları saptandı.

Hiperbarik oksijene maruz kalan HBO ve HBO + antibiyotik gruplarındaki örneklerin akciğer dokularının incelenmesi tümünde "alveol septumlarında kalınlaşma" ile benzer sonuçlar verdi.

	KONTROL	HBO	ANTİBİYOTİK	ANTİBİYOTİK + HBO
1.	18	18.5	12.5	Canlı
2.	16.5	16	40	18
3.	10.5	15.5	16	Canlı
4.	14	18	Canlı	16
5.	12	16	Canlı	Canlı
6.	13	12	Canlı	14
7.	10.5	18	26	Canlı
8.	11	21	14	Canlı
9.	9.5	10.5	12	Canlı
10.	10	14	18	Canlı
11.	10	18	Canlı	Canlı
12.	8	20	16	Canlı

Tablo 6. Sığırlarda intraperitoneal dışkı enjeksiyonundan sonra ölüm saatleri

	<u>Yaşayan</u>	<u>Ölen</u>	<u>Toplam</u>
<u>Antibiyotik</u>	4	8	12
<u>Kontrol veya HBO</u>	0	12	12
<u>Toplam</u>	4	20	24

$$X^2 = 4.8$$
$$0.02 > P > 0.01$$

Tablo 7. Yalnız antibiyotikle tedavi edilen sıçanların mortalitesinin kontrol ve yalnız HBO gruplarıyla karşılaştırılması

	<u>Yaşayan</u>	<u>Ölen</u>	<u>Toplam</u>
<u>Antibiyotik + HBO</u>	9	3	12
<u>Kontrol veya HBO</u>	0	12	12
<u>Toplam</u>	9	15	24

$$X^2 = 14.4$$
$$P < 0.001$$

Tablo 8. HBO + antibiyotikle tedavi edilen sıçanların mortalitesinin kontrol ve yalnız HBO gruplarıyla karşılaştırılması

	<u>Yaşayan</u>	<u>Ölen</u>	<u>Toplam</u>
<u>Antibiyotik</u> <u>+</u> <u>HBO</u>	9	3	12
<u>Antibiyotik</u>	4	8	12
<u>Toplam</u>	13	11	24

$$X^2 = 4.19$$

$$0.05 > P > 0.02$$

Tablo 9. HBO + antibiyotikle tedavi edilen sıçanların mortalitesinin yalnız antibiyotik tedavi grubuyla karşılaştırılması

	<u>Yaşayan</u>	<u>Ölen</u>	<u>Toplam</u>
<u>HBO</u>	10	2	12
<u>Kontrol</u>	4	8	12
<u>Toplam</u>	14	10	24

$$X^2 = 6.17$$

$$0.02 > P > 0.01$$

Tablo 10. Yalnız HBO ile tedavi edilen grubun injeksiyondan itibaren 12. saatte kontrol grubu ile karşılaştırılması

	<u>Yaşayan</u>	<u>Ölen</u>	<u>Toplam</u>
<u>HBO</u>	7	5	12
<u>Kontrol</u>	2	10	12
<u>Toplam</u>	9	15	24

$$X^2 = 4.44$$

$$0.05 > P > 0.02$$

Tablo 11. Yalnız HBO ile tedavi edilen grubun injeksiyondan itibaren 16. saatte kontrol grubu ile karşılaştırılması

	<u>Yaşayan</u>	<u>Ölen</u>	<u>Toplam</u>
<u>HBO</u>	1	11	12
<u>Kontrol</u>	0	12	12
<u>Toplam</u>	1	23	24

$$X^2 = 1.04$$

$$0.5 > P > 0.3$$

Tablo 12. Yalnız HBO ile tedavi edilen grubun injeksiyondan itibaren 20. saatte kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Kontrol				HBO				Antibiyotik				HBO + Antibiyotik										
	Basal	5. saat	12. saat	24. saat	Basal	5. saat	12. saat	24. saat	Basal	5. saat	12. saat	24. saat	36. saat	48. saat	72. saat	Basal	5. saat	12. saat	24. saat	36. saat	48. saat	72. saat	
1-	34.6	32.0	29.8	X	35.0	32.4	30.8	X	34.9	31.2	32.7	X	X	X	X	34.8	33.2	33.8	33.8	34.7	34.9	35.5	72. saat
2-	35.1	32.2	31.1	X	34.8	32.6	32.5	X	35.3	32.2	32.5	34.9	34.9	X	X	35.1	32.4	32.5	X	X	X	X	X
3-	36.0	37.0	X	X	35.3	33.9	29.9	X	35.5	33.0	32.0	X	X	X	X	35.3	32.5	34.0	34.8	35.2	35.5	35.5	35.5
4-	35.8	32.2	30.6	X	34.5	32.8	32.3	X	34.8	34.2	33.2	34.5	34.9	35.0	34.9	34.6	32.3	31.1	X	X	X	X	X
5-	34.5	31.5	X	X	34.9	33.8	33.5	X	35.2	31.4	33.1	35.3	35.5	35.6	35.1	34.9	33.6	34.1	34.3	34.7	34.6	34.6	34.2
ORT.	35.2	32.98	30.5		34.9	33.1	31.8		35.1	32.4	32.7	34.9	35.1	35.3	35.0	34.9	32.8	33.1	34.3	34.8	34.8	34.8	34.4
6-	34.8				35.1				34.8							35.2							
7-	35.3				34.5				35.4							34.9							
8-	35.5				34.3				34.9							34.7							
9-	34.7				35.4				35.8							35.6							
10-	35.1				34.6				34.5							34.6							
11-	34.4				35.2				35.4							34.7							
12-	35.3				35.2				35.1							35.0							
ORT.	35.09				34.9				35.1							34.95							

Tablo 13. İnjesiyondan sonra rektal temperatur (⁰C)

	Kontrol			HBO			Antibiyotik						HBO + antibiyotik									
	Bazal	5. saat	12. saat	Bazal	5. saat	12. saat	24. saat	Bazal	5. saat	12. saat	24. saat	36. saat	48. saat	72. saat	Bazal	5. saat	12. saat	24. saat	36. saat	48. saat	72. saat	
1-	9.2	10.4	13.6	X	11.6	14.4	16.8	X	9.8	12.4	18.4	X	X	X	10.6	12.2	18.8	17.2	14.2	13.4	12.2	12.2
2-	11.4	13.8	14.0	X	10.8	14.0	14.8	X	8.2	11.6	15.8	15.4	14.2	X	10.2	13.4	10.4	X	X	X	X	X
3-	10.6	12.2	X	X	10.6	12.6	14.4	X	11.6	13.6	18.8	X	X	X	9.4	10.0	12.0	12.2	10.4	8.6	9.4	9.4
4-	9.4	11.2	16.0	X	10.8	12.8	14.0	X	10.8	11.2	16.2	15.8	16	11.8	10.8	12.8	16.8	X	X	X	X	X
5-	10.2	13.4	X	X	11.2	14.2	18.0	X	8.6	10.2	12.8	12.6	12	10.8	12.0	14.6	22.0	18.0	11.4	10.4	9.0	9.0
ORT.	10.2	12.2	14.5		11.0	13.6	15.6		9.8	11.8	16.4	14.6	12	10.4	10.6	12.6	16.0	15.8	12.0	10.8	10.2	10.2
6-	11.2				9.8				9.6						10.8							
7-	9.6				11.4				11.2						11.2							
8-	10.8				11.6				8.4						8.2							
9-	10.0				9.2				10.6						9.8							
10-	9.2				11.8				10.2						12.2							
11-	10.2				10.6				10.4						11.8							
12-	10.4				12.6				8.2						10.2							
ORT.	10.18				11.0				9.8						10.6							

Tablo 14. injeksiyondan sonra lökosit sayımları (x1000)

V. TARTIŞMA

Peritonit gibi bazı enfeksiyonlarda geniş bir doku hasarı, nekroz ve kan dolaşımı bozuklukları gözlenir. Bu nedenle bu tip enfeksiyonlarda oksijenin, lökositlerin, metabolik ürünlerin ve uygulanan antibiyotiklerin enfekte alana taşınması bozulur. Vasküler bozukluklar ve aşırı fibrotik oluşumlar problemi ağırlaştırır. Böylece yapılacak cerrahi girişimler ve antibiyotik tedavisine rağmen mortalite yüksek olabilir. Bu gibi durumlarda yardımcı tedavi olarak uygulanacak HBO; hipoksiyi ortadan kaldırarak, doku onarım ve rejenerasyonunu sağlayarak, hem direkt hem de doğal savunma sistemlerinin aktivasyonu ile indirekt antibakteriyel etkiler sağlayarak ve uygulanan bazı tip antibiyotiklerle sinerjistik etkilere yol açarak yararlılık gösterir (24).

Akut peritonitte primer ve sekonder yanıtlar doku hipoksisine bağlanmaktadır. Doku hipoksisi kollagen sentezini, bakteriyel kollagenazın aktivasyonunu ya da proteolitik lizozomal enzimlerin salınımını inhibe etmektedir (10).

3 ATA'lık basınçta uyguladığımız %100 oksijenin sağladığı doku oksijen parsiyel basıncı hipoksiyi ve buna sekonder patolojik sorunları ortadan kaldıracak düzeydedir.

Bakteriyel Peritonitte etkenler, E. Coli, streptokoklar, stafilokoklar, pnömokoklar, gonokoklar, pseudomonas aeruginosa ve bazı anaeroblar gibi çok geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır (36).

Hiperbarik oksijen uygulamasında seçilen basıncın düzeyi, süresi ve günde uygulanan tedavi sayısı bu nedenle geniş bir spektrumu etkilemelidir. Hiperbarik oksijenin antibakteriyel ve antitoksik etkisi bazı etkenlerin yol açtığı belirli enfeksiyonlarda etraflıca incelenmiştir. Bunların en bilinen örneklerinden biri Clostridium'la-

rın yol açtığı gazlı gangrendir. Hiperbarik Oksijenasyon Komite'si tarafından kesin endikasyonlar sınıfına alınan bu enfeksiyonun tedavisinde 3 ATA basınçta 90 dakika süre şeklinde uygulama ile 250 mmHg'lik doku oksijen basıncı sağlandığında Clostridium Perfringens'in alfa toksin üretimi engellenir. 1250 mmHg'lik oksijen basıncı ise kesin bakterisitik etki gösterir. Toplam tedavi süresi 4-5 gün olup ilk gün 3, sonraki günlerde 2-3 tedavi uygulanır (17,24).

Clostridia'lardan çok daha sık rastlanılan ve spor oluşturmayan anaeroblar herhangi bir organ ya da dokunun tüm enfeksiyon tiplerinde görülebilirler. Bunlara en sık gastrointestinal ve alt ve üst solunum sistemi, ağız ve diş, yumuşak doku ve genital enfeksiyonlarda rastlanılır. Bacteroides ve türleri günlük 2 saat 3 ATA'lık basınçtaki oksijenle hızla inaktive olurlar. Dunlop ve arkadaşları HBO'yu actinomycetes, bacteroides ve streptokoklarla oluşan bir karın duvarı gangreninde başarıyla kullandılar (18).

Alt gastrointestinal sistemde baskın organizmalar anaeroblar olduğuna göre (sütle beslenen bebeklerde laktobasiller, yetişkinlerde bakteroidler) yüksek oksijen parsiyel basıncının gastrointestinal florayı değiştirmesi beklenir. Hopkinson ve Towers yaptıkları bir çalışmada 2 ATA'lık basınçta % 100 oksijende 2 saat bıraktıkları sıçanların dışkıсында anaerobları izole edemediler. Benzer bir çalışmada Bornside ve arkadaşları ise 3 ATA'lık oksijen basıncına maruz bırakılan sıçanların intrakolonik florasında 4 saatlik bir uygulamadan sonra ne bifidobacterium, streptococcus ve clostridium gibi gram pozitif ne de bacteroides gibi gram negatif anaeroblara rastlamadılar. Ayrıca bu uygulama sonucunda E. Coli gibi fakültatif gram negatif bakteriler de izole edilemedi (18).

Çalışmamızda 3 ATA'lık basınç ve 90 dakikalık tedavi süresi kullanıldı. İlk iki gün günde üç tedavi sonraki iki gün ise iki tedavi uygulandı. Bu tedavi protokolünün sağladığı doku oksijen basıncı geniş spektrumlu bir antibakteriyel ve antitoksik etki sağlamaktadır.

Hill'in yaptığı bir çalışmada Bacteroides Fragilis ve/veya Fusobacterium türleriyle oluşturulmuş deneysel intraabdominal abselerin büyüklüğü ve sayısı HBO tedavisiyle azaltıldı. Newton ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmanın sonucu olarak intraabdominal sep-

sis tedavisinde antibiyotik ve cerrahi tedavilere eklenecek HBO ile daha iyi sonuçlar elde edilebileceği ileri sürüldü. Petrovsky ve arkadaşlarının bir çalışmasında spor oluşturmeyen anaerob bakterilerin yol açtığı peritonitte yalnızca antibiyotikle yapılan tedaviye karşı daha iyi sonuçlar alındı. Bu sonuçlar ile çalışmamızdaki sonuçlar arasında uygunluk bulunmaktadır (24).

Thom ve arkadaşları erkek Wistar sıçanlarda fekal materyalle peritonit oluşturdular. Tek başına HBO ile tedavi ettikleri sıçanlarda mortalite % 10, kontrol grubunda ise % 100 olarak saptandı. Bu sonuç çalışmamıza her iki grubun mortalitesinin farklı olmaması nedeniyle uymamaktadır. Ancak çalışmamızda tek başına HBO tedavisi mortaliteyi değiştirmemesine karşın yaşam süresini anlamlı biçimde uzatarak yararlılık göstermiştir (33).

Peritonit tedavisinde kullanılan antibiyotik kombinasyonları, etkenlerin çok çeşitli olması nedeniyle geniş bir spektrumu kapsamalıdır. Bu amaçla en fazla önerilen kombinasyonlar, tobramisin ve klindamisin, gentamisin ve klindamisin ve penisilin ve streptomisindir. Ayrıca aminoglikozidlerin etkisi HBO ile güçlendirilmektedir. Mader, pseudomonas aeruginosanın neden olduğu bakteriyel osteomyelit tedavisinde gentamisin, tobramisin, amikasin ve netilmisin gibi aminoglikozidlerin etkisinin HBO ile arttırıldığını ortaya koydu. Bu nedenlerle çalışmamızda gentamisin - klindamisin kombinasyonu seçilmiştir (23,25,26,34).

Çalışmamızda enfeksiyon takip kriteri olarak rektal temperatür ölçümleri ve lökosit sayımı kullanılmıştır. Bir çok yazar akut peritonitte rektal temperatürün artacağını ileri sürmektedir. Bu durum çalışmamızdaki sonuçlara uymamaktadır (8,10,16).

Bazı durumlarda örneğin duodenum ülseri perforasyonu gibi ani başlayan olgularda ateşin normal ya da normalin altında bulunabileceği ileri sürülmektedir. Bazı yazarlarca ateşin enfeksiyonun şiddetlenmesiyle artabileceği gibi terminal dönemde hızla düşeceği, fulminan seyreden olgularda sürekli düşük bulunabileceği öne sürülmektedir. Çalışmamızda da rektal temperatür enfeksiyonun şiddetiyle orantılı olarak azalıp terminal dönemde en düşük değerde saptandı. İyileşmeyle yükselmeye başlayan temperatür giderek bazal değerlere ulaştı (26).

Peritonitte belirgin lökositoz saptanır.Çalışmamızdaki sonuçlar bunu destekler niteliktedir.Enfeksiyon süresince görülen ve iyileşmenin başlamasıyla düşen lökositoz,giderek bazal değerlere ulaşarak ortadan kalkmaktadır (8,11,15,16,22,29).

Patolojik inceleme sonucunda tüm örneklerde peritonit varlığı saptandı. Bu,HBO ve Kontrol grubundan ölen örneklerde"peritonit", Antibiyotik ve HBO+antibiyotik Gruplarından iyileşmiş örneklerde "organize peritonit"şeklinde saptandı.Bu sonuç peritonit oluşturma yöntemimizin başarılı olduğunu göstermektedir.

Akciğerler üzerindeki çalışma sonucunda hem HBO grubunda ölen,hem de HBO+antibiyotik grubunda iyileşmiş sıçanlarda aynı akciğer hasarları saptandı.Böylece HBO'nun çalışmamızda ortaya çıkan pulmoner hasarlarının mortalite üzerine etki etmediği ortaya kondu.

VI. SONUÇ

Bu çalışmada Wistar Albino sıçan peritonu içine injekte edilen insan dışkı süspansiyonuyla oluşturulan peritonitin tedavisinde HBO'nun etkinliği ve yararlılığı araştırıldı.

Tek başına HBO tedavisinin mortaliteyi değiştirmedığı ancak kontrol grubuna oranla yaşam süresini arttırdığı saptandı.

Hem tek başına antibiyotik hem de antibiyotik + HBO tedavileri mortaliteyi anlamlı biçimde düşürdüler.

En iyi sonuçlar HBO + antibiyotik tedavisiyle gözlemlendi. HBO + antibiyotik tedavisinin tek başına antibiyotik tedavisine oranla anlamlı biçimde üstün olduğu saptandı.

Sonuç olarak akut peritonit tedavisinde geleneksel tedavilere eklenen HBO tedavisinin, istatistikî açıdan belirgin bir biçimde mortaliteyi düşürdüğü ve özellikle ağır peritonit olgularında kullanılmasından büyük yararlar sağlanılabilecek değerli bir terapötik ajan olduğu saptandı.

VII. ÖZET

Bu çalışmada ağırlıkları 300-350 gram arasında değişen 48 adet dişi erişkin Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanların tümü insan dışkıyla hazırlanmış materyalin periton içi injeksiyonuyla enfekte edildiler.

Peritonit oluşturulan sıçanlar 4 gruba ayrıldı. 1. gruptaki sıçanlara kontrol grubu olarak kabul edildiklerinden herhangi bir tedavi uygulanmadı. 2. gruptakiler yalnız HBO ile, 3. gruptakiler yalnız antibiyotikle (gentamisin + klindamisin), 4. gruptakiler ise hem HBO hem de antibiyotikle tedavi edildiler.

Enfeksiyon takip kriteri olarak rektal temperatür ve lökosit sayımı kullanıldı. Rektal temperatür enfeksiyonun şiddetiyle orantılı biçimde düşme gösterdi ve iyileşme ile birlikte bazal değerlere döndü. Enfeksiyon sonucu gözlenen lökositoz da iyileşmeyle birlikte bazal değerlere geri döndü.

Her gruptan ikişer sıçanın karın içi organları ve karın ön duvarının bir bölümü patolojik anatomik incelemeye alındı. HBO tedavisi gruplarındakilerin akciğerleri oksijen zehirlenmesi açısından ayrıca değerlendirildi. Patolojik inceleme sonuçları tüm hayvanlarda peritoniti kanıtlarken iyileşen sıçanlarda "organize peritonit" bulguları verdi. HBO'ya maruz kalan hayvanların tümü benzer akciğer hasarı bulguları verdiler.

İnjesiyondan sonra 7.güne kadar ölen hayvanların ölüm saatleri kaydedilerek yaşama süreleri saptandı. 4.gün kesilen tedaviden sonra 7.güne dek hayatta kalan ve semptom vermeyen sıçanlar iyileşmiş kabul edildi. Gruplar arasında yaşam süreleri ve mortalite açısından istatistiksel karşılaştırma yapıldı.

Bu istatistik çalıřmaların sonucunda HBO + antibiyotik tedavisinin mortaliteyi diđer tedavilere oranla anlamlı biçimde dūřurdūđu, tek bařına HBO'nun ise mortaliteyi deđiřtirmemekle birlikte yařam sūresini anlamlı biçimde uzattıđı saptandı.

Būylece akut peritonit tedavisinde geleneksel tedavilere eklenecek HBO'nun deđerli bir terapōtik ajan olduđu deneyssel olarak kanıtlandı.

VIII. KAYNAKLAR

1. AKPIR K.: Karbonmonoksit Zehirlenmesi ve Anaerobik İnfeksiyonların Tedavisinde Hiperbarik Oksijenasyon, Tıbbi Ekoloji ve Hidro-klimatoloji Dergisi, Hiperbarik Oksijenasyon simpozyumu Özel Sayısı, Cilt 2, Sayı 1, s:32-36, 1984.
2. ALEKSANYAN V.: Teşhisten Tedaviye, 8.baskı, Filiz Kitabevi, s:238-240, İstanbul 1981.
3. AUGUSTIN R., KUHLMANN U., SCHMID E., WISSER E.: Bacterial Peritonitis in CAPD: Pathogenesis, Symptoms, Therapy and Progress, Peritonitis in CAPD, Vol. Edit: Augustin R., Karger co. s:10-22, Stuttgart 1987.
4. BASSETT B.E., BENNETT P.B.: Introduction to the Physical and Physiological Bases of Hyperbaric Therapy, Hyperbaric Oxygen Therapy, Ed: Davis J.C., Hunt T.K., Undersea Medical Society Inc., s:11-24, Maryland 1977.
5. BEHNKE A.R.: A Brief History of Hyperbaric Medicine, Hyperbaric Oxygen Therapy, Ed: Davis J.C., Hunt T.K., Undersea Medical Society Inc., s:3-10, Maryland 1977.
6. BELGERDEN S., ÇALANGU S.: Akut Batın Sendromu, Acil Dahiliye, Düzenleyen: Çalangu S., İstanbul Tıp Fakültesi Yayınları, s:154-170, İstanbul 1984.
7. BOVERIS A., LLESUY S., SOLARI L., ASHKAR E., BERTHOLDS M.: Synergism of Hyperbaric Oxygen and Adriamisin, 2. Swiss Symposium and 2. European Conference on Hyperbaric Medicine, Ed: Bakker D.J., Schmutz J., s:61-64, Basel 1990.
8. BOZBORA A.: Karın Boşluğu Hastalıkları, Cerrahi Gastroenteroloji, Düzenleyen: Değerli Ü., İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı Yayını, s:456-476, İstanbul 1984.

9. BUMİN D.:Cerrahide Muayene Usulleri ve Hastalıklardaki Bulgular, s:238-240,Çağdaş Basımevi,8.Baskı,Ankara 1979.
10. CONDON R.E.,MALANGONI M.A.: Peritonitis and Intraabdominal Abscesses, Principles of Surgery,Ed:Schwartz S.I.,4.Baskı,s:1391-1419.
11. CONNELL A.M.:Akut Batın ve Cerrahi Gastroenteroloji,The Merck Manual,Ed:Berkow R.,Çev:Pekus M.,Merck Yayıncılık,14.Baskı, s:568-569,İstanbul 1985.
12. ÇİMŞİT M.: Hiperbarik Oksijenin Kullanım Alanları,Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi,Hiperbarik Oksijenasyon Özel Sayısı, Cilt 2,Sayı 1,s:8-15,1984.
13. ÇİMŞİT M.: Hiperbarik Oksijen Tedavisi, Sendrom,Ed:Yalman A., Yıl 2,Sayı 6,s:67-69,Haziran 1990.
14. DAVIS J.C.,HUNT T.K.:Hyperbaric Oxygen Therapy,Preface and Background,Undersea Medical Society Inc.,Maryland 1977.
15. DOĞRU A.M.:Cerrahiye Giriş Fizik ve Laboratuar Muayeneleri,Atak Matbaası,s:312-315,1973.
16. DUNPHY J.E.:Peritoneal Cavity,Current Surgical Diagnosis and Treatment,4.Orta Doğu Baskısı,s:451-464,1979.
17. EDMONDS C.,LOWRY C.,PENNEFATHER J.: Diving and Subaquatic Medicine A Diving Medical Centre Publ.Sydney N.S.W.,Australia 1976.
18. GOTTLIEB S.F.:Oxygen Under Pressure and Microorganism,Hyperbaric Oxygen Therapy,Ed:Davis J.C.,Hunt T.K.,Undersea Medical Society Inc. s:79-100,Maryland 1977.
19. HARDLING A.J.,RITCHE H.D.: The Peritoneum,Omentum,Mesentery and Retroperitoneal Space,Bailey's and Love's Short Practice of surgery, 19.Baskı,H.K.Levis &Co Ltd,s:923-945,1984.
20. HOHN D.C.: Oxygen And Leukocyte Microbial Killing,Hyperbaric Oxygen Therapy,Ed:Davis J.C.,Hunt T.K.,Undersea Medical Society Inc., s:101-110,Maryland 1977.
21. HUNT T.K.,NIINIKOSKI J.,ZEDERFELDT B.H.,SILVER 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.
22. KAYABALI İ.: Akut Karın Teşhis Yolları ve Tedavinin İlkeleri,A.Ü. Tıp Fak.Yayınları,s:46-63,Ankara 1973.

23. MADER J.T.: Bacterial Osteomyelitis:Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy,2.Swiss Syposium and 2.European Conference on Hyperbaric Medicine,Ed:Bakker D.J.,Schmutz J.,s:65-70,Basel 1990.
24. MYERS R.A.M.: Hyperbaric Oxygen Therapy:A committee Report, Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc.,USA 1986.
25. NANCE F.C.: Diseases of The Peritoneum,Mesentery and Omentum, Bockus Gastroenterology,Ed:Berk J.E.,W.B.Saunders Com.,s:4177-419 5, Tokyo 1985.
26. OGAN H.: Periton Hastalıkları,Gastroenteroloji,Ed:Barlas O.,Dinç İ., Gürakar M.,Ogan H.,Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları,s:215-225,1982.
27. ÜZER N.,ÇİMŞİT M.: Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Fiziksel ve Fizyolojik Esasları,Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi, Hiperbarik Oksijenasyon Simpozyumu Özel Sayısı,Cilt 2,Sayı1, s:1-7 , 1984.
28. PUSANE A.: Sindirim Sistemi Cerrahisinde Erken Dönem Relaparotomi - ler,Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları.
29. REIFFERSCHIED M.,WELLER S.: Cerrahi II,Çev:Düren E.,Arkadaş Tıp Kitapları Serisi,5.Baskı,s:670-675,1986.
30. SCHÜNEMANN B.,QUELLHORST E.: Bacterial Peritonitis in IPD:Pathogenesis,Symptoms,Therapy and Progress,Peritonitis in CAPD,Vol Ed: Augustin R.,Karger Co.s:23-29,Stuttgart 1987.
31. SCHILLING C.W.,FAIMAN M.D.: Physics of Diving and Physical Effects on Divers,The Physician's Guide to Diving Medicine,Ed:Schilling C.W. Undersea Medical Society Inc.,s:35-70, Bethesda Maryland,1984.
32. SILEN W.: Karın Ağrısı,Harrison İç Hastalıklarında Temel Bilgiler , Çev.Ed:Menteş N.K.,Menteş Kitabevi,s:81-87,İzmir,1976.
33. THOM S.R.,LAWERMANN ,HART G.B.: The Effects of Hyperbaric Oxygen on Experimental İntraabdominal Sepsis,UHMS,30,s:1515-1530, California 1985.
34. VAUGHAN V.C.:Peritoneum and Allied Structures,Nelson Textbook of Pediatrics,Ed:Nelson W.E.,W.B.Saunders Co.11.Baskı,s:1137-1140.
35. VELİCANGİL S.: Tıbbi Biyometri ve Tatbikatı,İstanbul Tıp Fakültesi Yayınları,İstanbul 1972.

36. YAKACIKLI S.: Peritonit, İnfeksiyon Hastalıkları, Düz:Çetin E.T., s:90, İstanbul Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul 1979.
37. ZEREN Z.: (Kısa) Sistemik İnsan Anatomisi, İstanbul Tıp Fakültesi Yayınları, s:765-773, İstanbul 1971.
38. ZEREN Z.: Topografik Anatomi, İstanbul Tıp Fakültesi Yayınları, İkinci Kitap, İkinci Bası, s:40-44, 1950.