

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

**SIÇANLARDA OLUŞTURULAN KRONİK ADJUVAN ARTRİTİNDE HİPERBARİK
OKSİJEN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

Dr. C.Sevi TEKİN DOĞAN

Danışman
Prof. Dr. Maide ÇİMŞİT

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2009

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

**SIÇANLARDA OLUŞTURULAN KRONİK ADJUVAN ARTRİTİNDE HİPERBARİK
OKSİJEN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

Dr. C. Sevi TEKİN DOĞAN

Danışman
Prof. Dr. Maide ÇİMŞİT

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
2009

ÖNSÖZ

Ülkemizde hiperbarik oksijen tedavisinin bilimsel gelişimi yönünde verdiği uğraşlarla bize örnek olan, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim dalının kurulmasını sağlayan, uzmanlık eğitimim sırasında sürekli katkı ve yardımları ile beni yönlendiren, anlayışıyla cesaretlendiren, birlikte tez yazmaktan büyük mutluluk duyduğum, değerli hocam Prof. Dr. Maide Çimşit' e;

Eğitim sürecimde her konuda yardımcı olan, çalışmalarımnda bilgi ve deneyimlerini paylaşan, önerileriyle teşvik eden, ilgi, güler yüz ve hoşgörülerinden dolayı değerli hocam Prof. Dr. Şamil Aktaş' a;

Uzmanlık eğitimimde deneyimlerini paylaşarak daha iyi birer hekim olmamız için çaba gösteren Doç. Dr. Salih AYDIN'a

Asistanlık sürem boyunca her konuda destek ve önerileriyle beni yönlendiren değerli hocam Doç. Dr. Akın Savaş Toklu' ya;

Tez çalışmam sırasında her türlü desteği sağlayan yoğun programı içinde zaman ayırarak bizzat yardımcı olan Prof. Dr. Tuncay Altuğ' a;

Biyokimyasal analiz ve değerlendirme konusundaki yardım ve desteği için Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı' ndan Prof. Dr. Seval Aydın' a ve çalışmamın yürütülmesi sırasında çeşitli katkılarından dolayı Farmakoloji AD' dan Prof. Dr. Lütfiye Eroğlu' na; sonsuz teşekkürler.

Klinikte her zaman bilgisi, desteği, sabrı ve dostluğuyla yanımda olan, kendisinden çok şey öğrendiğim Fizyoterapistimiz Ali Çelik' e her şey için teşekkür ederim.

Asistanlık dönemimde hoşgörü, destek ve sabırları için birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma; ihtisasım süresince ve bu çalışmayı hazırlarken bana destek olan birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm kürsü çalışanlarına teşekkür ederim.

Yıllardır olduğu gibi tez çalışmam boyunca da sabrı ve sevgisiyle yanımda olan sevgili eşime; hayatta güçlü ve başı dik yürümeyi öğreten, sonsuz özveri ve sevgi ile beni yetiştiren canım anneme ve bütün aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. C. Sevi Tekin Doğan

2009

İÇİNDEKİLER

I. BÖLÜM

ÖZET VIII

ABSTRAKT IX

II. BÖLÜM

GİRİŞ 1

GENEL BİLGİLER 3

A. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ 3

1. TANIM 3

2. TARİHÇE 4

3. FİZİKSEL TEMEL 6

4. FİZYOLOJİK ETKİLERİ 8

5. ENDİKASYONLAR 12

6. YAN ETKİLER 16

7. KONTRENDİKASYONLAR 18

B. İNFLAMASYON 19

1. AKUT İNFLAMASYON 19

2. KRONİK İNFLAMASYON 22

3. İNFLAMASYONDA SİTOKİNLER 25

4. İNFLAMATUAR KRONİK ARTRİT PROTOTİPİ OLARAK ROMATOİD

ARTRİT 27

III. BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM 31

A. ARTRİT OLUŞTURMA VE İZLEMİ 32

B. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ 35

C. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME 36

D. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME 37

IV. BÖLÜM

BULGULAR 38

A. İNFLAMATUAR BULGULARIN DEĞERLENDİRMESİ 38

B. BİYOKİMYASAL VERİLERİN SONUÇLARI 42

V. BÖLÜM

TARTIŞMA 51

VI. BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER 48

VII.BÖLÜM

KAYNAKLAR

58

EKLER

65

ÖZGEÇMİŞ

66

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Tek kişilik basınç odası
- Şekil 2.** Çok kişilik basınç odası
- Şekil 3.** Çok kişilik basınç odası kontrol paneli
- Şekil 4.** İnflamasyonda TNF- α 'nın merkezi rolü
- Şekil 5.** İnflamasyonda TNF ve IL-1' in başlıca etkileri
- Şekil 6.** Sıçanların gruplandırılması
- Şekil 7.** Sağ arka ayak plantar yüze adjuvan uygulanması
- Şekil 8.** Adjuvan enjeksiyonu sonrası şişlik ve kızarıklık
- Şekil 9.** Ağrı eşiği ölçümü
- Şekil 10.** Kumpas ile diz çapı ölçümü
- Şekil 11.** Kumpas ile ayak tarsal eklem çapı ölçümü
- Şekil 12.** Deney basınç odası

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1.** Basınç birimleri ve eşdeğerleri
- Tablo 2.** Farklı basınçlarda Oksijen ve Nitrojenin parsiyel basınçlarındaki değişimler
- Tablo 3.** Farklı basınçlarda ideal oksijen değerleri
- Tablo 4.** Normal ve hiperbarik şartlarda ideal PO₂ değerleri (mmHg)
- Tablo 5.** Sağlık Bakanlığı tarafından kabul edilen HBOT endikasyonları listesi
- Tablo 6.** UHMS tarafından belirlenen HBOT endikasyonları listesi
- Tablo 7.** ECHM'nin kanıta dayalı tıp prensibine göre belirlediği HBOT endikasyonları listesi
- Tablo 8.** Göreceli kontrendikasyonlar listesi
- Tablo 9.** Makrofajlardan salınan mediatörler
- Tablo 10.** Romatoid artrit patogenezi
- Tablo 11:** Grup 1 (AIA+HBO) ve Grup 2'de (AIA) sağ ayak tarsal eklem çaplarının günlük ortalamaları
- Tablo 12:** Sağ diz eklem çaplarının günlük ortalaması
- Tablo 13:** Günlük ağrı eşiği ortalamaları
- Tablo 14:** Grupların TNF- α ortalamaları ve standart sapmaları
- Tablo 15:** Farklı sıçan gruplarında 3 ayrı zamanda yapılan ölçümlerde ortalama TNF- α değerlerinin ANOVA ile karşılaştırılması
- Tablo 16:** Grupların IL-1 β ortalamaları ve standart sapmaları
- Tablo 17:** Farklı sıçan gruplarında 3 ayrı zamanda yapılan ölçümlerde saptanan ortalama IL-1 β değerlerinin ANOVA ile karşılaştırılması
- Tablo 18:** Grupların IL-6 ortalamaları ve standart sapmaları
- Tablo 19:** Farklı sıçan gruplarında 3 ayrı zamanda yapılan ölçümlerde saptanan ortalama IL-6 değerlerinin ANOVA ile karşılaştırılması

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. Ayak tarsal eklem çaplarındaki değişiklikler

Grafik 2. Diz eklemi çaplarındaki değişiklikler

Grafik 3. Ağrı düzeyi değişimleri

Grafik 4. TNF- α değerlerinin zamanla değişimi

Grafik 4. IL-1 β değerlerinin zamanla değişimi

Grafik 4. IL-6 değerlerinin zamanla değişimi

KISALTMALAR

AIA:	Adjuvanla İndükte Artrit (Adjuvan induced arthritis)
ATA:	Atmosfer Absolut (Mutlak atmosfer)
Cl:	Klor
CTF:	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
D.D.K:	Deniz Kuvvetleri Komutanlığı
DMARD:	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (hastalığı değiştiren antiromatizmal ilaçlar)
ECHM:	Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (European Committee for Hyperbaric Medicine)
ELISA:	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Enzim bağlı immünosorbent yöntem)
F:	Frekans
GATA:	Gülhane Askeri Tıp Akademisi
G-CSF:	Granülosit koloni stimulan faktör
GM CSF:	Granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör
H:	Hidrojen
H₂O₂:	Hidrojen peroksit
HBO:	Hiperbarik Oksijen
HBOT:	Hiperbarik Oksijen Tedavisi
HOCl:	Hipoklorik asit
IFN:	İnterferon
Ig:	İmmunglobulin
IL-1β:	İnterlökin 1 beta
IL-6:	İnterlökin 6
ia:	İntraartiküler
İTF:	İstanbul Tıp Fakültesi
Kg/cm²:	Kilogram/ santimetrekare
KO:	Kareler ortalaması
KT:	Kareler toplamı
M-CSF:	Makrofaj koloni stimulan faktör
ml:	Mililitre
mmHg:	Milimetre Civa

VIII

MPO:	Miyeloperoksidaz
MSS:	Merkezi sinir sistemi
NADP:	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NSAİİ:	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
O[•] :	Süperoksit
O₂:	Oksijen
P:	Olasılık (Probability)
PAF:	Platelet aktive edici faktör (Platelet activating factor)
pO₂:	Parsiyel Oksijen Basıncı
Psig:	Pounds per square inch gauge
RA:	Romatoid artrit
Sd:	Serbestlik derecesi
SOD:	Süperoksit dismutaz
SOR:	Serbest oksijen radikalleri
SPSS:	Statistical Program for Social Sciences (Sosyal Bilimler için İstatistik Programı)
TGF:	Transforming growth factor (Transforme edici büyüme faktörü)
TNF-α:	Tümör nekrotizan faktör alfa
UHMS:	Undersea and Hyperbaric Medical Society (Sualtı ve Hiperbarik Tıp Derneği)

BÖLÜM I

SIÇANLARDA OLUŞTURULAN KRONİK ADJUVAN ARTRİTİNDE HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

ÖZET

Kronik inflamasyon, aktif inflamasyonun doku destrüksiyonu ve onarım çabaları ile haftalarca hatta aylarca devam etmesidir. Kronik inflamasyonların patogeneğinde rol oynayan faktörlerden biri de TNF- α artışı ile başlayan interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) ile gelişen inflamatuvar süreçtir. Bu proinflamatuvar sitokinler kronik artritlerdeki kemik ve kıkırdak destrüksiyonundan sorumludur. Kronik artritin prototipi olan romatoid artrit, sinovyanın otoimmün kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Romatoid artrit tedavi ajanlarından bazıları TNF- α inhibisyonu yolu ile etkili olurlar. Hiperbarik oksijen tedavisinin (HBOT) TNF- α , IL-1 β , IL-6 üzerine inhibitör etkileri çeşitli inflamatuvar modellerde gösterilmiştir. Bu çalışmada, kronik artrit modeli ile oluşturulan inflamasyonu baskılamada HBOT'nin etkinliğini incelemek üzere HBOT öncesi ve sonrasındaki TNF- α , IL-1 β ve IL-6 değerleri araştırıldı.

Kronik inflamasyon modeli olarak sıçanlarda adjuvan ile indüksiyon (AIA) yöntemi ile oluşturulan kronik artrit kullanıldı. Sıçanlar; AIA sonrası HBOT uygulanan; AIA uygulanan HBOT uygulanmayan, artrit oluşturulmadan HBO uygulanan ve kontrol olmak üzere dört gruba ayrıldı. Grup 1 ve 2'de 10'ar, Grup 3'de 8 ve Grup 4'de 5 sıçan vardı. Eklemdeki şişlik ve kızarıklığın gerilediği 18. günden sonraki ikinci gün başlayarak, tedavi gruplarına 2,4 ATA' da, günde 1 kez, 90 dk. süre ile haftada 7 gün HBOT uygulandı. Toplam seans sayısı 14 idi. HBOT başlamadan önce, 7. seans sonrasında ve 14. seans sonrasında kan alındı. TNF- α , IL-1 β ve IL-6 seviyeleri ölçülerek tedaviye yanıt araştırıldı. Sonuçlar SPSS 13 programında varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi.

TNF- α 'nın HBOT'ne başlanmasıyla düşüşe geçtiği, IL-1 β ve IL-6 düzeyinde ise HBOT ile önce hafif bir yükselmenin olduğu, ardından kontrol grubuna yakın değerlere kadar gerilediği görüldü. Sonuçta, HBOT kronik inflamasyonu proinflamatuvar sitokin seviyelerini düşürerek baskıladığı saptandı (P değerleri sırasıyla TNF- α , IL-1 β ve IL-6 için <0,001, <0,035 ve <0,001).

Anahtar kelimeler: Kronik inflamasyon, hiperbarik oksijen, sitokinler

EFFICIENCY OF HYPERBARIC OXYGEN TREATMENT IN EXPERIMENTAL CHRONIC ARTHRITIS MODEL IN RATS

ABSTRACT

Chronic inflammation is an inflammation of prolonged duration in which active inflammation, tissue destruction, and attempts to repair are proceeding simultaneously. Proinflammatory cytokine response, including an increase in TNF- α , IL-1 β and IL-6 levels, is one of the underlying factors. These cytokines are known to be responsible from the bone and cartilage destruction in chronic arthritis. Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune inflammatory disease of synovia and a prototype of chronic arthritis. Antibodies or specific cytokine blocking agents which are used in the treatment of Rheumatoid arthritis, produce marked short term improvement in chronic synovitis, indicating the pivotal role of these cytokines. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) has been found to be effective in lowering proinflammatory cytokines in several studies.

In our study, the effect of HBOT in an experimental chronic arthritis inflammation is evaluated through blood levels of TNF- α , IL-1 β and IL-6 before and after the HBOT.

Adjuvant induced arthritis (AIA) model in rats used as a chronic arthritis model. 33 rats divided into four groups randomly: Group 1 (10 rats) had AIA and HBOT; Group 2 (10 rats) had AIA but not HBO; Group 3 (8 rats) had HBO without AIA, and Group 4 (5 rats) were the control group. The rats evaluated for oedema and pain for acute inflammation. After these signs regressed, on the 20th day, blood samples were collected and HBOT was begun. HBOT plan was 2,4 ATA; 90 minutes, once a day for a total of 14 sessions. 2 more blood samples were taken on the 28th and 36th days of the study following the 7th and 14th sessions of HBOT. TNF- α , IL-1 β and IL-6 levels were evaluated and compared with ANOVA in SPSS 13.

The results revealed that TNF- α regressed with the onset of HBO therapy. The slight increase in IL-1 β ve IL-6 levels in the first week of the HBOT were followed by regression at the second week of the treatment. HBOT is found to be effective in experimental chronic inflammation of adjuvant arthritis through blocking the proinflammatory cytokines (P values for TNF- α , IL-1 β and IL-6 are <0,001, <0,035 ve <0,001 respectively).

Keywords: chronic inflammation, hyperbaric oxygen, cytokines

BÖLÜM II

GİRİŞ

Vücutun, lokal ya da sistemik incitici ajana karşı verdiği yanıtların tamamı inflamatuvar reaksiyon olarak adlandırılır (1). Akut olarak başlayan inflamatuvar yanıt; tam rezolüsyon, skar dokusuyla iyileşme, abse formasyonu ya da kronik inflamasyon ile sonuçlanır. Akut inflamatuvar yanıt, incitici ajanın devam etmesi ya da normal iyileşme sürecindeki bazı bozukluklar nedeniyle kronik hale geçer. Kronik inflamasyon, akut inflamasyonu izleyebilmekle birlikte, incitici ajanların akut inflamasyona yol açan etkenlerden daha az toksik olduğu durumlarda, inflamatuvar yanıt sıklıkla baştan itibaren kroniktir.

Kronik inflamasyona neden olan etkenler intrasellüler mikroorganizma ve bazı funguslarla persistan infeksiyonlar (tüberküloz basili, Trepanema pallidum gibi), parçalanamayan cansız materyale uzun süre maruz kalma (silika- silikosis) ve otoantijenler ile devam eden immun reaksiyonlar (romatoid artrit gibi) olmak üzere 3 ana grupta toplanabilir. Akut inflamasyonun çeşitli antiinflamatuvar tedavilerle kolayca baskılanabilmesine karşın kronik inflamasyonda tedavi seçenekleri ve bunların etkinlikleri daha az, yan etkiler fazladır. Özellikle otoimmun kronik inflamasyonlarda kesin neden ve tetikleyici faktör bilinemediği için, tam kontrol sağlayan ya da tedavi eden yöntem mevcut değildir. (1,2) Son zamanlarda proinflamatuvar sitokinleri baskılayan biyolojik tedavi ajanları bu tür hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ajanlar yan etkileri oldukça fazla ve pahalı olup hastaların yalnız bir bölümünde olumlu sonuç vermektedir (3, 4).

Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT) basınç odası içinde basınç altına alınan hastanın % 100 oksijen solumasına dayanan bir tedavi biçimidir. Tedavi basınçları, genellikle 2,0- 2,8 ATA arasındadır. Hiperbarik oksijenin vazokonstriksiyon, kapiller kan basıncını düşürme, diapedezi azaltma, kapiller permeabilitedeki artışın geri dönmesi, transkapiller sıvı geçişi değişimi ile sıvı rezorbsiyonu başlaması yoluyla ödem çözülmesini sağladığı ve özellikle akut inflamasyonu baskıladığı bilinmektedir. Bunun yanı sıra başta antihipoksik olmak üzere, antitoksik, antiinfeksiyöz, anjiyogenesisi arttırma, osteogenesisi uyarma gibi çeşitli etkileri de mevcuttur. HBOT bu etkileri nedeniyle birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.

Hiperbarik oksijen tedavisinin immun sistem üzerine etkileri son yıllarda üzerinde çalışılmaya başlanılan bir konudur. Hiperbarik oksijen tedavisinin proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-1 ve IL-6 üzerine inhibitör etkileri çeşitli inflamatuvar modellerde gösterilmiştir (5, 6, 7, 8). Tez çalışmamızda buradan yola çıkarak bu etkinin deneysel kronik

adjuvan artritinde araştırılması ve hiperbarik oksijen tedavisinin kronik inflamasyonu kontrol altına almada etkin olup olamayacağını incelenmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

A. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

1. TANIM

Medikal bir tedavi yöntemi olan hiperbarik oksijen tedavisi, kapalı bir sistem içinde 1 atmosfer absoluttan (1 ATA = 1 Bar = 760 mmHg) daha yüksek basınç altında sürekli ya da aralıklı % 100 oksijen solunması ile yapılır. (9) 1 ATA'da yani normobarik ortamda ya da bölgesel uygulanan %100 oksijen HBO tedavisi olarak kabul edilmez.

Basınç odaları, iç basıncı kontrollü olarak arttırılabilen, çelik ve alüminyumdan imal edilmiş, kullanım yeri ve amacına göre farklı boyut ve şekillerde olabilen kapalı sistemlerdir (10). İki tip basınç odası mevcuttur. Bir seansta tek hasta tedavi ediliyorsa "tek kişilik basınç odası" denir (Şekil 1). Tek kişilik basınç odasında oksijen, odanın doğrudan bu gaz ile basınç altına alınması ya da odanın hava ile basınç altına alınıp maskeden oksijen verilmesi ile hastaya ulaştırılır. Bir seansta birden fazla sayıda hasta tedavi edilen, sıklıkla birden fazla bölme içeren basınç odaları "çok kişilik basınç odası" olarak adlandırılır (Şekil 2). Çok kişilik basınç odasında oda hava ile basınç altına alınır, oksijen maske, başlık ya da endotrakeal tüp yoluyla verilir. Her iki tip basınç odasında da hastaya inhalasyon yoluyla oksijen uygulanır. Oksijenin ve basıncın sistemik etkilerinden yararlanır. Tedavi süre ve basınçları hastalığa göre farklılık gösterir (11).



Şekil 1. Tek kişilik basınç odası (İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı)



Şekil 2. Çok kişilik basınç odası (İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı)



Şekil 3. Çok kişilik basınç odası kontrol paneli (İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı)

2. TARİHÇE

Hiperbarik sistem ilk olarak 1662 yılında Henshaw tarafından üretilerek tedavi amacıyla kullanılmış, yüksek basınç akut, alçak basınç kronik hastalıkların tedavisinde uygulanmıştır. 19. yüzyılda hiperbarik tedavilere ilgi canlanmış, Fransız doktorlar Junod ve Pravas' tan sonra çeşitli Avrupa şehirlerinde basınç odaları kurulmuştur. 1879'da Fransız cerrah Fontaine tarafından yapılan hareketli hiperbarik ameliyathane, hernili hastalar başta olmak üzere, çeşitli cerrahi girişimler için kullanılmıştır (12).

Yüksek basınçlı hava tedavileri, 17. yüzyılda başlamış olmakla birlikte, oksijen ve etkileri Priestly tarafından bundan yaklaşık yüz yıl sonra, 1775’ te tanımlanmıştır (12, 13). 19. yüzyıl başlarında ise, hiperbarik oksijenin santral sinir sistemi ve pulmoner sistem üzerine olan toksik etkileri Paul Bert ve Lorrain Smith tarafından tanımlandı (14).

1930’ lardan sonra İngiliz ve Amerikan donanmalarında dekompresyon hastalığının tedavisinde HBO kullanılması bu tedavinin gelişimine önemli katkı sağlamıştır (15).

HBO tedavisinin ilk önemli bilimsel çalışması, radyoterapinin etkisini arttırmak için, Churchill-Davidson tarafından 1955’ de kullanımıştır. Aynı yıl kalp cerrahı Boerema hastaların dolaşım arrestine toleransını arttırmak için hiperbarik oksijen tedavisinden yararlanmış, oksijenin basınçlı ortamda artmış çözünürlüğünden faydalanarak kalp ve dolaşım sistemi ile ilgili başarılı çalışmalar yapmıştır. Bu yöntem kalp cerrahisinde uzun süre kullanılmıştır (14).

Churchill-Davidson ve Boerema’ nın klinik kullanımları başlangıç alınarak, HBO tedavisinin tarihçesinin 50–55 yıl öncesine dayandığı kabul edilebilir (14).

1961’ de Brummelkamp, anaerobik bakterilerde etkili olabileceğini düşünerek, HBO tedavisini gazlı gangrende başarıyla kullanmıştır (16, 17). Bir yıl sonra George Smith ve G.R. Sharp karbonmonoksit zehirlenmesinde HBOT uygulamış ve başarılı sonuçlarını yayınlamışlardır (18).

1960’ lardan sonra çalışmalar hız kazanmış, ilki 1963’ te Amsterdam’ da düzenlenen toplantılarla gelişmeler dünya çapında yaygınlaşmıştır. Sonrasında HBO tedavi merkezlerinin sayısı artmıştır.

Bu olumlu gelişmelere karşın, bazı merkezlerde bilimsel temellere dayanmadan pek çok hastalığın tedaviye alınması HBOT’ ne şüphe ile bakılmasına yol açmış ve bu nedenle, 1970’ lerin sonunda Amerika Birleşik Devletlerinde Undersea & Hyperbaric Medical Society (Sualtı & Hiperbarik Tıp Derneği), hiperbarik oksijen tedavisinin temel kural ve prensiplerini yayınlama gereğini duymuştur. Avrupa’ da da European Underwater and Baromedical Society içinde kurulan European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM), 1994’ te ilk konsensus bildirisini yayınlamıştır (14).

Ülkemizde rutin hiperbarik oksijen tedavisi uygulamaları, Dr. Maide Çimşit’in Aberdeen Üniversitesi’ nden uzman ünvanını almasını takiben 1989 yılında İstanbul Tıp Fakültesinde kurulan, 2002 yılında Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp adını alan Anabilim Dalı tarafından başlatılmıştır (19).

3. FİZİKSEL TEMEL

Dalış ve hiperbarik tıbbın temeli sıcaklık, hacim ve basınç ilişkilerini gösteren fiziksel kurallara dayanır. Genel olarak kullanılan birim “mutlak atmosfer basıncı” (ATA) dır. Kullanılan diğer birimler ve eşdeğerleri Tablo 1’ de verilmiştir.

Birim	Bar	Atmosfer	PSIG	Kg/cm ²
1 Bar	1	0,98692	14,50400	1,01944
1 Atmosfer	1,01330	1	14,69600	1,03322
1 PSIG	0,06895	0,68046	1	0,07031
1Torr	0,00133	0,00132	0,01934	0,00131
1 Kilopaskal	0,01000	0,00987	0,14504	0,01019

Tablo 1: Basınç birimleri ve eşdeğerleri (20 numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir.)
(Psig: Pound/square inch)

a. Boyle Yasası

İrlandalı fizikçi Robert Boyle tarafından 1670 yılında tanımlanan bu yasaya göre sıcaklığın sabit olduğu ortamda, gazların hacmi basıncı ile ters orantılıdır.

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

$$P_1 \times V_1 = P_2 \times V_2$$

P= basınç, V= hacim, t= sıcaklık

Bu yasa barotraumaların fizyopatolojisini, dekompresyon hastalığı ve gaz embolisi gibi hastalıkların tedavi prensiplerini açıklamada önemli rol oynar (20).

b. Charles Yasası

Bu yasaya göre, basıncın sabit olduğu durumda, gazların hacmi sıcaklık ile doğru orantılıdır.

Genel gaz kanunu Boyle ve Charles yasaları birleştirilerek formülü şu şekilde düzenler:

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

P= basınç, V= hacim, t= sıcaklık

Basınç odasında hacim sabittir. Tedavinin başlamasıyla basınç arttırılır. Tedavi sonunda basınç yeniden yüzey basıncına düşürülür. Hızlı bir kompresyon sırasında basınç odası rahatsız edici şekilde sıcak olabilirken dekompreyon sırasında da içerisi soğuk hatta sisli olabilir (20).

c. Dalton Yasası

Bu yasaya göre, bir gaz karışımının toplam basıncı o karışımı oluşturan gazların parsiyel basınçlarının toplamına eşittir.

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

P_t = Toplam basınç, $P_1, 2, 3, \dots, n$ = Karışımındaki gazların ayrı ayrı kısmi basınçları

Bu kanun karışım gazların etkilerini hesaplamada önemlidir. Belli miktarların üzerine çıkan gazların nitrojen narkozu, oksijen toksisitesi gibi zararlı etkileri ortaya çıkar. Örneğin hava % 20.94' ü oksijen, % 78.08' i nitrojenden oluşan bir gaz karışımıdır. Deniz seviyesinde 1 ATA' da normal hava koşullarında, oksijenin parsiyel basıncı 0.21 ATA, nitrojenin parsiyel basıncı 0.79 ATA olarak kabul edilebilir. Basınç odasında basıncın arttırılmasıyla bu gazların parsiyel basınçları da artacaktır. Farklı basınçlar altında havayı oluşturan oksijen ve nitrojen gazlarının kısmi gaz basınç değişimleri Tablo 2' de verilmiştir (21).

Toplam basınç		Oksijen basıncı		Nitrojen basıncı	
TA	mmHg	ATA	mmHg	ATA	mmHg
1	760	0,21	159,6	0,79	600,4
2	1520	0,42	319,2	1,58	1200,8
3	2280	0,63	478,8	2,37	1801,2
4	3040	0,84	638,4	3,16	2401,6

Tablo 2. Farklı basınçlarda Oksijen ve Nitrojenin parsiyel basınçlarındaki değişimler (21 numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir.)

d. Henry Yasası

Bu yasaya göre, sıcaklık sabit kalmak koşuluyla bir sıvı içinde dissolve olan gaz miktarı o gazın o sıvı üzerindeki kısmi basıncıyla doğru orantılıdır. Her gazın farklı sıvılar için farklı çözünürlük katsayısı vardır. Çözünen gaz miktarı bu katsayıya ve ortam sıcaklığına bağlıdır.

İniş esnasında artan gaz basıncına bağlı olarak vücut sıvılarında ve dokularda çözünen nitrojenin, çıkış sırasında, azalan basınca bağlı olarak serbestleşecek olması nedeniyle atılması gerekir. Dekompresyon tablolarının hazırlanma prensipleri Henry kanununa dayanır. Dekompresyon hastalığı ve çeşitli gaz zehirlenmeleri de bu yasa ile açıklanır.

Henry yasası, HBO tedavisinin antihipoksik etkisinin açıklanması bakımından da önemlidir: Yüksek basınçlarda hemoglobine bağlanan oksijene ek olarak plazmada da çözülmüş halde O₂ taşınır.

4. FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Hiperbarik oksijen tedavisinin fizyolojisi ve klinikte kullanımını iki temel faktör belirler:

- a) Doğrudan basıncın artışı ya da basıncın mekanik etkisi
- b) Çözülmüş oksijen miktarının artışı

a. Basıncın Doğrudan Etkileri

Boyle Kanununa göre gazların hacimleri ile basınçları arasında ters orantı bulunur. Basınç artışıyla, dolaşımdaki ve dokulardaki gazların hacimleri, gaz kabarcıklarının çapları küçülür. Çapları küçülen kabarcıkların yüzey gerilimleri artacağından, çap belli bir değere düştükten sonra kollabe olup absorbe edilir. HBO tedavisi, oksijen ile gaz kabarcığı içindeki gazın yer değiştirmesiyle de küçülmeye yardımcı olur. Çapı azalan kabarcığın çevre dokuya yaptığı bası da azalır. Bu etkiden dekompresyon hastalığı, gaz embolisi, iatrojenik hava embolisi, gazlı gangren gibi hastalıklarda görülen gaz kabarcıklarının hacimlerini azaltmakta yararlanır. Hiperbarik oksijen tedavisinin bir komplikasyonu olan barotravmalar basıncın mekanik etkisinin istenmeyen sonuçlarıdır (21, 22).

b. Çözülmüş Oksijen Basıncının Etkileri

Henry gaz kanununa göre gazların sıvılarda çözünürlüğü parsiyel basınçlarıyla doğru orantılıdır. Normal koşullarda kanda oksijen hemoglobinle taşınır. Sağlıklı kişilerde hemoglobin tama yakın doymuş durumdadır (23). 1 ATA atmosfer basıncında hava bulunduğu %97 sature olan hemoglobin saturasyonunu % 100' den fazla arttırmak mümkün olmadığından hemoglobin ile taşınan oksijen miktarı da daha fazla artmayacaktır. HBOT' inde, hiperbarik ortamda solunan oksijenin parsiyel basıncının artmasıyla plazmada çözünen oksijen miktarının artışı önem kazanır. Tablo 3' de görüldüğü gibi deniz seviyesinde

1 ATA' da hava solunurken 100 ml kanda 0,3 ml çözülmüş oksijen bulunur. 3 ATA' da %100 oksijen solunduğunda ise bu değer 6,8 ml' ye yükselir.

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 hemoglobine bağlı oksijen içerir. 1 ATA' lık atmosfer basıncında hava solunduğunda 100 ml arteriyel kanda 20 ml oksijen bulunurken, venöz kanda 14 ml' ye düşer. Bu fark 100 ml kandan dokularda kullanılan miktarın 6 ml olduğunu gösterir. Bu değer 3 ATA %100 oksijen solunduğunda plazmada çözünen miktara eşittir. Basınç odası içinde %100 oksijen solumak, dokulara fizyolojik sınırların çok üzerinde oksijen taşınmasına olanak tanır.

Toplam Basınç		İdeal Çözülmüş Oksijen Miktarı (% vol.)	
ATA	mmHg	Hava Solunumu	%100 Oksijen Solunumu
1	760	0,32	2,09
2	1520	0,81	4,44
3	2280	1,31	6,80
4	3040	1,80	3 ATA'nın üzerindeki
5	3800	2,30	basınçlarda %100 O ₂ uygulanamaz.

Tablo 3. Farklı basınçlarda ideal oksijen değerleri. (21 numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir.)

Hiperbarik oksijen tedavisi ile sağlanan oksijen parsiyel basıncındaki artış çeşitli sistemik ve lokal etkiler oluşturur. Bu etkileri genel başlıklar halinde şöyle sıralanabilir:

Kardiyovasküler etkiler:

Miyokard hücrelerine doğrudan etki ile uyarılabilirlik ve iletimi azaltır. Bu etki ile bradikardi ve buna bağlı, atım hacmi değişmeden, kardiyak outputta azalma olur. Kan basıncı değişmez. Pek çok organın kanlanması azalır ancak artan PO₂ bunu fazlasıyla karşılar. Artan PO₂' den korunmak amaçlı vazokonstriksiyon gelişir. Hipoksik dokularda genellikle vazokonstriksiyon olmaz (21).

Antihipoksik etki:

Plazmada çözünen oksijen miktarının artışı doğrudan doku hipoksisini hedefler. Dolaşım bozukluğu, infeksiyon, karbonmonoksit intoksikasyonu gibi doku oksijenlenmesinin bozulduğu ya da oksijen gereksiniminin arttığı durumlarda bu etkiden yararlanır (23).

	Arteriyal PO₂	TcPO₂	Yara PO₂
1 ATA (159mmHg) hava	100	70-75	5-20
1 ATA (760 mmHg) O₂	600	450-550	200-400
2,5 ATA (1900mmHg) O₂	1800	1400-1500	800-1100

Tablo 4. Normal ve hiperbarik şartlarda ideal PO₂ değerleri (mmHg) (23)

Tablo 4' de değişik basınçlarda solunan hava ve oksijen ile arteriyel, transkutanöz ve yara ortamındaki PO₂ değerleri gösterilmektedir. Dokularda çözünen bu oksijen düzeyine başka hiçbir yol ve tedaviyle ulaşmak mümkün değildir (24).

Antiödem etki:

HBO tedavisinin oluşturduğu vazokonstriksiyon, kapiller kan basıncını düşürerek diapedezi, bradikardi ise perfüzyonu azaltır. Hipoksi durumunda artmış olan vasküler permeabilite hiperbarik oksijenin antihipoksik etkisi ile azalır veya normale döner. Interstisyel sıvı basıncı düşer ve ödem geriler. Dolaşımdaki yetersizliğe bağlı azalan ATP sentezinin HBO ile sürmesi, hücre zarı bütünlüğünün korunması, iyon ve moleküllerin hücreye taşınmasında önemlidir. Oksijen bağımlı oksidatif fosforilasyon (Krebs döngüsü) devam eder, anaerobik mekanizma sonucu dokuda laktat birikimi önlenir.

Bu etkiden özellikle yanık, serebral ödem, periferik travmalar, gaz embolileri ve dekompresyon hastalıklarının tedavilerinde yararlanır (21, 22, 23).

Antibakteriyel etki:

Mikroorganizmaların etkisiz hale getirilmesinde fagositik makrofajlar ilk ve en önemli konak savunma sistemidir. Mikroorganizmanın toksik bazı maddelerle öldürülmesini içeren degranülasyon ve oksijenin yüksek enerjili oksijen radikallerine çevrilmesiyle olan oksidatif faz ile bakteriler etkisiz hale getirilir. Bu aşamalar oksijen bağımlı olup oksijen eksikliğinde yeterince etkin olamaz. Lökositlerin bakteri öldürme kapasitesi $PO_2=30$ mmHg' nın altına düştüğünde ciddi zarar görür (22, 25).

Konak savunma sistemlerini arttırmanın yanında, HBO bakteriler için bakterisidal ve bakteriyostatik etki gösterir. Bakteriyostatik etki mekanizmaları büyük ölçüde serbest oksijen radikalleri ile gerçekleşen aminoasit ve protein sentez inhibisyonu, antimetabolit etki ile anahtar kofaktörlerin seviyelerini azaltması, DNA ve RNA sentez inhibisyonudur. Anaerob bakterilerin antioksidan savunma sistemi bulunmadığından bu grup bakteriler için tek başına, doğrudan etki ile bakterisidaldir (26). Aerob bakteriler sıklıkla bifazik yanıt verirler. 0,6- 1,3 ATA arasında üremeleri artarken 1,3 ATA ve üzerindeki PO_2 değerlerinde baskılanır (27).

Hiperbarik oksijen tedavisinin bir diğer özelliği de bazı antibiyotiklerle sinerjik ya da aditif etki göstermesi, farmakokinetiğini arttırmasıdır. HBO, aminoglikozit, kinolon, vankomisin, teikoplanin, trimetoprim sulfometaksazol, beta laktam gibi bazı antibiyotiklerle sinerjik etki gösterir. Tobramisin gibi bazılarının postantibiyotik etki süresini arttırır (28). Mantar ve parazit infeksiyonlarında da benzer yollarla etkilidir.

İmmun sistem üzerine etkileri:

Hiperbarik oksijen tedavisi sağlıklı kişilerin bağışıklık sistemi üzerine etkisizken immün sistemi aktive olmuş kişilerde immün yanıtı baskılar (22). Bu etki hücrel ve humoral yanıt üzerinden gerçekleşir (29).

Yara iyileşmesine etkisi:

İyileşemeyen kronik yaraların en önemli özelliği hipoksik oluşlarıdır. Kronik yarada parsiyel oksijen basıncı genellikle 20 mmHg' nın altındadır. Hiperbarik oksijen tedavisiyle sağlanan yüksek oksijen parsiyel basınçları doku oksijenizasyonunu sağlamanın yanında, büyüme faktörlerinin uyarılması, inflamatuvar sitokinlerin baskılanması, fibroblast aktivasyonu, anjiyogenez, antibakteriyel etkinlik ve antibiyotiklerin etkisini arttırmasıyla yara iyileşmesini destekler. Onarım için fibroblastların metabolizmaları ve enerji gereksinimi artarken yaranın hipoksik olması enerji krizine neden olur. Hipokside fibroblastların kollajen

sentezi uyarılır ancak oluşan bu kollajen zayıftır. Ancak yeterli oksijen sağlandığında matur hale gelir. Günde 2- 4 saatlik sürede uygulanan HBO tedavisi ile sağlanan hiperoksijenasyon ve sonrasında gelişen hipoksi döngüsü hipoksizde uyarılan anjiyogenez için de ortam hazırlar (30). Epitelizasyon aşamasında ise optimal oksijen düzeyleri keratinosit diferansiyasyonu, hücre proliferasyonu ve migrasyonunu sağlar (31). Hipoksinin giderilmesi kemik dokuda bozulan iyileşme sürecinde de osteogenezi uyararak iyileşmeyi hızlandırır.

Hiperbarik oksijen tedavisinin yara iyileşmesi üzerine etkileri yapılan pek çok çalışmayla gösterilmiştir (32, 33, 34).

Antitoksik etki:

Antitoksik etki iki şekilde gerçekleşir. İlki; Clostridium perfringens' e ait alfa toksin üretiminin doğrudan engellenmesinde görülen antitoksik etkidir.

İkincisi; karbonmonoksit intoksikasyonunda hiperbarik oksijen tedavisi ile karbonmonoksit eliminasyonunun hızlandırılması şeklinde görülür: HBOT ile plazmada çözünen oksijen dokuların metabolizmalarının devamını sağlarken, mitokondriyal enzimlerden karbonmonoksitin ayrılması da hızlanır (22, 23).

5. ENDİKASYONLAR

HBOT endikasyonları, bazı ülkelerde farklılıklar göstermekle birlikte, esas olarak ECHM (European Committee for Hyperbaric Medicine, -Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi) ve UHMS (Undersea and Hyperbaric Medicine Society, -Hiperbarik Oksijen Komitesi) tarafından belirlenir. Bu iki kuruluşun endikasyon listelerinde bazı küçük farklılıklar bulunmaktadır. Kesin endikasyonlar ECHM 2004 listesinde "Kabul Edilenler" başlığı altında sıralanmıştır. UHMS' nin 2003' de yayınladığı endikasyon listesi ise yalnız kesinleşmiş endikasyonları içerir. Bizim ülkemizdeki endikasyonlar, Sağlık Bakanlığı tarafından 2001' de Resmi Gazete' de yayınlanarak uygulamaya girmiştir.

Bu listeler aşağıda ayrı ayrı Tablo 5, 6 ve 7' de gösterilmiştir:

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

Tablo 5. Sağlık Bakanlığı tarafından kabul edilen HBOT endikasyonları listesi (35)

1. Hava veya gaz embolisi
2. Karbondioksit intoksikasyonu/ siyanür intoksikasyonu
3. Gazlı gangren
4. Akut travmatik iskemiler (crush yaralanması / kompartman sendromu)
5. Dekompresyon hastalığı
6. Seçilmiş problemlili yaralarda yara iyileşmesine destek
7. Aşırı kan kaybı (anemi)
8. İntrakranial abse
9. Nekrotizan yumuşak doku infeksiyonları
10. Osteomyelit (dirençli)
11. Geç radyasyon hasarı (yumuşak doku ve kemik nekrozu)
12. Tutması şüpheli greftler ve flepler
13. Termal yanıklar

Tablo 6. UHMS tarafından belirlenen HBOT endikasyonları listesi (36).

DURUMLAR	Kabul edilir			Kabul edilmez		
	Kamıt Derecesi			Kamıt Derecesi		
	A	B	C	D	E	F
TİP 1						
Karbonmonoksit zehirlenmesi		X				
Crush yaralanması		X				
Diş çekimi sonrası osteoradyonekrozun önlenmesinde		X				
Osteoradyonekroz (mandibula)		X				
Yumuşak doku radyonekrozları (sistit)		X				
Dekompresyon hastalığı			X			
Gaz embolisi			X			
Anaerobik ya da karışık bakteriyel anaerob infeksiyonlar			X			
TİP 2						
Diyabetik ayak lezyonları		X				
Riskli deri grefti ve muskulokutan flep			X			
Osteoradyonekroz (diğer kemikler)			X			
Radyasyon hasarına bağlı proktit / enterit			X			
Yumuşak dokunun radyonekrozu			X			
Radyasyon uygulanmış dokuya cerrahi ya da implant			X			
Ani işitme kaybı			X			
İskemik ülser			X			
Dirençli kronik osteomyelit			X			
Nöroblastom Evre 4			X			
TİP 3						
Post anoksik ensefalopati			X			
Larenks radyonekrozu			X			
Radyasyon hasarına bağlı merkezi sinir sistemi lezyonu			X			
Vasküler girişim sonrası reperfüzyon hasarı			X			
Uzuv reimplantasyonu			X			
> % 20 ve > 2. derece yanıklar			X			
Akut iskemik oftalmolojik hastalıklar			X			
İnflamatuvar süreç sonucu iyileşmeyen seçilmiş yaralarda			X			
Pnömatosis sistoides intestinalis			X			
DİĞER ENDİKASYONLAR						
Sternotomi sonrası mediastinit				X		
İnme				X		
Orak hücre anemisi				X		
Malign otitis eksterna				X		
Akut miyokard infarktüsü				X		
Femur başı nekrozu				X		
Retinitis pigmentoza					X	
Tinnitus					X	
İnterstisyel sistit					X	
Fasiyal (Bell's) paralizi					X	
Serebral palsy						X
Multiple skleroz						X
Fetoplantal yetmezlik						X

Tablo 7. ECHM'nin kanıta dayalı tıp prensibine göre belirlediği HBOT endikasyonları listesi (37)

6. YAN ETKİLER

Hiperbarik oksijen tedavisi genel olarak güvenli bir tedavi olarak kabul edilse de bazı yan etkileri mevcuttur. En sık karşılaşılan yan etkisi orta kulak ve sinüs barotravmalarıdır. Barotravma insidensi 52/10000' dir. Kulakta rahatsızlık hissi, eşitleme güçlüğü ve ağrı sıklığı yaklaşık %17' dir. Sinüs barotravması sinüsleri tıkalı olan hastalarda iniş sırasında basıncın eşitlenememesi sonucu meydana gelir. Solunum yolu infeksiyonu olan hastaların tedavi edilinceye kadar hiperbarik oksijen tedavisi ertelenmelidir. Bu riskin önlenmesi için yavaş rekompresyon önerilir. (38)

Oksijen toksisitesi bulguları baş dönmesi, baş ağrısı, sersemlik hissi, oryantasyon bozukluğu, bulantı gibi minör bulgularla başlar. Özellikle ağız, göz ve yüz kaslarında başlayan seğirme, el kaslarında küçük kasılmalar ile konvülsiyonlara kadar ilerleyen semptomlar verebilir. Görme bozukluğu, tünel görüş, işitme bozukluğu, tinnitus ve sinirlik diğer bulgulardır (39). MSS oksijen zehirlenmesi, 100000 hastada 2,4 oranında görülür (40).

Oksijenin toksik etkileri bilimsel anlamda ilk kez 1878 yılında Paul Bert tarafından bildirilmiştir. Oksijenin MMS toksisitesine "Paul Bert Etkisi" de denir. Akciğer üzerine toksik etkileri 1899 yılında Lorraine Smith tarafından tanımlanmıştır. Pulmoner oksijen toksisitesi "Lorraine Smith Etkisi" olarak da adlandırılır.

Oksijen zehirlenmesinin temel mekanizması yüksek reaktif sitotoksik süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri, singlet oksijen, karbon merkezli organik radikaller gibi serbest oksijen radikallerinin oluşumudur. Bu maddeler hücre membranına, aminoasitlere, enzimlere ve DNA' ya zarar verir. Bunu önlemek için antioksidan mekanizmalar devreye girer. Glutasyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, glutasyon-S-transferaz, mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi ve katalaz antioksidan enzimlerdir. Ekzojen antioksidanlar olan beta karoten, alfa tokoferol, askorbik asit ve folik asit serbest oksijen radikallerini etkisiz hale getirmede bu sisteme yardımcıdır. Yüksek dozda oksijen solunumunda, antioksidan savunma sistemi yetersiz kaldığında, santral sinir sistemi kısa sürede etkilenir. Bu nedenle, hiperbarik oksijen tedavisi 2-3 ATA arasında uygulanır ve tedavi sırasında hava molaları verilir. Tedavi sırasında sağlık personeli tarafından sürekli izlenen hastalarda belirti saptanırsa maske çıkartılarak hastanın normal hava solunması sağlanır.

Pulmoner oksijen toksisitesi 24 saatin üzerinde normobarik %100 oksijen ya da uzun süre 2- 3 ATA arasında oksijen solumakla görülür. Akciğerlerdeki ilk değişiklikler alveolar ve

interstisiyel ödem, alveolar hemoraji, proteinöz eksudadır. Bunu inflamatuvar değişiklikler izler. Oksijen maruziyeti devam ederse fibroblastlarda ve epitelyal hücrelerde proliferasyon ve kollajen depozitleri gelişir. Aralıklı uzun süre oksijen maruziyeti kümülatif etkilidir. Bulgular trakeabronşiyal irritasyon hissi ile kuru öksürükle başlar akut solunum yetmezliğine kadar ilerler. Oksijen uzaklaşırsa fibrosis ve amfizem dışındaki bulgular geriler. (39, 43, 44)

Pulmoner barotravma akciğerde bulunan bül blep gibi hava dolu boşlukların çıkış sırasında basıncın azalmasına bağlı genişerek patlaması ile gelişir. Akciğer yırtılması, amfizem, hava embolisi ya da tansiyon pnömotoraks gelişebilir. Nadir bir komplikasyon olup % 0,00045 oranında görüldüğü çok merkezli yapılan bir çalışmada bildirilmiştir. Akciğer hastalığı anamnezi ya da bulgusu olan hastaların akciğer tomografisi ile değerlendirilmesi ile önlenebilir (38, 42).

Şiddetli konjestif kalp hastalığı olan hastaların kalp fonksiyonlarında düşme görülebilir. Ejeksiyon fraksiyonu % 35' in altında olan hastalara hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmaması önerilir (41).

Tedavi sonlandıktan birkaç kafta sonra kendiliğinden gerileyen miyopi diğer bir yan etkisidir. Katarakt çok uzun süreli uygulamalarda görülebilir (38).

Hastaların önceden bilgilendirilmesi, sorun yaşandığında erken tanı ve uygun tedavi ile çözümlenmesi yan etki ve komplikasyon sıklığını azaltan faktörlerdir.

7. KONTRENDİKASYONLAR

Hiperbarik oksijen tedavisinin tek kesin kontrendikasyonu tedavi edilmemiş pnömotoraktır. Basınç altında tansiyon pnömotoraksa ilerleyebileceğinden tehlikeli olabilir. Yakın zamana kadar kanser de kesin kontrendikasyonlar içindeyken, son yıllarda yapılan çalışmalar hiperbarik oksijen tedavisinin tümöral büyümeye etkisinin olmadığını göstermiştir (45, 46). Ayrıca, doksorubisin gibi kemoterapötiklerin yan etkilerini potansiyalize etmediği de son yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (47). Bazı durumlarda tedavinin yarar zarar oranını tartışmak, olabiliyorsa tedaviyi bir süre ertelemek daha uygun olabilir. Bu durumda göreceli ya da geçici kontrendikasyonlardan bahsedilir. Göreceli kontrendikasyon listesi Tablo 8’ de verilmiştir.

1. Üst solunum yolu infeksiyonu ve kronik sinüzit
2. Şiddetli amfizem, KOAH
3. Grafide asemptomatik akciğer lezyonu— hava hapsine yol açabilecek bül-blep gibi lezyonlar
4. Geçirilmiş spontan pnömotoraks
5. Göğüs ya da kulak cerrahisi öyküsü
6. Kontrolsüz yüksek ateş
7. Hamilelik
8. Klostrorobi
9. Nöbet geçirme

Tablo 8. Göreceli kontrendikasyon listesi (38, 46)

B. İNFLAMASYON

İnflamasyon, organizmada bakteri, virüs, mantar infeksiyonlarının, kimyasal iritanların, fiziksel (termal, mekanik vb.) ve diğer etkenlerin oluşturduğu doku hasarına karşı sellüler ve hümmoral düzeyde oluşan, güçlü ve abartılmış bir fizyolojik yanıttır. Normal bir savunma mekanizması olan bu yanıtın amacı hasarlayıcı etkeni ve ortaya çıkan nekrotik hücre ve dokuları ortadan kaldırmak, sınırlandırmak ve sonunda hasarlı dokunun onarım ve yenilenmesini sağlamaktır. İnflamatuar yanıt plazmayı, dolaşımdaki hücreleri, kan damarlarını, konnektif dokuyu ve bu dokuya ait sellüler ekstrasellüler ortamı kapsar (1,2).

2 tip inflamasyon tanımlanmıştır:

1. Akut inflamasyon
2. Kronik inflamasyon

Akut inflamasyon birkaç dakika ile birkaç gün arasında değişen, kısa süreli, plazma protein ve sıvısının eksudasyonu, özellikle nötrofiller olmak üzere lökositlerin imigrasyonu ile karakterize olan erken yanıttır. Kronik inflamasyon daha uzun sürelidir. Histolojik olarak lenfosit ve makrofajların bulunuşu, kan damarlarının proliferasyonu ve konnektif dokunun mevcudiyeti ile birliktedir. İnflamatuar bir stimulus olarak nekrotik dokular da inflamatuvar mediatörleri uyararak inflamasyonu başlatabilir. Miyokard infarktüsü sonrası gelişen akut inflamasyon buna örnektir.

İnflamasyon onarım ile iç içedir. Onarım, inflamasyon sırasında tetiklenen bazı reaksiyonlar tarafından başlatılır ve parankim hücrelerinin rejenerasyonu, fibroblastik bağ dokusunun gelişimi ile birlikte defekt kapatılarak incinen dokunun onarılması sağlanır (1).

1.AKUT İNFLAMASYON

Hasarlayıcı etkene karşı verilen ani ve erken yanıttır. İnflamasyon patolojisi vasküler ve hücresele olmak üzere iki ana düzeyde gerçekleşir. Bu olaylar dizisinde genel hatlarıyla, kan akımında artışa neden olan damar çapı değişiklikleri, plazma proteinleri ve lökositlerin damar dışına çıkmasını sağlayan mikrosirkülasyondaki yapısal değişiklikler, lökositlerin hasarlı bölgeye geçerek burada toplanması gerçekleşir. Bu komponentler Celsus tarafından tanımlanan daha sonra Virchow tarafından 5.' si eklenen akut inflamasyonun klasik lokal

bulgularına neden olur: Isı (kalor), kırmızılık (rubor), şişlik (tumor), ağrı (dolor) ve fonksiyon kaybı (functio laesa) (1).

a) Vasküler değişiklikler:

i. Damar çapı ve kan akımındaki değişiklikler

Hasardan hemen sonra başlar. Geçici vazokonstriksiyonu izleyen vazodilatasyonun süresi uyarana bağlıdır. Amaç etkeni dilüsyona uğratmaktır.

ii. Sirkülasyonun yavaşlaması

Vazodilatasyon sonrası mikrosirkülasyonda permeabilite artar, ekstrasvasküler dokuya plazma sızar. Plazma kaybı, intravasküler kompartmanda viskozite artışına neden olur ve staz gelişir. Nötrofiller başta olmak üzere, lökositlerin vasküler endotele doğru yönelmeleri gerçekleşir. Buna “lökositik marjinasyon” denir. Vasküler endotele yapışan lökositler damar çeperinden interstisiyel dokuya geçerler. Bu olay “imigrasyon” adını alır.

iii. Vasküler permeabilite artışı

İnflamasyonun erken fazında vazodilatasyon ile hidrostatik basınç artar ve kapiller sıvı filtrasyonu olur. “Transuda” olarak adlandırılan ve proteinden fakir olan bu sıvı plazma sıvısının ultrafiltratıdır. Kapiller geçirgenliğin artışı ile bu kez, “eksuda” olarak adlandırılan proteinden zengin sıvı kaybı başlar. İntravasküler ozmotik basınç azalırken interstisiyel ozmotik basınç artar. Bu basınç değişiklikleri sıvının intersitisyuma geçişine neden olur. “Ödem” gelişir. Permeabilite artışını açıklayan bazı mekanizmalar mevcuttur. Öncelikle histamin, bradikinin ve inflamasyonun diğer mediatörleriyle başlatılan endotel kontraksiyonu ile kapiller damarların endotelindeki intersellüler bağlantılar genişler, intersellüler geçitler oluşur. Bu yanıt kısa süreli, ani ve geçicidir; 15–30 dakika sürer. Endoteli direkt etkileyen derin doku hasarında, endotel nekrozu ve ayrılmasıyla başlayan sıvı sızıntısı saatlerce hatta günlerce sürebilir. Hasarlı bölgede trombosit adezyonu ve trombozisle birlikte. Arteriol, venül ve kapillerleri etkiler. İnflamasyonla birlikte bir araya gelerek kümeleşen lökositler de, sentezledikleri toksik oksijen radikalleri ve proteolitik enzimlerle, endotel ayrılmasına ve permeabilite artışına neden olabilirler. Onarım sırasında gelişen yeni damarların endotel hücreleri diferansiye olup intersellüler birleşmeleri tamamlanıncaya kadar sızıntı devam eder.

b) Hücresel değişiklikler:

Esas olarak lökositlerin davranış ve fonksiyonlarını kapsar. Bu değişiklikleri **marginasyon, yuvarlanma ve adezyon; imigrasyon ve kemotaksis; fagositoz ve**

intraseküller parçalamaya; lökosit aktivasyonu olmak üzere dört ana başlıkta toplamak mümkündür.

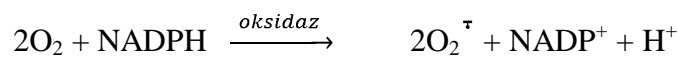
Marginasyon yuvarlanma ve adezyon, lökositlerin damar endoteline yaklaşmalarını, dolaşımında merkezden periferine geçerek endotel boyunca yuvarlanmalarını, ve endotelle temas eden lökositlerin burada intersellüler adezyon molekülleri (ICAM, ELAM, VCAM) ile bağlanarak endotele yapışmalarını ifade eder. Bazı bakteri ürünleri (endotoksin), kompleman bileşenlerinden C5a, araşidonik asit metabolizma ürünlerinden lökotrien B4, PAF, transferin, IL-1, TNF gibi bazı sitokinler adezyonu artırır.

İmigrasyon lökositlerin damar dışına göçüdür. Aktif enerji gerektiren bir durumdur. Adezyondan sonra intersellüler alana oradan bazal membranı aşarak damar dışına çıkarlar. Nötrofiller, çok sayıda bulunmaları ve hareket yeteneklerinin fazla olması nedeniyle, inflamasyonlu bölgede ilk toplanan lökositlerdir. İnflamasyon bölgesi ilk 24-48 saatte monositler zengin hale gelir. Bunun nedeni nötrofil ömrünün kısa olması, monosit emigrasyonunun nötrofil imigrasyonundan sonra da devam etmesi ve monosit kemotaktik faktörlerinin artışıdır. Damar dışına çıkan lökositlerin hasarlı bölgeye doğru göçüne **kemotaksis** denir. Kemotaktik ajanlar çözünebilir bakteriyel ürünler, kompleman sistemi elemanları (özellikle C5a) ve araşidonik asit metabolizmasının lipooksijenaz yolu ürünleridir (özellikle lökotrien B4).

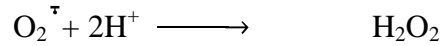
Fagositoz, opsonin olarak adlandırılan serum proteini ile kaplanan etkenin lökositteki spesifik reseptöre bağlanmasını, lökosit içine alınarak fagositik vakuol oluşumunu ve alınan partikülün parçalanmasını içerir. İki önemli opsonin vardır: İmmünglobulin G' nin (IgG) Fc parçası ve kompleman C3b.

Lökosit granüllerinde oksijene bağımlı olmayan yolla gerçekleşen mikrobisid işlem; lizozom, laktoferrin, defensin ve bakteriyel permeabilite arttırıcı protein (BPI) gibi peptitler tarafından gerçekleştirilir. Fagositoz sonrası fagolizozomun pH' ısı 4-5 arası asidik değerlere düşerek mikroorganizmaların asit hidrolazlarca parçalanması sağlanır.

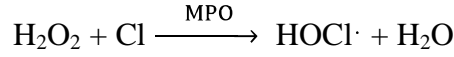
Fagositozun son basamağı, öldürme ve parçalamaya, serbest oksijen radikalleri ile tamamlanır. Fagositoz lökositler tarafından oksijen kullanımında bir patlamayı ve NADPH oksidaz aktivasyonunu uyarır. Oksijen, NADPH' yı oksitlerken süperoksit iyonuna indirgenir:



Süperoksit sıklıkla spontan dismutasyonla hidrojen peroksite dönüşür:



Hidrojen peroksit, nötrofillerin myeloperoksidaz enzimiyle klorid gibi bir iyon varlığında, güçlü bir oksidan ve antimikrobiyal olan HOCl' e indirgenir:



Lökosit aktivasyon ürünleri, yalnız fagositoz sırasında değil lökositler ekstravasküler alana çıktıklarında da salınır. Bu maddeler, inflamasyonun başlangıç stimulusunun etkisini arttıran kuvvetli mediatörlerdir. Lizozomal enzimler, serbest oksijen radikalleri (SOR) ve araşidonik asit metabolizma ürünleri gibi maddelerin kendileri de endotel incinmesi ve doku hasarı yapar. Yanıtın kontrolsüz ve devamlı olması halinde romatoid artrit, kronik akciğer hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklar oluşur (1).

2. KRONİK İNFLAMASYON

İnflamasyonun aktif inflamasyon, doku destrüksiyonu ve onarım çabaları ile haftalarca hatta aylarca devam etmesi şeklinde tanımlanabilir. Sıklıkla düşük dereceli, sinsi, asemptomatik bir yanıt olarak başlar. Romatoid artrit, ateroskleroz, tüberküloz ve kronik akciğer hastalıkları tipik örnekleridir.

Akut inflamasyon 4 şekilde sonuçlanabilir:

1. Tam rezolüsyon
2. Skar dokusuyla iyileşme
3. Abse formasyonu
4. Kronik inflamasyona ilerleme

Tam rezolüsyon, hasar kısa süreli ve sınırlı olduğunda görülür. Kimyasal mediatörler nötralize edilir, damar geçirgenliği ve lökosit infiltrasyonu sonlanır. Ödem, hücresel değişiklikler, nekrotik doku ve mikroorganizmaların ortadan kalkmasıyla sonuçlanır.

Doku hasarı fazla, hasar rejenerasyon yeteneği olmayan dokularda ya da fazla fibrin eksudasyonu gelişmiş ise skar dokusu ile iyileşme olur.

Piyojenik organizmalarla olan infeksiyonlarda abse gelişebilir.

Kronik inflamasyon ise ya akut inflamasyonu izler ya da baştan kronik bir yanıt şeklinde gelişir. Akut inflamatuvar yanıt, uyarının devam etmesi halinde hücre hasarı devam ederek ya

da normal iyileşme sürecindeki bazı aksaklıklar nedeniyle kronik hale geçebilir. Ancak sıklıkla primer olarak kronik başlar. Bu durumda inflamatuvar uyarılar genellikle daha az toksiktir. Mikroorganizmaların persistan infeksiyonları düşük toksisitede olup gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ve granümatöz tipte inflamasyon oluşturur. Parçalanamayan silika partikülü gibi cansız materyele uzun süre maruziyet de kronik inflamatuvar yanıtı uyarır. Bir başka örnek, aterosklerozda, toksik plazma lipid komponentlerinin arter duvarında oluşturduğu kronik inflamasyonun etken olduğu düşünülmektedir. Bazı durumlarda ise kişinin kendi dokularına karşı immun yanıt gelişir. Sürekli oluşan otoantijenler ile kronik otoimmun hastalıklar oluşur. Romatoid artrit bu şekilde gelişebilen hastalıklara bir örnektir. Vücuda yabancı cisim girişi de, örneğin operasyon sırasında unutulmuş sütür materyali gibi, kronik inflamasyona neden olur (1, 2).

İnflamatuvar reaksiyon; hasara neden olan etkeni yok etmeye, sınırlandırmaya, sonuçta oluşan nekrotik dokunun yayılmasını önlemeye ve sekestre olmasını sağlamaya çalışır. Bu aşamada iyileşme ve doku onarımıyla iç içedir (2).

Histolojik incelemede kronik inflamasyonun akutundan farkı, inflamasyon bölgesinde mononükleer hücrelerde belirgin artış olmasıdır. Bu mononükleer hücreler makrofaj, lenfosit ve plazma hücreleridir. Büyük ölçüde inflamatuvar hücrelerin neden olduğu doku hasarı bulunur. Onarım fazıyla yan yana seyreden kronik inflamasyon bölgesinde kollajen, proteoglikan ve diğer kollajenöz proteinlerle ekstrasellüler matriksi oluşturan fibroblast proliferasyonuna ve angiogeneze ait bulgular da görülebilir (1).

Kronik İnflamatuvar Hücreler

Kronik inflamasyondaki hücreler makrofaj, lenfosit, eozinofiller, mast hücreleri ve plazma hücreleridir.

Kronik inflamasyon bölgesinde çok sayıda makrofaj mevcuttur. Makrofajlar kemotaktik etkileriyle monositlerin damar dışına göçünü devam ettirirler. Ekstravasküler alana geçen monositler fagositoz yeteneği olan ve büyük bir hücre olan makrofajlara dönüşürler. Doku makrofajları uzun ömürlüdür. Bölünme yetenekleri sınırlıdır, ancak füzyon ile dev hücreler oluşturabilirler. Kısa süreli bir inflamasyonda makrofajlar kaybolurken kronik inflamasyonda varlıkları devam eder. Makrofajların fagositoz yeteneğinden başka pek çok özelliği vardır. Eksternal bir uyarıyla, çok basamaklı bir olaylar zinciriyle, aktive olabilirler. Uyarılar T lenfositlerden salınan lenfokinler, bakteriyel endotoksinler, fibronektin kaplı yüzeylerle temas ve akut inflamasyonda salınmaya başlayan bazı kimyasal maddeler olabilir.

Aktive olan makrofajlar kronik inflamasyonun karakteristiği olan fibrozisi oluşturan ve doku hasarı yapan çeşitli maddeler salgılar. Makrofajlardan salınan bu enzim ve mediatörler kuvvetli bağışıklık ve direnç sağlar. Ancak uygun olmayan şekilde aktive oldukları zaman, otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, doku hasarına neden olurlar. Bu maddeler tablo 9’ da gösterilmiştir.

1. Enzimler a) Nötral proteazlar • Elastaz • Kollajenaz • Plazminojen aktivatör b) Asit hidrolazlar • Fosfatazlar • Lipazlar
2. Plazma proteinleri • Kompleman komponentleri (C1, C5, properdin,...) • Koagüasyon faktörleri (Faktör 5, faktör 7, doku faktörü,...)
3. Reaktif oksijen ürünleri
4. Araşidonik asit metabolizma ürünleri
5. Sitokinler • İnterlökin 1 • İnterlökin 6 • İnterlökin 8 • TNF
6. Büyüme faktörleri (PDGF, EGF, FGF, TGF- β)
7. Nitrik oksit

Tablo 9: Makrofajlardan salınan mediatörler (1 numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir.)

Kronik inflamasyonun diğer hücrelerinden lenfositler, makrofajlarla karşılıklı olarak birbirini uyaran maddeler sentezler. Hem immun hem de non-immun reaksiyonlarda aktive olabilirler. Antijenle temas sonrası aktive olan lenfositten lenfokinler salınır. Bunlardan gama interferon monosit ve makrofajları stimüle eder. Aktive makrofajlardan salınan sitokinler lenfositleri de aktive eden inflamatuvar mediatörlerdir. İnflamatuvar yanıtın devamını sağlarlar.

Plazma hücreleri, antijene ve inflamasyon bölgesinde değişen doku komponentlerine karşı antikor oluştururlar. Eozinofiller, IgE ile oluşan immun reaksiyonlar ve parazit infeksiyonlarda rol oynar. Mast hücreleri ise hem akut hem kronik inflamasyona katılır. TNF–

α gibi sitokinleri arttırarak lökosit infiltrasyonunu sağlarlar. Anaflaktik reaksiyon ve parazitik infeksiyonlarda da önemlidir.

Sonuçta, fibrosis ve fibroblastların proliferasyonu, fazla ekstrasellüler matriksin toplanması pek çok kronik hastalığın ortak özelliği, organ fonksiyon kaybının da önemli nedenidir.

Granülomatöz inflamasyon spesifik bir kronik reaksiyon olup modifiye makrofajların toplanmasıyla karakterizedir. Çeşitli infeksiyöz ve non infeksiyöz etkenlerle başlatılır. Granülom oluşumu için etkisiz hale getirilemeyen irritanlar, irritana yönelik olarak T hücresiyle gelişen immun reaksiyon ya da her ikisi gereklidir.

İnflamasyonun rezolüsyonunda, inflamatuvar yanıtta protein içeriği ve lökosit miktarı artmış doku sıvısını taşıyan lenfatik sistem önemli rol oynar. Ancak bu sırada, lenfatik kanallarda (Lenfanjit) ve lenf nodüllerinde (Lenfadenitis) tutulum gelişebilir. Bölgesel lenf nodülleri ikincil savunma çizgisi oluşturur. Bu savunma baskılanırsa inflamasyon tüm vücuda yayılır.

3. İNFLAMASYONDA SİTOKİNLER

Sitokinler özellikle aktive lenfosit ve makrofajlar olmak üzere endotel, epitel ve bağ doku hücreleri gibi çeşitli hücrelerden salınan ve diğer hücrelerin fonksiyonlarını düzenleyen proteinlerdir. Akut ve kronik inflamasyonda önemli olup hücrel immun yanıtta yer alırlar.

Sitokinlerin pek çok görevi olsa da ana fonksiyonları 5 grupta özetlenebilir:

1) Lenfosit fonksiyonlarını düzenleyenler: IL-2, IL-4 ve immun sistemin negatif regülatörleri olarak bilinen IL-10, TFG- β bu grupta yer alır. Bu sitokinler lenfosit aktivasyonu, büyüme ve diferansiyasyonunda rol oynarlar.

2) Doğal immunitiyi sağlayanlar: IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve tip 1 interferonlardır.

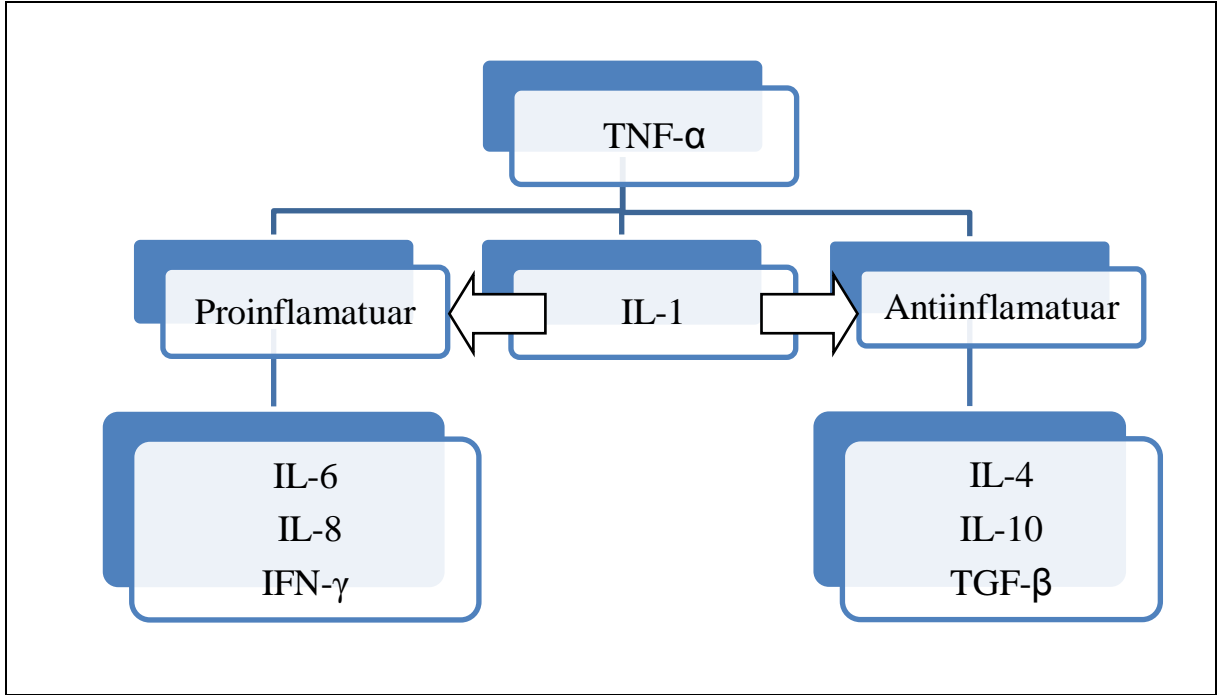
3) İnflamatuvar hücreleri aktive edenler: IFN- γ , TNF- α , TNF- β , IL-5, IL-10 ve IL-12 olup hücrel immun yanıtta makrofajları uyarırlar.

4) Hematopoezi uyaranlar: IL-3, IL-7, granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM CSF), makrofaj CSF, granülosit CSF ve kök hücre faktörüdür.

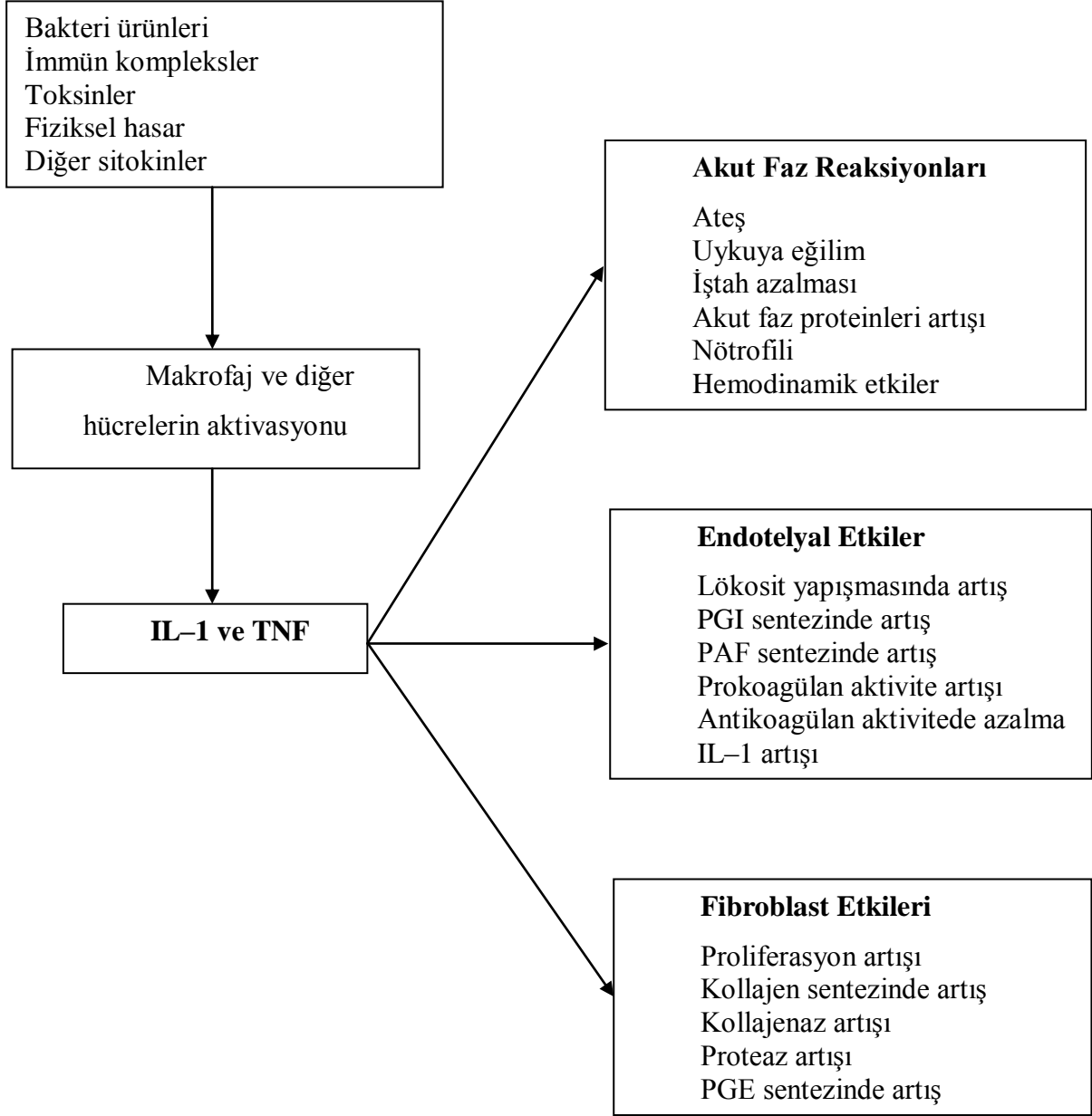
5) Kemokinler: Kemotaktik aktiviteye sahiptir.

TNF- α inflamasyona neden olan bir hücrel proteindir (48). Romatoid artrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, psöriasis, ankilozan spondilit ve üveit gibi pek çok kronik inflamatuvar hastalığın patogenezinde rol oynar. İnflamasyonun lokomotifi görevindedir. Agregasyon ve nötrofillerin yönlendirilmesinde görev alır. Proteolitik enzimlerin salınımıyla doku hasarına

neden olur. Ateş, kilo kaybı, uykuya eğilim gibi bulgularla sistemik akut faz yanıtını oluşturur. Kemik rezorpsiyonuna neden olur. IL-1 dahil diğer sitokinlerin sentezini düzenler. IL-1 ve TNF- α inflamasyonu yöneten ana mediatörlerdir. Aktive makrofajlar tarafından daha az oranda T hücrelerinde üretilirler. Endotel, lökosit ve fibroblast üzerine etkileri ile sistemik akut faz reaksiyonunu başlatırlar. Endotel aktivasyonu, endotel adezyon moleküllerinin sentezi, diğer sitokin, kemokin, büyüme faktörleri, eikosanoidler ve nitrik oksit (NO) sentezi, matriks onarımı ile ilgili enzimlerin sentezini bu sitokinler sağlar. Artritte sinovia hücrelerini kollajenaz ve diğer nötral proteazların, kondrositleri proteolitik enzimlerin sentezi için uyararak kıkırdak hasarına, osteoklastları aktive ederek lokal kemik demineralizasyonuna neden olurlar. (Şekil 4, 5) (49)



Şekil 4: İnflamasyonda TNF- α 'nın merkezi rolü (49)



Şekil 5: İnflamasyonda TNF ve IL-1' in başlıca etkileri (1)

4. İNFLAMATUAR KRONİK ARTRİT PROTOTİPİ OLARAK ROMATOİD ARTRİT

Sistemik bulguları da bulunan, özellikle periferik eklemlerin kronik otoimmün sinoviti ile seyreden romatoid artrit (RA) inflamatuvar artritlerin prototipidir. Kemik ve kıkırdak hasarı, tendon kılıfı tutulumu ile ciddi işlev kaybı ve sakatlıklara yol açar. Vaskülit gibi eklem dışı bulgular yaygındır. En yaygın otoimmün hastalıklardan biri olup prevalansı % 1' dir. Kadın: erkek oranı 3:1' dir. Başlangıcı 3.-5. dekada daha sıktır. İnsan lökosit antijeni HLA-DR4 genetik bir risk faktörüdür. Hastalığın altta yatan nedeni, duyarlı konakçıdaki tetikleyici bilinmemektedir. (50,51)

Fizyopatoloji: Lokal sitokin ve kemokin sentezi romatoid artritte patolojik ve klinik bulguların çoğundan sorumludur. Bu maddeler, T lenfositlerden salınan IL-2, IFN- γ , IL-6, IL-10, GM-CSF, TNF- α , TGF β ; makrofajlardan salınan IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, M-CSF, PDGF, IGF ve TGF β ; fibroblast, endotel gibi diğer hücrelerden salınan IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF ve M-CSF' dir. İnflamasyon; mononükleer hücre kemotaksisinin, araşidonik asit metabolizma ürünlerinden prostoglandin, tromboksan ve prostosiklinleri içeren prostonoidlerin salınımının ve reaktif oksijen türlerinin ortaya çıkmasıyla gelişir. Kollajenaz, stromelisin ve jelatinazlar gibi matriks metaloproteinleri ve katepsinler gibi mononükleer hücre enzimleri yüzeysel kıkırdak aşınmasını ilerletirler. Sinoviadaki inflamasyon kemik ve kıkırdaktaki yıkıcı süreçten daha önemlidir. Sinovial hücreler lenfosit ve monositlerce aktif hale getirilerek proinflamatuvar prostonoidleri ve kemik kıkırdak matriksini bozan matriks metaloproteinazlarını sentezler. Etiyoloji ve patogenezinde bilinmeyen çok nokta olsa da monositlerden sentezlenen TNF- α ve IL-1 bu süreçte merkezi bir yer edinir. TNF- α matriks proteinazlarının aktivasyonunda, IL-1 ise prostoglandinlerin uyarılmasında anahtar rol oynar. TNF- α , IL-1 ve lenfotoksin osteoklastları aktive eder. Osteoklastlar da kalsifiye matriksin rezorbsiyonunda önemlidir. Prolifere sinovial dokunun aktif hale geçmiş pannusu, kıkırdak ve kemiği istila ederek, lokal invaziv bir tümör gibi davranır. IL-6 ve PGE₂ gibi indüklenen diğer sitokin ve mediatörler ve IL-1' in kendisi, hastalığın ateş, miyalji, kilo kaybı ve akut faz proteinlerinin artışı gibi sistemik bulguları oluşturur. TNF- α , IL-1 antikorları ya da blokerleri ile sinovitin gerilemesi bu antikorların kronik sinovitte önemli rol oynadığını gösterir. B lenfositler ve plazma hücreleri; IgG' ye karşı gelişen bir antikor olan romatoid faktörü (IgM) ve onun yanında matriks bozucu ürünlere karşı gelişen antikorları da sentezler. Bu antikorlar sinovial sıvıya girerek kompleman ve polimorfonükleer lökosit (PMN) aktivasyonunda ve kemotaksisinde rol oynar (3, 5, 50, 51).

Romatoid artritinin patogenezi Tablo 10’ da kısaca özetlenmiştir.

<p>Doku Fazı:</p> <p>Sinovial dokuya immün hücre yerleşimi</p> <p>T ve B hücre ikmali, T hücre aktivasyonu, proliferasyonu, sitokin salınımı</p> <p> B hücrelerinden RF ve diğer antikor salınımı</p> <p> Monositlerden inflamatuvar sitokin salınımı: TNF-α, IL-1, IL-6</p> <p>TNF-α, IL-1 tarafından sinovial hücre proliferasyonu aktivasyonu</p> <p> İnflamatuvar eikosanoid (PGE₂) salınımı</p> <p> Kollajenaz ve diğer matriks metaloproteinazlarının sentezi</p> <p> Kemik ve kıkırdak aşınması</p>
<p>Sıvı Fazı:</p> <p>Sinovial sıvıda immün kompleksler</p> <p>Kompleman aktivasyonu ve C3a, C5a salınımı</p> <p>Nötrofil ikmal ve aktivasyonu</p> <p>Prostaglandin, Lökotrien, SOR, lizozomal enzim salınımı</p> <p>Vazodilatasyon, eklem efüzyonu, ağrı ve şişlik gelişimi</p> <p>Yüzeyel kıkırdak aşınmaları</p>

Tablo 10: Romatoid artritinin patogenezi (50)

BÖLÜM III

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kasım 2008 tarihinde İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı ve İstanbul Bilim Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Kronik artrit modeli olarak çalışma ekibi tarafından daha önceden de denenmiş, klasik bir model olan sıçanlarda adjuvan artrit modeli seçildi ve etik kurulu onayı alındı (EK1) (59, 60). Çalışmada, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Laboratuvarından alınan 33 adet 200 ± 20 gram, dişi, genç erişkin Wistar albino sıçanlar kullanıldı. Hayvanların biyolojik ve beslenme koşullarının eşit ve sağlıklı olmasına özen gösterildi. Hayvanlar 1 kafeste en fazla 5 adet sıçan olacak şekilde yuvalandırıldı. 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ortam sağlandı. Isıtma ve havalandırma ekipmanı bulunan ortamda sıcaklık (20 ± 2 °C) ve nem (% 53 ± 2) sabit tutuldu. Deneyde kullanılacak olan sıçanlar, adaptasyon sağlamaları amacıyla deneyden 7 gün öncesinden başlayarak bu ortam şartlarında barındırıldı. Beslenme standart yem ve su ile yapıldı. Deney 08–16 saatleri arasında gerçekleştirildi. Artrit modeli olarak adjuvan ile indüksiyon (Adjuvant-induced arthritis) (AIA) kullanıldı.

Sıçanlar denek gruplarında 10–10–8 adet, kontrol grubunda 5 adet olacak şekilde rastgele 4 gruba ayrıldı, kuyrukları ve kafesleri ait oldukları çalışma grubuna göre işaretlendi.

GRUP 1 (10 sıçan): AIA oluşturularak HBO tedavisi uygulandı.

GRUP 2 (10 sıçan): AIA oluşturuldu ancak hiçbir tedavi uygulanmadı.

GRUP 3 (8 sıçan): AIA oluşturulmadı, sıçanlara HBO tedavisi uygulandı.

GRUP 4 (5 sıçan): Kontrol grubu; AIA oluşturulmayan ve HBO tedavisi uygulanmayan sıçanlardan oluştu.

Grup 1' e artrit sonrası akut inflamasyon bulguları geriledikten sonra, adjuvan enjeksiyonunu izleyen 20. Günde, HBO tedavisi başlandı. Grup 3, HBOT'nin tek başına olası etkilerini değerlendirmek için adjuvan uygulanmadan HBO tedavisine alındı. HBO tedavisinin kronik inflamasyona etkisi, TNF- α , IL-1 β , IL-6 düzeylerinin ELISA yöntemi ile ölçülmesiyle değerlendirildi.

A. Artrit Oluşturma ve İzlem:

Artrit oluşturmak için yapılan adjuvan enjeksiyonu öncesinde, her deney hayvanının her iki ayak tarsal eklem çapı ve diz çapları ile ağrı eşiği ölçülerek bazal değer olarak kaydedildi.

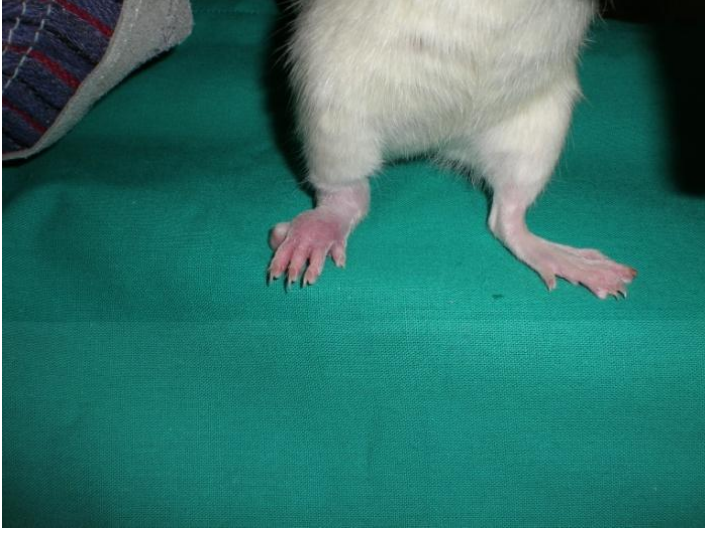


Şekil 6: Sıçanların gruplandırılması

Grup 1 ve 2' de yer alan sıçanların sağ arka ayaklarına plantar yüzden intradermal olarak 0,2 ml. Complete Freund Adjuvanı enjeksiyonu yapıldı. Complete Freund Adjuvanı olarak Sigma Laboratuvarında üretilmiş, her 1 ml içinde 1 mg ısıyla inaktive edilmiş ve kurutulmuş Mycobacterium tuberculosis (H37Ra ATTC 25177 suőu) içeren 0,85 ml parafin yağı ve 0,15 ml mannide monooleate mineral yağlarından oluşan F 5881 kodlu ürün kullanıldı. Enjeksiyon öncesi kullanma kılavuzunda belirtildiği gibi flakon iyice çalkalanarak bakteri partiküllerinin dağılması sağlandı.



Şekil 7: Sağ arka ayak plantar yüze adjuvanın uygulanması



Şekil 8: Adjuvan enjeksiyonu sonrası şişlik ve kızarıklık

Oluşturulan artrit akut fazı, akut inflamasyonun kardinal bulgularından sıcaklık artışı, kızarıklık, ödem, ve ağrı ile değerlendirildi. Ödem, her iki ayak tarsal eklem çapları ve diz çapları ölçülerek değerlendirildi. Ölçümler birer gün ara ile deney sonuna kadar sürdürüldü. Ayak çapı tarsal eklemleri hizasında sagittal plandan; diz çapı sagittal planda eklem seviyesinden kumpas (Somet Inox Chrom marka) ile ölçüldü. Ağrı değerlendirmesi için İstanbul Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı' na ait analjezimetre (Ugo Basile Biological Research Apparatus Milan- Italy) kullanıldı. Düz teflon bir yüzeye bastırılan sağ arka ayak üzerine sivri bir uç ile yapılan basıncın miktarı (saniyede düşen ağırlık miktarının arttırılması yöntemi ile) birer gün ara ile ölçüldü. Farenin ayağını çektiği değer o günkü ağrı eşiği olarak kaydedildi.



Şekil 9: Ağrı eşiği ölçümü



Şekil 10: Kumpas ile diz çapı ölçümü



Şekil 11: Kumpas ile ayak tarsal eklem çapı ölçümü

Sağ ayak tarsal eklem, sağ diz, sol ayak tarsal eklem, sol diz çapları ölçümleri ve sağ ayak ağrı eşiklerindeki değişiklikler kaydedildi. Her bir grubun kendi içinde sağ ve sol ekstremite için tarsal eklem ve diz çaplarının günlük ortalamaları alındı.

Ağrı ve şişlik ölçümleri tedaviye başlama zamanını belirlemede kullanıldı. 8.ölçümde (16. gün) ayak ve diz ölçümlerinin plato çizmeye başladığı gözlemlendi. 10. ölçümde (20. gün) HBO tedavisine başlandı. 14 seans tedavi süresince birer gün ara ile ölçümlere (7 ölçüm) devam edildi.

HBO tedavisine yanıt kan sitokin düzeyi ile değerlendirildi. Başlangıçta (0), 7. seans ve 14. seans sonrasında kan alınarak CTF Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarına gönderildi. İlk iki kan alma işlemi hafif eter anestezisi altında kuyruk ucunu kanatarak, üçüncü kan alma

işlemi sakrifikasyon sırasında eter anestezisinde sağ ventrikül apekse enjeksiyon ile girilerek yapıldı.

B. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

HBOT Sualtı ve Hiperbarik Tıp Derneği'nin Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda konuşlanmış deney basınç odasında gerçekleştirildi (Şekil 11). Tedaviye adjuvan artrit akut inflamasyon bulguları geriledikten sonra, adjuvan enjeksiyonundan sonraki 20. günde başlandı.



Şekil 12: Deney basınç odası

HBO tedavi protokolü kronik hastalıklarda en sık tercih edilen yöntem olan 2,4 ATA basınçta, 90 dakika süre ile günde 1 kez olarak belirlendi. Her tedavi öncesi basınç odası 10 dakika % 100 oksijen ile ventile edildi. Oksijen ile 6 dakikada 2,4 ATA basınca ulaşıldı. 90 dakika sonunda 6 dakikada yüzey basıncına gelindi. Tedavinin ilk 7 seansı sonunda 1 gün ara verildi. Bu 8. günde 2. kan alma işlemi gerçekleştirildi. 9. gün tedavi yeniden başladı ve 7 gün sonra, toplam 14 seans HBO yapılarak tedavi sonlandırıldı. 15. günde son kan alma işlemi yapılarak hayvanlar sakrifiye edildi. Uygulanan artrit modelinde kronik inflamasyonun 1 ay sonra kendiliğinden gerilemeye başlaması nedeniyle tedavi süresi toplam 14 seansta bırakıldı.

C. Biyokimyasal Değerlendirme

Akut inflamasyon gerileyip bulgular kronik artrite dönüştükten sonra kan alındı. Bu ilk değer bazal kan sitokin değerini saptamada kullanıldı. Her üç sitokin için ayrı ayrı istatistiksel analizler tekrarlandı.

Serum TNF- α , IL-1 β , IL-6 düzeyleri ölçümleri için sıçan kan örnekleri kuru tüpe alındı. Kanlar oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 5000xg'de 10 dakika santrifüj edildi. Üst fazdan serum alınarak ependorflara konularak değerlendirme zamanına kadar -80 °C' de saklandı.

TNF- α , IL-1 ve IL-6 için HBO tedavisi öncesi (20. gün), 7. HBO tedavisi (28. gün) ve 14. HBO seansı sonrasındaki (36. gün) değerler kaydedildi.

Serum sitokin düzeylerinin ölçümü

Serum TNF- α , IL-1 β , IL-6 düzeyleri, sandviç ELISA prensibe dayanan ticari kit (Quantikine, R & D Systems, Minneapolis, USA) kullanılarak ELX 800 UV model ELISA okuyucusunda okunarak belirlendi. Sonuçlar pg/mL cinsinden hesaplandı.

D. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen tüm parametreler Microsoft Excel 2007 veri tabanı programı ve SPSS 13.0 programına aktarılarak istatistiksel değerlendirmeleri yapıldı. Biyokimyasal sonuçların değerlendirilmesi için SPSS 13 programı kullanıldı. 4 farklı sıçan grubunun yinelenen ölçümleri için 4x3 karma desenli ANOVA (4 farklı grubun 3 ayrı ölçümü olduğu için bu isim verilmiştir) analizi kullanıldı. Sırasıyla TNF- α , IL-1 β ve IL-6 için ilgili karşılaştırmalar yapıldı. Sıçan grupları birbirleriyle karşılaştırılırken eşteş varyans şartı Levene Testi ile incelendi, şartın sağlandığı durumlarda en güvenilir izleme testi olan Scheffe, sağlanmadığı durumlarda ise Tamhane Testi'nden yararlanıldı (53, 54). Farklı ölçüm zamanları arasında sferisite şartının tutturulup tutturulamadığı ise Mauchly Testi ile incelendi, inceleme sonucuna göre uygun olan sonuçlar yorumlandı (53). Farklı zamanlar arasında ikili karşılaştırmalar yapılırken Bonferroni tekniğinden yararlanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi. Ayak tarsal eklem ve diz çaplarının ölçümleri ile analjezimetreye ölçülen ağrı eşiği değerleri Microsoft Excel 2007 programında kaydedildi. Günlük değişimi gösteren tablo ve grafikler bu programda hazırlandı. Ölçümün ilk orta ve son günlerine ait değerler SPSS 13.0 programında alınarak Student T testi ile karşılaştırıldı.

BÖLÜM IV

BULGULAR

Çalışmada ölçülen inflamatuvar bulgulardan eklem şişliği ve ağrı ölçümlerindeki değişim Excel 2007 ile grafik halinde görüntülendi (Grafik 1, 2, 3). Biyokimyasal olarak ölçülen TNF- α , IL-1 β ve IL-6 değerleri, değerlerin sıçan grupları arasındaki ve zamanla değişimi açısından, SPSS 13.0 programında incelendi.

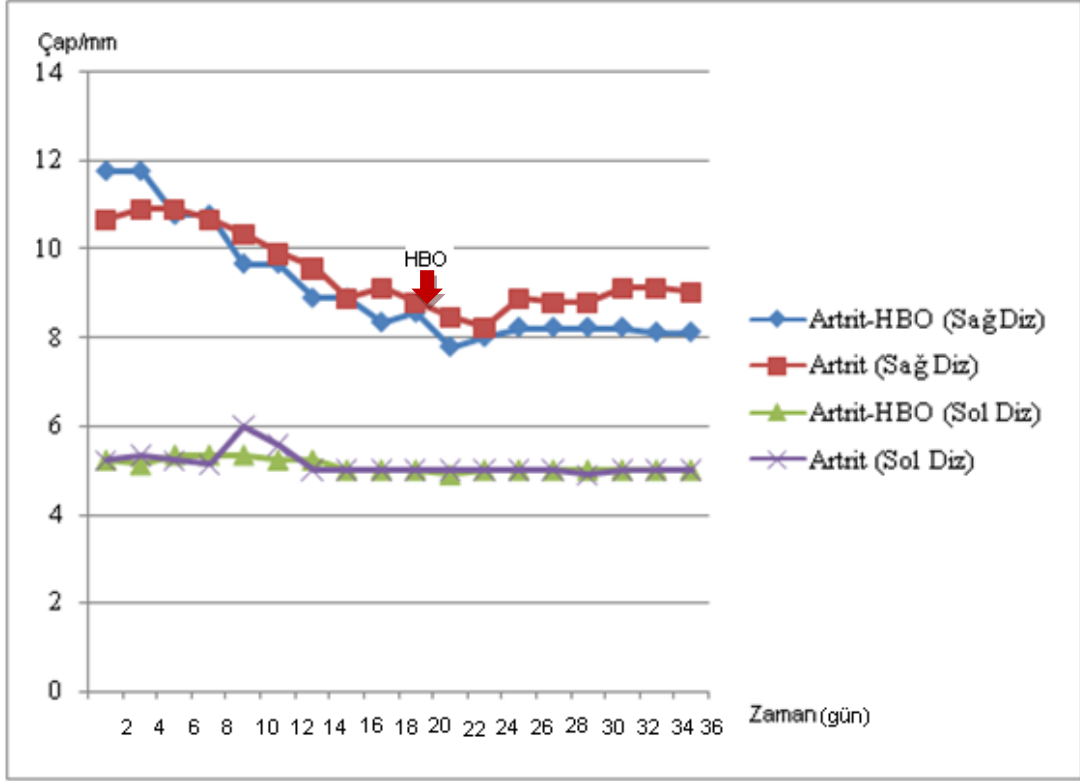
A. İnflamatuvar Bulguların Değerlendirilmesi:

1. Ayak tarsal eklem çap ölçümleri

Akut inflamasyonun kardinal bulgularından ödem ayak tarsal eklem çapı ve diz çaplarının ölçülmesiyle değerlendirildi. Artrit oluşturulan 1. ve 2. Grupta birer gün ara ile ölçülen sağ ayak tarsal eklem çapları ve ayrıca işlem yapılamayan sol ekstremiteye ait bulgular Tablo 11 ve Grafik 1'de görülmektedir.

Gün	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20*	22	24	26	28	30	32	34	36
1.Grup(mm) (AIA+HBO)	12	11	11	11	11	10	10	10	9	9	8	8	9	8	8	8	8	8
2.Grup(mm) (AIA)	11	11	11	11	11	11	10	10	9	9	8	8	9	9	9	9	9	9

Tablo 11: Grup 1 (AIA+HBO) ve Grup 2'de (AIA) sağ ayak tarsal eklem çaplarının günlük ortalamaları (* HBO tedavisinin başlangıcı)



Grafik 1: Ayak tarsal eklem çaplarındaki değişiklikler

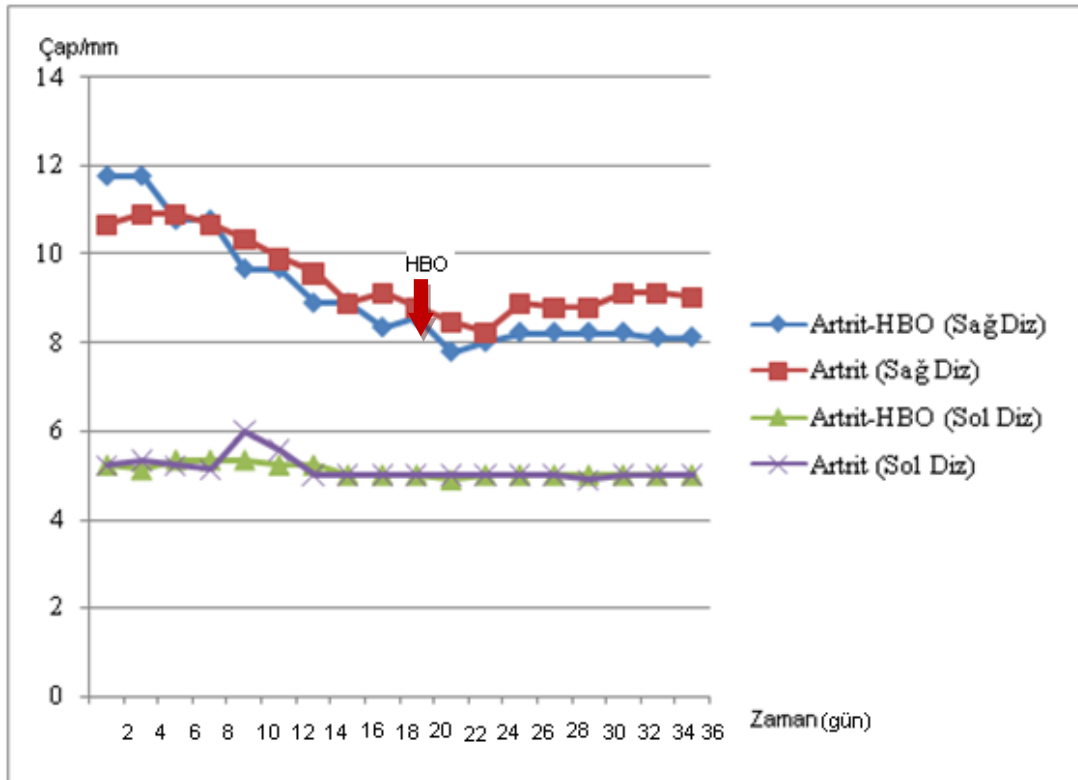
Grafikte AIA uygulanan sağ ayak tarsal eklem çapının enjeksiyon sonrası her iki grupta benzer değerlerde başlayıp 18. günde plato çizmeye başladığı görülmektedir. Sol ayak tarsal eklem çapında önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Deney boyunca stabil seyretmiştir. Sağ ayak tarsal eklem çaplarının deney süresince yapılan bütün ölçümlerinin ortalaması 1. ve 2. Grupta sırasıyla 9,3 mm ve 9,9 mm; ilk gün ortalamaları 11,5 mm ve 11,1 mm idi. Adjuvan enjeksiyonu sonrası 1. gün benzer değerlerde başlayan çaplar, her iki grupta da akut inflamasyonun kardinal bulgularından olan ödemin gerilemesiyle giderek azaldı. Ödem, kızarıklık ve ısı artışının gerileyip stabil seyrettiği günlerde başlanan HBO tedavisi sonrası grupların paralel seyri kayboldu. 1. Grupta deneyin son günü ölçülen çaplar 2. Gruptakinden daha düşük saptandı. Bu son gündeki çap değerleri ortalamaları, 1. Grup için 7,6 mm, 2. Grup için 9,3 mm idi. Bu değerlerin Student T testi ile karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,169$). Sol ayak tarsal eklem çapı ortalamaları her iki grupta eşit olup 6,7 mm saptandı ve deney süresince paralel seyretti.

2. Diz eklemi sagittal plan çap ölçümleri:

Sağ diz eklemlerinin birer gün ara ile ölçülmesiyle elde edilen değerlerin ortalamaları 1. ve 2. Grup için Tablo 12' de verilmiştir. Aynı ölçümlerin birbiriyle ve sol dizlerle karşılaştırılması Grafik 2' de görülmektedir.

Gün	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20*	22	24	26	28	30	32	34	36
1.Grup(mm) (AIA+HBO)	12	12	11	11	10	10	9	9	8	9	7	8	8	8	8	8	8	8
2.Grup(mm) (AIA)	11	11	11	11	10	10	10	9	9	9	8	9	8	8	9	9	9	9

Tablo 12: Grup 1 ve Grup 2' de sağ diz eklem çaplarının günlük ortalamaları (* HBO tedavisinin başlangıcı)



Grafik 2: Diz eklemi çaplarındaki değişiklikler

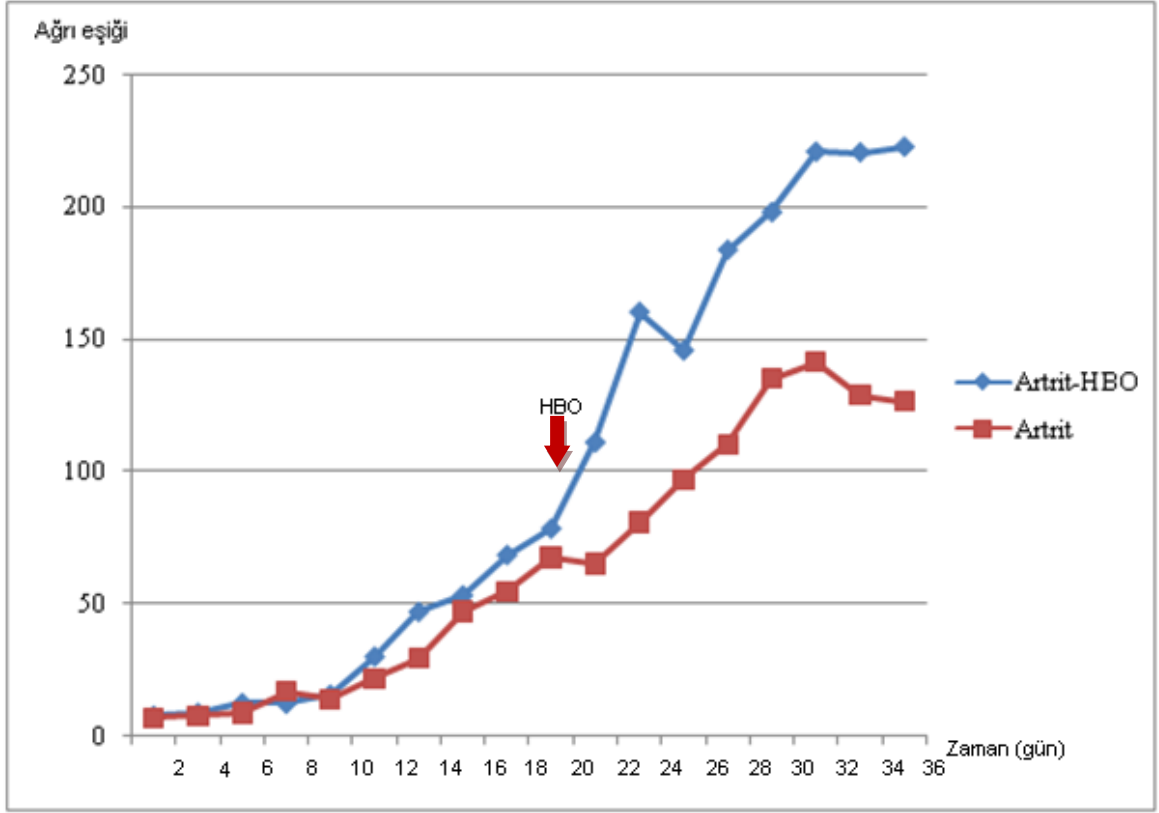
Grafik 2’ de görüldüğü gibi, 1. ve 2. Grup için sağ diz eklemının sagittal planda ölçülen çapları adjuvan enjeksiyonu sonrası benzer değerlerde başlamış, günlük küçük oynamalar dışında, plato çizmeye başladıktan sonra da deneyin sonuna kadar benzer değerlerde seyretmiştir. Deney süresince yapılan tüm sağ diz çapı ölçümlerinin ortalaması 1. Grupta 9,1 mm; 2. Grupta 9,4 mm olarak saptandı. Grupların ilk gün sağ diz çapları ortalaması 1. ve 2. Grupta sırasıyla 11,7 mm ve 10,6 mm ile başladı, deneyin son günü ortalaması ise 8,1 mm ve 9 mm olarak sonuçlandı. Student T Testi ile yapılan karşılaştırmalarda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,379$). Sol dizde, her iki grupta, deneyin sonuna kadar önemli bir değişiklik olmadı, aynı değerlerde seyrettiği görüldü. Sol diz çapları ortalaması her iki grupta ilk gün 5,2 mm; son gün 5 mm ve tüm ölçümlerin ortalaması 5,1 mm olup eşitti.

3. Analjezimetre ile ağrı düzeyi ölçümleri:

Grup 1 ve Grup 2’ deki sıçanların ağrı düzeyleri birer gün ara ile ölçüldü. Adjuvan enjeksiyonu sonrası sıçanların ayakları ağrıya oldukça hassastı. Sıçanlar deneye ortalama 7–8 gr/sn ağırlığa tepki ile başladı. Zamanla ağrı toleransları arttı. 1. Grupta ağrı hissi ortalaması 223 gr/sn, 2. grupta 126 gr/sn olarak çalışma tamamlandı. Student T Testi ile yapılan karşılaştırmada iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,124$). Sıçanların günlük ağrı eşiği ölçümlerinde dalgalanmalar mevcuttu. Huysuzluk nedeniyle ayaklarını önceki değerlere kadar tutamayıp erken çekmeleri nedeniyle ağrı eşiğinde zaman zaman ani iniş çıkışlar görüldü. Ağrı eşiği değişimleri grupların günlük ortalamaları şeklinde Tablo 11’ de ve Grafik 3’ de görülmektedir

Gün	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20*	22	24	26	28	30	32	34	36
Grup 1(gr/sn) (AIA+HBO)	8	9	13	13	16	30	47	54	69	79	111	160	146	184	198	221	221	223
Grup 2(gr/sn) (AIA)	7	7	9	17	14	21	29	47	55	68	65	81	97	110	135	141	129	126

Tablo 13: Günlük ağrı eşiği ortalamaları (* HBO tedavisinin başlangıcı)



Grafik 3: Ağrı düzeyi değişimleri

B. Biyokimyasal verilerin sonuçları:

Proinflamatuvar sitokinlerin gruplar içinde ve zamanla değişimi TNF- α , IL-1 β ve IL-6 için değerlendirildi.

TNF- α :

TNF- α için gruplarda bulunan sıçan sayıları, ortalama TNF- α değerleri ve standart sapmaları 3 ayrı gün için Tablo 14' de verilmiştir:

Zaman	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma
Başlangıç (20. gün)	Grup 1	10	224,90	23,47
	Grup 2	10	222,70	18,37
	Grup 3	8	195,62	12,46
	Grup 4	5	194,80	23,74
	Toplam	33	212,57	23,56
28. Gün	Grup 1	10	233,20	21,24
	Grup 2	10	250,00	23,27
	Grup 3	8	216,12	17,72
	Grup 4	5	202,60	25,71
	Toplam	33	229,51	26,91
36. Gün	Grup 1	10	217,70	22,77
	Grup 2	10	288,40	27,81
	Grup 3	8	210,87	23,70
	Grup 4	5	205,40	26,70
	Toplam	33	235,60	42,92

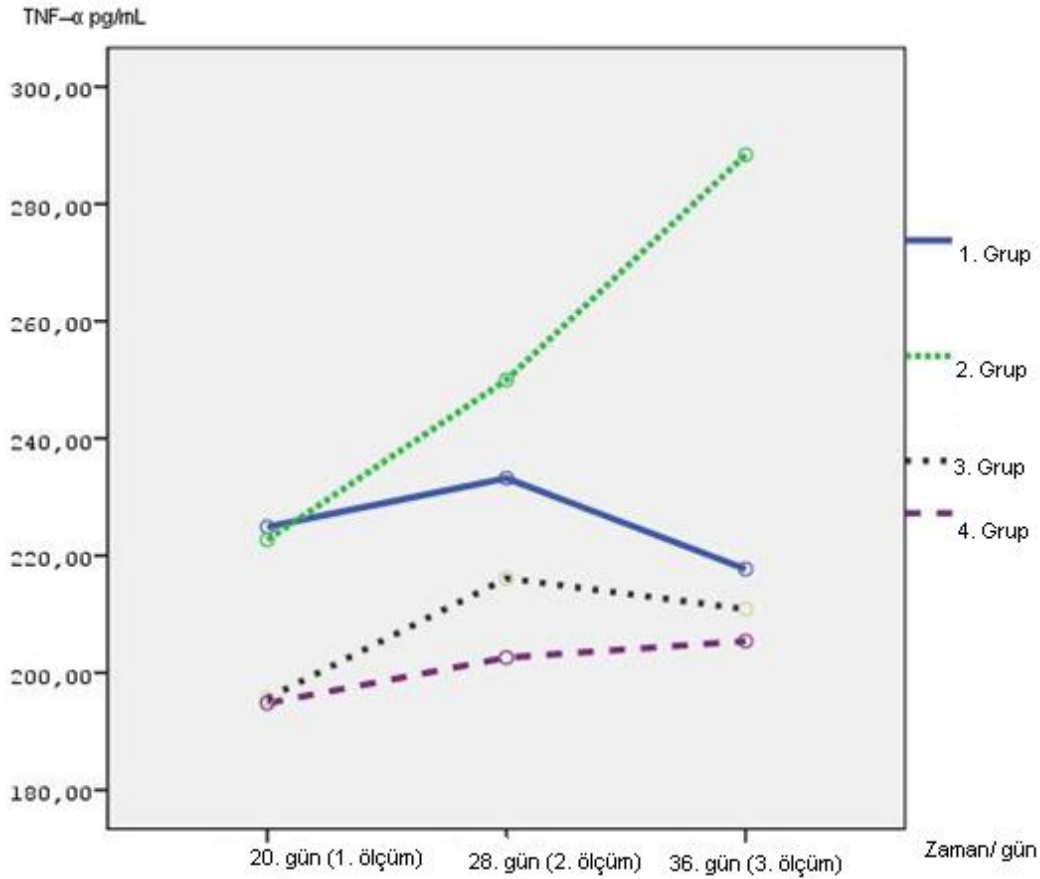
Tablo 14: Grupların TNF- α ortalamaları ve standart sapmaları (N: sayı)

Ortalamalar incelendiğinde; ortalama değerlerin zamanla yükseldiği görülmektedir. Ayrıca, 2. Grubun ortalama TNF- α değeri ilk ölçümde 1. grup ile hemen hemen aynı olmakla birlikte, ikinci ve üçüncü ölçümde hem AIA+ HBO olan 1. Gruptan hem de diğer gruplarınkinden yüksek değerlere sahip olduğu göze çarpmaktadır. Bu önermenin kesinlenmesi amacıyla yapılan karma desenli ANOVA sonucu Tablo 15' de özetlenmiştir:

Varyansın kaynağı	KT	Sd	KO	F	p
Gruplar arası					
Sıçan grubu	40635,93	3	13545,31	10,33	<0,001
Hata	38001,72	29	1310,40		
Gruplar içi					
Ölçüm zamanı	7375,45	2	3687,72	38,62	<0,001
Sıçan gruplarında farklı ölçüm zamanları	15708,32	6	2618,05	27,41	<0,001
Hata	5538,20	58	95,48		
Toplam	140520,11	98			

Tablo 15: Farklı sıçan gruplarında 3 ayrı zamanda yapılan ortalama TNF- α ölçümlerinin ANOVA ile karşılaştırılması KT: kareler toplamı Sd: serbestlik derecesi KO: kareler ortalaması, F: frekans, p: olasılık

Yapılan ANOVA testi sonucunda ortalama TNF- α düzeylerinin, gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği ve ayrıca, her bir sıçan grubunda zamanla görülen değişikliklerin de birbirinden anlamlı şekilde farklı olduğu saptandı ($p < 0,001$). Bu farklılıklar Grafik 4' te görülmektedir.



Grafik 4: TNF- α değerlerinin zamanla değişimi

Görüldüğü üzere 1. ve 2. Grup, birinci ölçümde 3. ve 4. Gruptan daha yüksek değerlere sahiptir. Bir başka deyişle birinci ölçümde 1. ve 2. Grup benzer ve daha yüksek değerlere, 3. ve 4. Grup ise yine birbirine benzer ve daha düşük değerlere sahiptir. İkinci ölçümde 2. Grupta gözle görülür bir yükselme olmuş, bu yükselme üçüncü ölçümde çok daha belirgin bir hal almıştır. Öte yandan 1. Grup ikinci ölçüme doğru hafif bir yükselme göstermiş, son ölçümde diğer gruplara yaklaşılabilecek derecede düşüşe geçmiştir. 3. Grupta ikinci ölçüme doğru hafif bir yükselme yaşansa da bu üçüncü ölçümde biraz gerilemiş, kontrol grubu olan 4. Grup ise üç ölçüm arasında anlamlı olmayan bir düzeyde yükselme eğilimi göstermiştir. Özetle, tedavi görmeyen kronik artrit grubu olan 2. Grup ölçümden ölçüme gösterdiği TNF- α artışı ile göze çarpmaktadır. Diğer gruplarda küçük dalgalanmalar dışında önemli değişiklik görülmemiştir.

IL-1 β :

Yukarıdaki analizler IL-1 β değişkeni için de gerçekleştirilmiştir. 20, 28. ve 36. gün için ortalama IL-1 β değerleri, standart sapma ve her grupta bulunan sıçan sayılarıyla Tablo 16’ da verilmiştir:

Zaman	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma
Başlangıç (20. gün)	Grup 1	10	395,80	41,30
	Grup 2	10	402,00	35,30
	Grup 3	8	382,75	34,79
	Grup 4	5	380,40	44,29
	Toplam	33	392,18	37,66
28. Gün	Grup 1	10	410,30	41,89
	Grup 2	10	429,00	40,13
	Grup 3	8	405,50	32,80
	Grup 4	5	393,60	43,95
	Toplam	33	412,27	39,72
36. Gün	Grup 1	10	405,30	39,28
	Grup 2	10	456,60	35,94
	Grup 3	8	380,00	84,92
	Grup 4	5	400,60	43,43
	Toplam	33	414,00	59,31

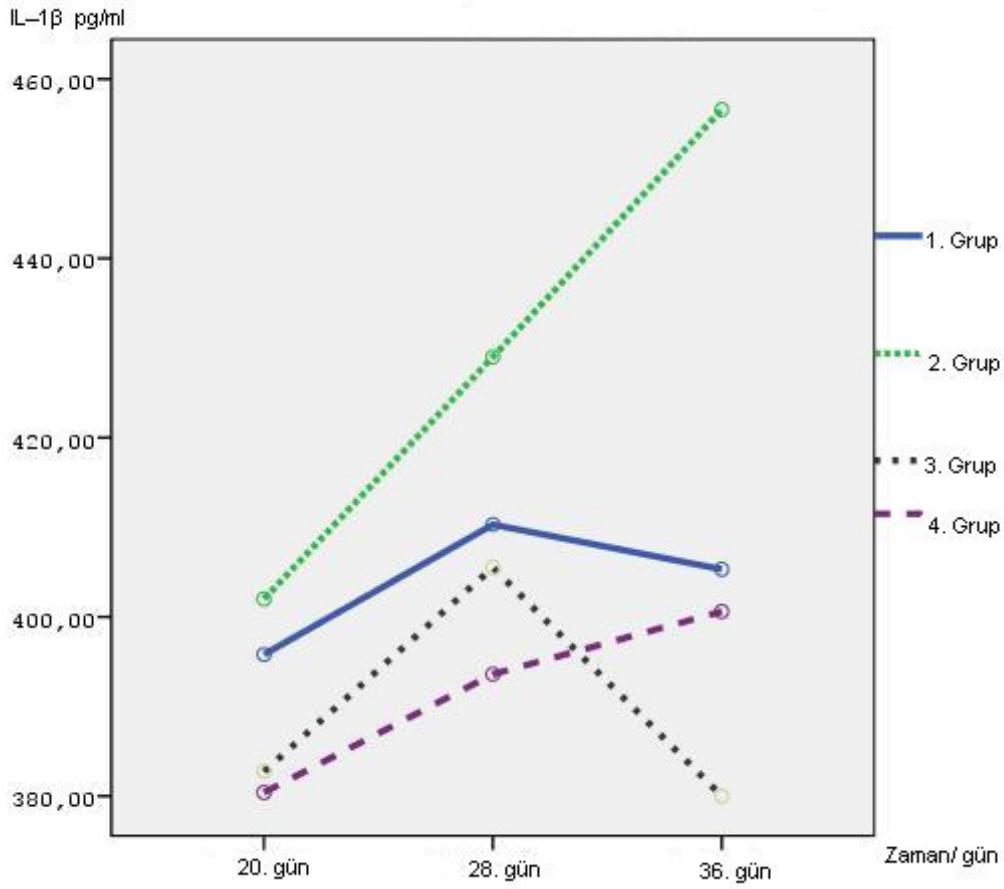
Tablo 16: Grupların IL-1 β ortalamaları ve standart sapmaları

nceki analize benzer şekilde genel olarak grupların ortalamalarına bakarsak, zaman ilerledikçe IL-1 β değerlerinin yükseldiği, 2. gruba ait IL-1 β değerlerinin başlangıçta 1. gruba yakın ancak tüm ölçümlerde diğer gruplardan yüksek olduğu görülmektedir. Bu önermelerin anlamlı olup olmadığını incelemek amacıyla karma desenli ANOVA yapılmıştır. Bu testin sonuçları Tablo 17’ de özetlenmiştir:

Varyansın kaynağı	KT	Sd	KO	F	P
Gruplar arası					
Sıçan grubu	26029,56	3	8676,52	1,92	0,14
Hata	130777,16	29	4509,55		
Gruplar içi					
Ölçüm zamanı	8041,72	2	4020,86	5,65	0,006
Sıçan gruplarında farklı ölçüm zamanları	10468,59	6	1744,76	2,45	0,03
Hata	41222,13	58	710,72		
Toplam	216539,17	98			

Tablo 17: Farklı sıçan gruplarında 3 ayrı zamanda yapılan ölçümlerde saptanan ortalama IL-1 β değerlerinin ANOVA ile karşılaştırılması. KT: kareler toplamı Sd: serbestlik derecesi KO: kareler ortalaması, F: frekans, p: olasılık

ANOVA testi sonucunda, IL-1 β ortalamalarının gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği, her bir sıçan grubunda farklı zamanlarda ölçülen IL-1 β düzeylerinin birbirinden anlamlı şekilde farklı olduğu saptanmıştır (p=0,006 ve p=0,035). Bu durum Grafik 5' de görülmektedir:



Grafik 5: IL-1 β değerlerinin zamanla değişimi

Grafikte de görüldüğü gibi; 1. ve 2. Grupların IL-1 β ortalaması, ilk ölçümde diğer gruplardan biraz daha yüksektir. Tüm grupların ikinci ölçüme doğru bir yükseliş trendi gösterdiği, ikinci ölçümden sonra ise belirgin farklılığın olduğu görülmektedir. 2. Grubun IL-1 β değerleri düzenli olarak yükselmeye devam etmiştir. 1. Grup ikinci ölçüme doğru yükselmekle birlikte üçüncü ölçümde TNF- α değerlerine benzer şekilde düşüşe geçmiştir. 3. Grup ikinci ölçüme doğru yükselişe geçmiş; ancak üçüncü ölçümde ilk ölçümdeki değerlerinin daha da altına inmiştir. 4. Grup ise düşük seviyeli ancak sürekli bir yükselme eğilimi göstermiştir.

IL-6:

Yukarıdaki analizler, son olarak IL-6 düzeyi için yapılmıştır. Öncelikle IL-6 ortalamaları, standart sapmaları ve her grupta bulunan sıçan sayısı her ölçüm günü için incelenmiştir (Tablo 16).

Zaman	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma
Başlangıç (20. gün)	Grup 1	10	216,70	28,40
	Grup 2	10	219,10	27,63
	Grup 3	8	201,12	24,60
	Grup 4	5	195,80	32,034
	Toplam	33	210,48	28,16
28. Gün	Grup 1	10	229,60	31,65
	Grup 2	10	250,00	22,36
	Grup 3	8	212,00	25,38
	Grup 4	5	201,40	32,03
	Toplam	33	227,24	31,90
36. Gün	Grup 1	10	213,90	30,26
	Grup 2	10	284,70	21,68
	Grup 3	8	213,50	23,82
	Grup 4	5	201,80	34,86
	Toplam	33	233,42	43,15

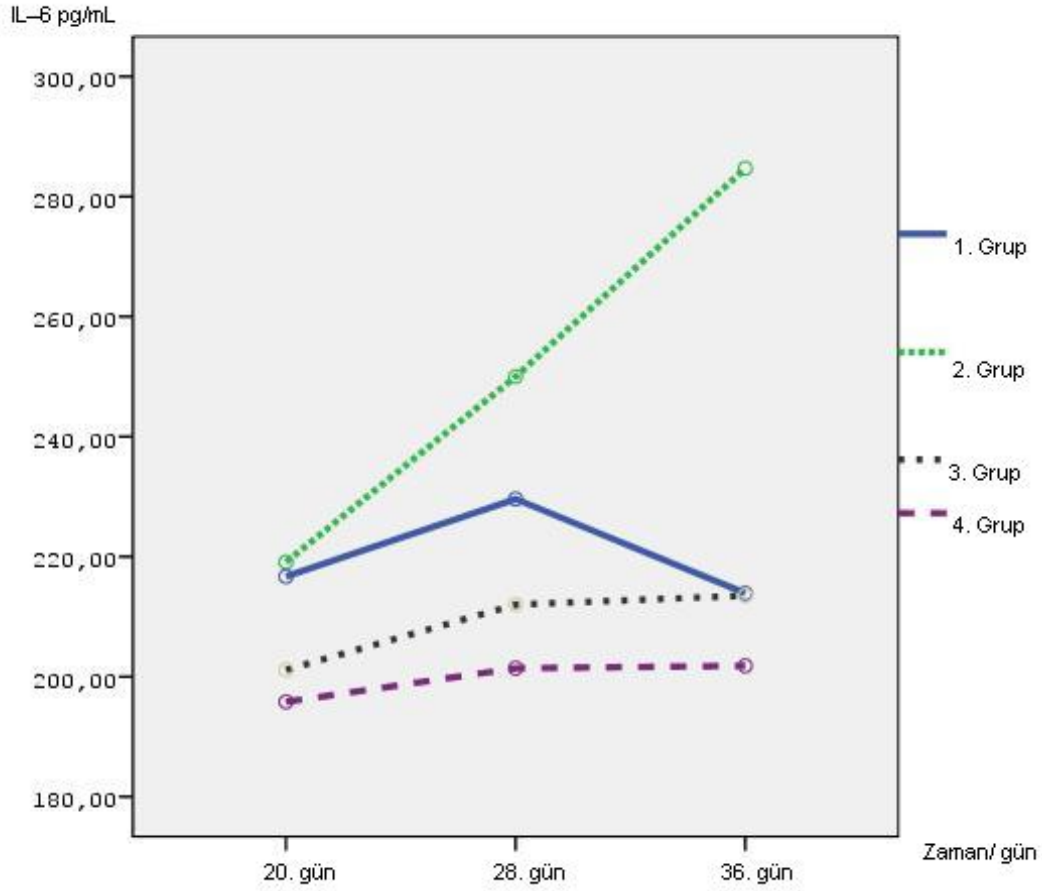
Tablo 18: Grupların IL-6 ortalamaları ve standart sapmaları

Tablo 18' e göre, 1. ve 2. Grupların ilk ölçümde diğer gruplardan yüksek; ikinci ve üçüncü ölçümlerde ise 2 Grubun diğer tüm gruplardan yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Bu önermelerin anlamlı olup olmadığının sınanması için veriler ANOVA ile incelenmiştir. ANOVA sonuçları Tablo 19' da p değerleriyle birlikte verilmiştir.

Varyansın kaynağı	KT	Sd	KO	F	p
Gruplararası					
Sıçan grubu	37132,38	3	12377,46	5,64	<0,001
Hata	63614,35	29	2193,59		
Gruplarıçi					
Ölçüm zamanı	6767,78	2	3383,89	84,97	<0,001
Sıçan gruplarında farklı ölçüm zamanları	14487,89	6	2414,65	60,63	<0,001
Hata	2309,71	58	39,82		
Toplam	124312,15	98			

Tablo19: Farklı sıçan gruplarında 3 ayrı zamanda yapılan ölçümlerde saptanan IL-6 değerlerinin karşılaştırılması. KT: kareler toplamı Sd: serbestlik derecesi KO: kareler ortalaması, F: frekans, p: olasılık

Yapılan ANOVA testi sonucunda, her bir grupta, 3 ayrı ölçüm zamanındaki IL-6 değerleri ortalamalarının anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. 2. Grubun IL-6 düzeyinin 1. Gruptan ($p=0,024$) ve 4. Gruptan ($p=0,016$) yüksek olduğu görülmüştür. Diğer ikili karşılaştırmalar anlamsız bulunmuştur. IL-6 düzeylerinin zaman ve sıçan grupları arasındaki dağılımı Grafik 6' da gösterilmiştir:



Grafik 6: IL-6 değerlerinin zamanla değişimi

Grafik 6' da görüldüğü gibi, 1. ve 2. Grubun IL-6 düzeyleri ilk ölçümde 3. ve 4. Gruptan daha yüksektir. Ölçümler ilerledikçe tüm gruplarda bir yükselme trendi yaşanırken, 1. Grupta diğer gruplardan farklı olarak 28. günden 36. güne doğru anlamlı bir düşüş yaşadığı gözlenmektedir ($p < 0,001$). En çarpıcı yükselme, daha önceki analizlerde olduğu gibi, 2. Grupta görülmektedir. 3. ve 4. Grupların IL-6 düzeyindeki yükselmeler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

BÖLÜM V

TARTIŞMA

İnflamasyon çeşitli etkenlerle oluşan doku hasarını iyileştirmeye, onarmaya çalışan fizyolojik bir yanıttır. Ancak bazen ölümcül olabilen hipersensitivite reaksiyonları, eklem hareketini kısıtlayan sürekli doku hasarları, intestinal obstrüksiyonlara yol açabilen fibröz bant oluşumu, yarada fibrotik doku gelişimi gibi istenmeyen sonuçları da olabilir. İnflamatuar reaksiyonun gerektiğinden uzun sürmesi ve zararlı olmaya başlaması tedaviyi gerektirir. Kronik inflamasyon tedavisinde amaç, inflamasyonun iyileştirmeye yönelik etkilerini arttırmak, zarar verici etkilerini kontrol etmek ve yan etkilerin minimal düzeyde olmasını sağlamaktır. İnflamasyon tedavisinde kullanılan nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar ve kortikosteroidler ilk başvuru ilaçlarıdır. Yan etkileri, özellikle yüksek doz ve uzun süre kullanımda, oldukça fazladır.

Akut inflamasyonun uzamasıyla gelişen ya da doğrudan başlayabilen kronik inflamasyon; etkenlerin çeşitliliği, patogenezin tam açıklanamaması, kontrol altına almanın zor olmasıyla akut inflamasyondan ayrılır. Osteoartrit, kronik yaralar, radyonekrozlar, astım, ateroskleroz, romatoid artrit ve inflamatuvar barsak hastalıkları kronik inflamatuvar hastalıkların farklı doku ve organları tutan farklı klinik şekillerine örnek olarak sayılabilir.

HBO tedavisinin akut inflamasyondaki olumlu etkileri saptanmış ve yayınlanmış bulunmaktadır (55, 57, 58). Çalışmamızda, HBO tedavisinin kronik inflamasyondaki etkisini araştırmak üzere, daha önce uygulanmış bir artrit modeli ile sıçanlarda lokal inflamasyon oluşturuldu (59). Adjuvan artrit olarak da adlandırılan ve yeni tedavilerin denenmesinde sıkça kullanılan bu yöntem, makrofajlar, T hücreleri ve sitokinler üzerinden etkili olması, kronikleşme göstermesi nedeniyle tercih edildi (60, 61, 62). Kullanılan Complete Freund Adjuvanının enjeksiyonu sonrasında bütün sıçanlarda artrit gelişti. Ödem, kızarıklık, ısı artışı gözlemlendi. Eklemde deformasyon ve ağrı gelişti.

Çalışmamızda akut faz bulguları ayak çapı ölçümüyle değerlendirildi. Ayak hacim ölçümünün civalı pletismometri ile yapmak istememize rağmen teknik nedenlerle bu yöntem kullanılmadı. Ancak çap ölçümü de çalışmalarda kullanılmakta olan bir yöntem olup kızarıklık, şişlik gibi bulguların gözlenip skorlamasına dayanan yöntemden daha objektif sonuçlar vermektedir (57, 59).

Adjuvan artritinde ilk 2 günde başlanan HBO tedavisinin inflamasyonu baskıladığı, artrit geliştikten sonra da kontrol altına almakta faydalı olduğu bildirilmiştir. 1,5 ve 3 ATA ile yapılan deneylerde tedavinin 3 ATA' da daha etkin olduğu saptanmış, ancak pulmoner toksik

etkiler görülmesi nedeniyle 1,5 ATA' daki uygulama önerilmiştir (63, 64). Çalışmamızda seçtiğimiz 2,4 ATA' lık basınç düzeyi ve 90 dakikalık süre oksijen toksisitesinin görülmeyeceği bir doz olup, HBOT uygulanan grupta kronik dönemde inflamasyon göstergelerinin anlamlı şekilde baskılandığı saptanmıştır.

İnflamasyon bölgesinde oksijen tüketimi ve dokuların oksijen ihtiyacı artar. HBO tedavisi ile plazmada çözünen oksijen sayesinde doku hipoksisi giderilir ve inflamasyon nedeniyle oluşan bu lokal enerji krizi önlenir. İnflamasyon durumunda, artmış vasküler permeabiliteye bağlı olarak gelişen doku ödemi hipoksiyi arttırır. HBO tedavisi ise daha önce belirtilmiş olan antiödem etkisiyle ödemi geriletir (21, 22). Hiperbarik oksijenasyonun akut inflamasyona olan etkisi 1996 yılında kliniğimizde yapılan bir çalışmayla da gösterilmiştir. Bu çalışmada karrajen (Carragean) ile deneysel akut artrit oluşturulan sıçanlarda Diklofenak Na ile birlikte HBO tedavisinin etkinliği ve yararlılığı değerlendirilmiştir. İnflamasyon oluşturulan sıçanlar 6 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu olarak ayrılan 7. Gruba yalnız serum fizyolojik uygulanmış HBO ya da NSAİ tedavi uygulanmamıştır. 2. Grup yalnız HBOT ile, 3. Grup yalnız 10 mg/kg Diklofenak Na ile, 4. Grup hem HBO hem 10 mg/kg Diklofenak Na ile, 5. Grup yalnız 20 mg/kg Diklofenak Na ile, 6 grup hem HBO hem de 20 mg/kg Diklofenak Na ile tedavi edilmiştir. İnflamasyon tanı kriterleri olarak ayakta ödem civalı pletismometre ile, ağrı eşiği analjezimetre ile, ateş rektal temperatur ölçümü ile değerlendirilmiştir. Lökosit ölçümü ve patolojik inceleme ile laboratuvar analizler yapılmıştır. Rektal temperatur ve lökosit sayımında anlamlı yükselme saptanmadığı, HBOT ile NSAİ kullanıldığında istatistiksel olarak ayakta ödemin daha az arttığı ve ağrı eşiğinin yükseldiği bildirilmiştir. Gruplar arasında % ayak hacim değişikliği ve analjezik etki açısından karşılaştırma yapıldığında, HBO ve NSAİ tedavilerin birlikte uygulandıklarında klinik bulguları tek başlarına uygulanmalarına göre daha anlamlı düzeyde azalttığı saptanmıştır. Ancak tek başına da olsa HBO tedavisinin antiinflamatuvar etkisinin bulunduğu görülmüştür ($0,001 < p < 0,02$). Patolojik bulguların en hafif olduğu grup HBO ile 20 mg/kg Diklofenak Na uygulanan grup olarak tanımlanmıştır. Sonuç olarak akut inflamasyonun tedavisinde NSAİ' a eklenecek HBO tedavisinin antiinflamatuvar ve analjezik etkinlik açısından sinerjizm gösterdiği saptanmıştır (55, 56). Bu çalışmayı referans olarak kullanarak, Wilson ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılan benzer bir çalışmada da sıçanlar aspirin, HBO, normobarik oksijen ve serum fizyolojik enjeksiyonu açısından karşılaştırılmış. HBO ve aspirinin antiinflamatuvar ve analjezik etkilerinin birbirine çok yakın düzeyde olduğu saptanmıştır (57).

Artrit, eklemdaki inflamasyondur. Romatoid artrit ve osteoartrit en sık karşılaşılan tipidir. Artritte HBO tedavisinin kullanımı, inflamasyon bulunan eklemda metabolik faaliyetlerin artmasına bağlı olarak artan oksijen ihtiyacı ve eklem içi basıncının yüksekliğine bağlı olarak gelişen kan akımındaki azalmaya yönelik olarak düşünülmüş ve bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sayıca fazla olmayan bu araştırmacılar farklı sonuçlar bildirmişlerdir. Jain' in bildirdiğine göre, Lukich ve arkadaşları, uzun süredir uygulanan ilaç tedavisine zayıf yanıt veren 50 romatoid artritli hastanın 35' inde, tedavide değişiklik yapmadan ek olarak 1,7 ATA' da 40 dakikalık 21 seans HBO tedavisi uygulamanın klinik sonucu düzelttiğini bildirmiştir (65). 1988 yılında Davis ve arkadaşları 10 romatoid artrit hastasının 8' ine HBO tedavisi (%100 oksijen, 2 ATA, 90 dakika, gün aşırı 1 seans 21 günde toplam 10 seans) 2' sine basınç odasında 1 ATA basınçta hava ile tedavi uyguladıkları bir pilot çalışma sonucunda tedavi süresince hiçbir hastada remisyon saptamamıştır. Bu çalışmada her iki gruptaki olguların hastalıklarının evresi, almakta oldukları tedaviler açısından benzer olup olmadıkları, değerlendirme parametreleri hakkında yeterli bilgi verilmemiştir. Yazarlar çalışmayı bu konuda ileri çalışmalar yapmanın gerekli ve değerli olmadığı görüşüyle bitirmiştir (66). Ancak, gerek denek ve kontrol sayısının azlığı, gerekse uygulanan HBO protokolunun özellikleri ve seans sayısının azlığı bu yorumu ihtiyat ile karşılamayı gerektirmektedir. Literatürde bu konuda yapılmış yayın sayısı kesin bir karar vermek için yeterli değildir. Çalışmaların daha objektif kriterlerle değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Hiperbarik oksijen tedavisinin, kullanılan basınç düzeyine göre, immun sistem üzerine stimulan ya da depresif etkileri görülebilir. HBO özellikle T hücreleri üzerinden hücrel immun yanıtı destekler. Kompleman sistemi ve immunglobulinler üzerinden hipersensitivite reaksiyonlarına da etkilidir. Bitterman ve arkadaşları HBO tedavisinin mononükleer hücrelere olan etkisini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada, 20 gönüllü deneği iki gruba ayırarak 2,8 ATA' da 90 dakika HBO ve hava uygulamıştır. Tedavi öncesi, sonrası ve 24 saat geçtikten sonra alınan kanlarda mononükleer hücreler değerlendirilmiştir. Hemen tedavi sonrası alınan kanda CD8 (supresor) T hücrelerinde artış, CD4 (yardımcı) T hücrelerinde azalma saptanırken B hücrelerinde değişiklik görülmediği bildirilmiş, 24 saat sonra alınan kanda başlangıç değerlerine dönüldüğü görülmüştür (67). Inamoto farelerde 2,5 ATA' da 5 gün HBO tedavisi ile makrofaj fonksiyonlarını değerlendirmiş; IL-6 ve makrofaj fagositik fonksiyonunun değişmediğini, IL-1' in oldukça düştüğünü saptamıştır. Bu saptama HBO tedavisinin immunsupresan etkisinin önemli ölçüde IL-1 seviyesinin düşürülmesine bağlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır (68).

Çalışmamızda, kronik inflamasyonun seyri ve HBO tedavisine yanıtı değerlendirmek için kan sitokin düzeyleri kullanılmış, akut dönemdeki yanıtların incelenmesine, çalışma konusu dışında olması nedeniyle, gerek duyulmamıştır. Kronik inflamasyonda proinflamatuvar sitokinler kanda ve dokuda artar ve inflamasyonun lokal ve sistemik bulgularından sorumludurlar. Kronik artrit tedavisi için son yıllarda geliştirilen yeni biyolojik tedavi yöntemleri bu sitokinlerin baskılanması temeline dayanır. Bu ilaçların kullanıldığı hastaların verdiği olumlu yanıtlar hastalığın patogeneğinde proinflamatuvar sitokinlerin rolünü destekler niteliktedir. Bu ilaçlar inflamasyonu ve eklem hasarını azaltsa da uzun dönem etkileri ve riskleri henüz bilinmemektedir.

Bu çalışmada adjuvan enjeksiyonu öncesinde sitokinler değerlendirilmemiş, kontrol grubunda CFA enjeksiyonu yapılmadığı için bazal değer olarak temel alınabileceği düşünülmüştür.

TNF- α , inflamasyonun major proinflamatuvar sitokinidir. Özellikle monosit ve makrofajlardan salgınır. Artritlerin patogeneğinde önemli bir yere sahiptir. Kanda ve ekleme bulunabilir. İnflamasyonu ve tedaviye yanıtını değerlendirmede kullanılır. Kronik artrit hastalarında olduğu gibi, AIA modelinde de kan düzeyinin yükseldiği saptanmıştır. (68) Romatoid artrit hastalarında artan SOR' nin bir nedeni de artmış TNF- α üretimidir. TNF- α yalnız hücre hasarına neden olmakla kalmaz, SOD 1 ve 3' ü de inhibe eder. TNF- α antagonistleri bu açıdan da etkilidir. Yapılan bir çalışmada anti TNF- α antikollarının ekstrasellüler SOD 3' ün TNF- α tarafından inhibisyonunu önlediği saptanmıştır. (69) Romatoid artrit ve Crohn hastalığında TNF- α baskılayan tedavi ajanları kullanıma girmiştir. Bu çalışmayı planlarken hipotezimiz HBO tedavisinin TNF- α inhibisyonu yoluyla kronik inflamasyonu baskılayabileceği idi. Bu amaçla, adjuvan aritri oluşturulan sıçanlarda, akut bulgular kaybolduktan sonra bazal TNF- α değeri çalışıldı: TNF- α öğeleri HBO tedavisi uygulanan artrit grubu, kontrol ve HBO uygulanan sağlıklı sıçanlarda benzer seviyelerde seyretti. Buna karşılık tedavi uygulanmayan artrit grubunda TNF- α düzeyi diğer 3 gruptan oldukça yüksekti. İnflamasyonun HBO tedavisiyle kontrol altına alındığı, HBO tedavisinin beklendiği gibi TNF- α salgınımını baskıladığı saptandı ($p<0,001$). Klinik seyir de bu bulgu ile uyumluydu.

IL-1 β artritte özellikle sinovial makrofajlardan salgınır. TNF- α ile benzer şekilde proinflamatuvar özellikler gösterir. Daha çok lokal hasardan sorumludur. TNF- α ' dan biraz daha geç yükselir. Bizim çalışmamızda IL-1 β düzeyleri tüm gruplarda önce bir yükselme eğilimi gösterdi. Artrit oluşturulup tedavi edilmeyen grupta deney sonuna kadar yükselişini

sürdürürken HBOT uygulanan artritli sıçanlarda tedavinin 2. haftasında düşüş başladı. Yalnız HBO uygulanan sağlıklı sıçanlarda da son ölçüme doğru düşüş başladı, deney sonunda ise diğer bütün grupların gerisine düştü. Kontrol grubunda sürekli hafif bir yükselme devam etti. Bu bulgunun sıçanların deney şartlarında olması ile açıklanabileceği düşünüldü. Sonuçta HBOT ile IL-1 β değerlerinde önce hafif bir yükselme görülmele birlikte HBO tedavisinin 8. gününden itibaren bu yükselişin baskılandığı görüldü ($p=0,035$). Benson ve arkadaşlarının yaptığı in vitro çalışmada insan kanından ayrıştırılan monosit makrofaj kültürlerine HBO uygulanmış ve kısa süreli geçici HBO tedavisi ile TNF- α ve IL-1 β 'nin baskılandığı, 3 saatin üzerinde uygulamada bu etkinin kaybolduğu, 12 saatin üzerinde inkübe edilen hücrelerde ise IL-1 β sentezinin arttığı saptanmıştır (71). Bu bulgular, bizim çalışmamızda Grup 1 ve Grup 3' de 20-28. günler arasında HBO etkisiyle görülen IL-1 β artışları ile tam benzeşme de uyumlu görünmektedir.

IL-6 özellikle monosit, T hücreleri ve fibroblastlardan salgınır. Kronik inflamasyonda pro ve anti inflamatuvar özellikleri birlikte gösterir. Salınımı TNF- α ve IL-1 β tarafından uyarılır. Bu sitokinlere göre daha geç dönemde sentezlenir. Bizim çalışmamızda artritli sıçanlarda yükselen IL-6 değerleri HBO tedavisiyle 8. günden itibaren kontrol altına alındı ($p<0,001$).

Kronik artrit gibi, kronik inflamatuvar hastalıklardan Crohn hastalığı da tedaviye rağmen ataklar ve remisyonlarla seyreden, tedavisi zor bir hastalıktır. Patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin yanında immunolojik mekanizma ile T hücre aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Son dönemde geliştirilen biyolojik tedavi ajanlarından antiTNF- α antikoru romatoid artritte olduğu gibi Crohn hastalığında da rutin uygulamaya girmiştir. Diğer sitokinlerle ilgili tedaviler ise çalışma aşamasındadır. 1997 yılında Weisz ve arkadaşları tarafından perianal fistül ile seyreden 7 Crohn hastasına 1 ay boyunca toplam 20 seans HBO tedavisi uygulanmış, tedaviye yanıt TNF- α , IL-1 ve IL-6 ile değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında başlangıçta yüksek olan sitokinlerden IL-1 değeri, bizim çalışmamıza benzer şekilde, tedavinin başında önce biraz yükselmiş sonra düşmüş, diğer sitokinler de tedavi süresince düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası yapılan ölçümlerde bu sitokinlerin yeniden eski düzeylerine yükseldiği bildirilmiştir (72).

Kronik artritler, gerek etiyopatogenezin yeterince aydınlatılamaması, gerekse karmaşık bir mekanizmaya sahip olmaları nedeniyle tedavide yüz güldürücü sonuçların oldukça zor alındığı bir hastalık grubudur. Semptomatik tedavi ile akut atakların baskılanması sorun

olmamakla birlikte uzun dönemde atak sıklığının, destruksiyonların, fonksiyon kaybının önlenmesi zordur. Son yıllarda kullanıma giren, bir kısmı henüz araştırma aşamasında olan biyolojik tedavi yöntemlerinin uzun dönem etkileri ve sonuçları ise henüz bilinmemektedir.

Hiperbarik oksijen tedavisinin kronik inflamatuvar hastalıklarda denenmeye başlandığını bildiren yayınlar mevcut olmakla birlikte bu konuda yapılan çalışmaların çoğu deneysel ve henüz az sayıdadır (65, 66, 72). HBO' in immun sistem üzerindeki etkilerini farklı açılardan değerlendiren yeni çalışmaların, artritler de dahil olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisine yeni bir açılım getirebilmesi mümkün görünmektedir. Nitekim bu tez çalışması, HBO tedavisinin kronik artritteki inflamasyonu TNF- α , IL- β ve IL-6 üzerinden etkileyerek, anlamlı ve klinikle uyumlu bir şekilde baskıladığını ortaya koymuş bulunmaktadır.

BÖLÜM VI

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 33 Wistar albino sıçanda CFA enjeksiyonu yöntemiyle adjuvan artriti oluşturuldu. Akut dönemde ve akut dönem geriledikten sonra kronik artrit döneminde de ayak tarsal ve diz eklemlerinin çap ölçümleri ve analjezimetre ile ağrı düzeyi ölçümleri yapıldı. Biyokimyasal veriler, proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-1 β , ve IL-6' nın farklı gruplardaki değerleri, zaman içindeki değişimleri ve HBOT ile alınan yanıtlar bakımından değerlendirildi.

Çalışmanın sonuçları maddeler halinde aşağıdaki gibi özetlenebilir:

A. Fiziksel Bulgular:

Ayak tarsal eklem çapları:

Adjuvan enjeksiyonu sonrası ilk ölçümlerde benzer değerlerde başlayan sağ ayak tarsal eklem çapları 20. güne kadar düşüş gösterdi. 4 günlük bir plato döneminden sonra 2. Grupta hafif bir artış görülürken adjuvan artriti sonrası HBOT uygulanan 1. Grupta eklem çapı küçülmeye devam etmiştir. Çaplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,169$).

Diz eklemi çapları:

1. ve 2. Grup için adjuvan enjeksiyonu sonrası sağ diz eklemi sagittal plan çapları birbirlerine yakın değerlerde başladı. 16. gün plato çizmeye başladı. Deneyin sonuna kadar, 2. Grup biraz daha yüksek olmakla birlikte, benzer değerlerde paralel seyretti. Her iki grubun çapları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,379$).

Ağrı düzeyi ölçümleri:

Adjuvan enjeksiyonu sonrası her iki grubun ağrı eşikleri oldukça düşük olup birbirlerine yakın değerlerdeydi. Zamanla her iki grubun ağrıya toleransları arttı. HBO tedavisi uygulanan 1. Grubun ağrı eşiği 2. Gruptan yüksekti ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,124$).

B. Biyokimyasal Bulgular:

TNF- α :

1. Ölçümlerin ortalaması artrit sonrası tedavi uygulanmayan 2. grupta diğer gruplardan yüksekti. (Grup 1, 3 ve 4 için sırasıyla $p=0,043$, $p=0,001$ ve $p=0,001$)

2. Zamanla ölçülen değerlerin ortalamasının arttığı görüldü. (1. ölçümle son iki ölçüm arasında $p < 0,001$, 2. ölçümle 3. ölçüm arasında $p=0,028$)

3. Ölçüm zamanına göre her grupta farklı değerler saptandı. ($F=27,4$ $p < 0,001$)

İlk ölçümdeki TNF- α , 1. ve 2. Grupta birbirine yakın ve diğer 2 gruptan daha yüksekti.

2. Grubun TNF- α değerleri son iki ölçümde daha yüksekti.

HBOT uygulanan 2 grupta (1 ve 3. Gruplar) TNF- α hafif yükselerek başlangıç değerlerine doğru düşüş gösterdi.

Sonuçta TNF- α değerleri tedavi edilmeyen artrit grubunda artmaya devam ederken diğer gruplarda küçük dalgalanmalar dışında önemli bir değişiklik göstermedi. HBO ile tedavi edilen kronik artrit grubu kontrol grubuna benzer değerler verdi.

IL-1 β :

1. Ölçümlerin ortalamaları arasında fark saptanmadı. ($p=0,148$)

2. Ölçüm zamanına göre her grupta farklı değerler saptandı. ($p=0,035$)

İlk ölçümdeki IL-1 β , artrit oluşturulan gruplarda (1. ve 2. Grup) birbirine yakın ve diğer 2 gruptan (3 ve 4. Gruplar) daha yüksekti

Tüm gruplar ikinci ölçüme doğru bir yükselme eğilim gösterdi.

İkinci ölçümden sonra, HBO tedavisinin 8. gününden itibaren, gruplar arasında fark oluştu:

2. Grupta düzenli artış devam etti.

HBOT uygulanan 1. Grupta düşüş başladı.

3. Grupta IL-1 β keskin bir düşüşle diğer grupların da altına indi.

Sonuçta IL-6 değerleri tedavi edilmeyen artrit grubunda TNF gibi sürekli bir yükseliş gösterdi. HBO ile tedavi edilen artritli grupta önce biraz artarken sonra normal değerlere geriledi. HBO uygulanan sıçanlarda, hiperbarik oksijenasyonun ilk haftasında görülen hafif yükselme eğilimi ikinci hafta düşerek normal değerlerin de altına indi.

IL-6:

Ölçüm zamanına göre her grupta farklı değerler saptandı.

Başlangıçtaki IL-6 ortalaması, artrit oluşturulan gruplarda (1 ve 2. Grup) birbirine yakın ve diğer 2 gruptan (3 ve 4. Grup) daha yüksekti.

Zamanla tüm grupların ortalama IL-6 değerlerinde yükselme eğilimi görüldü. (1. ölçümle 2. Ölçüm arasında $p<0,001$, 2. Ölçümle 3. Ölçüm arasında $p=0,029$)

En çarpıcı ve sürekli IL-6 artışı tedavi edilmeyen artrit grubunda (2. Grup) görüldü.

1. Grupta ikinci ölçümden sonra sert bir düşüş gerçekleşti.

3 ve 4. Gruplarda görülen yükselme önemsiz derecede idi.

Sonuçta; IL-6 değerleri tedavi edilmeyen artrit grubunda artmaya devam ederken HBOT uygulanan artritli grupta tedavinin 2. haftasında normal değerlere düştü. HBO tedavisi ile IL-6 HBO tedavisinin 8. gününden başlayarak kontrol altına alındı.

Bu çalışmada HBO tedavisinin kronik artrit oluşturulan sıçanlar ile sağlıklı sıçanların sitokin düzeyleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Sonuçta HBO tedavisinin seçilen ana proinflamatuvar sitokinleri baskılamada etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca, bu etkinin artritli eklemlerdeki şişlik ve ağrının azalması ile paralel gittiği de saptanmıştır. Bu bakımdan, kronik artritte kullanılan ilaçların yan etkilerine kıyasla kaydadeğer bir yan etkisi olmayan HBOT adjuvan bir tedavi olarak düşünülebilir. Bununla birlikte, HBOT' nin klinik kullanıma geçebilmesi için, hiperbarik oksijenasyonun antiinflamatuvar etkisini sınavan daha ileri çalışmaların yapılmasında, saptanan etkinin klasik antiinflamatuvarlar ve sitokin baskılayan yeni tedavi ajanlarıyla karşılaştırmalı olarak incelenmesinde yarar vardır.

BÖLÜM VII

KAYNAKLAR

1. Özen E, Kargı A. (1992): Bölüm 2, Akut ve Kronik İnflamasyon. Temel Patoloji Editor: Prof. Dr. Uğur Çevikbaş 5. Edisyon, sf. 25-46 Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Orjinali: Kumar V., Cotran R., Robbins S. W.B. Saunders Company-
2. Cotran R, Kumar V, Collins J. (1999): Robbins Pathologic Basis of Disease Chapter 3: Acute and Chronic Inflammation. 6th Edition WB Saunders Company, 68–83
3. Shipley M, Black CM, Denton CP, Comston J, O'Gradaigh D. (2005) Chapter 10, Rheumatology and Bone Disease. In: Kumar P, Clark M. Clinical Medicine, 6th Edition, Elsevier Saunders Company, 529–604
4. Lee DM, Weinblatt ME. (2001): Rheumatoid arthritis. Lancet; 358: 903–911
5. Niu KC, Lin MT, Kao CH. (2007): Prevention and supression of pyrogenic fever in rabbits by hyperbaric oxygen. European Journal of Pharmacology Sep 10; 570 (1–3): 229–34
6. Yang Z, Nandi J, Wang J, Bosco G, Gregory M, Chung C, Xie Y, Yang X, Camporesi EM. (2006): Hyperbaric oxygenation ameliorates indometacin induced enteropathy in rats by modulating TNF alpha and IL-1beta production. Digestive Disease and Sciences. Aug; 51 (8): 1426–33
7. Benson RM, Minter LM, Osborne BA, Granowits EV. (2003): Hyperbaric oxygen inhibits stimulus induced proinflammatory cytokine synthesis by human blood derived monocyte-macrophages. Clinical Experimental Immunology Oct;134(1):57–62
8. Chu SJ, Li MH, Hsu CW, Tsai SH, Lin SH, Huang KL. (2007): Influence of hyperbaric oxygen on TNF alpha and nitric oxide production in endotoxin induced acute lung injury. Pulm. Pharmacologic Ther; 20(6): 684–90
9. Çimşit M. (1984): Hiperbarik Oksijenin Kullanım Alanları, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi, Hiperbarik Oksijenasyon Özel Sayısı, Cilt 2, Sayı 1, 8–15
10. Erten E. (1998): Hiperbarik Teknoloji, 1. Ulusal Sualtı ve Hiperbarik Tıp Toplantısı, İstanbul, 20.11.1998, Program ve Özet Kitabı, s:6–12
11. Jain K.K. (2004): Chapter 7, Hyperbaric Chambers: Equipment, Technique, and Safety. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 4th Edition by Hogrefe & Huber Publishers, 59–72

12. Jain K.K. (2004): Chapter 1, The history of Hyperbaric Medicine. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 4th Edition by Hogrefe & Huber Publishers, 3–8

13. Joseph Priestley, Experiments and Observations on Different Kinds of Air. 2nd ed. 1776 Vol 2, sec 3 (the Discovery of Oxygen) <http://www.fordham.edu/halsall/mod/1776priestley.html>

14. Kindwall E.P. (2002): Chapter 1, A History of Hyperbaric Medicine. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 1–20

15. Davis JC, Hunt TK. (1977): Hyperbaric Oxygen Therapy, preface and background, Undersea Medical Society INC. Maryland. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 1–20

16. Brummelkamp WK, Boerema I, Hogendijk J. (1963): Treatment of clostridial infections with hyperbaric oxygen drenching: a report on 26 cases, The Lancet, 235-238

17. Brummelkamp WK. (1961): The importance of administration of oxygen under atmospheric positive pressure in the treatment of gas phlegmon. Ned Tijdschr Geneesk. Nov 25; 105: 2430–2432. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 37–68

18. Smith G, Ledingham IM, Sharp GR, Norman JN, Bates EH. (1962): Treatment of coal-gas poisoning with oxygen at 2 atmospheres pressure. Lancet. Apr 21; 1(7234): 816–9.

19. Çimşit M. (1998): Türkiye’ de Hiperbarik Tıbbın Tarihi, 1. Ulusal Sualtı ve Hiperbarik Tıp Toplantısı, İstanbul, 20.11.1998, Program ve Özet Kitabı, s:3–5

20. Kindwall E.P. (2002): Chapter 2, The Physics of Diving and Hyperbaric Pressures. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 21–36

21. Jain K.K. (2004): Chapter 2, Physical, Physiological, and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 4th Edition by Hogrefe & Huber Publishers, 9–20

22. Hammarlund C. (2002): Chapter 3, The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 37–68

23. Aktaş Ş. (2005): HBO: Yara Tedavisindeki Yeri. 1. Ulusal Yara Bakımı Kongresi, Antalya, Kongre Özet Kitabı sf.31–32

24. Hyperbaric Oxygen 2003: Indications and Results: The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report. Ed: J. Feldmeier Dunkirk (France), Undersea and Hyperbaric Medical Society; 2004, p:656–661

25. Badwey JA & Karnovsky ML. (1980): Active oxygen species and the functions of phagocytic leucocytes. *Ann Rev Biochem.* 49: 695–726. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): *Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition*, USA, Best Publishing Company, 37–68

26. Giamarellou H. (2000) Anaerobic infection therapy. *Int J. Antimicrob. Agents* 16(3): 341–346

27. Park M. (2002): Chapter 10, Effects of Hyperbaric Oxygen in Infectious Diseases: Basic Mechanisms. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): *Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition*, USA, Best Publishing Company, 205–44

28. Öztaş E, Kılıç A, Özyurt M, Korkmaz A, Başustaoğlu (2001): A. Effect of hyperbaric oxygen in a murine model of streptococcal myositis. *Undersea and Hyperbaric Med.* 28(4): 181–186

29. Gimmel M, Hunt T. (1995): Chapter 9, Wound Healing and Hyperbaric Oxygenation. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): *Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition*, USA, Best Publishing Company, 37–68

30. Bayati S, Russell RC, Roth AC. (1998): Stimulation of angiogenesis to improve the viability of prefabricated flaps. *Plast Reconstr Surg.* Apr;101(5): 1290–5.

31. Dimitrijevič SD, Paranjape S, Wilson JR, Gracy RW, Mills JG. (1999): Effect of hyperbaric oxygen on human skin cells in culture and in human dermal and skin equivalents. *Wound Repair Regen.* Jan-Feb; 7(1): 53–64.

32. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, Masson EA, McCollum PT. (2003): The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomized-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* Jun; 25(6): 513–8

33. Kessler L, Bilbault P, Ortéga F, Grasso C, Passemaid R, Stephan D, Pinget M, Schneider F. (2003): Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care* 26(8): 2378–82

34. Kaya A, Aydın F, Altay T, Karapınar L, Öztürk H, Karakuzu C. (2008): Can Major amputation rates be decreased in diabetic foot ulcers with hyperbaric oxygen therapy? *International Orthopaedics.* 2008 Jul 25. [Epub ahead of print]

35. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Merkezleri Hakkında Yönetmelik: Resmi Gazete. Tarih: 01.08.2001, Sayı: 24480 ek 5
36. Feldmeier J.J.(2003): Hyperbaric Oxygen 2003. Indications and Results. In: Feldmeier J.J. (edt): The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report UHMS. Kensington, Maryland, 87–100
37. ECHM Recommendations for HBOT (2004): European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine, Lille, 3rd-4th Dec, (<http://www.echm.org/documents/ECHM%207th%20Consensus%20Conference%20Lille%202004.pdf>)
38. Jain K.K. (2004): Chapter 8, Indications, Contraindications, and Complications of HBO Therapy. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 4th Edition by Hogrefe & Huber Publishers, 73–79
39. D.D.K. Dalgıçlık Esasları Klavuzu 2. Bölüm 3. Kısım Sualtı Fizyolojisi 10. Basıncın Dolaylı Etkileri b. Oksijen Zehirlenmesi, 30–32
40. Yıldız Ş, Aktaş Ş, Çimşit M, Ay H, Toğrol E. (2004): Seizure incidence in 80000 patient treatments with hyperbaric oxygen. *Aviation, Space and Environmental Medicine*. 75: 11; 992–994
41. Ambury S, Furuyama N, Aono M, Otsuka H, Suzuki T, Miyazaki M. (2008): Analysis of risk factors associated with complications of hyperbaric oxygen therapy. *Journal of critical Care* 23: 295–300
42. Toklu AS, Körpınar Ş, Erelel M, Uzun G, Yıldız Ş. (2008): Are pulmonary bleb and bullae a contraindication for hyperbaric oxygen treatment? *Respiratory Medicine* 102, 1145–1147
43. Jain K.K. (2004): Chapter 6, Oxygen Toxicity In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 4th Edition, Hogrefe & Huber Publishers, 48–58
44. Clark JM., Whelan HT. (2002): Chapter 4, Oxygen Toxicity. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): *Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition*, USA, Best Publishing Company, 69–82
45. Feldmeier J, Carl U, Hartmann K, Sminia P. (2003) Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? *Review Undersea Hyperb Med*. Spring; 30(1): 1–18.
46. Kindwall EP. (2002): Chapter 4, Contrindications and Side Effects to Hyperbaric Oxygen Treatment. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): *Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition*, USA, Best Publishing Company, 83–98

47. Karagoz B, Suleymanoglu S, Uzun G, Bilgi O, Aydinöz S, Haholu A, Turken O, Onem Y, Kandemir EG. (2008): Hyperbaric oxygen therapy does not potentiate doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. Mar; 102(3): 287–92.
48. Rheumatoid arthritis drugs in development, www.mayoclinic.com/health/rheumatoid-arthritis-drugs/AR00041 - 30k
49. Pay S. TNF ve Romatolojik Hastalıklar. GATA Romatoloji Bilim Dalı Ders notları
50. Korn J.H. (2002): Ünite 14; bölüm 79, Romatoid artrit. In Carpenter C, Griggs R, Loscalzo J. *Cecil's Essentials Of Medicine Türkçesi*, 5. Edisyon, W B Saunders yayınevi, 673–677
51. Lipsky P.E. (1998): Chapter 313, Rheumatoid arthritis In Fauci A.S, Braunwald E, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D, Jameson J.L. *Harrison's Principles of Internal Medicine Volume 2* W.B. Saunders Company, 1880–1888
52. Dayer JM, Fenner H. (1992): The role of cytokines and their inhibitors in arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*. Jun; 6(2): 485–516.
53. Huck S. W. (2000): *Reading statistics and research* (3rd edition). New York: Addison Wesley Longman.
54. Field, A. (2000). *Discovering statistics using SPSS for windows*. London: Sage Publications
55. Sümen G. (1996): Deneysel akut inflamasyonda nonsteroid antiinflamatuvar ilaç ile kombine edilen hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği. Uzmanlık tezi, Tez Danışmanı: Prof. Dr. Maide Çimşit
56. Sümen G, Çimşit M, Eroğlu L. (2001): Hyperbaric Oxygen treatment reduces carragenan-induced acute inflammation in rats. *Eur. J. Pharmacology* 431(2): 265-268
57. Wilson HD, Toepfer VE, Senapati AK, Wilson JR, Fuchs PN. (2007): Hyperbaric oxygen treatment is comparable to acetylsalicylic acid treatment in an animal model of arthritis. *J Pain*. Dec;8(12):924–30.
58. Wilson HD, Wilson JR, Fuchs PN. (2006): Hyperbaric oxygen treatment decreases inflammation and mechanical hypersensitivity in an animal model of inflammatory pain. *Brain Res*. Jul 7;1098(1):126–8.
59. Karagülle MZ, Aslan OM, Mustanoğlu AR, Başak E, Aslan N, Bahadır S, Altuğ T. (1987): Adjuvan injekte edilen sıçanlarda düşük sıcaklık ve yüksek nemin eklem şişliği üzerine etkisi. *Klinik Gelişim*. 1: 31–35.

60. Hegen M, Keith JC Jr, Collins M, Nickerson-Nutter CL. (2008) Utility of animal models for identification of potential therapeutics for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* Nov;67(11):1505–15.

61. Nagai N, Fukuhata T, Ito Y, Tai H, Hataguchi Y, Nakagawa K. (2007): Preventive effect of water containing magnesium ion on paw edema in adjuvant-induced arthritis rat. *Biol Pharm Bull.* Oct;30(10):1934–7.

62. Cozzi F, Carrara M, Sfriso P, Todesco S, Cima L.(2004): Anti-inflammatory effect of mud-bath applications on adjuvant arthritis in rats. *Clin Exp Rheumatol.* Nov-Dec;22(6):763–6.

63. Warren J, Sacksteder MR, Thuning CA. (1979): Therapeutic effect of prolonged hyperbaric oxygen in adjuvant arthritis of the rat. *Arthritis Rheum.* Apr; 22(4): 334–9. In: Jain K.K. (edt): *Textbook Of Hyperbaric Medicine 4th Edition*, Hogrefe & Huber Publishers, 369–370

64. Seĭlanov GK, Shekhter AB, Shakhbazian IE, Lukich VL, Madzhidov UV. (1988): Effect of hyperbaric oxygenation on the development of adjuvant arthritis in C57Bl/6 mice *Revmatologĭia (Mosk).* Jul-Sep;(3):44–50. In: Jain K.K. (edt): *Textbook Of Hyperbaric Medicine 4th Edition*, Hogrefe & Huber Publishers, 369–370

65. Lukich VL, Poliakova LV, Sotnikova TI, Belokrinitskiĭ DV. (1991):Hyperbaric oxygenation in the comprehensive therapy of patients with rheumatoid arthritis (clinico-immunologic study) *Fiziol Zh.* Sep-Oct;37(5):55–60. Abstract

66. Davis TR, Griffiths ID, Stevens J. (1988): Hyperbaric oxygen treatment for rheumatoid arthritis; failure to show worth whilebenefit. *Br J Rheumatol.* Feb;27(1): 72

67. Bitterman N, Bitterman H, Kinarty A, Melamed Y, Lahat N. (1993): Effect of a single exposure to hyperbaric oxygen on blood mononuclear cells in human subjects. *Undersea Hyperb Med.* Sep; 20(3): 197–204.

68. Inamoto Y, Okuno F, Saito K, Tanaka Y, Watanabe K, Morimoto I, Yamashita U, Eto S. (1991): Effect of hyperbaric oxygenation on macrophage function in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* Sep 16; 179(2): 886–91.

69. Szekanecz Z, Halloran MM, Volin MV, Woods JM, Strieter RM, Kenneth Haines G 3rd, Kunkel SL, Burdick MD, Koch AE. (2000): Temporal expression of inflammatory cytokines and chemokines in rat adjuvant-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* Jun;43(6): 1266–77.

70. Adachi T, Toishi T, Takashima E, Hara H. (2006): Infliximab neutralizes the suppressive effect of TNF-alpha on expression of extracellular-superoxide dismutase in vitro. *Biol Pharm Bull.* Oct; 29(10): 2095–8.

71. Benson RM, Minter LM, Osborne BA, Granowitz EV. (2003): Hyperbaric oxygen inhibits stimulus-induced proinflammatory cytokine synthesis by human blood-derived monocyte-macrophages. *Clin Exp Immunol.* Oct; 134(1): 57–62.

72. Weisz G, Lavy A, Adir Y, Melamed Y, Rubin D, Eidelman S, Pollack S. (1997): Modification of in vivo and in vitro TNF-alpha, IL-1, and IL-6 secretion by circulating monocytes during hyperbaric oxygen treatment in patients with perianal Crohn's disease. *J Clin Immunol.* Mar;17(2): 154–9. In: Jain K.K. (edt): *Textbook Of Hyperbaric Medicine* 4th Edition, Hogrefe & Huber Publishers, 160

EKLER

EK1: Etik kurul onayı ektedir.

ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında İstanbul'da doğdum. İlkokulu Cumhuriyet İlkokulu'nda, orta ve lise eğitimimi Bornova Anadolu Lisesi'nde bitirdim. 1994- 2000 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıp eğitimimi tamamladım. 2001- 2003 yılları arasında International Hospital' da pratisyen hekim olarak çalıştım. 2003 yılında 1 yıl Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda asistanlık yaptım. 2004 Ekim'de Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD'da uzmanlık eğitimime başladım.