

T.C

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı

**HİPERBARİK OKSİJEN İLE TEDAVİ EDİLEN
RADYOTERAPİ İLİŞKİSİZ HEMORAJİK SİSTİT
OLGULARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Handan Öztürk

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Şamil Aktaş

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2017

ÖNSÖZ

Sualtı ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nın kurucusu olup bize bu mirası aktaran, kendisi ile çalışma fırsatı bulamamış olsam da insani değerlere verdiği önem konusunda bize rol model olan Prof. Dr. Maide Çimşit'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşarak bana yol gösteren, bilimsel yaklaşımı öğretip çalışmalara verdiği destekle ufkumu açan, bu çalışmanın üretilmesine ve hayata geçirilmesine bizzat katkıda bulunan tez danışmanı değerli hocam Prof. Dr. Şamil Aktaş'a çok teşekkür ederim.

Eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden çokça yararlandığım, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, yurt içi ve yurtdışı araştırma ve çalışmalara teşvik ve yönlendirmede her zaman yardımcı olan çok değerli hocam Prof. Dr. Akın Savaş Toklu'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve desteklerini bizden esirgemeyen, anlayışlı yaklaşımını sürekli koruyan Prof. Dr. Salih Aydın'a teşekkür ederim.

Tüm bilgi, tecrübe, deneyim ve becerilerini büyük bir özveri ve sabırla bizimle paylaşan Uzm. Dr. Bengüsu Mirasoğlu'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışma zevkini yaşadığım asistan arkadaşlarım Eylem, Mehmet Emin, Bekir Selim, Hasan, Engin, Mehmet Ali, Ayşegül, Eren, Taylan, Hüseyin, Kutay, Sena, Hilal, Emine, Abdülselem, Ertuğrul, Özdiñ ve Esma'ya teşekkür ederim.

Anabilim Dalımızda görevli, klinik hemşirelerimiz Vildan Erdem, Ayşe Keşşaf, Feryal Kocabıyk, Füsün Baran, Sinem Türk, Tuba Algan, Fatma Çelebi, Hulusi İhsan Özdemir ve Vildan Kutu'ya, burada olduğum süre boyunca sevgi ve samimiyetleri ile hep yanımda hissettiğim Sevgi Abla, Aslı, Sırma Abla ve Ali Abilerim ile operatörümüz Cengiz Şimşek ve tüm kürsü çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlerime gelebilmemi onlara borçlu olduğum, her türlü zorluğa sevgi ile göğüs geren ve her zaman yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Handan Öztürk

SEVGİLİ AİLEM'E İTHAF EDİLMİŞTİR



İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
ABSTRACT	2
I. GİRİŞ	3
II. GENEL BİLGİLER	4
A. HEMORAJİK SİSTİT	4
1. Tanımı ve Derecelendirmesi	4
2. İnsidans, Yaş ve Cinsiyet	5
3. Etyoloji, Risk Faktörleri ve Patogenez	5
a. Enfeksiyon	7
b. Malignite	8
c. Kimyasal Ajanlar ve İlaçlar	8
d. Radyoterapi Öyküsü	10
e. Graft Versus Host Hastalığı (GVHH)	11
4. Semptom ve Bulgular	11
5. Tanı	11
6. Tedavi	13
7. Korunma	16
B. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ	18
1. Tanım	18
2. Tarihçe	20
3. Fiziksel Temel	22

4. Fizyolojik Etkileri	24
5. Endikasyonlar	29
6. Kontrendikasyonlar	34
7. Yan Etkiler	35
8. Hemorajik Sistitte Hiperbarik Oksijen Tedavisi'nin Yeri	36
III. AMAÇLAR	37
IV. HASTALAR VE YÖNTEM	38
V. BULGULAR	40
VI. TARTIŞMA	46
VII. SONUÇ	51
VIII. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	54
IX. KAYNAKLAR	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hemorajik sistitte tedavi algoritması

Şekil 2. Tek kişilik basınç odası

Şekil 3. Çok kişilik basınç odası

Şekil 4. Türkiye’de basınç odası bulunan şehirler

Şekil 5. Basınç artışıyla oksijen çözünürlüğü ilişkisi

Şekil 6. Hastalara uygulanan HBO tedavisi protokolü

Şekil 7. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Şekil 8. Hastaların HBOT sonrası sonuç derecelendirmesi oranları

Şekil 9. Hastaların iyileşme oranları ile aldıkları HBO seans sayılarını gösteren grafik

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Droller ve ark. tarafından yapılan hemorajik sistit derecelendirmesi

Tablo 2. Sağlık Bakanlığı endikasyon listesi

Tablo 3. UHMS tarafından belirlenen endikasyon listesi

Tablo 4. ECHM'nin belirlediği endikasyon listesi

Tablo 5. Göreceli kontrendikasyon listesi

Tablo 6. Hastaların yaş, cinsiyet ve KT/KİT öyküleri

Tablo 7. Hastaların KT ve/veya KİT uygulamasına neden olan primer hastalıkları

Tablo 8. Hastaların başlangıç ve tedavi sonu evrelendirmeleri

Tablo 9. Hastaların başlangıç-sonuç değerleri ile aldıkları HBO seans sayıları

KISALTMALAR

HS	Hemorajik sistit
GÜS	Genitoüriner sistem
CYC	Siklofosfamid
BU	Busulfan
RT	Radyoterapi
KT	Kemoterapi
KİT	Kemik iliği transplantasyonu
HKHT	Hematopoetik kök hücre transplantasyonu
ATG	Anti-timosit immünglobülin
GVHH	Graft versus host hastalığı
PLT	Platelet
HPyV	Human palyomavirus
CMV	Sitomegalovirüs
AdV	Adenovirüs
SV40	Simian virüs 40
GAG	Glikozaminoglikan
IgG	İmmünglobülin G
IgM	İmmünglobülin M
USG	Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı tomografi
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
MESNA	Sodyum 2-merkaptetan sülfonat

RND	Reaktif nitrojen derivesi
ROD	Reaktif oksijen derivesi
PG	Prostaglandin
HBO	Hiperbarik Oksijen
ATA	Atmosfer absolute
ECHM	European Committee for Hyperbaric Medicine
UHMS	Undersea and Hyperbaric Medicine Society
GATA	Gülhane Askeri Tıp Akademisi
ml	Mililitre
mmHg	Milimetre cıva
�m	Mikrometre
NO	Nitrik oksit
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
ATP	Adenozin Trifosfat
PAF	Platelet aktive edici faktör
TNF-�	Tümör nekroz faktör alfa
IL	�terl�kin
ICAM	Hücresel adezyon molekülü
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
�.�.	�stanbul �niversitesi
�TF	�stanbul Tıp Fakültesi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada öncelikli olarak kemoterapi veya immünoterapi uygulaması sonrası gelişen hemorajik sistit olgularında, hiperbarik oksijenin bir tedavi ajanı olarak etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın diğer amaçları; tedavinin yararını etkileyen seans sayısı, birlikte uygulanan tedaviler, hastalığa eşlik eden faktörler gibi etkenlerin belirlenmesi ve radyoterapi ilişkisiz hemorajik sistit endikasyonunun Sağlık Bakanlığı'nın Hiperbarik Oksijen Tedavisi Yönetmeliği'nin endikasyon listesine ve Sosyal Güvenlik Kurumu'nun geri ödeme kapsamına alınması için bilimsel veri oluşturmaktır.

Hastalar ve Yöntem: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı kayıtları incelenerek, 2000-2017 yılları arasında farklı etyolojilerle kemoterapi ve/veya kemik iliği transplantasyonu uygulaması sonrasında gelişen hemorajik sistit nedeniyle hiperbarik oksijen tedavisi gören 25 hastanın bilgileri dosya ve otomasyon sistemleri üzerinden tarandı. Hastaların tedaviye yanıtları başvuru anındaki ve tedavi sonrasındaki hemorajik sistit derecelendirmesi göz önüne alınarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların 16'sı (%64) erkek, 9'u (%36) kadındı. Kadın hastaların yaş aralığı 7-54 yıl, yaş ortalaması $23,7 \pm 13,3$ yıl (medyan=21,0); erkek hastaların yaş aralığı 9-32 yıl, yaş ortalaması ise $15,3 \pm 5,6$ yıl (medyan=14,5) olarak saptandı. İki cinsiyet grubunun yaşları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($p=0,033$). Tedaviye alınan 25 hastanın 7'sinde (%28) klinik değişiklik görülmezken (haliyle), 7'sinde (%28) kısmi iyileşme görülmüş (salah), 11 hasta (%44) tam iyileşme (şifa) ile taburcu olmuştur. Hiçbir hastada klinik kötüleşme görülmemiştir. Hiperbarik oksijen tedavisi ile hastaların başlangıç evrelerine göre tedavi sonu evreleri anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,001$). Hastaların aldıkları HBO seans sayıları, sonuç derecelendirmelerine göre değişmekteydi, haliyle grubunda alınan HBO seans sayıları salah ve şifa ile taburcu olanlardan anlamlı derecede düşüktü. ($\chi^2=13,13$; $p=0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda konvansiyonel tedavilere dirençli hemorajik sistit hastalarında hiperbarik oksijen tedavisi ile %28 kısmi, %44 tam iyileşme sağlanmış olup, sonuçlar hiperbarik oksijen tedavisinin bu hasta grubunda etkin bir tedavi olduğunu destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: hiperbarik oksijen tedavisi, kemoterapi veya immünoterapi ilişkili hemorajik sistit

ABSTRACT

Objective: The first aim of this study was to determine the efficiency of hyperbaric oxygen as a treatment agent in hemorrhagic cystitis cases after chemotherapy or immunotherapy application. Other aims of this study are to determine other factors associated with success of treatment such as number of sessions, co-administered treatments, other factors associated with disease..etc. and to create a scientific data for including hemorrhagic cystitis unrelated to radiotherapy in the indications list of the Ministry of Health's Regulation on Hyperbaric Oxygen Therapy indications and in the coverage of social health insurance.

Patients and Methods: Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Underwater and Hyperbaric Medicine's records were examined and information of 25 patients who had hyperbaric oxygen therapy due to hemorrhagic cystitis developed after application of chemotherapy and / or bone marrow transplantation with different etiologic agents between 2000 and 2017 were scanned via file and automation systems. The treatment responses of the patients were compared by considering the hemorrhagic cystitis rating at the time of admission and after treatment.

Results: 17 (%66) of the patients were male and 9 (%34) were female. Age range of female patients is 7-54 years, average age is 23.7 ± 13.3 years (median = 21.0); the age range of male patients was 9-32 years and the mean age was 15.3 ± 5.6 years (median = 14.5). The difference between the ages of the two genders was statistically significant ($p = 0.033$). Partial healing was observed in 7 patients (%28) while 11 patients (%44) had complete recovery and 7 of the treated patients (%28) had no clinical changes. No clinical impairment was observed in any patient. Patients with hyperbaric oxygen therapy were found to have significantly lower treatment end-point stages than the baseline ($p < 0.001$). The number of HBO sessions patients received varied according to outcome ratings, with the number of HBO sessions received in the group with no clinical changes significantly lower than those with partial healing and complete recovery ($\chi^2 = 13.13$; $p = 0.001$).

Conclusion: In our study, hemorrhagic cystitis resistant to conventional treatments was achieved in 28% partial and 44% complete healing with hyperbaric oxygen therapy, and the results support that hyperbaric oxygen therapy is an effective treatment for this patient group.

Key words: hyperbaric oxygen therapy, chemotherapy or immunotherapy related hemorrhagic cystitis

I. GİRİŞ

Kanser hastalarında farklı nedenlere bağlı hematüri ve/veya hemorajik sistit (HS) gelişebilir. Genitoüriner sistemin (GÜS) primer tümörleri, GÜS’e invaze olmuş veya metastaz yapmış diğer tümörler, siklofosfamid (CYC) ve busulfan (BU) başta olmak üzere kemoterapötikler, enfeksiyonlar ve üriner sistem taşları, koagülopati, radyoterapi (RT) ve hemorajik sistit; hematüri nedeni olabilir.

Bu nedenler arasından yüksek dozda kemoterapi (KT) veya hemopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) uygulanan hastalarda görülen hemorajik sistit, hastanede kalış süresi ile maliyeti arttıran önemli bir morbidite ve hatta mortalite nedeni olabilmektedir.

Ülkemizde KT ve HKHT deneyimi çoğalmakta, buna bağlı olarak komplikasyonlar da daha sık görülmektedir. Yüksek doz kemoterapi uygulaması sonrası sık gelişen ve önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilen diğer bazı komplikasyonlar için uluslararası kabul gören tanı ve tedavi rehberleri olduğu ve optimum tedavi stratejileri belirlendiği halde, hemorajik sistitin tanımı, derecelendirmesi, optimum tedavisi konusunda standartlar bulunmamaktadır (25).

Hiperbarik oksijen tedavisi, radyasyona bağlı diğer doku hasarları gibi hemorajik sistitte de kullanılmaktadır. Bununla birlikte radyasyon dışı nedenlerle oluşan hemorajik sistitte kullanımına ilişkin daha az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hastalığın fizyopatolojisi ve tedavinin etki mekanizması karşılaştırıldığında daha yaygın bir kullanım beklenmektedir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı 2001 yılında hiperbarik oksijen tedavisi ile ilgili bir yönetmelik yayınlamıştır (29). Özel merkezlere yönelik bu yönetmelikte endikasyon listesi de bulunmaktadır. Bu listede yer alan “radyasyon hasarları” üst grubuna dahil olan radyasyonla ilişkili hemorajik sistit tedavi edilebilirken, radyasyon ile ilişkisiz hemorajik sistit listede yer almamaktadır. Sosyal Güvenlik Kurumu, geri ödeme işlemlerini bu listeye göre düzenlediğinden, radyasyonla ilişkisiz hemorajik sistit olguları ya uzun bir bürokratik işlem gerektiren “endikasyon dışı ilaç” kategorisine dahil olarak ya da tedavi ücretlerini kendileri ödeyerek tedavi olabilmektedirler.

Hemorajik sistit, hastalar açısından oldukça eziyetli, ağır morbiditeye hatta mortaliteye sebep olan bir durumdur. 2001 yılında yayınlandığından bu yana endikasyon listesi revize

edilmeyen yönetmeliğe radyasyonla ilişkisiz hemorajik sistitin eklenmesi birçok hastanın tedavisine imkan sağlayacaktır.

II. GENEL BİLGİLER

A. HEMORAJİK SİSTİT

1. Tanımı ve Derecelendirmesi

Hemorajik sistit enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz etiyolojiye bağlı olarak mesane mukozasında kanama ile sonuçlanan mesanenin diffüz inflamatuvar bir durumu olarak tanımlanır. En yaygın neden bakteriyel enfeksiyondur ve genellikle tedaviye derhal cevap verir. Ancak kronik ve tekrarlayan hemorajik sistit, genellikle pelvik malignitelerin tedavisinde kullanılan radyoterapi veya kemoterapiye sekonder olarak ortaya çıkar. Enfeksiyöz etyolojiler, kemik iliği transplantasyonu hastaları gibi immünsüprese konakta olanlar dışında, kronik hemorajik sistitin seyrek yaygın nedenidir (39).

Hemorajik sistitin şiddeti geleneksel yöntemlerle kolayca çözülebilecek durumlardan yaşamı tehdit eden ve acil girişim gerektiren durumlara kadar geniş bir dağılım gösterebilir. Ne yazık ki bu hastalar genellikle tıbbi bakım ihtiyacı olan komorbid hastalardır (1).

Yüksek doz KT ve HKHT sonrası HS gelişme sıklığı %7-70 arasında bildirilmektedir. Oranlar arasındaki bu farklılık hemorajik sistit tanımı ve derecelendirmesi için kabul edilen bir standart olmamasından kaynaklanmaktadır. Kemoterapi ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası gelişen hemorajik sistit, ortaya çıkış zamanına göre ikiye ayrılmaktadır. Kemoterapiyi takiben ilk 48-72 saat içinde gelişen hemorajik sistit erken başlangıçlı, 72 saat sonra gelişen hemorajik sistit ise geç başlangıçlı olarak adlandırılır. Fakat hematopoetik kök hücre transplantasyonu hastalarında, kök hücre naklinden sonraki 60 gün içinde gelişen formu erken başlangıçlı, 60. günden sonra gelişen formu geç başlangıçlı hemorajik sistit olarak kabul eden yazarlar da vardır. Erken başlangıçlı hemorajik sistit, hazırlama rejiminde kullanılan ajanlara, sıklıkla da siklofosfamid ve/veya busulfana bağlı gelişirken; geç başlangıçlı hemorajik sistit, bağışıklığı baskılanmış hastada virüslerin tekrar aktive olmasına bağlı gelişmektedir (25, 57, 79)

Hemorajik sistit, görünür olmayan (veya mikroskopik) hematüri ile pıhtı içeren hematüri arasında değişen bir spektruma sahiptir ve ağırlı derecesine ve hematüri miktarına göre hafif, orta veya şiddetli olarak derecelendirilebilir (18). Hemorajik sistit ağırlığı için daha

kapsamlı bir derecelendirme sistemi Droller ve ark. tarafından önerilmiştir ve sunulan birçok klinik çalışmada kullanılmıştır. Droller ve ark.'ının yaptığı çalışmadaki hemorajik sistit evreleme sistemi **Tablo 1**'de verilmiştir (16).

Tablo 1. Droller ve ark. tarafından yapılan hemorajik sistit derecelendirmesi (16)

DERECE	SEMPTOMLAR
0	Mesane irritabilitesi veya kanama yok
1	Gözle görülür hematüri (makroskopik) yok, mikroskopik hematüri
2	Makroskopik hematüri
3	Pıhtı ile beraber makroskopik hematüri
4	Gros hematüri ile beraber obstrüksiyona yol açan pıhtı varlığı veya pıhtının uzaklaştırılması için girişim gerekmesi

2. İnsidans, Yaş, Cinsiyet

KT ve HKHT sonrası hemorajik sistit insidansı literatürde % 7 ile %70 aralığında değişmektedir. Oranların bu kadar farklı olması; hemorajik sistit tanım ve evrelemesinde bir standardizasyon olmaması ve çeşitli hastalıklar için kullanılan farklı tedavi rejimlerine dayanmaktadır. Farklı çalışmalarda hastalık hafif ve ağır olarak ikiye ayrılmış olup, Grade 0-1 olanlar hafif derece, Grade 2-3-4 ise ağır derece olarak adlandırılmıştır. Olguların çoğu Grade 2 ve üzeri hemorajik sistittir. Erkek cinsiyet ve 8 yaşından küçük hastalarda hemorajik sistit gelişme oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (23, 25, 60, 78, 87).

3. Etiyoloji, Risk Faktörleri ve Patogenez

Hemorajik sistitin etyolojisinde geniş bir yelpazeye yayılan nedenler var olmakla birlikte; yüksek doz kemoterapi ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası gelişen hemorajik sistitlerde kemoterapötikler ve viral nedenler başı çekmektedir. Erken başlangıçlı (48-72 saat) hemorajik sistitlerin tedavi rejimleri ile ilgili olduğu düşünülürken, geç başlangıçlı hemorajik sistitlerde viral etyoloji öne çıkmaktadır. Hemorajik sistin için etyolojik faktörler aşağıdaki gibi sıralanabilir (85):

- Enfeksiyon
 - o Bakteriyel
 - o Viral
 - o Fungal
 - o Paraziter
- Travma
- Malignite
 - o Primer mesane tümörleri
 - o Mesaneye invaze olmuş tümörler
- Vasküler malformasyon
- Kimyasal ajanlar ve ilaçlar
 - o Siklofosfamid
 - o İfosfamid
 - o Busulfan
 - o Thiotepa
 - o Temozolamid
 - o Eter
 - o Penisilin ve türevleri
 - o Bleomisin
 - o Doksorubisin
 - o Mitomisin C
 - o BCG
 - o Danazol
 - o Tiaprofenik
 - o Allopürinol
 - o Fenoksimid
 - o Asetik asit
 - o Methenamin mandelat
- Radyoterapi öyküsü
- Sistemik hastalıklar
 - o Amiloidoz
 - o Crohn Hastalığı
 - o Romatoid artrit

Yüksek doz kemoterapi ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası hemorajik sistit gelişiminde çeşitli risk faktörleri de hemorajik sistit gelişimini ve derecesini etkilemektedir. Farklı çalışmalarda çeşitli risk faktörleri tanımlansa da genel olarak; erkek cinsiyet, transplantasyon yaşı (küçük yaş [<96 ay] veya yaşlı hasta), uygulanan kök hücre tipi (allojenik), vericinin akraba olmaması, hazırlama rejiminin içeriği (CYC, BU, CYC + BU, BU + MESNA), anti-timosit immünglobulin (ATG) uygulaması, pelvik radyoterapi (RT) öyküsü, *graft versus host* hastalığı (GVHH), trombosit engrafmanı veya platelet (PLT) sayısı, virüri (adenovirüs, insan polyomavirüs) anlamlı risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir. Küçük yaşta mesane kontrolünün olmaması ve sık idrara çıkmanın erken hemorajik sistit gelişimini azaltan faktörlerden biri olduğu tahmin edilmektedir. Yaş arttıkça geç gelişen hemorajik sistit oranının fazla oluşu, yaşla beraber latent virüs enfeksiyonlarının sıklığının artması ile ilişkili olabilir (25).

a. Enfeksiyon

Yüksek doz KT ve HKHT sonrası bakteriyel veya viral ajanların reaktivasyonuna bağlı olarak HS gelişebilir. İnsan Palyoma virüsleri (HPyV), sitomegalovirüs (CMV), adenovirüsler (AdV) viral aktivasyona bağlı hemorajik sistit gelişiminde en çok suçlanan ajanlardır. İnsan Polyomavirüsleri papovavirüs ailesinden, zarfsız, ikozahedral DNA virüsleridir. BK virüs, JV virüs ve Simian virüs 40 (SV40) bu grubun üyeleri olup erken çocukluk döneminde seroprevalansı bölgesel olarak %60-100 arasında değişmektedir. Primer enfeksiyon genellikle asemptomatiktir, semptomatik olduğunda ateş ve üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile kendini gösterir. Ardından virüs farklı vücut bölgelerinde (özellikle böbrekte) latent kalır. İmmün sistemin baskılandığı kemoterapi veya kemik iliği transplantasyonu sonrası virüs yeniden aktive olup sistit, üreter stenozu, nefrit gelişimine yol açabilir. Belirtiler genellikle 1-4 ay arasında başlar (6, 54, 66).

BK virüri tanısı idrarda PCR ile BK virüs DNA'sının tespiti ile yapılır. HKHT hastalarının neredeyse tamamında virüri mevcuttur, fakat BK virüs ilişkili semptomların gelişmesi için düşük prediktif değere sahiptir. Buna karşı viral yükün fazla olması hemorajik sistit gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (19).

Adenovirüsler (AdV) zarfsız, ikazohedral, çift sarmallı lineer DNA virüsleridir. Adenovirüsler çocukluklarda üst solunum yolu enfeksiyonu, konjunktivit ve enterit gibi tablolara yol açabilir. Primer enfeksiyon sonrası virüs lenfoid dokuda latent kalır. HKHT

sonrası AdV enfeksiyonunun latent virüsün reaktivasyonu ile olduğu düşünülmektedir. Adenovirüsler HKHT hastalarında hemorajik sistit, nefrit, gastroenterit ve pnömoni tablosu oluşturabilir. Tanıda kan, vücut sıvıları ve dokuda kültür altın standarttır. HKHT sonrası hemorajik sistit gelişen hastalarda AdV pozitifliği farklı serilerde %7-57 arasında bildirilmiştir (25).

b. Malignite

Malign olmayan hastalıkların tedavisinde kullanılan oral siklofosfamid başta transizyonel hücreli karsinom olmak üzere %2-5 oranında malign lezyonlara yol açabilir. Squamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve leiomyosarkom gelişen olgular da bildirilmiştir. MESNA kullanımı bu riski azaltabilir (39, 71, 77).

c. Kimyasal Ajanlar ve İlaçlar

Hemorajik sistit gelişiminde kemoterapötik ilaçlar da dahil olmak üzere çeşitli ajanlar rol oynar. Bunların en önemlileri solid tümörler ve lenfomalar gibi kanserler için birçok kemoterapötik protokollerde kullanılan siklofosfamid ve ifosfamid (sentetik analoglar) gibi oksazafosfor bileşikleridir. Transplantasyon hastalarında hemorajik sistit, tipik olarak hematopoietik kök hücre nakli ile ilişkilidir, ancak nadir de olsa solid organ alıcılarında da görülür. Transplantasyon hazırlık rejiminde kullanılan ajanlarla, üroepitelyumu kaplayan ve fizyolojik korunma için birinci engeli oluşturan glikozaminoglikan (GAG) tabakasında bir defektin gelişmesi patolojinin oluşmasında ilk adım olabilir. GAG tabakası hasarlandığında, bariyer özelliğini kaybeder, geçirgen hale gelir ve inflamasyon ve hipersensitivite döngüsünü başlatır. Mukozal soyulma, ardından ödem ve fibrozis gelişebilir (50, 85).

Siklofosfamid, Wegener granülomatozisi ve romatoid artrit gibi bazı immün inflamatuvar koşullarda da kullanılır. Bu ajanlarla doz sınırlayıcı toksisite genellikle üriner sistem toksisitesidir (71). Erken başlangıçlı HS bu ajanların kullanımına bağlı olarak gelişir ve ilk 48-72 saat içinde görülür. Üroepitelyumu kaplayan glikozaminoglikan (GAG) tabakasındaki bir hasarlanma patolojinin başlangıcı olabilir (50).

Mesane epiteli çok katlı değişici epitel niteliğindedir ve 3 tip hücreden oluşur. Bazal lamina üzerinde tek sıra halinde küboid yapıli bazal hücreler, orta katmanda poligonal yapıli intermediate hücreler ve epitelyum yüzeyini örten tek sıra geniş yüzeyli şemsiye hücreler bulunur. Şemsiye hücrelerin yüzeyi GAG tabakası ile örtülüdür ve bu tabaka üretelyal bariyer

fonksiyonu görür (91). GAG tabakanın hasarlanması sonucunda üriner içeriğin mesane duvarı ile teması C-fiber aktivasyonuna, mast hücre aktivasyonuna ve histamin salınımına neden olur. Buna sekonder gelişen düz kas kasılması, nörojenik inflamasyon ve hipersensitivite; acil idrara çıkma ihtiyacı, sık idrara çıkma ve kronik pelvik ağrıya yol açar (3).

Karaciğer mikrozomal hücreleri tarafından siklofosamid, hidroksisiklofosfamide ayrıştırılır ve bu daha sonra hedef hücreler tarafından aldofosfamide dönüştürülür. Aldofosfamid; aktif antineoplastik metabolit olan fosforamide mustard ve anlamlı antitümör aktivitesi olmayan, ancak ürotelyum için toksik olan akroleine metabolize olur. Benzer şekilde, ifosfamid de, ifosforamid mustard ve akrolein'e metabolize edilir. İdrar için bir rezervuar olan mesane, ürotelyumunun akroleine uzun süre maruz kalması nedeniyle en savunmasız organdır. Akrolein üriner sisteme geçtiğinde mukoza hiperemisi, ülserasyon, hemoraji ve nekroz geliştirebilir. Epitel, yerini telenjiektazik subepitelyal damarların da olduğu bir granülasyon dokusuna bırakır. Mesane mukozası kanama odakları içerir, hiperemik ve ödemli olarak görülür.

Akrolein kaynaklı olası hemorajik sistit mekanizmaları şöyle açıklanmıştır;

1. Akrolein, üroepitelyuma hızla girer;

a. Akrolein, mesane epitelinde artmış ROS üretimine neden olur.

b. Akrolein direk ve indirek iNOS indüksiyonuna neden olur bu da NO'nin fazla üretimine yol açar. NO'nun lipid peroksidasyonunda koruyucu görevi olmasına karşın, süperoksit düzeyinin arttığı durumlarda oksijen ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşumuna sebep olur.

c. Akrolein, NF- κ B ve AP-1 gibi bazı hücre içi transkripsiyon faktörlerini indükler.

d. Aktive NF- κ B ve AP-1, sitokin (TNF- α , IL-1 β) gen ekspresyonu, iNOS indüksiyonu ve yine ROS üretimine neden olur. Böylece, zararlı moleküllerin üretimi (sitokinler, ROS, NO) çarpıcı bir şekilde artar

e. Sitokinler üroepitelyadan ayrılır ve diğer üroepitelyal hücrelere, detrussor düz kası ve kan dolaşımına yayılır.

2. ROS ve NO hem üroepitelyum hem de detrussor düz kasında peroksinitrit oluşturur.

3. Peroksinitrit bir serbest radikal olmamasına karşın prekürsörlerinden çok daha reaktif bir moleküldür ve güçlü bir oksidandır. Kontrolsüz olarak fazla miktarda artışı konak hücrede istenmeyen oksidasyona ve yapısal destrüksiyona yol açar. Peroksinitrit hücresel makromoleküllere (lipidler, proteinler ve DNA) saldırır ve hasar oluşturur.

4. Hücre ve doku bütünlüğü bozulur ve hasar ödem, kanama ve ülserasyon şeklinde görülür. Kronik olgularda mesane duvarındaki ilerleyici fibroz; küçük, esneme kabiliyeti olmayan bir mesane oluşturabilir (37, 39, 53, 84).

Diğer sistemik kemoterapötik ajanlar daha az sıklıkla hemorajik sistit oluştururlar. Kronik granülositik lösemi tedavisinde kullanılan bir alkil sülfonat bileşeni olan Busulfan'ın hastaların yaklaşık %16'sında hemorajik sistit oluşturduğu bildirilmiştir. Tiyotepa, temozolomid ve 9-nitrokamptotesin (topoizomeras I inhibitörü) gibi alkilleyici ajanların da hemorajik sistit gelişime neden olduğu bildirilmiştir (39).

Klinik veriler, farklı tedavi rejimlerinin hemorajik sistit gelişimini etkileyebileceğini göstermektedir. Toplam 3172 hastayı içeren 18 karşılaştırmalı çalışmanın bir meta-analizinde, busulfan / siklofosfamid rejimi, total vücut ışınlama-siklofosfamid rejiminden daha yüksek hemorajik sistit oranları ile ilişkili bulunmuştur (63).

BCG yüzeysel transizyonel hücreli karsinom (TCC) tedavisinde kullanılan etkin bir intravezikal tedavidir. Fakat aynı zamanda ürotelyal GAG kaybına yol açarak hemorajik veya non-hemorajik sistite %80'e varan oranlarda yol açabilmektedir. Sistit gelişimi tedavi uyumsuzluğuna veya tedavinin erken sonlandırılmasına yol açabilmektedir (50).

Penisilinler ve sentetik penisilin türevleri gibi bazı ilaçlar, immünolojik mekanizma ile nadir de olsa hemorajik sistit geliştirebilir. Hematüriye steril piyüri ve eozinofilüri eşlik eder. Mesane submukozasında immünflorasan boyama ile görülen immünglobülin G (IgG) ve immünglobülin M (IgM) birikimi, patolojinin immün aracılı bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğunu düşündürür. Yine bazı non-steroid antiinflamatuvar ajanların direk toksik etki veya immün aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonu ile hemorajik sistite yol açtığı bildirilmiştir (39).

d. Radyoterapi Öyküsü

Radyoterapi, pelvik malignitelerin tedavisinde sık kullanılan bir yöntemdir. Teknolojik gelişmelere rağmen yumuşak doku lezyonları hala yüksek oranda görülmektedir. Hemorajik sistit radyoterapiye sekonder gelişen, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına

sahip önemli bir komplikasyondur. İyonize radyasyon progresif obliteratif endarterit ile hipoksik, hiposelüler ve hipovasküler bir doku oluşumuna yol açar. Bunun sonucunda azalmış rejenerasyon ile fibrozis, ödem ve ülserasyon gelişir. Konservatif tedavilere yanıt yüksek değildir ve agresif cerrahi prosedürler gerekebilir. Hiperbarik oksijen tedavisinin doku oksijenasyonu, anjiogenez ve fibroblastik proliferasyonu arttırmak suretiyle radyoterapiye sekonder hemorajik sistitte kullanılan etkili bir tedavi yöntemi olduğu kabul edilmektedir (55).

e. Graft Versus Host Hastalığı (GVHH)

GVHH özellikle geç dönem HS ile ilişkili bulunmuştur. GVHH'nın kendinin neden olduğu immünsüpresyon ve GVHH nedeniyle verilen steroid, siklosporin, anti T lenfosit antikoru gibi immünsüpresyon yapan ajanların kullanımı, latent viral enfeksiyonların gelişine kolaylık sağlar. Ayrıca GVHH'nın direk mesane epitelini hedef aldığı ve bu nedenle HS şiddetini arttırdığı düşünülmektedir. Bu nedenle GVHH gelişen hastalarda hemorajik sistit gelişim oranlarının ve hastalık derecesinin fazlalığı bu fizyopatoloji ile ilişkili bulunmuştur (88).

4. Semptom ve Bulgular

Semptomların başlangıcı etyolojiye göre farklılık göstermektedir. İlaç ilişkili hemorajik sistitte semptomlar genellikle ilk 72 saatte başlarken, viral kaynaklı hemorajik sistit daha geç başlangıçlıdır. Radyoterapiye sekonder gelişen hemorajik sistit başlangıcı ise RT uygulaması sonrası 15 yıla kadar uzayabilmektedir.

Semptom ve bulgular; pollaküri (sık idrara çıkma), urgency (acil idrar yapma ihtiyacı), dizüri (idrara yaparken ağrı, sızlama hissi), suprapubik ağrı, hematüri (idrarda kan bulunması), azalmış mesane kapasitesi ve sfinkter disfonksiyonudur. Üriner inkontinans genelde mevcuttur. Hastalarda boyutları artmış, hassas, palpabl mesane bulunabilir. Hematüri mikroskopik hematüriden gros hematüriye kadar değişken bir aralıkta olabilir. Pıhtı oluşumu ile üriner obstrüksiyona ve buna sekonder gelişen obstrüktif üropatiye yol açabilir. Masif kanamalar mesanede nekroz, fibrozis, kontraktür sebebi olabilmektedir (24, 50, 86).

5. Tanı

Hemorajik sistit mesane mukozasında diffüz inflamasyon ve kanama ile karakterizedir. Kanamanın mesaneye lokalize olduğunu göstermek, semptomlara neden

olabilecek diğer bozuklukları tanımlamak ve dışlamak için temel bir değerlendirme yapılmalı, yapılan bu değerlendirme aşağıdakileri basamakları içermelidir:

- Anamnez
- Fizik Muayene
- Tam idrar tetkiki
- İdrar kültürü
- Sistoskopi ve ultrasonografi (USG)
- Sitoloji (gerekli ise)

Öncelikle hastanın hemorajik sistit gelişimi açısından risk faktörlerine sahip olup olmadığı, pelvik ağrı, hassasiyet ve alt üriner sistem yakınmalarının başlangıç zamanı sorgulanmalıdır. Ardından pelvik muayeneyi de kapsayan ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. Tam idrar tetkiki ve idrar kültürü ile hematürinin en sık sebeplerinden enfeksiyon dışlanmalıdır. Tam kan sayımı, üre, kreatinin ve koagülasyon testlerini içeren laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Mevcut veriler ile hematüri nedeni saptanamadı ise tümör, taş... vb. etkenleri dışlamak ve tanıyı kesinleştirmek için genel anestezi altında sistoskopi ve beraberinde biyopsi yapılabilir. Sistoskopi ile tipik olarak mukozal eritem, inflamasyon, ülserasyon ve nekroz, küçük damarlarda sızıntı şeklinde hemoraji ve mesane kapasitesinde azalma saptanabilir. Sistoskopi esnasındaki hidrodistansiyon ile ağrı ve urgency gibi bazı semptomlarda rahatlama sağlanabilir fakat kanamada artışa da yol açabilir. Sistoskopi sırasında aktif kanama odağı koterize edilebilir. Mesane kanseri açısından yüksek riskli hastalarda idrar sitolojisi yapılabilir, fakat genellikle yorumlanması zordur (69, 73).

Viral kaynaklı hemorajik sistit tanısında, HPyV saptamak için çeşitli yöntemler olsa da kanda ve idrarda PCR ile gen amplifikasyonu tanı ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde en çok kabul gören yöntemdir. AdV enfeksiyonları için ise kan, idrar ve doku kültürleri altın standart olmakla beraber kültür negatif virüri görülebilir. (25).

Hemorajik sistitin tanı ve takibinde radyolojik değerlendirme önemlidir. Cartoni ve ark. hemorajik sistitin ultrasonografik bulgularını sınıflamışlardır. Mesane anormallikleri 3 sonografik paternde gözlenmiştir: Tip 1; lümene çıkıntı yapan duvarın kısmi kalınlaşması, Tip

2; mesane duvarında diffüz kalınlaşma, Tip 3; mesane kapasitesini azaltan lümen içi kitle olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflamaya göre yapılan takiplerin sistoskopi bulguları ile korele olduğu gözlenmiştir. Buna bağlı olarak USG'nin tanıda olduğu kadar takipte de önemli bir araç olduğu anlaşılmıştır. Üriner USG; tedavi etkinliği ve komplikasyon gelişimi açısından aralıklı olarak tekrarlanmalıdır. Tanı bilgisayarlı tomografi (BT), ürogram veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile desteklenebilir (7, 25, 73).

Sonuç olarak hemorajik sistit tanısı; klinik, laboratuvar ve görüntüleme metodlarıyla konur. Fakat tüm değerlendirmelere rağmen her zaman spesifik bir etken tespit edilemeyebilir (25).

6. Tedavi

Hemorajik sistit tedavisi etyoloji belli ise nedene yönelik olabilir. Bununla beraber genellikle hemorajik sistitin derecesine bağlı olarak algoritmik bir yaklaşım tercih edilmelidir. Öncelikle hematüriye neden olabilecek diğer nedenler dışlanmalı ve hemorajik sistit tanısı kesinleştirilmelidir.

Hafif olgular için hiperhidrasyon (5-6 litre/m²/24 saat) ile idrar çıkışının artırılması, kateter yardımı ile sürekli mesane irrigasyonu, ihtiyaç halinde transfüzyon gibi destekleyici tedaviler yeterli olmakla birlikte, kanamanın kontrol altına alınamadığı durumlarda cerrahi girişim gerekebilmektedir. Hastanın hemodinamik dengesi sık aralıklarla kontrol edilmeli, hemoglobin 7 g/dl, trombosit sayısı 20.000 - 50.000 / mm³ üstünde tutulmaya çalışılmalıdır.

Hastanın hemodinamisi stabil, mesanede pıhtı oluşumu yok veya oluşan pıhtı idrarla atılabiliyorsa kateterizasyona gerek olmaksızın klinik izlem, aralıklı tam kan sayımı ve görüntüleme ile izlenmelidir. Semptomatik veya kronik hematüri varsa, hastanın hemodinamisi bozuluyorsa destek tedavilerinin yanında hastaya 3 lümenli idrar sondası takılarak pıhtılar mesaneden uzaklaştırılmalı, ardından 30 litre/24 saat infüzyon hızı ile mesane irrigasyonu yapılmalıdır. İrrigasyonda steril su, serum fizyolojik, alum veya gümüş nitrat kullanılabilir (25, 73).

Alum (alüminyum amonyum sülfat veya alüminyum potasyum sülfat), steril su ile %1'lik solüsyonlar halinde hazırlanır ve saatte 200/300 mililitre (ml) infüzyon hızı ile mesane irrigasyonu yapılır. Alum hücre yüzey proteinleri ve interstisyel alanda konstriktif etki gösterir, böylece interselüler mesafede kontraksiyon, kapiller permeabilitede azalma,

vazokonstriksiyon, kapiller endotelde sağlamlaşma, ödemde azalma ile inflamasyon ve kanamada azalmaya yol açar. Hücre penetrasyonu ve buna bağlı toksisite riski düşük olmakla beraber yine de sistemik absorbsiyon ile özellikle renal yetmezliği olan hastalarda mental durum değişikliğine yol açan aliminyum toksisitesine yol açabilir. Suprapubik ağrı ve mesane spazmı yan etkileri olmakla beraber spazmolitiklere yanıtıdır değildir. Yine de anestezi ihtiyacı olmadan uygulanabilen ve nispeten etkin ve güvenli bir ajan olduğundan, ilk destek tedavilerine yanıtıdır, renal yetmezliği olmayan hastalarda birinci basamak intravezikal tedavi olarak düşünülebilir (8, 85).

İnatçı radyoterapi/kemoterapi ilişkili hemorajik sistit tedavisinde formalin de intravezikal tedavi seçeneklerindendir. Ciddi hematüri hastada etkili bir tedavi yöntemi olmasına karşın, formalinin ateş, taşikardi, anüri, mesane fistülü ve ölüm gibi komplikasyonlarının oluşu kullanımını sınırlandırmıştır. Ancak konservatif tedavilere yanıtıdır, dirençli hematüri tedavisinde ve dikkatli şekilde kullanımı önerilir (73).

Östrojenin travma sonucu hasar görmüş dokularda endotel hücre aktivitelerini indükleyerek doku iyileşmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Hemorajik sistit tedavisindeki potansiyel etkisi net olmamakla birlikte, inflamasyon üzerine, hücresel veya sitokin immün yanıt aracılığıyla etki ettiğine dair kanıtlar vardır. Yapılan çalışmalar da hemorajik sistit tedavisinde östrojenin yardımcı bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceğini göstermektedir (46).

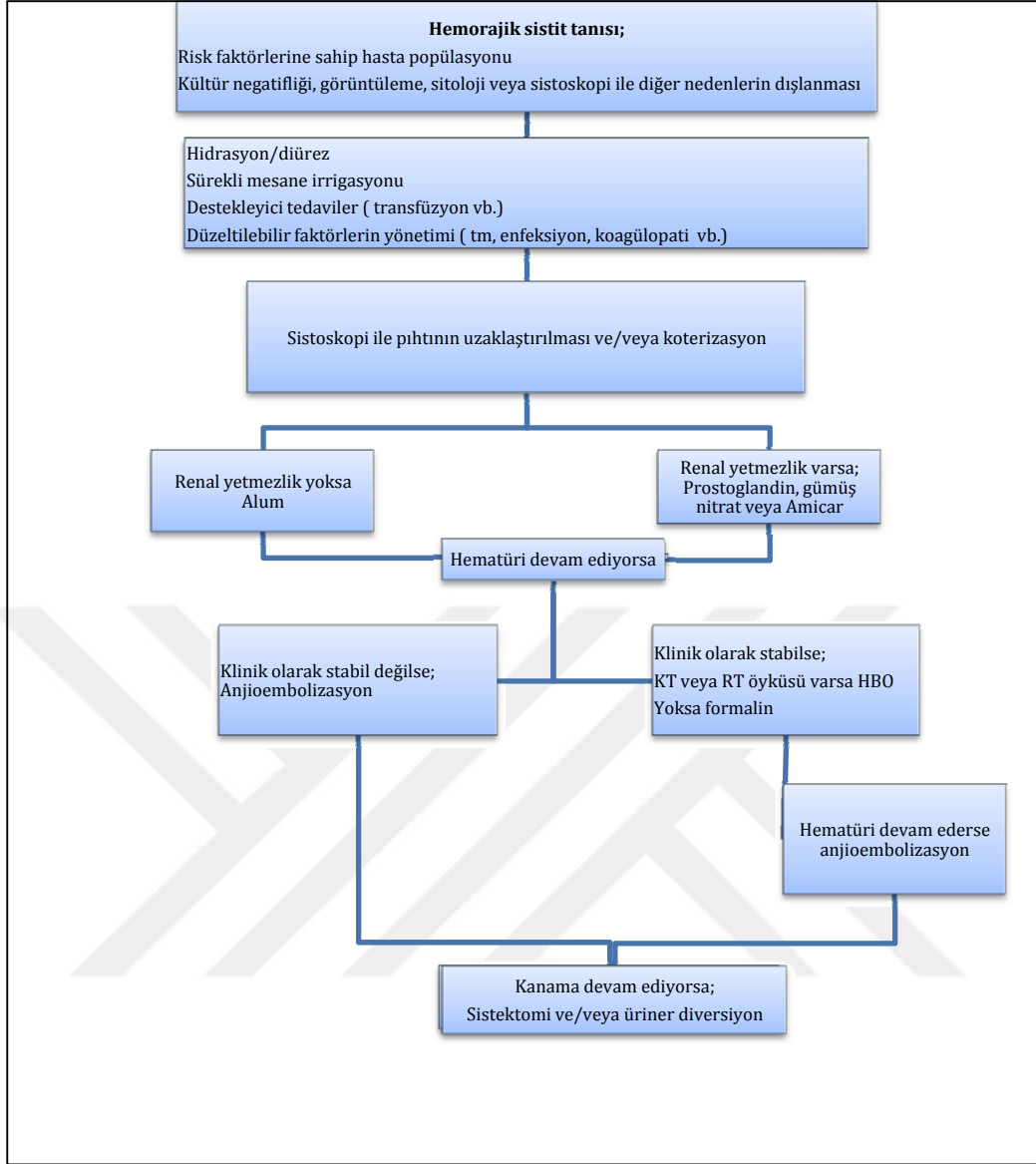
Kemoterapi/radyoterapi ilişkili hemorajik sistit tedavisinde bazı yazarlarca rekombinant faktör VIIa ve faktör XIII'ün başarılı olabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte tromboza eğilim yaratma potansiyeli endişe uyandırıcıdır. Literatürde yerini almış başka bir tedavi yöntemi de sistemik aminokaproik asit kullanımıdır. Etkinliği ve güvenliği için daha çok araştırmaya ihtiyacı olan bu ajanın bilinen dezavantajı oluşmuş pıhtının sertleşmesine yol açarak temizlenmesini güçlendirmesidir. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce pıhtıların temizlenmiş olması gerekir (52, 73).

Hemorajik sistitin viral etyolojiden kaynaklandığı düşünülen durumlarda antiviral tedaviler uygulanabilir. İnsan palyomavirüsleri için özgün antiviral tedavi bulunmamakta, çok sayıda ajanın etkinliği araştırılmaktadır. HKHT hastalarında BK virüs ve adenovirüs ilişkili hemorajik sistit tedavisinde başarılı bulunan ajanlar ribavirin, vidarabin ve sidofovirdir. Sitomegalovirüs ilişkili enfeksiyonlarda ise etkili ajanlar gansiklovir ve sidofovirdir. Bir

Çalışmada HKHT hastalarında profilaktik gansiklovir kullanımının adenovirüs enfeksiyonu riskini düşürdüğü belirtilmiştir. BK virüs ve adenovirüs ilişkili hemorajik sistit tedavisinde intravenöz immünglobülin kullanımı da denenmektedir (25).

Bazı durumlarda hemodinamik stabilizasyonu sağlamak için sistoskopi ile koterizasyon gerekebilir. Perkütan arteriyel embolizasyon kanamanın kontrolünde minimal invaziv seçeneklerden biridir. Vezikal arterin süperselektif embolizasyon tekniğı potansiyel komplikasyonların insidansını azaltabilir. Yayınlanan olgu sunumları bu prosedürün kanamanın kontrolünde hızlı, etkin ve güvenli bir işlem olduğunu göstermektedir. Kontrolün sağlanamadığı durumlarda; hipogastrik arter ligasyonu, sistektomili veya sistektomisiz üriner diversiyon gibi major cerrahi prosedürler son çaredir ve yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidirler. Bu nedenle konservatif yöntemlerle sonuç alınamayan şiddetli hematürili hastalarda uygulanan nadir seçeneklerdir (73).

Mesane spazmını ve ağrıyı azaltmak için spazmolitik ve narkotik analjezik uygulaması gerekebilir. Konservatif tedavilere rağmen dirençli hematürili hastalar için çok sayıda tedavi ajanı denenmiştir. Fakat kontrollü prospektif çalışmaların eksikliği, denenen tedavi rejimlerinin etkinlik ve güvenlik yönünden birbiriyle kıyaslanabilmesini engellemiştir. Yine de sistematik bir yaklaşım için belli bir tedavi algoritması oluşturulmaya çalışılmaktadır. *Campbell-Walsh Urology – 11th Edition*'daki tedavi algoritması aşağıdaki gibidir (Şekil 1) (85).



Şekil 1: Hemorajik sistitte tedavi algoritması (85)

9. Korunma

Kemoterapi ve radyoterapi ilişkili hemorajik sistiti önlemenin en iyi yolu korunmadır. Hemorajik sistit insidansını azaltmak için ışınlama alanını ve dozunu uygun şekilde ayarlamak önemlidir. Akroleinin mesane mukozasına temasının engellenmesi de korunmada önemli bir basamaktır (73)

Hiperhidrasyonun yüksek doz siklofosamid ilişkili hemorajik sistit gelişimini önlemede anlamlı bir yöntem olduğu tespit edilmiş olsa da veriler sınırlıdır. Ballen ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada yüksek doz kemoterapi uygulaması sırasında hiperhidrasyon uygulanan 100 hastalık bir seride hemorajik sistit gelişme insidansı %7, şiddetli hemorajik

sistit gelişme insidansı %1 bulunmuştur (2, 73).

Mesna (sodyum 2-merkaptöetan sülfonat) idrarda atılan akrolein ve diğer oksazafosforin grubu metabolitlerle birleşerek non-toksik bileşikler oluşturur. Böylece akroleinin yol açtığı epitelyal hasar ilişkili hemorajik sistit riski azaltılmış olur. Fakat bu ajanla ilgili çok sayıda kapsamlı araştırma yapılmış ve çelişkili sonuçlarla karşılaşmıştır. Siklofosfamid ilişkili hemorajik sistit gelişiminde, hasarın sadece akroleinin mesane epiteli ile teması sonucu meydana gelmediği, açığa çıkan ROD (reaktif oksijen derivesi) ve RND'lerinin de (reaktif nitrojen derivesi) rol aldığı bilinmektedir. Bu nedenle mesnanın hemorajik sistit semptomlarını tamamen düzeltmediği bilinmektedir. Mesnanın hiperhidrasyonla, zorlu diürezden daha efektif olduğu yönünde çalışmalar olduğu gibi diğer profilaksi yöntemleri ile benzer etkide veya etkisiz olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (22, 73, 82).

Devamlı mesane irrigasyonunu hemorajik sistitten korunma yöntemi olarak inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Kullanılan kemoterapötiklerin mesane epiteli ile temasını azaltarak hasarı indirmesi olasıdır. Türkeri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HKHT öncesi uygulanan siklofosfamid ve busulfan rejimleri esnasında devamlı mesane irrigasyonu yapılan hastalarda hemorajik sistit gelişme oranı yapılmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (%23'e %53 oranında). Hadjibabaie ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada hiperhidrasyon, mesna ve alkalizasyona ilaveten devamlı mesane irrigasyonu yapılan hastalarda hemorajik sistit gelişme oranı, hemorajik sistitin devam etme süresi ve hastanede kalış süresi oranları, mesane irrigasyonu yapılmayanlara kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (26, 81)

Gonella ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise HKHT yapılan hastalarda hiperhidrasyon, mesna ve alkalizasyona ilaveten devamlı mesane irrigasyonu yapılan hastalarda hemorajik sistit insidansında anlamlı azalma gözlenmemiştir. Şaşırtıcı olarak, Tsuboi ve arkadaşlarının yaptığı çok değişkenli bir analizde; kök hücre transplantasyonundan sonra erken başlangıçlı hemorajik sistit gelişimini önlemek için profilaktik mesna ve mesane irrigasyonu uygulamasının hemorajik sistit gelişme riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Bu bulgularla birlikte sürekli mesane kateterizasyonunun hasta konforunu azaltması ve enfeksiyon riskinden dolayı rutin tedavi rejimleri arasında olup olamayacağı sorgulanmaktadır. (22, 79).

Bir hyalunorik asit derivesi olan sodyum hyalunorat, GAG tabakasındaki bir hasarlanma

sonrası geçici yenileme için geliştirilmiştir. İntravezikal sodyum hyalunorat inatçı interstisyel sistit tedavisinde kullanılmış ve radyasyona bağlı gelişen hemorajik sistitin önleyici tedavisi olarak önerilmiştir. Samper ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada radyoterapi öncesi intravezikal sodyum hyalunorat uygulanan hastalarda radyasyon sistiti gelişiminin azaldığı görülmüştür. Sodyum hyalunorat tedavisinin sadece hematuride değil, dizüri ve sık idrara çıkma gibi alt üriner sistem semptomlarında da fayda sağladığı; hem profilakside hem de tedavide etkin bir ajan olarak kullanılabileceği çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir (50, 58).

Prostaglandinlerin (PGE1, PGE2 ve PGF2alfa) intravezikal uygulanmasının, radyoterapi veya kemoterapi ilişkili hemorajik sistitlerin önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilecek uygun bir ajan olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Etki mekanizması net olarak bilinmese de, prostaglandinlerin mukoza, submukoza ve perivasküler düz kas kontraksiyonu ve trombosit agregasyonu ile hemostaz indüksiyonu sağlayarak membran stabilizasyonu sağladığı tahmin edilmektedir. Prostaglandinlerin anestezi ihtiyacı olmadan hasta başında kullanılabilir olması ile kayda değer toksisite bulgularının olmaması avantajları iken flushing ve ciddi mesane spazmı geliştirebilmesi dezavantajlarıdır (50, 73).

B. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

1. Tanım

Hiperbarik Oksijen (HBO) tedavisi, hastanın kapalı bir basınç odası içerisinde, deniz seviyesinden (1 atmosfer absolute = 1 ATA = 1 Bar = 760 mmHg) daha yüksek basınçlarda, belirli aralıklarla %100 oksijen soluması esasıyla uygulanan medikal bir tedavi şeklidir. Mevcut bilgiler tedavi basıncının en az 1,4 ATA veya daha fazla olması gerektiği yönündedir. Deniz seviyesi basıncında (1 ATA) %100 oksijen solunması (normobarik oksijen) veya vücudun bir bölümünü %100 oksijene maruz bırakmak (topikal oksijen) hiperbarik oksijen tedavisi olarak kabul edilmezler (15, 28).

Sadece bir hastanın tedavi edilebildiği tek kişilik basınç odası (**Şekil 2**) veya birden fazla hastanın tedavi edilebildiği çok kişilik basınç odaları mevcuttur (**Şekil 3**). Tek kişilik basınç odası genellikle %100 oksijen ile basınçlanır ve hasta doğrudan ortamdan oksijen solur. Günümüzde daha yaygın olarak kullanılan çok kişilik basınç odası ise hava ile basınçlanır, istenilen basınca ulaşıldıktan sonra hastalar aralıklı olarak maske, başlık veya

endotrakeal tüp yardımı ile %100 oksijen solurlar. Tedavi süreleri ve basıncıları hasta gruplarına göre değişiklikler göstermektedir (33).



şekil 2. Tek kişilik basınç odası



Şekil 3. Çok kişilik basınç odası

2. Tarihçe

HBO tedavisinin temellerinin, 1662 yılında aslen bir İngiliz rahip olan Henshaw'ın yaptığı “Domicilium” adını verdiği basınç odası ile atıldığı söylenebilir. Bu sistemin mekanizması körük yardımıyla kapalı bir odaya yüksek basınçlı hava verilmesine dayanıyordu ve sadece hava tedavisi uygulanıyordu. Bu bilinen ilk basınç odasında akut hastalıklara yüksek basınçta, kronik hastalıklara ise daha düşük basınçta hava tedavisi uygulanıyordu (12, 35).

1775 yılında Priestly tarafından oksijen keşfedilmiş, bunun akabinde okijenle ilgili çalışmalar gelişip günümüze kadar ulaşmıştır (30, 35). Junod ve Pravas basınç odaları yaparak çeşitli hastalar için tedaviler uygulamışlardır (17). 1840'larda Triger kezon adıyla bilinen basınçlı hava tünellerinde benzer teknolojiyi kullanmıştır. Triger basınçlı tünellerde çalışan işçilerde eklem ağrıları ve merkezi sinir sistemi bulguları bildirmiştir. Sonradan bu semptomların dekompresyon hastalığı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir (20).

19. yüzyılın ikinci yarısında hiperbarik tıp konusundaki en önemli araştırmaları yüksek basınç fiziğinin babası sayılan Paul Bert yapmıştır. 1870'de başladığı çalışmaları sekiz yıl

sürmüş, sonunda 1878’de yayımladığı “*La Pression Barometrique: Recherches de Physiologie Experimentale*” adlı kitabında basınç-gaz çözünmesi ilişkisini, kabarcık oluşumunu, çözünmüş gaz miktarının değil serbest kalan gaz miktarının hastalık oluşumunda önemli olduğunu da açıklamıştır. Bert, kezon işçilerinde solunum havasındaki nitrojenin dekompresyon patolojilerinin sebebi olduğunu belirlemiştir. Yeniden basınç altına alınan tedavideki yerini ve şeklini de açıklamış, nitrojenin atılımının artacağını ve bulguların da azalacağını ortaya koymuştur. Tedavide oksijen kullanımından ilk sözeden de Bert’tir. Kezon işçilerinde edinilen deneyimle dekompresyon patolojilerini rekompresyonla geçirmeyi hedefleyen “dekompresyon beklemesi” kullanılmıştır (30).

Hiperbarik oksijenin tıpta ilk kullanımı 1937’de Behnke ve Shaw’ın dekompresyon hastalarını tedavi etmeleri ile başlamış, bunu 1938’de Brezilya’da de Almeida ve Costa’nın HBO’yu lepra tedavisi için kullanmaları ve ABD’de End ve Long’un 1942’de hayvanlarda oluşturulan karbonmonoksit zehirlenmesini HBO ile tedavi etmeleri izlemiştir. İngiliz ve Amerikan donanmaları tarafından 1930 yılından sonra dekompresyon hastalığının tedavisi için oksijen tedavi tabloları kullanılmaya başlanmıştır (30).

Modern HBO tedavisi çalışmaları, 1950’den sonra dalış hastalıkları dışında da basınç odasının kullanımı ile başlamıştır. Churchill-Davidson kanserli hastalarda HBO ile radyoterapi duyarlılığı üzerine çalışmıştır. Boerema da oksijenin basınçlı ortamda artmış çözünürlüğünden faydalanıp başarılı kalp ve dolaşım sistemi çalışmaları yapmıştır. Domuzlar üzerinde 1960’da yaptığı “*Life Without Blood*” (kansız hayat) çalışması basınç odası içinde yaşamla bağdaşmayan hemoglobin seviyelerinde hayatın sürdürülebileceğini kanıtlamıştır (5, 30).

1960’lardan sonra çalışmalar hız kazanmış, ilk hiperbarik tıp kongresi 1963’te Amsterdam’da düzenlenmiştir. Sonrasında HBO tedavisi uygulayan merkezlerinin sayısı artmıştır. Merkezlerin kimilerinde amfizem, yaşlılık, inme, artrit gibi bilimsel temellere dayanmayan pek çok endikasyonda HBO tedavisi uygulanmıştır. Bu da HBO tedavisinin bilimsel gelişiminde gerilemeye yol açmıştır. Bu sebeple 1970’lerin sonunda Sualtı ve Hiperbarik Tıp Cemiyeti (Undersea & Hyperbaric Medical Society-UHMS) bir araya gelerek HBO tedavisinin temel kural ve prensiplerini yayınlanmıştır. Takip eden yıllarda bilimsel temele dayanan çok sayıda çalışma yapılmış, uluslararası toplantılar düzenlenerek bu bilgiler paylaşılmış ve yayınlanmıştır. Tüm bu çabaların sonunda, HBO tedavisinin endikasyonları ve tıbbi alandaki yeri daha keskin sınırlarla belirlenmiştir. Avrupa’da da bu alanda 1990 yılında

kurulan Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (European Committee for Hyperbaric Medicine-ECHM) 1994’te ilk konsensus bildirisini yayınlamıştır (12, 35).

HBO tedavisi ülkemize ilk olarak donanmada dekompresyon hastalığının tedavisinde kullanılmasıyla girmiştir. Sonraki yıllarda Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA)’nde ve kliniğimizde dalış hastalıkları haricindeki diğer endikasyonların tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Tıpta uzmanlık tüzüğünde “Deniz Tababeti”nin ayrı bir uzmanlık dalı olarak tanınması 1962 yılına kadar dayanmaktadır. 1976’da yapılan protokolle İstanbul Tıp Fakültesi’nde Deniz ve Sualtı Hekimliği bölümünün temelleri atılmış, 1983’de İstanbul Üniversitesi bünyesinde Deniz ve Sualtı hekimliği bölümü kurulmuş ve 1989’da anabilim dalı olmuştur. 2002’de yayınlanan Tıpta Uzmanlık Tüzüğü’nde kabul edilmesi ile uzmanlık alanının ismi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp olarak değiştirilmiştir (1).

1990’lı yıllarda özel HBO merkezlerinin yaygınlaşmasıyla tanınırlığı artmış, daha çok insana ulaşmıştır. Günümüzde birçok büyük şehirde basınç odası bulunmakta ve HBO tedavisi uygulanmaktadır (**Şekil 4**) (12). Son dönemde HBO tedavisi ile ilgili yapılan bilimsel çalışmaların sayısının artması ve eğitim disiplinlerinin geliştirilmesi, HBO tedavisinin tıp alanındaki daha keskin çizgilere ulaşmasını sağlamıştır.



Şekil 4. Türkiye’de basınç odası bulunan şehirler

3. Fiziksel Temel

HBO tedavisi kapalı bir sistem içerisinde basıncın artırılması ile oksijen solunarak yapılan bir tedavi yöntemi olduğu için etkilerinin anlaşılmasında bazı gaz kanunlarının hatırlanması gereklidir. Gaz kanunları gazların basınç, hacim, sıcaklık, çözünürlük ilişkilerini açıklayan kanunlardır.

a. Boyle Gaz Kanunu

Sabit sıcaklıkta, belirli bir kütledeki gazın hacmi, basınç ile ters orantılıdır. Boyle Gaz Kanunu aşağıdaki formülle ifade edilir.

$$P.V = k \text{ (T sabit) } P: \text{ Basınç } V: \text{ Hacim } k: \text{ Sabit}$$

Boyle Kanununa göre basınç arttıkça gaz kabarcıklarının hacminde küçülme meydana gelir. Arteriyel gaz embolisi ve dekompresyon hastalığı gibi bazı patolojilerin tedavisinde HBO'nin tedavide kullanılması bu prensibe dayanır. Ayrıca HBO tedavisinin en sık görülen yan etkisi olan barotravmalar da, Boyle Gaz Kanunu ile açıklanır (36).

b. Charles ve Gay-Lussac Gaz Kanunları

Basınç sabit tutulduğunda, gazların sıcaklıkları arttıkça hacimleri de orantılı olarak artar. Yani hacim ve sıcaklık arasında doğru bir orantı vardır (J. Charles). Sabit hacimli bir gazın, basıncı ile sıcaklığı doğru orantılıdır (L. Gay-Lussac). Her iki kanun da aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$P_1 / T_1 = P_2 / T_2 \text{ (V:sabit) } P: \text{ Basınç } V: \text{ Hacim } T: \text{ Sıcaklık}$$

Bu kanuna göre basınç odalarında, basınç hızlı bir şekilde arttırılırsa ortam sıcaklığı artar. Bu nedenle hiperbarik sistemlerde sıcaklığın kontrol altında tutulması için sistemlere ihtiyaç vardır (32).

c. Henry Gaz Kanunu

Sabit sıcaklıkta bir sıvı içerisinde çözünen gaz miktarı ile o gazın parsiyel basıncı doğru orantılıdır. Her bir gazın, farklı sıvılar için çözünürlük kat sayısı farklıdır ve sıcaklıkla değişir. Oksijen, normal koşullar altında %97-98 hemoglobine bağlı, %2-3 ise plazmada çözünerek dokulara taşınır. Deniz seviyesinde arteriyel oksijen saturasyonu %97,5'dur. 1 gram

hemoglobin 1,34 ml oksijen bağlayabilir. Hemoglobin değeri sağlıklı bir insanda yaklaşık 15 gr/dl kabul edilirse, 100 ml kanda 19,5 ml oksijen taşınabilir. Kapiller seviyede oksijen saturasyonu %75'e düşer. Dolayısıyla taşınan oksijen miktarı 100 ml kanda 14,5 ml'ye düşer; yaklaşık 5 ml oksijen dokulara transfer edilir. HBO tedavisi ile plazmada çözünen oksijen miktarı hemoglobinden bağımsız olarak artar. 2,8 ATA'da %100 oksijen solunmasıyla, 100 ml kanda çözünen oksijen miktarı 6 ml olmaktadır. Bu değer oksijenin hemoglobinden bağımsız olarak plazmada çözünen miktarıyla, dokuların oksijen ihtiyacını karşılamaya yetecek düzeydedir. Ayrıca Henry Gaz Kanunu dekompresyon hastalığının fizik temelini oluşturan gaz kanunlarından biridir (32).

e. Dalton Gaz Kanunu

Bir gaz karışımının basıncı, karışımdaki her bir gazın kısmi basınçlarının toplamına eşittir. Aşağıdaki formülle ifade edilir.

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

P_T : Gaz karışımının toplam basıncı

$P_1 + P_2 + P_3 + \dots + P_n$: Karışımdaki gazların kısmi basınçları toplamı

Atmosfer havasının yaklaşık %21'ini oksijen, %78'ini nitrojen, %1'ini diğer gazlar oluşturur. Yerküre ve tüm canlılar, atmosfer tarafından uygulanan bir basınç altındadır. Bu basınç değeri deniz seviyesinde 1 kg/cm^2 , 760 mmHg veya 1 ATA'ya eşittir. Dalton Gaz Kanununa göre havadaki oksijenin parsiyel basıncı $21/100 \times 760 \text{ mmHg} = 159,6 \text{ mmHg}$ (yaklaşık 160 mmHg) veya 0,2 ATA olmaktadır. Örneğin ortam basıncı 2 katına çıkarılırsa oksijenin parsiyel basıncı da doğru orantılı olarak artar ve 320 mmHg veya 0,4 ATA olur (32).

4. Fizyolojik Etkileri

Esas olarak HBO'nun iki temel etkisi vardır: Bunlar; basıncın doğrudan etkisi ve parsiyel oksijen basıncının yükselmesine bağlı oluşan metabolik etkilerdir.

a. Basıncın Doğrudan Etkileri

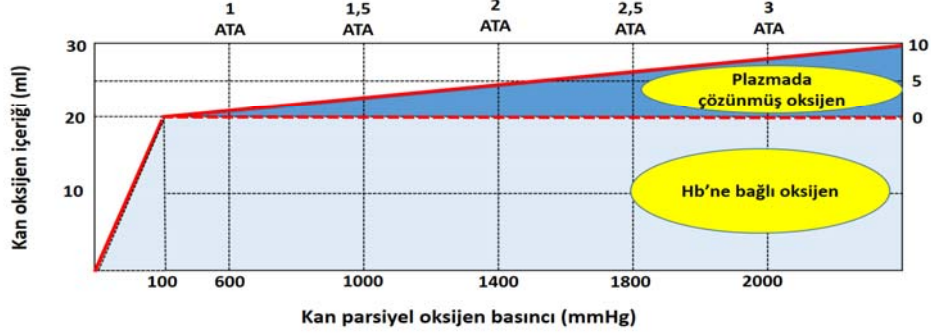
Boyle gaz kanununa basınç arttıkça gazların hacimleri küçülür. Bu etkiden

dekompresyon hastalığı, gaz embolisi gibi ana patolojinin doku içerisinde gaz kabarcıklarının olduğu hastalıkların tedavisinde faydalanılır. Boyutu küçüldükçe yüzey gerilimi artan kabarcık kritik bir çapa ulaştığında artmış yüzey geriliminin de etkisiyle kollabe olur. Benzer şekilde gazlı gangrende de doku içinde bulunan gazın hacmi küçülür. Bu etki hastalığın olduğu bölgede basının azalmasını ve dolaşımın rahatlamasını sağlar. Ayrıca basının azalıp perfüzyonun düzelmesi ağrının da gerilemesine yardımcı olur. Tedavinin fizyopatolojisinde olduğu gibi basınç değişimlerine bağlı gelişen bir komplikasyon olan barotravmaların ortaya çıkmasından da bu etki sorumludur (28).

b. Parsiyel Oksijen Basıncının Artışının Yarattığı Etkiler

Oksijeni bağlayarak dokulara taşıyan hemoglobin normal şartlarda %97-98 oranında oksijenle doymuş durumdadır. Bundan dolayı normobarik ortamda %100 oksijen solutmak, hemoglobine bağlı oksijeni belirgin düzeyde arttırmaz ve dokuların oksijenlenmesinde anlamlı bir fark oluşturmaz. Bu nedenle doku oksijenasyonunu arttırmak için kritik olay plazmada çözünmüş olan oksijenin miktarının arttırılmasıdır (28).

Daha önce Henry gaz kanununda söz edildiği gibi ortam basıncının artışıyla oksijenin plazmada çözünürlüğü ve kanın oksijen taşıma kapasitesi artar (**Şekil 5**). Hava solunması sırasında 100 ml'de çözünmüş oksijen 1 ATA'da 0,3 ml, 2 ATA'da 0,8 ml iken %100 oksijen solunarak parsiyel basınç arttığında 1 ATA'da 2 ml, 2 ATA'da 4 ml'dir.



Şekil 5. Basınç artışıyla oksijen çözünürlüğü ilişkisi. Basınç arttıkça hemoglobine bağlı oksijen miktarı sabit kalırken çözünmüş oksijen artmaktadır (32).

Hiperbarik oksijen tedavisinin bu etkisinden en çok karbonmonoksit (CO) intoksikasyonu tedavisinde faydalanılır. Plazmada çözünmüş oksijenin artışı ile doku hipoksisi azalır ve toksikasyon bulguları geriler. Ayrıca bu etki sebebiyle HBO tedavisi, hipoksinin görüldüğü derin anemilerde ve kan transfüzyonunun geciktiği durumlarda da kullanılabilir (28).

Kanda çözünmüş oksijen miktarının artışının çeşitli dokularda ve biyokimyasal reaksiyonlarda etkisi mevcuttur. Lökositlerin antimikrobiyal etkilerinde artış, kapiller duvarda lökosit adezyonunda azalma, gazlı gangrende alfa toksin üretiminde baskılanma ve hipoksik olmayan dokuda vazokonstriksiyon yapabilir. Kapiller proliferasyonda artışa, kollajen ve ekstraselüler matris üretilmesinin uyarılmasına, fibroblast çoğalmasına ve süperoksitdismutaz aktivitesinde artışa yol açabilir (28).

(1) Kardiyovasküler etkiler

Hiperbarik oksijen tedavisinin bu sistemde en göze çarpan etkisi bradikardi ve buna bağlı olarak gelişen kardiyak outputun azalmasıdır. Ancak dokulara ulaştırılan oksijen miktarı artmış olduğundan bu durum bir olumsuzluk oluşturmaz. Aynı nedenle, dokular gerekli oksijeni daha az miktarda kandan alabildiğinden periferik vazokonstriksiyon görülür ve periferik direnç artar. Kan basıncında da minimal düzeyde bir artış olur. Oluşan vazokonstriksiyon HBO tedavisinin antiödem etkisini ortaya çıkarır. Ayrıca, kapiller

geçirgenliğin bozan hipoksik ortam, hiperoksijenizasyon ile düzelir ve damar dışına kaçak azalır. Bu da ödemli dokuda ödemin azalmasında etki eder. Normal dokuda vazokonstriksiyon oluşturan HBO tedavisi, hipoksik dokuda bu etkiyi göstermez (4, 10).

(2) Antitoksik etki

HBO tedavisi toksinlerin etki mekanizmasını bozmak veya üretimini doğrudan inhibe etmek yoluyla antitoksik özellik gösterir. Gazlı gangren, *Clostridium perfringes* bakterisi ile oluşan myonekrotik bir enfeksiyondur. *Clostridium perfringes*'in ürettiği alfa toksin, hücre membranlarına zarar verip, kapiller geçirgenliği artırarak etki eder. HBO, bu toksinin üretimini inhibe ederek anti toksik etki gösterir (49).

(3) Antibakteriyel etki

HBO tedavisi bakterilere doğrudan etki ederek, savunma sisteminin bakterilere yanıtını değiştirerek veya antibiyotiklerin etkilerini artırarak antibakteriyel etki gösterir. HBO, süperoksit dismutaz gibi antioksidan savunma sisteminden yoksun anaerob bakteriler için bakterisidal etki gösterir. Tedavi sırasında artan serbest oksijen radikallerine karşı savunma sistemi olmayan bakterilerin, DNA ve RNA dizileri hasar görür. Böylece bakteride metabolik aktivite tümüyle bozulur ve canlılığını sürdüremez. Oksijen aerob bakterilere ise bifazik etki gösterir. Bu etkide 1.5 ATA'ya kadar %100 oksijen uygulaması ile bakterilerin çoğalmasına yardımcı olunurken, 1.5 ATA'dan daha yüksek basınçlarda %100 oksijen uygulandığında, bakteriyostatik etki ortaya çıkar ve bakteriler inhibe olur (49).

Lökositlerin mikroorganizmaları öldürmek için oksijen bağımlı olan ve oksijen bağımlı olmayan iki yolağı vardır. Polimorfonükleer lökositlerin ve makrofajların antibakteriyel etkileri hipoksiden etkilenir. Hipoksik dokuda enfeksiyon riski artar ve lökositlerin oksijen bağımlı öldürme mekanizmalarına ihtiyaç duyulur. Fagozom membranları üzerinde yer alan fagozomal oksidazın oksijeni substrat olarak kullanıp ROS oluşturmaya, oksijen bağımlı öldürme mekanizmasının temelidir. Lökositlerin oksijene bağlı öldürme mekanizmaları, parsiyel oksijen basıncı 30 mmHg'nın altına indiğinde çalışamaz. Bu nedenle hipoksik alanda enfeksiyon riski artar. HBO tedavisinde bu değer 30-1200 mmHg aralığında seyreder. Böylece konağın savunma sisteminin aktivitesi artırılmış olur (49, 83).

Ayrıca HBO bazı antibiyotiklerle sinerjistik veya additif etki gösterir. Örneğin aminoglikozidlerin hücre duvarından geçişi oksijen bağımlıdır. HBO tedavisi

aminoglikozidlerin bakteri hücresi içine geçişini sağlayarak etki eder, postantibiyotik etkilerini uzatır. Protein sentezini bloke ederek etkili olan vankomisin ve teikoplanin gibi antibiyotiklerin minimal inhibitör ve minimal bakterisid konsantrasyonları HBO tedavisi ile düşer (14, 40, 49).

(4) Yara iyileşmesine etkisi

Yara doku bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanır. Yara iyileşmesi; inflamasyon, proliferasyon ve rejenerasyon/maturasyon olmak üzere üç evreden oluşur.

Yara oluşumu ile başlayan inflamasyonda ilk olarak damar bütünlüğünün bozulduğu yerde fibrin tıkaç oluşur. Ardından kemotaktik faktörlerin etkisiyle bölgeye nötrofil göçü olur ve göç eden nötrofiller damar dışına çıkarak bölgede debridman yaparlar. Daha önce bahsedildiği gibi HBO nötrofillerin hem oksidatif hem de non-oksidatif fonksiyonlarını arttırır. Daha sonra bölgede makrofaj hakimiyeti başlar ama nötrofillerin görevi de devam eder (9).

Proliferasyonda ise ön planda olan fibroblastlar ve endotel hücreleri vardır. Özellikle görevleri ise doku matriksi üretimi ve neovaskülarizasyondur. Bu ikisi birlikte gerçekleşir. Matriksin ana elemanı olan kollajen vaskülarizasyon olmadan yapılamaz. Kollajen olmaksızın da damar duvarını oluşturan endotel hücrelerine destek doku oluşturulamaz. Kollajenin üçlü heliks yapısının oluşması ve hücreden salınması için pirolin hidroksilasyonu; stabilizasyonu içinse lizin hidroksilasyonu gereklidir. Bu reaksiyonların hepsi oksijen bağımlıdır ve meydana gelebilmeleri için asgari 30-40 mmHg parsiyel oksijen basıncına gerek vardır. Fakat yara dokusu hipoksiktir ve yaradaki parsiyel oksijen basıncı 20 mmHg'nin altındadır (62). Parsiyel oksijen basıncı 20 mmHg'nin altına düştüğünde hücre bölünmesi durur. Fibroblast proliferasyonu ve migrasyonu, protein sentezi, büyüme faktörlerinin sentezi, anjiogenez gibi yara iyileşmesinin fazlarında hipoksi uyarıcı bir etkenken, kronik hipoksi durumunda yara iyileşmesi inhibe olur. DNA replikasyonu, sitokinlerin yapımı ve kollajen sentezi azalır. HBO tedavisi ile dokuda hiperoksi oluşturulur ve hipoksiye sekonder yavaşlayan yara iyileşmesi hızlanır (83).

Hücrel hipoksi açısından belirleyici faktörler parsiyel oksijen basıncındaki düşüş ve oksijenin kapiller dolaşımdan hücre içine ve mitokondrilere geçişi sırasında geçmesi gereken difüzyon mesafesidir. Parsiyel oksijen basıncı 100 mmHg olduğunda difüzyon mesafesi 64 μ m iken, 2000 mmHg olduğu zaman 246 μ m'ye yükselir (61). HBO tedavisi hücre kültüründe

fibroblast proliferasyonunu artırır, bu etkisi 120 dakikalık tedavi sonrası 72 saat devam eder (75). HBO tedavisi aynı zamanda hem yara dokusundan hem de normal dokudan edinilen fibroblastlarda proteoglikan ve hyaluronik asit sentezini artırır, endotelial hücre proliferasyonunu da hızlandırır (56).

İyileşmesi gecikmiş yaralardaki en büyük problem hipoksi, ödem ve bu uygun ortamda ilerleyen enfeksiyondur. HBO tedavisi yara iyileşmesinin hemen tüm fazlarında hipoksi döngüsünü kırarak etki eder. HBO tedavisi; fibroblastik aktivite, kollajen sentezi ve çapraz bağ oluşumu, epitelizasyon, angiogenez gibi yara iyileşmesi fazlarında etkilidir (72).

Kollajen oluşumu ile neovaskülarizasyon için gerekli olan matriks oluşumu sağlanır. Hipoksi neovaskülarizasyonu başta uyarsa da oluşan damarların matür hale gelmesi için oksijen şarttır. HBO tedavisi damar oluşumu için gerekli olan vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonunu artırır. NO aracılığıyla kök hücrelerin ve endotelial progenitor hücrelerin kemik iliğinden mobilizasyonunu sağlar. Yaradaki ödem-hipoksi-ödem döngüsünün vazokonstriksiyon ile kırılması sonucunda fibroblastik aktivite ve kollajen sentezi artar (13).

Son aşama olan yeniden yapılanma evresinde, üretilen kollajen yara yerinde düzenlenir. Kollajen lifler arasında çapraz bağlar oluşur ve bağ dokusu güçlenir. Bu çapraz bağların oluşturulması için gerekli parsiyel oksijen basıncının 20-60 mmHg olduğu gösterilmiştir (64). HBO tedavisi ile oksijenizasyonun artışı bu evreye de etki etmektedir. Bu temel aşamalardan sonra yaranın üzerinin epitelium ile kapatılması (reepitelizasyon) evresi gelir. Epitel hücrelerinin granülasyon dokusu üzerinde ilerlediği bu evre de oksijene ihtiyaç duymaktadır (80). Fiziopatolojiye doğrudan etkileri dışında HBO, ödemi azaltıp, enfeksiyonla mücadeleyi arttırarak da yara iyileşmesine katkı sağlar.

(5) Antiödem etki

HBO tedavisi parsiyel oksijen basıncını arttırarak vazokonstriksiyona yol açar. Ayrıca hipoksi nedeniyle bozulmuş adenosin trifosfat (ATP) üretim dengesinin yeniden sağlanmasına olanak tanıyarak doku ödeminin gerilemesine yardımcı olur. Ödemli bölgede artan oksijen miktarı ve oluşan vazokonstriksiyon ödemin azalmasına yardımcı olur. Vazokonstriksiyon sayesinde damar geçirgenliği düzenlenir ve doku ödemi azalır. Vazokonstriksiyon oluşmasına rağmen, çözünmüş oksijenin miktarının artması ile dokulara yeterli oksijen sağlanmış olur (38).

5. Endikasyonlar

Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan endikasyonlar ülkeler arası büyük farklılıklar göstermektedir. Bazı ülkelerde etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış hastalıkların ancak bir kısmında kullanılırken, bazı ülkelerde hemen tüm hastalıklarda denenmektedir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı'nın özel hiperbarik oksijen merkezleri için kabul ettiği endikasyon listesi **Tablo 2**'de verilmiştir (29).



Tablo 2. Sağlık Bakanlığı endikasyon listesi (29)

1. Dekompresyon hastalığı
2. Karbonmonoksit, siyanid zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu
3. Gazlı gangren
4. Yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonları (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. 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

Ülkemizde sağlık giderleri Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından ödenmektedir (68). Bu ödemeler yapılırken Sağlık Uygulama Tebliği'nin (SUT) kapsam maddesinde tanımlanan endikasyonlar esas alınmaktadır. SUT'un HBO tedavisi ile ilgili bölümünde acil durumlar haricinde HBO tedavisi için, ikinci veya üçüncü basamak sağlık kurumları tarafından sağlık kurulu raporu düzenleneceği bildirilmektedir. Bu raporda; tanı ile beraber uygulanması istenilen seans sayısı da yer alacaktır. Raporda belirtilen seans sayısı, SUT Eki “Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulama Listesi”nde belirtilen “İlk sekte seans sayısı” sütununda yer alan seans sayısını geçemez. Fakat bu seans sayılarını aşan seanslarda

tedavinin devamının gerektiği takdirde, SUT listesinde belirtilen “Maksimum toplam seans sayısı” sütunundaki seans sayıları aşılmamak koşuluyla, ikinci bir sağlık kurulu raporu düzenlenmesi gerekmektedir. 21.01.2012 tarih ve 28180 no'lu Resmi Gazete'de yayınlanan SUT değişikliğiyle "Kemiğin İdiopatik Aseptik Nekrozu" da SGK ödeme kapsamına alınmıştır (67).

Sualtı ve Hiperbarik Tıp Birliği (Undersea and Hyperbaric Medicine- UHMS) 2003 yılında kesinleşmiş Hiperbarik Oksijen Tedavisi endikasyonlar listesi yayınlamıştır, ardından 2011 yılında revize edilmiştir. Bu liste **Tablo 3**'de verilmiştir (21).

Tablo 3. UHMS tarafından belirlenen endikasyon listesi (21)

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. Arteriyel yetmezlik
7. Aşırı kan kaybı (anemi)
8. İntrakranial abse
9. Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları
10. Osteomyelit (dirençli)
11. Geç radyasyon hasarı (yumuşak doku ve kemik nekrozu)
12. Tutması şüpheli greftler ve flepler
13. Termal yanıklar
14. Akut idiyopatik sensörinöral işitme kaybı

Bundan başka Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi'nin (European Committee of Hyperbaric Medicine - ECHM) 2017'te güncellediği endikasyon listesi bulunmaktadır. ECHM endikasyonları 3 tipe ayırmıştır. Tip 1'deki endikasyonlar HBO'nun mutlaka uygulanması önerilen hastalıklardır. Tip 2 endikasyonlar HBO uygulanmasının iyi olacağı, tip 3 endikasyonlar ise tedavinin opsiyonel olduğu hastalıkları içerir. Ayrıca tüm endikasyonlar, tedavinin yararlılığını araştıran yayınlara göre A, B, C, D, E, F kanıt gruplarından birine dahil edilirler. 1. derece kanıta dayalı öneriler Derece A, 2. derece kanıta dayalı öneriler Derece B, 3. derece kanıta dayalı öneriler Derece C olarak kabul edilmiştir. Sadece kontrollü olmayan çalışmalarla desteklenmiş ve konsensusun uzman görüşü olmayan durumlar Derece D, fayda sağlanacağına dair kanıt bulunmayan ya da yanlış yorum veya yöntemlerin sonuca varmayı engellediği durumlar Derece E, HBOT kullanılmaması yönünde kanıtların bulunduğu durumlar Derece F olarak belirlenmiştir. Metine göre düzenlenen ayrıntılı liste **Tablo 4**'de verilmiştir (41).

Tablo 4. ECHM'nin belirlediği endikasyon listesi (41)

DURUMLAR	KABUL EDİLEN			KABUL EDİLMEYEN		
	Kanıt Seviyesi			Kanıt Seviyesi		
	A	B	C	D	E	F
Tip 1 (Kuvvetle Önerilen)						
Karbonmonoksit intoksikasyonu		X				
Crush yaralanması		X				
Mandibular Osteoradyonekroz		X				
Diş çekimi sonrası osteoradyonekrozun önlenmesi		X				
Hemorajik radyasyon sistiti		X				
Radyasyon proktiti	X					
Gaz embolisi			X			
Dekompresyon Hastalığı			X			
Anaerobik veya miks bakteriyel enfeksiyonlar			X			
Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları			X			
Intrakranial abse			X			
Ani işitme kaybı		X				
Tip 2 (Önerilen)						
Osteoradyonekroz (mandibula dışı)			X			
Radyoterapi uygulanmış dokularda cerrahi ve implantasyon (işlem öncesi)			X			
Yumuşak doku radyonekrozu			X			
Dişabetik ayak lezyonları		X				
İskemik ülser			X			
Riskli greft/flep			X			
Kronik refrakter osteomyelit			X			
Erken evre femur başı nekrozu		X				
Yüzey alanı %20'den fazla 2. derece yanıklar			X			
Santral retinal arter oklüzyonu			X			
Pnömatosis sistoides intestinalis			X			
Evre 4 nöroblastom			X			
Tip 3 (Opsiyonel)						
Larenks radyonekrozu (korunma veya tedavi)			X			
Radyasyona bağlı santral sinir sistemi lezyonu			X			
Vaskülitte bağlı ve/veya iyileşmesi gecikmiş yaralar			X			
Uzuv reimplantasyonu			X			
Vasküler girişim sonrası reperfüzyon hasarı			X			
Orak hücreli anemide yaralar ve ağrılı krizlerde			X			
İnterstisyel sistit			X			
Akut travmatik beyin hasarı		X				
inme ve anoksik ensefalopati			X			
Diğer Endikasyonlar (Önerilmeyen)						
Post sternotomi mediastinitisi				X		
Malign otitis eksterna				X		
Akut miyokard infarktüsü				X		
Retinitis pigmentosa				X		
Fasial paralizi				X		

6. Kontrendikasyonlar

HBO tedavisi için kontrendikasyonlar kesin ve göreceli olarak iki grupta incelenir. Tek mutlak kontrendikasyon tedavi edilmemiş pnömotorakstır. Tedavi sırasındaki basınç değişiklikleri dolayısıyla tansiyon pnömotoraksa dönüşerek hayati tehlikeye yol açabileceği nedeniyle bu durum kesin kontrendikasyon olarak kabul edilir. Pnömotoraksı olan bir hastanın mutlaka HBO tedavisi görmesi gerekiyorsa, basınç odasına almadan önce hastaya göğüs tüpü takılmalıdır. Hastanın kliniği ve tedavinin sağlayacağı fayda değerlendirilerek klinisyen tarafından karar verilen göreceli kontrendikasyonların listesi ise **Tablo 5**'de verilmiştir.

Tablo 5. Göreceli kontrendikasyon listesi (31, 34)

Göreceli Kontrendikasyonlar
1. Üst solunum yolu enfeksiyonu
2. Obstrüktif akciğer hastalıkları
3. Grafide asemptomatik akciğer lezyonu, hava hapsine yol açabilecek lezyonlar
4. Göğüs ya da kulak cerrahisi öyküsü
5. Kontrolsüz yüksek ateş
6. Hamilelik
7. Klostrofobi
8. Nöbet geçirme

Bu listede yer almamasına rağmen konjestif kalp yetmezliği, spontan pnömotoraks, hereditör sferositoz gibi hastalıkların da rölatif kontrendikasyonlar arasında olduğu düşünülmektedir. Bu durumlarda hasta HBO tedavisine alınacaksa gelişebilecek komplikasyonlara yönelik önlemler alınmalı, mutlaka çok kişilik basınç odası içinde ve müdahale yapabilecek bir sağlık personelinin gözetiminde tedaviye alınmalıdır (31).

7. Yan Etkiler ve Komplikasyonlar

Boyle Gaz Kanunu ile açıklandığı üzere içi gaz dolu boşluklarda, basınçla hacim değişikliği meydana gelmesi barotravmaların temelidir. Bu konu; HBO tedavisinin henüz gelişmediği zamanlarda pilotlar ile dalgıçlarda çokça incelenmiştir. HBO tedavisi de basınca maruziyet açısından bir çeşit kuru ortamda dalış olduğundan, barotravma ile ilgili verilerin bir kısmı dalış tıbbına aittir. HBO tedavisinin en sık karşılaşılan komplikasyonu barotravmalardır ve bunların arasında da en sık orta kulak barotravması görülür. En çok kulak eşitlemenin iyi kavranamadığı ilk HBO seansı sonrasında gözlenir.

Hastanın kulak eşitleme tekniklerini iyi kavradığından emin olmak ve kulak eşitlemenin özellikle kompresyonun erken dönemlerinde yapılmasının önemini vurgulamak, orta kulak barotravmasını engelleyebilir. Basınç odasındaki yardımcı sağlık personeli ile hasta arasında iyi bir iletişimin sağlanması da en az bunun kadar önemlidir. Çünkü bu sayede kulak barotravmasının ilk bulguları ortaya çıktığında hasar oluşmadan dalış durdurulabilir. Basınç artış hızının azaltılması, orta kulak barotravması sıklığının azalması ile ilişkilendirilmiştir. Basınç odasında kompresyon hızı; hastaların kulak eşitleyebileceği kadar yavaş ancak tedavi basıncına belirlenen sürede varacak kadar hızlı olmalıdır.

Orta kulak barotravması, olguların çoğunda yalnızca bir kez ortaya çıkar ve hastanın birkaç gün süreyle hiperbarik şartlara maruz kalmamasıyla kendiliğinden düzelir. Acil HBO tedavisi gerekiyorsa miringotomi yapılarak veya kulak zarına ventilasyon tüpü yerleştirilerek tekrar barotravma gelişmeyeceğinden emin olunur. Rüptüre olmuş kulak zarı enfekte olmadıkça %90 oranında spontan olarak iyileşir. Yine bununla beraber vücuttaki diğer hava kaplayan bölgeler olan sinüs, gastrointestinal sistem, diş, akciğer barotravmaları da nadir olsa da gözlenebilir. Sık görülmemesine rağmen en tehlikeli olanı pulmoner barotravmadır (42).

HBO tedavisinin en tehlikeli yan etkilerinden biri de oksijen toksisitesidir. Akut etki ile santral sinir sistemini, kronik etkiyle ise pulmoner sistemi etkileyerek bulgu verir. Oksijenin normal atmosferik şartlarda meydana gelebilecek toksik etkileri, antioksidan savunma mekanizmaları ile önlenir. Ancak oksijenin parsiyel basıncı 0,5 ATA'yı geçerse antioksidan mekanizmaların kapasitesi aşılar, insanlar için oksijenin toksik özellikleri ortaya çıkar. Oksijen toksisitesinin klinik olarak ortaya çıkması oksijenin parsiyel basıncına, maruz kalınan süreye ve kişisel duyarlılığa bağlı olarak değişmektedir. Diğer taraftan oksijenin toksik etkilerine duyarlılık dokudan dokuya da değişim göstermektedir.

Akut olarak ortaya çıkan merkezi sinir sistemi oksijen toksisitesi 2 ATA ve üzeri basınçlarda oksijen solunurken görülür. Parmaklarda ve ağız çevresinde başlayan uyuşma, karıncalanma, kas seğirmeleri, bulantı gibi bulgular görülebilir. Ancak grand mal konvülsiyon gibi ağır bir klinik tabloya da yol açabilir. Toksikite bulguları genellikle oksijen solunmasına bir süre ara verildikten sonra geriler. Günümüzde, yapılan HBO tedavilerinde 3 ATA üzerinde oksijen verilmemektedir. Ayrıca tedaviler oksijen toksisitesinden kaçınmak için genellikle 20-30 dakika oksijen, 5-10 dakika hava solunum periyotları ile tedavi gerçekleştirilmektedir (89).

Kronik bir süreç sonunda oluşan solunum sistemi oksijen toksisitesi, uzun süre daha düşük basınçta oksijenden zengin solunum yapan kişilerde görülür. İlk zamanlarda yalnızca trakeal irritasyon hissi oluşturur. Zamanla tablo akut solunum yetmezliğine kadar ilerler. Solunum sıkıntısı geliştiği için oksijen verilmeye devam edilirse durum daha da ağırlaşır (11; (44).

Uzun süreli HBO tedavisinin geçici miyopiye yol açtığı bildirilmiştir. Bu yan etkinin lens proteinlerinin oksidasyonu ile geliştiği düşünülmektedir. Geçici bir etki olup tedavi kesildikten sonra spontan düzelmektedir (34, 48).

8. Hemorajik Sistitte Hiperbarik Oksijen Tedavisi'nin Yeri

Radyoterapi ilişkili hemorajik sistitte hiperbarik oksijen tedavisinin (HBOT) başarılı sonuçları, prospektif çalışmalarla gösterilmiştir. Daha az sayıda olmakla beraber kemoterapi ilişkili sistit tedavisi üzerine yapılan çalışmalar da cesaret vericidir. HBOT doku hasarının iyileşmesine yardımcı olur, ödemi, nekrozu ve lökosit infiltrasyonunu azaltır. HBOT aynı zamanda hücresel düzeyde ATP seviyelerini koruyarak ve normal selüler osmolariteyi sağlayarak, hücresel hemostazın korunmasına yardımcı olur. Kemoterapi uygulaması sonrasında platelet aktive edici faktör (PAF), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interleukin-1 β (IL-1 β) gibi endojen inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunun artışının, nitrik oksit üretimini artırarak sistite yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca HBOT lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak nötrofillerin adezyonunu da önlemeye yardımcı olur. HBOT'nin inflamatuvar süreçlerde oynadığı antiinflamatuvar rolün hemorajik sistit oluşum ve devamının önlenmesinde faydalanılabilecek etki mekanizması olduğu düşünülmektedir. HBOT genellikle konservatif tedavilere dirençli hemorajik sistit olgularında kullanılsa da aslında HBOT'ne başlamak için en uygun zamana dair konsensus bulunmamaktadır (47).

Yakın zamanda, platelet aktive faktör (PAF), tümör nekroz faktörü α (TNF- α) ve interlökin-1 β (IL-1 β) gibi endojen inflamatuvar mediatörlerin, nitrik oksit (NO) üretimini arttırarak sistitte rol aldığı gösterilmiştir. Siklofosfamid kaynaklı sistitten sonra artmış sitokin ekspresyonunun, tek başına veya diğer enflamatuvar mediyatörler veya büyüme faktörleri ile kombinasyon halinde, alt üriner sistemin sistitten sonra değişmesine katkıda bulunabilir. Çoğu çalışma, HBOT'nin sadece plazmada çözünmüş oksijeni arttıran bir terapötik madde olmadığını, aynı zamanda inflamatuvar süreçleri de etkilediğini göstermiştir. HBOT muhtemelen hücresel adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ekspresyonunu down-regüle ederek PMNL'nin rolling ve adezonunu önemli derecede azaltır (47).

HBOT'nin aynı zamanda yaranın iyileşme sürecinde hemen tüm fazlarda etkili bir tedavi olduğundan daha önce bahsedilmişti. Mesane yüzeyinde uzun süre sebat eden ülsere bölgeleri iyileşmesi gecikmiş bir yara dokusu olarak kabul edersek, HBOTnin yavaşlayan yara iyileşmesine yaptığı katkıların hemorajik sistit tedavisinde de geçerli olacağını varsayabiliriz.

HBO tedavisi ile yaradaki ödem hipoksi-ödem döngüsü kırılır. Yara iyileşmesinin proliferasyon fazında fibroblast proliferasyonu ve migrasyonunu, fibroblastlarda proteoglikan ve hyaluronik asit sentezini arttırır. Endotelyal hücre proliferasyonu, büyüme faktörlerinin sentezi, protein sentezi, kollajen sentezi ve çapraz bağ oluşumu, anjiogenez ve epitelizeasyona katkıda bulunur. Böylece HBO mesane yüzeyindeki ödemi gerileterek ülsere bölgelerde yara iyileşmesine yaptığı katkı ile hemorajik sistitte iyileşme sağlar (56, 72, 83).

III. AMAÇLAR

Hiperbarik oksijen tedavisinin radyasyon sistitindeki yeri bilinmesine ve yaygın olarak kullanılmasına rağmen, kemoterapi veya immünoterapiye sekonder gelişen hemorajik sistitlerde kullanımı yaygın değildir.

Bu çalışmada öncelikli olarak İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda hiperbarik oksijen tedavisi gören kemoterapi veya immünoterapi uygulaması sonrası gelişen hemorajik sistit olgularında, hiperbarik oksijenin bir tedavi ajanı olarak yerinin ve etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmanın diğer amaçları;

- Hemorajik sistit olgularında hiperbarik oksijen tedavisinin yararını etkileyen seans sayısı, birlikte uygulanan diğer tedaviler, hastalığa eşlik eden diğer faktörler gibi etkenlerin belirlenmesi ve
- Radyoterapi ilişkisiz hemorajik sistit endikasyonunun Sağlık Bakanlığı'nın Hiperbarik Oksijen Tedavisi Yönetmeliği'nin endikasyon listesine ve Sosyal Güvenlik Kurumu'nun geri ödeme kapsamına alınması için bilimsel veri oluşturmaktır.

IV. HASTALAR VE YÖNTEM

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 23.06.2017 tarih ve 12 sayılı toplantısında onay alınan çalışma (**Ek 1**), İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda Eylül 2016 – Mayıs 2017 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı kayıtları incelenerek, 2000-2017 yılları arasında farklı etyolojilerle kemoterapi ve/veya kemik iliği transplantasyonu uygulaması sonrasında gelişen hemorajik sistit nedeniyle hiperbarik oksijen tedavisi gören hastaların bilgileri dosya ve otomasyon sistemleri üzerinden taranmıştır.

2000-2017 yılları arasında radyoterapi ilişkisiz hemorajik sistit nedeniyle HBO tedavisi almak üzere İTF Sualtı Hekimliği'ne başvuran 27 hastanın 25'i çalışmaya dahil edilmiştir. Bir hastanın dosya ve otomasyon bilgileri yetersiz olduğundan, bir diğerinin HBO tedavisine devam ederken yapılan sistoskapisinde mesanede malignite ile uyumlu lezyon tespit edilmesi üzerine bu iki hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm hastaların demografik özellikleri, KT veya KİT uygulamasına neden olan primer hastalıkları, tanı konulan yaş, tanı yöntemleri, geçmişte uygulanan KT veya KİT öyküleri, KT veya KİT uygulaması ile hemorajik sistit başlangıcı arasındaki süre, varsa idrar kültürü veya viral patojen göstergeleri, HBO öncesi veya sırasında uygulanan diğer tedaviler, aldıkları HBO seans sayıları ve tedavi yanıtları kaydedildi. Hastaların tedaviye yanıtları başvuru anındaki ve tedavi sonrasındaki hemorajik sistit derecelendirmesi göz önüne alınarak karşılaştırıldı.

KT veya KİT uygulaması sonrası hemorajik sistit gelişen hastalardan pelvik bölgeye radyoterapi almamış hastalar çalışmaya dahil edildi. Semptomları KT veya KİT uygulamasının ilk 72 saatinde başlayan hastalar erken başlangıçlı, daha sonra başlayanlar geç başlangıçlı hemorajik sistit olarak değerlendirildi.

Kliniğimize başvuru esnasında hastaların hangi yöntemlerle tanı aldıkları incelendi. Alt üriner sistem semptomları ile birlikte idrarda makroskopik veya mikroskopik hematürisi olan ve semptomları başladığında idrar kültürü negatif olan hastalar radyoterapi ilişkisiz hemorajik sistit hastaları olarak değerlendirildi. Makroskopik hematürisi olan hastalarda tanıyı doğrulamak için TİT'e ihtiyaç duyulmadı. Tanıyı doğrulamak ve dereceyi belirlemek için USG yapılan hastalarda sonografik veriler ile hastalığın şiddeti ve ortaya çıkışında daha önceki çalışmalarda etkili bulunan yaş, primer hastalık, plt sayısı... gibi etkenler kaydedildi. Hemorajik sistit etyolojisinde önemli yeri olan viral ajanlardan BK virüs, Adenovirüs ve CMV pozitifliği araştırılmış ve sonuçlanmış olanlar kaydedildi.

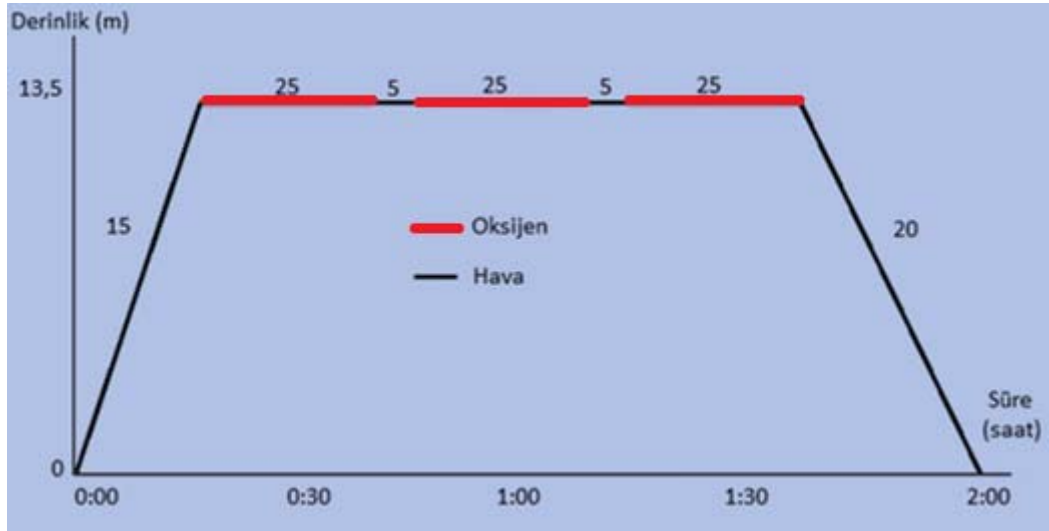
Başvuru esnasında veya öncesinde hemorajik sistit için hastaya uygulanan tedaviler kaydedildi. Mesane irrigasyonu, hiperhidrasyon ve antibiyoterapi konvansiyonel tedaviler olarak gruplandı. Konvansiyonel tedavilere yanıtız hemorajik sistit olguları dirençli hemorajik sistit olarak kabul edildi.

HBO tedavisi öncesi ve sonrasındaki hastalık şiddeti Droller ve ark. tarafından belirlenmiş hemorajik sistit derecelendirmesine göre değerlendirildi. HBO tedavisine yanıt olarak hastalık şiddeti 0 ve/veya 1 dereceye gerilemiş hastalar “şifa” olarak, derecenin bir ve üstü azalması ile beraber 0 ve/veya 1 dereceye kadar gerilememiş hastalar “salah” olarak sınıflandırılırken, klinik olarak değışiklik göstermeyen hastalar “haliyle”, çıkış bilgileri gelişine göre kötüleşme gösteren hastalar “kötüleşme” sınıfına dahil edildi.

Tablo 1. Droller ve ark. tarafından yapılan hemorajik sistit derecelendirmesi (16)

DERECE	SEMPTOMLAR
0	Mesane irritabilitesi veya kanama yok
1	Gözle görülür hematüri (makroskopik) yok, mikroskopik hematüri
2	Makroskopik hematüri
3	Pıhtı ile beraber makroskopik hematüri
4	Gros hematüri ile beraber obstrüksiyona yol açan pıhtı varlığı veya pıhtının uzaklaştırılması için girişim gerekmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümüne çok kişilik basınç odasında, 2,4 ATA basınçta, her seansı 120 dakika süren, haftada 5 gün olmak üzere günde 1 seans HBOT uygulanmıştır. Hastalara uygulanan HBOT protokolü **Şekil 6**'da gösterilmiştir.

**Şekil 6.** Hastalara uygulanan HBO tedavisi protokolü

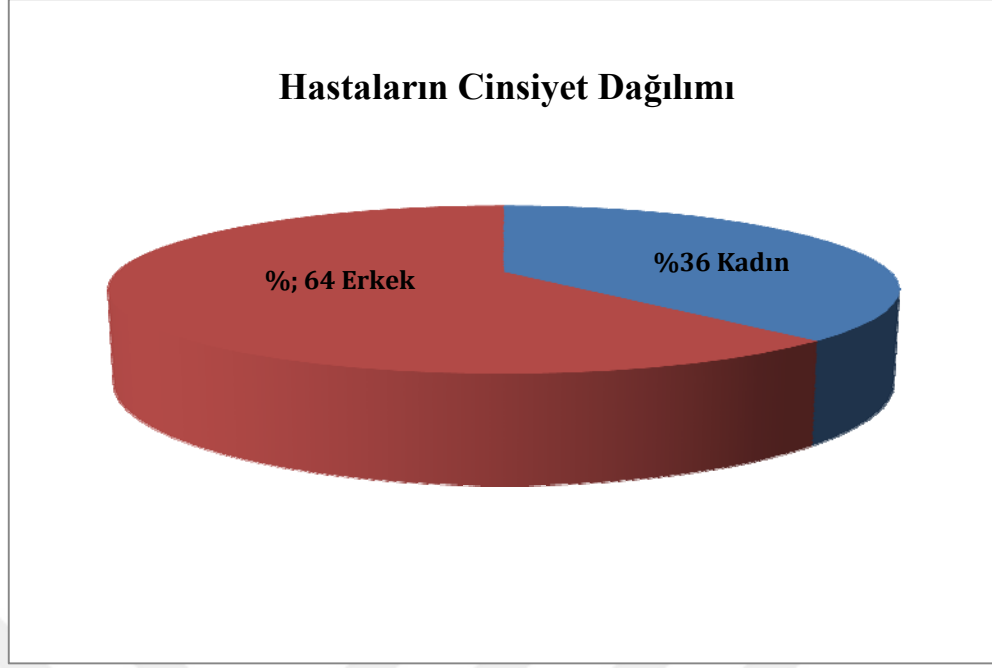
Olgulardan elde edilen veriler Microsoft Office Excel 2016 veri tabanı programına kaydedildi. Bu veriler daha sonra IBM SPSS 21.0 istatistik programına aktarıldı. Değerler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum olarak elde edildi. Normal dağılıma uygunluk testleri yapıldı. Yaş ve HBO seans sayısı normal dağılım göstermediği için non-parametrik testler kullanıldı. İki grup karşılaştırmasında Mann Whitney U Testi, üç grup karşılaştırması için Kruskal Wallis Testi, önce sonra karşılaştırması için Wilcoxon Testi ve değişkenler arası korelasyonları incelemek için Spearman rho katsayısı kullanıldı. HBO seans sayısında etkinlik sınırını belirlemek için ROC analizi yapıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında genişletilmiş Fisher Testi Freeman-Halton testi kullanıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması halinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

V. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 25 hemorajik sistit hastasının 16'sı (%64) erkek, 9'u (%36) kadındı. Yaş aralığı 7-54 yıl, yaş ortalaması $18,28 \pm 9.76$ (medyan 15) olarak bulundu. 25 hastanın tümünün (%100) kemoterapi öyküsü, 22'sinin (%88) kemik iliği transplantasyon öyküsü vardı. Hastaların yaş, cinsiyet ve KT/KİT öykülerine ait bilgiler **Tablo 6**'da, cinsiyet dağılım grafiği **Şekil 7**'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların yaş, cinsiyet ve KT/KİT öyküleri

SIRA	CİNSİYET (K/E)	YAŞ	KEMOTERAPİ ÖYKÜSÜ	KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYON ÖYKÜSÜ
1	E	17	VAR	VAR
2	E	18	VAR	VAR
3	E	21	VAR	VAR
4	E	13	VAR	VAR
5	K	17	VAR	VAR
6	E	32	VAR	YOK
7	E	9	VAR	VAR
8	K	26	VAR	VAR
9	E	15	VAR	VAR
10	K	21	VAR	VAR
11	K	24	VAR	VAR
12	E	13	VAR	YOK
13	E	14	VAR	VAR
14	E	15	VAR	VAR
15	K	31	VAR	VAR
16	K	7	VAR	YOK
17	E	15	VAR	VAR
18	K	54	VAR	VAR
19	E	13	VAR	VAR
20	E	9	VAR	VAR
21	E	11	VAR	VAR
22	E	11	VAR	VAR
23	E	18	VAR	VAR
24	K	18	VAR	VAR
25	K	15	VAR	VAR



Şekil 7. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Kadın hastaların yaş aralığı 7-54 yıl, yaş ortalaması $23,7 \pm 13,3$ yıl (medyan=21,0); erkek hastaların yaş aralığı 9-32 yıl, yaş ortalaması ise $15,3 \pm 5,6$ yıl (medyan=14,5) olarak saptandı. İki cinsiyet grubunun yaşları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($p=0,033$).

Hemorajik sistit gelişen 25 hastanın 6'sı AML, 10'u ALL, 2'si KML, 4'ü MDS, biri Rabdomyosarkom, biri kombine immün yetmezlik ve biri Fanconi aplastik anemisi nedeniyle kemoterapi görmüştü. Hastaların kemoterapi veya kemik iliği transplantasyonu uygulamalarına neden olan primer hastalıkları **Tablo 7**'de verilmiştir.

Tablo 7. Hastaların KT ve/veya KİT uygulamasına neden olan primer hastalıkları

Tanı	Olgu sayısı	%
AML	6	24
ALL	10	40
KML	2	8
MDS	4	16
Rabdomyosarkom	1	4
Fanconi Aplastik Anemisi	1	4
Kombine İmmün Yetmezlik	1	4
Toplam	25	100

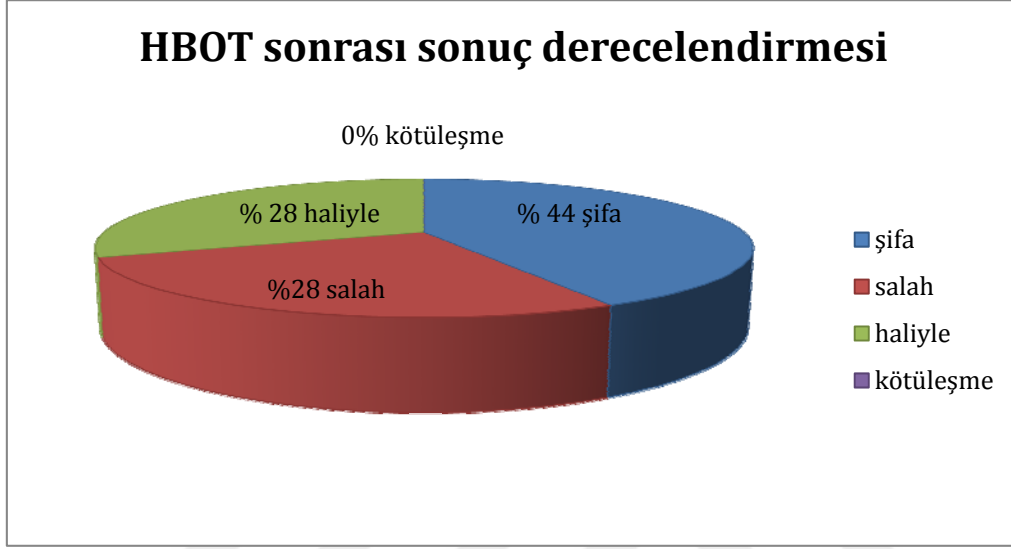
Tüm hastaların hemorajik sistitleri başladığında antibiyoterapi + hiperhidrasyon / mesane irrigasyonu kombinasyonu ile konvansiyonel tedavileri başlanmış olup yanıtızsızlık nedeniyle hiperbarik oksijen tedavisi için yönlendirilmişlerdi.

Başlangıç derecelendirmesi 4 olan 5 hastanın 2'si derece 4 ile, 2'si derece 3 ile, 1'i derece 0 ile taburcu olmuştur. Başlangıç derecesi 3 olan 11 hastadan 2'si derece 3 ile, 5'i derece 2 ile, 4'ü derece 0 ile taburcu olmuştur. Başlangıç derecesi 2 olan 9 hastanın 3'ü derece 2 ile, 6'sı derece 0 ile taburcu olmuştur. Hastaların başlangıç ve tedavi sonu evreleri **Tablo 8**'de gösterilmiştir. Başlangıç evrelerine göre tedavi sonu evreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p<0,001$).

Tablo 8. Hastaların başlangıç ve tedavi sonu evrelendirmeleri

Başlangıç evresi (n)	Tedavi sonrası evrelendirme				
	Evre 4	Evre 3	Evre 2	Evre 1	Evre 0
Evre 4 (5)	2	2	—	—	1
Evre 3 (11)	—	2	5	—	4
Evre 2 (9)	—	—	3	—	6
Evre 1 (0)	—	—	—	—	—
Evre 0 (0)	—	—	—	—	—
Toplam (25)					

Tedaviye alınan 25 hastanın 7'sinde (%28) klinik değişiklik görülmezken (haliyle), 7'sinde (%28) kısmi iyileşme görülmüş (salah), 11 hasta (%44) tam iyileşme (şifa) ile taburcu olmuştur. Hiçbir hastada klinik kötüleşme görülmemiştir. Hastaların sonuç derecelendirmesi **Şekil 8**'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Hastaların HBOT sonrası sonuç derecelendirmesi oranları

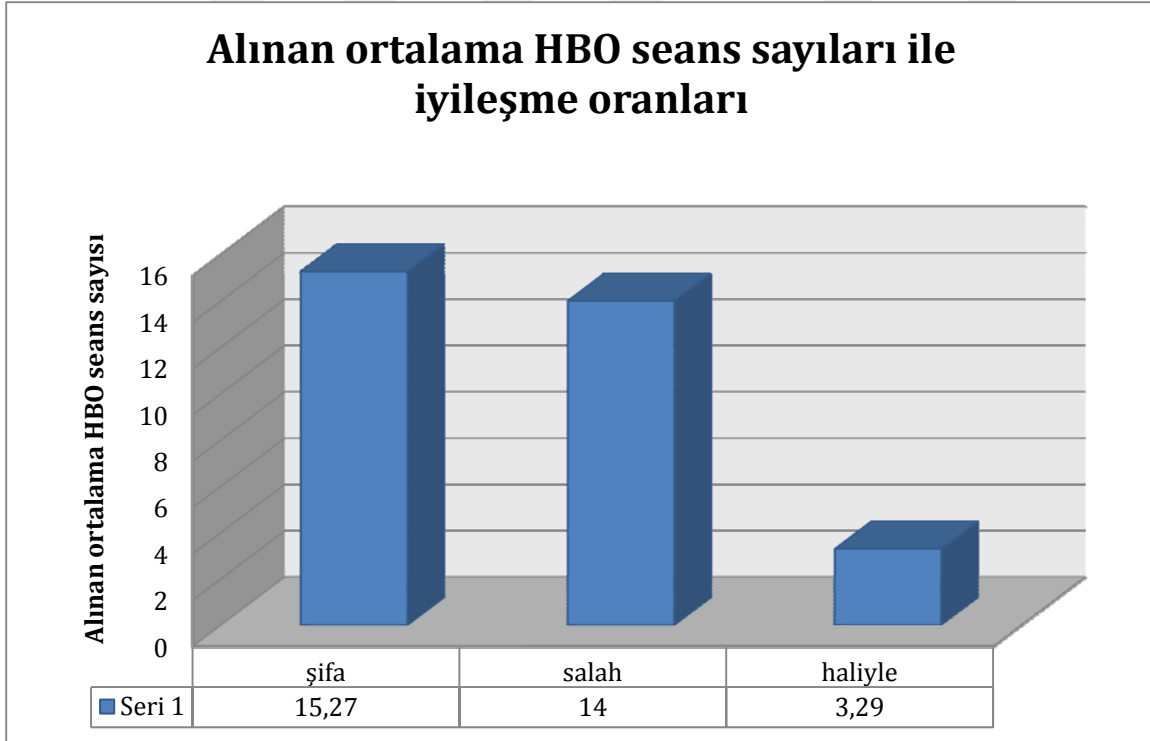
Hastaların aldıkları hiperbarik oksijen tedavisi seans sayısı, başlangıç-sonuç evreleri ve evrelerin arasında sağlanan farklar ile sonuç derecelendirmesi **Tablo 9**'de gösterilmektedir.

Tablo 9. Hastaların başlangıç-sonuç değerleri ile aldıkları HBO seans sayıları

Hastalar	Aldığı HBO seans sayısı	Başlangıç evrelendirmesi	Sonuç evrelendirmesi	Evrelendirme farkı	Şifa:2 Salah:1 Haliyle:0
1	39	4	0	4	2
2	10	2	0	2	2
3	9	3	0	3	2
4	10	3	0	3	2
5	42	3	0	3	2
6	8	2	0	2	2
7	12	2	0	2	2
8	18	3	0	3	2
9	12	2	0	2	2
10	3	2	0	2	2
11	5	2	0	2	2
12	10	3	2	1	1
13	8	3	2	1	1
14	15	3	2	1	1
15	20	3	2	1	1
16	11	3	2	1	1
17	19	4	3	1	1
18	15	4	3	1	1
19	3	3	3	0	0
20	4	4	4	0	0
21	6	2	2	0	0
22	3	4	4	0	0
23	3	2	2	0	0
24	2	3	3	0	0
25	2	2	2	0	0

Şifa ile taburcu olan hastalar ortalama $15,27 \pm 13,08$ seans (medyan=10), salah ile taburcu olan hastalar ortalama $14,00 \pm 4,55$ seans (medyan=15), haliyle taburcu olan hastalar ortalama $3,29 \pm 1,38$ seans (medyan=3) HBOT almıştır. Hastaların sonuç derecelendirme oranları ile aldıkları HBO seans sayıları **Şekil 10**'da gösterilmiştir. Hastaların aldıkları HBO seans sayıları, sonuç derecelendirmelerine göre değişmekteydi ($\chi^2=13,13$; $p=0,001$). Şifa-haliyle ($p=0,008$) ve salah-haliyle ($p=0,002$) grupları aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi. Haliyle grubunda alınan HBO seans sayıları salah ve şifa ile taburcu olanlardan anlamlı derecede düşüktü.

Hastaların aldıkları HBOT'nin kaçınıcı seanstan sonra etkili olduğunu gösterebilmek için şifa ve salah grupları fayda grubu olarak, haliyle ve kötüleşme grupları fayda görmeyen grup olarak düzenlendi. ROC analizi kullanılarak seans sayısı 7 (duyarlılık=0,889, özgüllük=1,000) ve üzerinde olanların tedaviden daha çok fayda gördüğü belirlendi (eğri altında kalan alan=0,964; %95 GA: 0,803-0,999).



Şekil 10. Hastaların iyileşme oranları ile aldıkları HBO seans sayılarını gösteren grafik

Hastaların aldıkları HBO seans sayıları ile başlangıç ve sonuç evreleri arasında sağlanan farklar açısından istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($\rho=0,601$, $p=0,001$).

Dosyalardan sağlanan veriler ile hastaların kişisel özellikleri ve hastalık özellikleri açısından yalnızca cinsiyetleri ve yaşları istatistiksel değerlendirmeye alınabilecek düzeydeydi. Hastaların cinsiyete göre başlangıç evreleri ($p=0,714$) ve evre farkı ($p=0,640$) değişmemektedir. Hastaların cinsiyetine göre sonuç derecelendirmesi farklılık göstermemektedir ($p>0,05$, Freeman-Halton testi). Cinsiyete göre alınan HBO seans sayısı farklı değildi ($p=0,443$).

Sonuç derecelendirmesine göre yaşlar değişmemektedir ($\chi^2=0,656$; $p=0,720$). Şifa, salah ve haliyle gruplarının yaşları benzerdi.

VI. TARTIŞMA

Kemoterapi veya hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası hemorajik sistit gelişim insidansı farklı kaynaklara göre % 7-70 arasında değişkenlik göstermekle beraber ortalama %10-35 oranında görülmektedir. İnsidanstaki bu değişkenlik tanım ve sınıflamadaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Yaşlanma ve nüfus artışına bağlı olarak kanser sıklığındaki artış kemoterapi kullanımını da beraberinde getirmektedir. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu da dahil olmak üzere kanserin daha agresif tedavisine olan eğilim, kemoterapi ile indüklenen hemorajik sistitin giderek büyüyen bir klinik probleme dönüşeceğini düşündürmektedir. MESNA, hiperhidrasyon ve mesane irrigasyonu gibi profilaktik ajanların kullanımı ile insidansı eski serilere göre düşüş göstermiş olsa da mevcut tedavilere dirençli olgular hala önemli bir morbidite ve hatta mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu nedenle hakkında araştırmaların yoğun olarak devam ettiği ve çok sayıda yeni tedavi ajanının denendiği bir hastalık grubudur. Bununla beraber tedavi modalitelerine yönelik ortak bir konsensus bulunmamaktadır (25, 50, 59).

Dirençli hemorajik sistit hastalarında hiperbarik oksijen tedavisi dahil çok sayıda tedavi ajanı denenebilmektedir. Ülkemizde radyasyon dışı hemorajik sistit endikasyonu, Sağlık Bakanlığı'nın hiperbarik oksijen tedavisi yönetmeliğinde yer almamakta, bu nedenle tedavi bedeli Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanmamaktadır. Bu grup hastalar ancak endikasyon dışı kullanım yolu ile tedavi edilebilmektedir. Bu sebeple hiperbarik oksijen tedavisine ulaşan hasta sayısı oldukça sınırlıdır. Hiperbarik oksijen tedavisi alan bu hasta

grubundaki örneklem sayısının azlığı nedeniyle çalışmamız retrospektif olarak düzenlendi. Çalışmaya temel oluşturan verilere hasta dosyaları ve otomasyon sistemi üzerinden ulaşıldı.

Yüksek doz kemoterapi ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası hemorajik sistit gelişiminde çeşitli risk faktörleri de hemorajik sistit gelişimini ve derecesini etkilemektedir. Farklı çalışmalarda çeşitli risk faktörleri tanımlansa da genel olarak; erkek cinsiyet, transplantasyon yaşı, uygulanan kök hücre tipi (allojenik), vericinin akraba olmaması, pelvik radyoterapi öyküsü, *graft versus host* hastalığı, trombosit engraftmanı veya platelet sayısı, virüsü (adenovirüs, insan polyomavirüs) anlamlı risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir (25).

Kemoterapi veya hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası hemorajik sistit gelişen ve konvansiyonel tedavilere direnç nedeniyle hiperbarik oksijen tedavisi alan hastalar yaş aralığı gözetmeksizin çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $18,27 \pm 9.56$ olarak bulundu. Literatürde erkek cinsiyet hemorajik sistit sıklık ve şiddetini arttıran risk faktörleri içinde sayılmaktadır (25, 27). Hiperbarik oksijen tedavisine başvuran hemorajik sistit hastalarının konvansiyonel tedavilere dirençli, ciddi hemorajik sistit hastaları olduğu düşünüldüğünde hastalarımızın çoğunluğunu %64 oranla erkek cinsiyetin oluşturması literatürle uyumlu bulundu.

60 yaş üstü kesimde tedavi, komorbiditeler ve semptomatik tedavilere yanıtızlık nedeniyle problemlidir. Ağır olgular uzun süreli hospitalizasyon, yüksek morbidite ve bazen mortalite ile ilişkili olabilmekte ve vezikal arterin selektif embolizasyonu, sistektomi... vb. gibi daha agresif tedaviler gerektirebilmektedir (43, 50). Çalışmamızda 60 yaş üstü hasta olmadığından hemorajik sistit derecelerini ve tedavi yanıtlarını karşılaştıramadık.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası gelişen hemorajik sistitlerde allojenik kök hücre transplantasyonu, *graft versus host* hastalığı, vericinin akraba olmaması, PLT sayısı risk faktörleri arasında yer almaktadır (25). Çalışmamızda yer alan HKHT hastalarının tümüne allojenik kök transplantasyonu uygulanmıştır. Hastaların PLT sayıları, vericinin akraba olup olmadığı, *graft versus host* hastalığı olup olmadığı gibi veriler az sayıda hastada ve eksik olarak bulunduğundan bu risk faktörlerinin hastalık sıklığı veya şiddeti üzerine etkileri kıyaslanamamıştır.

Tüm hastalara kemoterapi ve/veya hematopoetik kök hücre transplantasyonu uygulanmıştır. Uygulama sonrasında aşikar hematürisi olmayan fakat yakınması olan

hastalarda tanı tam idrar tetkiki ve/veya USG ile doğrulanmıştır. Makroskopik hematürisi olan hastaların bir kısmına da derece belirlemek veya komplikasyonları yönetmek amacıyla USG yapılmıştır. Başlangıçta tüm hastalarda idrar kültürü negatif saptanmıştır.

Hemorajik sistit tedavisinde hastalık derecesine bağlı olarak algoritmik bir yaklaşım önerilmektedir. Öncelikle hematüriye neden olabilecek diğer nedenler dışlanmalı ve hemorajik sistit tanısı kesinleştirilmelidir. Hafif olgular için hiperhidrasyon (5-6 litre/m²/24 saat) ile idrar çıkışının arttırılması, katater yardımı ile sürekli mesane irrigasyonu, antibiyoterapi, ihtiyaç halinde transfüzyon gibi destekleyici tedaviler yeterli olmakla birlikte, kanamanın kontrol altına alınamadığı durumlarda cerrahi girişim gerekebilmektedir (25, 73). Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalara profilaktik antibiyoterapi, hiperhidrasyon ve/veya mesane irrigasyonu gibi konvansiyonel tedaviler uygulanmış, dirençli hematürisi olan hastalar tarafımıza yönlendirilmiştir. Hastaların hiperbarik oksijen tedavisi dışındaki tedavilerinin benzer oluşu tedavi sonucunu etkilememesi bakımından önemlidir.

Yüksek doz kemoterapi ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası viral ajanların reaktivasyonuna bağlı olarak hemorajik sistit gelişebilir. Özellikle geç başlangıçlı hemorajik sistitlerde etyolojik faktörler arasında viral etkenler ön plandadır. İnsan Polyoma virüsleri (HPV), sitomegalovirüs (CMV), adenovirüsler (AdV) viral aktivasyona bağlı hemorajik sistit gelişiminde en çok suçlanan ajanlardır. Erken çocukluk döneminde geçirilen primer enfeksiyon sonrası vücutta latent kalan bu viral etkenler immün sistemin baskılandığı kemoterapi veya kemik iliği nakli sonrası yeniden aktive olup sistit, üreter stenozu, nefrit, gastroenterit, pnömoni gelişimine yol açabilir (6, 25, 54, 66). Tüm hastalarda viral etyoloji varlığı veya yokluğuna dair veri bulunamadığından viral etyoloji sıklığı değerlendirilememiştir.

Hastalık derecelendirmesi için Droller ve ark. tarafından belirlenmiş hemorajik sistit derecelendirmesi yaygın kabul görmesine rağmen, şifanın derecesini belirtmede kaynaklar çelişkilidir. Kimi yazarlar makroskopik hematürinin sonlanması, diğerleri hem makroskopik hem mikroskopik parametrelerde iyileşme ile kliniğin tamamen düzelmesini şifa olarak değerlendirmiştir. Yaygın fikir birliğinin olmadığı bu konuda tedavi yanıtını değerlendirmek için kendi sınıflamamızı oluşturduk. Hastalık şiddetini tedavi öncesi ve sonrasında Droller ve ark. tarafından hazırlanan hemorajik sistit derecelendirmesine göre değerlendirdik. HBO tedavisine yanıt olarak hastalık şiddeti 0 ve/veya 1 dereceye gerilemiş hastalar “şifa”, derecenin bir ve üstü azalması ile beraber 0 ve/veya 1 dereceye kadar gerilememiş hastalar

“salah” olarak sınıflandırılırken, hastalık derecelendirmesinde değişiklik göstermeyen hastalar “haliyle”, çıkış derecelendirmesi gelişine göre kötüleşme gösteren hastalar “kötüleşme” sınıfına dahil edildi.

Tedaviye alınan 25 hastanın 7’sinde (%28) klinik değişiklik görülmezken (haliyle), 7’sinde (%28) kısmi iyileşme görülmüş (salah), 11 hasta (%44) tam iyileşme (şifa) ile taburcu olmuştur. Hiçbir hastada klinik kötüleşme görülmemiştir. Haliyle grubundaki hastaların çoğu genel durumda kötüleşme ve ek problemler nedeniyle birkaç seans sonra tedavisi sonlandırılmak zorunda kalınan hastalardır.

Alınan HBO seans sayısının iyileşme düzeyine etkili olduğu da belirlendi. Haliyle grubunda alınan HBO seans sayıları salah ve şifa ile taburcu olanlardan anlamlı derecede düşüktü. Şifa ile taburcu olan hastalar ortalama $15,27 \pm 13,08$ seans (medyan=10), salah ile taburcu olan hastalar ortalama $14,00 \pm 4,55$ seans (medyan=15), haliyle taburcu olan hastalar ortalama $3,29 \pm 1,38$ seans (medyan=3) HBOT almıştır. Buna göre daha fazla HBO tedavisi gören hastalarda tedavi yanıtı daha olumludur.

Hastaların aldıkları HBOT’nin kaçınıcı seanstan sonra etkili olduğunu gösterebilmek için şifa ve salah grupları fayda grubu olarak, haliyle ve kötüleşme grupları fayda görmeyen grup olarak düzenlendi. ROC analizi kullanılarak seans sayısı 7 (duyarlılık=0,889, özgüllük=1,000) ve üzerinde olanların tedaviden daha çok fayda gördüğü belirlendi.

Hemorajik sistit gelişiminde başlıca kemoterapötik ilaçlar ve viral etkenler rol alır. Kemoterapötik ilaçlardan malign hastalıkların tedavisinde ve HKHT öncesi hazırlık rejimi protokollerinde kullanılan siklofosfamid ve ifosfamid (sentetik analoglar) gibi oksazofosfor bileşikler en sık suçlanan ajanlardır. Kemoterapötik ajanlarla, üroepitelyumu kaplayan ve fizyolojik korunma için birinci engeli oluşturan glikozaminoglikan (GAG) tabakasında bir defektin gelişmesi patolojinin oluşmasında ilk adım olabilir. GAG tabakası hasarlandığında, bariyer özelliğini kaybeder, geçirgen hale gelir ve inflamasyon ve hipersensitivite döngüsünü başlatır. Mukozal soyulma, ardından ödem ve fibrozis gelişebilir. Mikroskopik inceleme ile ülserli bölgelerde nekrotik epitelyum ile debris, fibrin ve inflamatuvar hücreler içeren hemorajik eksuda mevcuttur. Mukoza bütünlüğünün bozulmadığı alanlarda epitelde incelleme, karyoreksis, atipi gibi fokal değişiklikler görülebilir (50, 51, 69, 85).

Yara yatağında koagülasyon ve vasküler hasara sekonder azalmış oksijen miktarı, inflamatuvar hücrelerde aerobik glikoliz ve artmış metabolik yanıt yara yatağında lokal hipoksi

oluşturur. Hipoksi yaradaki tamir süreçlerinde başlatıcı bir stimulus olarak rol alsa da aynı zamanda yara iyileşmesinde gecikme ve enfeksiyona yatkınlığa yol açar. Pek çok deneysel ve klinik çalışma hipoksik yaralarda yara iyileşmesinin geciktiğini göstermiştir (45, 65, 76).

Fibroblast proliferasyonu ve migrasyonu, protein sentezi, büyüme faktörlerinin sentezi, anjiogenez gibi yara iyileşmesinin fazlarında hipoksi uyarıcı bir etken iken, kronik hipoksi durumunda yara iyileşmesi inhibe olur. DNA replikasyonu, sitokinlerin yapımı ve kollajen sentezi azalır. HBO tedavisi ile dokuda hiperoksi oluşturulur ve hipoksiye sekonder yavaşlayan yara iyileşmesi hızlanır. HBO tedavisinin neovaskülarizasyon, kollajen ve ekstraselüler matrix üretimi, matürasyon ve remodeling ile epitelizasyon üzerine olan etkileri hali hazırda yapılmış çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır. HBO tedavisinin mesanede epitelyal yüzeyde oluşmuş ülserleşmeleri azalttığı, bozulmuş hücre membran bütünlüğünü düzelttiği, subepitelyal vakuolizasyonu azalttığı ve GAG tabakasında rejenerasyonu arttırdığı Mehmet Yılmaz'ın deneysel tez çalışmasında ışık ve elektron mikroskopisi ile de gösterilmiştir. HBO'nun antiinflamatuvar etki, doku rejenerasyonuna ve onarımına katkısı ile hemorajik sistitte etkin bir tedavi olabileceği düşünülmektedir (83, 90). Çalışmamızda konvansiyonel tedavilere dirençli hastalarda hiperbarik oksijen tedavisi ile %28 kısmi, %44 tam iyileşme sağlanmış olup, sonuçlar bu teoriyi destekler niteliktedir.

Hiperbarik oksijen tedavisinin antihipoksik etkilerinin yansıması transkutanöz oksijen ölçümleri ile çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Yeterli anjiyogeneze ulaşılması için hastalara minimum 20 ile 30 seans hiperbarik oksijen tedavisi uygulanması gerekmektedir (70, 74). Çalışmamızda hastalara uygulanan hiperbarik oksijen seans sayıları ile tedavi yanıtları arasındaki korelasyon bu bilgileri destekler niteliktedir.

VII. SONUÇ

Çalışmamızda konvansiyonel tedavilere dirençli hemorajik sistit hastalarında hiperbarik oksijen tedavisi ile %28 kısmi, %44 tam iyileşme sağlanmıştır. Başlangıç derecelendirmesi 4 olan 5 hastanın 2'si derece 4 ile, 2'si derece 3 ile, 1'i derece 0 ile taburcu olmuştur. Başlangıç derecesi 3 olan 11 hastadan 2'si derece 3 ile, 5'i derece 2 ile, 4'ü derece 0 ile taburcu olmuştur. Başlangıç derecesi 2 olan 9 hastanın 3'ü derece 2 ile, 6'sı derece 0 ile taburcu olmuştur. Başlangıç evrelerine göre tedavi sonu evreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p<0,001$). Sonuçlar hiperbarik oksijen tedavisinin bu hasta grubunda etkin bir tedavi olduğunu destekler niteliktedir.

Alınan HBO seans sayısının iyileşme düzeyine etkili olduğu da belirlendi. Haliyle grubunda alınan HBO seans sayıları salah ve şifa ile taburcu olanlardan anlamlı derecede düşüktü. Şifa ile taburcu olan hastalar ortalama $15,27 \pm 13,08$ seans (medyan=10), salah ile taburcu olan hastalar ortalama $14,00 \pm 4,55$ seans (medyan=15), haliyle taburcu olan hastalar ortalama $3,29 \pm 1,38$ seans (medyan=3) HBOT almıştır. Hastaların aldıkları HBO seans sayıları ile başlangıç ve sonuç evreleri arasında sağlanan farklar açısından istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($\rho=0,601$, $p=0,001$). Buna göre daha fazla HBO tedavisi gören hastalarda evrelendirme açısından daha fazla fark sağlanmış ve daha yüksek şifa oranları elde edilmiştir.

Hastaların aldıkları HBOT'nin kaçınıcı seanstan sonra etkili olduğunu gösterebilmek için şifa ve salah grupları fayda grubu olarak, haliyle ve kötüleşme grupları fayda görmeyen grup olarak düzenlendi. ROC analizi kullanılarak seans sayısı 7 (duyarlılık=0,889, özgüllük=1,000) ve üzerinde olanların tedaviden daha çok fayda gördüğü belirlendi. Buradan hiperbarik oksijen tedavisinin hemorajik sistit hastalarında etkin bir tedavi yönemi olarak kullanılabilmesi için tedavinin erken sonlandırılmaması gerektiği sonucuna varılmaktadır.

Kemoterapi veya hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası hemorajik sistit gelişen ve konvansiyonel tedavilere direnç nedeniyle hiperbarik oksijen tedavisi alan hastalar yaş aralığı gözetmeksizin çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş aralığı 7-54 yıl, yaş ortalaması $18,28 \pm 9,76$ (medyan=15) idi. 60 yaş üstü kesimde tedavi, komorbiditeler ve semptomatik tedavilere yanıtızlık nedeniyle problemlidir. Ağır olgular uzun süreli hospitalizasyon, yüksek morbidite ve bazen mortalite ile ilişkili olabilmekte ve vezikal arterin selektif embolizasyonu, sistektomi... vb. gibi daha agresif tedaviler gerektirebilmektedir (43, 50). Çalışmamızda 60 yaş üstü hasta olmadığından hemorajik sistit derecelerini ve tedavi yanıtlarını karşılaştıramada yaşın etkisini değerlendirememiştir.

Tüm hastalarda; viral etyoloji varlığı veya yokluğu, hastaların PLT sayıları, vericinin akraba olup olmadığı, graft versus host hastalığı olup olmadığı gibi veriler az sayıda hastada ve eksik olarak bulunduğundan bu risk faktörlerinin hastalık sıklığı veya şiddeti üzerine etkileri kıyaslanamamıştır.

Eldeki tüm veriler değerlendirildiğinde kemoterapi ve/veya immünoterapi sonrası gelişen erken veya geç başlangıçlı hemorajik sistit olgularında, hiperbarik oksijen tedavisinin etkin bir tedavi ajanı olarak kullanılabileceği görülmektedir. Dirençli hemorajik sistit

olgularında hali hazırda kullanılan veya çalışmaları devam eden pek çok ajan içinde hiperbarik oksijen tedavisinin görece yan etkilerin ve komplikasyon riskinin düşük oluşu, ağrıya sebep olmaması, hastanın yaşam kalitesini etkilememesi de bu tedavi seçeneğini öne çıkarmaktadır.

Ülkemizde radyasyon ile ilişkisiz hemorajik sistit Sağlık Bakanlığı'nın 2001 yılında hiperbarik oksijen tedavisi ile ilgili yayınladığı yönetmeliğin endikasyon listesinde bulunmamaktadır. Sosyal Güvenlik Kurumu, geri ödeme işlemlerini bu listeye göre düzenlediğinden, radyasyonla ilişkisiz hemorajik sistit olguları ya uzun bir bürokratik işlem gerektiren “endikasyon dışı ilaç” kategorisine dahil olarak ya da tedavi ücretlerini kendileri ödeyerek tedavi olabilmektedirler. Bu durum pek çok hastanın bu tedaviye ulaşamamasına neden olmaktadır.

Hemorajik sistit, hastalar açısından oldukça eziyetli, ağır morbiditeye hatta mortaliteye sebep olan bir durumdur. Bu sebeple hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen ve hatta hayati risk oluşturan bu kronik süreçte, başarılı bir tedavi seçeneği olan hiperbarik oksijen tedavisine ulaşımının kolaylaştırılması gerekmektedir. 2001 yılında yayınlandığından bu yana endikasyon listesi revize edilmeyen yönetmeliğe radyasyonla ilişkisiz hemorajik sistitin eklenmesi birçok hastanın tedavisine imkan sağlayacaktır.

IX. ÖZGEÇMİŞ ve İLETİŞİM BİLGİLERİ

1987 yılında Kars’da doğdum. Nadir Tolun İlköğretim Okulu’ndan 2001, Burhaniye Süper Lisesi’nden 2005 yılında mezun oldum ve aynı yıl Uludağ Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimime başladım. 2011 yılında tıp doktoru olarak mezun oldum. 2011-2014 yılları arasında Kars’a bağlı Selim ilçesinde acil hekimi ve ardından Digor ilçesinde aile hekimi olarak çalıştım. 2014 Eylül ayından bu yana İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı’nda tıpta uzmanlık öğrencisi olarak eğitimime devam etmekteyim.

e-mail: drhandanozturk@gmail.com

EK 1

	T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
Sayı : 831 Konu: Prof. Dr. Şamil AKTAŞ hk.	Tarih : 03.07.2017	
Sayın Prof. Dr. Şamil AKTAŞ Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı		
İlgi : Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalının 08/06/2017 gün ve 218017 sayılı yazısı		
Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Handan ÖZTÜRK' nin yürüteceği 2017/745 dosya numaralı "Hiperbarik oksijen ile tedavi edilen Radyoterapi ilişkisiiz hemorajik sistit olgularının retrospektif değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurumumuzun 23/06/2017 gün ve 12 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.		
Bilgilerinizi rica ederim.		
 Prof. Dr. A.Yağız BRESİN İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı		
Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu		

VIII. KAYNAKLAR

1. Aktaş Ş: Sualtı ve hiperbarik tıp uzmanlığı ile ilgili hukuksal durum. 4. Ulusal Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kurultayı. 28-29 Nisan 2011 GHEH, Selçuk Lokman Toplantı Salonu, Toplantı Kitabı, Eds: Ş. Yıldız, S. Metin. s: 58-64. İstanbul.
2. Ballen KK, Becker P, Levebvre K, Emmons R, Lee K, Levy W at al. Safety and cost of hyperhydration for the prevention of hemorrhagic cystitis in bone marrow transplant recipients. *Oncology*. 1999; 57(4): 287-292.
3. Bassi PF, Costantini E, Foley S, Palea S. Glycosaminoglycan therapy for bladder diseases: emerging new treatments. *European Urology Supplements*. 2011; 10(6): 451-459.
4. Bergo GW, Tyssebotn I. Cardiovascular effects of hyperbaric oxygen with and without addition of carbon dioxide. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1999; 80(4): 264-75.
5. Boerema I, Meyne NG, Brummelkamp WH, Bouma S, Mensch MH, Kamermans F at al. Life without blood. *Ned Tijdschr Geneesk* 1960; 104: 949-54.
6. Boubenider S, Hiesse C, Marchand S, Hafi A, Kriaa F, Charpentier B. Post-transplantation polyomavirus infections. *Journal of nephrology*. 1999; 12(1): 24-29.
7. Cartoni C, Arcese W, Avvisati G, Corinto L, Capua A, Meloni G. Role of ultrasonography in the diagnosis and follow-up of hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1993; 12(5): 463-467.
8. Choong S, Walkden M, Kirby R. The management of intractable haematuria. *BJU Int*. 2000; 86(9): 951-959.
9. Conway PK, Harding GK. Wound Healing in the Diabetic Foot. In: Bowker HJ, Pfeifer AM (eds). *The Diabetic Foot*. Mosby Elsevier. Philadelphia, USA, 7th ed., 2008; pp 319-28.
10. Çimşit M. Diyabetik ayak infeksiyonu olan hastada hiperbarik oksijen tedavisi. 9. Ulusal İç Hastalıkları Sempozyumu, Antalya, 5-9 Eylül 2007, Program ve Özet Kitabı: p 76.
11. Çimşit M. Hiperbarik oksijenin kullanım alanları. *Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi, Hiperbarik Oksijenizasyon Özel Sayısı*. 1984; 2(1): pp. 8-15.

12. Çimşit M. Hiperbarik tedavinin Tarihçesi. In: Çimşit M (ed). Hiperbarik Tıp. Eflatun Yayınevi. Ankara, 1. Basım, 2009; pp 1-12.
13. Çimşit M. Hiperbarik Tıp, Eflatun Yayınevi. İstanbul, 2009; pp 141-143.
14. Çimşit M. Kronik yaralarda hiperbarik oksijen tedavisi ve diğer yardımcı tedaviler. 2. Ulusal Yara Bakım Kongresi Özet Kitabı. İstanbul, 2007; p 12.
15. Çimşit M. Basınç odaları. In: Çimşit M (ed). Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama. Eflatun Yayınevi. Ankara, 1. Basım, 2009; pp 13-22.
16. Droller MJ, Saral R, Santos G. Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. Urology. 1982; 20(3): 256-258.
17. Edmonds C, Lowry C, Pennefather J. Hyperbaric oxygen therapy. In: Diving and Subaquatic Medicine. A diving medical centre publ.. Australia, 1980; pp 493-505.
18. El-Zimaity M, Saliba R, Chan K, Shahjahan M, Carrasco A, Khorshid O at al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: donor type matters. Blood. 2004; 103(12): 4674-4680.
19. Erard V, Storer B, Corey L, Nollkamper J, Huang M-L, Limaye A at al. BK virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: frequency, risk factors, and association with postengraftment hemorrhagic cystitis. Clin Infect Dis. 2004; 39(12): 1861-1865.
20. Faesecke K. Arbeit in Überdruck. In: Die Forschungsarbeiten von Arthur und Adele Bornstein beim Bau des ersten Hamburger-Elbtunnels 1909-1910. Dissertation Universität Hamburg (Med. Diss. Hamburg), 1997.
21. Feldmeier JJ. Hyperbaric Oxygen Indications and Results. In: Feldmeier JJ (ed). The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report UHMS. Kensington, Maryland, 2003; 87-100.
22. Gonella S, di Pasquale T, Palese A. Preventive measures for cyclophosphamide-related hemorrhagic cystitis in blood and bone marrow transplantation: an Italian multicenter retrospective study. Clin J Oncol Nurs. 2015; 19(1): 8-14.

- 23.** Gorczynska E, Turkiewicz D, Rybka K, Toporski J, Kalwak K, Dyla A at al. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2005; 11(10): 797-804.
- 24.** Gray K, Engelmann U, Johnson E, Fishman I. Evaluation of misoprostol cytoprotection of the bladder with cyclophosphamide (Cytosan) therapy. *J Urol*. 1986; 136(2): 497-500.
- 25.** Güneş D, Uysal KM. Hemorrhagic cystitis in children who received high dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Hematology and Oncology*. 2007; 26(4): 118-128.
- 26.** Hadjibabaie M, Alimoghaddam K, Shamshiri AR, Iravani M, Bahar B, Mousavi A at al. Continuous bladder irrigation prevents hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Urol Oncol*. 2008; 26(1): 43-46.
- 27.** Hale GA, Rochester R, Heslop H, Krance R, Gingrich J, Benaim E at al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation in children: clinical characteristics and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003; 9(11): 698-705.
- 28.** Hammurand C. The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In: Kindwall EP and Whelan EP (eds). *Hyperbaric Medicine Practice*. Best Publishing Company. USA, 2nd Revised ed., 2002; pp 37-68.
- 29.** Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Kuruluşları Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete: 24480 Tarih: 1 Ağustos 2001.
- 30.** Jain K. History Of Hyperbaric Medicine. In: Jain KK (ed). *Textbook Of Hyperbaric Medicine*. Hogrefe&Huber Publishers. Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, 3rd ed., 1999; pp 2-10.
- 31.** Jain K. Indications, Contraindications, and Complications of Hyperbaric Oxygen Therapy. In: Jain KK (ed). *Textbook Of Hyperbaric Medicine*. Hogrefe&Huber Publishers. Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, 3rd ed., 1999; pp 105-108.

- 32.** Jain KK. Physical, Physiological, and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. In: Jain KK (ed). Textbook Of Hyperbaric Medicine. Hogrefe&Huber Publishers. Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, 3rd ed., 1999; pp 9-20.
- 33.** Kemer A, Muth C, Mathieu D. Patient Management. In: Mathieu D (ed). Handbook on Hyperbaric Medicine. Netherlands, 2006; pp 651-670.
- 34.** Kindwall EP. Contradictions and Side Effects to Hyperbaric Oxygen Treatment. In: Kindwall EP and Whelan EP (eds). Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Company. USA, 2nd Revised ed., 2002; pp 84-96.
- 35.** Kindwall EP. A history of hyperbaric medicine. In: Kindwall EP (ed). Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Company. USA, 1995.
- 36.** Kindwall EP. The Physics of Diving and Hyperbaric Pressures. In: Kindwall EP and Whelan EP (eds). Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Company. USA, 2nd Revised ed., 2002; pp 21-36.
- 37.** Korkmaz A, Topal T, Oter S. Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. Cell Biol Toxicol. 2007; 23(5): 303-312.
- 38.** Mader JT. Hyperbaric oxygen therapy: A comittee report. Undersea and Hyperbaric Medical Society, Maryland, USA. 1989.
- 39.** Manikandan R, Kumar S, Dorairajan LN. Hemorrhagic cystitis: a challenge to the urologist. Indian J Urol. 2010; 26(2): 159-166.
- 40.** Marzella L, Vezzani G. Effect of Hyperbaric Oxygen on Activity of Antibacterial Agents. In: Oriani G, Marroni A, Wattel F (eds). Handbook on Hyperbaric Medicine. Springer-Verlag. Milano, 1996; pp 699-713.
- 41.** Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. Diving Hyperb Med. 2017; 47(1): 24-32.

42. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med.* 2017 March; 47(1): 24-32.
43. Mukhtar S, Woodhouse C. The management of cyclophosphamide-induced haematuria. *BJU Int.* 2010; 105(7): 908-912.
44. Myers RAM, Hyperbaric oxygen therapy: a committee report. Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc. USA, 1986.
45. Neuman TS, Thom SR. *Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy*, Saunders-Elsevier. Philadelphia, USA, 2008; pp 3-6.
46. Ordemann R, Naumann R, Geissler G, Bornhauser M, Schuler U, Ehninger G. Encouraging results in the treatment of haemorrhagic cystitis with estrogen-report of 10 cases and review of the literature. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25(9): 981-985.
47. Oztas E, Korkmaz A, Oter S, Topal T. Hyperbaric oxygen treatment time for cyclophosphamide induced cystitis in rats. *Undersea Hyperb Med.* 2004; 31(2): 211-216.
48. Palmquist BM, Philipson B, Barr PO. Nuclear cataract and myopia during hyperbaric oxygen therapy. *Br J Ophthalmol.* 1984; 68(2): 113-117.
49. Park M. Effects of Hyperbaric Oxygen in Infectious Diseases: Basic Mechanisms. In: Kindwall EP ve Whelan HT (eds). *Hyperbaric Medicine Practice*. Best Publishing Company. USA, 2nd revised ed., 2002; pp 205-244.
50. Payne H, Adamson A, Bahl A, Borwell J, Dodds D, Heath C at al. Chemical-and radiation-induced haemorrhagic cystitis: current treatments and challenges. *BJU Int.* 2013; 112(7): 885-897.
51. Philips FS, Sternberg SS, Cronin AP, Vidal PM. Cyclophosphamide and urinary bladder toxicity. *Cancer Res.* 1961; 21(11): 1577-1589.
52. Pihusch M, Bacigalupo A, Szer J, Depka Prondzinski M, Gaspar-blaudschun B, Hyveled L at al. Recombinant activated factor VII in treatment of bleeding complications following hematopoietic stem cell transplantation. *J Thrombos Haemost.* 2005; 3(9): 1935-1944.

53. Pratico D. Antioxidants and endothelium protection. *Atherosclerosis*. 2005; 181(2): 215-224.
54. Reploeg MD, Storch GA, Clifford DB. BK virus: a clinical review. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(2): 191-202.
55. Ribeiro de Oliveira TM, Romão C, António J, Gamito Guerreiro FM, Matos Lopes TM. Hyperbaric oxygen therapy for refractory radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Int J Urol*. 2015; 22(10): 962-966.
56. Roberts GP, Harding KG. Stimulation of glycosaminoglycan synthesis in cultered fibroblasts by hyperbaric oxygen. *Br J Dermatol*. 1994; 131(5): 630-633.
57. Russell S, Vowels M, Vale T. Haemorrhagic cystitis in paediatric bone marrow transplant patients: an association with infective agents, GVHD and prior cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. 1994; 13(5): 533-539.
58. Samper Ots PM, López Carrizosa C, Rodríguez A, de Dios Sáez J, Delgado JM, Martín de Miguel M at al. Vesical instillations of hyaluronic acid to reduce the acute vesical toxicity caused by high-dose brachytherapy do not affect the survival: a five-year follow-up study. *Clin Transl Oncol*. 2009; 11(12): 828-834.
59. Savva-Bordalo J, Vaz CP, Sousa M, Branca R, Campilho F, Resende R at al. Clinical effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for BK-virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47(8): 1095-1098.
60. Sencer SF, Haake RJ, Weisdorf DJ. Hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation risk factors and complications. *Transplantation*. 1993; 56(4): 875-879.
61. Sheffield PJ. Tissue Oxygen Measurements. In: Davis JC and Hunt TK (ed). *Problem wounds: the role of oxygen*. Elsevier. New York, USA, 1988; pp 17-52.
62. Sheffield PJ. Tissue oxygen measurements with respect to soft tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen. *HBO Review*, 1985; 1: 18-43.
63. Shi-Xia X, Xian-Hua T, Hai-Qin X, Bo F, Xiang-Feng T. Total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulphan with cyclophosphamide as conditioning regimen for

patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2010; 51(1): 50-60.

64. Silver IA. Physiology of wound healing. In: Hunt TK (ed). *Wound Healing and Wound Infection: Theory and Surgical Practice*. Appleton-century-crofts, New York 1980; pp 11-31.

65. Silver IA. Cellular microenvironment in healing and non-healing wounds. In: Hunt TK, Heppenstall RB, Pines E. (eds). *Soft and Hard Tissue Repair*. Praeger. New York, 1984; pp 50-66.

66. Snyderman DR, Kwak EJ, Vilchez RA, Randhawa P, Shapiro R, Butel JS at al. Pathogenesis and management of polyomavirus infection in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002; 35(9): 1081-1087.

67. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ. Resmi Gazete: 28180, Tarih: 21 Ocak 2012.

68. Sosyal Güvenlik Kurumu, Sağlık Uygulama Tebliği. Resmi Gazete: 27532 (mükerrer). Tarih: 23 Mart 2010.

69. Stillwell TJ, Benson RC. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis: a review of 100 patients. *Cancer*. 1988; 61(3): 451-457.

70. Svalestad J, Thorsen E, Vaagbø G, Hellem S. Effect of hyperbaric oxygen treatment on oxygen tension and vascular capacity in irradiated skin and mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 43(1): 107-112.

71. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I at al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1996; 124(5): 477-484.

72. Tandara AA, Mustoe TA. Oxygen in wound healing-more than a nutrient. *World J. Surg*. 2004; 28: 294-300.

73. Thompson A, Adamson A, Bahl A, Borwell J, Dodds D, Heath C at al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of chemical-and radiation-induced cystitis. *J Clin Urol*. 2014; 7(1): 25-35.

74. Thorn JJ, Kallehave F, Westergaard P, Hansen EH, Gottrup F. The effect of hyperbaric oxygen on irradiated oral tissues: transmucosal oxygen tension measurements. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 55(10): 1103-1107.
75. Tompach PC, Lew D, Stoll JL. Cell response to hyperbaric oxygen treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 26: 82-86.
76. Trabold O, Wagner S, Wicke C, Scheuenstuhl H, Hussain MZ, Rosen N at al. Lactate and oxygen constitute a fundamental regulatory mechanism in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2003; 11(6): 504-509.
77. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF at al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87(7); 524-530.
78. Trotman J, Nivison-Smith I, Dodds A. Haemorrhagic cystitis: incidence and risk factors in a transplant population using hyperhydration. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23(8): 797-801.
79. Tsuboi K, Kishi K, Ohmachi K, Yasuda Y, Shimizu T, Inoue H at al. Multivariate analysis of risk factors for hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32(9): 903-907.
80. Tunalı G. Deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda yara iyileşmesinde hiperbarik oksijen ve prp (platelet rich plasma) etkilerinin histolojik ve ince yapı araştırması. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakütesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2007.
81. Turkeri LN, Lum LG, Uberti JP, Abella E, Momin F, Karanes C at al. Prevention of hemorrhagic cystitis following allogeneic bone marrow transplant preparative regimens with cyclophosphamide and busulfan: role of continuous bladder irrigation. *J Urol.* 1995; 153(3): 637-640.
82. Uysal E. Ratlarda Siklofosfamis ile indüklenen hemorajik sistitte kafeik asit fenetil ester'in koruyucu etkilerinin araştırılması. SDÜ Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi. Isparta, 2009.

- 83.** Uzun G, Yıldız Ş, Aktaş Ş. Hyperbaric oxygen therapy in the management of nonhealing wounds in patients with critical limb ischemia. *Future Medicine*. 2008; 5(1): 99-108.
- 84.** Virág L, Szabo E, Gergely P, Szabo C. Peroxynitrite-induced cytotoxicity: mechanism and opportunities for intervention. *Toxicol Lett*. 2003; 140: 113-124.
- 85.** Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*, Elsevier. Philadelphia, USA, 11th ed., 2016; pp 183-194.
- 86.** West NJ, Prevention and treatment of hemorrhagic cystitis. *Pharmacotherapy*. 1997; 17(4): 696-706.
- 87.** Xu L-p, Zhang H-y, Huang X-j, Liu K-y, Liu D-h, Han W at al. Hemorrhagic cystitis following hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and association with CMV reactivation and graft-versus-host disease. *Chin Med J*. 2007; 120(19), 1666-1671.
- 88.** Yenerel M, Kalayoglu-Beşışık S, Tunç M, Sargın D. Allogeneik hematopoietik kök hücre transplantasyonu sonrası geç dönemde gelişen hemorajik sistit sıklığı tedavi yöntemleri ve klinik seyri. *Türk Üroloji Dergisi*. 2000; 26 (4): 475-478.
- 89.** Yıldız Ş, Aktaş Ş, Cimşit M, Ay H. Seizure incidence in 80,000 patient treatments with hyperbaric oxygen. *Aviat Space Environ Med*. 2004; 75(11): 992-994.
- 90.** Yılmaz M. *Ratlarda deneysel olarak oluşturulan interstisyel sistit modelinde hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği*. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012.
- 91.** Yoshimura N, Chancellor MB. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. In: Walsh P, Retik A, Vaughan D, Wein A (eds). *Campbell- Walsh Urology*. W.B. Saunders Com, Philadelphia, 10th ed., 2012; pp 1777-1825.