

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

FEMUR BAŞI AVASKÜLER NEKROZUNDA HİPERBARİK
OKSİJEN TEDAVİSİNİN VE ENOKSAPARİNİN KISA DÖNEM
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Abdullah ARSLAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Salih AYDIN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2010

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

FEMUR BAŞI AVASKÜLER NEKROZUNDA HİPERBARİK
OKSİJEN TEDAVİSİNİN VE ENOKSAPARİNİN KISA DÖNEM
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Abdullah ARSLAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Salih AYDIN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2010

ÖNSÖZ

Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nın kurulması ve ülkemizde Hiperbarik Oksijen Tedavisi yönteminin gelişmesinde verdiği yoğun uğraşların yanı sıra, uzmanlık eğitimim boyunca bana gösterdiği yakın ilgi ve desteğinden dolayı değerli hocam Prof. Dr. Maide ÇİMŞİT'e teşekkür ederim.

Mesleğimizde her zaman örnek alacağımız bir model oluşturan; bizlere bilimsel yaklaşımı öğreten, ilgi ve anlayışını her zaman hissettiğimiz değerli Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Şamil AKTAŞ'a teşekkür ederim.

Eğitimimin ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi birikimini esirgemeyen, bilimsel bir çerçeve oluşturmamda yardımcı olan ve her şeyin ötesinde bana sabır gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Salih AYDIN'a teşekkür ederim.

Çalışmam ve asistanlık sürem boyunca hiçbir desteği esirgemeyen, gerektiğinde bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Akın Savaş TOKLU'ya teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında bana her türlü yardımda bulunan Doç. Dr. Vakur OLGAC, Uzm. Dr. Fatih DİKİCİ ve Dr. Sevim PURİSA'ya teşekkür ederim.

Bilgisi, desteği ve arkadaşlığıyla her zaman yanımda olan Fizyoterapist Ali ÇELİK'e teşekkür ederim.

Asistanlık süremın büyük bir kısmını beraber geçirdiğim asistan arkadaşlarımlın her birine bana gösterdikleri arkadaşlık, sevgi ve yardımları için sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlığım süresi boyunca yardımlarını ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim hemşire arkadaşlara ve Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Özveriyle beni bugünlere getiren, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Abdullah ARSLAN

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER DİZİNİ	III
TABLolar DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
A. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ	2
1. Tanım	2
2. Tarihçe	3
3. Fiziksel Temeller	4
4. HBO Etki Mekanizması	6
5. HBO Endikasyonları	8
6. HBO Kontrendikasyonları ve Yan Etkileri	11
B. FEMUR BAŞI AVASKÜLER NEKROZU	13
1. Tanım	13
2. Femur Başı Kanlanması	13
3. Etiyoloji	14
4. Fizyopatoloji	18
5. Histopatoloji	20
6. Klinik Bulgular	20
7. Sınıflandırma ve Evrelendirme	22
8. Tedavi	23
a. Cerrahi Olmayan Tedaviler	23
b. Cerrahi Tedaviler	25
C. ENOKSAPARİN	26
III. GEREÇ VE YÖNTEM	27
A. ÇALIŞMA GRUPLARI	27
B. CERRAHİ YÖNTEM	28
C. HİPERBARİK OKSİLEN TEDAVİSİ	30
D. ENOKSAPARİN TEDAVİSİ	31
E. HİSTOPATOLOJİK YÖNTEM	31

F. İSTATİSTİK	32
IV. BULGULAR	32
A. 15 GÜN TAKİP EDİLEN GRUPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	35
B. 30 GÜN TAKİP EDİLEN GRUPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	38
C. AYNI PROTOKOL UYGULANAN DENEY GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	41
D. GÖRSEL PATOLOJİ BULGULARI SONUÇLARI	44
E. BULGULARIN GENEL DEĞERLENDİRİLMESİ	48
V. TARTIŞMA	49
VI. SONUÇ	57
VII. KAYNAKLAR	58
VIII. EKLER	69
IX. ÖZGEÇMİŞ	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Tek kişilik basınç odası
- Şekil 2.** Çok kişilik basınç odası
- Şekil 3.** Femur başı kanlanması
- Şekil 4.** Sol gluteal bölgenin cerrahi işleme hazırlanması
- Şekil 5.** Sol cilt ve cilt altını açılarak Gluteus Maksimusda kesi oluşturulması
- Şekil 6.** Lig. Teres kesilerek eklem kapsülünden femur başının açığa çıkartılması
- Şekil 7.** Bistüri ile femur boynunun travmatize edilmesi
- Şekil 8.** Femur başının redükte edilmesi, kasların ve derinin sütüre edilerek bölgenin kapatılması
- Şekil 9.** Deney Basınç Odası
- Şekil 10.** Yüzeyi düzensiz görünümde, derinlere doğru nekrotik görünümde olan eklem kıkırdağı altında nekrotik görünümlü kemik trabekülleri ve kemik iliği
- Şekil 11.** Epifiz hattı üstünde küçük nekrotik alanlar, çevresinde fibrozis gösteren kemik iliği ve yeni kemik yapımı
- Şekil 12.** Eklem kıkırdağında, kıkırdak yüzeyinde düzensizlik ve pannus oluşumu
- Şekil 13.** Epifiz hattı üstünde geniş alanlarda nekrotik kemik trabekülleri ve kemik iliği
- Şekil 14.** Epifiz hattında kondrositlerin dizilenmesinde bozukluk, eklem kıkırdağında dejenerasyon, metafizel bölgede nekrotik kemik dokusu çevresinde osteoklastik aktivite artışı
- Şekil 15.** Düzensiz epifiz kıkırdağı üzerinde nekrotik kemik dokusundan apozisyon çizgileri ile ayrılmış yeni kemik trabekülleri ve aralarında küçük nekrotik adacıklar içeren yer yer fibrotik kemik iliği
- Şekil 16.** Eklem kıkırdağı yüzeyinde düzensizlik (çökme ve kanamalar). Epifizde daralma, femur başında deformasyon, kemik iliği aralığında fibrozis
- Şekil 17.** Kalın pannus oluşumu
- Şekil 18.** Yüzeyde pannus oluşumu, altında metafizer bölgeye doğru yerleşen nekrotik kemik trabekülleri, aralarında yağlı kemik iliği

(ŞEKİLLER DİZİNİ DEVAM EDİYOR)

- Şekil 19.** Kalınlığı korunmuş ancak kondrositleri düzensiz sıralanan epifiz kırdağı üzerinde nekrotik kemik trabekülleri, çevresinde apozisyonel yeni kemik yapımı ve arada yer yer fibrotik kemik iliği
- Şekil 20.** Düzensiz epifiz kırdağı üzerinde nekrotik kemik dokusundan apozisyon çizgileri ile ayrılmış yeni kemik trabekülleri ve aralarında küçük nekrotik görünümlü kemik trabekülleri ve kemik iliği
- Şekil 21.** Düzensiz eklem kırdağı, yeni kemik trabekülleri ve yer yer hücrel kemik iliği

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	T.C. Sağlık Bakanlığı HBOT endikasyon listesi
Tablo 2.	UHMS tarafından 2003 yılında belirlenen kesinleşmiş HBOT endikasyon listesi
Tablo 3.	2004 ECHM konsensus kararlarına göre belirlenen HBOT endikasyon listesi
Tablo 4.	HBOT rölatif kontrendikasyonları
Tablo 5.	Femur başı AVN nedenleri
Tablo 6.	Ficat&Arlet Femur Başı AVN Evrelemesi
Tablo 7.	Pensilvanya Femur başı AVN Evrelemesi
Tablo 8.	Enoksaparin kullanım endikasyonları
Tablo 9.	Çalışma grupları ve tedavi yöntemleri
Tablo 10.	Patoloji değerlendirme sonuçları
Tablo 11.	Grupların median ve çeyrekler arası dağılım aralıkları
Tablo 12.	15 gün takip edilen grupların nekroz, yeni kemik yapımı, iltihabi reaksiyon ve fibrozis Kruskal –Wallis Testi sonuçları
Tablo 13.	15 gün takip edilen gruplarda nekroz oranlarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi
Tablo 14.	15 gün takip edilen gruplarda yeni kemik yapımı oranlarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi
Tablo 15.	15 gün takip edilen grupların kırıkta değişikliği Fisher Kesin Olasılık Testi sonuçları
Tablo 16.	15 gün takip edilen grupların remodelizasyon sonuçlarının Fisher Kesin Olasılık Testi sonuçları
Tablo 17.	30 gün takip edilen grupların nekroz, yeni kemik yapımı, iltihabi reaksiyon ve fibrozis karşılaştırılması Kruskal –Wallis Testi sonuçları
Tablo 18.	30 gün takip edilen gruplarda yeni kemik yapımı oranlarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi
Tablo 19.	30 gün takip edilen gruplarda fibrotik doku miktarı oranlarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi
Tablo 20.	30 gün takip edilen gruplar arasında kırıkta değişikliği sonuçlarının Fisher Kesin Olasılık Testi değerlendirmesi

(TABLOLAR DİZİNİ DEVAM EDİYOR)

- Tablo 21.** 30 gün takip edilen gruplar arasında remodelizasyon sonuçlarının Fisher Kesin Olasılık Testi değerlendirmesi
- Tablo 22.** 1. ve 5. grup kıkırdak değişikliği sonuçlarının Fisher Kesin Olasılık Testi değerlendirmesi
- Tablo 23.** 2. ve 6. grup remodelizasyon sonuçlarının Fisher Kesin Olasılık Testi değerlendirmesi

KISALTMALAR

AVN	Avasküler Nekroz
HBOT	Hiperbarik Oksijen Tedavisi
İ.M.	İntramusküler
mg	Miligram
kg	Kilogram
yy	Yüzyıl
P	Basınç
V	Hacim
T	Sıcaklık
ml	Mililitre
L	Litre
HRCT	High Resolution Computed Tomography
gr	Gram
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
DİC	Dissemine İntravasküler koagülasyon
HIV	Human immunodeficiency virus
BT	Bilgisayarlı Tomografi
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
FDA	Food and Drug Association
ECHM	European Committee of Hyperbaric Medicine
UHMS	Undersea and Hyperbaric Medicine Society
I.U.	International Unit
İP	İntraperitoneal
SC	Subkutan
mmHg	Milimetre civa
EUBS	European Underwater and Baromedical Society
UMS	Undersea Medical Society

ÖZET

Femur başı avasküler nekrozu (AVN), femur başını besleyen damarların hasarlanması veya tıkanması sonucu ortaya çıkan kemik ve kemik iliği nekrozudur. Özellikle gençlerde ve orta yaşlarda görülen, büyük oranda cerrahi müdahale gerektiren bir hastalıktır. Cerrahideki gelişmelere rağmen bu hastalarda önemli oranda kalça protezi uygulaması gerekmektedir.

Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT) tek başına veya cerrahi tekniklerle beraber femur başı avasküler nekrozunda bazı klinik olgularda başarılı sonuçları bildirilmiş bir tedavi yöntemidir. HBOT damar hasarına veya damar tıkanıklığına bağlı gelişen iskemik hastalıklarda da kullanılmaktadır.

Enoksaparin pıhtılaşma sisteminde bulunan faktör Xa antagonistidir. Antikoagülan etkisinin yanında yapılan çalışmalarda kemik doku üzerinde osteopeni oluşturduğu, osteoblast gelişimini engellediği, osteoklast aktivitesini arttırdığı görülmüştür. Bu özelliklerinden yararlanılarak femur başı AVN tedavisinde etkinliği araştırılmaktadır.

Bu çalışmada sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan femur başı AVN’de HBOT ve Enoksaparinin etkinliklerinin araştırılması planlanarak İ.Ü., Deney Hayvanları Etik Kurulu’ndan onay alınmıştır. Çalışmada Norman ve ark’nın 1998 yılında geliştirdikleri sıçanlarda uygulanan femur başı avasküler nekrozu modeli kullanıldı. Bu amaçla 64 sıçanın sol femur başlarına avasküler nekroz modeli uygulandı ve 8 gruba ayrıldı. İlk 4 grup 15 gün takip edilirken, diğer 4 grup 30 gün takip edildi. 1. grup ve 5. grup kontrol grubu olarak değerlendirildi ve sırasıyla 15 gün ve 30 gün takip edildiler. 2. grup ve 6. grup HBOT (2,5 ATA, 90 dakika, 24 saatte 1 defa) grupları olarak sırasıyla 15 ve 30 gün takip edildiler. 3. grup ve 7. grup Enoksaparin (İ.M. 1 mg/kg) tedavi grupları olarak sırasıyla 15 ve 30 gün takip edildiler. 4. grup ve 8. grup Enoksaparin (İ.M. 1 mg/kg) tedavisi ile beraber aynı HBOT tedavi protokolü grupları olarak takip edildiler.

Çalışma sonucunda yapılan histopatolojik değerlendirmede, HBOT alan ve Enoksaparin tedavisi alan sıçanlarda yeni kemik yapımının arttığı, remodelizasyon ve kırıldak değişikliklerinin kontrol grubuna göre daha az olduğu görülmüştür. Nekrotik dokuların temizlenme hızının HBOT ile arttığı görülmüştür. HBOT ile Enoksaparinin beraber uygulanmasıyla en iyi sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışma HBOT’nin ve Enoksaparin tedavisinin tek başına veya kombine olarak femur başı AVN’de olumlu sonuçlar oluşturduğunu göstermektedir. Bu çalışma femur başı AVN hastalığı tedavisinde yapılan klinik çalışmaları desteklemektedir.

ABSTRACT

Avascular necrosis of the femoral head (AVN) is the necrosis of the bone and the bone marrow resulting from the injury or the occlusion of the blood supplying vessels of the femoral head. Specially it is seen in mostly young and middle aged individuals and requiring mostly surgical procedures. Despite all advances in the surgical procedures still a high rate of the hip prostheses is a requirement in the treatment.

Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) alone or in combination with surgery is reported to be effective in some clinical AVN cases. HBOT is also a treatment method which is used in ischaemic diseases resulting from vascular injuries or occlusions.

Enoxaparin is an antagonist of factor Xa which is found in the coagulation system. Beside its anticoagulant effect it has been shown that it has an osteopenic effect, inhibits osteoblast maturation and increases osteoclast activity in the bone. Because of these effects it has been researched in the treatment of the femoral head AVN.

In this study effects of enoxaparin and HBOT were investigated in the treatment of experimentally formed AVN of the femoral heads of the rats, after the approval of Local Ethic Committee of Istanbul University. Avascular necrosis Model in rats was used which was described by Norman et al in 1998. Avascular necrosis method applied to the left femoral head of the 64 rats and they were divided to 8 groups. First 4 groups were being followed for 15 days and the last 4 groups were being followed for 30 days. Group 1 and group 5 were served as control groups and 15 days follow up continued with a 30 day follow up. Group 2 and group 6 were served as HBOT groups (2,4 ATA 90 minutes X 1 daily) and also same follow up periods 15 days and 30 days applied. Group 3 and group 7 were served as enoxaparin treated (I.M 1mg/kg) groups with the same follow up procedure 15 days and 30 days. The last two groups, group 4 and group 8 served in the HBOT and enoxaparin applied groups with the 15 days and 30 days follow up procedure.

In this study, histopathological studies have shown that an increase in the new bone formation, and remodelling with less changes in the cartilage tissue than in the controls. An increase in the necrotic tissue clearing rate observed in the HBOT applied groups. The best results were achieved with the HBOT and enoxaparin combined applications. In this study HBOT alone, enoxaparin alone or combination of these two treatments have a positive effect in the experimental femoral head AVN and supporting the clinical studies in the femoral head AVN.

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Femur başı avasküler nekrozu (AVN) femur başı epifizinin beslenmesinin bozulması sonucunda ortaya çıkan kemik ve kemik iliği nekrozudur. Birçok etiyolojik faktöre bağlı olarak gerçekleşmesine karşın aynı klinik belirtiler ve patofizyolojik seyir oluşmaktadır. Uygulanan medikal ve cerrahi tedavilere rağmen femur başı avasküler nekrozu geliştikten sonra hastaların belirli bir bölümüne (%10–20) total kalça protezi uygulanması gerekmektedir. Bu hastalarda erken tanı total kalça protezi uygulamasını geciktirmektedir. Total kalça protezlerinin ortalama ömrünün 12 yıl olduğu göz önüne alındığında; bu hastalarda tekrarlayan cerrahi girişimlerin, rehabilitasyon uygulamalarının ve protez maliyetlerinin sosyal güvenlik sistemine getirdiği yük dikkate değerdir (1).

Femur başı avasküler nekrozu tedavisinde genellikle geç tanı konulmasına bağlı olarak cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Erken tanı konulan olgularda tek başına veya cerrahi tekniklerle beraber cerrahi olmayan tedaviler de uygulanmaktadır. Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT) erken evre avasküler nekroz tedavisinde etkinliği araştırılan ve kullanılan bir tedavi yöntemidir. Yüksek basınçta oksijen solunmasıyla birlikte kanda hemoglobinden bağımsız olarak plazmada çözünen oksijen miktarı artırılarak dokulara daha fazla oksijen ulaştırılması sağlanır. HBOT'nin hipoksiyi engellemesi, antiödem etkisi, dokularda difüzyon mesafesinin arttırılması, osteoblastik ve osteoklastik aktiviteyi arttırması sayesinde AVN tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir (2).

Enoksaparin pıhtılaşma mekanizmasında bulunan Faktör Xa inhibitörü olarak etki etmektedir. Femur başı avasküler nekrozunda cerrahi dışı tedavi yöntemlerinden biri olarak Enoksaparin araştırılmaktadır (2).

Bu çalışmada deneysel olarak oluşturulan femur başı avasküler nekrozunda HBOT ve Enoksaparin tedavisinin ayrı ayrı ve birlikte etkinlikleri araştırılmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

A. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

1. Tanım

Kapalı bir sistem içinde, 1 atmosfer absolut (1 atmosfer absolute= 1 ATA= 1 Bar= 760 mmHg) basınçtan daha yüksek bir basınçta sürekli veya aralıklı %100 oksijen solunulmasına HBOT denilmektedir (3). Lokal uygulanan, 1 atmosfer basınca eşit veya daha düşük basınçlardaki %100 oksijen uygulamaları HBOT olarak kabul edilmemektedir.

HBO tedavisi temel olarak iki sistemle uygulanmaktadır. Birincisi hastaların tek başına tedaviye alındığı ve bir seansta tek bir kişinin tedavi edildiği tek kişilik basınç odalarıdır (Şekil 1). Burada hastanın bulunduğu ortam oksijen veya hava ile basınç altına alınır. Hava ile basınç altına alınan tek kişilik basınç odalarında hasta maske ile %100 oksijen solur. Oksijen ile basınç altına alınan tek kişilik basınç odalarında hasta ortamda bulunan oksijeni soluyarak tedavi edilir. İkincisi ise çok kişilik basınç odalarıdır (Şekil 2). Bu sistemde aynı anda birçok hasta tedavi altına alınır. Basınç odasının içi hava ile basınç altına alınır ve hastalara maske, endotrakeal tüp, başlıklar aracılığı ile %100 oksijen verilir (4).



Şekil 1. Tek kişilik basınç odası



Şekil 2. Çok kişilik basınç odası

2. Tarihçe

Kapalı bir sistem içerisinde uygulanan HBOT'nin oluşum aşamaları 17. yy'ye kadar uzanmaktadır. İngiliz bilim adamı Henshaw 1662 yılında ilk basınç odasını inşa etmiş ve hava ile basınç altına aldığı ortamda bazı hastalıkları tedavi etmeye çalışmıştır (5). 1775 yılında Priestly'nin oksijeni keşfi ile başlayan süreç sonrasında oksijenle ilgili araştırmalar başlamıştır (5, 6). 1834 yılında Junod, yüksek basınçta uygulanan oksijenin insanlar üzerindeki faydalarını tariflemiştir. Daha sonra Pravaz ve Tabarie'de basınç odalarında tıbbi temeli olmasa da birçok hastalığı tedavi ettiklerini belirtmişlerdir (7).

Köprü yapımında ve sualtı tünellerinde kullanılan basınçlı tünel çalışmaları hiperbarik sistemlerin önemli derecede ilerlemesini sağlamıştır. 1847 yılında Trigger basınçlı tünel işçilerinde disbarik yakınmaları tariflemiştir (8).

1860 yılından itibaren Avrupa'nın birçok şehrinde basınç odası kurulmuş ve yaygınlaşmıştır. 1876 yılında Fontaine ilk mobil basınç odasını kurmuş ve birçok operasyonda kullanmıştır (9).

Hiperbarik fizyolojinin gelişiminde en fazla katkısı olduğu düşünülen kişi Paul Bert'tir. Paul Bert 1878 yılında yayınladığı "*La Pression Barométrique*" ile hiperbarik fizyolojinin temellerini ve hiperbarik oksijenin etkilerini anlatmıştır. Kezon işçilerinde gerçekleşen disbarik problemlerin nitrojene bağlı olarak geliştiğini belirtmiştir. Hiperbarik oksijenin santral sinir sistemi üzerinde oluşturduğu toksik etkiler Paul Bert etkisi olarak isimlendirilmiştir (10).

Drager 1917’de dekompresyon hastalığında o güne kadar hava ile yapılan hiperbarik tedavilerin yerine hiperbarik oksijen kullanılmasını önerdi ve tedavi için bir sistem geliştirdi. 1937 yılında ilk olarak dekompresyon hastalığında Benhke ve Shaw hiperbarik oksijen tedavisi uygulamıştır (11). 1930 sonrası İngiliz ve Amerikan donanmaları dekompresyon hastalığında oksijen tedavi tabloları kullanmaya başladılar.

HBOT dalış hastalıkları dışında klinik kullanımı 1955 yılından sonra başlamıştır. Davidson Churchill HBOT ile kanserli hastalarda radyoterapinin etkisini arttırmak amaçlı kullanmışlardır. Bilimsel temellere dayanılarak yapılan ilk HBO tedavisi çalışmaları 1959 yılında Boerema tarafından kardiyak cerrahi işlemlerde uygulanmıştır. 1960 yılında Boerema yaşamla bağdaşmayan hemoglobin düzeyine sahip domuzları basınç odasında yaşatarak “*Life Without Blood*” isimli çalışmasını yayınlamıştır (12). Sharp ve Smith 1960 yılında ilk kez karbonmonoksit zehirlenmesinde HBO tedavisi uygulamıştır (13).

1963 yılında ilk hiperbarik tıp kongresi Amsterdam’da gerçekleştirilmiştir. Daha sonraki yıllarda tıbbi dayanağı olmadan pek çok hastalıkta HBO tedavisinin uygulanması Amerikada Undersea Medical Society’nin (UMS) kurulmasına neden olmuş ve 1970’lerin sonunda HBOT’nin temel tedavi prensipleri yayınlanmıştır. İlerleyen yıllarda Avrupada kurulan European Underwater and Baromedical Society (EUBS) ve European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) her yıl düzenlenen toplantılarla, yeni çalışmalar ışığında HBOT ile ilgili ortak kararlar alınmasını sağladı. 1994 yılında ilk HBO tedavisi endikasyonları yayınlanmıştır.

Ülkemizde basınç odaları ilk olarak donanmada dekompresyon hastalığının tedavisinde kullanılmıştır. 1984 yılında İstanbul Üniversitesi bünyesinde Deniz ve Sualtı Hekimliği Bölümü kurulmuştur ve 1989 yılından itibaren Anabilim Dalı olarak hizmet vermektedir.

3. Fiziksel Temeller

Hiperbarik oksijen tedavisi kapalı bir sistemde basıncın artırılması ve oksijen solutulması esasına dayanan bir tedavidir. Basınç değişikliği katı ve sıvılarda bir değişikliğe neden olmazken gazlarda belirli değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikleri gaz kanunları açıklamaktadır.

Boyle Kanunu: Sabit sıcaklıkta gazların hacimleri ile basınçları arasında ters orantı bulunur.

$$P_1 \times V_1 = k \quad (T \text{ sabit}) \quad P: \text{Basınç} \quad V: \text{Hacim} \quad K: \text{Sabit} \quad T: \text{Sıcaklık}$$

Arteriyal gaz embolisi ve dekompresyon hastalığında bulunan gaz kabarcıklarının hacimlerinin azaltılması Boyle Kanununa dayanmaktadır. Basınç değişikliklerine bağlı oluşan barotravmalar da bu gaz kanununa bağlı olarak gerçekleşmektedir (14).

Charles Kanunu: Sabit hacimde gazların sıcaklıkları ile basınçları doğru orantılıdır. Hiperbarik sistemler açısından önemi; basınç odasında basıncın hızlı arttırılması sıcaklıkta artışa neden olur (14).

$$P_1/T_1 = P_2/T_2 \quad (V: \text{sabit})$$

P: Basınç T: Sıcaklık V: Hacim

Henry Kanunu: Sabit sıcaklıkta gazların kısmi basınçları ile sıvılarda çözünürlükleri doğru orantılıdır. Her gazın farklı sıvıda farklı çözünme katsayısı bulunmaktadır. Sıcaklık artışı ile gazların sıvılarda çözünürlüğü azalır.

Oksijenin akciğerlerden dokulara taşınması kanda bulunan hemoglobin ve oksijenin plazmada direkt veya doğrudan çözünmesi ile olmaktadır. Deniz seviyesinde hemoglobin %97 oranında satüre haldedir. 1 gr hemoglobin 1,34 ml oksijen taşıma kapasitesine sahiptir. Hemoglobin düzeyi 15 gr/100 ml olan bir insanda satürasyon %97,5 olarak kabul edildiğinde 37 C°'de 100 ml kanda hemoglobin ile taşınan oksijen 19,5 ml'dir. Aynı şartlarda 1 litre (L) kanda plazmada çözünerek taşınan oksijen miktarı ise 3 ml'dir. Arteriyal kandan venöz dolaşıma geçilirken 100 ml kanda ortalama 5- 5,8 ml oksijen dokulara geçmektedir (15).

Hiperbarik oksijen tedavisi ile plazmada çözünen oksijen miktarı arttırılır. 2,8 ATA'da 100 ml kanda hemoglobinden bağımsız olarak çözünen oksijen miktarı ortalama 6,37 ml olarak hesaplanmıştır. Hiperbarik oksijen tedavisi sırasında hemoglobinden bağımsız olarak plazmada çözünen oksijen dokuların ihtiyacını karşılayabilmektedir (16).

Hiperbarik oksijen tedavisinde oksijenin plazmada çözünürlülüğünün arttırılması tedavinin ana özelliğini oluşturur.

Dalton Kanunu: Bir gaz karışımının basıncı, karışımda bulunan gazların kısmi basınçları toplamına eşittir. Havanın bileşenlerini oluşturan gazların her birinin parsiyel basınçlarının toplamı atmosferik basıncı oluşturur.

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

P_t: Gaz karışımının toplam basıncı

P_{1,2,3,n}: Karışımdaki gazların kısmi basınçlarının toplamı

Havanın bileşimini %78,08 nitrojen, %20,94 oksijen, %0,04 karbondioksit, geriye kalan kısmını da diğer gazlar oluşturmaktadır. Deniz seviyesinde 1 ATA olan havanın basıncının kabaca 0,8 ATA'sını nitrojen, 0,2 ATA'sını oksijen oluşturmaktadır. Artan ortam basıncıyla beraber karışımda bulunan gazlarında kısmi basınçlarında da artış olur. Ortam basıncı arttırıldıkça karışımı oluşturan gazların kısmi basınçları da orantılı olarak artar. Havayla dolu bir sistemin basıncı 2 katına çıkartıldığında nitrojen kısmi basıncı iki katına çıkarak 1,6 ATA, oksijenin kısmi basıncıda 0,4 ATA olur (16).

4. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ ETKİ MEKANİZMASI

Hiperbarik oksijen tedavisinin etki mekanizmasını basıncın doğrudan etkisi ve parsiyel oksijen basıncının artmasına bağlı etkiler olarak iki başlık altında incelenebilir.

a. Basıncın Direkt Etkisi

Boyle yasasına göre basınç arttıkça gaz hacimlerinde küçülme sağlanır. Arteriyal gaz embolisi, dekompresyon hastalığı ve gazlı gangren gibi hastalıklarda gaz kabarcıklarının hacimlerinde basıncın direk etkisiyle küçülme sağlanır. Gaz hacimlerinin küçülmesiyle beraber kabarcığın yüzey gerilimi artar. Ayrıca oksijen, kabarcığın içindeki nitrojenle yer değiştirerek kabarcığın ortadan kaldırılmasına neden olur. Kabarcıkların boyutlarının küçülmesi ile dokudaki gerginlik azalarak ağrı ve dolaşım bozukluğu düzelir (17).

b. Artmış Parsiyel Oksijen Basıncına Bağlı Etkiler

Henry yasasına bağlı olarak plazmada çözünen oksijen miktarının artması HBOT'nin birçok etki oluşturmaya neden olur:

Antihipoksik Etki: Oksijenin hemoglobinden bağımsız olarak plazmada çözülmüş halde dokulara taşınması bazı hastalıklarda hiperbarik oksijen tedavisinin kullanılmasını sağlar. Kanda yüksek çözülmüş oksijenin bulunması oksijenin dokulardaki difüzyon mesafesini uzatır. Böylece oksijen doku içinde hücreler arası bölümden daha ileri hücrelere ulaşabilir. HBOT karbonmonoksit zehirlenmesi, civa zehirlenmesi, periferik iskemiler gibi hipoksinin olduğu durumlarda tedavi edici bir ajan olarak kullanılır (17).

Antiödem Etki: HBOT parsiyel oksijen basıncını arttırarak vazokonstriksiyon oluşturur. Ödem bulunan bölgede oksijen miktarının artması ve vazokonstriksiyon oluşması ödemin azalmasına yardımcı olur. Oluşan vazokonstriksiyon damar geçirgenliğini düzenler ve ödemin azalmasını sağlar. Vazokonstriksiyon oluşmasına rağmen çözünmüş oksijenin artması dokulara yeterli oksijenin taşınmasını sağlar (18).

Kardiyovasküler Etki: Çözünen oksijen miktarının artması kalp hızında %10-20 oranında yavaşlamaya ve kardiyak outputta azalmaya neden olur. Fakat dokuların oksijen ihtiyacı çözünmüş oksijenin artmasıyla karşılanır. Periferik vazokonstriksiyon oluşması nedeniyle hafif derecede tansiyon yükselmesi gerçekleşir (19).

Antibakteriyal Etki: Hiperbarik oksijen tedavisi bakterilere direkt etki ederek, antibiyotiklerin etkisini arttırarak ve vücut savunmasını güçlendirerek enfeksiyonlara karşı etkili olur.

Anaerob bakteriler yaşamsal fonksiyonlarını düşük oksijen seviyesine sahip ortamlarda gerçekleştirebilirler. HBO tedavisi süperoksit dizmutaz, katalaz ve peroksidaz enzimleri bulunmayan anaerob bakteriler için direkt bakterisidal etki gösterir (20).

Vücut savunmasında nötrofiller bakterilere karşı öldürme yeteneklerini 30 mmHg üzerindeki oksijen parsiyel basıncına sahip olduklarında gösterirler (21). Nötrofiller hipoksik ortamda normoksik ortama göre %90 daha az etki gösterirler. Fagosit edilen bakterilerin hücre membranları oksijen radikalleri ile parçalanarak ortadan kaldırılır. HBOT ile oksijen basıncının 30–1200 mmHg'ye çıkarılması antibakteriyal savunma sistemini güçlendirir.

Yapılan bazı araştırmalar sonucunda HBOT'nin bazı antibiyotiklerle additif ve sinerjistik etki gösterdiği bulunmuştur. Teikoplanin, florokinolon, vankomisin gibi antibiyotiklerin etkilerini HBOT'nin arttırdığı tespit edilmiştir (22, 23).

Antitoksik Etki: Gazlı gangren oluşumuna neden olan Clostridium türleri arasında en sık etken olan Clostridium perfringesdir. Clostridium perfringes'in alfa toksini hücre membranının yıkımına ve damar geçirgenliğinde artışa neden olur. HBOT alfa toksin üretimini engeller (24).

Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi: Yara kısaca deri bütünlüğünün bozulması olarak tarif edilebilir. Yara oluşumuyla beraber yaranın iyileşme süreci de başlar. Hasarlanan damarlarda fibrin tıkaçlar oluşur ve bölgeye nötrofil göçü gerçekleşir. Yara iyileşmesinin akut safhası geçildikten sonra nötrofiller yerlerini ağırlıklı olarak makrofajlara bırakır (25). Yara dokusu oksijenizasyonun bozulmasına bağlı olarak hipoksik bir yapıya sahiptir. Yapılan çalışmalarda yara bölgesinde oksijen basıncı 20 mmHg'nin altında ölçülmüştür. Yara bölgesinin yeniden yapılanmasından sorumlu fibroblastların kollajen sentezleyip hücre dışına salabilmesi için en az 30–40 mmHg oksijen basıncına ihtiyaç duyar (26). Kollajen hücre dışına çıktıktan sonra üçlü heliks yapısının oluşabilmesi için yine 20–60 mmHg parsiyel oksijen basıncına ihtiyaç duyar (27). Yara iyileşmesi sürecinde neovaskülarizasyon için hipoksik bir ortam gerekmektedir. Günlük HBO tedavisi seansları arasında oluşan rölatif hipoksi neovaskülarizasyon için uygun ortamı sağlamış olur. Yara bölgesinde yeterli granülasyon dokusu oluştuğundan sonra komşu bölgelerden yara üzerine epitel ilerlemesi gerçekleşir. Epitel hücrelerinin granülasyon dokusu üzerine ilerlemesi oksijene ihtiyaç duymaktadır (28).

5. ENDİKASYONLAR

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından kabul edilen HBOT endikasyonları Tablo 1'de verilmiştir (29).

Tablo 1. T.C. Sağlık Bakanlığı HBOT endikasyon listesi (29)

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Dekompresyon hastalığı 2. Karbonmonoksit, siyanid zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu 3. Gazlı gangren 4. Yumuşak dokunun nekrotizan infeksiyonları (deri-kas-fasya) 5. Yara iyileşmesinin geciktiği durumlar (Diyabetik ve non-diyabetik) 6. Hava veya gaz embolisi 7. Kronik refrakter osteomyelit 8. Kafa kemikleri, sternum ve vertebranın akut osteomyelitleri 9. Ani görme kaybı (Retinal arter oklüzyonu) 10. Ani işitme kaybı 11. Crush yaralanması, kompartman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler 12. Tutması şüpheli deri greft ve flepleri |
|--|

- | |
|--|
| 13. Radyasyon nekrozları
14. Beyin absesi
15. Anoksik ensefalopati
16. Termal yanıklar
17. Aşırı kan kayıpları |
|--|

Undersea and Hyperbaric Medicine Society (UHMS) tarafından 2003 yılında kesinleşmiş HBOT endikasyon listesi belirlenmiştir. Tablo 2’de bu endikasyonlar listelenmiştir (30).

Tablo 2. UHMS tarafından 2003 yılında belirlenen kesinleşmiş HBOT endikasyon listesi (30).

- | |
|--|
| 1. Hava veya gaz embolisi
2. Karbondioksit intoksikasyonu / Siyanür intoksikasyonu
3. Gazlı gangren
4. Akut travmatik iskemiler (Crush yaralanması/ Kompartman sendromu)
5. Dekompresyon hastalığı
6. Seçilmiş problemlili yaralarda yara iyileşmesine destek
7. Aşırı kan kaybı (Anemi)
8. İntrakranial abse
9. Nekrotizan yumuşak doku infeksiyonları
10. Osteomyelit (Dirençli)
11. Geç radyasyon hasarı (Yumuşak doku ve kemik nekrozu)
12. Tutması şüpheli greft ve flepler
13. Termal yanıklar |
|--|

Bunun dışında Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (European Committee of Hyperbaric Medicine-ECHM) tarafından 2004 yılında düzenlenen 7. Avrupa Hiperbarik Tıp Konsensus Konferansı’nda HBOT endikasyonları “Kuvvetle önerilen”, “Önerilen”, “Opsiyonel” olmak üzere 3 ana grupta toplanmıştır (Tablo 4). Bu üç gruptaki endikasyonlarda “kanıta dayalı tıp” kurallarına göre B ve C düzeylerinde bilimsel kanıtlar mevcuttur. 1. derece kanıtlar A, 2. derece kanıtlar B, 3. derece kanıtlar C olarak kabul edilmiştir. Kararları daha açık bir hale getirmek için HBOT endikasyonu olarak kabul edilmeyen durumlar da incelenmiştir. Sadece kontrolsüz çalışmalarla desteklenmiş ve üzerinde konsensusa varılmamış durumlar D, fayda sağlanacağına dair

kanıt bulunmayan ya da yanlış yorum veya metodolojinin sonuca varmayı engellediği durumlar *E*, HBOT kullanılmaması yönünde kanıtların bulunduğu durumlar *F* olarak verilmiştir (31)

Tablo 3. 2004 ECHM konsensus kararlarına göre belirlenen HBOT endikasyon listesi. HBOT’nin akut endikasyonları * ile belirtilmiştir (32)

DURUMLAR	KABUL EDİLEN			KABUL EDİLMEYEN		
	Kanıt Derecesi			Kanıt Derecesi		
	A	B	C	D	E	F
KUVVETLE ÖNERİLEN						
Karbonmonoksit zehirlenmesi*		X				
Crush yaralanması*		X				
Diş çekimi sonrası osteoradyonekrozun önlenmesinde		X				
Osteoradyonekroz (mandibula)		X				
Yumuşak doku radyonekrozları (sistit)		X				
Dekompresyon hastalığı*			X			
Gaz embolisi*			X			
Anaerobik ya da karışık bakteriyel anaerop infeksiyonlar*			X			
ÖNERİLEN						
Diyabetik ayak lezyonları		X				
Riskli deri grefti ve muskulokutan flep*			X			
Osteoradyonekroz (diğer kemikler)			X			
Radyasyon hasarına bağlı proktit / enterit			X			
Yumuşak dokunun radyasyona bağlı lezyonları			X			
İrادیe doku cerrahisi ya da implantı (koruyucu olarak)			X			
Ani işitme kaybı*			X			
İskemik ülser			X			
Dirençli kronik osteomyelit			X			
Nöroblastom Evre 4			X			
OPSİYONEL						
Post anoksik ensefalopati*			X			
Larenks radyonekrozu			X			
Radyasyon hasarına bağlı merkezi sinir sistemi lezyonu			X			
Vasküler girişim sonrası reperfüzyon hasarı*			X			
Uzuv reimplantasyonu*			X			
> % 20 ve > 2. derece yanıklar*			X			
Akut iskemik oftalmolojik hastalıklar*			X			
İnflamatuvar sürece sekonder iyileşmeyen yaralar			X			
Pnömotozis kistoides intestinalis			X			
DİĞER ENDİKASYONLAR						
Sternotomi sonrası mediastinit				X		
İnme				X		
Orak hücre anemisi				X		
Malign otitis eksterna				X		
Akut miyokard infarktüsü				X		
Femur başı nekrozu				X		
Retinitis pigmentoza					X	
Tinnitus					X	

İnterstisiyel sistit					X	
Fasiyal (Bell's) paralizi					X	
Serebral palsy						X
Multipl skleroz						X
Fetoplasental yetmezlik						X

6. HBOT YAN ETKİLERİ ve KONTRENDİKASYONLARI

a. Yan Etkiler

HBO tedavisinde basınç değişikliğine bağlı olarak barotravmalar gözlenebilir. Barotravma basınç değişikliğine bağlı olarak içi gaz dolu vücut boşluklarında hasar oluşmasıdır. En sık orta kulak barotravması görülür. Basınç artışı orta kulakta bulunan hava hacminin küçülmesine neden olur. Bu esnada östaki borusu aracılığıyla orta kulağa hava gönderilmesi barotravma oluşumunu engellemektedir. Bu işlemin yapılamadığı veya yeterli yapılmadığı durumlarda ortakulak barotravması gelişir. Basınç farkı orta kulak boşluğunu döşeyen epitel hücrelerinde ödem oluşmasına, çok fazla basınç farkı oluşması durumunda kulak zarında yırtılmaya ve kanamaya neden olabilmektedir. Sinüsleri burun boşluğuna bağlayan kanallarda tıkanıklık oluşması da aynı şekilde sinüs barotravmasına neden olabilir. Basınç artışı sırasında valsalva manevrasının yeterli yapılması sinüs barotravması oluşumunu engeller. Dış kulak yolunu tıkayıcı bir durum olması durumunda dış kulak yolu barotravmaları da görülebilir. Barotravmalar içinde en tehlikeli olanı akciğer barotravmasıdır. Pnömotoraks, pnömomediastinum, cilt altı amfizem ve arteriyel gaz embolisine neden olabilir. Hastalar basınç altına alınmadan önce hava hapsine neden olabilecek akciğer hastalıkları açısından mutlaka sorgulanmalıdır. Özgeçmişinde veya akciğer direkt grafisinde hava hapsine neden olabilecek lezyonu olduğu düşünülen hastaların yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi (HRCT) ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Dış dolgularının yapımında dolgu altında hava boşluğunun kalması yeni bir hava boşluğu oluşumuna neden olur. Basınç değişikliği dolgu içine kanamaya ve dolgunun yerinden çıkmasına neden olabilir (33).

Uzun süreli HBO tedavisi ile geçici miyopi oluştuğu bildirilmiştir. Bu durumun lens proteinlerinin oksidasyonuna bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (34). HBOT kesildikten sonra kendiliğinden düzelen bir yan etkidir.

HBO tedavisi 3 ATA'nın üzerinde merkezi sinir sistemi toksisitesi oluşturur. HBO tedavi protokollerinde 3 ATA üzerinde %100 oksijen uygulanmaz. Normal tedavi sırasında konvülsiyona yatkın kişilerde oksijen toksisitesi görülebilir (35). Bu durumda

semptomlar geçinceye kadar oksijen solunması kesilir. Uzun süreli oksijen solunmasına bağlı olarak akciğer toksisitesi gelişebilir. Dekompresyon hastalığı gibi uzun süre HBOT uygulanan durumlarda substernal ağrı, öksürük, solunum zorluğu akciğer toksisitesinin belirtileridir (35). Tedavi sırasında hava molalarının verilmesi akciğer toksistesinin gelişimini önler.

b. Kontrendikasyonlar

HBO tedavisinin uygulanamayacağı tek durum tedavi edilmemiş pnömotoraktır. Bazı durumlarda klinik değerlendirme yapılarak hastanın HBO tedavisi alıp almayacağına karar verilir. Bu durumlar tabloda belirtilmiştir (36).

Tablo 4. HBOT rölatif kontrendikasyonları

HBO Tedavisinin Rölatif Kontrendikasyonları
1. Hava hapsine yol açan akciğer lezyonları
2. Obstruktif akciğer hastalıkları
3. Hamilelik
4. Yüksek Ateş
5. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları
6. Kulak ve Göğüs Cerrahisi Operasyonları Sonrası
7. Klostrofobi
8. Konvulzif Bozukluklar

Kontrendike olarak değerlendirilen malignite varlığı ve adriamisin kullanımı sırasında HBOT kontrendikasyonu yapılan çalışmalarla günümüzde artık kabul görmemektedir (37, 38). Hatta HBOT nin adriamisin ekstrevasyonu tedavisinde başarılı sonuçları gösterilmiştir (39).

B. FEMUR BAŞI AVASKÜLER NEKROZU

1. TANIM

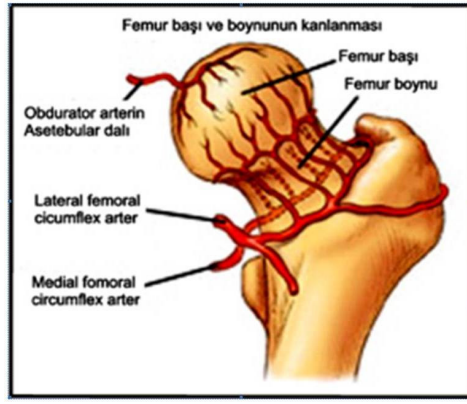
Kemik dokunun beslenmesinin bozulmasına bağlı olarak ölmesine osteonekroz denir. Avasküler nekroz (AVN) ve aseptik nekroz kemik ölümünün enfeksiyona bağlı gelişmediğinin belirtilmesi için kullanılan terimlerdir. Femur başının bir kısmının veya tamamının vasküler yetersizlik sonucunda ölmesine femur başı avasküler nekrozu denilmektedir.

Her yıl Amerika’da 15000–20000 yeni femur başı AVN tanısı konulduğu tahmin edilmektedir (40). Travma sonucu oluşmayan femur başı avasküler nekrozlarının büyük çoğunluğunu 50 yaş altındaki genç ve orta yaş insanlar oluşturmaktadır. 25–50 yaş arası genç popülasyonda sık görülmekte olan femur başı AVN %10–20 oranında total kalça protezine neden olmaktadır (2). Hastalık tek taraflı olarak görülebildiği gibi bilateral tutulum da sık görülmektedir. Hastalarda tek kalça tutulumu oluştuktan sonra %72 oranında diğer kalçada da AVN gelişmektedir (41).

2. FEMUR BAŞI KANLANMASI

Uzun kemiklerin eklemlere katılan yüzeyleri kırkırdakla kaplı olması nedeniyle kanlanmaları kemiklerin diğer bölümlerinden farklıdır. Uzun kemiklerin beslenmesi periosteal arter, metafizyal arter, epifizyal arter ve besleyici arterler tarafından sağlanır. Kırkırdakla kaplı eklem yüzeyleri bu damarlar tarafından beslenmeyip sadece eklem yüzeyine ilerleyen damarlar ile beslenmektedir. Femur başının beslenmesi femur boynu yüzeyinden gelen end arterler ile sağlanmaktadır.

Femur başının kanlanması arteria profunda femoristen kaynaklanan medial circumflex arter ve lateral circumflex arterlerin femur boynunda oluşturdıkları damarsal ağ ile sağlanır. Bu damarsal ağa arteria glutea inferior ve arteria glutea superior da katılır. Bu damarsal ağ koksafemoral eklemi saran eklem kapsülünün alt kısmında bulunur. Damarsal ağdan çıkan dallar eklem kapsülünü delerek posteriorundan intertrokanterik hat boyunca femur başına doğru ilerler. Femur başında bulunan kırkırdakta sinüzoidal genişlemeler ile sonlanırlar. Çocukluk çağında aktif olan fakat zamanla kapanan ligamentum teres arteri de femur başı kanlanmasına katkıda bulunur. Ligamentum teres arteri obturator arterin asetabular dalı ve medial circumfleks arterin asetabular dalları tarafından oluşturulur (42).



Şekil 3. Femur başı kanlanması

3. ETİYOLOJİ

AVN ilk tanımlandığı yıllarda hastaların büyük bir kısmında nedeni tespit edilemediği için idiopatik olarak sınıflandırılmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile hastaların büyük bölümünde altta yatan nedenler aydınlatılmıştır. Laboratuvar çalışmalarının gelişmesiyle beraber idiopatik olarak sınıflandırılan hasta grubunun %70'inde koagülopatinin ve kan pıhtılaşma bozukluklarının AVN gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (43).

Femur başı AVN'nin en sık rastlanılan nedeni kortikosteroid kullanımıdır. (44, 45). Kortikosteroidler birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Uzun süreli ve yüksek doz steroid kullanımı AVN oluşumu için yüksek risk taşımaktadır. 2-3 ayda, toplam 2 gr ve üzerinde prednizon veya eşdeğeri steroid kullanımı AVN gelişimi için yüksek risk oluşturmaktadır. İnoue ve ark. günlük 25 mg ve üzeri prednizolon veya eşdeğeri kullanan 287 renal transplant hastasında 18 femur başı AVN geliştiğini tespit etmişlerdir (44). Griffith ve ark.'nın çalışmasında AVN gelişme riski; toplam kullanılan steroid dozu 3 gr'dan fazla ise %13, az ise %0.6 olarak saptanmıştır (46). Koo ve ark renal transplantasyon sonrasında steroid kullanımına bağlı gelişen femur başı avasküler nekrozlarını incelemişler ve AVN gelişiminin ilk 12 ay içerisinde gerçekleştiği, 12 aydan sonra yeni lezyon oluşmadığını manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri ile göstermişlerdir (47).

Alkol kullanımının AVN gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. AVN gelişmesi riski, alkol kullanma süresi ve miktarı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Hirota ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada haftada bir gün 8 ml'den az alkol kullanımının tahmini relatif riski 3,2 iken; günlük alkol tüketiminin 8 ml'dan fazla olması tahmini

relatif riski 13,6'ya yükseltmektedir. Yine Hirota ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada haftalık etanol tüketim miktarının 320 gr'ın altında olması 2,8; 320–799 gr arasında olması 9,4; 800 gr üzerinde olması 14,8 kat daha fazla relatif risk oluşturmaktadır (48). Karaciğer hastalığı bulunan içicilerde alkol kullanımına bağlı olarak uzun kemiklerde kolesterol birikimine bağlı AVN gelişimi gösterilmiştir. Wang ve ark. steroid ve alkol kullanımının kemik iliğinde stromal hücrelere etki ederek osteoblastik yola ilerlemeyi engelleyip yağ hücresi oluşumuna neden olduğunu göstermişlerdir (49, 50).

Travmalar her yaş grubunda AVN oluşumuna neden olmaktadır. Kalça çıkıkları, zorlu reduksiyonlar, femur başı epifiz kayması, femur boyun kırıkları, eklem içine kanama doğrudan olarak femur başının beslenmesini bozabilmektedir. İlerleyen cerrahi yöntemlerle daha az AVN oluşumuna neden olunmaktadır (51).

Birçok hastalığın oluşumunda bulunan ve prognozunun kötü seyretmesine neden olan sigara kullanımı AVN oluşumunda risk faktörleri arasında gösterilmektedir. Hirota ve ark. ve Matsuo ve ark. yaptıkları farklı araştırmalarda sigara kullanımının relatif riski sırasıyla 4,7 ve 3,9 kat arttırdığı gösterilmiştir (52, 53).

Multifaktöriyel etkenlerin AVN gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. 1983 yılında Kenzora birikimsel hücresel stresin AVN gelişimini tetiklediğini öne sürmüştür (54). Bu çalışmada kronik ve sistemik hastalıkların AVN gelişimine zemin hazırladığı öne sürülmüştür. Söz konusu araştırmada kafa travması nedeniyle yüksek doz steroid kullanan hastalarda AVN gelişimi tespit edilmezken; kronik hastalığı bulunan kişilerde steroid kullanımının AVN oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (54, 55).

Hava destekli dalış yapanlar ve basınçlı tünel işlerinde çalışan kişilerde basınç değişikliğine bağlı olarak AVN gelişebilmektedir (56). Hastalığın basınç değişimine bağlı olarak ortaya çıkmasından dolayı disbarik osteonekroz olarak isimlendirilmektedir. En sık humerus başı, femur başı ve femur distali tutulumu izlenmektedir. Disbarik osteonekroz uzun kemiklerin epifizlerini ve shaftlarını tutabilmektedir (56, 57). AVN gelişmesinin nedeni yetersiz dekompresyona bağlı olarak nitrojen gaz kabarcıklarının oluşması ve dolaşımı tıkamasıdır. Fakat bu teori %20 hastada durumu açıklamamaktadır. Kemik iliğinde yağ hücrelerinde oluşan nitrojen kabarcıkları venöz dolaşımı tıkayarak intramedüller basınç artışına neden olur (58, 59). Bazı vakalarda hızlı basınç artışının intramedüller venöz staza neden olarak kemik nekrozu oluşturduğu düşünülmektedir (57, 60).

Sistemik lupus eritematozus, vaskülitik zemin oluşturmaları ve hastalığın tedavisinde steroid kullanılması nedeniyle AVN oluşumuna neden olmaktadır. Osteonekroz görülme prevalansı %4–15 arasında değişmekle beraber şikayeti olmayan hastalarda yapılan taramalarda prevalans %40’a kadar çıkmaktadır (61, 62).

Talasemi, orak hücreli anemi, hemoglobin C hastalıklarında sekestre olan alyuvarlar femur başını besleyen mikro arteriyel yapıları tıkayarak AVN oluşumuna neden olmaktadır (63).

Hipofibrinolizis ve trombofililer femur başı avasküler nekrozu gelişiminde önemli yer oluşturmaktadır. Hipofibrinolizis oluşan pıhtıların eritilmesinde bulunan bozukluklar sonucu, trombofililer ise kanın daha kolay pıhtılaşmasına neden olarak dolaşımı bozmaktadır. Trombofiliye Faktör V Leiden mutasyonu, aktive protein C ve S direnci, antitrombin III eksikliği, homosisteinemi, antikardiyolipin antikorları gibi durumlar neden olmaktadır (64). Düşük doku plazminojen aktivatörü düzeyi hipofibrinolizise neden olarak AVN oluşumuna neden olmaktadır (65). Glueck ve ark. 59 femur başı AVN hastasında plazminojen aktivatör inhibitörü 1 eksikliğini yüksek prevelansta saptamıştır (66). Yapılan bir çalışmada kırkbeş femur başı AVN hastasının otuzyedisinde (%82) pıhtılaşma yolunda bulunan faktörlerde anormallik tespit edilmiştir (67).

Radyasyon direkt hücre hasarına neden olarak femur başı AVN’ye neden olmaktadır. Radyasyonun radyonekroz oluşturunca etkisi femur başında, çenede ve diğer kemiklerde gösterilmiştir (68, 69). Yapılan bir çalışmada radyoterapi sonrası 763 hastanın 4’ünde femur başı AVN geliştiği görülmüştür (70).

Gebeliğin femur başı AVN için predispozan faktörlerden birisi olduğu düşünülmektedir (71). Montella ve ark. gebelikte ve postpartum 1. ayda 17 femur başı AVN gelişen 13 hastayı incelemişlerdir. Hastaların biri hariç hepsinin primigravid, vücut yapılarının küçük olduğunu ve relatif fazla kilo artışları olduğunu belirtmişlerdir (72). AVN oluşmasında etkili olduğu düşünülen hastalıklar Tablo 5.’de belirtilmiştir.

Tablo 5. Femur başı AVN nedenleri (64)

TRAVMA
Yanıklar
Kırıklar
Dislokasyonlar

Vasküler Travmalar

Kienböck Hastalığı

TRAVMATİK OLMAYAN DURUMLAR

Hematolojik Hastalıklar

Hemoglobinopatiler

Orak Hücreli Anemi

Talasemiler

Dissemine İntravasküler koagülasyon (DİC)

Polisitemi

Hemofili

Metabolik Hastalıklar

Hiperkolesterolemi

Gut

Hiperparatiroidizm

Hiperlipidemi

Gebelik

Cushing Hastalığı

Kronik Böbrek Yetmezliği

Gaucher Hastalığı

Diyabet (Obezitenin eşlik ettiği)

Fabry Hastalığı

Gasrointestinal Sistem Hastalıkları

Pankreatit

İnflamatuvar Barsak Hastalığı

Neoplastik Hastalıklar

Kemik İliği İnfiltrasyonu Yapan Hastalıklar

İnfeksiyon Hastalıkları

Osteomyelit

Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Meningokoksemi

Vasküler-Romatolojik-Konnektif Doku Hastalıkları

Sistemik Lupus Eritematozus

Polimiyositis

Polimiyalji Romatika

Raynaud Hastalığı

Romatoid Artrit

Ankilozan Spondilit

Sjögren Sendromu

Dev Hücre Arteriti

Tromboflebit
 Lipid Embolisi
 Ehler Danlos Sendromu
 Ortopedik Problemler
 Femur başı epifiz kayması
 Konjenital kalça dislokasyonu
 Herediter Disostos
 Legg Calve Perthes Hastalığı
 Diyet ve Dış Faktörler
 Dekompresyon Hastalığı
 Disbarizm (Caisson Hastalığı)
 Alkol
 Sigara
 İatrojenik
 Kortikosteroidler
 Radyasyon
 Hemodiyaliz
 Organ Transplantasyonu
 Lazer Cerrahi
 İdiopatik

4. FİZYOPATOLOJİ

AVN'nin erken evreleri tam olarak açıklanamamıştır. Genellikle geç evrelerde tespit edilmesine bağlı olarak örnek alınacak kemik dokusu fizyopatolojiyi açıklamak için yeterli değildir (73). AVN oluşumunda günümüzde öne sürülen hipotezlerin hiçbiri tam olarak oluşum mekanizmasını açıklayamamaktadır. Fakat bazı fizyopatolojik yollar AVN gelişimini açıklayabilmektedir. Tüm fizyopatolojik yollar femur başında iskemiye neden olarak AVN oluşturmaktadır. AVN oluşumuna neden olduğu düşünülen patofizyolojik mekanizmalar:

a. İntravasküler Tıkanıklık Yapan Mekanizmalar: Yağ embolileri arterleri doğrudan tıkararak veya pıhtılaşma sistemini tetikleyerek AVN oluşumuna neden olmaktadır (74). Yağ embolileri nekrotik kemik yapılarının etrafında tespit edilmiştir. Hiperlipidemi ve steroid tedavisi yağ embolisine neden olmaktadır. Sağlam kemiklerde de yağ embolisi tespit edilmesine karşın her zaman nekroz oluşumuna neden olmamaktadır.

Orak hücre krizlerinde eritrosit yapısının bozulması arter tıkanıklığına neden olarak nekroza neden olmaktadır. Disbarik osteonekrozda ise yetersiz dekompresyona bağlı olarak oluşan nitrojen kabarcıkları iskemiye ve ödeme neden olarak nekroz oluşturmaktadır (75).

Hipofibrinolizis ve trombofililer intraluminal tıkanıklıklar oluşturarak nekroz gelişimine neden olmaktadır (76, 77).

Femur boynu kırıkları, kalça çıkıkları ve travmalar femur başını besleyen arterlerin direkt hasarına neden olarak AVN oluşturmaktadır.

b. Ekstravasküler Tıkanıklık Yapan Mekanizmalar: Kemik iliğinde basınç artışı kemik dokunun elastik bir yapıya sahip olmamasına bağlı olarak lokal bir kompartman sendromu oluşturur. Kemik doku içindeki basınç artışı ödem oluşmasına ve kemik dolaşımının bozulmasına neden olur. Hayvanlar üzerinde oluşturulan deneysel AVN modellerinde kemiklerde basınç artışı ve lokal kompartman sendromu oluşumu gösterilmiştir (78, 79). Kemik iliğinde yağ hücrelerinin hipertrofisi, ödem, nitrojen kabarcıkları (Caisson hastalığı), Gaucher hastalığı ve kemik içine kanama kemik içerisinde basınç artışına neden olarak AVN gelişimine neden olabilmektedir (80).

c. Direkt Hücre Toksisitesi: Bazı çalışmalar, AVN gelişmesi sürecinde vasküler tıkanıklık oluşmadan doğrudan hücre düzeyinde nekroz oluşabildiğini göstermiştir. Steroid tedavisinin ve alkol kullanımının osteositlerde apoptozisi arttırdığı gösterilmiştir (81, 82). Steroid kullanımına bağlı olarak osteositlerde lipid birikiminin osteosit ölümüne neden olduğu gösterilmiştir (83). Doğrudan hücresel düzeyde etki gösterebilen diğer bir faktör de radyasyondur. Radyasyonun radyonekroz oluşturucu etkisi femur başında, çenede ve diğer kemiklerde gösterilmiştir (68, 69). Yapılan bir çalışmada radyoterapi sonrası 763 hastanın 4'ünde femur başı AVN geliştiği görülmüştür (70).

d. Genetik Faktörler: Son yıllarda yapılan çalışmalar AVN gelişiminde genetik faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir. Liu ve ark. 3 ailede kalıtsal femur başı AVN'ye neden olan otozomal dominant kollajen tip 2 mutasyonunu göstermiştir (84). Alkol metabolizmasında görevli enzimler ve P-glikoprotein taşıyıcı protein genetik polimorfizmi femur başı AVN ile ilişkilendirilmektedir (85, 86).

5. HİSTOPATOLOJİ

AVN oluşumu değişik patofizyolojik yollarla gerçekleşmesine rağmen aynı histopatolojik bulguları gösterir. Nekrozun gelişim sürecinde kemik doku ve kemik iliği birlikte nekroz sürecine girer. Nekrozda ilk etkilenen hücreler yağ hücreleridir. İskemi sonrası ilk 2–3 saat içerisinde osteosit ölümü gerçekleşmeye başlar. Histolojik nekroz görünümü 48–72 saat sonra ortaya çıkar. Boş lakünalar veya piknotik nükleuslu osteositlerle dolu lakünalar görülür. Yağ ve kemik iliği hücrelerinin ölümü osteositlerden daha erken gerçekleşir (87). Yağ hücreleri küçük bir nükleusa ve dar bir sitoplazmaya sahiptir. Hücrenin büyük bir kısmını lipid dolu vakuoller oluşturur. Yağ hücresinin ölmesi hücrenin büyük bir kısmını oluşturan vakuollerini etkilemez. Yağ hücrelerinin membranı parçalandıktan günler sonra yağ vakuollerinin yıkıma uğradığı görülür (73). Nekroz bölgesine komşu canlı dokudan nekroz hattını çevreleyen yeni bağ dokusu oluşumu başlar. Nekroz bölgesine vaskülarizasyonla beraber fibroblast ve osteoblast göçü gerçekleşir. Yeni oluşan kemik dokusu normal dokudan daha kalındır ve nekroz çevresindeki sklerotik görünümü meydana getirir. Yeni kemik oluşumuyla beraber osteoklast aktivasyonu ile ölü kemik yıkımı başlar. Yıkıma bağlı olarak subkondral bölgede “crescent sign” olarak isimlendirilen hilal bulgusu ortaya çıkar. Nekroz alanı yük alan bir bölgede oluşursa ve büyükse yeni kemik yapımı olan bölgelerde kırıklar oluşur; femur başında çökme meydana gelir. Eklem yüzeyi şeklini kaybederek düz bir hale gelmeye başlar. İlerideki dönemlerde kalça eklemine hareket kısıtlılığı gelişir ve osteoartrit gelişir. Nekroz olan bölge yük almayan ve küçük bir bölgeyse hayat boyu semptom vermeden sınırlı bir şekilde kalabilir veya nekroz alanının temizlenmesi ve yeni kemik oluşumu ile iyileşebilir (88).

6. BELİRTİ VE BULGULAR

Femur başı AVN olgularında bulgular non-spesifiktir. Hastalığın oluşmasından aylar sonra bulgular ortaya çıkmaya başlar. İlk bulgu genellikle ağrıdır. Nekroz bölgesinde oluşan kırıklar ve nekroz bölgesini çevreleyen ödem ağrıya neden olur. Ağrı genellikle inguinal bölgede ve kalçada oluşur. Yatarken ağrı oluşabilirse de özellikle hareketle daha şiddetli ağrı oluşur. Hareket kısıtlılığı hastalığın ileri dönemlerinde eklem mesafesinin daralmasına ve eklem yüzeyinin çökmesine bağlı olarak gelişir. Hastalığın sağaltımında nekrozun erken teşhis edilmesi büyük önem taşır. Semptomlar ortaya çıkmadan predispozan risk faktörleri bulunan (steroid, hemoglobinopatiler,

trombofililer, fibrinolizis) kişilerin dikkatli takip edilmesi gerekir. Semptomların ortaya çıkması hastalığın ileri evrede olduğunu gösterir; tedavi seçeneklerini kısıtlar. Hastalığın büyük oranda bilateral olması ve her iki tarafın aynı anda tutulmaması nedeni ile bir kalçada AVN geliştiğinde diğer kalçanın da dikkatle takip edilmesi önem taşır (40).

a. Radyolojik Bulgular

Direkt grafi femur başı AVN tanısı için sıklıkla kullanılan bir radyolojik incelemedir. Hastalığa spesifitesi yüksek olmasına karşın hastalığın erken evrelerinde bulgu vermez. Nekroz çevresinde skleroz ve yıkıma bağlı radyolusent alanlar görülür. Subkondral bölgede oluşan hızlı yapım ve yıkıma bağlı oluşan hilal bulgusu direkt grafilerin en iyi gösterdiği bulgudur. Zamanla femur başında çökme meydana gelir ve hilal bulgusu kaybolur. Çökme meydana geldikten sonra femur başında düzleşme direkt grafilerle görüntülenebilir. Hastalığın daha ileri dönemlerinde kalça eklemde daralma, eklemde aralığında osteofit oluşumu ve kistik oluşumlar görülür (89).

Bilgisayarlı tomografi (BT) hastalığın tanısının konulmasından çok nekrozun büyüklüğünün belirlenmesinde kullanılır. Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) yaygınlaşmasıyla beraber kullanım yaygınlığı azalmıştır.

Sintigrafi AVN'nin erken safhasında kan akımının artması ve osteoblastik aktivite artışının beraber olduğu durumda pozitif bulgular verir. Bu iki durumun beraber bulunduğu durumlarda sintigrafi yüksek sensitivite gösterir (90). Yapım ve yıkımın yoğun olduğu nekroz çevresinde teknesyum tutulumu yüksek iken, aktivitenin bulunmadığı nekroz odağında tutulum oluşmaz. Single Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi (SPECT) sintigrafinin sensitivitesini daha fazla artırır. Sintigrafi kullanımını kısıtlayan faktörler; rezolüsyonunun daha düşük olması, kırıklar, transient osteoporoz ve diğer durumlardan ayırım yapmada zorluk olması ve teknik kullanım zorluklarıdır. Erken evre AVN'de sintigrafi tutulumu belirleme açısından manyetik rezonans görüntülemeye göre iyidir. Fakat spesifite açısından MRG'ye göre üstün değildir (91).

Günümüzde erken evre AVN tanısı konulmasında ve ileri evre AVN olgularında sınıflama ve tutulumun gösterilmesi amacıyla en sık MRG kullanılmaktadır. AVN taramalarında MRG'nin %99 sensitivitesi ve %98 spesifitesi tespit edilmiştir (92). Bir çalışmada hızlı MRG çekimi (1 dakikadan daha az sürede) ile standart MRG çekimleri (7 dakikadan uzun) arasında AVN tespiti açısından fark bulunmamıştır (93). Şikayeti

bulunan fakat direkt grafisi normal olarak değerlendirilen hastalar MRG ile değerlendirilmektedir. Femur başı AVN’de küçük bir bölgede nekroz oluşmasına karşın bazı durumlarda tüm femur başında ödem oluşabilmekte ve ödem MRG ile rahatlıkla görülebilmektedir. Femur başı AVN’de %50’nin üzerinde bilateral tutulum görülmektedir. Bir kalçada AVN geliştikten sonra diğer kalçada şikayet bulunması durumunda erken tanı için MRG kullanılabilir. MRG görüntülerinde nekrotik alan T1 ve T2 ağırlıklı görüntülemelerde düşük ve düzensiz sinyal değişiklikleri oluşturur. T2 ağırlıklı incelemede AVN için patognomonik görüntü olarak bilinen nekroz çevresinde çift çizgi işareti görülür. Nekroz çevresinde oluşan hipointens çizginin içinde bulunan hiperintens çizgiye çift çizgi işareti denilir (94).

7. SINIFLANDIRMA VE EVRELENDİRME

Hastalarda bulunan lezyonların sınıflandırılması ve evrelendirilmesi en uygun tedavi yönteminin seçilmesi, diğer tedavi yöntemlerinin karşılaştırılması ve tedaviye yanıt açısından karar verilmesini kolaylaştırır. Evreleme yapılırken hastaların semptom ve bulguları değerlendirmeye katılmamalıdır. Femur başının tutulum yeri ve büyüklüğünün ayrıntılı olarak tarif edilmesi prognoz açısından önemlidir. İnvaziv girişimler evreleme sisteminde kullanılmamalıdır (95). Nekroz alanının büyüklüğü ve yeri tanımlanırken MRG ve direkt grafilere yararlanılmalıdır. Günümüzde en çok Arlet ve Ficat evrelemesi, Steinberg evreleme sistemleri kullanılmaktadır.

1960’lı yıllarda tanımlanan Arlet ve Ficat evrelemesi sintigrafik değerlendirmeye dayanmaktadır. Bu evrelemede lezyon büyüklüğü ve eklem tutulumu göz önüne alınmamıştır. İlk tanımlandığı zaman 3 evreden oluşan sınıflandırmaya daha sonra 4. evre ile birlikte MRG yöntemi ile lezyon lokalizasyonu ve boyutlarının belirlenmesi eklenerek daha kullanışlı hale getirilmiştir (95, 96).

Tablo 6. Ficat&Arlet Femur Başı AVN Evrelemesi

Evre 1: Femur başında minimal osteoporoz bulunur ve direkt grafilere herhangi bir patoloji yoktur.
Evre 2: Osteoporoz ve skleroz birlikte görülebilir.
Evre 3: Femur başında düzleşme ve subkondral çökme görülür. Trabeküller incelendiğinde ise sekestrumlar dikkati çeker.
Evre 4: Femur başında ve asetabulumda dejeneratif değişiklikler gözlenir.

Pensilvanya Üniversitesi MRG ve sintigrafi ile lezyonların erken ve geç dönem lezyon büyüklüklerini değerlendirerek 7 evreli yeni bir evreleme sistemi geliştirmişlerdir. Hastalığın evrelendirilmesinde MRG görüntüleri kullanılarak lezyon büyüklüğü ve femur başında çökme olup olmadığı belirtilmiştir (73). Bu evrelemede hastaların semptom ve şikayetleri değerlendirmeye dahil edilmemiştir.

Tablo 7. Pensilvanya Femur başı AVN Evrelemesi

Evre 0: Direkt grafi, MRG ve sintigrafide değişiklik yoktur
Evre 1: Direkt grafi normal, MRG ve sintigrafide anomaliler
A. Hafif: Femur başının %15'inden azı etkilenmiş
B. Orta: Femur başında etkilenme %15–30
C. Şiddetli: Femur başında etkilenme %30'dan fazla
Evre 2: Femur başında kistik ve sklerotik değişiklikler
A. Hafif: %15'den az
B. Orta: %15–30
C. Şiddetli: %30'dan fazla
Evre 3: Subkondral çökme (crescent sign)
A. Hafif: Eklem yüzeyinin %15'inden az
B. Orta: Eklem yüzeyinin %15-30'u
C. Şiddetli: Eklem yüzeyinin %30'undan fazlası
Evre 4: Femur başında düzleşme
A. Hafif: Eklem yüzeyinin %15'inden az ve 2 mm'den az depresyon
B. Orta: Eklem yüzeyinin %15-30'unda düzleşme ve 2–4 mm depresyon
C. Şiddetli: Eklem yüzeyinin %30'undan fazla düzleşme ve 4 mm'den fazla depresyon
Evre 5: Eklem aralığında daralma ve asetabular değişiklikler
Evre 6: İleri derecede dejeneratif değişiklikler

8. TEDAVİ

Femur başı AVN tedavisi cerrahi ve cerrahi olmayan tedaviler olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.

a. Cerrahi Olmayan Tedaviler

Femur başı AVN'da koltuk değneği desteği gibi yük azaltmaya yönelik tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin kullanılmasına rağmen hastaların %80'inde 4 yıl içinde femur başında çökme meydana gelmektedir (97). Küçük, çökme gerçekleşmemiş, erken evre nekrozların tedavisinde cerrahi olmayan tedaviler önerilmektedir. Bu lezyonlar genellikle bir kalçasında AVN tespit edilmiş ve diğer kalçanın araştırılması sırasında tespit edilen lezyonlardır. Hernigou ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada asemptomatik femur başı AVN tespit edilen 40 hastanın 35'inin semptomatik hale geldikleri, 29 hastada 10 yıl içerisinde çökme geliştiği gösterilmiştir (98). Femur başında AVN geliştikten sonra küçük lezyonların kendiliğinden rezorbe olması olasılığı araştırılmış ve Cheng ve ark. tarafından erken evrede tespit edilen 30 femur başı AVN hastasından 3'ünde spontan iyileşme izlenmiştir (99). Yoshida ve ark.

yaptıkları başka bir araştırmada şikayeti olmayan ve direkt grafileri normal olan 13 sistemik lupus eritematozuslu hastada MRG ile 24 femur başı AVN tespit edilmiştir. Hastalar ortalama 51 ay MRG ile takip edilmişler ve 15 lezyonda nekroz bölgesinde %15'den fazla nekroz boyutunda azalma gözlenmiştir (100).

Son yıllarda farmakolojik ajanlarla tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Farmakolojik ajanlar bazı durumlarda hastalığın oluşumunu önlemede, bazı durumlarda oluşan nekrozun sağaltımında kullanılmaktadır. Wang ve ark. tarafından sistemik lupus eritematozuslu hastalarda AVN'nin mezenşimal hücrelerin yağ hücrelerine farklılaşmalarına bağlı olarak geliştiğini gösterilmiştir (101). Pritchett'in çalışmasında yüksek doz steroid kullanan ve beraberinde statin kullanan 284 hasta 7,5 yıl takip edilmiş, hastaların sadece üçünde AVN geliştiği gösterilmiştir. Yüksek doz steroid kullanımının gerekli olduğu durumlarda tedaviye statinlerin eklenmesi önerilmektedir (102).

İloprost, femur başı AVN ve kemik iliği ödemi olan durumlarda kullanılmaktadır. Aigner ve ark. proksimal femurda osteonekroza bağlı kemik ödemi bulunan 33 hastaya 12 hafta İloprost tedavisi uygulamış ve MRG'de istatistiksel olarak anlamlı ödem azalması tespit etmişlerdir (103).

Glueck ve ark. tarafından hipofibrinolitik veya trombofilik hastalıkları bulunan erken evre femur başı AVN hastalarına 12 hafta 60 mg/gün Enoksaparin tedavisi uygulamıştır. Yirmi femur başı AVN'nin ondokuzunda 108 hafta sonunda nekrozun Ficat ve Arlet sınıflandırmasına göre evre 1 veya 2 olduğu tespit edilmiştir (104). Norman ve ark. deneysel olarak sıçanlarda oluşturdukları AVN modelinde Enoksaparinin etkilerini araştırmışlardır. 30 gün boyunca İ.M. 1 mg/kg dozunda Enoksaparin uygulanan sıçanlarda tedavi alan grupta nekroz daha küçük, remodelizasyon ve eklem kıkırdağı dejenerasyonu Enoksaparin uygulanmayan gruba oranla daha sınırlı olarak saptanmıştır (105).

Alendronik asit türevleri osteoklast inhibisyonu yaparak kemik yıkımını azaltmaktadır. Bu grup ilaçlar femur başında oluşan nekrozların rezorbsiyonunu engelleyerek çökmeyi engellemektedir. Agarwala ve ark.'nın çalışmasında 60 hastada bulunan 100 AVN lezyonunda 10 mg/gün dozunda alendronik asit tedavisi uygulanmış ve klinik iyileşme izlenmiştir. Sadece 6 hastada total kalça artroplastisi gerekmiştir (106). Lai ve ark. tarafından femur başında Steinberg evre 2–3 olan yirmi hastaya yirmibeş hafta 70 mg/gün Alendronat tedavisi uygulanmış ve sadece iki hastada femur

başında yapısal değişiklikler gözlenmiştir. Alendronat uygulanmayan yirmibeş hastanın ondokuzunda femur başında çökme meydana gelmiştir. Alendronat uygulanan bir hasta ve tedavi uygulanmayan onaltı hastaya total kalça artroplastisi uygulanmıştır (107).

1980 ve 1990'lı yıllarda elektrik stimülasyonu femur başı AVN tedavisinde kullanılmış fakat Food and Drug Association (FDA) tarafından kabul görmemiştir. Ekstra korporal şok dalga tedavisi de erken dönem femur başı avasküler nekroz tedavisinde denenmiştir (67).

2004 ECHM konsensus kararlarına göre femur başı AVN olgularında HBOT uygulanmasının kanıt derecesi D olarak kabul edilmiştir. Ülkemizde yayınlanan HBOT endikasyon listesinde AVN bulunmamaktadır. Levin ve ark. sıçanlarda oluşturdukları cerrahi femur başı AVN'de HBOT etkisini araştırmışlardır (108). 42. günde sakrifiye edilen gruplar arasında HBO grubunda kontrol grubuna göre apozisyonel ve intramembranöz yeni kemik yapımının daha fazla olduğu, remodelizasyonun daha fazla gerçekleştiği, nekrozun daha az tespit edildiği görülmüştür. Reis ve ark.'nın 2003 yılında yayınlanan çalışmasında 12 hastada MR incelemesinde lezyon büyüklüğü 4–12 mm olan 16 adet Steinberg evre 1 femur başı AVN hastası takip edilmiştir. HBO tedavisi alan gruptaki her hasta toplam 100 seans 2,0–2,4 ATA'da 90 dakika saf oksijen kullanmıştır. Tedavi öncesinde ve sonrasında çekilen MR görüntülerinde HBO grubunda %81, kontrol grubunda %17 normal MR görüntülerine ulaşılmıştır (109).

b. CERRAHİ TEDAVİ

Femur başı AVN tedavisinde cerrahi tedaviler; eklemi koruyucu ve eklemin protez ile değiştirilmesi olarak iki ana bölümde incelenebilir. Hastalığın erken evresinde kordekompresyon, osteotomi, vaskülerize olan veya olmayan fibuler kemik greftleri gibi eklemi koruyucu cerrahi işlemler uygulanabilmektedir. Bu yöntemlerin hastalığın seyrinde olumlu sonuçlar verdiği bilinmektedir. Femur başında çökme gerçekleşmiş, eklem mesafesi daralmış hastalarda eklemin protez ile değiştirilmesi önerilmektedir (64).

b(1). Kor Dekompresyon: Erken evre, femur başında çökme gerçekleşmemiş hastaların tedavisinde günümüzde en sık kullanılan cerrahi tedavi yöntemidir. Bu işlemle femur başında kemik içi basıncın azaltılması, dolaşımın yeniden sağlanması amaçlanır. 1260 femur başı AVN olgusunda yapılmış bir metaanaliz çalışmasında Ficat ve Arlet evrelemesine göre evre 1 olgularda %84, evre 2 olgularda %65 başarı

sağlandığı görülmüştür (110). Erken evre femur başı AVN olgularında total kalça protezi uygulamasını geciktirmektedir.

b(2). Osteotomiler: Femur başında bulunan nekroze kemiğin yük taşıyan bölgeden cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Angular trokanterik ve rotasyonel trokanterik olmak üzere iki ayrı uygulama şekli bulunmaktadır (67).

b(3). Kemik Greftleri: Eklem kartilajının tutulumunun olmadığı, femur başında kollaps gelişmediği veya yeni kollaps geliştiği durumlarda uygulanması önerilmektedir. Bu yöntemin femur başında dekompresyon sağlaması, nekrotik kemiğin çıkarılması, subkondral kemikte remodelizasyona yardımcı olması, kemik yapıya destek olması gibi birçok faydası bulunmaktadır (67).

b(4). Vaskülerize Kemik Greftleri: Femur başında bulunan nekrotik kemiğin alındıktan sonra yerine vaskülerize kemiklerin yerleştirilmesidir. Bu işlem femur başına dekompresyon sağlaması, kemik yapıya destek olması, kanlanmanın yeniden sağlanması, yeni kemik oluşumuna destek olması açısından birçok faydası bulunmaktadır (67). Fakat bu işlemin gerçekleştirilmesinin birçok faydası olmasına rağmen mikrocerrahi gerektiren bir durum olması dezavantajıdır.

b(5). Total Kalça Artroplastisi: Femur başında ve eklem yüzeyinde ileri derece deformasyon gerçekleşen, kalça ekleminde daralma oluşan, dejeneratif artrit değişiklikleri gerçekleşen hastalarda uygulanması önerilmektedir. Bu hastalarda ağrının kesilmesi ve fonksiyonların tekrar kazanılmasını sağlar.

C. ENOKSAPARİN

Yaklaşık 4500 dalton ortalama molekül ağırlığına sahip düşük molekül ağırlıklı heparindir. Yüksek anti-Xa (100 I.U./mg) ve düşük anti-IIa veya antitrombin (28 I.U./mg) aktivitesi vardır. Enoksaparinin kullanım endikasyonları aşağıdaki Tablo 8. de belirtilmiştir (111).

Tablo 8. Enoksaparin kullanım endikasyonları

Venöz tromboemboli profilaksisinde, özellikle genel cerrahi ve ortopedik cerrahiler sonrasında
Kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, çeşitli enfeksiyonlar ve romatizmal hastalıkları içeren akut medikal hastalıklar nedeniyle yatağa bağlı hastaların venöz tromboembolisinin profilaksisinde

Hemodiyaliz sırasında ekstrakorporeal dolaşımda tromboz oluşumunun önlenmesinde

Berberinde pulmoner emboli gelişmiş veya gelişmemiş derin ven trombozunun tedavisinde

Kararsız angina ve non-Q miyokard infarktüsü tedavisinde aspirin ile birlikte

Enoksaparin, heparin ya da diğer düşük molekül ağırlıklı heparinler dahil olmak üzere heparin türevlerine karşı aşırı duyarlılık, aktif major kanama ve yakın zamanda hemorajik inme dahil olmak üzere yüksek kontrolsüz hemoraji riski taşıyan hastalıklarda kullanılması kontrendikedir (111).

Son yıllarda Enoksaparinin femur başı AVN tedavisinde etkinliği araştırılmaktadır. Norman ve arkadaşlarının çalışmasında sıçanlar üzerinde cerrahi olarak oluşturulan femur başı AVN modelinde Enoksaparinin etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada 28 sıçan 2 grupta incelenmiş ve bir gruba Enoksaparin İ.M. yolla 1 mg/kg dozunda uygulanırken diğer grup kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Tedavi sonrasında kurban edilen sıçanların AVN uygulanmış femur başları histopatolojik yöntemle incelenmiştir. Enoksaparin tedavi grubunda kemik nekrozu kontrol grubuna göre daha düşük, remodelizasyon daha kısıtlı, eklem kıkırdağı dejenerasyonu kontrol grubuna göre daha hafif bulunmuştur. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edilmiştir. Yeni kemik oluşumunda istatistiksel olarak her iki grup arasında farklılık tespit edilememiştir (105). Glueck ve ark. Ficat evre 1 ve evre 2 femur başı AVN hastalarına 12 hafta Enoksaparin (60 mg/kg/gün) tedavisi uygulayarak tedavi almayan aynı özelliklere sahip kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Trombofilia veya hipofibrinolizis nedeniyle AVN gelişen hastalar tip 1, steroid kullanımına bağlı AVN gelişen hastalar tip 2 olarak sınıflandırılmıştır. 108 hafta sonunda tip 1 hastalarda 20 femur başı AVN'den 19'u hala Ficat evre 1 veya evre 2 seviyesinde iken tip 2 özelliğine sahip 15 femur başı AVN'nin 12'sinde nekroz Ficat evre 3 veya evre 4'e ilerlemiştir (104).

III. GEREÇ ve YÖNTEM

A. Çalışma Grupları

Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul'undan onay alınmıştır. Çalışmada ortalama ağırlıkları 250–260 gr olan 64 adet Wistar albino cinsi

dişi sıçan kullanılmıştır. Çalışma grupları ve tedaviler Tablo 9.'da verilmiştir. Çalışmanın sonlandırılmasında yüksek doz anestezi madde verilerek sıçanlar sakrifiye edilmiştir.

Tablo 9. Çalışma grupları ve tedavi yöntemleri

Grup	Uygulama	Hayvan sayısı
1	Kontrol 15 gün	8
2	HBOT 15 gün	8
3	Enoksaparin 15 gün	8
4	HBOT+Enoksaparin 15 gün	8
5	Kontrol 30 gün	8
6	HBOT 30 gün	8
7	Enoksaparin 30 gün	8
8	HBOT+Enoksaparin 30 gün	8

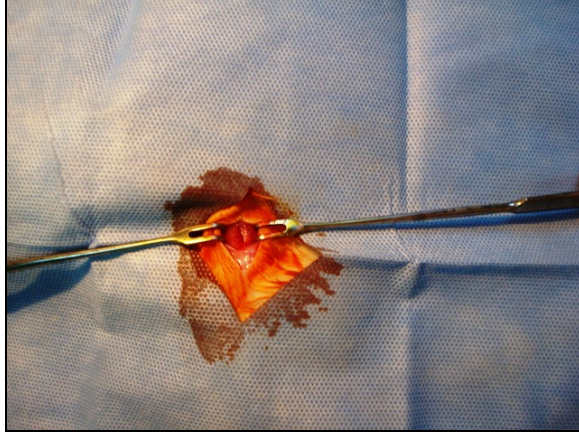
B. CERRAHİ YÖNTEM

Norman ve ark. tarafından geliştirilen deneysel AVN modeli (112) 3 sıçan üzerinde yapılan ön çalışma ile denenmiştir. Cerrahi işlemden sonra 7. günde sakrifiye edilen ön çalışma grubunda AVN olduğu histopatolojik değerlendirme ile saptanarak modelin uygulanmasına karar verilmiştir.

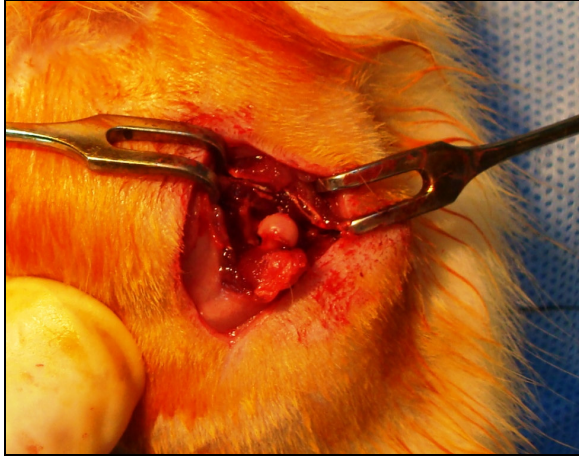
Sıçanlara intraperitoneal (IP) yoldan Ketamin (Ketalar; 50 mg/kg) ve Xylisin (Rompun; 5 mg/kg) enjeksiyonu ile anestezi uygulandı. Cerrahi öncesi hazırlık için hayvanların femur başı bölgesi traş edildi ve % 7,5 iyotlu solüsyon (Batticon) ile temizlenerek antisepsi sağlandı. Sıçanlar cerrahi işlemin uygulanacağı steril örtülerin üzerine sağ tarafları üzerine yatırıldı. Sol trochanter major üzerinden 2 cm'lik insizyonla girilerek, gluteus maksimus ve gluteus medius lifleri kesildikten sonra kalça eklemine ulaşıldı. Ligamentum teres kesilerek kalça disloke edildi ve femur boynu rujinize edilip no:11 bistüri ile intertrokanterik bölge çizilerek hasarlandı. İşlemler tamamlandıktan sonra kalça redükte edilip katları kapatıldı. Ciltaltı ve cilt sütüre edilerek kapatıldı. Cerrahi aletler Gluteraldehit solusyonu ile tekrar sterilize edilerek diğer cerrahi işlemlerde kullanıldı.



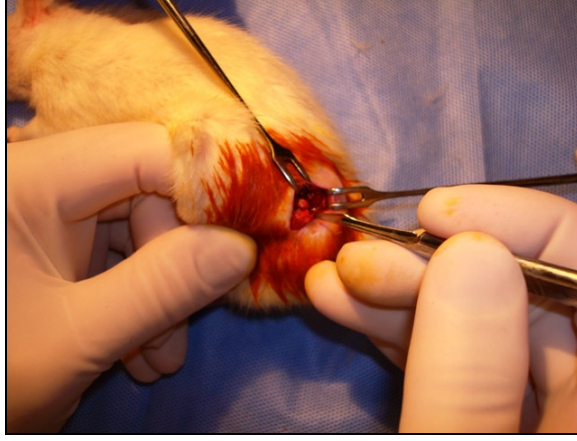
Şekil 4. Sol gluteal bölgenin cerrahi işleme hazırlanması



Şekil 5. Sol cilt ve cilt altını açılarak Gluteus Maksimusda kesi oluşturulması



Şekil 6. Lig. Teres kesilerek eklem kapsülünden femur başının açığa çıkartılması



Şekil 7. Bistüri ile femur boynunun travmatize edilmesi



Şekil 8. Femur başının redükte edilmesi, kasların ve derinin sütüre edilerek bölgenin kapatılması

C. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

HBO tedavisi için Sualtı ve Hiperbarik Tıp Derneği'ne ait deney basınç odası kullanıldı. Hayvanlar deney basınç odasına yerleştirildikten sonra %100 oksijen ile 10 dakika ventilasyon yapıldı ve 10 dakikada %100 oksijenle basınçlanarak 2,5 ATA basınca ulaşıldı. Tedavi süresi 90 dakika ve basınç 2,5 ATA olarak tedaviler uygulandı. Hayvanlar cerrahi işlem uygulandıktan sonra anestezinin etkisinin geçmesi beklenerek ilk 4 saat içerisinde HBO tedavisine alındılar. Hayvanlara günde 1 defa olmak üzere tedavi uygulandı. 2 gruba 15 gün, diğer 2 gruba 30 gün olmak üzere HBO tedavisi uygulandı.



Şekil 9. Deney Basınç Odası

D. ENOKSAPARİN TEDAVİSİ

Enoksaparin (Clexane) tedavisi hayvanlara cerrahi işlem uygulandıktan sonra aynı gün içerisinde başlandı. Norman ve ark. uyguladıkları metod baz alınarak 1 mg/kg/gün dozu IM olarak hayvanlara uygulandı (105). Çalışmada 60 mg Enoksaparin içeren 0,6 cc'lik hazır enjektörler (Clexane 0,6 cc) kullanıldı. 0,1 cc Clexane 10 cc %0,9 NaCl içinde sulandırılarak seyreltilti. 2 gruba 15 gün, 2 gruba 30 gün olmak üzere Enoksaparin tedavisi uygulandı.

E. HİSTOPATOLOJİK YÖNTEM

Sakrifiye edilen sıçanlardan çıkartılan femur kemikleri, %10'luk tamponlanmış formalinde 1 hafta süreyle fikse edildi. Fiksasyon sonrası %50'lik formik asit ve %20'lik sodyum sitrat solusyonlarından 1/1 oranında alınarak hazırlanan solusyonda dekalsifiye edilen femur piyeslerinden, femur başından diafiz uzamına kesilerle alınan parçalar rutin doku takibinden geçirilerek hazırlanan parafin bloklardan elde edilen 5 -7 mikron kalınlığındaki kesitler hematoxilen eozin ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendi.

İnceleme sırasında nekrotik kemik miktarı, yeni kemik yapımı, remodelizasyon, kırıldak dejenerasyonu, iltihabi reaksiyon ve fibrotik doku açısından değerlendirme yapıldı.

Nekroz, yeni kemik yapımı, iltihap ve fibrozis parametreleri kapladıkları alana göre yüzdelik oranlar ile değerlendirildi.

Remodelizasyon:

Değişiklik yoksa: (0).

Femur başında belirgin deformasyon yoksa: (+).

Femur başında deformasyon mevcut fakat küremsi şekil korunuyorsa: (++).

Şekil bozukluğu belirginse: (+++) olarak kabul edildi.

Kıkırdak Dejenerasyonu:

Değişiklik yoksa: (0).

Matriks bozukluğu ve bazofili kaybı : (+)

İncelme + kondrositlerin düzensiz dağılımı + ince pannus : (++)

Fibroz doku + kalın pannus + yarıklanma : (+++) olarak kabul edildi.

F. İSTATİSTİK

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS Windows 15.0 programı kullanılmıştır. Sonuçlar, ilk 4 grup (15 gün takip edilen gruplar) ve son 4 grup (30 gün takip edilen gruplar) kendi içinde istatistiksel olarak değerlendirildi. Yüzdelik değerler ile ifade edilen nekroz oluşumu, yeni kemik yapımı, iltihabi reaksiyon, fibrozis sonuçları Kruskal Wallis Tek Yönlü Varyans Analizi ile değerlendirildi. Anlamlı fark oluşan parametreler için ikili kıyaslamalar Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildi. Kıkırdak değişikliği ve remodelizasyon sonuçlarının değerlendirilmesinde kategorik değerler Fisher Kesin Olasılık testi kullanılarak analiz edildi. Ayrıca benzer tedaviler ile takip edilen 1. ve 5. gruplar, 2. ve 4. gruplar, 3. ve 5. gruplar, 4. ve 8. gruplar arasındaki ikili kıyaslamalar Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildi. Sonuçlar % 95'lik güvenlik aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

IV. BULGULAR

Histopatolojik incelemede her femur başında nekroz, yeni kemik yapımı, iltihabi reaksiyon ve fibrozis alan çalışması yapılarak yüzdesel oranlar olarak elde edilirken; remodelizasyon ve kıkırdak değişiklikleri sıfırdan üçe kadar yapılan evreleme ile değerlendirilerek sonuçlar elde edildi.

Tablo 10. Patoloji değerlendirme sonuçları.

Grup	Nekroz (%)	Yeni Kemik Yapımı (%)	İltihabi Reaksiyon (%)	Fibrozis (%)	Remodelizasyon (Evre)	Kıkırdak Değişikliği (Evre)
1	40	10	50	45	1	2
1	70	10	15	10	1	2
1	75	8	75	50	2	2
1	45	12	10	8	1	1
1	50	40	40	45	2	1
1	80	40	12	55	2	2
1	45	15	8	10	1	1
1	75	9	18	8	0	1
2	10	50	12	10	2	3
2	8	65	15	40	3	2
2	9	60	9	12	1	1
2	12	50	10	15	1	1
2	45	20	12	50	1	2
2	40	15	15	15	1	2
2	15	40	0	0	1	1
2	20	50	15	45	1	1
3	80	12	10	60	2	2
3	70	10	12	12	1	1
3	50	9	15	10	2	2
3	45	8	20	45	2	2
3	10	40	10	40	1	2
3	0	8	12	20	1	2
3	12	40	8	50	1	1
3	0	75	9	35	1	1
4	9	75	10	8	1	1
4	0	50	8	12	1	1
4	0	45	5	10	1	1
4	12	12	12	75	1	1
4	10	60	15	40	2	1
4	15	65	0	45	1	1
4	0	40	0	0	1	0
4	0	70	0	12	1	1
5	0	5	0	0	2	3
5	5	12	12	55	2	3
5	40	10	10	85	3	3
5	45	15	10	45	2	3
5	0	10	50	80	3	3
5	0	12	0	80	3	3
5	0	10	0	45	2	1
5	12	45	10	10	1	2
6	0	55	0	50	2	2
6	0	75	0	12	2	1
6	0	80	0	10	3	2

6	0	85	0	45	2	2
6	0	55	0	50	2	1
6	0	85	0	12	2	1
6	0	45	0	50	2	1
6	0	85	0	10	2	1
7	0	45	0	10	1	2
7	8	50	0	8	1	1
7	12	55	12	8	2	2
7	10	40	8	12	2	2
7	0	40	10	45	2	2
7	0	85	0	10	2	2
7	0	80	0	8	2	2
7	0	45	0	12	2	2
8	5	85	0	8	1	2
8	0	80	0	0	1	2
8	0	45	0	0	2	2
8	0	50	0	0	1	1
8	0	50	0	0	1	2
8	0	85	0	0	1	1
8	0	80	0	8	1	1
8	0	75	0	0	2	1

Gruplara Ait Değişkenlerin Tanımlayıcı Değerleri

Tablo 11. Grupların median ve çeyrekler arası dağılım aralıkları

		Nekroz	Yeni Kemik Yapımı	İltihabi Reaksiyon	Fibrozis
1. GRUP	Median	60,00	11,00	16,50	27,50
	Percentil 25	45,00	9,25	10,50	8,50
	Percentil 75	75,00	33,75	47,50	48,75
2. GRUP	Median	13,50	50,00	12,00	15,00
	Percentil 25	9,25	25,00	9,25	10,50
	Percentil 75	35,00	57,50	15,00	43,75
3. GRUP	Median	28,50	11,00	11,00	37,50
	Percentil 25	2,50	8,25	9,25	14,00
	Percentil 75	65,00	40,00	14,25	48,75
4. GRUP	Median	4,50	55,00	6,50	12,00
	Percentil 25	0,00	41,25	0,00	8,50
	Percentil 75	11,50	68,75	11,50	43,75
5. GRUP	Median	2,50	11,00	10,00	50,00
	Percentil 25	0,00	10,00	0,00	18,75

	Percentil 75	33,00	14,25	11,50	80,00
6. GRUP	Median	0,00	77,50	0,00	28,50
	Percentil 25	0,00	55,00	0,00	10,50
	Percentil 75	0,00	85,00	0,00	50,00
7. GRUP	Median	0,00	47,50	0,00	10,00
	Percentil 25	0,00	41,25	0,00	8,00
	Percentil 75	9,50	73,75	9,50	12,00
8. GRUP	Median	0,00	77,50	0,00	0,00
	Percentil 25	0,00	50,00	0,00	0,00
	Percentil 75	0,00	83,75	0,00	6,00

A. 15 GÜN TAKİP EDİLEN GRUPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ (Grup 1, 2, 3, 4)

İlk 4 grubun nekroz, yeni kemik yapımı, iltihabi reaksiyon ve fibrozis yönünden kıyaslamaları Kruskal-Wallis Testi (Tek Yönlü Parametrik Olmayan Varyans Analizi) ile değerlendirildi.

Değerlendirme sonucunda nekroz için $p=0,002$, yeni kemik yapımı için $p=0,004$, iltihabi reaksiyon için $p=0,036$, fibrozis için $p>0,05$ olarak bulunmuştur. Bu değerler sonucunda nekroz, yeni kemik yapımı ve iltihabi reaksiyon parametrelerinin sonuçları ile ikili değerlendirmeler yapılmıştır. İlk 4 gruptan elde edilen fibrozis değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark oluşmadığından ($p>0,05$) gruplar arasında fibrozis için ikili kıyaslamalar yapılmamıştır.

Tablo 12. 15 gün takip edilen grupların nekroz, yeni kemik yapımı, iltihabi reaksiyon ve fibrozis Kruskal –Wallis Testi sonuçları

	Nekroz	Yeni Kemik Yapımı	İltihabi Reaksiyon	Fibrozis
P Değeri	0,002	0,004	0,036	0,676

İlk dört grup arasında remodelizasyon ve kırıldak değişikliği sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

4 gruptan elde edilen nekroz, yeni kemik yapımı ve iltihabi reaksiyon sonuçları arasında yapılan ikili değerlendirmelerde, p değerinin 0,0083'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi. İkili kıyaslamalar sonucunda;

1. Nekroz: Her bir gruptan elde edilen nekroz oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda:

Kontrol grubu ile HBO grubu arasında HBO grubu lehine anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,002$).

Kontrol grubu ile HBO+ Enoksaparin grubu arasında HBO+ Enoksaparin grubu lehine anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,001$).

Kontrol grubu ile Enoksaparin grubu arasında, HBO grubu ve Enoksaparin grubu arasında, HBO grubu ve HBO+ Enoksaparin grubu arasında, Enoksaparin ve HBO+ Enoksaparin grubu arasında nekrotik kemik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 13. 15 gün takip edilen gruplarda nekroz oranlarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi (*= $p<0,05$).

	Kontrol	HBO	Enoksaparin	HBO+Enoksaparin
Kontrol		*		*
HBO	*			
Enoksaparin				
HBO+Enoksaparin	*			

2. Yeni Kemik Yapımı: Her bir gruptan elde edilen yeni kemik yapımı oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda;

Kontrol grubu ile HBO grubu arasında HBO grubu lehine anlamlı fark tespit edilmiştir ($p= 0,005$).

Kontrol grubu ile HBO+ Enoksaparin grubu arasında HBO+ Enoksaparin grubu lehine anlamlı fark tespit edilmiştir ($p= 0,004$).

Kontrol grubu ile Enoksaparin grubu arasında, HBO grubu ve Enoksaparin grubu arasında, HBO grubu ve HBO+ Enoksaparin grubu arasında, Enoksaparin ve HBO+ Enoksaparin grubu arasında yeni kemik yapımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 14. 15 gün takip edilen gruplarda yeni kemik yapımı oranlarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi (*= p<0,05).

	Kontrol	HBO	Enoksaparin	HBO+Enoksaparin
Kontrol		*		*
HBO	*			
Enoksaparin				
HBO+Enoksaparin	*			

3. İltihabi Reaksiyon: Her bir gruptan elde edilen iltihabi reaksiyon oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda:

Bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir. (p>0,05)

4. Kıkırdak Değişikliği: Her bir gruptan elde edilen kıkırdak değişikliği oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda:

Bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir. (p>0,05)

Tablo 15. 15 gün takip edilen grupların kıkırdak değişikliği Fisher Kesin Olasılık Testi sonuçları (p> 0,05).

			Kıkırdak Değişikliği				Toplam
			0	1	2	3	0
Grup	1	Denek Sayısı	0	4	4	0	8
		% grup	%0	%50,0	%50,0	%0	%100,0
	2	Denek Sayısı	0	4	3	1	8
		% grup	%0	%50,0	%37,5	%12,5	%100,0
	3	Denek Sayısı	0	3	5	0	8
		% grup	%0	%37,5	%62,5	%0	%100,0
	4	Denek Sayısı	1	7	0	0	8
		% grup	%12,5	%87,5	%0	%0	%100,0
	Toplam	Denek Sayısı	1	18	12	1	32
		%	%3,1	%56,3	%37,5	%3,1	%100,0

5. Remodelizasyon: Her bir gruptan elde edilen remodelizasyon oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda:

Bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir. (p>0,05)

Tablo 16. 15 gün takip edilen grupların remodelizasyon sonuçlarının Fisher Kesin Olasılık Testi sonuçları (p> 0,05).

			Remodelizasyon				Toplam
			0	1	2	3	0
Grup	1	Denek Sayısı	1	4	3	0	8
		% grup	%12,5	%50,0	%37,5	%0	%100,0
	2	Denek Sayısı	0	6	1	1	8
		% grup	%0	%75,0	%12,5	%12,5	%100,0
	3	Denek Sayısı	0	5	3	0	8
		% grup	%0	%62,5	%37,5	%0	%100,0
	4	Denek Sayısı	0	7	1	0	8
		% grup	%0	%87,5	%12,5	%0	%100,0
Toplam	Denek Sayısı		1	22	8	1	32
	%		%3,1	%68,8	%25,0	%3,1	%100,0

B. 30 GÜN TAKİP EDİLEN GRUPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ (Grup 5, 6, 7, 8)

4 grubun nekroz, yeni kemik yapımı, iltihabi reaksiyon ve fibrozis sonuçları Kruskal-Wallis Testi (Tek Yönlü Parametrik Olmayan Varyans Analizi) ile değerlendirildi.

Değerlendirme sonucunda nekroz için p=0,068, yeni kemik yapımı için p=0,004, iltihabi reaksiyon için p=0,036, fibrozis için p<0,0001 olarak bulunmuştur. Bu değerler sonucunda yeni kemik yapımı, iltihabi reaksiyon ve fibrozis parametrelerinin sonuçları ile ikili değerlendirmeler yapılmıştır. İlk 4 grubun nekroz sonuçları arasında anlamlı istatistiksel fark oluşmadığından (p>0,05) gruplar arasında nekroz sonuçları için ikili kıyaslamalar yapılmamıştır.

Tablo17. 30 gün takip edilen grupların nekroz, yeni kemik yapımı, iltihabi reaksiyon ve fibrozis karşılaştırılması Kruskal –Wallis Testi sonuçları

	Nekroz	Yeni Kemik Yapımı	İltihabi Reaksiyon	Fibrozis
P Değeri	0,068	0,000	0,008	0,000

Kategorik değerler ile değerlendirilen kıkırdak değişikliği ve remodelizasyon sonuçları Fisher Kesin Olasılık Testi ile karşılaştırıldı.

4 gruptan elde edilen nekroz, yeni kemik yapımı ve iltihabi reaksiyon sonuçları arasında yapılan ikili değerlendirmelerde, p değerinin 0,0083’den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi ve ikili kıyaslamalar sonucunda;

1. Yeni Kemik Yapımı: Her bir gruptan elde edilen yeni kemik yapımı oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda;

Kontrol grubu ile HBO grubu arasında HBO grubu lehine anlamlı fark tespit edilmiştir (p= 0,005).

Kontrol grubu ile Enoksaparin grubu arasında Enoksaparin grubu lehine anlamlı fark tespit edilmiştir (p= 0,004).

Kontrol grubu ile HBO+ Enoksaparin grubu arasında HBO+ Enoksaparin grubu lehine anlamlı fark tespit edilmiştir (p= 0,004).

HBO grubu ve Enoksaparin grubu arasında, HBO grubu ve HBO+ Enoksaparin grubu arasında, Enoksaparin ve HBO+ Enoksaparin grubu arasında yeni kemik yapımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 18. 30 gün takip edilen gruplarda yeni kemik yapımı oranlarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi (*= p<0,05).

	Kontrol	HBO	Enoksaparin	HBO+Enoksaparin
Kontrol		*	*	*
HBO	*			
Enoksaparin	*			
HBO+Enoksaparin	*			

2. İltihabi Reaksiyon: Her bir gruptan elde edilen iltihabi reaksiyon sonuçlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda;

Bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir (p>0,05).

3. Fibrozis: Her bir gruptan elde edilen fibrozis sonuçlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda;

Kontrol grubu ile HBO+ Enoksaparin grubu arasında HBO+ Enoksaparin grubu lehine anlamlı fark tespit edilmiştir (p= 0,003).

HBO grubu ile HBO+ Enoksaparin grubu arasında HBO+ Enoksaparin grubu lehine anlamlı fark tespit edilmiştir (p= 0,004).

Enoksaparin grubu ile HBO+ Enoksaparin grubu arasında HBO+ Enoksaparin grubu lehine anlamlı fark tespit edilmiştir (p= 0,004).

Kontrol grubu ve HBO grubu arasında, kontrol grubu ve Enoksaparin grubu arasında, HBO grubu ve Enoksaparin grubu arasında fibrotik doku miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 19. 30 gün takip edilen gruplarda fibrotik doku miktarı oranlarının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesi (*= p<0,05).

	Kontrol	HBO	Enoksaparin	HBO+Enoksaparin
Kontrol				*
HBO				*
Enoksaparin				*
HBO+Enoksaparin	*	*	*	

4. Kıkırdak Değişikliği: Kategorik değerlendirme uygulanan kıkırdak değişikliği sonuçları istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bulunmuştur (p=0,001).

Tablo 20. 30 gün takip edilen gruplararası kıkırdak değişikliği sonuçlarının Fisher Kesin Olasılık Testi değerlendirmesi.

			Kıkırdak Değişikliği			Toplam
			1	2	3	
Grup	5	Denek Sayısı	1	1	6	8
		% Grup	%12,5	%12,5	%75,0	%100,0
	6	Denek Sayısı	5	3	0	8
		% Grup	%62,5	%37,5	%0	%100,0
	7	Denek Sayısı	1	7	0	8
		% Grup	%12,5	%87,5	%0	%100,0
	8	Denek Sayısı	4	4	0	8
		% Grup	%50,0	%50,0	%0	%100,0
Toplam	Denek Sayısı		11	15	6	32
	% Grup		%34,4	%46,9	%18,8	%100,0

Evre 1 kırıkta değişiklik denek dağılımlarına bakıldığında en çok HBO grubunda (%62,5) ve daha sonra HBO+ Enoksaparin grubunda (%50) ile görülmektedir. Bu iki grupta femur başı kırıkta değişiklik daha az saptanmıştır.

Evre 2 kırıkta değişiklik en çok Enoksaparin tedavisi alan grupta, daha sonra HBO+ Enoksaparin grubunda görülmektedir. Evre 3 kırıkta değişiklik sadece kontrol grubunda (%75) tespit edilmiştir. Diğer gruplarda evre 3 kırıkta değişiklik tespit edilmemiştir.

5. Remodelizasyon: Kategorik değerlendirme uygulanan remodelizasyon sonuçları istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bulunmuştur. (p=0,009)

Tablo 21. 30 gün takip edilen gruplar arasında remodelizasyon sonuçlarının Fisher Kesin Olasılık Testi değerlendirmesi.

			Remodelizasyon			Toplam
			1	2	3	
Grup	5	Denek Sayısı	1	4	3	8
		% Grup	%12,5	%50,0	%37,5	%100,0
	6	Denek Sayısı	0	7	1	8
		% Grup	%0	%87,5	%12,5	%100,0
	7	Denek Sayısı	2	6	0	8
		% Grup	%25,0	%75,0	%0	%100,0
	8	Denek Sayısı	6	2	0	8
		% Grup	%75,0	%25,0	%0	%100,0
	Toplam	Denek Sayısı	9	19	4	32
		% Grup	%28,1	%59,4	%12,5	%100,0

Evre 1 büyük oranda HBO+ Enoksaparin grubunda görülmektedir.

Evre 2 sırasıyla HBO grubu (%87,5), Enoksaparin grubu (%75) ve kontrol gruplarında (%50) görülmektedir.

Evre 3 sadece kontrol grubunda (%37,5) görülmüştür.

C. AYNI PROTOKOL UYGULANAN DENEY GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

1. Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması: 15 gün takip edilen kontrol grubu (1. Grup) ile 30 gün takip edilen kontrol grubu (5. grup) arasında:

Nekroz sonuçları 5. grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,02).
 İltihabi reaksiyon sonuçları 5. grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,049).
 Kıkırdak değişikliği sonuçları 1. grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,02).

Tablo 22. 1. ve 5. grup kıkırdak değişikliği sonuçlarının Fisher Kesin Olasılık Testi değerlendirmesi.

			Kıkırdak Değişikliği			Toplam
			1	2	3	
Grup	1	Denek Sayısı	4	4	0	8
		% Grup	%50,0	%50,0	%0	%100,0
	5	Denek Sayısı	1	1	6	8
		% Grup	%12,5	%12,5	%75,0	%100,0
Toplam	Denek Sayısı		5	5	6	16
	% Grup		%31,3	%31,3	%37,5	%100,0

Yeni kemik yapımı, fibrozis ve remodelizasyon sonuçları her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamıştır (p>0,05).

2. HBO Tedavi Gruplarının Karşılaştırılması: 15 gün takip edilen HBO grubu (2. Grup) ile 30 gün takip edilen HBO grubu (6. grup) arasında:

Nekroz sonuçları 6. grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,0001).
 Yeni kemik yapımı sonuçları 6. grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,015).
 İltihabi reaksiyon sonuçları 6. grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0, 001).
 Remodelizasyon sonuçları 2. grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,03).

Tablo 23. 2. ve 6. grup remodelizasyon sonuçlarının Fisher Kesin Olasılık Testi değerlendirmesi.

			Remodelizasyon			Toplam
			1	2	3	
Grup	2	Denek Sayısı	6	1	1	8
		% Grup	%75,0	%12,5	%12,5	%100,0
	6	Denek Sayısı	0	7	1	8
		% Grup	%0	%87,5	%12,5	%100,0
Toplam	Denek Sayısı		6	8	2	16
	% Grup		%37,5	%50,0	%12,5	%100,0

Fibrozis ve kırıldak değişikliği sonuçları her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamıştır ($p>0,05$).

3. Enoksaparin Tedavi Gruplarının Karşılaştırılması: 15 gün takip edilen Enoksaparin grubu (3. grup) ile 30 takip edilen Enoksaparin grubu (7. grup) arasında:

Nekroz sonuçları 7. grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,05$).

Yeni kemik yapımı sonuçları 7. grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,010$).

İltihabi reaksiyon sonuçları 7. grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,010$).

Fibrozis sonuçları 7. grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,015$).

Kırıldak değişikliği ve remodelizasyon sonuçları her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamıştır ($p>0,05$).

4. HBO+ Enoksaparin Tedavi Gruplarının Karşılaştırılması: 15 gün takip edilen HBO+ Enoksaparin grubu (4. Grup) ile 30 gün takip edilen HBO+ Enoksaparin grubu (8. grup) arasında:

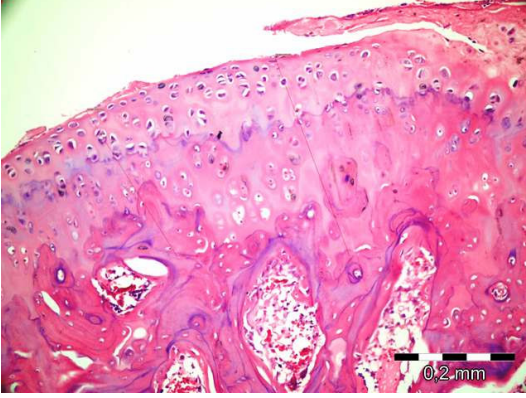
İltihabi reaksiyon sonuçları 8. grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,038$).

Fibrozis sonuçları 8. grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$).

Nekroz, yeni kemik yapımı, kırıldak değişikliği ve remodelizasyon sonuçları her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamıştır ($p>0,05$).

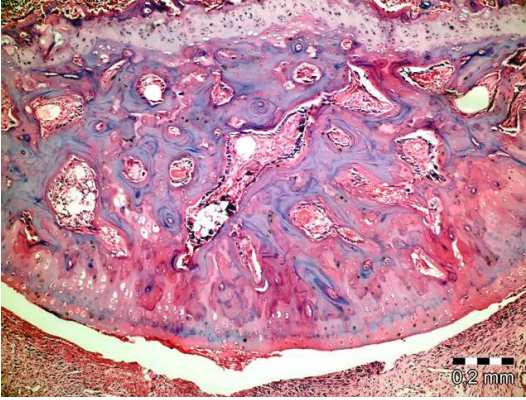
D. GÖRSEL PATOLOJİ BULGULARI SONUÇLARI:

1. Grup:

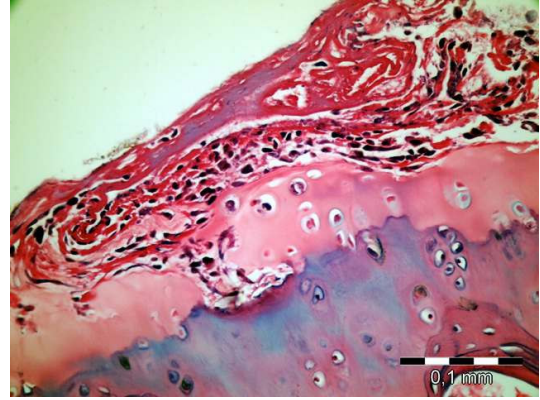


Şekil 10. Yüzeyi düzensiz görünümde, derinlere doğru nekrotik görünümde olan eklem kıkırdağı altında nekrotik görünümlü kemik trabekülleri ve kemik iliği

2. Grup:

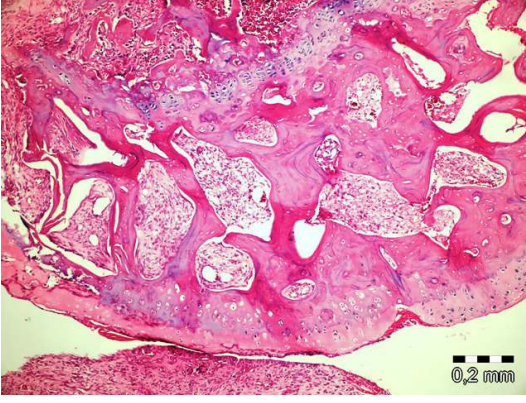


Şekil 11. Epifiz hattı üstünde küçük nekrotik alanlar, çevresinde fibrozis gösteren kemik iliği ve yeni kemik yapımı

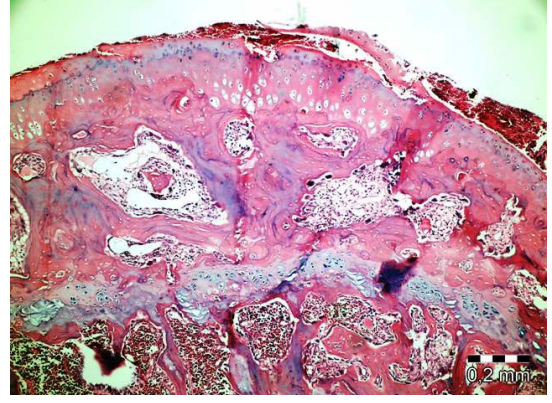


Şekil 12. Eklem kıkırdağında, kıkırdak yüzeyinde düzensizlik ve pannus oluşumu

3. Grup:

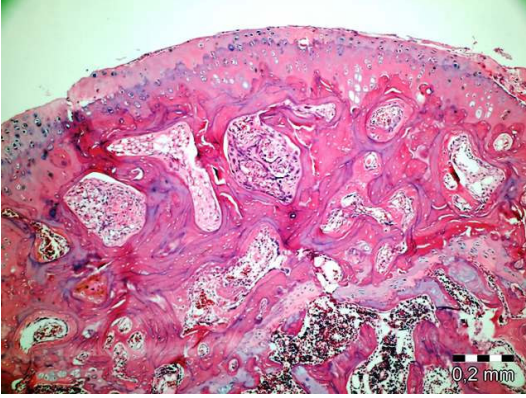


Şekil 13. Epifiz hattı üstünde geniş alanlarda nekrotik kemik trabekülleri ve kemik iliği



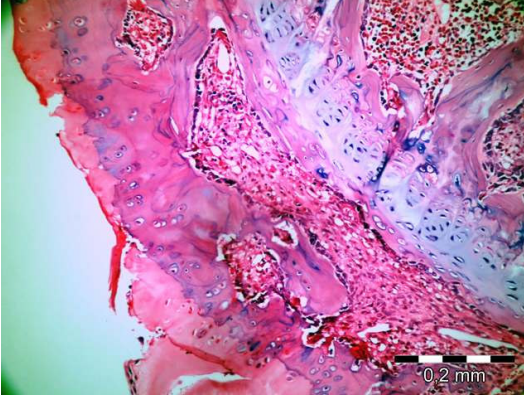
Şekil 14. Epifiz hattında kondrositlerin dizilenmesinde bozukluk, eklem kıkırdağında dejenerasyon, metafizyel bölgede nekrotik kemik dokusu çevresinde osteoklastik aktivite artışı

4. Grup:

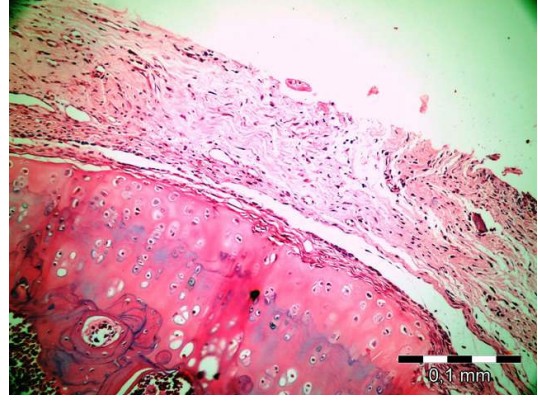


Şekil 15. Düzensiz epifiz kıkırdağı üzerinde nekrotik kemik dokusundan apozisyon çizgileri ile ayrılmış yeni kemik trabekülleri ve aralarında küçük nekrotik adacıklar içeren yer yer fibrotik kemik iliği

5. Grup:



Şekil 16. Eklem kıkırdağı yüzeyinde düzensizlik (çökme ve kanamalar). Epifizde daralma, femur başında deformasyon, kemik iliği aralığında fibrozis



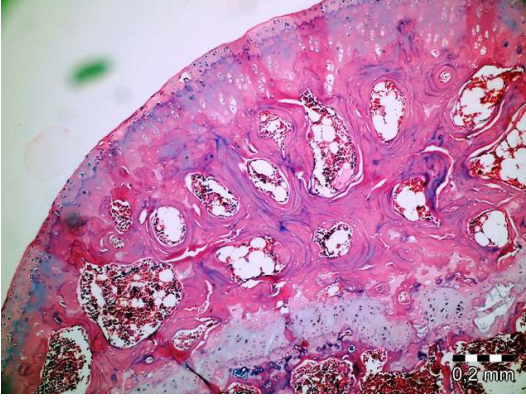
Şekil 17. Kalın pannus oluşumu

6. Grup:

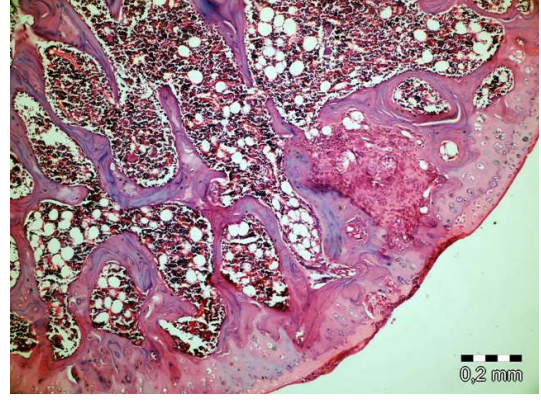


Şekil 18.Yüzeyde pannus oluşumu, altında metafizer bölgeye doğru yerleşen nekrotik kemik trabekülleri, aralarında yağlı kemik iliği

7. Grup:

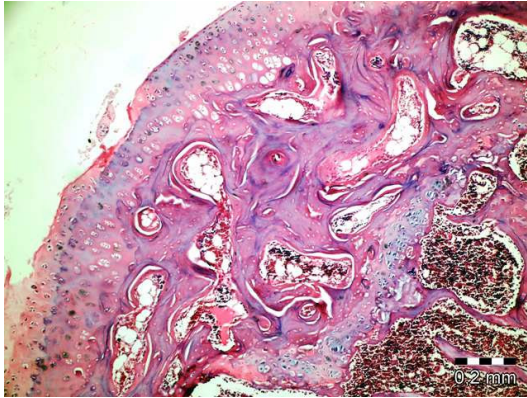


Şekil 19. Kalınlığı korunmuş ancak kondrositleri düzensiz sıralanan epifiz kıkırdağı üzerinde nekrotik kemik trabekülleri, çevresinde apozisyonel yeni kemik yapımı ve arada yer yer fibrotik kemik iliği



Şekil 20. Düzensiz epifiz kıkırdağı üzerinde nekrotik kemik dokusundan apozisyon çizgileri ile ayrılmış yeni kemik trabekülleri ve aralarında küçük nekrotik görünümlü kemik trabekülleri ve kemik iliği

8. Grup:



Şekil 21. Düzensiz eklem kıkırdağı, yeni kemik trabekülleri ve yer yer hücreli kemik iliği

E. BULGULARIN GENEL DEĞERLENDİRİLMESİ:

Nekrotik kemik miktarı 15 gün takip edilen 2. grup (HBOT) ve 4. grupta (HBOT+Enoksaparin) 1. gruba (kontrol) göre istatistiksel olarak daha az bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar edilmemesine rağmen 30 gün takip edilen gruplarda 6. grupta (HBOT) ve 8. grupta (HBOT+Enoksaparin) 5. gruba (kontrol) göre nekrotik kemik miktarı daha az tespit edilmiştir. 15 gün ve 30 gün Enoksaparin ile tedavi uygulanan gruplarda (3. ve 7. gruplar) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da nekrotik kemik miktarı HBOT uygulanan gruplardan (2, 4, 6 ve 8. gruplar) daha fazla tespit edilirken kontrol gruplarından (1 ve 5. grup) daha az tespit edilmiştir.

Yeni kemik yapımı 15 gün takip edilen gruplar içerisinde 2. grupta (HBOT) ve 4. grupta (HBOT+Enoksaparin) 1. gruba (kontrol) göre istatistiksel olarak fazla bulunmuştur. 30 gün takip edilen gruplarda 6. (HBOT), 7. (Enoksaparin) ve 8. gruplarda (HBOT+Enoksaparin) yeni kemik yapımı 5. gruba (kontrol) göre istatistiksel olarak fazla bulunmuştur. Ancak kendi aralarında anlamlı fark oluşmamıştır ($p>0,05$).

Fibrotik doku miktarı 30 gün takip edilen gruplar arasında 8. grupta (HBOT+Enoksaparin) diğer gruplara göre istatistiksel daha az bulunmuştur. Fibrotik doku miktarı sadece HBOT+Enoksaparin tedavilerinin beraber uygulanmasıyla en az tespit edilmiştir.

Femur başında remodelizasyon 15 gün takip edilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmazken, 30 gün takip edilen gruplar içerisinde 6. grupta (HBOT) ve 8. grupta (HBOT+Enoksaparin) en iyi sonuçlar elde edilmiştir. 15 gün takip edilen HBOT grubunda remodelizasyonun 30 gün takip edilen HBOT grubuna göre daha olumlu sonuç verdiği görülmüştür.

Eklem kıkırdağında oluşan değişikliklerin değerlendirilmesinde 30 gün takip edilen gruplar içerisinde 6. grupta (HBOT) ve 8. grupta (HBOT+Enoksaparin) istatistiksel olarak iyi sonuçlar elde edilmiştir.

İltihabi reaksiyon istatistiksel olarak 30 gün takip edilen grupların hepsinde (5, 6, 7, 8. gruplar) 15 gün takip edilen gruplara (1, 2, 3, 4. gruplar) göre anlamlı derecede az tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar oluşmamasına rağmen HBOT ve Enoksaparin tedavileri alan gruplarda kontrol gruplarına göre daha az iltihabi reaksiyon tespit edilmiştir.

VI. TARTIŞMA

Femur başı avasküler nekrozu oluşum mekanizması ve tedavisi halen tartışmalı olan bir hastalıktır. Hayatın en sık 3. ve 4. dekatında görülmekte ve çoğunlukla femur başında ilerleyici yıkıma neden olmaktadır. Birçok medikal ve cerrahi yöntem uygulanmasına rağmen yüz güldürücü sonuçlar alınamamaktadır. Hastaların büyük bölümünde kalça ekleminde çökme gerçekleşmekte ve total kalça artroplastisi gerekmektedir. Total kalça artroplastisi operasyonlarının major bir cerrahi girişim olması, protezlerin yaklaşık 10 yıl gibi ortalama kullanılabilme özelliğinin bulunması ve değiştirilmesinin gerekmesi, hastaların operasyon sonrası enfeksiyon riski ile karşılaşmaları hastaların yaşam standartlarını düşürmekte, maliyeti yüksek ve uzun bir tedavi süreci ile karşı karşıya bırakmaktadır (1).

Hastalığın belirtilerinin ortaya çıkması ve tanı konulması ileri evrelerde olmaktadır. İlk belirtisinin ağrı olması ve çoğu zaman önemsenmemesi hastalığın ileri evrelere geçmesini kolaylaştırmaktadır (40). İleri evrelerde hastalığın sağaltımında cerrahi işlemler uygulanmasına karşın yüz güldürücü sonuçlar elde edilememektedir ve sekel oluşturmaktadır.

Günümüzde radyolojik incelemelerin gelişmesi ve yaygınlaşması nedeniyle AVN'nin erken evrelerde tespit edilmesi mümkün olmaktadır (92). Hastalığın fizyopatolojisi çok değişik etkenlere bağlı olarak gelişmekle beraber nekroz oluşumu femur başının beslenmesinin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Erken evre AVN'de ödemin devam ettiği, femur başında çökmenin gerçekleşmediği, eklem kıkırdığında kalıcı değişikliklerin oluşmadığı dönemde cerrahi yöntemlere ek veya ayrı olarak medikal tedavilerin etkinliği araştırılmaktadır. HBO tedavisi nekrozun olduğu bölgeye daha fazla oksijen taşınmasını sağlayarak osteoblastik ve osteoklastik aktiviteleri arttırmakta, ödemin azalmasını sağlamakta, normalden daha fazla oksijen gereksiniminin arttığı bölgenin oksijen gereksiniminin karşılanmasına yardımcı olmaktadır (2, 108). AVN etiyolojisinde son yıllarda yapılan çalışmalarla önceden nedeni belli olmayıp idiopatik olarak sınıflandırılan AVN hastalarının büyük çoğunluğunun kan pıhtılaşma sistemi bozukluklarından kaynaklandığı tespit edilmiştir (43). Enoksaparin düşük molekül ağırlıklı heparin grubunda bulunan ve hiperkoagülabilité hastalıklarında veya tromboz riski bulunan hastalarda kullanılan bir

farmakolojik ajandır (111). Enoksaparinin femur başı AVN’de tedavi edici yöndeki etkileri son yıllarda araştırılmaktadır (2, 104, 105). Yapılan literatür taramasında, HBO tedavisi ile Enoksaparin tedavisinin eşzamanlı olarak uygulandığı başka bir deneysel çalışmaya rastlanmamıştır. HBO tedavisinin kullanım alanlarında birçok farmakolojik ajanın etkisini potansiyelize ettiği bilinmektedir (22, 23). Bu çalışmada HBO tedavisinin ve Enoksaparinin tekil ve kombine tedavilerinin etkinliği araştırılmıştır.

Hastalığın tedavisinin araştırılması halen güncelliğini korumakta ve geliştirmek için hayvan modelleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada Norman ve ark.’nın 1998 yılında geliştirdikleri cerrahi olarak femur başını besleyen arterlerin travmatize edilmesini esas alan hayvan modeli uygulanmıştır (112). Bu deneysel AVN modelinde sıçanların femur başları disloke edildikten sonra ligamentum teres kesilerek açığa çıkartılmış ve femur boynunu bistüri ile çizilerek femur başını besleyen artelere hasar verilmiştir. 2. günde sakrifiye edilen sıçanlarda kemik iliği nekrozu tespit edilmiş ve 5 günde piknotik nükleuslu osteositler veya boş lakünalar tespit edilmiştir. Bu bulgular femur başında AVN geliştiğinin kanıtı olarak kabul görmüştür. 30 sıçan ile gerçekleştirilen deney sonucunda bütün hayvanlarda nekroz geliştiği görülmüş ve modelin güvenle uygulanabilir bir model olduğu gösterilmiştir. Kemirgenlerin avasküler nekroz modeli olarak kullanılmasının bazı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Kemirgenlerde hızlı bir kemik yıkımı ve yapımı bulunduğundan dolayı oluşturulan nekroz hızlı bir süreçle kaybolmaktadır. Norman ve ark.’nın oluşturduğu model de hayvanlarda 40 günden sonra nekrozun ortadan kaybolduğu gösterilmiştir. Bu nedenle hayvanlarda uygulanacak tedavilerin 40 günden az sürede tamamlanması gerekmektedir. Kemirgenlerde ki bu hızlı yıkım ve yapım sürecinin bulunması uygulanan tedavilerin etkisinin daha kısa sürede sonuçlarının görülmesine olanak sağlamaktadır. Kemirgenlerde fizis plağının hayat boyu açık kalmasından dolayı metafiz ile epifiz arasında damarsal anastamoz oluşması engellenmekte böylece femur başında avasküler nekroz oluşması sağlanmaktadır (2, 112).

Bir ön çalışma yapılarak modelin güvenilirliğini araştırmak amacıyla 3 sıçana cerrahi işlem uygulandı ve 7 gün takip edildikten sonra sakrifiye edildi. Sıçanlarda avasküler nekroz gelişmesinin görülmesiyle planlanan çalışmaya geçildi.

Tedavi yöntemleri olarak HBO tedavisi ve Enoksaparin kullanılan hayvanlar 15 günlük ve 30 günlük gruplar olarak takip edildiler. Deney sürecinde hayvan kaybı ve

tedavilerle ilişkili bir komplikasyon olmadı. Femur başları incelemesinde bütün sıçanlarda avasküler nekrozun tespit edildiği görülmüştür.

Norman ve ark'nın hayvan modelini geliştirdikleri çalışmada 2. günde kemik iliği ödeminin geliştiği, 5.günden itibaren piknotik nükleuslu osteositlerin olduğu veya boş kemik lakünalarının görüldüğü belirtilerek nekroz oluşturulduğu gösterilmiştir. Kemirgenlerde hızlı yıkım ve yapım olmasından dolayı 42. günde sakrifiye edilen hayvanlarda nekrozun ortadan kalkmaya başladığı; bu nedenle deneylerde kemirgenlere 30 günden fazla süren tedaviler uygulanmaması gerektiği belirtilmiştir (112). Bizim yaptığımız çalışmada 15 gün takip edilen kontrol ve HBO gruplarında nekroz tespit edilirken; Enoksaparin ve HBO+Enoksaparin gruplarında sırasıyla 2 ve 4 sıçanda kemik nekrozu tespit edilmemiştir. 30 gün takip edilen gruplarda HBO ve HBO+Enoksaparin gruplarındaki sıçanlardan sadece birinde kemik nekrozu tespit edilirken, kontrol grubunda 4 sıçanda, Enoksaparin grubunda 3 sıçanda kemik nekrozu tespit edilmiştir. Norman ve ark'nın araştırmasıyla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda da 15 gün takip edilen kontrol grubunda nekrozun kaybolmaması birbiriyle benzer sonuçlar vermesine rağmen 30 gün takip ettiğimiz kontrol grubunda 4 sıçanda nekrozun tespit edilememesi uyusmamaktadır. Bizim yaptığımız çalışmada sıçanlarda daha erken sürede nekrozun kaldırıldığı görülmüştür.

Levin ve ark'nın aynı model üzerinde HBO tedavisinin etkilerini araştırdıkları deneyde; nekroz miktarı, osteoneogenez, remodelizasyon, artikular kartilaj değişiklikleri histopatolojik değerlendirilme ile araştırılmıştır. 2., 7., ve 21. günlerde sakrifiye edilen gruplarda HBO grupları ile kontrol grupları arasında anlamlı fark ortaya çıkmamıştır. 42. günde sakrifiye edilen gruplar arasında HBO grubunda kontrol grubuna göre apozisyonel ve intramembranöz yeni kemik yapımının daha fazla olduğu, remodelizasyonun daha fazla gerçekleştiği, nekrozun daha az tespit edildiği görülmüştür. Dejeneratif değişiklikler ve artiküler kartilaj değişiklikleri açısından her iki grup arasında fark tespit edilmemiştir (108). Bizim yaptığımız çalışmada 15 gün takip edilen HBOT ve HBOT+Enoksaparin gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak nekroz miktarı daha az, yeni kemik yapımı daha fazla tespit edildi. Remodelizasyon ve kırıldak değişikliği parametreleri açısından istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilememesi gruplarda bulunan hayvan sayısının az olmasına bağlı olabilir. 30 gün takip edilen gruplarda HBOT ve HBOT+Enoksaparin gruplarında

kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yeni kemik yapımı daha fazla, fibrotik doku miktarı, remodelizasyon ve kırıldak değişikliğinin daha az olduğu tespit edildi. Nekroz miktarı açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızda HBO'nun tek başına ve Enoksaparin ile yapılan tedavilerinin Norman ve ark.'nın çalışmalarına göre daha etkili olduğu görülmüştür. 15 gün takip edilen gruplar arasında ve 30 gün takip edilen gruplar arasında en olumlu sonuçlar kombine tedavi ile elde edilmiştir.

1990 yılında yayınlanan Barth ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sıçanların femur metafizlerinde drilling uygulaması ile kemik kortekste hasar oluşturulmuş ve sıçanlar 3 gruba ayrılmıştır. Birinci grup kontrol, ikinci grup günde 1 seans HBO tedavisi (2 ATA, %100 O₂, 90 dakika) ile tedavi edilmiş ve üçüncü grup günde 2 seans HBO tedavisi (2 ATA, %100 O₂, 90 dakika) ile tedavi edilmiştir. Gruplarda bulunan sıçanlar 2, 7, 14, 21, 28, 35. günlerde sakrifiye edilerek kemik iyileşmesinin HBO tedavisinin günde bir kez veya iki kez uygulanmasının etkileri araştırılmıştır. Sıçanlar elektron mikroskopisi, ışık mikroskopisi, histomorfometri yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda ve günde iki kez HBO tedavisi uygulanan gruplarda encondral ossifikasyon ile iyileşme görülürken, günde bir kez HBO uygulanan grupta primer ossifikasyon görülmüştür. Histomorfometrik bulgulara göre günde bir kez HBO tedavisi uygulanması kontrol grubuna göre kemik onarımını ve vaskülarizasyonu arttırırken; günde iki defa HBO tedavisi uygulanması kontrol grubuna göre kemik onarımını ve vaskülarizasyonu yavaşlattığı gösterilmiştir (113). Bu çalışmada HBO tedavisi günde bir kez 2,5 ATA'da %100 O₂ ile 90 dakika protokolü ile uygulanmıştır. 15 gün ve 30 gün takip edilen gruplarda osteoblastik yeni kemik yapımının arttığı ve remodelizasyon artmış olduğu benzer şekilde görülmüştür.

1991 yılında yayınlanan Jones ve ark.'nın yaptığı çalışmada femur boynuna osteotomi uygulanarak tavşan femur başlarında avasküler nekroz oluşturulmuş ve HBO tedavisinin etkileri araştırılmıştır. HBO tedavisi ilk 16 gün, günde iki kez 2 ATA'da 60 dakika ve her seans sonrasında 3 saat hiperoksijenizasyon uygulanarak; sonraki 12 gün tavşanlara günde iki kez 3 saat hiperoksijenizasyon ile uygulanmıştır. Deney sonucunda HBO tedavisinin osteoklastik aktiviteyi arttırdığı ve nekrotik dokunun ortadan kaldırılmasında signifikan artış sağlandığı, subkondral kemikte canlı ve nekrotik bölgelerde belirgin erozyon oluşturduğu, subkondral bölgede osteoklastik

aktivitenin belirgin arttığı, nekroz bölgelerinde belirgin yeni kemik oluşumunun gerçekleşmediği gözlemlenmiştir. Bu sonuçlarla femur başına yük binmesi durumunda kollapsa neden olabileceği düşünülmüş ve evre 2 AVN tedavisinde HBO tedavisinin tek başına uygulanmaması önerilmiştir (114). Bizim yaptığımız çalışmada HBO tedavisi ile nekrotik dokunun ortadan kaldırılması ve yeni kemik yapımı arttırılmış, subkondral bölgede remodelizasyon ve kırıldak değişiklikleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Hayvanların farklı olması ve yeniden onarım süreçlerinin birbirinden farklı olması, uygulanan HBO tedavisi protokollerinin farklı olması osteoklast aktivitesi, yeni kemik yapımı ve remodelizasyon açısından farklılık oluşturabileceği düşünülmüştür. Jones ve ark.'nın sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada olduğu gibi, günde bir seanstan fazla HBO tedavisinin uygulanması osteoklastik aktiviteyi çok fazla arttırması nedeniyle daha fazla kemik yıkımı oluşturduğu düşünülmüştür. Biz de HBO tedavisi ile beraber AVN tedavisinde femur başına yük bindirilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz.

2001 yılında Peskin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada bizim kullandığımız model ile aynı model uygulanarak sıçanlarda femur başı AVN oluşturulmuş ve 3 grupta incelenmiştir (115). 1. grup HBO tedavisi ile beraber arka bacaklara yük azaltma yöntemi kullanılarak, 2. grup sadece arka bacaklara yük azaltılarak ve 3. grup kontrol grubu olarak deney yapılmıştır. Hayvanlar cerrahi işleminden 5 gün sonra haftada 6 gün olacak şekilde 2,5 ATA'da 90 dakika HBO tedavisine alınmıştır. Gruplar ikiye bölünerek yarısı 30. günde sakrifiye edilmiş, diğer yarısı 42. günde sakrifiye edilmiştir. Nekrozun 5. günde femur başında görülmeye başlanması ve insanlarda da semptomların daha geç ortaya çıkması sıçanların 5. günde HBO tedavisine alınmasının nedeni olarak gösterilmiştir. Çalışma sonucunda kontrol grubu ile yük azaltma grubu arasında fark bulunamazken, HBO tedavisine ek olarak yük azaltma grubunda 30 gün takip edilen sıçanlarda femur başlarının daha az deformasyon gösterdiği, yeni kemik oluşumunun daha fazla olduğu, hemopoetik hücrelerin daha iyi korunduğu görülmüştür. 42 gün takip edilen ve HBO tedavisi alan grupla diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülememiştir. Bunun nedeni olarak uzun süre HBO tedavisi uygulanmasının oksijen radikallerinin osteoklast hücrelerini fazla uyarmasına bağlı toksik yan etkilerinden olabileceği öne sürülmüştür (115). Bu çalışmadan önce bahsettiğimiz iki çalışma, Jones ve ark. ve Barth ve ark.'nın yaptıkları çalışmalar örnek olarak gösterilmiştir. Bizim

çalışmamızda sıçanlar 30 gün boyunca, cerrahi işlem uygulandıktan sonra 4 saat içinde HBO tedavisine alınmıştır. Arka bacaklarına yük binmesi engellenmemiştir. HBO tedavisi 30 gün sonunda kontrol grubuna göre yeni kemik yapımı, remodelizasyon ve kırıldak değişikliği parametleri sonuçlarına göre etkin bulunmuştur.

Ueng ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada tavşan tibialarına 5 mm uzatma operasyonu uygulanarak HBO tedavisinin etkileri araştırılmıştır. 12 tavşanın yarısına HBO uygulanırken diğer yarısı kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. HBO tedavisi 2,5 ATA'da her gün 2 saat uygulanmıştır. Tavşanlar cerrahi işleminden 1 gün önce ve 3, 4, 5, 6 hafta sonra kemik mineral dansitesi ölçümleri yapılmıştır. HBO tedavisi uygulanan gruptaki tavşanların hepsinde kontrol grubuna göre torsiyona kaşı direnme gücü ve kemik mineral dansitesinde signifikan gelişme tespit edilmiştir (116). Bizim yaptığımız çalışmada da osteoblastik gelişim ve yeni kemik yapımı incelendiğinde HBO grubunda kontrol grubuna göre belirgin fark tespit edilmiştir.

Kataoka ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada spontan hipertansif sıçanlarda profilaktik HBO tedavisinin etkileri araştırılmıştır. Bu sıçanlarda yaşam süreçlerinin ilk dönemlerinde femur başı epifizinde osteonekroz gelişmektedir. Çalışmada HBO tedavisinin sıçanlarda femur başı avasküler nekrozu gelişimini engellediği gösterilmiştir (117).

HBO tedavisinin klinik alanda kullanımına ait fazla yayın bulunmamaktadır. Reis ve ark.'nın 2003 yılında yayınlanan çalışmasında 12 hastada MR incelemesinde lezyon büyüklüğü 4–12 mm olan 16 adet Steinberg evre 1 femur başı AVN hastası takip edilmiştir. Femur başında sadece ödem bulunan, 4 mm'den küçük ve 12 mm'den büyük nekroz büyüklüğüne sahip hastalar çalışmaya alınmamıştır. HBO tedavisi alan gruptaki her hasta toplam 100 seans 2,0–2,4 ATA'da 90 dakika saf oksijen kullanmıştır. Tedavi öncesinde ve sonrasında çekilen MR görüntülerinde HBO grubunda %81, kontrol grubunda %17 normal MR görüntülerine ulaşılmıştır. Bu çalışma sonucunda HBO tedavisinin Steinberg evre 1 femur başı AVN hastalarında tek başına kullanılabilinecek bir tedavi yöntemi olduğunu belirtmişlerdir (109). 2005 yılında yayınlanan başka bir çift kör, randomize, kontrollü, prospektif çalışmada Vezzani ve ark., Ficat evre 2 olan 20 hasta 30 seans HBO tedavisi (2,5 ATA, 82 dakika/gün) veya hiperbarik hava ile tedaviye alınmıştır. Tedavi sırasında 10, 20, 30 seans sonrasında kalça hareketleri, stabilitesi ve ağrısı test edilmiştir. HBO grubunda 20. seans sonrasında bütün

parametrelerde olumlu değişiklikler başlamıştır. Hiperbarik hava ile tedavi ile takip edilen grupta olumlu sonuçlar elde edilememiştir. 6 yıllık takip sonucunda HBO grubundaki hiçbir hastada kalça ağrısı şikayeti oluşmamıştır. 9 hastanın 7'sinde tedavi başlangıcındaki MR görüntüleri ile 12 ay sonraki MR görüntüleri karşılaştırıldığında nekrozun tamamen ortadan kaybolduğu gösterilmiştir (118).

Bizim kullandığımız model üzerinde Enoksaparinin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada sıçanlar kontrol grubu ve I.M. (1 mg/kg) yoldan Enoksaparin uygulanan tedavi grubu olarak 30 gün takip edilmiştir. Enoksaparin grubunda kontrol grubuna göre nekrotik dokunun daha fazla rezorbe olduğunu, remodelizasyonun daha hafif olduğunu, kartilaj değişikliğinin daha az olduğunu tespit etmişlerdir. Yeni kemik yapımı açısından fark olmadığını belirtmişlerdir (105). Yeni kemik yapımında farklılık oluşmamasını; Enoksaparinin kemik doku üzerindeki bilinen etkilerine bağlı gelişen, beklenen bir sonuç olduğunu belirtmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada 30 gün Enoksaparin tedavisi ile takip edilen grup kontrol grubuna göre yeni kemik yapımı daha fazla, remodelizasyon daha hafif ve kartilaj değişikliğinin daha az olduğu tespit edilmiştir. Nekrotik kemik doku miktarı bakımından istatistiksel olarak fark tespit edilememesi gruplardaki denek sayısının az olmasına bağlanmıştır.

2004 yılında Folwarczna ve ark. tarafınca yapılan bir çalışmada subkutan (S.C.) Enoksaparin uygulamasının sıçan iskelet sistemi üzerine etkileri araştırılmıştır. Sıçanlar 3 gruba ayrılarak bir gruba 1000 IU/kg/gün dozunda, bir gruba 2000 IU/kg/gün dozunda Enoksaparin uygulanmış; bir grup kontrol grubu olarak takip edilmiştir. Çalışma sonucunda Enoksaparin uygulanan her iki grupta da osteopenik değişikliklerin oluştuğu, endosteal ve periosteal osteoid hacminin azaldığı, osteoklastik kemik rezorbsiyonunun da belirgin olarak arttığı görülmüştür (119). Çalışmamızla Folwarczna ve ark.'nın çalışmasındaki osteoklast aktivitesinde artış bulguları birbiriyle örtüşürken yeni kemik yapımı açısından sonuçlar birbirine uymamaktadır. Bunun nedenini açıklamak için daha çok denek sayısı ve grup ile benzer çalışmaların karşılaştırılması uygun olabilir.

2005 yılında Curcelli ve ark. tarafınca yapılan başka bir çalışmada deneysel olarak sağ tibiaları kırılan sıçanlarda Enoksaparin ve Heparinin iyileşme dönemi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Cerrahi işlem uygulandıktan 2 saat sonra başlanarak bir gruba Enoksaparin 1mg/kg/gün dozunda, bir gruba Heparin 200 UI/kg/gün dozunda, kontrol grubuna distile su enjekte edilerek 28 gün takip edilmiştir. Deney sonucunda sıçan

femurları histolojik olarak incelendiğinde 3 grup arasında kemik doku, kartilaj ve fibröz doku özellikleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (120). Bizim çalışmamızda 30 gün Enoksaparin tedavisi uygulanan grupta yeni kemik yapımı istatistiksel olarak yüksek tespit edilmiş, kartilaj değişikliği ve fibrotik doku gelişimi kontrol grubuna göre daha az değişiklik göstermiştir. Cerrahi işlemlerin kemiğin farklı bölgelerine uygulanması ve bir deneyde nekroz oluşturulurken diğerinde kırık oluşturulması Enoksaparinin kontrol grubuna göre etkilerini farklı gösterdiği düşünülmüştür.

2010 yılında Kang ve ark. tarafından yayınlanan başka bir çalışmada metil prednizolon uygulanarak deneysel avasküler nekroz oluşturulan tavşanlarda Levostatin ve Enoksaparinin kombine ve tekil etkileri araştırılmıştır. Enoksaparin 1 mg/kg/gün dozunda subkutan olarak hayvanlara uygulanmıştır. 2, 4, 8 ve 12 hafta sonra sakrifiye edilen tavşanların femur ve humerusları incelendiğinde kombine tedavi uygulanan grupta kontrol grubuna göre avasküler nekrozun daha az geliştiği tespit edilmiştir. En belirgin etki kombine tedavi ile sağlanmıştır. Tek başına Levostatin ve Enoksaparin tedavileri uygulanan gruplarda da kontrol grubuna göre daha az nekroz gelişimi görülmüştür (121). Bizim çalışmamızda Enoksaparin profilaktik olarak uygulanmayıp nekroz oluşturulan deneklerde etkisi araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda da Enoksaparinin HBOT ile kombine şekilde uygulanması en iyi sonuçları vermiştir.

Enoksaparinin AVN tedavisinde klinik kullanımı ile yapılan bir çalışmada Glueck ve ark. Ficat evre 1 ve evre 2 femur başı AVN hastalarına 12 hafta Enoksaparin (60 mg/kg/gün) tedavisi uygulayarak tedavi almayan aynı özelliklere sahip kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Hastalar trombofilia veya hipofibrinolizis nedeniyle AVN gelişen hastalar tip 1, steroid kullanımına bağlı AVN gelişen hastalar tip 2 olarak sınıflandırılmıştır. 108 hafta sonunda tip 1 özelliğe sahip 20 femur başı AVN'den 19'u hala Ficat evre 1 veya evre 2 seviyesinde iken tip 2 özelliğine sahip 15 femur başı AVN hastasının 12'sinde nekroz Ficat evre 3 veya evre 4'e ilerlemiştir. Bu çalışmayla hipofibrinolizis veya trombofiliya bağlı gelişen AVN'lerde Enoksaparin kullanımının nekrozun gelişimini engellediği düşünülmüştür (104).

VII. SONUÇ

Bu çalışmada deneysel femur başı AVN modelinde HBOT ve Enoksaparinin tekil ve birlikte uygulanmasının etkileri araştırılmıştır. Deneysel femur başı AVN’de HBOT’nin ve Enoksaparinin nekrotik dokunun temizlenmesinde, remodelizasyon ve kırıldak doku değişikliğinde kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar oluşturduğu görülmüştür. HBOT ile yeni kemik oluşumunun arttığı görülmüştür. HBOT ve Enoksaparin tedavisinin beraber uygulanması nekrotik kemik dokusunun temizlenmesi, yeni kemik oluşumu, remodelizasyon, kırıldak doku değişikliği ve fibrotik doku gelişimi parametrelerinde en iyi sonuçlar elde edilmiştir. HBOT ve Enoksaparinin kombine uygulanması tekil uygulamalardan farklı olarak fibrotik doku gelişimini diğer tedavilere göre daha fazla engellemiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar diğer çalışmalarda elde edilen olumlu sonuçları desteklemektedir. Çalışmamızda HBOT’nin ve Enoksaparin tedavilerinin kısa süreli takiplerinin sonuçları değerlendirilmiştir. AVN’de HBOT ve Enoksaparin tedavilerinin etkinliği uzun süreli, kontrollü başka hayvan modelleri ile yapılacak çalışmalar ile desteklenmelidir. HBOT’nin AVN tedavi protokolüne eklenmesinin yararlı olacağı düşünülüyorsa da optimum etkinliğinin belirlenmesi amacıyla, seans süresi ve sayısı, farklı basınç düzeyleri ile çalışmalar yapılması gerekmektedir.

IX. KAYNAKLAR

1. Ditri L., Montanari M., Melamed Y., Reis D. (2006): Femoral head necrosis. In: Mathieu M. (ed), Handbook on Hyperbaric Medicine, Netherlands, Springer, 546–552
2. Bejarl J., Peled E., Boss J.H. (2005): Vasculature deprivation – induced osteonecrosis of the rat femoral head as a model for therapeutic trials, Theoretical Biology and Medical Modelling, 2:24
3. Hammarlund C. (2002): Chapter 3, The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (Eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 37-68
4. Kemer A., Muth C., Mathieu D. (2006): Patient Management. In: Mathieu M. (ed), Handbook on Hyperbaric Medicine, Netherlands, Springer, 651–670
5. Kindwall E.P. (1995): A history of hyperbaric medicine, Kinwall E. (ed), Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Co.
6. Jain KK (2004): History of Hyperbaric Medicine, Textbook of Hyperbaric Medicine, Hogrefe & Huber Publishers, p 7
7. Edmonds C., Lowry C., Pennefather J. (1980): Hyperbaric oxygen therapy, Diving and Subaquatic Medicine, A diving medical centre publ., Australia, 28 pp 493-505
8. Faesecke K.P.(1997): Arbeit in Überdruck. Die Forschungsarbeiten von Arthur und Adele Bornstein beim Bau des ersten Hamburger-Elbtunnels 1909-1910. Dissertation Universität Hamburg (Med. Diss. Hamburg).
9. Fontaine J.A. (1879): Emploi chirurgical de l'air comprimé, Union Med, 28, 445
10. Moir E.W. (1896): Tunneling by compressed air, J. Society Arts, XLIV: 567–583
11. Jain K.K. (1999): History Of Hyperbaric Medicine In: Jain K.K. (Ed): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Edition, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe&Huber Publishers, 2-10
12. Boerema I., Meyne N.G., Brummelkamp W.K., Bouma S., Mensch M.H., Kamermans F., Stern Hanf M., van Aalderen. (1960): Life without blood (a study of influence of high atmospheric pressure and hypothermia on dilution of the blood), J Cardiovasc Surg, 1, 133-146
13. George Smith (1964): Carbon monoxide poisoning, Annals of the New York Academy of Sciences 117 (2), 684–687

14. Kindwall E.P. (2002): Chapter 2, The Physics of Diving and Hyperbaric Pressures. In Kindwall E.P., Whelan H.T. (Eds): Hyperbaric Medicine Practice 2. Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 21-36
15. Law R., Bukwirwa H. (1999): The physiology of oxygen delivery, Update in Anaesthesia, 10-3, 1-2
16. Jain K.K. (1999): Physical, Physiological and Biochemical Aspects Hyperbaric Oxygenation. In: Jain K.K. (Ed): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Edition, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe&Huber Publishers, 10-28
17. Hammarlund C. (2002): Chapter 3, The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 37-68
18. Mader J.T (1989): Hyperbaric oxygen therapy: A comittee report, Undersea and Hyperbaric Medical Society, Maryland USA
19. Bergö G.w., Risberg J., Tysseboth I. (1999): Cardiovascular effects of hyperbaric oxygen with and without addition of carbon dioxide, Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 80, 264-75
20. Mathieu D., Wattel F. (2006): Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygen on Microorganisms and Host Defences Against Infection, In: Mathieu M. (ed), Handbook on Hyperbaric Medicine, Netherlands, Springer, 103-120
21. Forman HJ, Thomas MJ. (1986): Oxidant production and bactericidal activit of phagocytes, Ann Rev Physiol; 48, 669-680
22. Park M. (2002): Chapter 10, Effects of Hyperbaric Oxygen in Infectious Diseases: Basic Mechanism. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 205-44
23. Çimşit M. (2007): Kronik yaralarda hiperbarik oksijen tedavisi ve diğer yardımcı tedaviler, 2. Ulusal Yara Bakım Kongresi, 29 Kasım-1 Aralık 2007, İstanbul, Özet Kitabı
24. Hammarlund C. (2002): Chapter 3, The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (Eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 37-68
25. Conway P.K., Harding G.K.(2008): Wound Healing in the Diabetic Foot. In Bowker H.J. and Pfeifer A.M. (eds): The Diabetik Foot 7th Edition, Philedelphia, Mosby Elsevier, 319-28

26. Sheffield P.J. (1985): Tissue oxygen measurements with respect to soft tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen. HBO Review, 1, 18-43
27. Silver I.A. (1980): Physiology of wound healing, Wound healing and wound infection: theory and surgical practice, Hunt T.K. (ed), Appleton-century-crofts, New York, pp 11-31
28. Tunalı G. (2007): Deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda yara iyileşmesinde hiperbarik oksijen ve prp(platelet rich plasma) etkilerinin histolojik ve ince yapı araştırması, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 28
29. Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan özel sağlık merkezleri hakkında yönetmelik: Resmi Gazete. Tarih: 01.08.2001, sayı 24480
30. Feldmeier J.J. (2003): Hyperbaric Oxygen 2003. Indications and Results. In: Feldmeier J.J. (Ed): The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report UHMS. Kensington, Maryland, 87–100
31. Orioni G. (2005): Acute Indications of HBO Therapy, Final Report. In: Marroni A., Mathieu D., Wattel F. (Eds): The First European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine, The ECHM Collection, Volume 1. Best Publishing Company, Flagstaff, AZ USA, 49-58
32. The 7th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine (2004): In MathieuD. (Ed): Conference Report ECHM, 3th-4th Dec., Lille
33. Roque F., Simao A. (2006): Barotraumatizm. In: Mathieu M. (ed), Handbook on Hyperbaric Medicine, Netherlands, Springer, 715–730
34. Palmquist BM, Philipson B, Barr PO. (1984): Nuclear cataract and myopia during hyperbaric oxygen therapy. Br Journal of Ophthalmology, 68(2), 113-117
35. Kindwall E. (1995): Contradictions and side effects to hyperbaric oxygen treatment, Kindwall E. (ed), Best Publishing Co, pp 51-54
36. Jain K.K. (1999): Chapter 8, Indications, Contraindications and Complications of Hyperbaric Oxygen Therapy. In: Jain K.K. (Ed): Textbook of Hyperbaric Medicine 3th Ed., Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, 73-78
37. Al Waili Noori S., Butler G., Beale J., Hamilton R W., Lee Y., Lucas P. (2005): Hyperbaric oxygen and malignancies: a potential role in radiotherapy, chemotherapy, tumor surgery and phototherapy, Medikal science monitor, 11 (9), 279-289

38. Karagöz B., Süleymanoğlu S., Uzun G., Bilgi O., Aydınöz S., Hahoul A., Turken O., Onem Y., Kandemir G.(2008): Hyperbaric Oxygen Therapy Does Not Potentiate Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats, 102(3), 287-292
39. Aktaş Ş., Olgaç V., Toklu A.S. (2000): Hyperbaric oxygen therapy in Adriamycin extravasation: an experimental animal study, *Ann Plast Surg* 45(2), 167-71
40. Arlet J. (1992): Nontraumatic avascular necrosis of the femoral head, *ClinOrthop*, 277:12-21
41. Malizos K.N., Karantanas A.H., Varitimidis S.E., Dailiana Z.H., Bargiotas K., Maris T. (2007): Osteonecrosis of the femoral head: Etiology, imaging and treatment. *Eur J Radiol*, 63:16–28
42. Atsumi T, Kuroki Y. (1992): Role of impairment of blood supply of the femoral head in the pathogenesis of idiopathic osteonecrosis, *Clin Orthop*, 277: 22–30
43. Glueck C.J., Glueck H.I., Greenfield D. (1994): Protein C and Protein S deficiency in thrombophilia and hypofibrinolysis: Pathophysiologic causes of Legg-Calve-Perthes disease, *Pediatric research*, 35: 383–388
44. Inoue S., Horii M., Asano T., Fujioka M., Ogura T., Shibatani M., Kim W.C., Nakagawa M., Tanaka T., Hirota Y., Kubo T. (2003): Risk factors for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation, *J Orthop Sci.*, 8:751-6
45. Chernetsky S.G., Mont M.A., LaPorte D.M., Jones L.C., Hungerford D.S., McCarthy E.F. (1999): Pathologic features in steroid and nonsteroid associated osteonecrosis, *Clin Orthop Relat Res.*, 368: 149-61
46. Griffith J.F., Antonio G.E., Kumta S.M., Hui D.S., Wong J.K., Joynt G.M., Wu A.K., Cheung A.Y., Chiu K.H., Chan K.M., Leung P.C., Ahuja A.T. (2005): Osteonecrosis of hip and knee in patients with severe acute respiratory syndrome treated with steroids, *Radiology*, 235:168-75
47. Koo K.H., Kim R., Kim Y.S., Ahn I.O., Cho S.H., Song H.R., Park Y.S., Kim H., Wang G.J. (2002): Risk period for developing osteonecrosis of the femoral head in patients on steroid treatment, *Clin Rheumatol*, 21: 299-303
48. Hirota Y., Hirohata T., Fukuda K., Mori M., Yanagawa H., Ohno Y., Sugioka Y. (1993): Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head, *Am J Epidemiol*, 137:530–8
49. Wang G.J., Cui Q. (1997): The pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis and the effect of lipid-clearing agents on this mechanism. In: Urbaniak JR, Jones JP (eds).

Osteonecrosis: etiology, diagnosis, and treatment. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons, p 159–66

50. Wang G.J., Cui Q., Balian G. (2003): The pathogenesis and prevention of steroidinduced osteonecrosis, *Clin Orthop Relat Res.*, 370:295-310
51. Lieberman J.R., Berry D.J., Mont M.A. (2003): Osteonecrosis of the hip: management in the 21st century, *Instr Course Lect.*, 52:337-55
52. Hirota Y., Hirohata T., Fukuda K., Mori M., Yanagawa H., Ohno Y., Sugioka Y. (1993): Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head, *Am J Epidemiol.*, 137:530-8
53. Matsuo K., Hirohata T., Sugioka Y., Ikeda M., Fukuda A. (1988): Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.*, 234:115-23
54. Kenzora J.E. (1983): Ischemic necrosis of femoral head. Part I. Accumulative cell stress: a hypothesis for the etiology of idiopathic osteonecrosis, *Instr Course Lect*, 32: 242–52
55. Kenzora J.E. (1985): Treatment of idiopathic osteonecrosis: the current philosophy and rationale, *Orthop Clin North Am*, 16: 717–25
56. Toklu A.S., Çimşit M. (2001): Dysbaric osteonecrosis in Turkish sponge divers. *Undersea Hyperb Med.* 28(2):83-88.
57. Chryssanthou C. (1981): Animal model of human disease: dysbaric osteonecrosis, *Am J Pathol*, 103: 334–6
58. Jones Jr. J.P. (1993): Fat embolism, intravascular coagulation, and osteonecrosis, *Clin Orthop*: 294–308
59. Slichter S.J., Stegall P., Smith K., Huang T.W., Harker L.A. (1981): Dysbaric osteonecrosis: a consequence of intravascular bubble formation, endothelial damage, and platelet thrombosis, *J Lab Clin Med*, 98:568-90
60. Hutter C.D. (2000): Dysbaric osteonecrosis a reassessment and hypothesis, *Med Hypotheses*, 54:585–90
61. Mok M.Y., Farewell V.T., Isenberg D.A. (2000): Risk factors for avascular necrosis of bone in patients with systemic lupus erythematosus: is there a role for antiphospholipid antibodies?, *Ann Rheum Dis*, 59:462-7
62. Cozen L., Wallace D.J. (1998): Avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: clinical associations and a 47-year perspective, *Am J Orthop*, 27:352-4

63. Milner P.F., Kraus A.P., Sebes J.I., Sleeper L.A., Dukes K.A., Embury S.H., et al. (1991): Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head, *N Engl J Med*, 325:1476–81
64. Assouline-Dayana Y., Chang C., Greenspan A., Shoenfeld Y., Gershwin M.E. (2002): Pathogenesis and Natural History of Osteonecrosis, *Semin Arthritis Rheum*, 32:94-124
65. Ridker P.M. (1995): Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in apparently healthy men, *N Engl J Med*, 332:912-917
66. Glueck C.J., Fontaine R.N., Gruppo R., Stroop D., Sieve-Smith L., Tracy T., Wang P. (1999): The plasminogen activator inhibitor-1 gene, hypofibrinolysis, and osteonecrosis, *Clin Orthop Relat Res.*, 366:133-46
67. Mont M.A., Jones L.C., Hungerford D. S. (2006): Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Ten Years Later, *J Bone Joint Surg Am.*, 88:1117-1132
68. Dzik-Jurasz A.S., Brooker S., Husband J.E., Tait D. (2001): What is the prevalence of symptomatic or asymptomatic femoral head osteonecrosis in patients previously treated with chemoradiation? A magnetic resonance study of anal cancer patients, *Clin Oncol*, 13:130–4
69. Epstein J.B., Wong F.L., Dickens A., Szasz I., Lepawsky M. (1992): Bone and gallium scans in postradiotherapy osteonecrosis of the jaw, *Head Neck*, 14:288-92
70. Koo K.H., Kim R., Cho S.H., Song H.R., Lee G., Ko G.H. (1994): Angiography, scintigraphy, intraosseous pressure, and histologic findings in high-risk osteonecrotic femoral heads with negative magnetic resonance images, *Clin Orthop*:127-38
71. Hasegawa Y., Iwase T., Iwasada S., Kitamura S., Iwata H. (1999): Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy, *Arch Orthop Trauma Surg.*, 119:112-4
72. Montella B.J., Nunley J.A., Urbaniak J.R. (1999): Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy. A preliminary report, *J Bone Joint Surg Am.* 81:790–8
73. Lafforgue P. (2006): Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone, *Joint Bone Spine*, 73: 500–507
74. Jones J.P. Jr. (1985): Fat embolism and osteonecrosis, *Orthop Clin North Am*, 16:595–633
75. Hutter C.D. (2000): Dysbaric osteonecrosis: a reassessment and hypothesis, *Med Hypotheses*, 54:585–90

76. Jones L.C., Mont M.A., Le T.B., Petri M., Hungerford D.S., Wang P., et al. (2003): Procoagulants and osteonecrosis, *J Rheumatol*, 30:783–91
77. Glueck C.J., Freiberg R.A., Fontaine R.N., Tracy T., Wang P. (2001): Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis, *Clin Orthop Relat Res*, 386:19–33
78. Wang G.J., Dughman S.S., Reger S.I., Stamp W.G. (1985): The effect of core decompression on femoral head blood flow in steroid-induced avascular necrosis of the femoral head, *J Bone Joint Surg Am*, 67:121–4
79. Cui Q., Wang G.J., Su C.C., Balian G. (1997): Lovastatin prevents steroid induced adipogenesis and osteonecrosis, *Clin Orthop Relat Res*, 344:8–19
80. Saito S., Inoue A., Ono K. (1997): Intramedullary haemorrhage as a possible cause of avascular necrosis of the femoral head. The histology of 16 femoral heads at the silent stage, *J Bone Joint Surg Br*, 69: 346–51
81. Weinstein R.S., Nicholas R.W., Manolagas S.C. (2000): Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip, *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 2907–12
82. Calder J.D., Buttery L., Revell P.A., Pearse M., Polak J.M. (2004): Apoptosis a significant cause of bone cell death in osteonecrosis of the femoral head, *J Bone Joint Surg Br*, 86:1209–13
83. Kawai K., Tamaki A., Hirohata K. (1985): Steroid-induced accumulation of lipid in the osteocytes of the rabbit femoral head. A histochemical and electron microscopic study, *J Bone Joint Surg Am*, 67:755–63
84. Liu Y.F., Chen W.M., Lin Y.F., Yang R.C., Lin M.W., Li L.H., Chang Y.H., Jou Y.S., Lin P.Y., Su J.S., Huang S.F., Hsiao K.J., Fann C.S., Hwang H.W., Chen Y.T., Tsai S.F. (2005): Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head, *N Engl J Med*, 352:2294-301
85. Suh K.T., Kim S.W., Roh H.L., Youn M.S., Jung J.S. (2005): Decreased osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in alcohol-induced osteonecrosis, *Clin Orthop Relat Res*, 431:220-5
86. Zalavras C.G., Malizos K.N., Dokou E., Vartholomatos G. (2002): The 677C T mutation of the methylene-tetrahydrofolate reductase gene in the pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head, *Haematologica*, 87:111-2
87. Parsons S.J., Steele N. (2007): Osteonecrosis of the femoral head: Part 1- Aetiology, pathogenesis, investigation, classification, *Current Orthopedics*, 21: 457–463

88. Jones J.P. Jr (1991): Etiology and pathogenesis of osteonecrosis, *Semin Arthroplasty*, 2: 160–168
89. Lieberman J.R., Berry D.J., Mont M.A. (2003): Osteonecrosis of the hip: management in the 21st century, *Instr Course Lect.*, 52:337-55
90. Hayes C.W., Balkissoon A.R. (1997): Current concepts in imaging of the pelvis and hip, *Orthop Clin North Am*, 28:617- 42
91. Koo K.H., Kim R., Cho S.H., Song H.R., Lee G., Ko G.H. (1994): Angiography, scintigraphy, intraosseous pressure, and histologic findings in high-risk osteonecrotic femoral heads with negative magnetic resonance images, *Clin Orthop*, 127-38
92. Khanna A.J., Yoon T.R., Mont M.A., Hungerford D.S., Bluemke D.A. (2000): Femoral head osteonecrosis: detection and grading by using a rapid MR imaging protocol, *Radiology*, 217: 188-92
93. May D.A., Disler D.G. (2000): Screening for avascular necrosis of the hip with rapid MRI: preliminary experience, *J Comput Assist Tomogr*, 24: 284–7
94. Tsuji T., Sugano N., Sakai T. (2003): Evaluation of femoral perfusion in a non-traumatic rabbit osteonecrosis model with T2 –weighted dynamic MRI, *J Orthop Res*, 21:341–351
95. Steinberg M.E., Steinberg D.R. (2004): Classification systems for osteonecrosis: an overview, *Orthop Clin N Am*, 35: 273-283
96. Mont M.A., Marulanda G.A., Jones L.C., Saleh K.J., Gordon N., Hungerford D.S., Steinberg M.E. (2006): Systematic analysis of classification systems for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am*, 88: 16–26
97. Mont M.A., Carbone J.J., Fairbank A.C. (1996): Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip, *Clin Orthop Relat Res*, 324: 169-78
98. Hernigou P., Poignard A., Nogier A., Manicom O. (2004): Fate of very small asymptomatic stage-I osteonecrotic lesions of the hip, *J Bone Joint Surg Am.*, 86: 2589-93
99. Cheng E.Y., Thongtrangan I., Laorr A., Saleh K.J. (2004): Spontaneous resolution of osteonecrosis of the femoral head, *J Bone Joint Surg Am.*,86:2594-9.
100. Yoshida T., Kanayama Y., Okamura M., Negoro N., Inoue T., Yoshikawa J. (2002): Longterm observation of avascular necrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus: an MRI study, *Clin Exp Rheumatol.*, 20: 525-30

101. Wang G.J., Cui Q., Balian G. (2000): The pathogenesis and prevention of steroid induced osteonecrosis, *Clin Orthop Relat Res.*, 370:295-310
102. Pritchett J.W. (2001): Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids, *Clin Orthop Relat Res.*, 386:173-8.
103. Aigner N., Petje G., Steinboeck G. (2001): Treatment of bone marrow oedema of the talus with the prostacyclin analogue iloprost, *J Bone Joint Surgery Br*, 83-B:855-858
104. Glueck C.J., Freiberg R.A., Sieve L., Wang P. (2005): Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip, *Clin Orthop Relat Res.*, 435:164-70
105. Norman D., Miller Y., Sabo E., Misselevich I., Peskin B., Zinman C., Levin D.N., Reis D.N., Boss J.H. (2002): The effects of enoxaparin on the reparative processes in experimental osteonecrosis of the femoral head of the rat, *Acta Path Microbiol Immunol Scand*, 110:221-228
106. Agarwala S., Jain D., Joshi V.R., Sule A. (2005): Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study, *Rheumatology (Oxford)*, 44:352-9
107. Lai K.A., Shen W.J., Yang C.Y., Shao C.J., Hsu J.T., Lin R.M. (2005): The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis, *J Bone Joint Surg Am.*, 87: 2155-9
108. Levin D., Norman D., Zinman C., Rubinstein L., Sabo E., Misselevich I., Reis D., Boss J. H. (1999): Treatment of experimental avascular necrosis of the femoral head with hyperbaric oxygen in rats: Histological evaluation of the femoral heads during the early phase of the reparative process, *Experimental and Molecular Pathology*, 67: 99–108
109. Reis N.D., Schwartz O., Militianu D., Ramon Y., Levin D., Norman D., Melamed Y., Shupak A., Goldsher D., Zinman C. (2003): Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head, *J Bone Joint Surg Br.*, 85:371-5
110. Mont M.A., Carbone J.J., Fairbank A.C. (1996): Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip, *Clin Orthop Relat Res.*, 324:169-78
111. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G., Anand S.S., Halperin J.L., Raschke R., Granger C., Ohman E.M., Dalen J.E. (2001): Heparin and low-molecular-weight

heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety, *Chest*, 119:64-94

112. Norman D., Reis N.D., Zinman C., Misselevich I., Boss J. H. (1998). Vascular deprivation-induced necrosis of the femoral head of the rat. An experimental model of avascular necrosis in the skeletally immature individual of Legg-Perthes disease. *Int. J. Exp. Pathol.*, 79: 173–181

113. Barth E., Sullivan T., Berg E. (1990): Animal model for evaluating bone repair with and without adjunctive hyperbaric oxygen therapy (HBO): comparing dose schedules, *Journal of Investigative Surgery*, 3:387-392

114. Jones J.P. Jr, Lewis R.H., Lewis T., Faugere M.C., Malluche H.H. (1991): The effect of hyperbaric oxygen on osteonecrosis, Undersea and Hyperbaric Medical Society Annual Scientific Meeting Abstract, 19-23 June 1991, San Diego

115. Peskin B., Shupak A., Levin D., Norman D., Jacob Z., Boss J.F., Misselevich I., Reis D.N., Zinman C. (2001): Effects of non-weight bearing and hyperbaric oxygen therapy in vascular deprivation-induced osteonecrosis of the rat femoral head, *Undersea Hyperb Med.*, 28(4):187-94

116. Ueng S.W.N., Lee S.S., Lin S.S., Wang C.R., Liu S.J., Yang H.F., Tai C.L., Shih C.L. (1998): Bone healing of tibial lengthening is enhanced by hyperbaric oxygen therapy: a study of bone mineral density and torsional strength on rabbits, 44(4):676-681

117. Kataoka Y, Hasegawa Y, Iwata H, Matsuda T, Genda E, Miura T, Takahashi H. (1992): Effect of hyperbaric oxygenation on femoral head osteonecrosis in spontaneously hypertensive rats, *Acta Orthop Scand*, 63(5):527-530

118. Vezzani G., Caberti L., Cantadori L., Mordacci M., Nicolopoulou A., Pizzola A., Valesi M. (2005): Hyperbaric oxygen therapy (HBO2) for idiopathic avascular femoral head necrosis (IAFHN): A prospective double-blind randomized trial, Undersea and Hyperbaric Medical Society Annual Scientific Meeting Abstract

119. Folwarczna J., Janiec W., Gawor M., Pytlik M., Kaczmarczyk-Sedlak I., Nowinska B. (2004): Effects of enoxaparin on histomorphometric parameters of bones in rats, *Pol. J. Pharmacol*, 56: 451–457

120. Curcelli E.C., Müller S.S., Ueda A.K., Padovani C.R., Maffei F.H.A., Hossne V.S. (2005): Effect of heparin-sodium and enoxaparin on rats tibial fracture healing: Clinical, anatomopathological, and biomechanical approach, *Acta Ortop. Bras.*, 13, 1

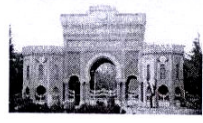
121. Kang P., Gao H., Pei F., Shen B., Yang J., Zhou Z. (2010): Effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits, *Int. J. Exp. Path.*, 91: 235–243

VIII. EKLER

Etik Kurul Onayı



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 126

24/09/2009

Sn. Prof. Dr. Salih AYDIN
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Karar No: 115
Başvuru Tarihi: 16/09/2009

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, Dr. Abdullah ARSLAN'a ait "Femur Başı Avasküler Nekrozunda Hiperbarik Oksijen Tedavisi Ve Enoksaparinin Kısa Dönem Etkilerinin Araştırılması" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul İlkelerine uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Alev A. KAYMAZ
İ. Ü. HADYЕК Başkanı

Prof. Dr. Müjdat UYSAL
Üye

Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN
Üye

Prof. Dr. Nuriye AKEV
Üye

Doç. Dr. Alper YILMAZ
Üye

Doç. Dr. Mehmet YALTIRIK
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
Üye

Avukat Safiye ALTUN
Üye

Mak. Müh. Seyfettin AVCI
Üye

İstanbul Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı
İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü 34119 Beyazıt-İSTANBUL
TEL : (0 212) 440 00 00/ 10013
E mail : hadyek@istanbul.edu.tr

IX. ÖZGEÇMİŞ

1981 Turhal doğumluyum. İlköğrenimimi Turhal Kahraman Cengiz Topel İlkokulu'nda, ortaöğrenimimi Turhal Anadolu Lisesi'nde ve lise eğitimimi Sivas Fen Lisesi'nde tamamlayarak 1999 yılında mezun oldum. 1999 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım ve 2005 yılında mezun oldum. 2005–2006 yıllarında Amasya Göynücek Merkez Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekimlik yaptım. 2006 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Bölümü'nü kazandım ve eğitimim için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.