T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı

Siklofosfamid İle İndüklenen Hemorajik Sistit Sıçan Modelinde Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etkinliğinin Araştırılması

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Çağrı Can Makar

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şamil Aktaş

İSTANBUL

2023

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı

Siklofosfamid İle İndüklenen Hemorajik Sistit Sıçan Modelinde Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etkinliğinin Araştırılması

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Çağrı Can Makar

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şamil Aktaş

İSTANBUL

2023

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2023-39481

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yakalanması zor mesleki fırsatları tecrübe etmemi sağlayan, mesleki ya da kişisel zorluklar karşısında içten desteğini hiç esirgemeyen, tez sürecim boyunca bilimsel bakış açısı ve engin bilgi birikimini büyük bir akademik nezaket içerisinde benimle paylaşan, öğrencisi olduğum için şanslı hissettiğim tez danışmanım Prof. Dr. Şamil Aktaş'a teşekkür ederim.

Kendisi ile çalışma fırsatı bulamamış olsam da Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nın kurucusu olup bize bu mirası aktaran Prof. Dr. Maide Çimşit'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki tecrübe edinmemiz için yurt içi ve yurt dışı fırsatlar yaratıp bu konuda beni destekleyen, engin bilgi ve birikimini benimle ve öğrencileri ile her zaman paylaşan, iş hayatı ve sosyal hayatta gelişimime katkı sağlayan Prof. Dr. Akın Savaş Toklu'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca kapsamlı bilgi ve deneyimini benimle paylaşan, desteğini esirgemeyen, özel seçilmiş bazı eğitici olguların takibini tecrübe etmemi sağlayan, teknik ve mesleki anlamda birikimiyle mesleki gelişimime ve eğitimime katkı sağlayan Prof. Dr. Salih Aydın'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca kapısını her çaldığımızda samimiyetle bize yardımcı olan, engin bilgi ve birikimini bizimle paylaşan, uluslararası akademik saygınlığı sayesinde sağladığı fırsatlarla mesleki gelişimime büyük katkı sağlayan, naifliği ve insani yönü ile bana rol model olan Doç. Dr. Bengüsu Mirasoğlu'na teşekkür ederim.

Bu geniş çaplı projede bana karşılıksız olarak bilimsel ve teknik destek sağlayan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Yasemin Özlük, Doç. Dr. Vuslat Yılmaz, Doç. Dr. Mehmet Güven Günver ve Arş. Gör. Serhat Erdem ve DETAE Laboratuvar Hayvanları Kürsüsü'ne, çalışmama kendi çalışmaları gibi gönülden sarılan sevgili dostlarım Uzm. Dr. Özge Hürdoğan, Dr. Ahmet Veysel Gümüş, Dr. Yasemin Kalkan ve Biyolog Gizem Koral'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimi keyif haline getiren meslektaşlarım Numan Özbek, Yusuf Eminnevabi, Bilgin Eti, Hacer Hazal Doğaner, Şeyma Şentürk Akar, Muhammed Yıldırım, Sena Nur Gündoğdu, Eser Yılmaz, Halil İbrahim Balsak, Bekir Özcan, Soner Uludağ, Nisa Örmeci, Ezgi Akpınar, Hande Çetin, Selahattin Çakıroğlu ve Seren Kırmızı'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Mürvet Kalaycı ve Mahir Orhanlı olmak üzere tüm hemşire, basınç odası operatörü, tıbbi sekreter, sağlık personeli, temizlik personeli ve yemekhane personeline teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir güçlükte kendimi yalnız hissettirmeyen canım iş arkadaşım Cansu Akkuş'a, yanımda oldukları için çok şanslı hissettiğim, birlikte geçirdiğimiz her an çok eğlendiğim sevgili Mehmet Abi ve güzel insan Atacan'a, tez süreci boyunca ofisini kütüphane gibi kullanmamı sağlayan Salih Şentürk'e teşekkür ederim.

Tez süreci boyunca, çalışmanın bilimsel temelinin oluşturulmasından deneylerin gerçekleştirilmesine, idrar numunesi toplanmasından şemaların çizimine kadar bu çalışmanın her satırında büyük emeği olan Elif Şanlı'ya teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca sevgi ve desteklerini yanımda hissettiğim geniş aileme, fedakarlıkları ile bugünlere gelmemi sağlayan, varlıkları ile bana güç veren, her zaman yanımda olduklarını bildiğim annem Nefize ve babam Enver Makar'a, küçük kardeşten çok abim gibi beni koruyup kollayan canım kardeşim Ozan Can ve sevgili eşi Kübra Makar'a teşekkür ederim.

Dr. Çağrı Can MAKAR

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ 6

SİMGELER VE KISALTMALAR 14

TABLOLAR DİZİNİ 15

ŞEKİLLER DİZİNİ 17

ÖZET 18

ABSTRACT 20

I. GİRİŞ VE AMAÇ 22

II. GENEL BİLGİLER 23

A. HEMORAJİK SİSTİT 23

1. Tanımı 23

2. Mesane Duvarının Yapısı ve İşlevi 24

3. İnsidans, Yaş, Cinsiyet 25

4. Etiyoloji, Risk Faktörleri ve Patogenez 26

a. İnfeksiyon 27

b. Radyasyon 28

c. İlaçlar ve Toksinler 29

i) Siklofosfamid 30

ii) Akrolein 30

iii) Patogenez ve Moleküler Mekanizma 31

5. Korunma 32

a. Hiperhidrasyon ve Sürekli Mesane İrrigasyonu 32

b. Mesna 33

6. Semptom ve Bulgular 34

7. İlk Değerlendirme ve Tanı 35

8. Hemorajik Sistitin Derecelendirmesi 35

9. Tedavi 36

a. İntravezikal tedaviler 37

i) Alüminyum Sülfat (Şap) 37

ii) Formalin 37

iii) Prostoglandinler 38

iv) Hyaluronik asit 38

v) Aminokaproik Asit 39

vi) Kondroitin sülfat 39

b. Sistemik tedaviler 39

i) Hiperbarik oksijen tedavisi 39

ii) Sodyum pentosanpolisülfat 39

iii) Aminokaproik asit 40

iv) Konjuge östrojenler 40

v) Rekombinant Faktör VIIa ve XIII 40

vi) Deneysel ve diğer ajanlar 40

c. Cerrahi ve radyolojik girişimler 41

B. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ 41

1. Tanım 41

2. Tarihçe 41

3. Ülkemizde Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Tarihçesi 43

4. HBOT'un Fiziksel Temelleri 44

5. Fizyolojik Etkileri 45

a. Basıncın Doğrudan Etkileri 45

b. Parsiyel Oksijen Basıncının Artışının Yarattığı Etkiler 45

i) Kardiyovasküler Etkileri 47

ii) Antibakteriyel Etki 47

iii) Antitoksik Etki..... 48

iv) Yara İyileşmesine Etki..... 48

v) Antiödem Etki..... 49

6. Endikasyonlar 49

7. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Kontrendikasyonları..... 53

8. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Komplikasyonları ve İstenmeyen Etkileri... 54

9. Hemorajik Sistit Tedavisinde Hiperbarik Oksijen..... 55

III. GEREÇ VE YÖNTEM 59

A. Deney Hayvanlarının Seçimi, Bakımı ve Gruplandırılması..... 59

B. Deney Modelin Oluşturulması ve Doğrulanması..... 60

C. Deney Protokolü ve Hiperbarik Oksijen Tedavisi 61

D. Deneyin Sonlandırılması, Serum ve Doku Elde Edilmesi 62

E. Mesane Ağırlığı, Vücut Ağırlığı, Vücut Mesane İndeksi Tespiti 62

F. Makroskobik Değerlendirme (Mesane Hasar Skoru)..... 63

G. Histopatolojik İnceleme ve İmmünhistokimyasal Yöntem..... 64

H. Mesane, Serum ve İdrar Sitokin Seviyesi Tespiti 66

İ. Mesane ve Serum Malondialdehit Seviyesi Tespiti 67

J. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi 67

IV. BULGULAR 68

A. Hastalığa Bağlı Denek Kaybının Değerlendirilmesi 68

B. Vücut Ağırlığı (VA) Kaybının Değerlendirilmesi 69

C. Mesane Ağırlığı ve Vücut/Mesane İndeksinin Değerlendirilmesi 69

D. Makroskopik Bulguların Değerlendirilmesi 70

E. Histopatolojik Bulguların ve Ki-67 Boyanma Yüzdesinin Değerlendirilmesi .. 71

F. Mesane Dokusunda Sitokin ve Malondialdehit Seviyesinin Değerlendirilmesi 74

G. Serum Sitokin ve Malondialdehit Seviyesinin Değerlendirilmesi 75

H. İdrar Sitokin Seviyesinin Değerlendirilmesi 76

İ. Doku, Serum ve İdrar Sitokin Seviyesinin Korelasyonun Değerlendirilmesi.... 82

J. Doku ve Serum Malondialdehit Seviyesinin Korelasyonun Değerlendirilmesi 83

V. TARTIŞMA 84

VI. KISITLAMALAR 90

VII. SONUÇ 91

VIII. KAYNAKLAR 93

IX. ÖZGEÇMİŞ 109

SİMGELER VE KISALTMALAR

AdV	:	Adenovirüs
Anti-VEGF	:	Anti- vasküler endotelyal büyüme faktörü
AP-1	:	Aktivatör protein-1
ATA	:	Atmosfer absolute
BKV	:	BK virüs
CMV	:	Sitomegalovirüs
CO	:	Karbonmonoksit
ECHM	:	European Committee for Hyperbaric Medicine
EGF	:	Epidermal büyüme faktörü
ESM	:	Ekstraselüler matriks
EUBS	:	European Underwater and Baromedical Society
GAG	:	Glikozaminoglikan
HBOT	:	Hiperbarik oksijen tedavisi
HCG	:	İnsan koriogonadotropini
HKHT	:	Hemotopoetik kök hücre transplantasyonu
HS	:	Hemorajik sistit
IL	:	İnterlökin
İ.P	:	İntraperitoneal
İF	:	İfosfamid
iNOS	:	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KRS	:	Kronik radyasyon sistiti
KT	:	Kemoterapi
LP	:	Lamina propria
MA	:	Mesane ağırlığı
MDA	:	Malondialdehit
NCI CTCAE	:	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NF-κB	:	Nükleer faktör-kappa B
NO	:	Nitrik oksit
Ort	:	Ortalama
PAF	:	Platelet aktive faktör
pO2	:	Parsiyel oksijen basıncı
RT	:	Radyoterapi
SF	:	Siklofosfamid
Std	:	Standart sapma
SUT	:	Sağlık uygulama tebliği
SV40	:	Simian virüs 40
TGF-1β	:	Dönüştürücü büyüme faktörü-1 Beta
TNF-α	:	Tümör nekroz faktörü-α
UHMS	:	Undersea and Hyperbaric Medical Society
V/M indeksi	:	Vücut mesane indeksi
VA	:	Vücut ağırlığı
VEGF	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: "Ulusal Kanser Enstitüsü İstenmeyen Olaylara İlişkin Ortak Terminoloji Kriterleri" hemorajik sistit evreleme sistemi..... 36

Tablo 2: Hemorajik sistitin klinik evrelemesi (84)..... 36

Tablo 3: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen güncel HBOT endikasyon listesi..... 50

Tablo 4: UHMS'nin (Undersea & Hyperbaric Medical Society) yayınladığı güncel HBOT endikasyon listesi..... 51

Tablo 5: European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) tarafından belirlenen HBOT endikasyon listesi..... 52

Tablo 6: European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) tarafından HBOT kullanılmaması önerilen tanılar..... 53

Tablo 7: HBOT'nin kesin ve göreceli kontrendikasyonları..... 53

Tablo 8: Mesane hasarının makroskopik derecelendirilmesi..... 63

Tablo 9: Mikroskopik hasarın histopatolojik olarak skorlanması..... 65

Tablo 10: Mesanenin makroskopik değerlendirilmesi..... 68

Tablo 11: Histopatolojik bulguların istatistiksel değerlendirilmesi..... 71

Tablo 12: Mesane dokusunda sitokin ve malondialdehit (MDA) konsantrasyonları 74

Tablo 13: Serum örneklerinde sitokin ve malondialdehit (MDA) konsantrasyonları ... 75

Tablo 14: 3. gün sakrifiye edilen sıçanlarda idrar sitokin konsantrasyonları 76

Tablo 15: 7. gün sakrifiye edilen sıçanlarda idrar sitokin konsantrasyonları. 79

Tablo 16: 14. gün sakrifiye edilen sıçanlarda idrar sitokin konsantrasyonları 80

Tablo 17: Mesane, serum ve idrar sitokin seviyelerinin korelasyon düzeyleri..... 82

Tablo 18: Doku ve serum MDA seviyesinin korelasyon düzeyleri 83

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Mesane duvarının yapısı. 25

Şekil 2: Basınç artışıyla oksijen çözünürlüğü ilişkisi..... 46

Şekil 3: Kontrol ve deney gruplarına uygulanan işlemler ve deney akışı 60

Şekil 4: Üriner kafesle idrar örneği toplanması..... 61

Şekil 5: Sakrifikasyonun ve operasyon odası..... 62

Şekil 6: Mesanelerin makroskopik görüntülemesi 64

Şekil 7: Vücut ağırlığı (VA) grafikleri 69

Şekil 8: Mesane ağırlığı ve V/M indeksi ortalamaları..... 70

Şekil 9: Mesane ödeminin makroskopik değerlendirmesi..... 71

Şekil 10: Mesane mukoza epitelinde dökülme bulguları ve hemoraji 72

Şekil 11: Mesane submukozasında değişken düzeylerde lökosit infiltrasyonu..... 72

Şekil 12: Mesane duvarında değişken düzeylerde ödem..... 73

Şekil 13: Ki-67 immünhistokimyasal antikoru ile proliferatif hücrelerin gösterilmesi . 73

Şekil 14: 3. Gün sakrifiye edilen sıçanlarda idrar sitokin değerleri (pg/ml) 78

Şekil 15: 14. Gün sakrifiye edilen sıçanlarda idrar sitokin değerleri (pg/ml) 81

ÖZET

Giriş: Hemorajik sistit, mesanenin çeşitli derecelerde hematüri ile seyreden inflamatuar bir hastalığıdır. Klinik prezentasyon ağrısız mikroskobik hematüriden, şiddetli, hayatı tehdit eden kanamaya kadar değişebilir. Hastalığın akut formu daha sık görülür ve tedaviye iyi cevap verir. Kronik hemorajik sistit tedaviye daha dirençlidir, etiyolojisinde radyoterapi ve kemoterapi en sık sebeplerdir. Kemoterapötik ajanlar arasında en sık siklofosfamid ile ilişkilendirilir. Radyoterapiye bağlı hemorajik sistit tedavisinde fizyopatolojiye yönelik kullanılan tek tedavi hiperbarik oksijen tedavisidir. Kemoterapiye bağlı gelişen hemorajik sistit tedavisinde kabul görmüş bir tedavi yöntemi henüz yoktur.

Amaç: Bu uzmanlık tezi çalışmasında 200 mg/kg dozunda siklofosfamidin intraperitoneal uygulanması ile indüklenmiş hemorajik sistit sıçan modelinde hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 40 adet 8-10 haftalık 215-275 gram ağırlığında genç erişkin wistar albino erkek sıçan randomize olarak HBO ve kontrol gruplarına ayrıldı. Tüm gruplara 200 mg/kg dozunda intraperitoneal siklofosfamid uygulanarak hemorajik sistit sıçan modeli oluşturuldu. HBO ve deney grubundan eşit sayıda hayvan 3, 7 ve 14. gün sakrifiye edildi. HBO grubundaki sıçanlar, 3. gün sakrifiye edilene kadar 6 seans, 7. gün sakrifiye edilene kadar 14 seans ve 14. gün sakrifiye edilene kadar 28 seans hiperbarik oksijen tedavisi aldı. Tedavileri arasında 12 saat bulunan sıçanlara her seansta 2,4 ATA basınçta, toplam 90 dakika (15 dk dalış, 15 dk çıkış) %100 oksijen solutuldu. Gruplar sıçan kayıpları, kilo kayıpları, mesane ağırlıkları, makroskopik ödem ve hemoraji, histopatolojik skorlama ve Ki-67 boyanma yüzdesi açısından değerlendirildi. Sıçanların mesane, serum ve idrar örneklerinde bulunan IL1-β, IL4, IL6, MCP-1, TNF-α sitokinlerinin miktarı Luminex ile ve MDA seviyeleri ELİSA yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular ve Sonuçlar: Kontrol ve HBO grubunda kaybedilen hayvan sayıları ve hayvanların ağırlık kayıpları tedaviden etkilenmedi. Üçüncü gün sakrifiye edilen kontrol grubunda mesane ağırlığında görülen yükseklik, HBOT'nin erken dönemde mesane ödeminde iyileşme sağladığını gösterdi. Vücut/mesane indeksi verileri bu yüksekliğin vücut ağırlığı farkından kaynaklanmadığını doğruladı. Bununla birlikte bu etkiyi destekleyecek, HBOT'nin histopatolojik olarak mesane hasarını iyileştirdiğini gösterecek makroskopik ve mikroskopik bulgular elde edilememiştir. IL1-β, IL-4, IL6, MCP-1 ve TNF-α seviyesi incelemelerinde

mesane dokusunda, serumda ve idrar örneklerinde HBO ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Oluşturduğumuz hemorajik sistit sıçan modelinde tedavisinde HBOT'nin antiinflamatuar etkinliğini gösterecek bulgu tespit edilmedi. 3. gün sakrifiye edilen sıçanların mesane dokusunda malondialdehit seviyesinin kontrol grubunda yüksek tespit edildi. Bu bulgu HBOT'nin hasarlı mesane dokusunda oksidasyonu ve oksijen radikallerini arttırmadığını olumsuz etki yapmadığını gösterdi. Mesane sitokin seviyesi ile serum ve idrar sitokin seviyeleri arasında düşük bir korelasyon olduğu tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Hemorajik sistit; hiperbarik oksijen; siklofosfamid; kemoterapi

ABSTRACT

Introduction: Hemorrhagic cystitis is an inflammatory disease of the bladder characterized by varying degrees of hematuria. Clinical presentation can range from painless microscopic hematuria to severe, life-threatening bleeding. The acute form of the disease is more common and responds well to treatment. Chronic hemorrhagic cystitis is more resistant to treatment, with radiotherapy and chemotherapy being the most common etiologies. Among chemotherapeutic agents, cyclophosphamide is most frequently implicated. While the only pathophysiological treatment for radiotherapy-induced hemorrhagic cystitis is hyperbaric oxygen therapy (HBOT), there is currently no universally accepted treatment method for chemotherapy-induced hemorrhagic cystitis.

Aim: This study aimed to investigate the effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in a rat model of hemorrhagic cystitis induced by the intraperitoneal administration of cyclophosphamide at a dose of 200 mg/kg.

Materials and Methods: Forty young adult Wistar albino male rats, 8-10 weeks old and weighing 215-275 grams, were randomly divided into HBO and control groups. A hemorrhagic cystitis rat model was created by administering intraperitoneal cyclophosphamide at a dose of 200 mg/kg to all groups. Equal numbers of animals from the HBO and control groups were sacrificed on the 3rd, 7th, and 14th days. Rats in the HBO group received 6 sessions of hyperbaric oxygen therapy until the 3rd day, 14 sessions until the 7th day, and 28 sessions until the 14th day. Rats, with 12-hour intervals between treatments, were treated with 100% oxygen at 2.4 ATA pressure for 90 minutes (15 minutes compression, 15 minutes decompression) in each session. The groups were evaluated for animal losses, weigTlosses, bladder weights, macroscopic edema and hemorrhage, histopathological scoring, and Ki-67 staining percentage. Levels of IL-1β, IL-4, IL-6, MCP-1, and TNF-α cytokines in bladder, serum, and urine samples were measured using Luminex, and MDA levels were measured using the ELISA method.

Results and Conclusion: The number of animal losses and weight losses in the control and HBO groups were not affected by the treatment. The increase in bladder weight in the control group sacrificed on the 3rd day suggested that HBOT reduced bladder edema in the early period. Body/bladder index data confirmed that this elevation was not due to differences in body weight. However, no macroscopic or microscopic findings supported this effect or indicated

that HBOT histopathologically improves bladder damage. No differences were detected between the HBO and control groups in IL-1β, IL-4, IL-6, MCP-1, and TNF-α levels in bladder tissue, serum, and urine samples. No evidence was found to indicate the anti-inflammatory effectiveness of HBOT in the hemorrhagic cystitis rat model. Malondialdehyde levels in bladder tissue from rats sacrificed on the 3rd day were higher in the control group. This finding suggested that HBOT did not increase oxidation or oxygen radicals in damaged bladder tissue and did not have a negative effect. Correlations between bladder cytokine levels and serum and urine cytokine levels were found to be low.

Keywords: Hemorrhagic cystitis; hyperbaric oxygen; cyclophosphamide; chemotherapy

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemorajik sistit (HS), mesanenin çeşitli derecelerde hematüri ile seyreden inflamatuar bir hastalığıdır. Klinik prezentasyon ağrısız mikroskobik hematüriden, şiddetli, hayatı tehdit eden kanamaya kadar değişebilir (1). Hastalığın akut formu daha sık görülen formudur. Genellikle bakteriyel infeksiyona bağlıdır, iyi seyirlidir ve tedaviye hızlı cevap verir (2). Kronik formda ise kısıtlı tedavi seçeneği mevcuttur ve hastalık bu tedavilere karşı genellikle dirençli seyir izler. Kronik hemorajik sistit etiyolojisinde radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) en sık sebeplerdir.

Kemoterapötik ajanlar içerisinde ise en sık suçlanan ilaç siklofosfamid (SF) olmuştur (3-5). SF sık kullanılan bir antikanser ilaçtır. Ayrıca kemik iliği transplantasyonu uygulanan hastalarda en sık kullanılan ajan olma özelliğini sürdürmektedir (6). Benzer şekilde lupus nefriti ve romatoid artrit gibi bazı otoimmün hastalıkları tedavi etmek için immünosüpresif özelliğinden faydalanılır (6-8). HS riski SF dozu ile ilişkilidir. Yüksek doz SF tedavisi alanlarda HS görülme sıklığı %75, masif hemoraji ise %2-4 olarak bildirilmiştir (9). Hem katı tümörlerin ve hematolojik malignitelerin hem de otoimmün bazı hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen SF'nin doz kısıtlayıcı istenmeyen etkisi olan HS'nin tedavi protokolleri yeterince açık değil ve tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır. Zaten oldukça ağrılı ve ağır geçirilen kanser ve otoimmün hastalıkların tedavisini aksatan bu durum, hastane yatış sürelerini uzatmaktadır. Ayrıca, önemli morbiditelere ve hatta mortaliteye neden olabilmektedir. Tedavide hafif olgular için hiperhidrasyon, mesane irrigasyonu, ihtiyaç halinde transfüzyon gibi destekleyici tedaviler yeterli olmakla birlikte, kanamanın kontrol altına alınamadığı durumlarda cerrahi girişim gerekebilmektedir (10). Hastalığın doğrudan fizyopatolojisine yönelik tedavisinin bulunmaması hem hastalar için hem de klinisyenler için oldukça zorlayıcı olmaktadır.

Öte yandan kronik HS'e neden olan bir diğer etyolojik faktör olan radyoterapiye bağlı gelişen HS tedavisinde doğrudan fizyopatolojiye yönelik seçkin ve kabul görmüş bir tedavi mevcuttur: Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) (11). Radyasyon sistiti için HBOT'un bildirilen başarı oranı %60 ila %92 arasında değişmektedir (12). Düşük istenmeyen etki oranları ve bildirilen yüksek tedavi başarısı ile diğer sistemik tedaviler ve cerrahi yöntemlere göre öne çıkmaktadır. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı HBOT endikasyon listesinde bulunan diğer

radyasyon hasarı tanıları gibi Sosyal Güvenlik Kurumu geri ödeme kapsamında ödenmektedir (10).

Benzer klinik ve histopatolojik özelliklerine rağmen HBOT'nin SF kaynaklı HS tedavisinde kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Az sayıdaki olgu ve olgu serisi çalışmalarında yarar sağlayabileceği gösterilmiştir. Ancak karşılaştırmalı çalışmaların eksikliği nedeniyle büyük bir hasta grubu için umut olabilecek bu tedavi yöntemi beklenildiği kadar yaygın kullanılamamaktadır (1). Bu konuda yapılmış deneysel çalışmalara bakıldığında HBOT'nin SF uygulaması öncesi profilaktik olarak kullanımının denendiğini ve SF uygulandıktan sonra çok kısa sürede hayvanların sakrifiye edilerek deneyin bitirildiğini görmekteyiz (13, 14). Oysaki SF kullanımının yaygınlığı düşünüldüğünde bu hasta grubu için HBOT'nin profilaktik uygulaması mümkün görünmemektedir. Ayrıca az seans sayısı ve kısa deney süresi HBOT olası etkilerinin görülmesini engelleyebilir.

Çalışmamızın amacı SF ile oluşturulmuş HS sıçan modeli kullanılarak HBOT'nin kısa, orta ve uzun vadede kullanımının etkilerinin ortaya konulmasıdır. Böylece olası faydanın gösterilmesi halinde SF kullanımı kaynaklı HS hastaları için bu konuda yapılacak klinik çalışmaların önü açılacak ve bu hasta grubu için HBOT kullanımının yaygınlaşması mümkün olacaktır.

II. GENEL BİLGİLER

A. HEMORAJİK SİSTİT

1. Tanımı

Sistit terimi mesanenin genel inflamasyonunu tarif eder (15). İnflamasyon akut ya da kronik olabilir. Hastalığın şiddeti suprapubik bölgede hafif bir rahatsızlıktan yaşamı tehdit edebilen ciddi kanama ile seyreden hemorajik sistite (HS) kadar değişebilir. Daha basit bir sınıflandırma için etiyolojik olarak iki ana kategoriye ayrılabilir: infeksiyöz ve infeksiyöz olmayan (16).

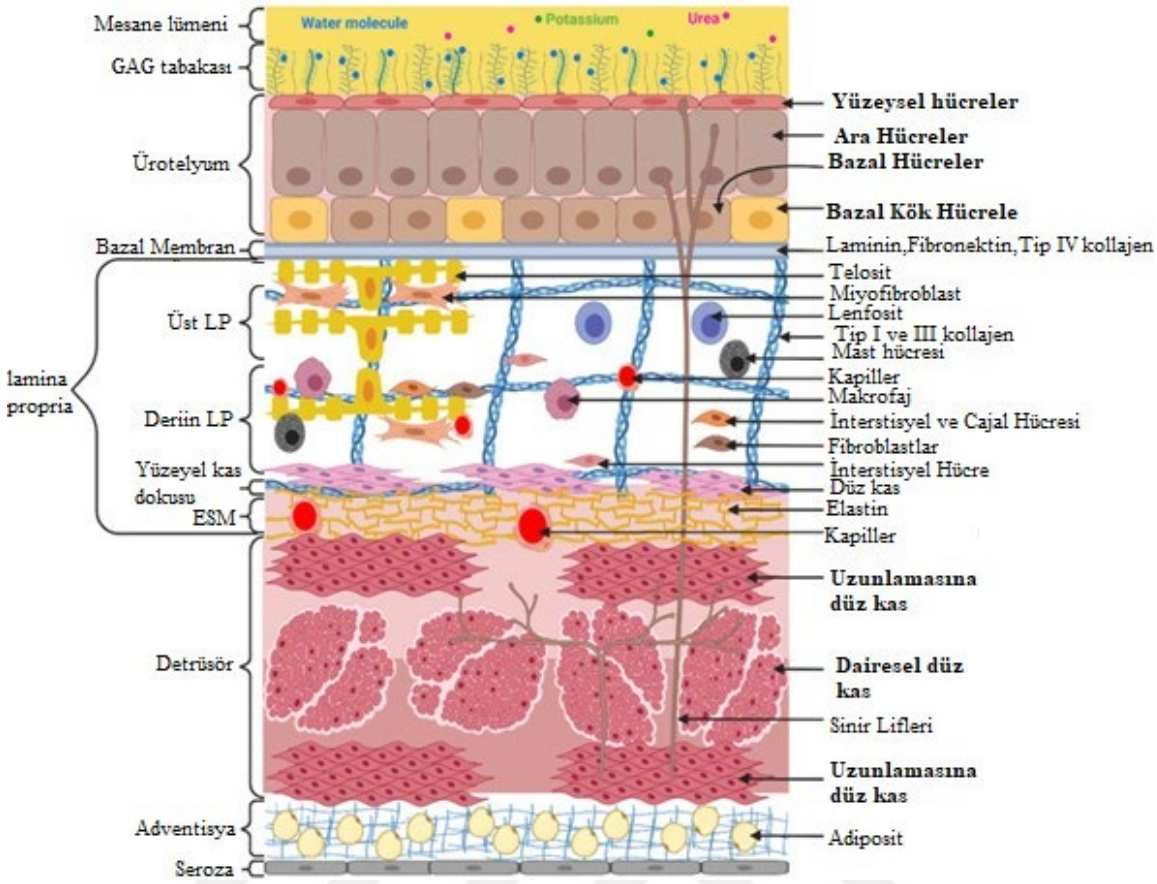
HS ise mesane mukozasında kanama ile sonuçlanan mesanenin diffüz inflamatuar bir durumu olarak tanımlanır. En yaygın sebebi bakteriyel infeksiyondur. Genellikle tedaviye hızlı yanıt veren akut hastalık oluşturur. Kronik HS ise genellikle pelvik radyoterapi (RT) ya da kemoterapiye (KT) bağlı olarak gelişen, klasik tedavilere oldukça dirençli, tekrarlayan ve bazen

de acil cerrahi girişim gerektirebilen hemoraji ile seyreden bir durumdur. İnfeksiyoz nedenler de özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda kronik HS'ye neden olabilmektedir (1, 2).

Siklofosfamid (SF) yaygın olarak kullanılan bir antikanser ilaçtır. Ayrıca kemik iliği transplantasyonu ve romatizmal bazı hastalıkların tedavisinde de oldukça sık kullanılan bu ajan kronik HS gelişiminde rol oynar (6). Özellikle kanser hastalarında RT ile birlikte en sık suçlanan faktördür (3-5).

2. Mesane Duvarının Yapısı ve İşlevi

Hastalığın ve fizyopatolojinin anlaşılabilmesi için mesane duvarı histolojisinin bilinmesi gerekir. Mesane duvarı ürotelyum, lamina propria, detrüsör, adventisya ve serozadan oluşur. Ürotelyum, idrarda bulunan çözünen zararlı maddelere karşı bir bariyer görevi gören ve ozmotik basıncı koruyan özelleşmiş epitel tabakasıdır. Yüzeysel hücreler, ara hücreler, bazal hücreler ve bazal kök hücrelerden oluşur. Mesane lümeni ile temas halinde olan yüzeyel hücreler bariyer fonksiyonunu sağlayan temel hücrelerdir. Üroepiteli kaplayan ve fizyolojik koruma için ilk bariyeri sağlayan glikozaminoglikan (GAG) tabakasını salgılayanlar bu hücrelerdir (16, 17). Bazal hücreler, hasarlandığında ürotelyumu yeniden oluşturabilen kök hücrelerdir (18). Normalde hareketsiz olan bu hücreler ürotel hasarlandığında aktive olarak rejenerasyonu sağlar (19). Ürotelyumun altında lamina propria tabakası yer alır. Lamina propria iki kısma ayrılabilir; ürotelyumun hemen altındaki üst lamina propria (ULP) ve ULP ile detrüsör arasındaki derin lamina propria (DLP). Düz kastan oluşan detrüsör tabakası üç katmanlıdır; uzunlamasına tabaka, dairesel tabaka ve mesane kasılmasını sağlayan bir başka uzunlamasına kas tabakası. Adventisya ve seroza, mesanenin dış yüzeyini kaplayan çok ince bir tabaka oluşturur (20).



Şekil 1: Mesane duvarının yapısı.

Mesane duvarı geçirgenliği belirleyen ürotelyum, esneklik ve kompliyans sağlayan lamina propria, kasılmaları gerçekleştiren detrusor ve mesaneyi koruyan adventisya ve serozadan oluşur. (GAG= Glikozaminoglikan; LP = lamina propria; ESM=ekstraselüler matriks)

3. İnsidans, Yaş, Cinsiyet

HS insidans çalışmaları kısıtlıdır. Hastalığın etyolojik faktörlerinin çeşitliliği ve bu kısıtlı çalışma sayısı nedeni ile öne sürülen rakamlar arasında farklılıklar dikkat çekmektedir. Sebep olan faktörün HC'yi tetikleme eğilimindeki değişkenliğin yanı sıra, tanım kriterlerindeki farklılıklar, insidans olarak bildirilen aralığın oldukça geniş olmasını açıklayabilir (21). Bu nedenle etyolojik faktörlere göre insidansın ayrı değerlendirilmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

HS gelişen hastaların sıklığı, RT sonrasında 6-20 yılda %5-10 ve SF kemoterapisinden sonraki haftalar veya aylarda %20-25 olarak bildirilmektedir (16, 22). SF 1958'de kullanıma sunulduktan sonra SF'ye bağlı ilk HS olguları bildirilmiştir. %10-40 arasında oranlarda bildirilen olgu sıklığı ile birlikte bu olgulardan bazılarının ilacın kesilmesi ile iyileştiği gözlemlenmiştir (23). Kümülatif doz arttığında bu oranların arttığı bilinmektedir. Örneğin kemik iliği nakli sonrası sürekli kullanımda bildirilen oranlar çok daha yüksektir (24). İfosfamid (İF) kullanan hastalarda HS doz kısıtlayıcı yan etki olarak görülmektedir (25, 26). İlacın yeni kullanılmaya başlandığı dönemde hastaların tamamına yakınında gros hematüri izlenmiştir (27). Sonraki dönemde tek seferde yüksek doz uygulamaların yerini düşük dozlara bölünmüş tekrarlayan uygulamalar almıştır. Özel bir koruma olmadan tekrarlayan düşük doz İF uygulamalarında çeşitli çalışmalarda HS görülme sıklığı %18-40 arasında bildirilmektedir (28-30).

Daha önce bahsedildiği gibi RT'ye bağlı sistit hem akut hem de kronik formda görülebilir. Standart dozda pelvik RT sonrası akut sistit insidansı farklı çalışmalarda değişiklik gösterir, fakat sık bir komplikasyon olduğu dikkat çeker. Radyasyona bağlı sistit insidansının %23 ile %80 arasında değiştiği ileri sürülmektedir; bu değişkenlik muhtemelen radyoterapi dozlarının farklılığının bir sonucudur (31). Bununla birlikte RT sonrası akut sistit genellikle hemoraji ile ilişkili değildir (32, 33). RT'ye bağlı geç komplikasyon olarak HS görülme sıklığı ise %6,5-9 arasında bildirilmektedir. Kanamanın ciddi olduğu olgular ise %5'in altında görülmektedir (12, 34-36).

Yaş ve cinsiyetle HS ilişkisine dair veriler kısıtlı ve çelişkilidir. Bununla birlikte özellikle allojenik kemik iliği nakli sonrası HS sıklığının 8 yaşından küçük çocuklarda arttığı bildirilmektedir (37-39). Yine özellikle kök hücre nakli sonrası gelişen hemorajik sistit çalışmalarında 55 yaş üzeri olmak bağımsız bir risk faktörü olarak öne sürülmektedir. Aynı grup hasta için kadın cinsiyet risk faktörleri arasında sayılır (40-43). Bununla birlikte tam tersine erkek hasta yoğunluğu bildiren olgu serileri de mevcuttur (43, 44).

4. Etiyoloji, Risk Faktörleri ve Patogenez

Etiyoloji temel olarak 3 ana başlık altında toplanabilir: infeksiyon, radyasyon, ilaçlar ve toksinler. Bu başlıklar altında risk faktörleri ve patogenez de açıklanacaktır.

a. İnfeksiyon

Daha önce belirtildiği üzere bakteriyel infeksiyonlar akut hemorajik sistitin en sık sebebidir. *Escherichia coli* bakteriyel kaynaklı hemorajik sistit için en sık rapor edilen ajanlar arasında yer alır (17, 45). Sık görülen diğer bakteriyel etkenler arasında *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus* türleri ve *Klebsiella* türleri sayılabilir. Diğer bulaşıcı hastalıklar (bakteriyel/mikobakteriyel, fungal, paraziter veya viral) HS'nin sinsi ve teşhis edilmesi zor bir nedeni olabilir. Ayrıca HS, sistemik bulaşıcı bir hastalığın parçası olarak (örneğin, Sitomegalovirüs (CMV), Tüberküloz) gelişebilir veya etken mesaneden izole edilebilir (46). İnfeksiyon etkenleri arasında virüslere ayrı bir parantez açmak gerekir. Bunun nedeni doğrudan HS'ye neden olabilecekleri gibi KT ve RT kaynaklı HS gelişiminde predispozan rol oynamalarının mümkün olmasıdır. Özellikle hemotopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) sonrası çocuklarda gelişen HS için; BK virüs (BKV), adenovirüs (AdV) ve sitomegalovirüs (CMV) gibi viral etkenlere, gün geçtikçe daha çok çalışmada işaret edilmektedir (40, 47-50).

Zarfsız, ikozahedral, çift sarmallı lineer DNA virüsü olan AdV çocukluklarda üst solunum yolu infeksiyonu, konjonktivit ve enterit gibi tablolara yol açabilir ve lenfoid dokuda latens görülebilir. HKHT sonrası AdV infeksiyonunun latent virüsün reaktivasyonu ile olduğu düşünülmektedir ve hemorajik sistit, neftit, gastroenterit ve pnömoniye neden olabilmektedir. AdV pozitifliği farklı serilerde HKHT sonrası hemorajik sistit gelişen hastalarda %7-57 arasında bildirilmiştir (10, 51). Güncel bilgilerimize göre sağlıklı çocukta HS'nin en sık sebebi adenovirüslerdir. Üriner sisteme tropizmi olan Tip 11 adenovirüsler arasında en sık suçlanan tiptir. Daha az sıklıkla AdV Tip 34 ve 35 ile ilişkisi gösterilmiştir (47, 48, 52-54).

Zarfsız, ikozahedral DNA virüsü olan İnsan Polyomavirüsleri papovavirüs ailesindendir. Bu grubun üyeleri olan BK virüs, JV virüs ve Simian virüs 40 (SV40)'ın, erken çocukluk döneminde seroprevalansı %60-100 arasındadır. Genellikle asemptomatik geçirilen primer infeksiyonun ardından virüs, farklı vücut bölgelerinde (özellikle böbrekte) latent kalır. İmmün sistemin baskılandığı kemoterapi veya kemik iliği transplantasyonu sonrası virüs AdV'de olduğu gibi yeniden aktive olup sistit, üreter stenozu, nefrit gelişimine yol açabilir (10, 55, 56). BK virüsün HS ile ilişkisi de iyi incelenmiştir. Spot idrarda BKV atılımının miktarının transplantasyon sonrası çocuklarda HS gelişimini öngörmede kullanılabileceği söylenmektedir

(57). CMV'nin HS gelişiminde rolü daha belirsizdir (48). Fakat CMV ile HS birlikteliğine ilişkin güçlü kanıtlar sunulmaktadır (49, 50).

b. Radyasyon

RT, servikal kanser hastalarının %60'ında, endometrial kanser hastalarının %45'inde, vulvar kanser hastalarının %35'inde, vajinal kanser hastalarının %100'ünde ve yumurtalık kanseri hastalarının %5'inde endikedir (58). Pelvik radyasyon, özellikle kronik HS'ye sebep olan ve iyi bilinen bir etyolojik etkendir. Radyasyon tedavisini takiben pelvik bir organın ışınlanması sonucu hem akut hem de geç yan etkiler ortaya çıkabilir (20). Akut radyasyon hasarı genellikle maruziyetten sonraki haftalar veya birkaç ay içinde meydana gelirken, geç doku hasarı RT'den sonra aylar ile birkaç yıl arasında meydana gelir veya benzer süreler boyunca devam eder (59, 60). Yüksek enerjili lineer hızlandırıcılar, konformal RT ve yoğunluk ayarlı RT gibi gelişmiş yöntemler, çevredeki dokuları korurken tümöre daha yüksek dozda radyasyon verilmesine olanak tanır. Ancak hedef dışı organların radyasyon maruziyeti ve buna bağlı hasar görmesi hala yaygındır (12, 61). Kronik radyasyon sistiti (KRS), hastaların %5-10'unda 6 aydan yirmi yıla kadar ortaya çıkabildiği bildirilmektedir (20).

KRS anlaşıldığı kadar üç aşamadan oluşan bir fizyopatoloji izlemektedir; RT'yi takiben ilk birkaç hafta süren kısa bir akut faz, aylar ya da yıllar sürebilen semptomsuz ve süresi değişen latent bir ikinci faz ve son olarak gecikmiş ve geri dönüşümsüz kronik faz (62). Radyasyona bağlı sistitin ilk aşaması, mesanenin GAG ve ürotelyum hücre katmanlarının kaybı, bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonu, vazodilatasyon ve mesane endotelinin hiperplazisi ile kendini gösterir. Uzun süren sessiz dönemin ardından üçüncü ve son aşamada kronik inflamatuar yanıtı oluşturur. Kronik faz kollajen birikimi, düz kas epitelinin kaybı, kanama, ürotelyal duvarın incelmesi ve proinflamatuar bağışıklık hücrelerinin göçü ile karakterizedir. Güncel araştırmalar spesifik rolleri belirsiz olsa da bu cevapta mast hücrelerinin ve makrofajların rolünü vurgulamaktadır (31). Mast hücrelerinin TGF-β gibi çeşitli kemokinleri salgılayarak fibrozise neden olduğuna, ayrıca kan damarlarının geçirgenliğini arttırarak HS gelişiminde doğrudan rol oynadığına inanılmaktadır (63-65). Sonuçta KRS'nin tipik patolojik özelliği; atrofi, fibrozis, ardından mesane mukozasının nekrozu ve hematüri ile sonuçlanan obliteratif endarterittir (66).

KRS'nin erken semptomlarının, düşük hücre döngüsüne sahip olan ve dolayısıyla ışınlamanın neden olduğu hasara karşı oldukça duyarlı olan mesane ürotelyumundaki hasara

bağlı olduğu düşünülmektedir (67, 68). Radyasyon su moleküllerinin radyolizi sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri aracılığı ile ya da doğrudan DNA'yı hasara uğratarak veya hücre zarı yoluyla ürotelyumda hücre ölümüne neden olabilir. İdrar maruziyeti ilave stres kaynağı olarak inflamasyonu artırır ve hasara katkısı olabilir (59, 62, 67). Geç radyasyon hasarının gelişmesi büyük ölçüde toplam radyasyon dozuna ve fraksiyon uzunluğuna bağlıdır. Mesane duvarında iskemiye bağlı olarak yara iyileşmesi bozulur. Bu durum ülser ve fistül oluşumuna neden olabilir. Mukozal kan damarlarının genişlemesi ile mesane genellikle telenjiektazik görünüm alır. Buna bağlı olarak kanama gelişebilir. İyileşme aşamalarının bir parçası olarak başlayan fibrozis eğer gereğinden fazla olursa mesane kapasitesi azalabilir (60).

Radyasyona bağlı geç komplikasyonlar birçok faktöre bağlı gelişmektedir. Hastaya, tümöre ve radyasyon tekniğine ilişkin risk faktörleri komplikasyon gelişiminde etkilidir. Diyabet, hipertansiyon, ileri yaş, eş zamanlı kemoterapi, tütün kullanımı, aktif damar hastalığı ve inflamatuar barsak hastalığı gibi hastaya ait özelliklerin risk artışına neden olduğu bildirilmektedir (58). Ek olarak cerrahi, postoperatif komplikasyonlar da KRS dahil geç radyasyon hasarının gelişmesine katkıda bulunabilir. Tedavi edilen hacim, mesaneye uygulanan toplam RT dozu ve fraksiyonasyon (radyoterapi tedavilerinin verilme hızı), geleneksel yöntemlerle uygulanan RT, brakiterapi (tedavi edilen dokuya yakın bir kaynaktan radyoterapi) ve radyosensitivite geç yan etkilerin gelişmesinde diğer predispozan faktörler olarak gösterilmiştir. Tümör boyutu ışınlanan hacmi etkilediğinden önemlidir (59, 66).

c. İlaçlar ve Toksinler

İlaçlar ve toksinler sık rastlanan HS nedenlerindendir. HS ile en çok ilişkili ilaçlar siklofosfamid, ifosfamid, busulfan, idarubisin, paklitaksel/karboplatin tedavisi gibi sistemik kemoterapötik ajanlar; doksorubisin, mitomisin, epirubisin gibi intravezikal kemoterapötik ajanlardır. Bunlar dışında ketamin, metotreksat, intravezikal BCG uygulaması, bazı keyif verici maddelerin kullanımı ve insektisit maruziyeti gibi diğer bazı sebepler de HS oluşumuna neden olmaktadır (3, 69). Çok farklı gruptan ilaca ve kimyasala bağlı HS gelişimi bildirilmekle birlikte bunlar arasında en önemli sebep SF ve İF'dir. Güncel çalışmalarda yüksek dozda siklofosfamid sonrasında HS görülme sıklığının %20-25 olduğu bildirilmiştir. İF için bu oran muhtemelen kullanılan daha yüksek dozlar nedeni ile artmaktadır (16). RT'ye bağlı HS'ye benzer şekilde fizyopatolojik süreç GAG kaybı, ürotelyum disfonksiyonu, inflamasyon ve vasküler disfonksiyon ve ardından fibrozis kronolojisi ile gelişmektedir (20).

i) Siklofosfamid

SF, 1958 yılında piyasaya sunulan bir oksazafosforin bileşiği ve nitrojen mustard grubundan alkilleyici bir kemoterapötik ajandır. Kullanım alanı katı tümörler, lenfoma, myelom, kronik lenfositik lösemi gibi hematolojik maligniteler ve Waldenström makroglobulinemisi gibi hastalıkları içerir. Ayrıca SF ve SF'nin sentetik analoğu olan İF'nin neoplastik olmayan trombositopenik purpura, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, nefritik sendrom, granülomatoz polianjit ve kemik iliği naklinde yaygın kullanımı mevcuttur. Kullanıma çıktıktan kısa bir süre sonra 1960 yılında üriner sisteme ait semptomlarla HS'ye neden olduğu tanımlanmıştır (70). SF'nin üriner sistem toksisitesinin doza bağlı olduğu bildirilmektedir (2).

İlacın sık görülen diğer istenmeyen etkileri; bulantı, kusma, alopesi, stomatit, aspermi, amenore ve çabuk başlayıp kısa süren baş ağrısıdır. Akut lösemi ve mesane kanseri de nadir yan etkilerindendir. Daha az olarak deri ve tırnaklarda hiperpigmentasyon, injeksiyon sırasında metalik tat, alerji, halsizlik, karaciğer enzimlerinde yükselme görülür. Yüksek dozlarda verildiğinde nadir de olsa hipotiroidi, katarakt, sarılık, kardiak nekroz ve çok masif dozlarda akut myoperikardite neden olabilir. İlacın en önemli ve doz sınırlaması gerektiren istenmeyen etkileri kemik iliği baskılanması (özellikle lökopeni) ve HS'dir (71).

ii) Akrolein

Hem SF hem de İF, böbrekler tarafından filtrelenen ve sonra mesanede biriken, akrolein adı verilen toksik bir karaciğer ürününe metabolize olur. Bu molekül SF'ye bağlı HS'de suçlanan moleküldür (72). Akroleinin tek kaynağı SF'nin karaciğerde metabolize olması değildir, aynı zamanda oksidatif stres aracılı lipit peroksidasyonu, amino asitlerin miyeloperoksidaz aracılı oksidasyonu sırasında endojen olarak da oluşabilir veya sigara dumanı ve yanmış hayvan proteinleri sonucunda da ortaya çıkabilir. Akrolein, ürotelyumda nekroz, apoptoz ve piroptoza (gasdermin ailesinin aracılık ettiği bir hücre ölüm türü) neden olur (3, 73, 74). Bunun sonucunda ülserasyona ve muskularis mukoza ve kan damarlarının açığa çıkmasına neden olduğu gösterilmiştir. Akrolein fizyolojik olarak hızla nötralize edilen, çok reaktif bir moleküldür. Glutatyon ile konjugasyon en önemli nötralizasyon yoludur ve akrolein metabolizmasının yaklaşık %60-70'ini oluşturur. Akroleinin ayrıca endotel disfonksiyonunda rol oynayabileceği, NO üretimini ve oksidatif stresi artırabileceği öne sürülmektedir (75).

iii) Patogenez ve Moleküler Mekanizma

RT'ye bağlı HS'ye benzer şekilde fizyopatolojik süreç ürotelyum disfonksiyonu, inflamasyon ve vasküler disfonksiyon ve ardından fibrozis kronolojisi ile gelişmektedir (20). Mesanede ürotelyumu kaplayan GAG tabakası kaybının fizyopatolojik mekanizmanın ilk basamağı olduğu düşünülmektedir (76). Ürotelyumun GAG tabakasının bozulması, subepitelyal ödeme, ülserasyona ve geçirgenlikte değişiklikle kendini gösteren ürotelyum disfonksiyonuna neden olur (20).

Ürotelyumun fonksiyonlarının bozulmasının ardından bu değişikliklerin tetiklediği inflamatuar yanıt başlar. Böylece tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) ve interlökin (IL) ailesi (özellikle IL-1 ve IL-6) gibi birçok sitokin ile nükleer faktör-kappaB (NF-κB) ve aktivatör protein-1 (AP-1) gibi transkripsiyon faktörleri de patogenezde rol oynamaktadır. Bu moleküler faktörler dikkate alındığında SF kaynaklı mesane toksisitesinin patogenezi üç adımda özetlenebilir: İlk basamakta akrolein üroepitelyal hücrelere hızla girer. Daha sonra hücre içi reaktif oksijen radikallerini ve nitrik oksit üretimini (doğrudan veya NF-kappaB ve AP-1 yoluyla) aktive ederek peroksinitrit üretimine yol açar. Son olarak, artan peroksinitrit seviyesi lipitlere (lipit peroksidasyonu), proteinlere (protein oksidasyonu) ve DNA'ya (iplik kopmaları) zarar vererek bir DNA onarım enzimi olan PARP'ın aktivasyonuna yol açar. DNA hasarı PARP'ın aşırı aktivasyonuna neden olur, bu da oksitlenmiş nikotinamid-adenin dinükleotid ve adenozin trifosfatın tükenmesine ve sonuç olarak nekroz ile hücre ölümüne neden olur (74). İnflamasyon sırasında reaktif oksijen ve nitrojen radikallerinin aşırı üretiminin sonucu oksidatif stres, hücre hasarı ve hücre ölümüdür (apoptoz/nekroz). Artan sitokinler inflamatuar bölgede nötrofil infiltrasyonuna neden olur ve bu da inflamasyonu daha da güçlendirir. Böylece kendini besleyen inflamatuar bir kısır döngü başlar (20).

HS'de vasküler disfonksiyonun mekanizması etyolojiden bağımsız olarak ortak görünmektedir. Öne sürülen temel molekül vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) olmuştur. VEGF vazodilatasyona ve olgunlaşmamış anjiyogeneze neden olur, bu da mikrohemorajik sızıntıya ve hipoksiye yol açar. Ayrıca telenjiektazi oluşumuna ve albümin/kemokin üretimine neden olur. Bu üretim, neovaskülarizasyona ve kan damarlarının geçirgenliğinin artmasına neden olan mast hücrelerinin aktivasyonuna aracılık eder. Sonuçta albüminin damar dışına çıkışı daha fazla mast hücresinin olay yerine göçüne sebep olur.

Görüldüğü gibi vasküler disfonksiyonun temelinde hem inflamasyon hem de anjiyogenez yer alır (20).

HS son aşamada fibrozisle sonuçlanabilir. Kronik inflamasyon, bu sistit formlarında fibrozun yaygın bir paydasıdır. Fibrozis, kollajen I ve III, fibronektin ve dönüştürücü büyüme faktörü-1β (TGF-1β) üretiminin artması, WNT11 üretiminin azalması ve YKL-40'ın mast hücreleri tarafından salınmasından kaynaklanır. Fibrozis detrüsör ve lamina propriayı, özellikle de kan damarlarının çevresinde belirgindir. Fibröz proteinler bu bölgeleri istila ederek onları daha sert hale getirir. Bunun sonucunda mesane işlevselliğinde azalma ve mesane kasılmasında zorluk, spazm ve acil idrara çıkma gereksinimi gibi semptomlar ortaya çıkar. Telositlerin etkisi ile oluşan kasılmalar idrar kaçırma ve spazmların oluşumuna katkı sağlar. Spazmlar fibrozis nedeni ile sertleşmiş ve elastikiyetini kaybetmiş damarların rüptürünü kolaylaştırır, mikroskobik hematüriye ve ardından makroskopik hematüriye yol açar, damar dışına sızan kan inflamasyonu ilerletir, fibrozisi ve ardından vasküler lezyonları daha da kötüleştirir (20).

5. Korunma

HS'den korunmada kullanılması önerilen çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu yöntemler arasında sıklıkla önerilen kızılcık suyu gibi bitkisel yöntemler de mevcuttur (77). Fakat henüz hiçbir yöntemin koruyuculuk seviyesi üzerinde kesin bir mutabakat sağlanmış değildir. En yaygın kullanılan ve üzerinde en fazla çalışılan yöntemler; hiperhidrasyon, mesane irrigasyonu ve mesna kullanımı aşağıda ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Bu yöntemlerin SF'ye bağlı HS üzerine koruyucu etkisi olduğu görüşü hakimdir. Ayrıca siprofloksasinin BK virüs üzerine etkili olduğu ve profilaktik kullanımının HS insidansını azaltacağına dair çalışmalar bildirilmiştir (48).

a. Hiperhidrasyon ve Sürekli Mesane İrrigasyonu

Tedavi öncesi hiperhidrasyon ve mesane irrigasyonu en sık kullanılan profilaktik yöntemlerdir. Bununla birlikte başarısı konusunda tartışmalar mevcuttur. Yine de irrigasyon yapılan ve yapılmayan hastaların karşılaştırıldığı çalışmalardaki olumlu sonuçlar yaygın klinik kullanıma dayanak olur (78-81). Mesane irrigasyonu için önemli nokta eğer varsa hali hazırdaki pıhtıların iyi boşaltılmasıdır. Tedavinin başarısı genellikle buna bağlıdır (82). Güncel veriler sürekli mesane irrigasyonunun hem hastanede yatış süresini hem de ortalama HS'li geçen gün

süresini anlamlı düzeyde kısaltılabildiği yönündedir (78). Çalışmalar hiperhidrasyon ve zorlu diürez uygulanmasının da kanama insidansını azalttığını göstermektedir. Bu rejimin siklofosfamidin neden olduğu hemorajik sistit ile ilişkili potansiyel morbiditeyi azaltmadaki etkinliği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (16, 41, 83). Bununla birlikte hiperhidrasyonun HS'yi önlemede etkisiz olduğunu gösteren randomize kontrollü çalışmalar da mevcuttur (84).

b. Mesna

Mesna (sodyum 2-merkaptoetan sülfonat), siklofosfamid ve ifosfamid'e bağlı HS'nin önlenmesi için kullanılan, oral ve intravenöz (IV) formları bulunan, detoksifiye edici bir ajandır (85-87). Mesna ilk olarak kan dolaşımında dimesna'ya (mensa disülfür) dönüşür. Bu dönüşüm mesnayı etkisiz hale getirir. Daha sonra böbreklerden süzülüp mesaneye atıldığında yeniden aktif hale gelir. Aktif mesna, siklofosfamid ve ifosfamidin metaboliti akroleinle konjuge bağ oluşturan bir sülfidril donörü gibi davranır ve akroleini detoksifiye ederek HS gelişmesini önler (88).

Mesna genellikle SF veya İF kemoterapisi ile eş zamanlı olarak IV injeksiyon olarak uygulanır. Gereklilik halinde tedaviden 2 ila 6 saat sonra oral form (400 mg tablet) uygulanır (86). Oral ve IV uygulamalarda mesnanın mide bulantısı, kusma, kabızlık, karın ağrısı ve kötü tat gibi gastrointestinal yan etkileri yaygındır (89). Mesna uygulamasının en sık görülen istenmeyen etkisi, oral tablet alınırken oluşan rahatsız edici kükürt tadıdır. Bu tat kusmaya da sebep olabilir. Hastaların mesna alırken günde en az 4 bardak sıvı içmeleri, ilacı meyve suyu gibi bir sıvı ile almaları önerilir (86). Dermatolojik reaksiyonlar basit ilaç erüpsiyonlarından Steven Johnson sendromuna kadar geniş bir yelpazede görülebilir (90-92). Mesnanın istenmeyen etkileri arasında döküntü ve lökopeni gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları ile sistemik anafilaksi de yer alır (85, 93, 94).

Mesna SF ve İF tedavisi alan hastalarda oldukça yaygın kullanılmaktadır ve literatürde detaylı olarak incelenmiştir. Buna rağmen koruyucu etkisi ile ilgili hala tartışmalı noktalar mevcuttur (16). Koruyucu önlemler arasında yer alan hiperhidrasyona, mesna tedavisinin eklenmesinin daha fazla koruma sağlayıp sağlamadığı belirsiz noktalardan biridir. Kemik iliği nakli sonrası SF tedavisi alan 100 hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada mesna kullanımı ile hiperhidrasyon karşılaştırılmış, SF kaynaklı HS'nin önlenmesinde her iki yaklaşımın da eşit derecede etkili olduğu bildirilmiştir (81). Başka bir prospektif randomize

kontrollü çalışmada hafif hematüri gelişmesi bakımından mesna üstün bulunmuş fakat ileri derecede hematüri gelişiminde mesane irrigasyonundan üstün olmadığı ileri sürülmüştür (95). Hiperhidrasyona mesnanın eklenmesinin denendiği bir çalışmada belirgin fayda gösterilemediği bildirilmiştir (96). Bu nispeten az sayıdaki çalışmaya karşıt birçok çalışma mesnanın koruyuculuğunu bildirmektedir. Bununla birlikte, mesna profilaksisi alan hastaların yaklaşık üçte birinde HS görülmeye devam ettiği bildirilmektedir (81). Mesna profilaksisinin mesane hasarını tamamen önlemediği aşikardır (97).

6. Semptom ve Bulgular

HS'nin klinikte karşılaşılan semptom ve bulguları oldukça geniş bir yelpaze oluşturur. Hafif hematüri ve mesane tahrişi gibi hafif olgular gözlemle gerileyebilir veya hidrasyon ve mesane irrigasyonuyla tedavi edilebilir. Öte yandan büyük pıhtılara bağlı tıkanıklıklar nedeni ile böbrek fonksiyonlarında bozulmayla sonuçlanan ya da yaşamı tehdit eden ciddi kanamalı olgular da görülebilmekte ve bu olgular daha agresif tedavi gerektirmektedir. Pembe, kırmızı veya kahverengi idrarın varlığı gros hematüri düşündürür. İdrarın litresi başına 1 mililitre kadar az kan bile gözle görülür bir renk değişikliğine neden olabilir. Bu nedenle idrar renginde değişme her zaman ciddi hastalık anlamına gelmeyecektir. Kanama ciddiyeti arttıkça idrar artık yarı saydam özelliğini yitirir, daha koyu ve bulanıktır (ketçapa benzer bir kıvamdadır). Hastaların idrarlarında değişen boyutlarda pıhtı görülebilir. Ek olarak hastaların komorbiditelerine ya da bunların tedavisi için uygulanan yöntemler sonucunda gelişen trombositopeni, yaygın damar içi pıhtılaşma ve antikoagülasyona bağlı hemostaz bozuklukları hastalarda kanamayı daha da şiddetlendirebilir (98).

Hematüri HS hastalarında tek bulgu değildir. Ek olarak hastalarda acil idrara çıkma gereksinimi, sık sık ama az miktarda idrara çıkma, mesanenin tam olarak boşaltılmaması hissi ve ağrılı idrar yapma gibi alt idrar yolu semptomları da görülebilir. Mesane spazmlarına bağlı olarak glans peniste şiddetli ağrıdan yakınılabilir. Suprapubik hassasiyet görülebilir fakat yan ağrısı veya sırt ağrısı ile birlikte olması, üriner obstrüksiyonu düşündürmelidir. Obstrüksiyon gerçekleşen olgularda acil müdahale gerektiren idrar retansiyonu oluşabilir (98, 99).

7. İlk Değerlendirme ve Tanı

Akut HS ve kronik HS'nin akut alevlenmesinin ilk değerlendirmesine, etyolojisi ne olursa olsun her kanamalı hastada olduğu gibi, hematürinin ciddiyeti ve hemodinamik parametrelerin ne derece etkilediğinin belirlenmesi ile başlanmalıdır. Hemodinamik stabilite kadar önemli ikinci husus ise mesane drenajının sağlanmasıdır. Bu doğrultuda yapılacak ilk değerlendirme vital bulguları (arteryel kan basıncı, dakika nabız sayısı vb.), tam kan sayımını, pıhtılaşma faktörlerini içermeli ve gerekli durumlarda acil olarak kan ürünleri de dahil olmak üzere intravasküler hacim takviyesi uygulanmalıdır. Trombosit hedef düzeyi >50.000/μL olacak şekilde kan ürünü takviyesi uygulanmalıdır. Fizik muayenede karın muayenesi mesane distansiyonu tespiti için önemlidir, suprapubik hassasiyet varlığına dikkat edilmelidir. Büyük pıhtılarla birlikte gros hematüri varsa geniş çaplı 3 yollu kateter yerleştirilmeli ve pıhtı tahliyesi için manuel irrigasyon yapılmalıdır. Manuel irrigasyon idrarı temizlemeye yetiyor ve drenaj sağlanmışsa hematüri bu kadarı ile kontrol altına alınabilir. Fakat hematüri kontrol altına alınamazsa, sürekli mesane irrigasyonu başlatılmalıdır (100). Eğer bu yöntemlerle kanama kontrolü sağlanamazsa ya da pıhtı temizliği sağlanamazsa hasta anestezi altında sistoskopiye alınmalıdır. Sistoskopi sayesinde kanama kontrolü sağlanırken tanısal değerlendirme de mümkün olmaktadır (101, 102).

Hasta stabil hale geldikten sonra etyolojik faktör araştırılmalıdır. Bakteriyel nedeni dışlamak ve uygun tedaviyi belirlemek amacıyla antibiyotik duyarlılık testi ile birlikte orta akım idrar kültürü altın standart yöntemdir (46). Tanısal değerlendirme idrar sitolojisi, sistoskopi, üriner ultrasonografi ve üst üriner sistem kesitsel görüntülemeyi (tercihen BT ürografi) içerir. Bu tetkik ve görüntülemelerden elde edilen veriler KT ve RT'ye bağlı HS ile ayırıcı tanıya giren önceki malignitenin nüks etmesine bağlı hematüri, ürolitiazis, infeksiyon, travmatik yaralanma ve üst üriner sistem hastalıkları dahil olmak üzere diğer potansiyel etiyolojilerin ayrımında kullanılır (103).

8. Hemorajik Sistitin Derecelendirmesi

HS derecelendirmesi klinik özelliklere dayanır (4, 99). Prognoz hakkında fikir vereceği ve tedavi stratejisi belirlemede yardımcı olabileceği için derecelendirme oldukça önemlidir. En yaygın kullanılan derecelendirme sistemi "Ulusal Kanser Enstitüsü İstenmeyen Olaylara İlişkin Ortak Terminoloji Kriterleri (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for

Adverse Events (NCI CTCAE))" tarafından önerilendir (104). Evreleme sistemi tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: "Ulusal Kanser Enstitüsü İstenmeyen Olaylara İlişkin Ortak Terminoloji Kriterleri" hemorajik sistit evreleme sistemi

DERECE	SEMPTOMLAR
1	Mikroskobik hematüri; sık idrara çıkma, acil idrara çıkma gereksinimi, dizüri veya noktüride minimal artış; yeni inkontinans başlangıcı
2	Orta hematüri; sıklıkta orta derecede artış, acil idrara çıkma gereksinimi, dizüri, noktüri veya idrar kaçırma; idrar sondası yerleştirilmesi veya mesane irrigasyonu endikedir; günlük yaşam aktivitelerini sınırlama
3	Gross hematüri; transfüzyon, intravenöz ilaçlar veya hastaneye kaldırılma endikedir; elektif invaziv müdahale endikedir
4	Hayatı tehdit eden kanama; acil invaziv müdahale endikedir.
5	Ölüm

Klinik özelliklere dayalı yapılan ve klinikte sık kullanılan bir diğer derecelendirme yöntemi ise tablo 2'de gösterilen Droller ve ark.'ının önerdiği hemorajik sistit evreleme sistemidir (83).

Tablo 2: Hemorajik sistitin klinik evrelemesi (84)

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

9. Tedavi

HS tedavisinde yaygın kabul görmüş bir protokol yoktur. İlk basamakta idrar kültürü aksini gösterene kadar bakteriyel sebep göz ardı edilmemelidir. Akut HS'nin en sık sebebi olan bakteriyel sistitin tedavisi antibiyotiklerle yapılır ve genellikle iyi cevap alınır (104). Antibiyoterapi her zaman antibiyograma göre yönlendirilirken, ampirik antibiyotik tedavisi gram negatif patojenleri kapsamalı ve yerel epidemiyolojik direnç verileri göz önünde bulundurulmalıdır. Viral etken düşünülüyor ya da tespit edilmişse spesifik antiviraller tedaviye eklenmelidir (46).

Kronik HS'de etiyolojiden bağımsız olarak semptomatik tedavi yöntemleri denenir. Tercih edilen tedavi seçeneği hematürinin ciddiyetine bağlıdır. Genel yaklaşım en az invazif olandan başlanarak ilerlenmesidir (105-107). HC tedavisindeki ilk adım, ilk değerlendirme bölümünde anlatıldığı üzere daha fazla pıhtı oluşumunu önlemek için pıhtı tahliyesine ve hidrasyona yöneliktir. Hematüri devam ederse sürekli mesane irrigasyonu, fulgurasyon, hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) ve aşırı kan kaybı durumunda kan transfüzyonu düşünülmelidir. Hafif ve orta dereceli olgular genellikle antikolinerjik ilaçlarla ve pelvik taban kaslarının çalıştırılmasıyla (çoğunlukla zayıf yanıtla) ve bazen analjeziklerin ve idrar kaçırmaya karşı pedlerin eklenmesiyle tedavi edilir (108). Kullanılan diğer tedaviler şöyle sınıflanabilir: intravezikal (mesane içinde) ajanlar, sistemik tedaviler, cerrahi ve radyolojik girişimler (66).

a. İntravezikal tedaviler

Yukarıda açıklanan önleyici tedbirler ve konservatif tedavilerden sonra hematüri devam ederse %1 gümüş nitrat veya alüminyum sülfat (şap) gibi vazokonstriktif intravezikal ajanlar kullanılabilir (16). Etki mekanizmaları her bir ajan için farklılık gösterse de tedavide genel prensipler sterilizasyon, lavaj ve lokal kanama odaklarının durdurulmasıdır.

i) Alüminyum Sülfat (Şap)

Şap, çok çeşitli etiyolojilerden kaynaklı hematürinin tedavisinde tercih edilen ve iyi tolere edilebilen intravezikal bir ajandır. Yalnızca hafif kanamada kılcal damarlarda protein çökelterek ve vazokonstriksiyonla kılcal geçirgenliğin azaltılması yolu ile kanama önleyici olarak tercih edilir (109, 110). Ağır kanamalarda irrigasyonla birlikte uygulanmasına rağmen pıhtılaşma eğilimi oluşturarak ödeme neden olur. Sonuçta kanama daha da şiddetlenecektir (111). Mesane spazmları, suprapubik rahatsızlık hissi ve ilaca bağlı pıhtı oluşumu nedeniyle kateterin tıkanması gibi yaygın görülen istenmeyen etkilere neden olabilir. Böbrek yetmezliği olan bazı olgularda alüminyum toksisitesi riskinin olduğunu bildirmiştir (112).

ii) Formalin

Formalin, çok seyreltik %1'lik solüsyonda bile toksiktir (113). HS'de tedavi mekanizmasının, kılcal damarlarda obstrüksiyon ve ürotelyum seviyesinde protein fiksasyonu

olduğu düşünülmektedir (114). Oldukça ağrılı bir işlem olduğu için ameliyathane ortamında genel veya spinal anestezi ile uygulanmalıdır. Etkisinin hızlı başlaması avantajı vardır bununla birlikte kullanılan formalin konsantrasyonuna bağlı yüksek morbiditesi tartışmalara yol açar (115). Ayrıca veziko-üreteral reflü ve iki taraflı piyonefroz oluşturarak sepsise ve ölüme kadar gidebilen istenmeyen etkilere sebep olabildiği için çok nadiren kullanılır. İstenmeyen etkilerini önlemek için mutlaka cerrahi ya da girişimsel olarak idrarın mesaneye akması önlenmiş ve inatçı kanaması bulunan hastalarda uygulanması gerekir (113).

iii) Prostoglandinler

Prostaglandinler, araşidonik asit metabolizması ile üretilen hem pıhtılaşma fonksiyonlarının sürdürülmesinde hem de inflamasyonda görev alan lipit türevi otakoidlerdir (116). SF'ye bağlı HS'yi tedavi etmek için yararlı olabileceğini bildiren raporlar mevcuttur (3, 117, 118).

iv) Hyaluronik asit

Fizyopatoloji bölümünde anlatıldığı üzere mesane mukozasının en üst katmanındaki koruyucu glikozaminoglikan tabakasının hasar görmesi HS oluşumunun ilk basamağını oluşturur. Hyaluronik asit intravezikal uygulandığında mesanenin normal glikozaminoglikan tabakasının onarımına aracılık ettiğine inanılan bir mukopolisakkarittir. Özellikle radyasyonun bu koruyucu tabakada kusurlara yol açarak kronik inflamatuar değişikliklere yol açtığı ve ürotelyal hücrelerin iyileşmesini geciktirdiği bu yolla HS gelişimini tetiklediği iyi tanımlanmıştır (119). Ağrılı mesane sendromu ve interstisyel sistit sendromunun tedavisinde intravezikal ajan olarak kullanımı iyi araştırılmıştır ve kılavuzlar tarafından önerilmektedir (120). HS tedavisinde kullanımının diğer tedavi seçenekleri ile kıyaslanarak olumlu sonuçlar verdiğini bildiren yayınlar da mevcuttur (121, 122). Ciddi alt üriner sistem semptomu olanlarda daha fazla fayda sağlayabileceği bildirilmektedir. Etkisinin yavaş başlaması ve şiddetli hematüride sonuçların bilinmemesi, özellikle akut hemoraji durumunda kullanımını sınırlamaktadır (102).

v) Aminokaproik Asit

Aminokaproik asit post operatif aşırı kanamaların tedavisinde kullanılan bir ajandır. HS tedavisinde kullanımı da rapor edilmiştir. Fakat sert ve çıkarılması zor pıhtı oluşumuna neden olabilir. Pıhtıların kanalı tıkamasına, giderek böbrek kaybına kadar ilerleyen istenmeyen etkiler bildirilmiştir (123).

vi) Kondroitin sülfat

Kondroitin sülfat, hemorajik sistit tedavisinde nispeten yeni kullanılmaya başlanan bir ajandır. Veriler oldukça sınırlı olmakla birlikte bir biyofilm oluşturarak lokal etki ile glikozaminoglikan bariyerindeki hasarı onarmayı ve mesane epitelinde hasarı durdurmayı hedefler (3, 105).

b. Sistemik tedaviler

HS'ye bağlı inatçı hematürinin sistemik tedavisi için önerilen yöntemler arasında, HBOT, sodyum pentosanpolisülfat, aminokaproik asit, östrojen gibi hormonlar ve rekombinant faktör VIIa gibi pıhtılaşma faktörü yer alır.

i) Hiperbarik oksijen tedavisi

HBOT, RT'ye bağlı HS'de tedavi seçeneklerinden biridir. HS tedavisinde HBOT'ye ait özellikler "B.8.Hemorajik sistit tedavisinde hiperbarik oksijen" başlığı altında incelenecektir.

ii) Sodyum pentosanpolisülfat

KT veya kök hücre nakli sonrasında HS gelişen hastalara uygulanan sodyum pentosanpolisülfatın, iyi tolere edildiği bununla birlikte kan transfüzyonu ihtiyaçlarını ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (2, 124).

iii) Aminokaproik asit

Günde 100 ila 150 mg/kg gibi dozlarda oral olarak uygulanan sentetik lizindir ve ilacın çoğu metabolize olmadan idrarla atılır. Aminokaproik asit, plazminojen ve plazminle yarışmaya girer ve bu yolla fibrinolizi yavaşlatır. Fibrin stabilizasyonu ile pıhtı oluşumunu destekler. Oluşan pıhtı hemorajiyi azaltır. Trombotik komplikasyonlar, miyopati ve rabdomiyoliz gibi istenmeyen etkileri bildirilmiştir (125-127).

iv) Konjuge östrojenler

Sistemik östrojen tedavisinin HS tedavisinde kullanımı tartışmalıdır. Eski tarihli bazı çalışmalarda olumlu yaklaşılmış olsa da güncel çalışmalar hafif HS tedavisinde düşük fayda bildirmesine rağmen tromboembolik olay riski ve hormona bağlı malignite gibi istenmeyen etkilerle ilişkilendirilmesi nedeni ile temkinli yaklaşılmaktadır (3, 128, 129).

v) Rekombinant Faktör VIIa ve XIII

Çeşitli vaka incelemeleri, SF ve RT'nin indüklediği HS'nin tedavisinde rekombinant faktör VII veya XIII'ün potansiyel bir faydasının olabileceğini ortaya koymuştur (130-132). Bununla birlikte veriler ikna edici değildir ve karşıt görüşler mevcuttur (3, 16). İlaca verilen yanıt geçicidir ve tüm hastalarda kanamanın 24 saat içinde başlangıç düzeyine geri döndüğü bildirilmektedir (131-133)

vi) Deneysel ve diğer ajanlar

Anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF), insan koriogonadotropini (HCG), tamoksifen sitrat ve Botulinum toksin A injeksiyonunun hayvan deneyi ya da insanlarda denendiğini ve başarılı olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Trombin ve epidermal büyüme faktörü (EGF) intravezikal yolla denenen ve olgu serilerinde fayda sağladığı bildirilen ajanlar arasındadır (134). Bir fayda sağlamadığı bildirilen denemeler de mevcuttur. Anti-inflamatuar etkinliği bilinmesine rağmen trombositten zengin plazma uygulanmasının HS tedavisinde faydası olmadığı bildirilmektedir (3).

c. Cerrahi ve radyolojik girişimler

Tıbbi tedavinin HS'yi kontrol altına alamadığı durumlarda, girişimsel yaklaşım son çare olabilir. Kütanöz üreterostomi, sistoskopi ve diatermi, vezikal arter embolizasyonu ve radikal sistektomiyle birlikte veya tek başına supravezikal üriner diversiyon seçenekler arasındadır. Bu konuda sınırlı yayın başarılı sonuçlar bildirmekle birlikte, büyük cerrahi prosedürler yüksek morbidite ve mortaliteyle ilişkilendirilmektedir. Ayrıca genitoüriner sistemin anatomisinde ve fonksiyonunda kalıcı değişikliklere yol açabilir (16). Girişimsel radyolojideki ilerlemeler, dirençli veya yaşamı tehdit eden hematürisi olan hastalarda klinisyenlere daha radikal cerrahi işlemlere alternatif sağlayan seçici ve süper seçici transarteriyel embolizasyonlara olanak tanımıştır (135). Mesane nekrozu ve nadir vakalarda Brown-Sequard sendromu gibi kendine has istenmeyen etkileri bulunmakla birlikte özellikle ileri yaş ve komorbiditeleri nedeni ile opere edilemeyen hastalarda avantaj sağlar (102). Güncel serilerde %88-100 teknik başarı oranıyla birlikte %9-31 arasında komplikasyon oranları bildirilmektedir (136, 137).

B. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

1. Tanım

Hiperbarik Oksijen (HBO) tedavisi, hastanın kapalı bir basınç odası içerisinde, deniz seviyesinden (1 atmosfer absolute = 1 ATA = 1 Bar = 760 mmHg) daha yüksek basınçlarda, belirli aralıklarla %100 oksijen soluması esasıyla uygulanan medikal bir tedavi şeklidir (138). HBOT'nin uygulandığı basınç odaları tek kişilik ya da çok kişilik olabilir. Tek kişilik basınç odaları oksijen ile basınçlandırılırken çok kişilik odalar hava ile basınçlandırılır. Çok kişilik basınç odalarında oksijen; maske, hood veya entübe hastalarda endotrakeal tüp ile verilebilir (139).

2. Tarihçe

1962 yılında İngiliz rahip Henshaw'ın yaptığı ve "Domicilium" adını verdiği basınç odası bilinen ilk basınç odasıdır (10, 139, 140). 1775 yılında Priestly tarafından oksijenin keşfi ile oksijen ile tedavi fikri ortaya çıkmış, oksijenle ilgili çalışmalar gelişip günümüze kadar ulaşmıştır (52, 141). Öte yandan önemli gelişmelerden biri de 1789 yılında Lavoisier ve Sequin'in yüksek oranda oksijen maruziyetinin, toksik etkilere sebep olacağını bildirmesi

olmuştur. 19. yüzyılın başlarına gelindiğinde bu gelişmeyi, Lorrain Smith ve Paul Bert'in oksijenin pulmoner ve merkezi sinir sistemine toksik etkilerini tanımlamaları izleyecektir (52).

Bu sürece paralel olarak basınç odaları ile ilgili gelişmeler de yaşanmaya devam etmiştir. Junod ve Pravas çeşitli hastalar için tedaviler uyguladıkları basınç odaları yapmıştır (142). 1840'larda Triger basınçlı tünellerde çalışan işçilerde sonradan dekompresyon hastalığı ile uyumlu olduğu belirlenen eklem ağrıları ve merkezi sinir sistemi bulguları bildirmiştir. Triger kezon adıyla bilinen basınçlı hava tünellerinde benzer teknolojiyi kullanmıştır (143).

Tarihsel sürece bakıldığında hiperbarik fizik ve fizyoloji ile ilgili daha ciddi gelişmeler için 19. yüzyılın gelmesi gerekmektedir. Hiperbarik fizik ve fizyolojisinin temellerini Paul Bert'in 1878 yılında yayınladığı *'La Pression Barometrique: Recherches de Phsiologie Experimentale'* adlı kitabıyla attığı kabul edilir. Basınç ile gaz çözünmesi ilişkisi, kabarcık oluşumu ve bununla hastalık ilişkisi Paul Bert'in bu kitabında konu alınmış ve güncel bilgilerimize oldukça yakın bir şekilde açıklanmıştır. Dekompresyon hastalığındaki (DH) patolojik süreci tanımlamış, nitrojen ile ilişkilisini vurgulamış ve nitrojen atılımının arttırılmasının dekompresyon süresinin uzatılması ile mümkün olacağını belirtmiştir. Ayrıca hastalığın tedavisinde ilk defa oksijen ve rekompresyona da değinmiştir. Bert bu kitabı ve çalışmaları ile yüksek basınç fiziğinin babası sayılmaktadır (52).

Behnke ve Shaw'ın 1937'de dekompresyon hastalarını tedavi etmeleri ile hiperbarik tıpta oksijen kullanılmaya başlamış, bunu 1938'de Brezilya'da de Almeida ve Costa'nın HBO'yu lepra tedavisi için kullanmaları ve ABD'de End ve Long'un 1942'de hayvanlarda oluşturulan karbonmonoksit zehirlenmesini HBO ile tedavi etmeleri izlemiştir. İngiliz ve Amerikan donanmaları da bu dönemde dekompresyon hastalığının tedavisi için oksijen tedavi tabloları kullanılmaya başlanmıştır(52, 139).

HBOT'nin dalış hastalıkları dışında klinik kullanımı 1950'den sonra başlamıştır (144, 145). 1960'da ilk kez karbonmonoksit zehirlenmesi klinik tedavisinde Sharp ve Smith HBOT'yi uygulamışlardır (146). Boerema da oksijenin basınçlı ortamda artmış çözünürlüğünden faydalanıp başarılı kalp ve dolaşım sistemi çalışmaları yapmıştır. Hiperbarik tıbbın en meşhur ve ses getiren çalışmalarından biri olan *"Life Without Blood"* (kansız hayat) çalışmasında basınç odası içinde yaşamla bağdaşmayan hemoglobin seviyelerinde hayatın sürdürülebileceğini domuzlar üzerinde kanıtlamıştır (10, 52, 147).

Hiperbarik tıp ile ilgili çalışmalar 1960'lardan sonra hız kazanmıştır. 1963'te Amsterdam'da ilk hiperbarik tıp kongresi düzenlenmiştir. Hiperbarik tıp alanındaki çalışmalarda iş birliği sağlamak, endikasyon ve uygulamalara standardizasyon getirmek amacıyla 1967'de ABD'de *Undersea Medical Society* kurulmuştur. 1987 yılında bu topluluk *Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS)* adını almıştır. Avrupa'da ise *European Underwater and Baromedical Society (EUBS)* ve *European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM)* kurulmuş ve 1994'te ilk konsensüs bildirisini yayınlamışlardır (10, 52, 139, 141).

3. Ülkemizde Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Tarihçesi

Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp uzmanlık dalının mevzuatımızdaki yeri oldukça eskidir. Ülkemizde ilk kez 1962 yılında, tıpta uzmanlık konusunu düzenleyen 5. Tüzükte, "denizcilik tababeti" ismiyle yer almıştır ve ana uzmanlık dalı olarak tanımlanmıştır. Öte yandan mevzuata bu kadar erken bir tarihte yer almasına rağmen alanda ilk kurumsal kimliğin oluşması 1980'li yılları bulmuştur (148).

Sualtı fizyolojisine akademik ilginin başlaması da mevzuattaki gelişmelerin başladığı yıllara isabet eder. 1960'lı yılların başında İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı'ndan araştırmacılar Gölcük Serbest Çıkış Kulesi'nde bazı fizyolojik çalışmalar gerçekleştirmiştir (148). Prof. Dr. Maide Çimşit'in 1978 yılında İngiltere, Aberdeen'de bulunan "Institute of Environmental and Offshore Medicine"e 'research fellow' olarak gitmesi ülkemizde sualtı tıbbının hem bilimsel gelişiminde hem de kurumsal kimlik kazanmasında dönüm noktası olmuştur. Çimşit, 1979 yılında "Dalış ve Solunum Fonksiyonları" konulu tezi ile master'ını tamamlamıştır. İngiltere'den döndükten sonra Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı'nda sualtı hekimliği konulu tezi ile doçent ünvanı kazanmıştır (148)

Bu birikimle Prof. Dr. Maide Çimşit'in öncülüğünde 1983 ve 1984'te İstanbul Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirilen Sualtı Simpozyumu ve Hiperbarik Oksijenasyon Simpozyumu bu alanda yapılan ilk bilimsel toplantılardır. Bu bilimsel gelişmeleri 1984 yılında İstanbul Tıp Fakültesi'nde Sualtı Hekimliği Bilim Dalı'nın kurulması izlemiştir. Bilim Dalı'nın kuruluşu, "Deniz ve Sualtı Hekimliği Bilim Dalı" ismiyle Prof. Dr. Maide Çimşit kurucu başkanlığında olmuştur. 1989 yılında İstanbul Tıp Fakültesi'nde Sualtı Hekimliği Bilim Dalı, Anabilim

Dalı'na dönüştürülmüş ve ülkemizin bu alandaki ilk kliniği açılmıştır. Aynı yıl Prof. Dr. Salih Aydın ve 1991 yılında Prof. Dr. Şamil Aktaş ilk sivil asistan hekimler olarak uzmanlık eğitimlerine başlamıştır (148).

Anabilim Dalı'nın kuruluşundan sonra geçen yıllarda uzman sayısının artışı ile gereksinim haline gelen Sualtı ve Hiperbarik Tıp Derneği 1993 yılında kurulmuştur. Halen bu alandaki tüm uzmanların üyesi olduğu uzmanlık derneğinin kurucu başkanı Prof. Dr. Maide Çimşit, şu anki başkanı ise Prof. Dr. Şamil Aktaş'tır. Dernek bu tez çalışması dahil bir çok bilimsel çalışmayı desteklemekte, üniversite, kamu ve özel sektör arasında köprü vazifesi görmektedir.

Ülkemizde ilk olarak donanma tarafından dalış kazalarının tedavisinde kullanılmaya başlayan HBO, 1990 yılında İstanbul Tıp Fakültesi ve 1993 yılında Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde kullanıma açılan basınç odaları ile dekompresyon hastalığı dışındaki tanılar için de kullanılmaya başlanmıştır (149). Günümüzde HBOT ülkemizde yaygın olarak kullanılan ve nispeten kolay ulaşılabilir durumdadır. 26 şehire yayılmış özel ve kamuya ait çok sayıda basınç odası hizmet vermekte bu merkezlerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır(148).

4. HBOT'un Fiziksel Temelleri

HBOT tanımında da yer aldığı gibi içinde bulunulan ortamın basıncının arttırıldığı ve hastaya bu ortamda genellikle oksijen solutulan bir tedavi yöntemidir. Bu nedenle etki mekanizmasını anlamak için evrensel gaz kanunlarının bilinmesi gerekir. Basınç odasında tedavinin başladığı andan itibaren etkileri hissedilen bu kanunlar gazların basınç, hacim ve sıcaklık ilişkilerini tanımlamaktadır. Tedavi mekanizması ile olduğu kadar istenmeyen etkilerle de doğrudan ilişkilidirler (150).

Boyle gaz kanunu; sabit sıcaklıkta bir gazın basıncı ile hacminin ters orantılı olduğunu, Dalton gaz kanunu; bir gaz karışımı basıncının, o karışımı oluşturan her bir gazın kısmi basınçlarının toplamına eşit olduğunu, Henry gaz kanunu; sabit sıcaklıkta bir sıvı içinde çözünmüş olan gaz miktarının o gazın kısmi basıncı ile doğru orantılı olduğunu, Charles gaz kanunu; basınç sabitken gazların hacimleri ile sıcaklıklarının doğru orantılı olduğunu, Gay-Lussac gaz kanunu; hacim sabitken gazların basınçları ile sıcaklıklarının doğru orantılı olduğunu belirtir (65).

5. Fizyolojik Etkileri

HBOT fizyolojik etkilerini iki temel fiziki mekanizma üzerinden gösterir. Bu mekanizmalar; basıncın doğrudan etkisi ve parsiyel oksijen basıncının yükselmesine bağlı oluşan metabolik etkilerdir. Her iki başlık da yukarıda bahsi geçen gaz kanunları ile ilişkilidir.

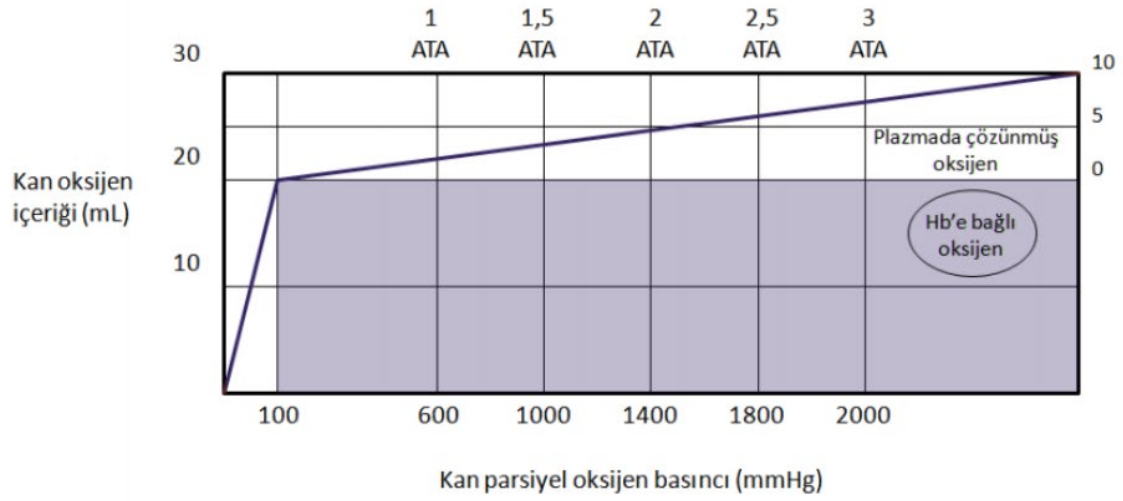
a. Basıncın Doğrudan Etkileri

Tedavi sırasında basıncın doğrudan etkisi gazlar üzerinde gözlenir ve Boyle gaz kanunu ile ilişkilidir. Bu kanuna göre basınç arttıkça gazların hacimleri küçülür. Dekompresyon hastalığı ve arteriyel gaz embolisi gibi ana patolojisi doku içerisinde gaz kabarcığı bulunmasından oluşan hastalıkların tedavisinde bu etkiden faydalanılır. Embolize olmuş gaz kabarcığının boyutu küçüldükçe mobilize olması kolaylaşır. Boyutu küçüldükçe yüzey gerilimi artan kabarcık kritik bir çapa ulaştığında artmış yüzey geriliminin de etkisiyle kollabe ve rezorbe olur. Böylece klinik belirti ve bulguların gerilemesi sağlanabilir. Benzer şekilde gazlı gangrende de doku içinde bulunan gazın hacmi küçülür. Böylece ilgili bölgede basınç azalır, bu da dolaşımı kolaylaştırır. Bu yolla hem iskemiye bağlı ağrı ve nekroza gidiş hızı azalacak, hem immün sistem hücreleri ilgili bölgeye ulaşarak antibakteriyel etkinlik artacaktır. Öte yandan HBOT'nin en sık (Orta kulak) ve en korkulan (akciğer) istenmeyen etkilerinden olan ve gazların hacim değişikliği nedeni ile çevre dokulara verdiği hasar olarak tanımlanan barotravmalar da basıncın doğrudan etkisi ile ortaya çıkar (10, 146, 150).

b. Parsiyel Oksijen Basıncının Artışının Yarattığı Etkiler

Tedavi sırasında artan ortam basıncının etkisi ile parsiyel oksijen basıncı (pO_2) da artacaktır. Örneğin deniz seviyesinde 1 ATA basınç altındayken hava soluyan bir kişide oksijenin parsiyel basıncı yaklaşık olarak 0,21 ATA olacaktır. Buna nispetle basınç 2 ATA ya çıktığında oksijenin parsiyel basıncı da 2 katına çıkacak 0,42 ATA'ya yükselecektir. Ayrıca hastaya solutulan gazın hava (%21 oksijen) yerine %100 oksijen olarak değiştirildiğinde Dalton gaz kanunu uyarınca dağıtılmış hali ile 0,42 ATA olan parsiyel oksijen basıncı 2 ATA'ya yükselecektir (Ortam basıncı bütünüyle parsiyel oksijen basıncına karşılık gelecektir). Henry kanunu uyarınca, parsiyel basınç artışının etkisi ile plazmada çözünen oksijen miktarı da artacaktır.

Plazmada çözünmüş oksijenin artmasının HBOT etki mekanizmasında kritik önemi vardır. Çünkü normal şartlarda oksijenin dokulara taşınmasından sorumlu olan hemoglobinlerin %97-98'i oksijenle doymuş durumdadır. Normobarik oksijen solutulması ile ancak %2-3 lük bir artış sağlanabilir bu oranın klinik olarak anlamlı etkisi olmayacaktır. Fakat dokulara oksijen taşınmasında normalde etkin rol almayan plazmada çözünmüş oksijenin arttırılması mümkündür. Normobarik ortamda hava soluyan sağlıklı bir insanda 100 ml kanda hemoglobin ile taşınan oksijen miktarı 19,5 ml'dir. Bu kapiller seviyede 14,5 ml'ye kadar düşebilir. Dokudan dokuya ve aktivite seviyesine göre değişmekle birlikte aradaki 5 ml fark, 100 ml kan için dokulara taşınan oksijen miktarıdır. Bununla birlikte normobarik hava solurken çözünen oksijen miktarı ise 100 ml kanda 1 ATA'da 0,3 ml'dir hemoglobinle taşınan oksijene kıyasla oldukça düşük önemde ve dokuların ihtiyacını karşılamaktan uzaktır. Ortam basıncı arttırılıp 2 ATA'ya getirildiğinde ise 100 ml'de çözünmüş oksijen 0,8 ml'ye yükselmektedir. %100 oksijen solunduğunda oluşan parsiyel basınç artışı ile 1 ATA'da 2 ml, 2 ATA'da 4 ml oksijen çözünebilmektedir. Parsiyel oksijen basıncının artışına bağlı plazmada artan çözünmüş oksijen ile dokulara daha fazla oksijen sunulması mümkün olmaktadır (10, 146, 151).



Şekil 2: Basınç artışıyla oksijen çözünürlüğü ilişkisi

Basınç arttıkça hemoglobine bağlı oksijen miktarı sabit kalırken çözünmüş oksijen artmaktadır.

Özellikle karbonmonoksit zehirlenmesi gibi hemoglobinlerin oksijen taşıma işlevini yitirdiği durumlarda HBOT'nin bu mekanizması temel işlev görür. Bunun yanı sıra HBOT'nin birçok etki ve istenmeyen etkisi de plazmada çözünmüş oksijen miktarının artmasına bağlı

gerçekleşir. Çözünmüş oksijen lökositlerin antimikrobiyal etkilerinde artış, kapiller duvarda lökosit adezyonunda azalma, gazlı gangrende alfa toksin üretiminde baskılanma ve hipoksik olmayan dokuda vazokonstriksiyon yapabilir. Kapiller proliferasyonda artışa, kollajen ve ekstraselüler matriks üretiminin uyarılmasına, fibroblast çoğalmasına ve süperoksitdismutaz aktivitesinde artışa yol açabilir (10, 146, 151). Aşağıda çözünmüş oksijenin artmasının diğer doku ve organlara etkileri incelenmiştir.

i) Kardiyovasküler Etkileri

Periferik dokularda artmış oksijenin etkisi ile salınan sitokinler periferik vazokonstriksiyona sebep olur. Bunun sonucunda periferik direnç artar. Ayrıca kan basıncı önemsiz derecede artacaktır. Vazokonstriksiyon sağlıklı dokularda görülürken iskemik dokularda görülmez. Bunun sebebi iskemik dokular oksijene aç olduğundan fazla oksijen gittiğinde ihtiyaç ancak karşılanacağından vazokonstriksiyona sebep olacak yolakların çalışmaması olabilir. Kardiyovasküler sistemde en belirgin etkilerden biri de bradikardidir. Bunun sonucunda kardiyak output azalır. Dokuya sunulan kan miktarı her iki sebepten azalmış olmasına rağmen bu durum hipoksiye yol açmaz çünkü dokulara daha az kan gitmesine rağmen daha fazla oksijen taşınacaktır (10, 152).

ii) Antibakteriyel Etki

HBOT antibakteriyel etkinliğini temel olarak üç mekanizma ile gösterir: Bakterilere doğrudan etki ederek, bağışıklık sisteminin bakterilere yanıtını çeşitli mekanizmalarla güçlendirerek veya antibiyotiklerin etkilerini arttırarak. HBOT bakterisidal etkinliğini özellikle antioksidan sistemden yoksun olan anaerob bakterilere gösterirken, aerob bakterilere ise bakteriyostatik etki gösterir. Bakteriyostatik etki özellikle 1.5 ATA'dan daha yüksek basınçlarda izlenir. pO_2 30 mmHg'nin altına düştüğünde oksijene bağımlı öldürme mekanizmaları işlevini yitirmektedir. Bu nedenle lökosit ve makrofajların antibakteriyel etkisi hipoksiden etkilenmektedir. HBOT ile dokularda pO_2 değerinin 30-1200 mmHg aralığında seyretmesi sağlanmaktadır. Böylece konak savunma sisteminin aktivitesi artmaktadır. Son olarak HBOT bazı antibiyotiklerle sinerjistik veya additif etki göstermektedir. Örneğin aminoglikozidlerin hipoksik ortamda hücre duvarından geçişi azalır. Hipoksinin HBOT ile giderilmesi aminoglikozid etkinliğini arttıracaktır. Hipoksik ortamda benzer mekanizmalarla

florokinolon, vankomisin, teikoplanin gibi anibiyotiklerin etkinliğini de arttırmaktadır (152, 153).

Bakteriyel infeksiyonlarla mücadelede zorluklardan biri de biyofilmlerdir. Biyofilm oluşturan bakteriler antibiyoterapiye dirençli zor iyileşen infeksiyonlar oluşturabilmektedir. Gün geçtikçe bu tip infeksiyonlar yaygınlaşmakta ve biyofilmler daha büyük bir klinik zorluk haline gelmektedir. Bu da tedavide biyofilm odaklı tedaviyi zorunlu hale getirmektedir (154). HBOT'nin bakteri infeksiyonları üzerine bir diğer olumlu etkisinin biyofilm üzerine olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (155).

iii) Antitoksik Etki

HBOT'nin antitoksik etkisinin en bilinen iki örneği gazlı gangren ve karbonmonoksit intoksikasyonudur. Myonekroz ile karakterize gazlı gangrende etken bakteri *Clostridium perfringens*'tir. Bakterinin virülansını arttıran en önemli toksinlerinden biri olan alfa toksinin üretilmesi HBOT ile inhibe edilir. Karbonmonoksit (CO) intoksikasyonunda ise CO hemoglobine, oksijenden 250 kata kadar yüksek afinite ile yarışmalı olarak bağlanır (156). Parsiyel oksijen basıncının artması ile artan çözünmüş oksijen; hemoglobin, myoglobin ve sitokrom-oksidaz gibi hemoproteinlere bağlanarak toksik etki gösteren karbonmonoksiti, yarışmalı olarak bağlandığı moleküllerden kovarak antitoksik etkinlik gösterir (152, 157).

iv) Yara İyileşmesine Etki

HBOT doku hipoksisini düzelterek yara iyileşmesinde inflamasyon, proliferasyon ve matürasyon (remodeling) basamaklarının hepsini etkiler. Bununla birlikte özellikle kronik yarada yaranın kronikleşmesine sebep olan durumun ortadan kaldırılması (örneğin bir yabancı cismin cerrahi olarak çıkartılması) ana tedavidir. Aşağıda bahsedileceği üzere her basamakta olumlu etkilerinin olmasına rağmen HBOT yara iyileşmesinde yardımcı rol üstlenir.

İnflamasyon aşamasında yara bölgesine çeşitli kemotaktik faktörler aracılığı ile nötrofil göçü gerçekleşir. Bu nötrofillerin hem oksijene bağlı hem de oksijenden bağımsız aktivitelerinin HBOT tarafından olumlu yönde etkilendiği gösterilmiştir (158).

Proliferasyon aşamasında etkili hücreler fibroblast ve endotel hücreleridir. Doku matriksi üretimi ve neovaskülarizasyon bu evrenin belirgin olaylarıdır. HBOT; fibroblastların çoğalmasını, yara iyileşmesinde matriksin esas bileşeni olan kollajenin üretimini ve salınmasını arttırır. Çeşitli mekanizmalar üzerinden endotelyal kök/progenitör hücrelerin mobilizasyonunu ve hücresel büyüme faktörlerinin ekspresyonunu arttırır. Anjiyogenezi uyararak neovaskülarizasyonu tetikler. Oksijene bağımlı bu reaksiyonların gerçekleşebilmesi için en az 30-40 mmHg pO_2 gereklidir. Ancak yara dokusu oksijenizasyonun bozulmuş olması nedeniyle hipoksiktir ve pO_2 20 mmHg'nin altındadır. HBOT'nin sağladığı hiperoksik ortam bu reaksiyonların gerçekleşmesini ve fizyolojik mekanizmaların işlevselliğini sağlamış olur.

Bu fizyopatolojik mekanizmalar doğrudan etkisinin yanı sıra aşağıda anlatılacağı üzere HBOT antiödem etkisi sayesinde dokuya giden kan akışını arttırarak dolaylı yoldan da yara iyileşmesine katkı sağlar (10, 151).

v) Antiödem Etki

HBOT kandaki parsiyel oksijen basıncını artırarak vazokonstriksiyon yapar ve total perfüzyonda azalmaya yol açar (159). Bu etkisi ile dokuya sızan sıvı miktarını azaltarak antiödem etki gösterecektir. Öte yandan dokuya giden kan miktarı azalırken yukarıda anlatıldığı gibi oksijen miktarı artacaktır. Dokuda hipoksi kapiller geçirgenlikte artışa sebep olan sitokinlerin salınması ile sonuçlanır. HBOT dokuda oksijenasyonu sağlayarak bu kimyasalların salınımını azaltır. Böylece ekstravasküler kompartmana sıvı geçişini önleyerek doku ödemini azaltır. Ödemi azalan dokuya vazokonstriksiyona rağmen kan akışı ödemli olduğu ilk duruma göre artacak ve hipoksi bu etki ile de düzelecektir (160). Sıçanlarda pençe ödeminin HBO tedavisi ve diklofenak sodyum uygulanıp karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki grupta da ödemin azaldığı ve HBOT'nin diklofenakla karşılaştırılabilir bir antiinflamatuar etkisi olduğunu göstermektedir (161).

6. Endikasyonlar

HBOT dünyada bazı ülkelerde yaygın kullanılan bir tedavi olmakla birlikte bazılarında kullanım alanı ve erişilebilirlik açısından oldukça sınırlı kalmıştır. Bunun nedeni bölgesel komisyonlar tarafından önerilen ve yerel otoriteler tarafından kabul edilen endikasyonların kapsamının ülkeden ülkeye değişiklik göstermesidir.

Ülkemizde HBOT endikasyonları Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenmektedir. Geri ödemeleri ise Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'ne göre yapılmaktadır. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından 24480 sayılı Resmî Gazete'de 01.08.2001 tarihinde yayınlanan Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Kuruluşları Hakkında Yönetmelik EK-5 ile HBOT endikasyon listesi yürürlüğe girmiştir (Tablo 3). Bu listede yer almayan avasküler nekroz 2013 yılında yapılan değişikliklerle SUT ödeme listesine girmiştir, ilk listede yer alan aşırı kan kaybı ise SUT ödeme listesinden çıkarılmıştır (162).

Tablo 3: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen güncel HBOT endikasyon listesi

1. Dekompresyon hastalığı
2. Hava veya gaz embolisi
3. Karbonmonoksit, siyanid zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu
4. Gazlı gangren
5. Yumuşak dokunun nekrotizan infeksiyonları (derialtı, kas, fasya)
6. Crush yaralanmaları, kompartman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler
7. Yara iyileşmesinin geciktiği durumlar (diyabetik ve non-diyabetik)
8. Kronik refrakter osteomiyelit
9. Avasküler nekroz
10. Radyasyon nekrozları
11. Tutması şüpheli deri flepleri ve greftleri
12. Termal yanıklar
13. Beyin absesi
14. Anoksik ensefolapati
15. Ani işitme kaybı
16. Retinal arter oklüzyonu
17. Kafa kemikleri, sternum ve vertebraların akut osteomiyelitleri

Amerika Birleşik Devletleri'nde de kabul görmüş endikasyon listesi ülkemizdeki ile büyük oranda benzerlik göstermektedir. UHMS'nin *(Undersea & Hyperbaric Medical Society)* 2019 yılında 14.baskı ile yayınladığı güncel HBOT endikasyon listesi Tablo 4'de gösterilmektedir (162).

Tablo 4: UHMS'nin (Undersea & Hyperbaric Medical Society) yayınladığı güncel HBOT endikasyon listesi

1	Hava veya gaz embolisi
2	Dekompresyon hastalığı
3	Arteriyel yetmezlikler
a	Santral retinal arter oklüzyonu
b	Seçilmiş problem yaralarda iyileşmenin arttırılması
4	Karbonmonoksit zehirlenmesi
5	Klostridial miyonekroz (Gazlı gangren)
6	Tutması riskli greftler veya flepler
7	Akut travmatik iskemiler
8	Nekrotizan yumuşak doku infeksiyonları
9	İdiyopatik ani sensörinörinal işitme kaybı
10	İntrakraniyal apseler
11	Refrakter osteomiyelit
12	Aşırı kan kaybı (ağır anemi)
13	Gecikmiş radyasyon hasarı
14	Termal yanıklar

Avrupa'da ise kabul görmüş endikasyon listesi *European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM)* tarafından düzenlenmiştir. Nisan 2016'da ECHM tarafından düzenlenen Avrupa Hiperbarik Tıp Konsensus Konferansı'nda kabul edilen HBOT endikasyon listesi Tablo 5'te gösterilmiştir (163). Liste kanıta dayalı tıp metodolojisine göre düzenlenmiştir. Tavsiye düzeylerine göre 3 seviye belirlenmiştir. Seviye 1, HBOT'nin uzmanların büyük çoğunluğu tarafından önerildiği kuvvetli öneri düzeyini (Öneri: Şiddetle tavsiye edilir); Seviye 2, uzmanların çoğu tarafından önerildiği fakat bazı çekincelerin olduğu düşük öneri düzeyini oluşturmaktadır (Öneri: Tavsiye edilir). Seviye 3 ise uygun durumlarda doğru kabul edilebilecek öneri düzeyini (opsiyonel durumu) oluşturmaktadır (Öneri: kullanmak mantıklı). ECHM güçlüden zayıfa doğru bu üç seviyedeki önerileri Tip 1, 2 ve 3 olarak sınıflandırmıştır. Ayrıca her öneri için kanıt seviyesi belirtilmiş bu amaçla kullanılan kanıt derecelendirme sistemi ile HBOT kullanımına yönelik kanıtlar A'dan F'ye kadar harflendirilerek sınıflandırılmıştır. Derece A = İleri düzeyde kanıt, Derece B = Orta düzeyde kanıt, Derece C = Düşük düzeyde kanıtı ifade eder ve bu seviyelerde kanıt olan tanılar ECHM listesinde endikasyon olarak kabul edilmiştir (163). Çok düşük düzey kanıtların olduğu sadece kontrolsüz çalışmalarda desteklenmiş çalışmalar derece D, fayda sağlayacağına dair kanıt bulunmayanlar Derece E ve HBOT kullanılması yönünde kanıt gösterilemeyenler olarak tanımlanan Derece F ise endikasyon listesine dahil edilmemiştir (Tablo 5).

Tablo 5: ECHM tarafından belirlenen HBOT endikasyon listesi

Durumlar	**Kabul Edilen**			**Kabul Edilmeyen**		
Tip 1 Endikasyonlar	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
• Karbonmonoksit zehirlenmesi		x				
• Crush yaralanması ile birlikte açık kırıklar		x				
• Diş çekimi sonrası osteoradyonekrozun önlenmesi		x				
• Osteoradyonekroz (mandibula)		x				
• Yumuşak doku radyonekrozu (sistit, proktit)		x				
• Dekompresyon hastalığı			x			
• Gaz embolisi			x			
• Anaerobik veya miks bakteriyel infeksiyonlar			x			
• Ani işitme kaybı		x				
Tip 2 Endikasyonlar						
• Diyabetik ayak lezyonları		x				
• Femur başı nekrozu		x				
• Riskli deri greftleri ve muskulokutanöz flepler			x			
• Santral retinal arter oklüzyonu			x			
• Kırıkların eşlik etmediği crush yaralanmaları			x			
• Osteoradyonekroz (mandibula haricindeki diğer kemikler)			x			
• Yumuşak doku radyonekrozu (sistit ve proktit dışında)			x			
• Radyasyon almış dokularda cerrahi veya implant (koruyucu tedavi amacıyla)			x			
• İskemik ülserler			x			
• Refrakter kronik osteomiyelit			x			
• Yanıklar (% 20'den daha geniş alanı tutan 2. derece)			x			
• Pnömatozis sistoides intestinalis			x			
• Nöroblastoma (Evre 4)			x			
Tip 3 Endikasyonlar						
• Beyin hasarı olan seçilmiş hastalarda (akut veya kronik travmatik beyin hasarı, kronik inme, post anoksik ensefalopati)			x			
• Larinks radyonekrozu			x			
• Radyasyona bağlı santral sinir sistemi lezyonları			x			
• Ekstremite replantasyonu			x			
• Sistemik süreçlere sekonder iyileşmeyen yaralar			x			
• Orak hücreli anemi			x			
• İnterstisyel sistit			x			
Endikasyon listesine girmeyen tanılar						
• Sternotomi sonrası gelişen mediastinit				x		
• Malign otitis eksterna				x		
• Akut miyokard enfarktüsü				x		
• Retinitis pigmentoza				x		
• Fasiyal (Bell) paralizi				x		

Ayrıca ECHM, HBOT kullanımının faydası olmadığı gösterilmiş hastalıkların da bir listesini yayınlamıştır (163). Endikasyon listesi ile benzer şekilde kanıt seviyesi sınıflandırılmış olarak HBOT kullanılmaması önerilen tanıların listesi tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6: European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) tarafından HBOT kullanılmaması önerilen tanılar

HBOT kullanılmaması önerilen tanılar	**Kanıt seviyesi**		
	A	**B**	**C**
• Otizm spektrum bozukluğu		x	
• Plesantal yetmezlik			x
• Multiple skleroz		x	
• Serebral palsi		x	
• Tinnitus		x	
• İnmenin akut fazı			x

7. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Kontrendikasyonları

HBOT'nin kontrendikasyonları kesin ve göreceli olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu kontrendikasyonlar tablo 7'de özetlenmiştir (164, 165).

Tablo 7: HBOT'nin kesin ve göreceli kontrendikasyonları

Kesin Kontrendikasyonlar	**Göreceli Kontrendikasyonlar**
Tedavi edilmemiş pnömotoraks	Üst solunum yolu infeksiyonu Obstrüktif akciğer hastalıkları Grafide asemptomatik akciğer lezyonu, hava hapsine yol açabilecek bül-bleb gibi lezyonlar Klostrofobi Nöbet geçirme Hamilelik Göğüs ya da kulak cerrahisi öyküsü Kontrolsüz yüksek ateş

Tek kesin kontrendikasyon olan pnömotorakslı bir hasta için HBOT planlanıyorsa tansiyon pnömotoraks riskinden korunmak için mutlaka HBOT öncesi, pnömotoraks tedavi

ettirilmelidir. Göreceli kontrendikasyonlarda hastanın tedaviden göreceği faydalar ve buna karşı oluşabilecek riskler hekim tarafından değerlendirilerek karar verilir (164, 165).

8. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Komplikasyonları ve İstenmeyen Etkileri

HBOT istenmeyen etkileri de etki mekanizmasına benzer şekilde iki temel mekanizma ile oluşur. Bu mekanizmalar basıncın doğrudan etkisi ve artmış parsiyel oksijen basıncının etkisi ile hareket eder.

Ortam basıncı değiştiğinde gaz hacimleri de değişmekte ve orta kulak, paranazal sinüsler, patolojik diş boşlukları ve akciğerdeki amfizematöz hava hapsi lezyonları gibi vücuttaki tüm hava boşluklarında hacimsel değişiklikler olmaktadır. Gazların hacim değişikliğine bağlı çevre dokularda oluşturduğu hasar barotravma olarak tanımlanır. (150, 166)

HBOT'nin en sık görülen komplikasyonu orta kulak barotravmasıdır. Çok nadir fakat ölümcül olabilecek bir başka HBOT komplikasyonu akciğer barotravmasıdır. Akciğerde hava hapsine neden olan lezyonlar, glottisin kapalı olduğu durumlar ve bronşial obstrüksiyon durumlarında alveolar rüptüre neden olur. Cilt altı amfizem, pnömomediastinum, pnömotoraks ve arteriyel gaz embolisine kadar ilerleyen ciddi semptomlara neden olabilir. Bu nedenle HBO tedavisine seçilecek hastalarda bu patolojiler açısından riskler araştırılarak hasta değerlendirilmelidir (167).

Hiperbarik oksijen tedavisinin dikkat edilmesi gereken komplikasyonlarından biri de oksijen toksisitesidir. Parsiyel oksijen basıncının artmasına bağlı gerçekleşen bu toksisite temel olarak merkezi sinir sistemi, solunum sistemi ve vizüel değişiklikler olmak üzere üç sisteme üzerinde etki gösterir. Oksijen toksisitesine bağlı oluşan semptomlardan en çok bildirilenleri: yüz kaslarında seğirme, huzursuzluk hissi, terleme, konvülsiyon, bulantı, kusma, sersemleme, baş dönmesi, çınlama, tünel görüş, göz kamaşması, ağız kenarının çekilmesi, hıçkırık, parestezi, halüsinasyon ve konfüzyondur. Oksijen toksisitesi açısından tedavi boyunca hastalar takip edilmelidir. Hiperbarik oksijen lensin kristal yapısında değişikliklere sebep olarak geçici miyopati yapabilir. 100 seansı aşan tedavilerden sonra katarakt gelişebileceği bildirilmiştir (76).

9. Hemorajik Sistit Tedavisinde Hiperbarik Oksijen

Ortalama yaşam süresinin uzaması ve tanı yöntemlerinde yaşanan hızlı gelişmeler ile artan kanser tanılı hasta sayıları, RT ve SF tedavisi uygulanan hasta sayısını arttırmakta buna bağlı olarak HS gün geçtikçe daha sık karşılaşılan bir probleme dönüşmektedir. Bununla sınırlı olmamakla birlikte rutin tedavisinde yaygın olarak RT ve KT kullanıldığından ve mesaneye yakınlığından dolayı sık olarak HS'ye neden olmasından dolayı jinekolojik kanserler problemin büyüklüğü hakkında fikir verebilir. Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Ajansı'nın verilerine göre 2020 yılında 1,4 milyon kadına jinekolojik kanser tanısı konulmuştur (168). Bu sayının ve dolayısı ile HS insidansının yıllar içerisinde büyüyeceğini öngörmek zor değildir. Bununla birlikte HS tedavisinde yukarıda bahsedildiği üzere kısıtlı seçenek bulunur ve net bir tedavi algoritması yoktur. Ayrıca tedavi yöntemlerinin tamamı semptomları hedef alır. Doğrudan fizyopatoloji üzerine etkinlik göstermez.

Bununla birlikte HBOT'nin hem semptomlara hem de hastalık fizyopatolojisine etkin olduğu bildirilmektedir. HBOT, RT'ye bağlı HS'nin de dahil olduğu yumuşak doku ve kemik lezyonlarının tedavisinde uzun yıllardır yaygın olarak kullanılır. Ülkemizin de içinde yer aldığı birçok ülkede RT'ye bağlı HS tedavi algoritmasının bir parçasıdır (10, 169). Daha önce bahsedildiği üzere, Tablo 3'te yer sunulan TC. Sağlık Bakanlığı HBOT endikasyon listesinde radyasyon nekrozları başlığının altında değerlendirilen RT'ye bağlı HS' de tedavi endikasyonları içerisinde yer almakta ve SGK tarafından geri ödeme kapsamında hastaların tedavi masrafları karşılanmaktadır. Tablo 4'te yer alan UHMS'nin yayınladığı güncel HBOT endikasyon listesinde ise geç radyasyon hasarı tanısı altında konumlanmaktadır (162). Tablo 5'te yer alan ECHM'nin belirlediği HBOT endikasyon listesi ise daha detaylıdır. Bu listede yumuşak doku radyonekrozu (sistit, proktit), güçlü öneri olarak yer alır (Tip 1 öneri, Düzey B kanıt) (163).

Uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmasına bağlı olarak RT'ye bağlı HS tedavisinde klinik faydayı destekleyici kanıtlar oldukça fazladır. 1993 yılında Kindwall, HBOT ile tedavi edilen radyasyon sistiti hastaları ile ilgili yaptığı derlemede, radyasyonun neden olduğu vasküler fizyoparolojiyi tersine çeviren tek tedavi şekli olduğunu vurgulamıştır (170). Bevers ve arkadaşlarının 1995 yılında yayınladıkları prospektif çalışmalarında 40 hastadan 37'sinde hematüride iyileşme izlendiğini bildirmişlerdir. 23,1 ay ortalama takip süresi olan bu çalışmada nüks oranları ise 0,12/yıl olarak izlenmiştir. Chong ve arkadaşları tarafından 1988-2001 yılları

arasında tedavi alan 60 hastanın retrospesifik incelenmesi sonrası HBOT ile iyileşme gösteren hasta yüzdesi %80 bulunmuştur. HBOT'nin etkinliğinin hematürinin başlamasından sonraki 6 ay içinde başlanması ile arttığını bildirmişlerdir (%96). Aynı çalışmada tedavi etkinliğinin daha önceden uygulanmış intravezikal tedaviden ve RT'nin zamanlamasından ise etkilenmediği bildirilmiştir. (171). Bilindiği üzere RT yumuşak doku komplikasyonları toplam doza bağlıdır (172). RT dozu da HBOT cevabını etkileyen faktörlerden biri olarak öne sürülmektedir. del Pizzo ve arkadaşlarının 11 olguluk küçük bir grupla yaptıkları çalışmaya göre yüksek doz RT sonrası 5 yılda tedavi başarısı %37'lere gerilemektedir. Nakada ve arkadaşları da düşük RT dozuz ile tedaviye cevabın ilişkisini göstermişlerdir (173). Tedavi etkinliğinin bağlı olduğu öne sürülen bir başka parametre de HBOT seans sayısıdır (173, 174). Tam bir uzlaşı olmamakla birlikte tercih edilen tedavi süreleri 20-40 seans arasında değişiklik göstermektedir (175)

Daha önce anlatıldığı üzere mesaneye uygulanan radyasyon, hücresel hipoksi, mesane iskemisi ve fibrozisle sonuçlanan obliteratif endarterite neden olur. Bu, inflamasyonun belirgin olduğu, tekrarlayan kanamaya yatkın, hassas, ödemli bir mesane mukozasına ve yüzeysel, kırılgan kan damarlarına yol açabilir. Sonrasında gelişen histolojik değişiklikler arasında interstisyel fibrozis, submukozal kanama ve düz kas fibrozisi yer alır. HBOT doku inflamasyonunun azalmasını sağlar, ödemi geriletir, ödemin azalmasıyla kılcal damarlar üzerindeki basıncı azaltır, doku hipoksisini bu yolla hafifletir ve fibroblastik aktivitenin amplifikasyonu yoluyla doku iyileşme sürecini hızlandırır (176, 177). Bu özellikleri ile HBOT, RT'ye bağlı HS tedavisinde patolojik değişiklikleri geri döndürmeye yönelik seçkin bir yöntemdir. Cerrahi ve radyolojik girişimlere nispetle daha güvenli istenmeyen etki profili ile öne çıkar. Ayrıca mesane yapı ve fonksiyonunda kalıcı değişikliklere sebep olmaması da girişimsel tedavilerden ayrışmasını sağlar.

Araştırmaların çoğu RT'nin neden olduğu HS üzerine odaklanmıştır. Fakat daha önce bahsedildiği üzere mukozal ödem, telenjiektazi ve submukozal kanama histolojik özellikleri ile hem RT hem de SF'ye bağlı HS benzer fizyopatolojiye sahip gibi durmaktadır (178). Bu durum SF'nin neden olduğu HS'nin tedavisinde HBOT'nin kullanımına ilişkin önerilerin ve denemelerin uzun yıllardır devam etmesi ile sonuçlanmıştır. 90'lı yıllardan başlayarak çeşitli olgu sunumları HBOT'nin yararına ilişkin bu görüşü desteklemiştir. Bu olguların muhtemel ortak özellikleri, henüz bilimsel bir kanıta dayandırılamayan bu tedavinin diğer tedaviler denendikten sonra, dirençli ve ağır hastalarda, son çare olarak denenmiş olmasıdır. Buna rağmen olguların tamamında olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Shameem ve arkadaşları SF kullanı

sonrası HS gelişmiş granülomatöz polianjit tanılı bir olguda 40 seans HBOT sonrası tam iyileşme bildirmiştir (179). Yazawa ve arkadaşları 41 yaşında over tümörü nedeniyle SF tedavisi gören ve bunun sonucunda HS gelişmiş bir hastanın, 30 gün süren HBOT ile hematüri dahil semptomlarının gerilediğini bildirmişlerdir (58). Hughes ve arkadaşları multiple myelom nedeni ile otolog kemik iliği nakli uygulanmış ve SF'ye bağlı bir HS olgusunda HBOT ile tam iyileşme bildirmişlerdir. Ayrıca geleneksel tedavilere dirençli olduğu bildirilen bu olguda BK ve adenovirüs pozitifliğine de dikkat çekilmiştir (180). Hughes ve arkadaşları SF tedavisi alan bir başka multiple myelom hastasında gelişen diğer tedavilere dirençli ve ağır hematüri ile seyreden, transfüzyona bağımlı anemisi bulunun HS'yin HBOT ile iyileştirdiklerini bildirmişlerdir (181). Kalayoğlu-Beşışık ve arkadaşları akut myeloid lösemi nedeni ile SF tedavisi alan ve buna bağlı HS gelişmiş 33 yaşında bir hastada HBOT ile semptomlarda tam iyileşme sağladıklarını bildirmişlerdir. Olguda tedaviden 36 ay sonra semptom yokken yapılan değerlendirmede mikroskobik hematürinin devam ettiği, sistoskopide küçük bir hiperemik alan tespit edildiği ve histolojik olarak fibrozis izlendiği bildirilmiştir. (182).

SF'ye bağlı HS'nin tedavisine yönelik umut veren güncel yayınlar yapılmaya devam etmektedir. Bu yayınların daha çok olgu serisi özelliğinde olduğunu görmekteyiz. Davis ve arkadaşlarının retrospektif olgu serisi analizinde 14-40 seans HBOT sonrası tüm hastalarda 11-36 aylık takipte %100 iyileşme tespit edilmiştir. Bu hastalardan 6'sının başvuru sırasında hayatı tehtit edecek seviyede kanaması olduğu vurgulanmıştır (183). Yakın zamanda yayınlanan ve bugüne kadar yayınlanmış en geniş seri olan, HBOT ile kliniğimizde takip edilmiş 25 olgunun retrospektif analizi, SF'ye bağlı HS'de HBOT'nin güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu bildirmektedir. Öztürk ve arkadaşları, ortalama 12 seans HBOT uyguladıkları kemoterapi ya da hematopoetik kök hücre nakli sonrası HS gelişmiş 25 hastadan 11'inde tam iyileşme, yedisinde ise hematüride gerileme olduğunu ve iyileşmenin uygulanan seans sayısı ile ilişkili olduğunu bildirmekteler (1). Degener ve arkadaşlarının ortalama 68 aylık takip sonrası, HBOT ile %80 tam iyileşme bildirdikleri olgu serisinde ise 15 hastanın 12'si RT'ye, ikisi SF'ye ve üçü ise her ikisine bir maruz kalan hastalardır (175). Başka bazı olgu serilerinde allojenik kök hücre nakli hastalarında ve pediatrik hastalar gibi özel popülasyonlarda gelişen HS tedavisinde HBOT'nin olumlu sonuçları bildirilmiştir (184-186).

SF'ye bağlı HS tedavisinde HBOT'nin incelendiği az sayıda deneysel çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar da HBOT'nin HS'de mesane epiteline yararlı etkilerini işaret etmektedir. Bu çalışmalar arasında HBOT'nin profilaktik etkisinin denendiği SF ile indüklenmiş HS hayvan

modelinde, mesna ve HBOT'nin birlikte uygulanmasının en iyi sonuçları verdiği bildirilmiştir (13, 187). SF ile indüklenen HS'de HBOT'nin nitrik oksit seviyesi ve mesanede nekrotik alan üzerine etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada HBOT'nin profilaktikten çok terapötik olduğu vurgulanmıştır (188). Takip eden bir başka çalışmada HBOT'nin ürotelyal rejenerasyonu hızlandırdığı bildirilmiştir (189). Hidrojen peroksit ile oluşturulmuş kronik sistit modelinde HBOT'nin etkinliğinin araştırıldığı yakın zamanda fareler üzerinde yapılmış bir çalışmada; inflamasyon, ödem, fibroz ve mesane mukozasındaki doku hasarının HBOT ile azaldığı gösterilmiştir (190).

SF'ye bağlı HS'de HBOT'nin rolünün, anjiyogenezi arttırmak, vazokonstriksiyon oluşturarak kanamayı azaltmak, hücresel düzeyde bağışıklık fonksiyonunu optimize etmeye yardımcı olmak ve granülasyon dokusu oluşumunu uyarmak olduğu öne sürülmektedir (176). Ayrıca kollajen oluşumunu, nötrofil bakterisidal etkisini ve fibroblast gelişimini arttırarak hasarlı hipoksik mesane duvarına makrofaj göçünü arttırabileceğini bildirmektedir. Ek olarak, HBOT'un siklofosfamid hemorajik sistiti ile ilişkili BK viremisini ve virüriyi azaltabileceği öne sürülmüştür (176).

Platelet aktive faktör (PAF), tümör nekroz faktörü α (TNF-α) ve interlökin-1β (IL-1β) gibi endojen inflamatuar mediatörlerin, nitrik oksit (NO) üretimini arttırarak sistit gelişiminde rol aldığı bilinmektedir. SF kaynaklı sistitten sonra artmış sitokin ekspresyonunun, tek başına veya diğer enflamatuvar mediyatörlerin katkısı ile alt üriner sistem bulgularından sorumlu olduğu düşünülmektedir. HBOT'nin etki mekanizmaları bölümünde ayrıntılı olarak anlatıldığı üzere, HBOT antiinflamatuar etkinlik gösterdiği bilinen bir tedavidir (189). HBO tedavisi ile yaradaki ödem-hipoksi-ödem döngüsü kırılır. Ayrıca yukarıda bahsedildiği gibi yara iyileşmesinde her aşamaya katkı sağladığı bilinmektedir. SF kaynaklı HS tedavisinde de bu etkilerin yarar sağlayabileceği öngörülebilir.

SF kaynaklı HS, RT'ye bağlı HS ile ortak bir histopatolojiye sahiptir ve her ikisi de HBOT'ye iyi yanıt veriyor gibi görünmektedir (178). Bütün bu gelişmeler HBOT'nin SF kaynaklı HS'de kullanımına dair umut verici olsa da etkinliği kanıtlamak için daha yüksek kalitede kanıtlara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, çok az tedavi seçeneği olan ve nispeten küçük bir hasta grubu üzerinde randomize kontrollü çalışmalar yürütmek oldukça zordur (1). Bu sebeple deneysel çalışmalarla bu boşluğun doldurması daha beklenir bir yol gibi görünmektedir.

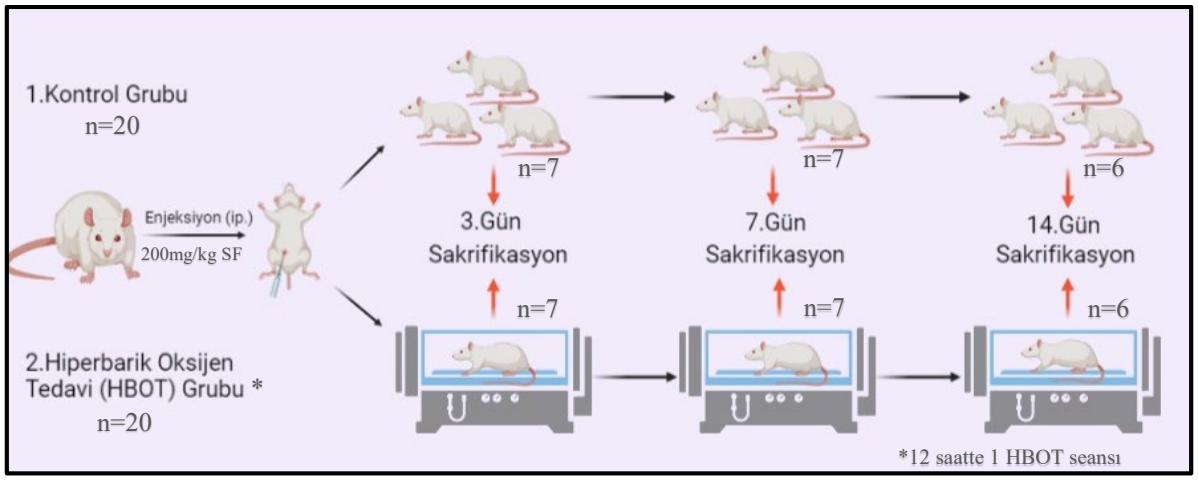
III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma İstanbul Üniversitesi (İ.Ü.) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'unun 19.08.2022 tarihli toplantısından alınan (tarih ve sayı: 07.09.2022-1199410) etik kurul onayı çerçevesinde gerçekleştirilmiştir (Ek-1). Hayvan deneyi, İ.Ü. Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Laboratuvar Hayvanları Anabilim Dalı laboratuvarında, deney grubuna uygulanan tedaviler İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda, histopatolojik incelemeler İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında ve moleküler incelemeler İÜ Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı laboratuvarında yürütüldü.

A. Deney Hayvanlarının Seçimi, Bakımı ve Gruplandırılması

Çalışma 40 adet 8-10 haftalık 215-275 gram ağırlığında genç erişkin wistar albino erkek sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Deney hayvanları İ.Ü. Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Laboratuvar Hayvanları Anabilim Dalı'ndan temin edilerek tüm bakımları aynı laboratuvarda yapıldı. İklimlendirme: Nispi nem %45-65 ve sıcaklık 20°C ile 24°C aralığında tutuldu. Beslenme: *Ad-libitum* (besine ve suya sınırsız erişim) deney hayvanı ticari pellet yem (MBD Yem Tic./Gebze/Kocaeli) ve su (polikarbon otomatik damla suluk ile çeşme suyu) ile beslenen hayvanların günlük su ve yem ihtiyaçları kontrol edildi. Kafes Koşulları: Deney hayvanları Tip 3 Avrupa standartlı kafeslerde, haftalık en az iki kez tüm kafes ekipmanları temiz ekipmanlar ile değişimi yapılarak takip edildi. Tüm gruplar, hayvan başına 800 cm^2 taban alan düşecek şekilde kafeslere ayrıldı.

Deneyden bir hafta önce deney grupları hazırlanarak her üç ya da dört hayvandan oluşan grubun (bir kafes) numaralandırması ve kafes içinde her hayvanın kulak işareti ile numaralandırması yapıldı. Tüm kafesler deney (n=20) ve kontrol grubu (n=20) olarak ikiye ayrıldıktan sonra bu gruplar da 3 alt gruba ayrılarak 3, 7 ve 14. gün sakrifiye edilecek gruplar belirlendi. Bütün gruplandırmalar rastgele olarak yapıldı. Deney ve kontrol olarak temel 2 grubun altında oluşturulan 6 alt grup aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 3: Kontrol ve deney gruplarına uygulanan işlemler ve deney akışı

1. Kontrol Grubu

a. Sadece ürotoksik doz (200 mg/kg tek doz) SF alacak ve 3. gün sakrifiye edilecek grup (n=7)

b. Sadece ürotoksik doz (200 mg/kg tek doz) SF alacak ve 7. gün sakrifiye edilecek grup (n=7)

c. Sadece ürotoksik doz (200 mg/kg tek doz) SF alacak ve 14. gün sakrifiye edilecek grup (n=6)

2. HBO Grubu

a. Ürotoksik doz (200 mg/kg tek doz) SF sonrası günlük iki seans HBOT ile takip edilecek ve 3. gün sakrifiye edilecek grup (n=7)

b. Ürotoksik doz (200 mg/kg tek doz) SF sonrası günlük iki seans HBOT ile takip edilecek ve 7. gün sakrifiye edilecek grup (n=7)

c. Ürotoksik doz (200 mg/kg tek doz) SF sonrası günlük iki seans HBOT ile takip edilecek ve 14. gün sakrifiye edilecek grup (n=6)

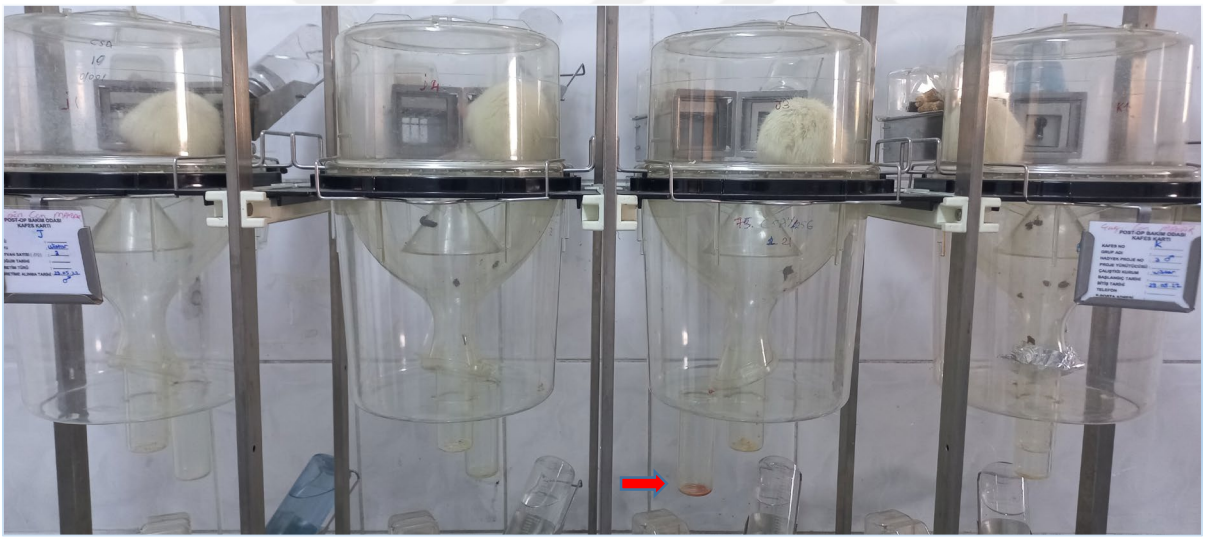
B. Deney Modelin Oluşturulması ve Doğrulanması

Hemorajik sistit modeli oluşturmak için sıçanların ağırlıklarına göre 200 mg/kg dozunda siklofosfamid (SF, Endoxan 1 gr IV infüzyonluk çözelti, Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş) serum fizyolojik ile hazırlanıp, intraperitoneal (İ.P) olarak verildi. Modelin oturduğu idrarda hemorajinin idrar stribi (H10 Reagent Strips for Urinalysis, Dıruı) ile doğrulanması ile anlaşıldı (191-193). Tüm sıçanlarda 3 ile 6 saat arasında HS'nin geliştiği izlendi.

C. Deney Protokolü ve Hiperbarik Oksijen Tedavisi

HS sıçan modeli oluşturulduktan sonra HBOT grubundaki sıçanlardan 3. gün sakrifiye edilenler 6, 7 gün sakrifiye edilenler 14 ve 14. gün sakrifiye edilenler 28 seans tedaviye alındı. Tedavileri arasında 12 saat bulunan sıçanlara her seansta 2,4 ATA basınçta, toplam 90 dakika (15 dakika dalış, 15 dakika çıkış) %100 oksijen solutuldu. Hayvanların tedavileri boyunca aydınlık karanlık döngüsüne sadık kalındı. Tedaviye nakil ve tedavi sırasında gürültü ve taşınmanın yaratacağı stres faktörünü eşitlemek için her iki gruptaki hayvanlar eşit şartlara maruz bırakıldı. Kontrol grubu da her tedavide basınç odasının yanına taşındı.

SF uygulaması öncesi, tedavi öncesi ve günlük, her 2 seanstan sonra idrar örneği alınması için üriner kafese alınan hayvanlar, idrar vermelerinin ardından hayvan refahı açısından tekrar kafeslerine koyuldu. Alınan idrarlar sitokin tespiti için kullanılmak üzere hızla soğuk zincire dahil edildi. Santrifüje edildikten sonra -80°C donduruculara kaldırıldı.



Şekil 4: Üriner kafesle idrar örneği toplanması
Kırmızı ok makroskopik hematüri izlenen idrar örneği

Denekler bağımsız bir araştırmacı tarafından her gün bir sefer ziyaret edilerek sıçanlar için ağrı skoru (Grimace Skalası) ile ağrı takipleri yapıldı (194). Aşırı ağrı düzeyine sahip olduğu bu skorlama ile tespit edilen 2 hayvan (1 kontrol 1 deney grubu), 2. gün sakrifiye edilerek deney dışında tutuldu.

D. Deneyin Sonlandırılması, Serum ve Doku Elde Edilmesi

Sevofloran ile anestezi altına alınan sıçanlardan öncelikle intrakardiyak serum örneği alındı, ardından denekler servikal dislokasyonla sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen sıçanların batınları abdominal insizyonla açılarak görüntülemesi yapıldı. Serbestlenen mesaneler boyunları klemplenerek çıkarıldı ve denek gruplarına kör bir patolog tarafından hemoraji ve ödem açısından derecelendirildi (makroskopik inceleme kısmında anlatılmıştır). Mesane daha sonra, kubbesinden boynuna kadar orta hat boyunca bir insizyonla iki parçaya ayrıldı ve bir parça histopatolojik inceleme için diğer parça ise sitokin tespiti için uygun şartlarda saklandı.



Şekil 5: Sakrifikasyonun ve operasyon odası

E. Mesane Ağırlığı, Vücut Ağırlığı, Vücut Mesane İndeksi Tespiti

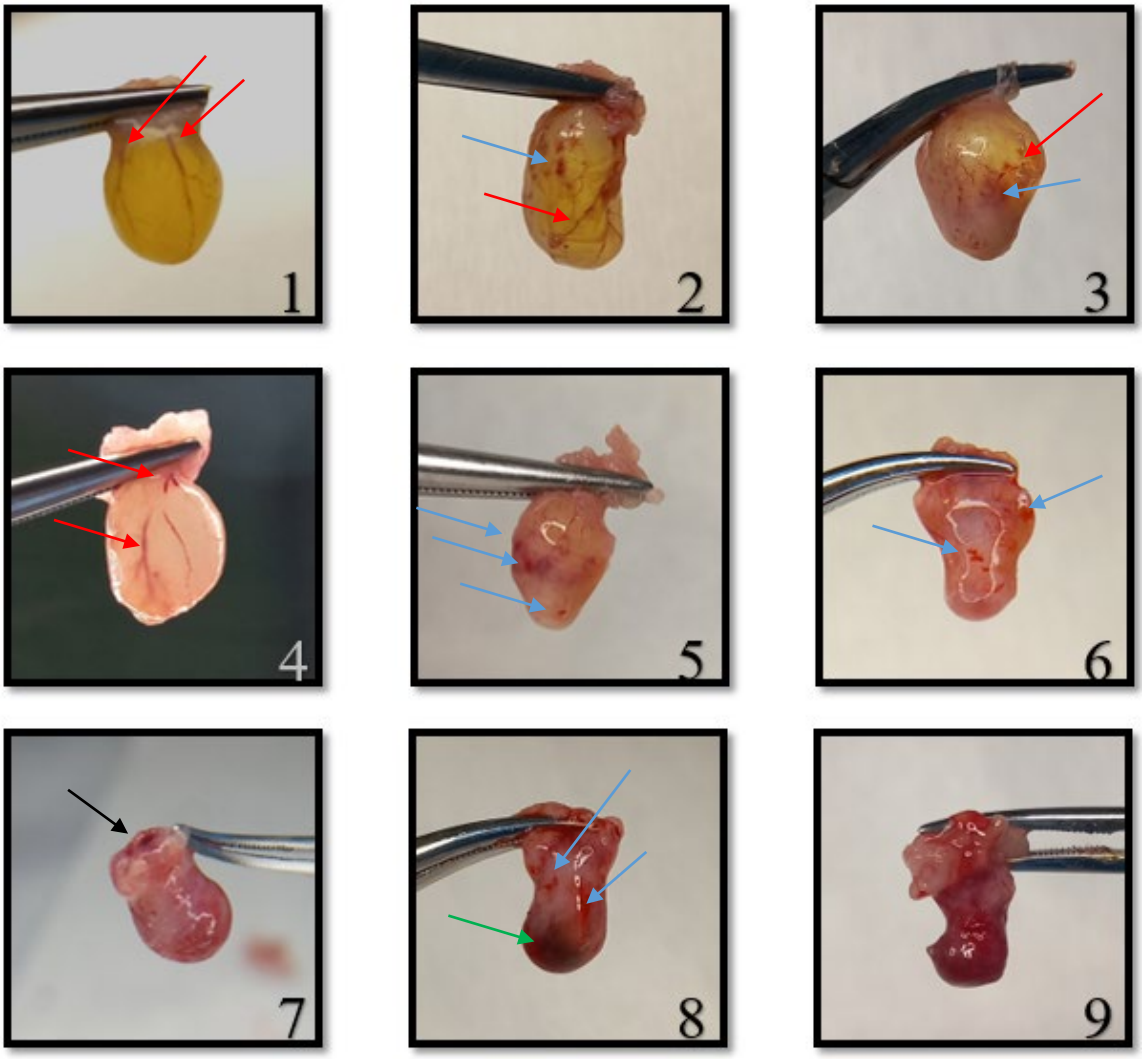
Çıkarıldıktan sonra çevre dokulardan tamamen ayrılan ve içerisindeki idrar tamamen boşaltılan mesaneler kurutma kâğıdında bir süre bekletilerek sıvılarından arındırıldı ve hassas terazide tartıldı. Bu şekilde her hayvan için ilk SF uygulamasından önce başlanarak düzenli olarak ağırlık ölçümü yapıldı. Hayvanların kilo kayıpları hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak kabul edildi. Ayrıca hayvan vücut ağırlığının mesane ağırlığına (mesane ağırlığıx100) oranlaması yapılarak vücut/mesane indeksi hesaplandı. Bu oran mesanede ödemin, dolayısıyla hastalık şiddetinin ikincil göstergesi olarak gruplar arası kıyaslamada kullanıldı.

F. Makroskobik Değerlendirme (Mesane Hasar Skoru)

Mesanenin makroskopik değerlendirmesi deney gruplarına kör olan bir patoloji uzmanı tarafından yapıldı. Değerlendirmede daha önce benzer çalışmalarda kullanılmış Mesane Hasar Skoru'ndan yararlanıldı. Buna göre mesaneler ödem ve kanama açısından 0'dan 3'e kadar skorlandı. Skorlama sistemine ait detaylar Tablo 8'de gösterilmektedir (195).

Tablo 8: Mesane hasarının makroskopik derecelendirilmesi.

Mesane Hasar Skoru	
Hemoraji	
Skor 0	Normal görünüm
Skor 1	Telanjiektazi veya mesane damarlarında genişleme
Skor 2	Mukozal hematom varlığı
Skor 3	İntravezikal pıhtı varlığı
Ödem	
Skor 0	Ödem yok
Skor 1	Mukozada hafif derecede ödem ödem
Skor 2	İnternal mukozada sınırlı (orta derecede) ödem
Skor 3	Mesane iç ve dış duvarında şiddetli ödem



Şekil 6: Mesanelerin makroskopik görüntülemesi
Kırmızı oklar telenjiektazik damarlar (Görsel 1,2,3 ve 4)
Mavi oklar: Mukozal hematom (Görsel 2,3,5,6 ve 8)
Siyah ok: Mesane duvarında ödeme bağlı belirgin kalınlaşma (Görsel 7)
Yeşil ok: İntravezikal pıhtı (Görsel 8)
14. gün sakrifiye edilen kontrol grubundan bir sıçana ait, ileri derecede deforme olmuş mesane (Görsel 9)

G. Histopatolojik İnceleme ve İmmünhistokimyasal Yöntem

Boynundan tepesine uzanan bir eksende ikiye bölünmüş yarım mesane dokuları %10'luk tamponlanmış formalinde en az 24 saat fikse edildikten sonra yine aynı eksende ikiye bölünüp kesit yüzü üzerine yatırıldı ve iki parça halinde bloklandı. Takip işlemi sonrasında elde edilen parafin bloklardan yaklaşık 4µm'lik kesitler alınarak Hematoksilen&Eozin boyası ile boyandı. Bu kesitler deney gruplarına kör olan bir patoloji uzmanı tarafından mukozal abrazyon,

hemoraji, lökosit infiltrasyonu ve ödem açısından değerlendirildi ve skorlandı. Skorlama sistemine yönelik detaylı bilgi aşağıdaki tablo 9'da gösterilmiştir (192, 195).

Tablo 9: Mikroskopik hasarın histopatolojik olarak skorlanması

Mikroskopik Değerlendirme	
Mukozal abrazyon	
Skor 0	Mukozada dökülme yok
Skor 1	Mukozada belirgin dökülme
Hemoraji	
Skor 0	Hemoraji yok
Skor 1	Belirgin hemoraji
Lökosit İnfiltrasyonu	
Skor 0	Ekstravasküler lökosit yokluğu
Skor 1	Büyük büyütme alanında (BBA) <20 lökosit varlığı
Skor 2	BBA'da 20-45 lökosit varlığı
Skor 3	BBA'da >45 lökosit varlığı
Ödem	
Skor 0	Ödem yok
Skor 1	Submukozanın kalınlığını değiştirmeyen hafif ödem
Skor 2	Submukozanın kalınlığını iki katından az genişleten orta derecede ödem
Skor 3	Submukozanın kalınlığını iki katından fazla genişleten şiddetteki ödem

Parafin bloklardan alınan yeni kesitler Ki-67 immünhistokimyasal antikoru ile muamele edildi (CELL MARQUE, Rocklin, CA-USA; SP6 klonu). İmmünhistokimyasal değerlendirmenin sağlıklı yapılabilmesi için öncelikle kontrol blokları belirlendi. Bu kontrol blokları kullanılarak antikorlar için ideal yöntem, dilüsyon ve inkübasyon süreleri belirlendi. Çalışma grubumuza ait belirlenen parafin bloklardan immünhistokimyasal inceleme için 3 µm kalınlığında, en az 2 kesit hazırlandı. İmmünhistokimyasal yöntemde kullanılacak olan kesitler, ticari olarak temin edilen pozitif şarjlı lamlara alındı. Bu preparatlar 56℃ etüvde bir gece boyunca bekletilerek kurutuldu ve kesitlerin bu şekilde yapışması sağlandı. Bir gece etüvde bekletilen lamlar ROCHE/Ventana BenchMark XT IHC Stainer modüle yerleştirildi ve şu prosedürler uygulandı:

i. 1:100 antikor dilüsyonu ile 60 dakika Antikor inkübasyon,
ii. Antijen Retrieval yöntemi için ROCHE/ Cell Conditioning 1 (CC1) (EDTA) ile CC1 60 dakika standart protokol.

Sekonder görüntüleme için ROCHE/ UltraView Universal DAB Detection Kit ile Standart UltraView IHC Protokolü uygulandı.

Makineden çıkarılan preparatlar oda sıcaklığında kurutulup 30 saniye boyunca ksilende bekletildikten sonra 'DPX mount' kapatma maddesi ile kapatıldı. İmmünhistokimyasal boyalı preparatlar bir patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Ki-67 proliferasyon oranının en yüksek olduğu 'hot-spot' alanlar belirlenerek bu alanda yer alan pozitif boyanan hücre sayıları manüel olarak belirlendi. Bu sayı, değerlendirilen alandaki toplam epitel hücre sayısına bölünerek Ki-67 proliferasyon indeks yüzdesi hesaplandı.

H. Mesane, Serum ve İdrar Sitokin Seviyesi Tespiti

Daha önce anlatıldığı üzere sakrifiye edilen sıçanlardan izole edilen mesane iki eşit parçaya bölündü. Bu parçalardan biri soğuk zincire alındı (buz üzerinde temiz malzemelerle işlem gördü), sıvı nitrojen içerisinde soğutulmuş izopentana batırılarak donduruldu ve -80 °C'de saklandı. Sakrifikasyondan hemen önce anestezi altında alınan kardiyak kanın santrifüj edilmesi ile elde edilen serum örnekleri de -80 °C'de muhafaza edildi. Benzer şekilde metabolik kafes ile farklı zaman noktalarında toplanan idrar örnekleri anında soğuk zincire alındı ve santrifüj edildi. Ardından analiz edilene kadar -80 °C'de saklandı.

-80 °C'de saklanan örnekler analiz öncesi çözüldü. Mesane örnekleri buz üzerinde, mesane hacminin iki katı kadar RIPA tamponu ve hacmiyle eşit 0,2 mm zirkonyum boncuklar kullanılarak homojenize edildi. Homojenizasyonda Next Advance Bullet Blender Storm 24 homojenizatörü kullanıldı. Homojenize edilen örnekler santrifüj edildi ve süpernatant toplandı, dondurulmadan kullanıldı.

Mesane, serum ve idrar örneklerinde bulunan IL1-β, IL4, IL6, MCP-1, TNF-α sitokinlerinin miktarını ölçmek için Luminex (Invitrogen, Procartaplex PPX-05-MXGZG4M) yöntemi kullanıldı. Deney sürecinde kit protokolü takip edildi, Luminex® 200 cihazı ile ölçüm yapıldı. Luminex'te elde edilen idrar sitokin seviyeleri ise Rat Creatinine,Cr ELISA KİT 96 Test (BT-LAB-EA0116Ra) kit protokolü izlenerek tespit edilen idrar kreatinin konsantrasyonuna göre normalize edildi. Kreatinin konsantrasyonu 450 nm'de spektrofotometrik ölçüm (Thermo Scientific- SkanIt) yapılarak elde edildi.

İ. Mesane ve Serum Malondialdehit Seviyesi Tespiti

Yukarıda anlatıldığı şekilde izole edilip -80 °C'de saklanan numuneler analiz öncesi çözdürüldü. Mesane örnekleri yukarıda bahsedildiği şekilde homojenize edildi. Ardından MDA (Malondialdehyde) ELISA Kit 96 Test (Elabscience-E-EL-0060) kit protokolüne göre kullanılarak MDA konsantrasyonu 450 nm'de spektrofotometrik ölçüm (Thermo Scientific-SkanIt) yapılarak elde edildi.

J. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Araştırmada elde edilen verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for Social Science) 28.0 ve Python paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak kategorik veriler için sayı ve yüzde, sürekli veriler için ortalama, standart sapma değerleri kullanılmıştır.

Örneklem sayısının 50'nin altında olması nedeniyle sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunu belirlemek için normallik testi olarak Shapiro-Wilk testi, normal dağılım göstermeyen iki grubun verilerinin karşılaştırmasında non-parametrik test olarak Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Aynı deneklerde yapılan tekrarlı ölçümlerde 3 veya daha fazla ölçüm ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılıma uygun durumlarda Varyans Analizi (ANOVA), normal dağılmayan verilerde ise Friedman testinden yararlanıldı. Birden fazla bağımlı değişkenin değerlendirildiği tekrarlı ölçümlerde varyansların eşit dağılıp dağılmadığını göstermek için Küresellik Testi (MauchlySphericityTest) kullanıldı. Varyans eşitliği varsayımının sağlandığı durumlarda Greenhouse-Geisser, Huynh-Feldt ya da Low-bound Testleri, varyans eşitliği varsayımının sağlanamadığı durumlarda Wilks Lambda, Pillai's Trace kullanıldı. İkiden fazla grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında farkın hangi gruptan kaynaklandığı; varyansların homojen olduğu durumda Bonferroni testiyle, varyansların homojen olmadığı durumda ise Tamhane's T2 testiyle analiz edildi.

Kategorik verilerin analizinde Chi-Square analizi, değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve şiddetinin değerlendirilmesinde ise normal dağılım varsayımının gerçekleştiği durumlarda Pearson Korelasyon Analizi, normal dağılıma uymayan durumlarda Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Araştırmada istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ kabul edildi.

IV. BULGULAR

A. Hastalığa Bağlı Denek Kaybının Değerlendirilmesi

3. gün ve 7. gün sakrifiye edilen HBO ve kontrol grubunda hayvan kaybı olmamıştır. 14. gün sakrifiye edilmesi planlanan hayvanlarda kontrol ve deney grubunda 3'er hayvan kaybı yaşanmıştır. Bunlardan 2'si daha önce bahsedildiği gibi 2. gün aşırı ağrı çektiği tespit edilen hayvanların deney dışı bırakılması ile gerçekleşmiştir. Her iki grupta diğer kayıplar 4. ve 5. günlerde olmuştur. Kaybedilen hayvanlarla ilgili dikkat çekici bulgu kanlı ishal sonrası ölmüş olmalarıdır. Nekropsi yapılan hayvanlarda megakolon, obstrüktif barsak segmentleri ve postobstrüktif boş barsak bulguları gözlenmiştir. İki grup arasında kaybedilen ya da hastalık şiddetinden dolayı dışlanan hayvan sayısı, kaybın gerçekleşme şekli ve zamanı bakımından farklılık oluşmamıştır.

Makroskopik değerlendirmeden elde edilen ve aşağıda açıklanacak diğer veriler tablo 10'da özetlenmiştir.

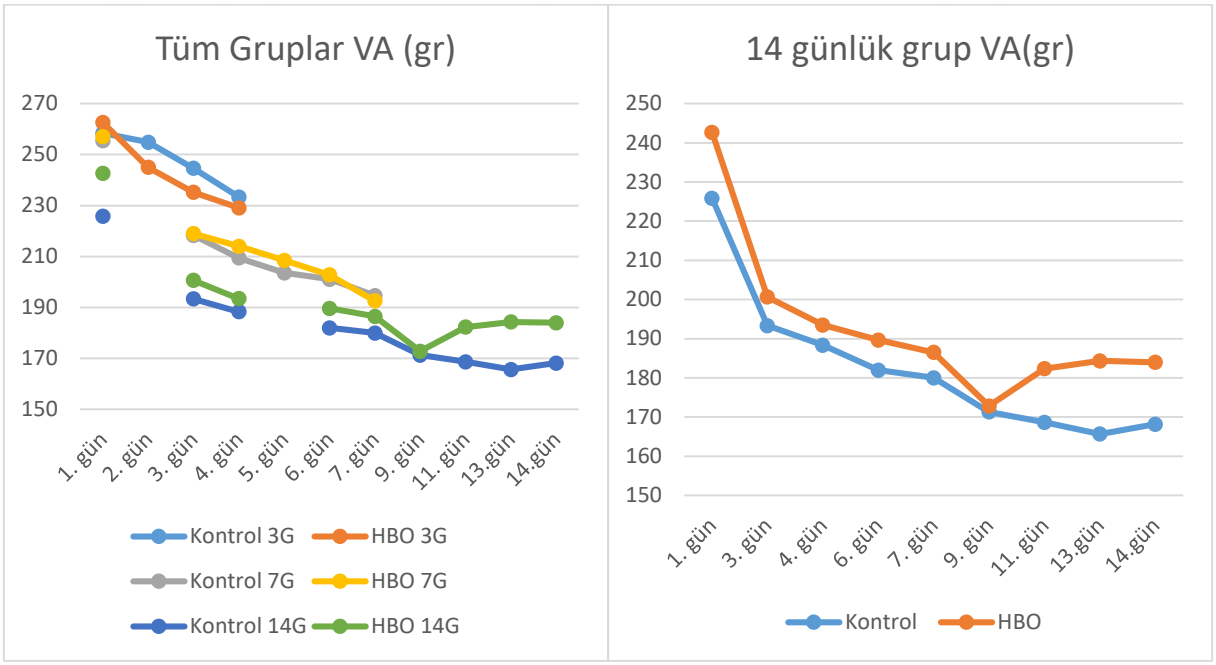
Tablo 10: Mesanenin makroskopik değerlendirilmesi

	Grup	**3 gün (n=7+7)**	**7 gün (n=7+7)**	**14 gün (n=3+3)**
		Ort±Std	Ort±Std	Ort±Std
Vücut ağırlığı(VA) (gr)	HBO	262,64±9,37	255,42±24,87	242,66±18,17
	Kontrol	258,35±14,97	257,14±24,00	225,83±5,83
	p değeri	0,56	0,37	0,12
Mesane ağırlığı(MA) (gr)	HBO	0,13±0,01	0,11±0,01	0,09±0,005
	Kontrol	0,17±0,03	0,13±0,03	0,08±0,01
	p değeri	**0,01**	0,09	*
V/M indeksi	HBO	19,33±1,81	23,05±2,65	25,98±0,56
	Kontrol	14,90±3,13	21,53±8,42	28,46±2,87
	p değeri	**0,01**	0,79	0,27
Hemoraji	HBO	1,57±0,53	1,85±0,37	1±1
	Kontrol	2,42±0,50	1,85±0,69	1,33±1,15
	p değeri	**0,01**	0,93	*
Ödem	HBO	2,57±0,78	2,14±0,89	1,33±1,15
	Kontrol	3,00±0,00	2,7±0,75	1,33±1,52
	p değeri	0,14	0,15	*

Ort: ortalama, Std: standart sapma

B. Vücut Ağırlığı (VA) Kaybının Değerlendirilmesi

Deney öncesi ağırlık ölçümlerinde 3, 7 ve 14 günlük grupların hiçbirisinde HBO ve kontrol grupları arasında yapılan kıyasta istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 10). Sakrifikasyondan hemen önce yapılan ağırlık ölçümlerine göre HBO ve kontrol grupları arasında 3, 7 ve 14 günlük gruplarda istatistiksel anlamlı fark oluşmadığı görülmüştür. 3,7 ve 14 günlük gruplarda deney öncesi (1. gün) ve sakrifikasyon öncesi (sırası ile 3, 7 ve 14. Günler) yapılan ölçümler kıyaslandığında anlamlı düzeyde ağırlık kaybı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (tüm gruplarda **p<0,001**). Düzenli takiplerdeki vücut ağırlığı ortalamalarının seyri aşağıdaki grafiklerde verilmiştir.



Şekil 7: Vücut ağırlığı (VA) grafikleri

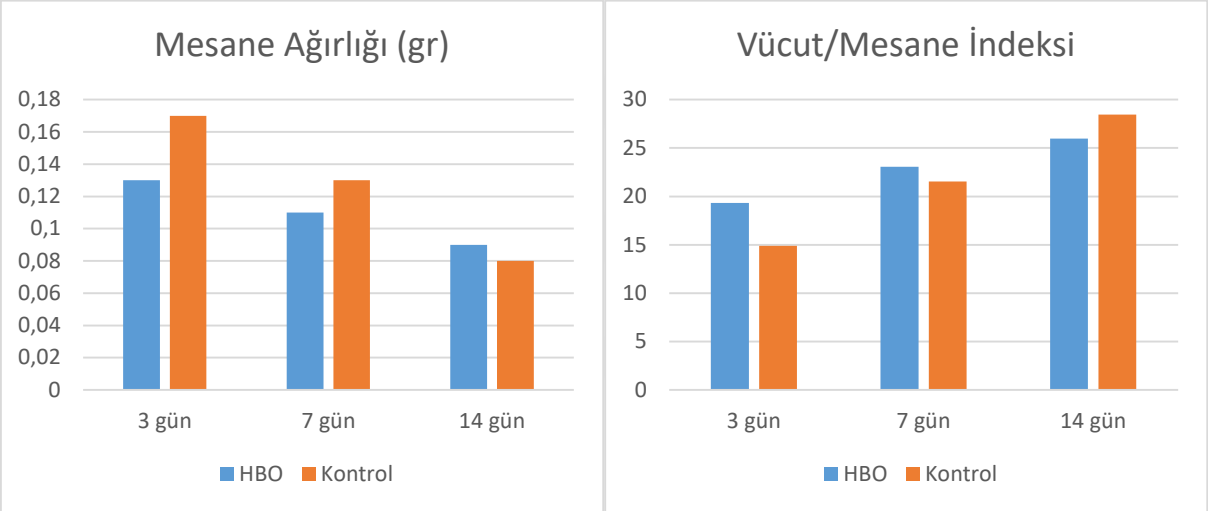
Kontrol ve deney grupları arasında büyük oranda benzer seyir izlediği görülmekte. Sağdaki grafikte izlendiği üzere 14. gün sakrifiye edilen hayvanlarda 11. gün itibari ile ağırlık artışı olduğu görülmektedir.

C. Mesane Ağırlığı ve Vücut/Mesane İndeksinin Değerlendirilmesi

Mesane ağırlığı (MA) 3 günlük kontrol grubunda 0,17±0,03 gr (Ort±Std), HBO grubunda 0,13±0,01 gr (Ort±Std) tespit edilmiştir **(p=0,01)**. MA değerlendirmesinde 7 günlük kontrol ve

HBO grupları arasında, kontrol grubu lehine izlenen fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (p=0,09). 14 günlük grupların değerlendirmesinde HBO grubu lehine oluşan 0,01 gr'lık fark düşük denek sayısı nedeni ile istatistiksel değerlendirmeye uygun değildir.

Deney başlangıcında 3, 7 ve 14 günlük kontrol ve deney grupları arasında vücut ağırlıkları bakımından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. 3 günlük gruplarda vücut/mesane indeksi (V/M indeksi) kontrol grubunda 14,90±3,13 (Ort±Std), HBO grubunda 19,33±1,81 (Ort±Std) hesaplanmış, HBO grubu lehine oluşan farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir **(p=0,01)**. V/M indeksi değerlendirmesinde 7 günlük kontrol ve HBO grubu arasında ve 14 günlük kontrol ve HBO grubu arasında ise anlamlı fark tespit edilmemiştir.

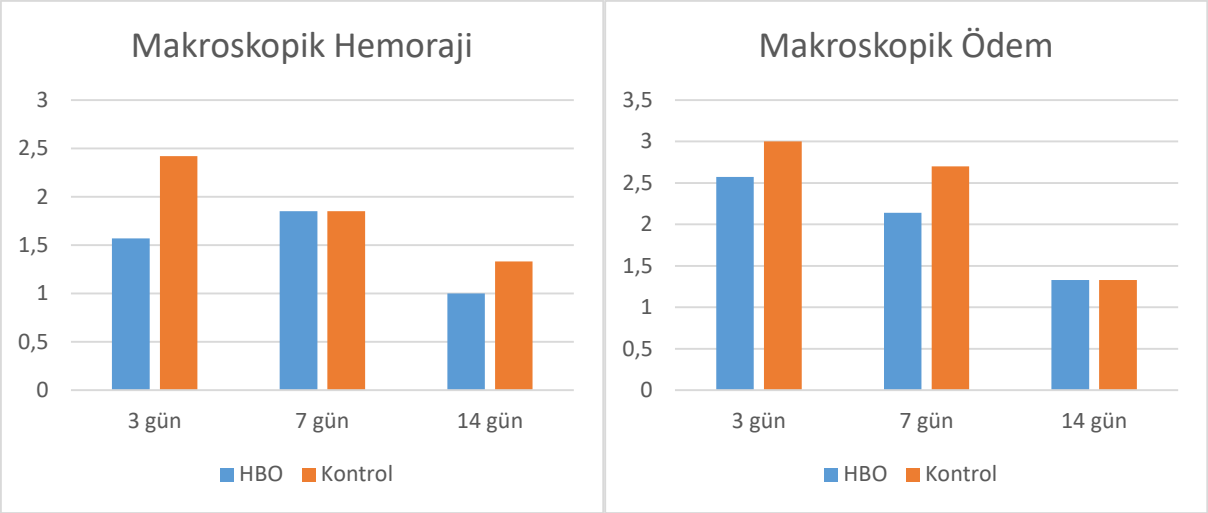


Şekil 8: Mesane ağırlığı ve V/M indeksi ortalamaları

D. Makroskopik Bulguların Değerlendirilmesi

Değerlendirilen makroskopik bulgular arasında 3. gün sakrifiye edilen hayvanlardan elde edilen hemoraji verilerinde kontrol ve HBO grupları arasında kontrol grubu lehine istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir. Makroskopik hemoraji puanı 3 günlük kontrol grubunda 2,42±0,50 (Ort±Std) ve HBO grubunda 1,57±0,53 (Ort±Std) olarak puanlanmıştır **(p=0,01).** Makroskopik hemoraji değerlendirmesinde 7 günlük kontrol ve HBO grubu arasında ve 14 günlük kontrol ve HBO grubu arasında ise anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Mesane ödeminin makroskopik değerlendirmesinden elde edilen veriler kıyaslandığında 3, 7 ve 14 günlük kontrol ve HBO grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.



Şekil 9: Mesane ödeminin makroskopik değerlendirmesi

E. Histopatolojik Bulguların ve Ki-67 Boyanma Yüzdesinin Değerlendirilmesi

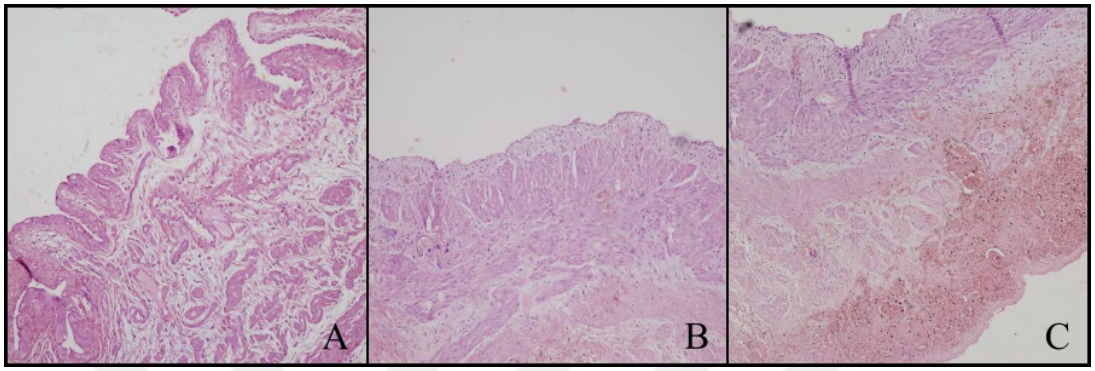
Histopatolojik bulgular tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11: Histopatolojik bulguların istatistiksel değerlendirilmesi

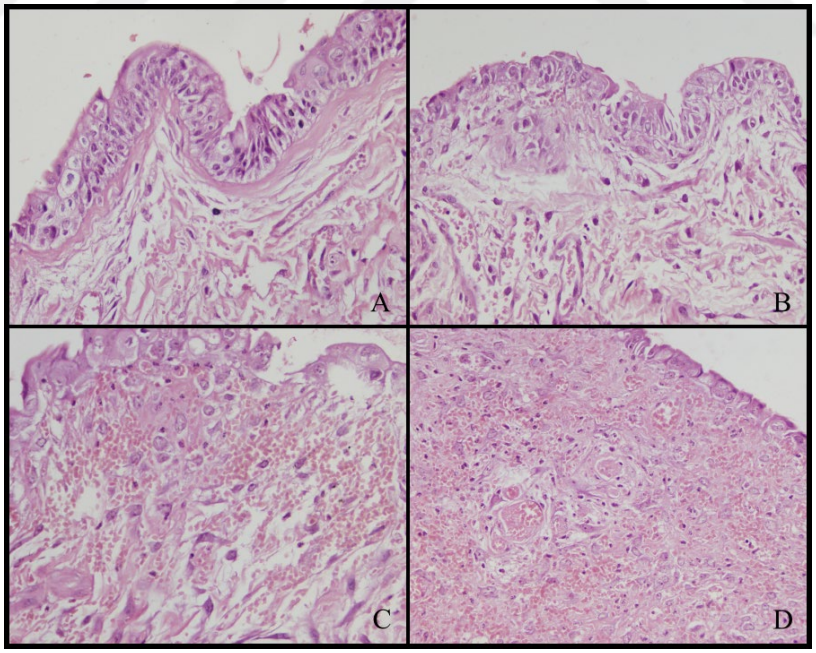
	Grup	**3 gün**		**7 gün**		**14 gün**	
		Ort±Std		Ort±Std		Ort±Std	
Mukozal Abrazyon	HBO	0,85±0,37	(n=7)	0,57±0,53	(n=7)	0±0	(n=3)
	Kontrol	1,00±0,00	(n=7)	0,42±0,53	(n=7)	0±0	(n=3)
	p değeri	0,29		0,59		*	
Hemoraji	HBO	0,85±0,37	(n=7)	1±0	(n=7)	0±0	(n=3)
	Kontrol	0,85±0,37	(n=7)	0,71±0,48	(n=7)	0±0	(n=3)
	P değeri	1		0,12		*	
Lökosit inflitrasyonu	HBO	2,14±0,89	(n=7)	0,85±037	(n=7)	0,33±0,57	(n=3)
	Kontrol	1,85±0,89	(n=7)	0,57±0,53	(n=7)	0±0	(n=3)
	p değeri	0,81		0,23		1	
Ödem	HBO	2,71±0,48	(n=7)	2,14±0,69	(n=7)	1,33±0,57	(n=3)
	Kontrol	2,85±0,37	(n=7)	1,71±0,95	(n=7)	0,33±0,57	(n=3)
	p değeri	0,51		0,16		0,18	
Toplam Puan	HBO	6,57±1,9	(n=7)	4,57±0,97	(n=7)	1,66±1,15	(n=3)
	Kontrol	6,57±0,9	(n=7)	3,42±2,07	(n=7)	0,33±0,57	(n=3)
	p değeri	0,38		0,47		0,18	
Ki-67 (%)	HBO	3,71±2,49	(n=7)	8,71±3,30	(n=7)	5,00±8,60,	(n=3)
	Kontrol	2,57±0,22	(n=7)	8,14±5,60	(n=7)	0,33±0,57	(n=3)
	p değeri	0,54		0,17		0,36	

* Düşük örneklem sayısı nedeniyle istatistiksel hesaplamaya uygun değildir (Ort: ortalama, Std: standart sapma)

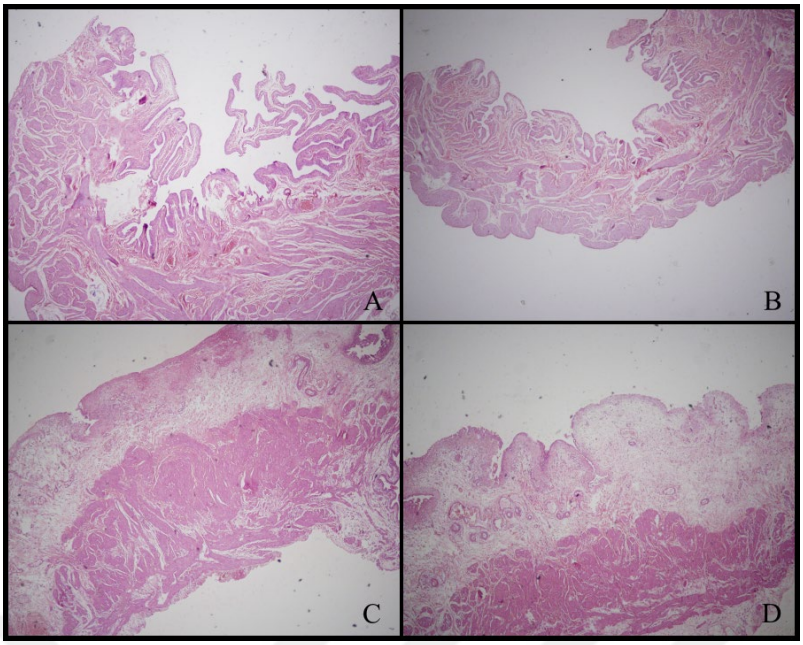
Mesane histopatolojik bulgularının mukozal abrazyon, hemoraji, lökosit infiltrasyonu ve ödem açısından yöntemde belirtilen skorlama sistemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Her bir parametrenin ayrı ayrı ve total puanı kıyaslandığında 3, 7 ve 14 günlük kontrol ve HBO grupları arasında istatistik açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir. Aşağıdaki şekillerde bu değerlendirmeye ait örnekler görülmektedir.



Şekil 10: Mesane mukoza epitelinde dökülme bulguları ve hemoraji
A.Mesane mukozası intakt
B.Mesane mukozasında epitelde belirgin dökülme
C.Mesane duvarında belirgin eritrosit hemoraji
(A-C: Hematoksilen&Eozin, A-B: x100, C: x40)

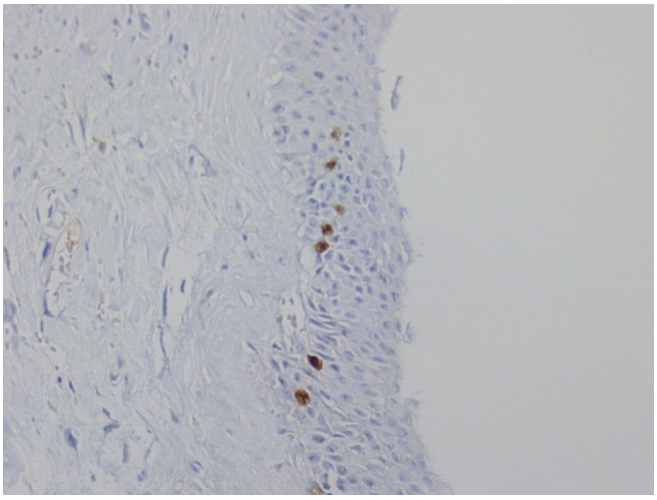


Şekil 11: Mesane submukozasında değişken düzeylerde lökosit infiltrasyonu
A.Submukozal alanda lökosit infiltrasyonu
B.Büyük büyütme alanında skor 1 düzeyinde lökosit infiltrasyonu
C.Büyük büyütme alanında skor 2 düzeyinde lökosit infiltrasyonu
D.Büyük büyütme alanında skor 3 düzeyinde lökosit infiltrasyonu
(A-D: Hematoksilen&Eozin, x400)



Şekil 12: Mesane duvarında değişken düzeylerde ödem
A.Mesane duvarında ödem
B.Skor 1 düzeyinde submukozanın kalınlığını değiştirmeyen hafif ödem
C.Skor 2 düzeyinde submukozanın kalınlığını iki katından az genişleten orta derecede ödem
D.Skor 3 düzeyinde submukozanın kalınlığını iki katından fazla genişleten şiddette ödem
(A-D: Hematoksilen&Eozin, x40)

İmmünhistokimyasal değerlendirme için Ki-67 boyanma yüzdelerinin kıyaslanması ile 3, 7 ve 14 günlük HBO ve kontrol grupları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.



Şekil 13: Ki-67 immünhistokimyasal antikoru ile proliferatif hücrelerin gösterilmesi
(Ki-67 antikoru, x400)

F. Mesane Dokusunda Sitokin ve Malondialdehit Seviyesinin Değerlendirilmesi

Mesane dokusunda tespit edilen sitokin ve malondialdehit seviyeleri tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12: Mesane dokusunda sitokin ve malondialdehit (MDA) konsantrasyonları

	Grup	**3 gün**		**7 gün**		**14 gün**	
		Ort±Std		Ort±Std		Ort±Std	
IL1-β (pg/ml)	HBO	50±15	(n=6)	78±58	(n=6)	38±16	(n=3)
	Kontrol	82±69	(n=7)	42±33	(n=7)	28±4	(n=3)
	p değeri	0,18		**0,02**		0,50	
IL4 (pg/ml)	HBO	7±1	(n=6)	6±1	(n=6)	8±2	(n=3)
	Kontrol	7±2	(n=7)	5±1	(n=7)	7±1	(n=3)
	p değeri	0,40		0,11		0,65	
IL6 (pg/ml)	HBO	69±8	(n=6)	54±9	(n=6)	66±14	(n=3)
	Kontrol	148±153	(n=7)	59±14	(n=7)	91±25	(n=3)
	p değeri	0,07		0,73		0,40	
MCP-1 (pg/ml)	HBO	5663±3247	(n=6)	2934±1470	(n=6)	676±440	(n=3)
	Kontrol	5627±3045	(n=7)	1812±911	(n=7)	902±709	(n=3)
	p değeri	0,94		**0,02**		1,00	
TNF-α (pg/ml)	HBO	21±3	(n=6)	21±3	(n=6)	24±5	(n=3)
	Kontrol	28±10	(n=7)	20±3	(n=7)	26±5	(n=3)
	p değeri	0,13		0,88		0,65	
MDA (pg/ml)	HBO	205,7±20,8	(n=5)	176,7±21,9	(n=7)	279,6±127,0	(n=3)
	Kontrol	397,0±85,0	(n=7)	190,1±41,3	(n=7)	198,5±44,8	(n=3)
	p değeri	**0,001**		0,83		0,70	

Ort: ortalama, Std: standart sapma

Tablo 12'de görüldüğü üzere 3 ve 14. gün sakrifiye edilen HBO ve kontrol grupları arasında mesane dokusunda IL1-β, IL4, IL6, MCP-1 ve TNF-α seviyeleri arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. 7. gün sakrifiye edilen HBO ve kontrol grupları arasında mesane dokusunda IL1-β ve MCP-1 seviyeleri açısından anlamlı fark tespit edilmiştir. 7 günlük HBO grubunda IL1-β seviyesi 78±58 (Ort±Std), kontrol grubunda ise 42±33 (Ort±Std) saptanmıştır **(p=0,02)**. MCP-1 seviyelerinde ise 7 günlük HBO grubunda ortalama 2934±1470, kontrol grubunda 1812±911 olarak tespit edilmiştir.

Mesane dokusunda malondialdehit (MDA) seviyeleri incelendiğinde 3 günlük HBO grubu ortalamasının (205,7±20,8), kontrol grubu ortalamasından (397,0±85,0) anlamlı

derecede düşük olduğu tespit edilmiştir **(p=0,001)**. 7 ve 14. günlerde sakrifiye edilen HBO ve kontrol grupları arasında mesane MDA seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

G. Serum Sitokin ve Malondialdehit Seviyesinin Değerlendirilmesi

Serum sitokin ve malondialdehit seviyelerine ait veriler tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13: Serum örneklerinde sitokin ve malondialdehit (MDA) konsantrasyonları

	Grup	**3 Gün**		**7 Gün**		**14 Gün**	
		Ort±Std		Ort±Std		Ort±Std	
IL1-β (pg/ml)	HBO	11±5	(n=6)	15±24	(n=7)	8±2	(n=2)
	Kontrol	12±8	(n=7)	8±2	(n=7)	8±1	(n=2)
	p değeri	1		0,26		0,41	
IL4 (pg/ml)	HBO	15±17	(n=7)	6±1	(n=6)	8±2	(n=2)
	Kontrol	7±3	(n=7)	6±1	(n=7)	8±1	(n=2)
	p değeri	0,09		0,82		1,00	
IL6 (pg/ml)	HBO	15±4	(n=6)	12±3	(n=7)	9±0	(n=2)
	Kontrol	20±3	(n=7)	12±5	(n=7)	14±1	(n=2)
	p değeri	0,13		0,71		0,22	
MCP-1 (pg/ml)	HBO	3185±2277	(n=6)	6568±1883	(n=6)	4828±437	(n=2)
	Kontrol	4442±2278	(n=7)	7149±1115	(n=7)	5067±59	(n=2)
	p değeri	0,37		0,63		1,00	
TNF-α (pg/ml)	HBO	20±12	(n=6)	8±1	(n=7)	9±0	(n=2)
	Kontrol	13±8	(n=7)	9±1	(n=7)	10±3	(n=2)
	p değeri	0,32		0,60		1,00	
MDA (pg/ml)	HBO	32,1±11,2	(n=7)	35,±18,8	(n=7)	40,2±11,0	(n=3)
	Kontrol	37,4±9,8	(n=7)	37,1±17,4	(n=7)	54,6±19,1	(n=2)
	p değeri	0,71		0,80		0,40	

Ort: ortalama, Std: standart sapma

3, 7 ve 14. gün sakrifiye edilen HBO ve kontrol grupları arasında sakrifikasyon öncesi alınan serum örneklerinde IL1-β, IL4, IL6, MCP-1 ve TNF-α seviyeleri arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Aynı serum örneklerinde malondialdehit (MDA) seviyeleri incelendiğinde 3, 7 ve 14. günlerde sakrifiye edilen HBO ve kontrol grupları arasında mesane MDA seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

H. İdrar Sitokin Seviyesinin Değerlendirilmesi

3. gün sakrifiye edilene kadar HBO ve kontrol grubundan toplanan idrarlarda tespit edilen sitokin miktarları tablo 14'te sunulmuştur.

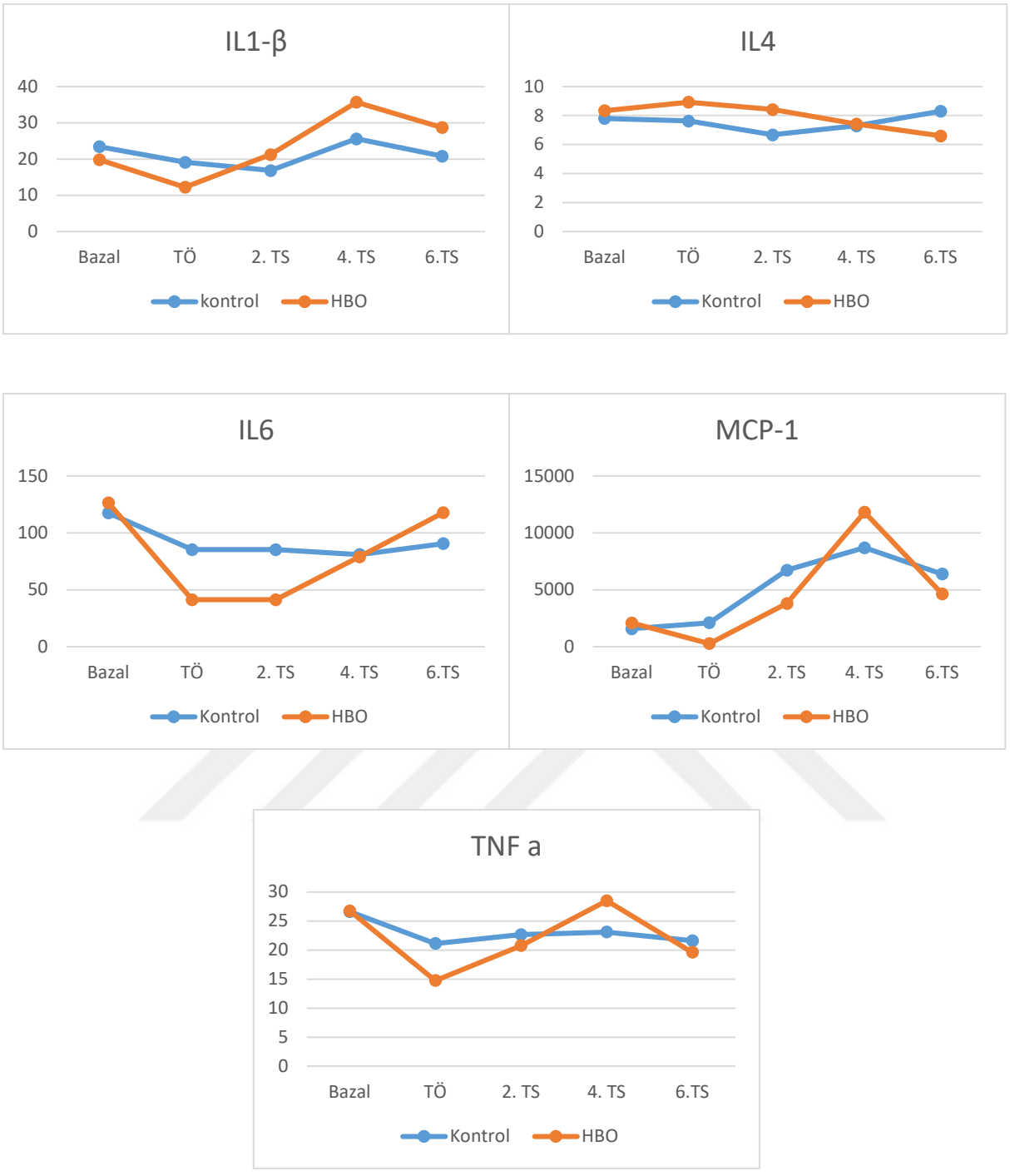
Tablo 14: 3. gün sakrifiye edilen sıçanlarda idrar sitokin konsantrasyonları

3 Günlük Grup İdrar Sitokin Seviyeleri				
IL1-β (pg/ml)				
		HBO Grubu	**Kontrol Grubu**	**p değeri**
Bazal	Ort±Std	19,83±6,10	23,40±3,11	0,40
	n	5	6	
SF sonrası Tedavi Öncesi	Ort±Std	12,25±7,52	19,12±10,13	0,28
	n	4	6	
2. tedavi sonrası	Ort±Std	21,25±13,84	16,83±9,51	0,90
	n	3	6	
4. tedavi sonrası	Ort±Std	35,66±4,58	25,6±13,18	0,20
	n	5	6	
6. tedavi sonrası	Ort±Std	28,70±22,92	20,8±10,44	0,91
	n	5	5	
IL4 (pg/ml)				
		HBO Grubu	**Kontrol Grubu**	**p değeri**
Bazal	Ort±Std	8,33±1,21	7,80±1,48	0,57
	n	5	6	
SF sonrası Tedavi Öncesi	Ort±Std	8,91±1,68	7,62±4,26	0,28
	n	4	6	
2. tedavi sonrası	Ort±Std	8,41±2,57	6,66±0,57	0,42
	n	3	6	
4. tedavi sonrası	Ort±Std	7,41±2,28	7,30±1,09	0,92
	n	5	6	
6. tedavi sonrası	Ort±Std	6,6±0,89	8,30±2,92	0,38
	n	5	5	
IL6 (pg/ml)				
		HBO Grubu	**Kontrol Grubu**	**p değeri**
Bazal	Ort±Std	126,33±27,90	117,50±32,38	0,53
	n	5	6	
SF sonrası Tedavi Öncesi	Ort±Std	41,25±15,16	85,25±43,76	0,17
	n	4	6	
2. tedavi sonrası	Ort±Std	41,25±15,16	85,25±43,76	0,17
	n	3	6	
4. tedavi sonrası	Ort±Std	78,91±37,60	81±47,25	0,89
	n	5	6	
6. tedavi sonrası	Ort±Std	117,66±30,28	90,5±55,72	0,32
	n	5	6	

MCP-1 (pg/ml)				
		HBO Grubu	**Kontrol Grubu**	**p değeri**
Bazal	Ort±Std	2091,41±3441,31	1578,80±1932,05	1,00
	n	5	6	
SF sonrası Tedavi Öncesi	Ort±Std	277,58±409,92	2107,25±3412,81	0,17
	n	4	6	
2. tedavi sonrası	Ort±Std	3798,25±3516,13	6726,16±5534,76	0,9
	n	3	6	
4. tedavi sonrası	Ort±Std	11819,91±8325,05	8695,40±3467,37	0,79
	n	5	6	
6. tedavi sonrası	Ort±Std	4640,20±5908,59	6393,10±7369,77	0,69
	n	5	5	
TNF-α (pg/ml)				
		HBO Grubu	**Kontrol Grubu**	**p değeri**
Bazal	Ort±Std	26,75±9,10	26,60±3,76	0,85
	n	5	6	
SF sonrası Tedavi Öncesi	Ort±Std	14,75±7,61	21,12±11,37	0,45
	n	4	6	
2. tedavi sonrası	Ort±Std	20,75±5,95	22,66±9,23	0,89
	n	3	6	
4. tedavi sonrası	Ort±Std	28,50±7,28	23,10±11,24	0,42
	n	5	6	
6. tedavi sonrası	Ort±Std	19,60±7,44	21,60±11,03	0,52
	n	5	5	

Bazal: Deney öncesi değer, TÖ: Tedavi öncesi, SF uygulaması sonrası değer, TS: Tedavi sonrası değer (Ort: ortalama, Std: standart sapma)

3. gün sakrifiye edilen hayvanların SF uygulaması öncesi idrarlarında (bazal), SF uygulamasından sonra tedavi öncesi (TÖ) idrarlarında, 2, 4 ve 6. HBO tedavisi sonrası (TS) idrarlarında tespit edilen IL1-β, IL4, IL6, MCP-1 ve TNF-α seviyesi, HBO grubundan eş zamanlı alınan idrar seviyeleri ile istatistik olarak anlamlı fark göstermemiştir. Ortalama değerler, standart sapma ve p değerleri aşağıdaki tablo 14'te sunulmuştur. 3 günlük grupta deney öncesinden başlayarak sakrifikasyona kadar geçen süreçte, bahsedilen zaman noktalarında sitokin seviyelerinin seyri şekil 13'teki grafiklerden izlenebilir.



Şekil 14: 3. Gün sakrifiye edilen sıçanlarda idrar sitokin değerleri (pg/ml)
Bazal: Deney öncesi değer, TÖ: Tedavi öncesi, SF uygulaması sonrası değer, TS: Tedavi sonrası değer

7. gün sakrifiye edilen hayvanlardan SF uygulaması öncesi (Bazal) ve 5. gün (HBO grubunda 10. tedavi sonrası) alınan idrar örneklerinde tespit edilen sitokin miktarları tablo 15'te özetlenmiştir.

Tablo 15: 7. gün sakrifiye edilen sıçanlarda idrar sitokin konsantrasyonları.

		7 Günlük Grup			
		Bazal		**10. tedavi sonrası**	
Sitokin	**Grup**	Ort±Std	n	Ort±Std	n
IL1-β (pg/ml)	HBO	16,50±5,00	4	26,37±5,85	4
	Kontrol	17,66±6,65	3	27,83±18,50	3
	p değeri	0,70		1,00	
IL4 (pg/ml)	HBO	5,87±1,31	4	9,75±1,70	4
	Kontrol	6,33±0,76	3	16,00±8,26	3
	p	0,16		0,07	
IL6 (pg/ml)	HBO	103,12±31,73	4	81,75±7,59	4
	Kontrol	112,83±14,44	3	70,33±37,28	3
	p değeri	1,00		1,00	
MCP-1 (pg/ml)	HBO	1733,75±1222,51	4	7809,75±4126,92	4
	Kontrol	2022,83±1725,37	3	1192,83±1968,22	3
	p değeri	0,70		1,00	
TNF-α (pg/ml)	HBO	19,25±7,36	4	26,62±4,42	4
	Kontrol	24,50±8,78	3	27,50±14,39	3
	p değeri	0,82		1,00	

Bazal: Deney öncesi değer, TS: Tedavi sonrası değer
(Ort: ortalama, Std: standart sapma)

7. gün sakrifiye edilen HBO grubu ve kontrol grubu arasında SF uygulaması öncesi IL1-β, IL4, IL6, MCP-1 ve TNF-α seviyesi bakımından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. 10. HBOT seansı sonrası HBO grubundan ve eş zamanlı kontrol grubundan alınan idrar örneklerinde tespit edilen IL1-β, IL4, IL6, MCP-1 ve TNF-α seviyeleri de iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark oluşturmamıştır.

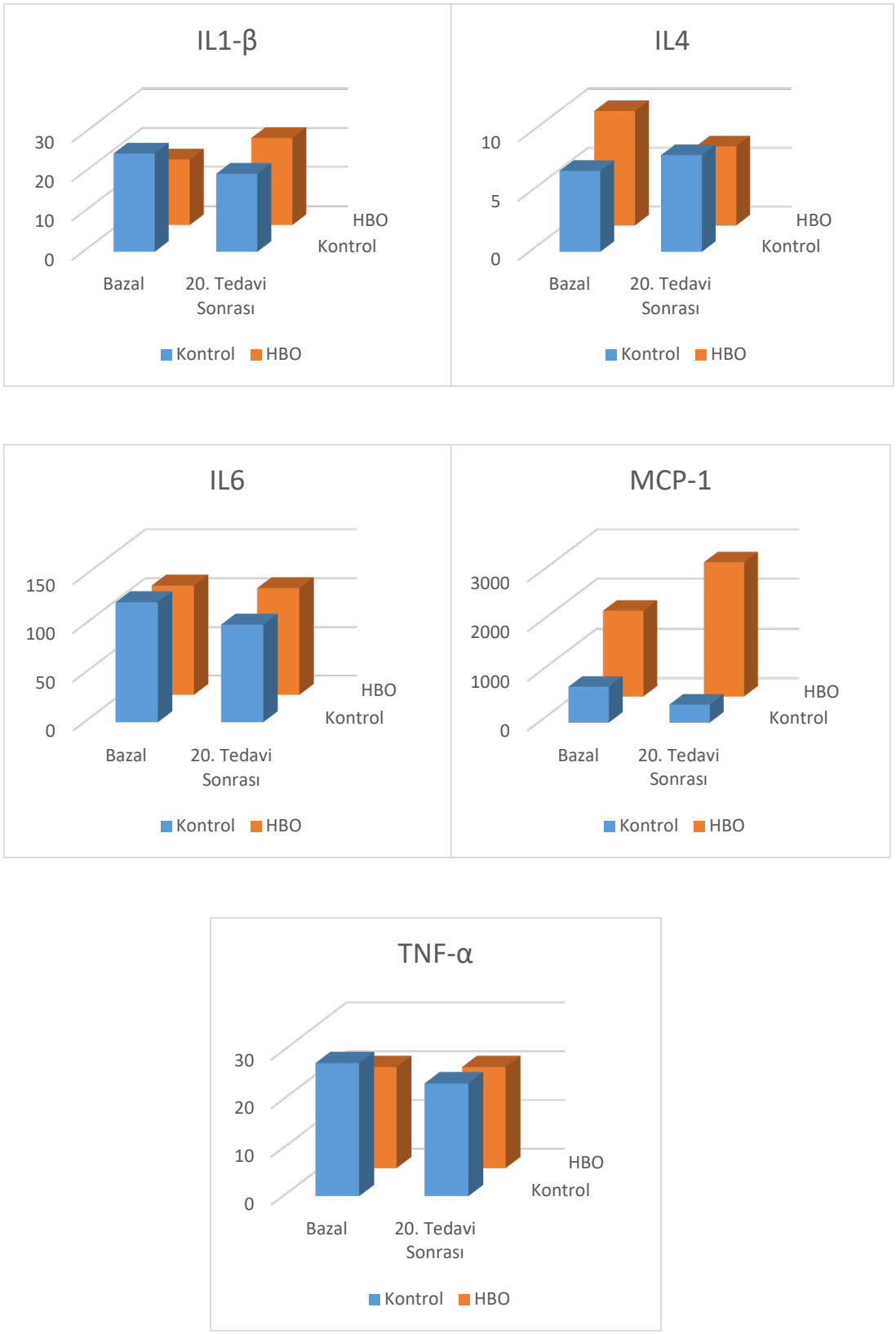
14. gün sakrifiye edilen sıçanlardan SF uygulaması öncesi (Bazal) ve 10. gün (HBO grubunda 20. tedavi sonrası) alınan idrar örneklerinde tespit edilen sitokin miktarları tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16: 14. gün sakrifiye edilen sıçanlarda idrar sitokin konsantrasyonları

		14 Günlük Grup			
		Bazal		**20. tedavi sonrası**	
Sitokin	**Grup**	Ort±Std	n	Ort±Std	n
IL1-β (pg/ml)	HBO	19,83±9,00	3	22,16±12,84	3
	Kontrol	25,00±3,00	3	16,66±7,02	3
	p değeri	0,85		0,85	
IL4 (pg/ml)	HBO	8,16±0,28	3	6,66±0,57	3
	Kontrol	6,83±1,04	3	9,66±3,32	3
	p	0,85		0,15	
IL6 (pg/ml)	HBO	99,83±61,51	3	109,33±58,72	3
	Kontrol	122,83±21,09	3	112,00±67,69	3
	p değeri	0,85		0,63	
MCP-1 (pg/ml)	HBO	361,33±285,93	3	2706,66±3283,11	3
	Kontrol	719,66±1143,59	3	1727,00±1661,25	3
	p değeri	0,86		0,11	
TNF-α (pg/ml)	HBO	23,33±7,68	3	20,83±8,12	3
	Kontrol	27,50±2,29	3	20,83±12,00	3
	p değeri	0,47		0,59	

Bazal: Deney öncesi değer, TÖ: Tedavi öncesi, SF uygulaması sonrası değer (Ort: ortalama, Std: standart sapma)

14. gün sakrifiye edilen HBO ve kontrol grupları arasında idrar örneklerinde tespit edilen IL1-β, IL4, IL6, MCP-1 ve TNF-α seviyeleri bakımından SF uygulaması öncesi istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. 20. HBOT seansı sonrası (10. gün) HBO grubundan ve eş zamanlı kontrol grubundan alınan idrar örneklerinde tekrar IL1-β, IL4, IL6, MCP-1 ve TNF-α seviyeleri tespit edilmiş, HBO grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görülmüştür. SF uygulaması öncesi (Bazal) ve 20. seans sonrası sitokin seviyelerindeki değişim aşağıdaki grafiklerden izlenebilir.

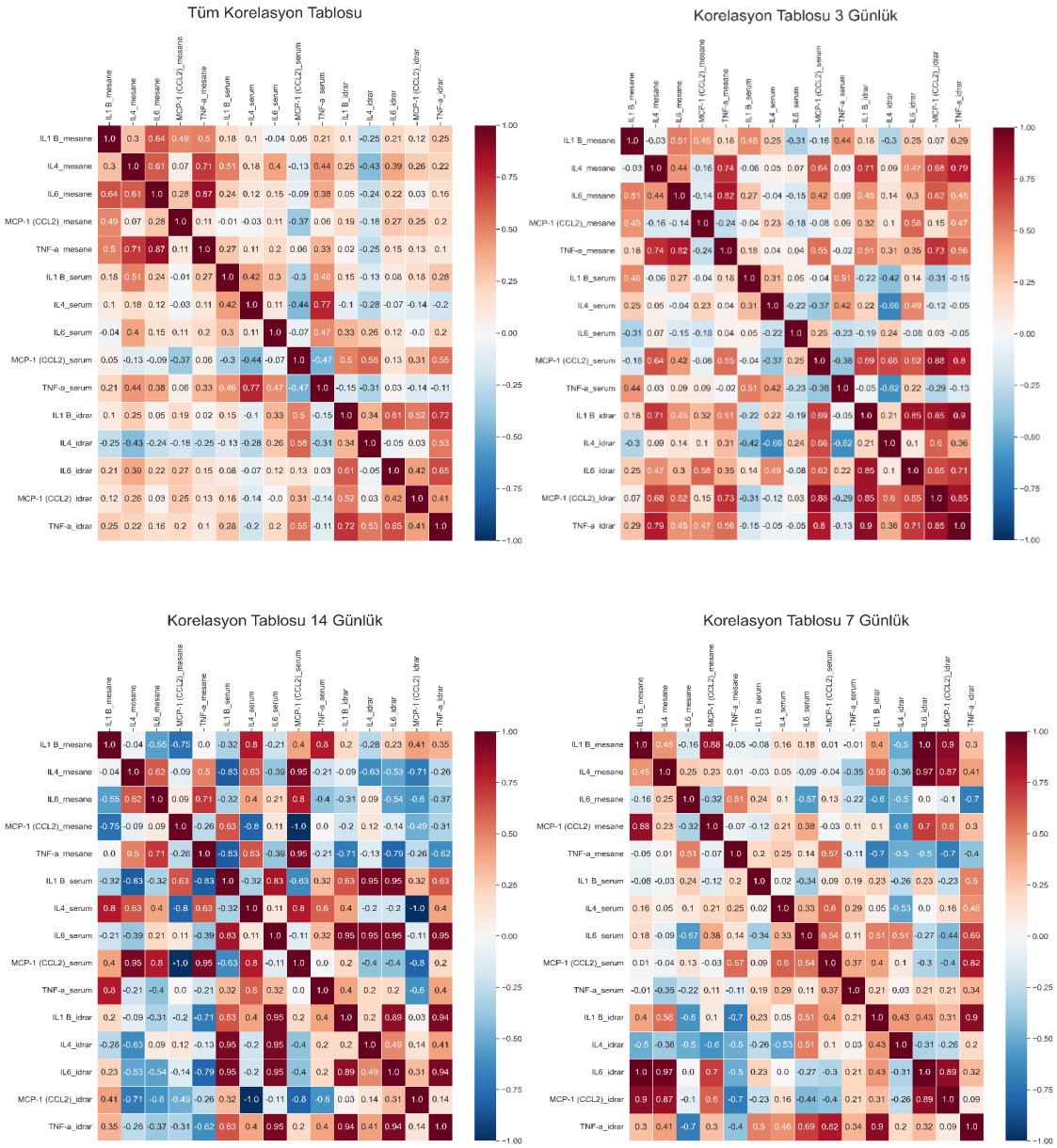


Şekil 15: 14. Gün sakrifiye edilen sıçanlarda idrar sitokin değerleri (pg/ml)
Bazal: Deney öncesi değer

İ. Doku, Serum ve İdrar Sitokin Seviyesinin Korelasyonun Değerlendirilmesi

HBO ve kontrol gruplarının tamamı (tüm korelasyon tablosu) ve 3, 7 ve 14. gün sakrifiye edilen grupların mesane sitokin konsantrasyonları ile serum ve idrar sitokin konsantrasyonlarının korelasyonlarının ayrı ayrı değerlendirilmesine ait sonuçlar tablo 18'de sunulmuştur.

Tablo 17: Mesane, serum ve idrar sitokin seviyelerinin korelasyon düzeyleri



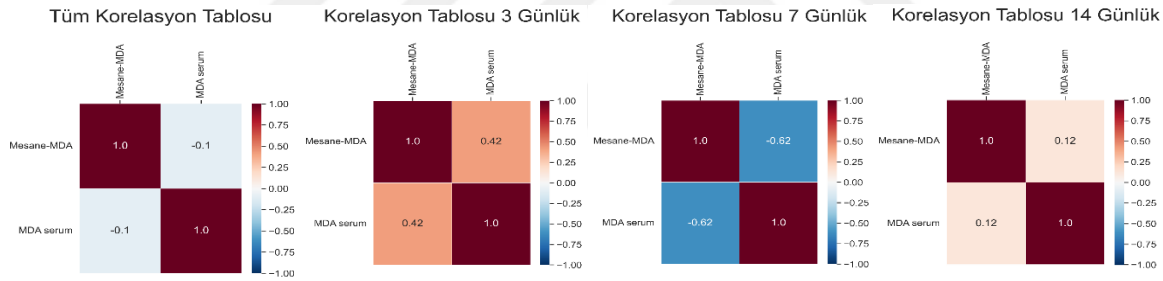
(0,00 ilişki yok, 0,01-0,29 düşük düzeyde ilişki, 0,30-0,70 orta düzeyde ilişki, 0,71-0,99 yüksek düzeyde ilişki, 1,00 mükemmel ilişki).

Tüm hayvanların (3, 7 ve 14 günlük gruplar) dahil edildiği tüm korelasyon tablosunda IL1-β mesane ile serum konsantrasyonu korelasyonu (0,18), mesane ile idrar konsantrasyonu korelasyonu (0,10), IL4 mesane ile serum konsantrasyonu korelasyonu (0,18), IL6 mesane ile serum konsantrasyonu korelasyonu (0,15), mesane ile idrar konsantrasyonu korelasyonu (0,22), MCP-1 mesane ile idrar konsantrasyonu korelasyonu (0,25) düşük düzeyde ilişkili bulunmuştur. TNF-α mesane ile serum konsantrasyonu korelasyonu (0,33) orta düzeyde ve mesane ile idrar konsantrasyonu korelasyonu (0,10) düşük düzeyde pozitif korelasyon göstermiştir. IL4 mesane ile idrar konsantrasyonu korelasyonu (-0,43), MCP-1 mesane ile serum konsantrasyonu korelasyonu (-0,37) orta düzeyde negatif korelasyon göstermiştir.

J. Doku ve Serum Malondialdehit Seviyesinin Korelasyonun Değerlendirilmesi

Doku ve serum MDA seviyesinin korelasyonuna ait veriler tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18: Doku ve serum MDA seviyesinin korelasyon düzeyleri



(0,00 ilişki yok, 0,01-0,29 düşük düzeyde ilişki, 0,30-0,70 orta düzeyde ilişki, 0,71-0,99 yüksek düzeyde ilişki, 1,00 mükemmel ilişki)

Tüm gruplardaki hayvanlar ele alındığında doku ve serum MDA seviyesi düşük düzeyde negatif (-0,10) korelasyon göstermiştir. Gruplar ayrı ayrı ele alındığında 3. gün sakrifiye edilen grupta orta düzey (0,42), 14. gün sakrifiye edilen grupta düşük düzeyde (0,12) pozitif korelasyon ve 7. gün sakrifiye edilen grupta ise orta düzeyde (-0,62) negatif korelasyon tespit edilmiştir.

V. TARTIŞMA

Siklofosfamide (SF) bağlı hemorajik sistit (HS), SF'nin kullanılmaya başladığı yıllardan bu yana çözümü zor bir problem olmaya devam etmektedir. Özellikle kanser ve romatolojik hastalıkların tedavisi için yüksek doz SF kullananlarda gelişen HS nedeniyle hastaların yaşam kalitesi düşmekte, ağrı ve ıstırapları artmakta, hastanede yatış süreleri uzamakta, primer hastalıklarının tedavileri sekteye uğramakta, ciddi kanamalı bazı hastalarda büyük cerrahi operasyonlar gerekmekte hatta nadiren bu kanamalara bağlı olarak hastalar hayatlarını kaybetmektedir. Daha önce bahsedildiği üzere oldukça ciddi sonuçlar doğurabilen bu hastalığın tedavisinde doğrudan fizyopatolojiye yönelik, etkinliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. SF'ye bağlı HS tedavisinde hiperbarik oksijenin faydalı olduğu görüşü hakim olsa da klinik çalışmaların çoğunluğunu olgu sunumu ya da olgu serileri oluşturmaktadır. Hasta sayısı nispeten az olduğundan ve hastalığın belirli bir tedavi protokolü olmadığından kontrollü klinik çalışma yapmak oldukça güçtür. Bu durum, literatürde SF'ye bağlı HS'nin HBO ile tedavisinde kanıt düzeyinin düşük olmasını açıklayabilecek bir neden olarak görülebilir. Bu nedenle SF'ye bağlı HS tedavisinde HBOT etkinliğini randomize kontrollü bir hayvan deneyi ile araştırmayı amaçladık.

Literatürde HS hayvan modeli oluşturmak için çeşitli türler kullanılmakla birlikte bunlar arasında en sık kullanılan türlerin fare ve sıçan olduğu söylenebilir. İyi tanımlanmış olan bu HS modelleri arasında çalışma tasarımımız gereğince idrar toplanacak olması sıçan modeli tercihine yönelmemize sebep oldu. Sıçan modeli kullanılarak aynı hayvan sayısı ile fare modeline göre daha fazla idrar toplanabilecek olması göz önünde bulundurularak sıçan modeli tercih edilmiştir. Bu tercihte rol oynayan sebeplerden biri de deney planımızın uzun dönem takip içermesidir. Daha önceki çalışmalara bakıldığında SF ile indüklenen HS sıçan modeli kullanılan çalışmalar arasında modellerin 7, 9 ve 14 gün gibi nispeten uzun sürelerde takip edildiğini bildiren çalışmalar olduğu görülmektedir (193, 196-199). Bu çalışmalar içerisinde özellikle Wróbel ve arkadaşları tarafından yapılmış 14 gün takip süresi içeren çalışma, çalışmamızda planladığımız 14 günlük takip süresi ile örtüşmektedir (199). 14 günlük takip süresi, HBOT'nin klinik uygulamalara benzer şekilde nispeten uzun süre uygulanmasının etkilerini gözlemleme fırsatı sağlamıştır. Daha önce Wróbel ve arkadaşları tarafından ön çalışması yapılmış ardından planladığımıza benzer deney süresinde kullanıldığı bildirilmiş olan bir model kullanarak ön çalışma ile oluşacak fazladan hayvan kaybını önlemeyi amaçladık.

Seçilecek sıçan soyu ve intraperitoneal (IP) uygulanan SF dozunun belirlenmesinde de Wróbel ve arkadaşlarının kullandığı HS sıçan modeline sadık kaldık. Soya ve cinsiyete bağlı SF duyarlılık farkından kaynaklanabilecek öngörülemez problemlerin önüne geçilebilmesi için tıpkı bu çalışmada kullanılan modelde olduğu gibi Wistar Albino Sıçanlar kullandık ve intraperitoneal olarak 200 mg/kg dozunda tek doz SF uygulanmasını tercih ettik. Aynı doz uygulanarak oluşturulmuş hayvan modelini kullanan ve modelin 7 gün gibi nispeten uzun süre takip edildiği bildirilmiş başka çalışmaların olması bu konudaki kararımızı güçlendirmiştir (193, 196, 197, 200). Bununla birlikte literatürde benzer çalışmalarda HS sıçan modeli oluşturmak için kullanılan dozların 45-275 mg/kg aralığında olduğu göz önüne alınırsa bu dozun oldukça yüksek olduğu söylenebilir (201, 202). Çalışmamızda tüm sıçanlarda 3-6 saat gibi kısa bir süre içerisinde modelin oluşması olumlu olsa da sıçanların takibinde ve mesanenin makroskopik olarak değerlendirmesinde bu dozun ağır hastalık oluşturduğu izlenmiştir. Bu sebeple türe göre yüksek doz SF kullanılması, bu modelde tedavi etkinliğinin gösterilmesini zorlaştırmış olabilir. İP tek ve yüksek doz SF uygulamasının yerine Vizzard ve arkadaşlarının kronik sistit modeli oluşturmak için önerdikleri düşük dozların tekraren uygulanması ile oluşturulmuş modeller tercih edilebilir (196). Vizzard'ın 2 hafta boyunca üç günde bir 75 mg/kg dozunda intraperitoneal SF uygulayarak oluşturduğu modele benzer şekilde tekrarlayan düşük dozlarla oluşturulmuş ve kronik sistit modeli olarak kullanılan fare ve sıçan modelleri mevcuttur. Bu modeller klinikte SF'nin uygulama biçimini daha iyi simüle ediyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte oluşturulan bu modellerde hangi oranda hemorajik sistit geliştiği ile ilgili veriler eksiktir. Bu da model ile ilgili bir ön çalışmayı gerekli kılar. Çoğu araştırmacının tekrarlayan düşük doz SF ile oluşturulmuş bu modelleri mesanenin kronik inflamasyonu ile giden diğer hastalıklar olan aşırı aktif mesane ve interstisyel sistit modeli olarak kullanmış olması da kafa karıştırıcıdır. Ayrıca bu modele getirilen eleştirilerden biri de öne sürüldüğü gibi kronik inflamasyondan ziyada tekrarlayan akut inflamasyon oluşturulduğu yönündedir.

200 mg/kg SF ile yüksek doz uygulamanın dezavantajlarından biri de ağır hastalığa bağlı hayvan kaybı oluşabilecek olmasıdır. Çalışmamızdan önce bu doz ile oluşturulmuş modeller incelendiğinde -veriler açık olmamakla birlikte- yüksek oranda ölüm bildirilmemiştir. Wróbel ve arkadaşları 14 günlük takiplerinde ölüm bildirmemişlerdir (199). Yiğitaslan ve arkadaşlarının yaptığı bir dizi çalışmada Sprague-Dawley sıçanları ile aynı dozda oluşturulmuş model kullanılmış, 7 gün süren takip sonucunda deney sonucunu etkileyecek hayvan kaybı bildirilmemiştir (193, 196, 197, 200). Smaldone ve arkadaşlarının Sprague-Dawley sıçanlarına

150 mg/kg dozunda SF uygulayarak oluşturdukları ve 9 gün boyunca takip ettikleri model ile yaptıkları çalışmada da açıkça bildirilmiş ölüm bulunmamaktadır (198). Çalışmamızda ise 2'si aşırı ağrı çektiği için olmak üzere toplam 6 hayvan kaybı yaşanmıştır. Bu hayvanların tamamının 14. gün sakrifiye edilecek grupta olması dikkat çekicidir. 3. ve 7. gün sakrifiye edilen gruplarda hayvan kaybı yaşanmamış olması, bununla birlikte kaybedilen hayvanların tamamının 2,4 ve 5 günlerde kaybedilmiş olması, ölümlerin takip süresinden bağımsız bir seçilime uğradığı düşüncesine götürmektedir. Geriye dönük yapılan irdelemede buna sebep olabilecek bir faktör olarak injeksiyonda kullanılan enjektör uçlarının boyutunun farklılığı göze çarpmaktadır. Çalışmada SF injeksiyonun ilk yapıldığı sıçanlar olan 14. gün sakrifiye edilecek grup hayvanların SF uygulaması, injeksiyon süresinin kısa olması amaçlanarak daha geniş çaplı enjektör uçları kullanılarak yapılmıştır. Kayıpların gerçekleşmesinin ardından sonraki gruplarda bu uygulama 8 mm 30 gauge boyutlarındaki insülin enjektör uçları ile gerçekleştirilmiştir. Kendiliğinden ölen ya da aşırı ağrı nedeni ile deney dışı bırakılan hayvanların tamamında gastrointestinal kanama ve obstrüksiyon bulgularının bulunmasının da enjektör boyutu ile kayıpların ilişkili olabileceği düşüncemizi desteklediği görüşündeyiz. Gastrointestinal hasar kaynaklı olduğu düşünülen erken kayıpların yaşanmaması için sonraki çalışmalarda SF uygulamasının insülin enjektör ucu ile yapılmasını ve olası kayıpların hesap edilerek denek sayısının arttırılmasını öneririz. İlacın intraperitoneal uygulanmasının doğrudan etkisi ile oluştuğunu düşündüğümüz bu gastrointestinal hasarın önlenmesi açısından Hader ve arkadaşlarının önerdiği gibi intravezikal uygulama vb. diğer seçeneklerin düşünülmesi gerektiğine inanıyoruz (14).

Deney modeli ile ilgili bir diğer belirleyici faktör ise cinsiyet seçimidir. Zirak ve arkadaşlarının yaptıkları pilot çalışma sonuçlarında açıkça bildirildiğine göre intraperitoneal uygulanmış SF ile indüklenen sıçan modelinde, SF dozuna tolerans her iki cinsiyette büyük oranda eşit görünmektedir (202). Bu çalışmada cinsiyet seçiminde belirleyici olan faktör ise menstrüal döngüde gerçekleşecek hormonal değişimlerin sitokin seviyesine olası etkileri ve menstrüal kanamanın alınacak idrar örneklerine karışarak sonuçları etkileme ihtimali olmuştur. Bu durumu göz önünde bulundurarak erkek sıçanlarla çalışmayı tercih ettik.

Deney tasarımımıza göre HBOT grubuna 12 saat ara ile uygulanan tedavi klinik uygulamalar ile örtüşmemektedir. HBOT'nin HS tedavisinde yaygın klinik kullanımı günde 1 tedavi seansı uygulanması şeklindedir. Bununla birlikte daha yüksek seans sayısına kısa sürede ulaşarak tedavi etkinliğini daha belirgin hale getirmek amacı ile 24 saatte 2 seans uyguladık.

Smaldone ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile idrar sitokin seviyelerinin mesane inflamasyonu ile ilişkili olduğu ve mesane dokusundaki sitokin seviyeleri ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (198). Bu nedenle hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak inflamasyon seviyesinin takibinde idrar sitokin konsantrasyonlarını kullanmayı planladık. 3. gün sakrifiye edilen grupta belirlenen zamanlarda yüksek bir yüzde ile idrar numunesi toplanarak veri elde edilebilmiştir. Diğer gruplarda ilerleyen günlerde toplanması planlanan numuneler ise sıçan mesanelerinde gerçekleşen hasara bağlı olarak gerçekleşememiştir. Mesanelerde gerçekleşen ileri derecede deformasyon nedeni ile mesane depolama işlevini yerine getiremez hale gelir. Az ve sık idrar yapmaya başlayan hatta sızıntı tarzında idrar çıkaran sıçanlardan uygun numune toplanamadığı için 7. gün sakrifiye edilen grupta yalnızca 5. gün toplanan idrarlar (10. tedavi sonrası), 14. gün sakrifiye edilen grupta 10. gün toplanan idrarlar (20. tedavi sonrası) çalışmada kullanılmıştır. Yapılacak sonraki çalışmalarda idrar toplamadaki bu güçlüğe göz önünde bulundurmak gerektiğini düşünüyoruz. Bu iki grup sıçanın erken dönem idrarları da 3. gün sakrifiye edilen grupla birlikte değerlendirilemedi. Bunun nedeni, oldukça pahalı deney kitleri nedeni ile çalışılabilecek numune sayısının çalışma bütçesi ile sınırlı olmasıdır.

Bulgulara bakıldığında, şıçanların modelin oluşmasının ardından ağırlık kaybetmeye başladıkları görülmektedir. İlk gün ile sakrifikasyon günü arasındaki ağırlık farkı istatistiki olarak anlamlı düzeydedir. Bu bulgu modeli daha önce kullanmış çalışmalarda bildirilen verilerle örtüşmektedir. Ağırlık kaybı grafikleri incelendiğinde, eğrilerin HBOT ve kontrol grupları arasında büyük oranda paralel bir seyir izlediği, farklı zaman noktalarında ağırlık ortalamaları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemediği görülmektedir. Bununla birlikte 14. gün sakrifiye edilen grupta 11. gün itibari ile ağırlık kaybının durduğu ve grafiğin hafifçe yukarı yönlü seyir izlediği izlenmektedir. Bu verilerin 14. gün sakrifiye edilecek hayvan kayıpları nedeni ile kontrol ve HBOT grubuna ait 3'er hayvana ait olduğunu unutmamak gerekir. Bu durum küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle istatistiksel sonucu etkilemiş ve HBOT'nin model üzerine olası olumlu etkisini göstermemize engel olmuş olabilir.

Daha önce HBOT'nin SF'ye bağlı HS'de etkinliğinin araştırıldığı az sayıda deneysel çalışma vardır. Bu çalışmalar incelendiğinde bu konudaki ilk çalışmanın Hader ve arkadaşları tarafından akroleinin intravezikal uygulanması ile oluşturulmuş sıçan modelinde HBOT'nin hastalık öncesi ve sonrasında uygulamasının denendiği ve olumlu etkilerinden bahsedildiği çalışma olduğunu görmekteyiz (14). Bu etkilerin değerlendirilmesinde ürotelyum hasarı ve

rejenerasyonunun histopatolojik değerlendirilmesi ile ulaşılmıştır. İncelenen mesane preparatlarında kontrol ve deney gruplarının hiç birisinde ülserasyon saptanmamış olması çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle çelişmektedir. Ki-67 boyanma yüzdelerine göre de bizim çalışmamızda HBOT epitel proliferasyonunu, dolayısı ile rejenerasyonu istatistiksel anlamlı düzeyde etkilemiyor gibi görünmektedir. 14. gün sakrifiye edilen grupta bu açıdan belirgin bir fark oluşmuş gibi görünse de ham veriler incelendiğinde bunun sebebinin büyük oranda HBO grubuna ait bir hayvanın aldığı puan olduğunu gördük. Bununla birlikte daha büyük örneklemin bu sonucu değiştirebileceğini düşünüyoruz.

Etlik ve arkadaşları tarafından IP uygulanmış SF ile oluşturulmuş gine domuzu modelinde 5 gün SF öncesi, 4 gün SF sonrası HBOT uygulamış ve Hader ve arkadaşlarına benzer şekilde HBOT'nin korumada etkinliği test edilmiştir. Sonuçta histopatolojik incelemede ödem ve hemoraji açısından profilaktik mesna+HBOT kullanımı ile en iyi sonuçların elde edildiği, profilakside mesnanın tek başına kullanımda HBOT'den üstün olduğu bildirilmiştir. İki çalışmada da bildirilen histopatolojik iyileşme, çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerle örtüşmemektedir. Çalışmamızda 3, 7 ve 14. günlerde sakrifiye edilen deney ve kontrol gruplarında histopatolojik olarak farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmalarda kullanılan profilaktik HBOT kullanımının bizim deney tasarımımızdan farklı olduğu açıkça görülmektedir. Öte yandan HBOT'nin etki mekanizması ve HS'nin fizyopatolojisi düşünüldüğünde bu çalışmalarda test edilen HBOT'nin profilaktik kullanımını destekleyici bir mekanizma henüz önerilmemiştir. Ayrıca güncel klinik koşullarda profilaktik HBOT kullanılmamaktadır. SF kullanan hasta sayısının çokluğu ve HBOT uygulanabilecek merkez sayısı ve bu merkezlerin sınırlı kapasitesi düşünüldüğünde yakın gelecekte de bunun mümkün olmayacağını düşünüyoruz. Nitekim 2004 yılında Öztaş ve arkadaşları tarafından 100 mg/kg dozunda SF ile oluşturulmuş HS sıçan modelinde yapılan çalışmada HBOT'nin profilaksiden çok tedavide etkili olduğu bildirilmiştir (189). Ödem, kanama ve ülserasyon açısından histopatolojik olarak yapılan incelemede 3 gün boyunca günde 2 seans HBOT ile tedavi edilen grupta, kontrol ve profilaktik HBOT uygulanan gruplara göre belirgin iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda 3 günlük grupta histopatolojik değişiklikler bu verileri desteklememektedir. Deney protokollerine bakıldığında yüksek doz SF uygulaması ile görece daha ağır hastalık oluşturduğumuz modelde bu iyileşme görülmemiş olabilir. Ayrıca 2,4 ATA basınçta uyguladığımız tedaviye göre daha yüksek basınçta (2,8 ATA) tedavi edilmesinin de bu farkı yaratmış olabileceği düşünülecek olsa da fizyopatolojik olarak bu etkinin minimal olduğunu düşünmekteyiz.

Korkmaz ve arkadaşları tarafından IP 100 mg/kg SF uygulanarak oluşturulmuş bir başka sıçan modeli ile yapılmış çalışmada da HBOT'nin profilaksiden çok tedavide etkin olduğu vurgulanmıştır. Aynı çalışmada bu etkiden nitrik oksit (NO) düzeyinin azaltılmasının da sorumlu olduğu vurgulanmaktadır (188). Bilindiği üzere NO inflamatuar durumlarda aktiflenen iNOS (indüklenebilir NO sentaz) enzimi tarafından üretimi arttırılabilen bir radikaldir. Korkmaz ve arkadaşlarının vurguladığı gibi IL1-β, IL6, MCP-1 ve TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımının azaltılması IL-4 gibi antiinflamatuar sitokinlerin salınımının arttırılması ile iNOS aktivitesinin yavaşlaması, bu yolla üretilen NO miktarının düşürülmesi, HBOT'nin HS hastalarında fizyopatolojiye yönelik öne sürülen etkilerindendir. Bununla birlikte bizim verilerimizde mesane dokusunda ve serumda bakılan IL1-β, IL-4, IL6, MCP-1 ve TNF-α konsantrasyonlarında kontrol ve HBOT grubu arasında bu yönde bir farklılık tespit edilmedi. Yalnızca 7. gün sakrifiye edilen hayvanların mesane dokusunda yapılan incelemede IL1-β ve MCP-1 seviyelerinde HBOT grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fakat açıklayamadığımız bir fark saptanmıştır. Bu fark önceki çalışmalarda gösterilmiş olan HBOT'nin antiinflamatuar etkisi ile tam ters yöndedir ve aynı dokuda çalıştığımız diğer sitokin seviyeleri ile desteklenmemektedir.

3. gün sakrifiye edilen sıçanların verileri incelendiğinde; HBO grubunda 2, 4 ve 6. tedavilerden sonraya denk gelen zaman noktalarında (1, 2 ve 3. günler) HBOT'nin kontrol ve HBO grubu arasında idrarda sitokin seviyesini istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilemediğini gördük. SF uygulamasından sonra ilk ölçümde IL1-β, IL6 ve TNF-α seviyelerinde bazal değere göre bir azalma tespit ettik. Bu şaşırtıcı bulgu mesanede inflamatuar yanıtın geciktiğine yahut idrar seviyelerine geç yansıdığına işaret ediyor olabilir. 7 ve 14. günlerde sakrifiye edilen sıçanların da deney başlangıcında benzer seviyede olan idrar sitokin miktarları 10. tedavi sonrası ve 20. tedavi sonrası HBOT'den etkilenmedi, HBO ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark oluşmadı. Mesane ve serum sitokin seviyelerinden elde edilen verilere paralel olduğu görülen bu bulgular SF ile indüklenmiş HS sıçan modelinde idrarda atılan inflamatuar sitokinler üzerine HBOT'nin etkisi gösterilememiştir.

Çalışmanın ana hedeflerinden biri olmasa da oluşturduğumuz sıçan modelinde birey bazında mesane dokusu, serum ve idrar sitokin seviyelerinin korelasyonunu sorgulamak istedik. Smaldone ve arkadaşlarının bildirdiğine göre idrar sitokin seviyeleri mesane dokusundaki sitokin seviyeleri ile "yüksek düzeyde korelasyon" gösterir ve dokudaki inflamasyonun seviyesini yansıtır (198). Bu sayede idrar sitokin seviyeleri mesanenin inflamatuar

hastalıklarının takibinde kullanılabilir. Çalışmamızda elde ettiğimiz "düşük düzeyde korelasyon" gösteren sonuçlar Smaldone ve arkadaşlarının bildirdiği sonuçları zayıf destekliyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte bu verilerin güvenilirliğini arttırmak için örneklem büyüklüğünü arttırmak gerekir.

VI. KISITLAMALAR

Bu deney modelinde, kullanılan yüksek doz siklofosfamid (SF), kısa süre içerisinde bütün sıçanlarda hemorajik sistit (HS) gelişimine neden oldu, fakat kullanılan enjektör boyutu ile de ilişkili olduğunu düşündüğümüz gastrointestinal istenmeyen etkiler nedeni ile hayvan kayıpları yaşandı. Bu kayıplar 14. gün sakrifiye edilen grupta, küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle istatistiki veri elde etmek zorlaşmıştır.

Deney modelinde yüksek doz uygulamanın bir diğer olumsuz etkisi de ağır hastalık oluşturarak tedavi etkinliğinin gösterilmesini zorlaştırmıştır. yaygın olarak kullanılan makroskobik ve mikroskopik skorlama sistemlerinin gruplar arasındaki küçük farkları göstermekte yetersiz kaldığını düşünüyoruz. Sonraki çalışmalar için daha detaylı skorlama sistemleri geliştirilmesini ve birçok alanda kullanılmaya başlayan dijital sistemlerin kullanılmasını öneririz. Hastalık şiddetini değerlendirmekte kullandığımız bu yöntemler mesanenin fotoğraflarında açıkça izlenen makroskopik şekil değişikliklerini ve bu hasara bağlı idrar tutamama gibi fonksiyonel kayıpları değerlendirmemektedir.

Çalışmamızın kısıtlamalarından bir diğeri çalışılan yöntemlerin bütçe nedeni ile kısıtlı olmasıdır. Bu durum nedeniyle histopatolojik kesit sayılarında, immünhistokimya boyalarında ve moleküler olarak çalışılan idrar ya da mesane numunesi gibi numune sayılarında kısıtlamalar yapmak zorunda kaldık. Ayrıca inflamatuar ve antiinflamatuar sitokinlerden değerlendirebildiğimiz küçük bir kısmının diğer sitokinleri yansıtmayabileceğinin farkındayız. Bütçe kısıtlaması nedeni ile önemli bulgularımızdan olan MDA seviyesinin işaret ettiği HBOT'nin oksidan ve antioksidan sistem üzerine etkilerini daha detaylı ortaya koyabileceğimiz moleküler ve enzimatik çalışmaları da içermemektedir.

Ayrıca çalışmamızın ana hedefi olmadığından 7 ve 14. gün sakrifiye edilen sıçanlarda sırası ile 5. ve 10. gün toplanan idrarlarda sitokin seviyelerinin, serum ve mesane sitokin seviyeleri ile korelasyonuna bakılmıştır. Bu durum 3. gün sakrifiye edilen sıçanlarda

uyguladığımız gibi sakrifikasyon öncesi son idrar örneğinin kullanıldığı ve ideal olduğunu düşündüğümüz durumdan uzaktır. Ek olarak tüm korelasyon tablosunun farklı zamanlarda sakrifiye edilmiş hayvanları içermesi sebebi ile bilimsel yöntem açısından eleştiriye açık olduğunu biliyoruz. Fakat yapılacak benzer çalışmalar için öngörü oluşturabilmesi açısından bu verileri paylaşmayı doğru bulduk.

VII. SONUÇ

Bu uzmanlık tezi çalışmasında 200 mg/kg dozunda siklofosfamidin (SF) intraperitoneal uygulanması ile indüklenmiş hemorajik sistit (HS) sıçan modelinde hiperbarik oksijen tedavisinin (HBOT) etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Kontrol ve HBO grubunda kaybedilen hayvan sayıları ve hayvanların ağırlık kayıpları tedaviden etkilenmemiştir. Üçüncü gün sakrifiye edilen kontrol grubunda mesane ağırlığında görülen yükseklik, HBOT'nin erken dönemde mesane ödemine olumlu etkide bulunduğu şeklinde yorumlanmıştır. Vücut/mesane indeksi verileri bu yüksekliğin vücut ağırlığı farkından kaynaklanmadığını doğrulamıştır. Bununla birlikte bu etkiyi destekleyecek, HBOT'nin histopatolojik olarak mesane hasarını iyileştirdiğini gösterecek makroskopik ve mikroskopik bulgular elde edilememiştir. IL1-β, IL-4, IL6, MCP-1 ve TNF-α seviyesi incelemelerinde mesane dokusunda, serumda ve idrar örneklerinde HBOT'nin antiinflamatuar etkilerle HS tedavisine katkı sağladığını gösteren bir bulguya ulaşılamamıştır. 3. gün sakrifiye edilen sıçanların mesane dokusunda malondialdehit (MDA) seviyesinin kontrol grubunda yüksek bulunması, HBOT'nin hasarlı mesane dokusunda oksidasyonu ve oksijen radikallerini artırarak olumsuz bir etki yapmadığını göstermiştir. Mesane sitokin seviyesi ile serum ve idrar sitokin seviyeleri arasında düşük düzeyde bir ilişki saptanmıştır.

Ek-1

Tarih ve Sayı: 07.09.2022-1199410

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

Sayı :E-35980450-050.01.99-1199410
Konu :Şamil AKTAŞ'a ait Etik Kurul Onayı Hk.

Sayın Prof. Dr. Şamil AKTAŞ

İlgi : 09.08.2022 tarihli, 1128895 sayılı yazı

Sorumluluğunu üstlendiğiniz **Dr. Çağrı Can MAKAR'a ait** "Siklofosfamid İle İndüklenen Hemorajik Sistit Sıçan Modelinde Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etkinliğinin Araştırılması" isimli projeniz Etik Kurulumuzun 19.08.2022 tarihli toplantısında görüşülmüş olup, 2022/25 Etik Kurulu Onayı ilişikte gönderilmiştir.

Gereği için bilgileriniz rica olunur.

Prof. Dr. Ufuk KOLAK
Başkan

Ek:Etik Kurul Onayı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu :BSDU1F4FS3 Pin Kodu :47652 Belge Takip Adresi : https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-universitesi-ebys
İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü
34452 Beyazıt/Fatih-İstanbul
Tel : 0 212 440 20 89 Faks : 0 212 440 20 88
e-posta : hadyek@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr
Kep Adresi: istanbuluniversitesi@hs01.kep.tr
Bilgi için : Süleyman ARIK
Dahili : 10689
belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

VIII. KAYNAKLAR

1. Ozturk H, Mirasoglu B, Aktas S. Hyperbaric oxygen treatment for refractory haemorrhagic cystitis occurring after chemotherapy and haematopoietic stem cell transplantation: retrospective analysis of 25 patients. Diving Hyperb Med. 2022;52(1):27-34.

2. Manikandan R, Kumar S, Dorairajan LN. Hemorrhagic cystitis: A challenge to the urologist. Indian J Urol. 2010;26(2):159-66.

3. Petca RC, Popescu RI, Toma C, Dumitrascu MC, Petca A, Sandru F, Chibelean CB. Chemical hemorrhagic cystitis: Diagnostic and therapeutic pitfalls (Review). Exp Ther Med. 2021;21(6):624.

4. Philips FS, Sternberg SS, Cronin AP, Vidal PM. Cyclophosphamide and urinary bladder toxicity. Cancer Res. 1961;21:1577-89.

5. West NJ. Prevention and treatment of hemorrhagic cystitis. Pharmacotherapy. 1997;17(4):696-706.

6. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. Nat Rev Clin Oncol. 2009;6(11):638-47.

7. Bargman JM. How did cyclophosphamide become the drug of choice for lupus nephritis? Nephrol Dial Transplant. 2009;24(2):381-4.

8. Taidi Z, Zhou T, Moore KH, Mansfield KJ, Liu L. P2X7 Receptor Blockade Protects Against Acrolein-Induced Bladder Damage: A Potential New Therapeutic Approach for the Treatment of Bladder Inflammatory Diseases. Front Pharmacol. 2021;12:682520.

9. deVries CR, Freiha FS. Hemorrhagic cystitis: a review. J Urol. 1990;143(1):1-9.

10. Ozturk H. Hiperbarik oksijen ile tedavi edilen radyoterapi ilişkisiz hemorajik sistit olgularının retrospektif değerlendirmesi. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi 2017.

11. Neheman A, Nativ O, Moskovitz B, Melamed Y, Stein A. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced haemorrhagic cystitis. BJU Int. 2005;96(1):107-9.

12. Smit SG, Heyns CF. Management of radiation cystitis. Nat Rev Urol. 2010;7(4):206-14.

13. Etlik O, Tomur A, Deveci S, Piskin I, Pekcan M. Comparison of the uroprotective efficacy of mesna and HBO treatments in cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. J Urol. 1997;158(6):2296-9.

14. Hader JE, Marzella L, Myers RA, Jacobs SC, Naslund MJ. Hyperbaric oxygen treatment for experimental cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. J Urol. 1993;149(6):1617-21.

15. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, Schubert S, Wagenlehner F, Mezei T, Pilatz A, et al: EAU Guidelines on Urological Infections. EAU Guidelines Office, Arnhem, pp13, 2020.

16. Payne H, Adamson A, Bahl A, Borwell J, Dodds D, Heath C, et al. Chemical- and radiation-induced haemorrhagic cystitis: current treatments and challenges. BJU Int. 2013;112(7):885-97.

17. Janssen DA, van Wijk XM, Jansen KC, van Kuppevelt TH, Heesakkers JP, Schalken JA. The distribution and function of chondroitin sulfate and other sulfated glycosaminoglycans in the human bladder and their contribution to the protective bladder barrier. J Urol. 2013;189(1):336-42.

18. Shin K, Lee J, Guo N, Kim J, Lim A, Qu L, et al. Hedgehog/Wnt feedback supports regenerative proliferation of epithelial stem cells in bladder. Nature. 2011;472(7341):110-4.

19. Lang R, Liu G, Shi Y, Bharadwaj S, Leng X, Zhou X, et al. Self-renewal and differentiation capacity of urine-derived stem cells after urine preservation for 24 hours. PLoS One. 2013;8(1):e53980.

20. Brossard C, Lefranc AC, Pouliet AL, Simon JM, Benderitter M, Milliat F, Chapel A. Molecular Mechanisms and Key Processes in Interstitial, Hemorrhagic and Radiation Cystitis. Biology (Basel). 2022;11(7).

21. Miodosky M, Abdul-Hai A, Tsirigotis P, Or R, Bitan M, Resnick IB, et al. Treatment of post-hematopoietic stem cell transplantation hemorrhagic cystitis with intravesicular sodium hyaluronate. Bone Marrow Transplant. 2006;38(7):507-11.

22. Rigaud J, Hetet JF, Bouchot O. [Management of radiation cystitis]. Prog Urol. 2004;14(4):568-72.

23. Arnold H, Bourseaux F, Brock N. Neuartige Krebs-Chemotherapeutika aus der Gruppe der zyklischen N-Lost Phosphamidester. Naturwissen-Schaften 1958; 45:64.

24. Brade WP, Herdrich K, Varini M. Ifosfamide--pharmacology, safety and therapeutic potential. Cancer Treat Rev. 1985;12(1):1-47.

25. Bremner DN, McCormick JS, Thomson JW. Clinical trial of isophosphamide (NSC-109724)--results and side effects. Cancer Chemother Rep. 1974;58(6):889-93.

26. Kovach JS, Schutt AJ, Hahn RG, Reitemeier RJ, Moertel CG. A phase 2 study of intermittent high dose isophosphamide therapy of advanced colorectal cancer. Oncology. 1974;29(1):34-9.

27. Zalupski M, Baker LH. Ifosfamide. J Natl Cancer Inst. 1988;80(8):556-66.

28. Creaven PJ, Allen LM, Cohen MH, Nelson RL. Studies on the clinical pharmacology and toxicology of isophosphamide (NSC-109724). Cancer Treat Rep. 1976;60(4):445-9.

29. Teufel G, Pfleiderer A. [Ifosfamide in comparison with cyclophosphamide in advanced ovarian carcinomas (author's transl)]. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1976;36(3):274-9.

30. Van Dyk JJ, Falkson HC, Van der Merwe AM, Falkson G. Unexpected toxicity in patients treated with iphosphamide. Cancer Res. 1972;32(5):921-4.

31. Smith J, Toto R, Moro C. The effects of radiation on myeloid lineage immune cells within the rodent urinary bladder: a systematic review. Int Urol Nephrol. 2023;55(12):3005-14.

32. Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, Gil KM, Wenzel L, Westin SN, et al. Patient-Reported Toxicity During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy: NRG Oncology-RTOG 1203. J Clin Oncol. 2018;36(24):2538-44.

33. Yeung AR, Pugh SL, Klopp AH, Gil KM, Wenzel L, Westin SN, et al. Improvement in Patient-Reported Outcomes With Intensity-Modulated Radiotherapy (RT) Compared With Standard RT: A Report From the NRG Oncology RTOG 1203 Study. J Clin Oncol. 2020;38(15):1685-92.

34. Eifel PJ, Levenback C, Wharton JT, Oswald MJ. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;32(5):1289-300.

35. Levenback C, Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Gershenson DM. Hemorrhagic cystitis following radiotherapy for stage Ib cancer of the cervix. Gynecol Oncol. 1994;55(2):206-10.

36. Mendenhall WM, Henderson RH, Costa JA, Hoppe BS, Dagan R, Bryant CM, et al. Hemorrhagic radiation cystitis. Am J Clin Oncol. 2015;38(3):331-6.

37. Gorczynska E, Turkiewicz D, Rybka K, Toporski J, Kalwak K, Dyla A at al. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2005; 11(10): 797-804.

38. Güneş D, Uysal KM. Hemorrhagic cystitis in children who received high dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. International Journal of Hematology and Oncology. 2007; 26(4): 118-128.

39. Cesaro S, Brugiolo A, Faraci M, Uderzo C, Rondelli R, Favre C, et al. Incidence and treatment of hemorrhagic cystitis in children given hematopoietic stem cell transplantation: a survey from the Italian association of pediatric hematology oncology-bone marrow transplantation group. Bone Marrow Transplant. 2003;32(9):925-31.

40. Sencer SF, Haake RJ, Weisdorf DJ. Hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. Risk factors and complications. Transplantation. 1993;56(4):875-9.

41. Trotman J, Nivison-Smith I, Dodds A. Haemorrhagic cystitis: incidence and risk factors in a transplant population using hyperhydration. Bone Marrow Transplant. 1999;23(8):797-801.

42. Xu LP, Zhang HY, Huang XJ, Liu KY, Liu DH, Han W, et al. Hemorrhagic cystitis following hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and association with CMV reactivation and graft-versus-host disease. Chin Med J (Engl). 2007;120(19):1666-71.

43. Galli E, Sora F, Di Gianfrancesco L, Giammarco S, Metafuni E, Limongiello MA, et al. Hemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplantation: a role for age and prostatic hyperplasia. Support Care Cancer. 2022;30(6):4953-9.

44. Asano Y, Kanda Y, Ogawa N, Sakata-Yanagimoto M, Nakagawa M, Kawazu M, et al. Male predominance among Japanese adult patients with late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2003;32(12):1175-9.

45. Barouch DH, Faquin WC, Chen Y, Koralnik IJ, Robbins GK, Davis BT. BK virus-associated hemorrhagic cystitis in a Human Immunodeficiency Virus-infected patient. Clin Infect Dis. 2002;35(3):326-9.

46. Ambrosini F, Riccardi N, Occhineri S, Matucci T, Paraboschi I, Calarco A, et al. Uncommon Haemorrhagic Cystitis of Infectious Origin: A Narrative Review for Urologists. Res Rep Urol. 2023;15:365-73.

47. Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C, Inoue T, Mori S, Ohashi K, et al. Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. Clin Infect Dis. 2001;32(9):1325-30.

48. Hassan Z. Management of refractory hemorrhagic cystitis following hematopoietic stem cell transplantation in children. Pediatr Transplant. 2011;15(4):348-61.

49. Spach DH, Bauwens JE, Myerson D, Mustafa MM, Bowden RA. Cytomegalovirus-induced hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. Clin Infect Dis. 1993;16(1):142-4.

50. Tutuncuoglu SO, Yanovich S, Ozdemirli M. CMV-induced hemorrhagic cystitis as a complication of peripheral blood stem cell transplantation: case report. Bone Marrow Transplant. 2005;36(3):265-6.

51. Chaisson R. Clarithromycin is effective against M. avium complex in AIDS. Am Fam Physician. 1992;46(6):1784.

52. Jain K. History Of Hyperbaric Medicine. In: Jain KK (ed). Textbook Of Hyperbaric Medicine. Hogrefe&Huber Publishers. Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, 3rd ed., 1999; pp 2-10. .

53. Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. Clin Infect Dis. 2006;43(3):331-9.

54. Lee HJ, Pyo JW, Choi EH, Ha IS, Cheong HI, Choi Y, et al. Isolation of adenovirus type 7 from the urine of children with acute hemorrhagic cystitis. Pediatr Infect Dis J. 1996;15(7):633-4.

55. Kwak EJ, Vilchez RA, Randhawa P, Shapiro R, Butel JS, Kusne S. Pathogenesis and management of polyomavirus infection in transplant recipients. Clin Infect Dis. 2002;35(9):1081-7.

56. Reploeg MD, Storch GA, Clifford DB. Bk virus: a clinical review. Clin Infect Dis. 2001;33(2):191-202.

57. Cesaro S, Facchin C, Tridello G, Messina C, Calore E, Biasolo MA, et al. A prospective study of BK-virus-associated haemorrhagic cystitis in paediatric patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2008;41(4):363-70.

58. Yazawa H, Nakada T, Sasagawa I, Miura M, Kubota Y. Hyperbaric oxygenation therapy for cyclophosphamide-induced haemorrhagic cystitis. Int Urol Nephrol. 1995;27(4):381-5.

59. Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, Anscher MS. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;31(5):1257-80.

60. Zwaans BM, Nicolai HG, Chancellor MB, Lamb LE. Challenges and Opportunities in Radiation-induced Hemorrhagic Cystitis. Rev Urol. 2016;18(2):57-65.

61. Power DA. Late effects of radiotherapy: how to assess and improve outcomes. Br J Radiol. 2005;78(926):150-2.

62. Zwaans BMM, Nicolai HE, Chancellor MB, Lamb LE. Prostate cancer survivors with symptoms of radiation cystitis have elevated fibrotic and vascular proteins in urine. PLoS One. 2020;15(10):e0241388.

63. Conti P, Caraffa A, Mastrangelo F, Tettamanti L, Ronconi G, Frydas I, et al. Critical role of inflammatory mast cell in fibrosis: Potential therapeutic effect of IL-37. Cell Prolif. 2018;51(5):e12475.

64. Fry CH, Kitney DG, Paniker J, Drake MJ, Kanai A, Andersson KE. Fibrosis and the bladder, implications for function ICI-RS 2017. Neurourol Urodyn. 2018;37(S4):S7-S12.

65. Kim SJ, Kim J, Na YG, Kim KH. Irreversible Bladder Remodeling Induced by Fibrosis. Int Neurourol J. 2021;25(Suppl 1):S3-7.

66. Denton AS, Clarke NW, Maher EJ. Non-surgical interventions for late radiation cystitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. Cochrane Database Syst Rev. 2002;2002(3):CD001773.

67. Basler J. Hemorrhagic cystitis. Medscape website. http://emedicine.medscape.com/article/2056130- overview. Updated October 19, 2015. Accessed January 29, 2016.

68. Lips IM, Dehnad H, van Gils CH, Boeken Kruger AE, van der Heide UA, van Vulpen M. High-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer using daily fiducial marker-based position verification: acute and late toxicity in 331 patients. Radiat Oncol. 2008;3:15.

69. Lipe DN, Mann PB, Babakhanlou R, Cruz Carreras MT, Guido Hita A, Wattana MK. Evaluation and Management of Genitourinary Emergencies in Patients with Cancer. Emerg Med Int. 2021;2021:4511968.

70. Coggins PR, Ravdin RG, Eisman SH. Clinical evaluation of a new alkylating agent: cytoxan (cyclophosphamide). Cancer. 1960;13:1254-60.

71. Küçükbayrak Z. Deneysel Hemorajik Sistit Modelinde Ankaferd'in Etkileri. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi. 2010.

72. Cox PJ. Cyclophosphamide cystitis--identification of acrolein as the causative agent. Biochem Pharmacol. 1979;28(13):2045-9.

73. Juszczak K, Kaszuba-Zwoinska J, Chorobik P, Ziomber A, Thor PJ. The effect of hyperosmolar stimuli and cyclophosphamide on the culture of normal rat urothelial cells in vitro. Cell Mol Biol Lett. 2012;17(2):196-205.

74. Korkmaz A, Topal T, Oter S. Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. Cell Biol Toxicol. 2007;23(5):303-12.

75. Tamamizu-Kato S, Wong JY, Jairam V, Uchida K, Raussens V, Kato H, et al. Modification by acrolein, a component of tobacco smoke and age-related oxidative stress, mediates functional impairment of human apolipoprotein E. Biochemistry. 2007;46(28):8392-400.

76. Bassi PF, Costantini E, Foley S, Palea S. Glycosaminoglycan therapy for bladder diseases: Emerging new treatments. EurUrol Suppl. 2011;10:451–459.

77. Herst PM, Aumata A, Sword V, Jones R, Purdie G, Costello S. Cranberry capsules are not superior to placebo capsules in managing acute non-haemorrhagic radiation cystitis in prostate cancer patients: A phase III double blinded randomised placebo controlled clinical trial. Radiother Oncol. 2020;149:117-23.

78. Hadjibabaie M, Alimoghaddam K, Shamshiri AR, Iravani M, Bahar B, Mousavi A, et al. Continuous bladder irrigation prevents hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Urol Oncol. 2008;26(1):43-6.

79. Meisenberg B, Lassiter M, Hussein A, Ross M, Vredenburgh JJ, Peters WP. Prevention of hemorrhagic cystitis after high-dose alkylating agent chemotherapy and autologous bone marrow support. Bone Marrow Transplant. 1994;14(2):287-91.

80. Turkeri LN, Lum LG, Uberti JP, Abella E, Momin F, Karanes C, et al. Prevention of hemorrhagic cystitis following allogeneic bone marrow transplant preparative regimens with cyclophosphamide and busulfan: role of continuous bladder irrigation. J Urol. 1995;153(3 Pt 1):637-40.

81. Shepherd JD, Pringle LE, Barnett MJ, Klingemann HG, Reece DE, Phillips GL. Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. J Clin Oncol. 1991;9(11):2016-20.

82. Decker DB, Karam JA, Wilcox DT. Pediatric hemorrhagic cystitis. J Pediatr Urol. 2009;5(4):254-64.

83. Droller MJ, Saral R, Santos G. Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. Urology. 1982;20(3):256-8.

84. Atkinson K, Biggs JC, Golovsky D, Concannon A, Dodds A, Downs K, Ashby M. Bladder irrigation does not prevent haemorrhagic cystitis in bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 1991;7(5):351-4.

85. Reddy V, Winston NR. Mesna. StatPearls. Treasure Island (FL)2023.

86. Sannu A, Radha R, Mathews A, Padmakumari Mony R, Prahladan A, James FV. Ifosfamide-Induced Malignancy of Ureter and Bladder. Cureus. 2017;9(8):e1594.

87. Schoenike SE, Dana WJ. Ifosfamide and mesna. Clin Pharm. 1990;9(3):179-91.

88. Shaw IC, Graham MI. Mesna--a short review. Cancer Treat Rev. 1987;14(2):67-86.

89. Matz EL, Hsieh MH. Review of Advances in Uroprotective Agents for Cyclophosphamide- and Ifosfamide-induced Hemorrhagic Cystitis. Urology. 2017;100:16-9.

90. Khaw SL, Downie PA, Waters KD, Ashley DM, Heath JA. Adverse hypersensitivity reactions to mesna as adjunctive therapy for cyclophosphamide. Pediatr Blood Cancer. 2007;49(3):341-3.

91. Lin CY, Keefe M. Mesna-induced photodistributed dermatosis. Clin Exp Dermatol. 2012;37(4):358-60.

92. Soria A, Lebrun-Vignes B, Le Forestier N, Frances C. Fixed Drug Eruption Due to Mesna. J Investig Allergol Clin Immunol. 2015;25(6):444-5.

93. Ercan N, Aysegul E, Burcak B, Ilknur B. Sepsis like acute hypersensitivity syndrome related to mesna. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(9):e393-e4.

94. Robertson LM, Clark A. Looking beyond the angiotensin receptor blocker: A case of anaphylaxis to mesna. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016;117(3):324-5.

95. Vose JM, Reed EC, Pippert GC, Anderson JR, Bierman PJ, Kessinger A, et al. Mesna compared with continuous bladder irrigation as uroprotection during high-dose chemotherapy and transplantation: a randomized trial. J Clin Oncol. 1993;11(7):1306-10.

96. Murphy C, Harden E, Stevens D, Lynch J, Montes V, Herzig R. The addition of mesna to hyperhydration does not decrease the incidence of hemorrhagic cystitis in patients receiving high-dose cyclophosphamide. Oncol Rep. 1994;1(1):265-6.

97. Lima MV, Ferreira FV, Macedo FY, de Castro Brito GA, Ribeiro RA. Histological changes in bladders of patients submitted to ifosfamide chemotherapy even with mesna prophylaxis. Cancer Chemother Pharmacol. 2007;59(5):643-50.

98. Russo P. Urologic emergencies in the cancer patient. Semin Oncol. 2000;27(3):284-98.

99. Watson NA, Notley RG. Urological complications of cyclophosphamide. Br J Urol. 1973;45(6):606-9.

100. Jefferson FA, Linder BJ. Hemorrhagic Cystitis: Making Rapid and Shrewd Clinical and Surgical Decisions for Improving Patient Outcomes. Res Rep Urol. 2023;15:291-303.

101. Kaplan JR, Wolf JS, Jr. Efficacy and survival associated with cystoscopy and clot evacuation for radiation or cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis. J Urol. 2009;181(2):641-6.

102. Goucher G, Saad F, Lukka H, Kapoor A. Canadian Urological Association Best Practice Report: Diagnosis and management of radiation-induced hemorrhagic cystitis. Can Urol Assoc J. 2019;13(2):15-23.

103. Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, Downs TM, Gross CP, Hamilton BD, et al. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. J Urol. 2020;204(4):778-86.

104. National Cancer Institute, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.

105. Thompson AA, Adamson A, Bahl A, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention, and management of chemicaland radiation-induced cystitis. J Clin Urol. 2013;7:25–35. doi: 10.1177/2051415813512647.

106. Alesawi AM, El-Hakim A, Zorn KC, Saad F. Radiation-induced hemorrhagic cystitis. Curr Opin Support Palliat Care. 2014;8(3):235-40.

107. Vanneste BGL, Van Limbergen EJ, Marcelissen TA, van Roermund JGH, Lutgens LC, Arnoldussen C, et al. Development of a Management Algorithm for Acute and Chronic Radiation Urethritis and Cystitis. Urol Int. 2022;106(1):63-74.

108. Prostatacancer. Uppsala: Regionala cancercentrum i samverkan, Dec 11, 2018. https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/prostatacancer/vardprogram/nationellt vardprogram-prostatacancer.pdf (accessed Sept 6, 2019).

109. Goel AK, Rao MS, Bhagwat AG, Vaidyanathan S, Goswami AK, Sen TK. Intravesical irrigation with alum for the control of massive bladder hemorrhage. J Urol. 1985;133(6):956-7.

110. Takashi M, Kondo A, Kato K, Murase T, Miyake K. Evaluation of intravesical alum irrigation for massive bladder hemorrhage. Urol Int. 1988;43(5):286-8.

111. Arrizabalaga M, Extramiana J, Parra JL, Ramos C, Diaz Gonzalez R, Leiva O. Treatment of massive haematuria with aluminous salts. Br J Urol. 1987;60(3):223-6.

112. Phelps KR, Naylor K, Brien TP, Wilbur H, Haqqie SS. Encephalopathy after bladder irrigation with alum: case report and literature review. Am J Med Sci. 1999;318(3):181-5.

113. Dewan AK, Mohan GM, Ravi R. Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis following irradiation of cancer of the cervix. Int J Gynaecol Obstet. 1993;42(2):131-5.

114. Ziegelmann MJ, Boorjian SA, Joyce DD, Montgomery BD, Linder BJ. Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis: A contemporary cohort. Can Urol Assoc J. 2017;11(3-4):E79-E82.

115. Antolak S. Genitourinary pain and inflammation. Humana Press Totowa, NJ; 2008. p. 39-56.

116. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31(5):986-1000.

117. Demir HA, Savas Sen Z, Altug MU, Emir S, Tunc B. Successful treatment of cyclophosphamide-induced haemorrhagic cystitis with intravesical prostaglandin E1 in a child with non-Hodgkin's lymphoma. Scand J Urol Nephrol. 2011;45(4):281-4.

118. Ippoliti C, Przepiorka D, Mehra R, Neumann J, Wood J, Claxton D, et al. Intravesicular carboprost for the treatment of hemorrhagic cystitis after marrow transplantation. Urology. 1995;46(6):811-5.

119. Lazzeri M, Hurle R, Casale P, Buffi N, Lughezzani G, Fiorini G, et al. Managing chronic bladder diseases with the administration of exogenous glycosaminoglycans: an update on the evidence. Ther Adv Urol. 2016;8(2):91-9.

120. Cox A, Golda N, Nadeau G, Curtis Nickel J, Carr L, Corcos J, Teichman J. CUA guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Can Urol Assoc J. 2016;10(5-6):E136-E55.

121. Vasssilis K, Eftychia MA, Fotineas A, et al. Use of hyaluronic acid (cystistat) for the treatment of late radiation-induced cystitis in patients after prostate irradiation. J Bioequiv Availab. 2014;6:18–22. doi: 10.4172/jbb.1000174.

122. Shao Y, Lu GL, Shen ZJ. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. BJU Int. 2012;109(5):691-4.

123. Singh I, Laungani GB. Intravesical epsilon aminocaproic acid in management of intractable bladder hemorrhage. Urology. 1992;40(3):227-9.

124. Duthie G, Whyte L, Chandran H, Lawson S, Velangi M, McCarthy L. Introduction of sodium pentosan polysulfate and avoidance of urethral catheterisation: improved outcomes in children with haemorrhagic cystitis post stem cell transplant/chemotherapy. J Pediatr Surg. 2012;47(2):375-9.

125. Abt D, Bywater M, Engeler DS, Schmid HP. Therapeutic options for intractable hematuria in advanced bladder cancer. Int J Urol. 2013;20(7):651-60.

126. Kaye JD, Smith EA, Kirsch AJ, Cerwinka WH, Elmore JM. Preliminary experience with epsilon aminocaproic acid for treatment of intractable upper tract hematuria in children with hematological disorders. J Urol. 2010;184(3):1152-7.

127. Stefanini M, English HA, Taylor AE. Safe and effective, prolonged administration of epsilon aminocaproic acid in bleeding from the urinary tract. J Urol. 1990;143(3):559-61.

128. Liu YK, Harty JI, Steinbock GS, Holt HA, Jr., Goldstein DH, Amin M. Treatment of radiation or cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis using conjugated estrogen. J Urol. 1990;144(1):41-3.

129. Mousavi SA, Moazed V, Mohebbi N, Hadjibabaie M, Alimoghaddam K, Bahar B, et al. Conjugated Estrogen in Late-Onset Hemorrhagic Cystitis Associated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2017;11(1):13-8.

130. Demesmay K, Tissot E, Bulabois CE, Bertrand MA, Racadot E, Woronoff-Lemsi MC, et al. Factor XIII replacement in stem-cell transplant recipients with severe hemorrhagic cystitis: a report of four cases. Transplantation. 2002;74(8):1190-2.

131. Geisler JP, Linnemeier GC, Manahan KJ. Recombinant factor VIIa to treat late radiation-induced hemorrhagic cystitis: a case report. J Reprod Med. 2008;53(5):360-2.

132. Karimi M, Zakerinia M, Khojasteh HN, Ramzi M, Ahmad E. Successful treatment of cyclophosphamide induced intractable hemorrhagic cystitis with recombinant FVIIa (NovoSeven) after allogenic bone marrow transplantation. J Thromb Haemost. 2004;2(10):1853-5.

133. Ashrani AA, Gabriel DA, Gajewski JL, Jacobs DR, Jr., Weisdorf DJ, Key NS. Pilot study to test the efficacy and safety of activated recombinant factor VII (NovoSeven) in the treatment of refractory hemorrhagic cystitis following high-dose chemotherapy. Bone Marrow Transplant. 2006;38(12):825-8.

134. Hu Q, Ke G. Intravesical Instillation of Kangfuxin Liquid Combined with Thrombin and Epidermal Growth Factor for Radiation-induced Hemorrhagic Cystitis in Patients with Cervical Cancer: A report of 34 cases. Bioengineered. 2021;12(1):815-20.

135. Gowda GG, Vijayakumar R, Tigga MP. Endovascular Management of Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis. Indian J Palliat Care. 2019;25(3):471-3.

136. Korkmaz M, Sanal B, Aras B, Bozkaya H, Cinar C, Guneyli S, et al. The short- and long-term effectiveness of transcatheter arterial embolization in patients with intractable hematuria. Diagn Interv Imaging. 2016;97(2):197-201.

137. Loffroy R, Pottecher P, Cherblanc V, Favelier S, Estivalet L, Koutlidis N, et al. Current role of transcatheter arterial embolization for bladder and prostate hemorrhage. Diagn Interv Imaging. 2014;95(11):1027-34.

138. Jain KK. Physical, physiological and biochemical aspects of hyperbaric oxygenation. In: Jain KK (ed). Textbook of Hyperbaric Medicine. Springer International Publishing, Switzerland, 6th edition, 2017: p11-22.

139. Çimşit M. Hiperbarik Tedavinin Tarihçesi. In: Çimşit M (ed) Hiperbarik Teori ve Uygulama. Eflatun Yayınevi, 1. Baskı, 2009: p.1-32.

140. Çimşit M. Basınç odaları. In: Çimşit M (ed). Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama. Eflatun Yayınevi. Ankara, 1. Basım, 2009; pp 13-22.

141. Kindwall EP. A history of hyperbaric medicine. In: Kindwall EP (ed). Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Company. USA, 1995. .

142. Edmonds C, Lowry C, Pennefather J. Hyperbaric oxygen theraphy. In: Diving and Subaquatic Medicine. A diving medical centre publ.. Australia, 1980; pp 493-505.

143. Faesecke K. Arbeit in Überdruck. In: Die Forschungsarbeiten vun Arthur und Adele Bornstein beim Bau des ersten Hamburger Elbtunnels 1909-1910. Dissertation Universitat Hamburg (Med. Diss. Hamburg), 1997.

144. Aktaş Ş, Kronik yara tedavisinde vakum yardımlı kapama. In Güncel Yönleriyle Kronik Yara, Aygül ofset, Ankara 2010. p.194-207.

145. McGuire JB. Pressure redistribution strategies for the diabetic or at-risk foot: Part II. Adv Skin Wound Care. 2006 Jun;19(5):270-7.

146. Hammurland C. The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In: Kindwall EP and Whelan EP (eds). Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Company. USA, 2nd Revised ed., 2002; pp 37-68.

147. Boerema I, Meyne NG, Brummelkamp WH, Bouma S, Mensch MH, Kamermans F, et al. [Life without blood]. Ned Tijdschr Geneeskd. 1960;104:949-54.

148. Aktaş Ş. Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp. In: Ertin H, Salduz A, Yüksel Salduz Zİ (eds) Tıp Dallarındaki Gelişmelerin Tarihi. Betim Kitaplığı, No: 22, İstanbul, Türkiye, 1. Baskı, pp:483-495, 2021.

149. Aktaş Ş: Sualtı ve hiperbarik tıp uzmanlığı ile ilgili hukuksal durum. 4. Ulusal Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kurultayı. 28-29 Nisan 2011 GHEH, Selçuk Lokman Toplantı Salonu, Toplantı Kitabı, Eds: Ş. Yıldız, S. Metin. s: 58-64. İstanbul.

150. Aktaş,Ş. (Ed.) 2019. Eğitmenler için Dalış Sağlığı. Türk Deniz Araştırmaları Vakfı (TÜDAV) Yayın no:51,İstanbul,Türkiye,sf:33-65.

151. Cetin H. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalına başvuran diyabetik ayak ülserli hastaların klinik sonuçları. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi. 2021.

152. Park M. Effects of Hyperbaric Oxygen in Infectious Diseases: Basic Mechanisms. In: Kindwall EP ve Whelan HT (eds). Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Company. USA, 2nd revised ed., 2002; pp 205-244.

153. Çimşit M. Kronik yaralarda hiperbarik oksijen tedavisi ve diğer yardımcı tedaviler. 2. Ulusal Yara Bakım Kongresi, İstanbul, 2007; s12.

154. Ş. Aktaş And B. Ertuğrul, "Diyabetik Ayak ve Kronik Yaralarda Biyofilm," In Biyofilm Enfeksiyonları , Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 2018, pp.26-32.

155. Sanford NE, Wilkinson JE, Nguyen H, Diaz G, Wolcott R. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy in bacterial biofilm eradication. J Wound Care. 2018; 27(1): 20-28.

156. Çimşit M. Hiperbarik oksijenin etki mekanizması. In: Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama. Ankara: Eflatun Yayınevi; 2009. p. 205-215.

157. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and Treatment of Carbon Monoxide Poisoning. In: Seifert S (ed). Journal of Toxicology: Clinical Toxicology. Taylor & Francis. 1994;32(6): 613-629.

158. Conway PK, Harding GK. Wound Healing in the Diabetic Foot. In: Bowker HJ, Pfeifer AM (eds). The Diabetic Foot. Mosby Elsevier. Philedelphia, USA, 7th ed., 2008; pp 319-28.

159. Jain KK. HBO Therapy in Wound Healing, Plastic Surgery, and Dermatology. In: Textbook of Hyperbaric Medicine. Springer International Publishing; 2017. p. 183–205.

160. Çimşit M. Hiperbarik oksijenin etki mekanizması. In: Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama. Ankara: Eflatun Yayınevi; 2009. p. 35–58.

161. Sümen G, Çimşit M, Eroğlu L. Hyperbaric oxygen treatment reduces carrageenan-induced acute inflammation in rats. Eur J Pharmacol. 2001;431(2):265–8.

162. Balta T. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Myokardiyal Repolarizasyon Parametrelerine Etkisi: Elektrokardiyografik Bir Çalışma. TCSağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Sultan 2 Abdülhamid Han Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi,Tıpta Uzmanlık Tezi. 2022.

163. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. Diving Hyperb Med. 2017;47(1):24-32.

164. Kirby, J. P., Snyder, J., Schuerer, D. J., Peters, J. S., & Bochicchio, G. V. (2019). Essentials of hyperbaric oxygen therapy: 2019 review. Missouri medicine, 116(3), 176.

165. Jain K.K., Baydin S.A. (2017). Indications, Contraindications, And Complications Of HBO Therapy Textbook Of Hyperbaric Medicine. 6th Ed. Cham Springer; p.79-84.

166. Neuman, T. S., & Thom, S. R. (2008). Physiology And Medicine Of Hyperbaric Oxygen Therapy E-Book. Elsevier Health Sciences 1st Ed. 2008; p. 513-526.

167. Kindwall EP (2002). Contradictions And Side Effects To Hyperbaric Oxygen Treatment. In: Kindwall EP, Whelan HT, Editors. Hyperbaric Medicine Practice. 2nd Revised: Best Publishing Company; p. 84-96.

168. International Agency for Research on Cancer World Health Organization. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, females, all ages. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=202&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1. .

169. Oscarsson N, Muller B, Rosen A, Lodding P, Molne J, Giglio D, et al. Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy (RICH-ART): a randomised, controlled, phase 2-3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(11):1602-14.

170. Kindwall EP. Hyperbaric oxygen treatment of radiation cystitis. Clin Plast Surg. 1993;20(3):589-92.

171. Chong KT, Hampson NB, Corman JM. Early hyperbaric oxygen therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis. Urology. 2005;65(4):649-53.

172. Roswit B, Malsky SJ, Reid CB. Severe radiation injuries of the stomach, small intestine, colon and rectum. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1972;114(3):460-75.

173. Nakada T, Nakada H, Yoshida Y, Nakashima Y, Banya Y, Fujihira T, Karasawa K. Hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis in patients with prostate cancer: a long-term follow-up study. Urol Int. 2012;89(2):208-14.

174. Oscarsson N, Arnell P, Lodding P, Ricksten SE, Seeman-Lodding H. Hyperbaric oxygen treatment in radiation-induced cystitis and proctitis: a prospective cohort study on patient-perceived quality of recovery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;87(4):670-5.

175. Degener S, Pohle A, Strelow H, Mathers MJ, Zumbe J, Roth S, Brandt AS. Long-term experience of hyperbaric oxygen therapy for refractory radio- or chemotherapy-induced haemorrhagic cystitis. BMC Urol. 2015;15:38.

176. Gandhi J, Seyam O, Smith NL, Joshi G, Vatsia S, Khan SA. Clinical utility of hyperbaric oxygen therapy in genitourinary medicine. Med Gas Res. 2018;8(1):29-33.

177. Passavanti G. The use of the hyperbaric oxygenation therapy in urology. Arch Ital Urol Androl. 2010;82(4):173-6.

178. Ajith Kumar S, Prasanth P, Tripathi K, Ghosh P. Hyperbaric oxygen-A new horizon in treating cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. Indian J Urol. 2011;27(2):272-3.

179. Shameem IA, Shimabukuro T, Shirataki S, Yamamoto N, Maekawa T, Naito K. Hyperbaric oxygen therapy for control of intractable cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. Eur Urol. 1992;22(3):263-4.

180. Hughes AJ, Schwarer AP, Millar IL. Hyperbaric oxygen in the treatment of refractory haemorrhagic cystitis. Bone Marrow Transplant. 1998;22(6):585-6.

181. Hughes MJ, Davis FM, Mark SD, Spearing RL. Hyperbaric oxygen for cyclophosphamide-induced cystitis. Br J Haematol. 2002;119(2):575.

182. Kalayoglu-Besisik S, Abdul-Rahman IS, Erer B, Yenerel MN, Oguz FS, Tunc M, Sargin D. Outcome after hyperbaric oxygen treatment for cyclophosphamide-induced refractory hemorrhagic cystitis. J Urol. 2003;170(3):922.

183. Davis M, MacDonald H, Sames C, Nand K. Severe cyclophosphamide-induced haemorrhagic cystitis treated with hyperbaric oxygen. N Z Med J. 2011;124(1340):48-54.

184. Savva-Bordalo J, Pinho Vaz C, Sousa M, Branca R, Campilho F, Resende R, et al. Clinical effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for BK-virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2012;47(8):1095-8.

185. Urbaniak-Kujda D, Kapelko-Slowik K, Biernat M, Dybko J, Laszkowska M, Kuliczkowski K. The use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation from an unrelated donor. Int J Hematol. 2015;102(3):364-7.

186. Zama D, Masetti R, Vendemini F, Di Donato F, Morelli A, Prete A, Pession A. Clinical effectiveness of early treatment with hyperbaric oxygen therapy for severe late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients. Pediatr Transplant. 2013;17(1):86-91.

187. Korkmaz A, Oter S, Deveci S, Goksoy C, Bilgic H. Prevention of further cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis by hyperbaric oxygen and mesna in guinea pigs. J Urol. 2001;166(3):1119-23.

188. Korkmaz A, Oter S, Deveci S, Ozgurtas T, Topal T, Sadir S, Bilgic H. Involvement of nitric oxide and hyperbaric oxygen in the pathogenesis of cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis in rats. J Urol. 2003;170(6 Pt 1):2498-502.

189. Oztas E, Korkmaz A, Oter S, Topal T. Hyperbaric oxygen treatment time for cyclophosphamide induced cystitis in rats. Undersea Hyperb Med. 2004;31(2):211-6.

190. Minami A, Tanaka T, Otoshi T, Kuratsukuri K, Nakatani T. Hyperbaric oxygen significantly improves frequent urination, hyperalgesia, and tissue damage in a mouse long-lasting cystitis model induced by an intravesical instillation of hydrogen peroxide. Neurourol Urodyn. 2019;38(1):97-106.

191. Corrow KA, Vizzard MA. Phosphorylation of extracellular signal-regulated kinases in bladder afferent pathways with cyclophosphamide-induced cystitis. Neuroscience. 2009;163(4):1353-62.

192. Juszczak K, Gil K, Wyczolkowski M, Thor PJ. Functional, histological structure and mastocytes alterations in rat urinary bladders following acute and [corrected] chronic cyclophosphamide treatment. J Physiol Pharmacol. 2010;61(4):477-82.

193. Yigitaslan S, Ozatik O, Ozatik FY, Erol K, Sirmagul B, Baseskioglu AB. Effects of tadalafil on hemorrhagic cystitis and testicular dysfunction induced by cyclophosphamide in rats. Urol Int. 2014;93(1):55-62.

194. Sotocinal SG, Sorge RE, Zaloum A, Tuttle AH, Martin LJ, Wieskopf JS, et al. The Rat Grimace Scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. Mol Pain. 2011 Aug 5;7:55. doi: 10.1186/1744-8069-7-55. PMID: 21801409; PMCID: PMC3161977.

195. Gray KJ, Engelmann UH, Johnson EH, Fishman IJ. Evaluation of misoprostol cytoprotection of the bladder with cyclophosphamide (Cytoxan) therapy. J Urol. 1986;136(2):497-500.

196. Kaya C, Barbaros Baseskioglu A, Yigitaslan S, Yasemin Ozatik F, Ozatik O, Uslu S. The therapeutic potential of amifostine on cyclophosphamide-induced testicular dysfunction in rats: An experimental study. Int J Reprod Biomed. 2019;17(4):245-52.

197. Ozatik FY, Ozatik O, Teksen Y, Yigitaslan S, Ari NS. Protective and therapeutic effect of hydrogen sulfide on hemorrhagic cystitis and testis dysfunction induced with cyclophosphamide. Turk J Med Sci. 2021;51(3):1531-43.

198. Smaldone MC, Vodovotz Y, Tyagi V, Barclay D, Philips BJ, Yoshimura N, et al. Multiplex analysis of urinary cytokine levels in rat model of cyclophosphamide-induced cystitis. Urology. 2009;73(2):421-6.

199. Wrobel A, Zapala L, Kluz T, Rogowski A, Misiek M, Juszczak K, et al. The Potential of Asiatic Acid in the Reversion of Cyclophosphamide-Induced Hemorrhagic Cystitis in Rats. Int J Mol Sci. 2021;22(11).

200. Busi M. Sıçanlarda siklofosfamid uygulamasına bağlı testis hasarının önlenmesinde ve/veya tedavi edilmesinde Taurin'in etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, SağBilEnstMdLüğü, Türkiye,Yüksek Lisans Tezi 2019.

201. Auge C, Game X, Vergnolle N, Lluel P, Chabot S. Characterization and Validation of a Chronic Model of Cyclophosphamide-Induced Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome in Rats. Front Pharmacol. 2020;11:1305.

202. Zirak MR, Karimi G, Rahimian R, Jafarian AH, Hayes AW, Mehri S. Tropisetron ameliorates cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in rats. Eur J Pharmacol. 2020;883:173310.