T.C

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı

AVASKÜLER NEKROZ HASTALARINDA HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşe Sena YUMBUL KARDAŞ

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Şamil AKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2017

ÖNSÖZ

Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nın kurulması ve gelişmesini sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Maide ÇİMŞİT'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübesiyle gelişimime büyük katkı sağlayan, yurt içi ve yurtdışı araştırma ve çalışmalarda bizlere her zaman destek olan tez danışmanı değerli hocam Prof. Dr. Şamil AKTAŞ'a çok teşekkür ederim.

Eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, bizlere her zaman destek olan değerli hocam Prof. Dr. Akın Savaş TOKLU'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimini her fırsatta bizimle paylaşan tecrübeleriyle bizlere yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Salih AYDIN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve becerilerini her zaman bizlerle paylaşan, bizlere büyük bir özveri ve sabırla yaklaşan değerli uzmanımız Uzm. Dr. Bengüsu MİRASOĞLU'na teşekkür ederim.

Tez çalışmam için radyolojik değerlendirmeleri büyük bir özen ve sabırla yapan Uzm. Dr. Şehire ŞAHİNOĞLU'na ve istatistik değerlendirmelerine yardımcı olan arkadaşım Zeynep'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışma zevkini yaşadığım asistan arkadaşlarım Eylem, Mehmet Emin, Bekir Selim, Hasan, Yavuz, Engin, Ayşegül, Mehmet Ali, Eren, Taylan, Hüseyin, Kutay, Handan, Emine, Ertuğrul, Hilal, Abdülselam, Özdinç, Esma, Zeynep ve Seren'e teşekkür ederim.

Vildan hanım, Feryal, Fisun, Sinem, Fatma, Tuba, Hulusi'ye ve Ayşe ablaya, Murat, Sezgin, Mahir, Cemil ve Mehtap'a, Sırma ablam'a, Derya'ya ayrıca bizlere yardımcı olan Can, Neşe ve Seracettin abi'ye çok teşekkür ederim.

Yardımına ne zaman ihtiyaç duysak yanımızda olan Fizyoterapist Ali ÇELİK'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız Cengiz ŞİMŞEK başta olmak üzere, Sevgi MEYDAN'a, Müge'ye ve Ali abiye teşekkür ederim.

Tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen, çalışmanın gerçekleştirilmesinde önemli katkıları bulunan Mehmet'e teşekkür ederim

Biricik eşim Dr. Murat KARDAŞ'a hiç yorulmadan vazgeçmeden gösterdiği destek için teşekkür ederim.

Benden her türlü desteklerini esirgemeyen kıymetli annem Sevgi YUMBUL'a sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Ayşe Sena YUMBUL KARDAŞ

İÇİNDEKİLER

ÖZET 1

ABSTRACT 2

I. GİRİŞ VE AMAÇ 3

II. GENEL BİLGİLER 4

A. AVASKÜLER NEKROZ 4

1. Tanım 4
2. Etiyoloji 4
3. Patogenez 7
4. Lokalizasyon 9
5. Semptomlar 11
6. Tanı 11
7. Evrelendirme 12
8. Tedavi 18

B. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ 21

1. Tanım 21
2. Tarihçe 22
3. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etki Mekanizmaları 24
4. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Endikasyonları 29
5. HBO Tedavisi ve Hiperbarik Ortamda Bulunmanın Komplikasyonları ve Yan Etkileri 32
6. HBO Tedavisinin Kontrendikasyonları 33

C. AVASKÜLER NEKROZDA HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN YERİ 35

III. GEREÇ VE YÖNTEM 37

IV. BULGULAR 40

V. TARTIŞMA 53

VI. SONUÇ 57

VII. KAYNAKLAR 58

VIII. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ 68

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Femur başı kanlanması

Şekil 2. AVN patogenezi.

Şekil 3. Arlet-Ficat sınıflama sistemi

Şekil 4. Steinberg evreleme sistemi

Şekil 5. Association Research Classification Osseous sınıflaması

Şekil 6. Cruess sınıflaması

Şekil 7. Mont'un tanımlama sistemi

Şekil 8. Aglietti ölçüm sistemi

Şekil 9. Tek kişilik basınç odası

Şekil 10. Çok kişilik basınç odası

Şekil 11. Basınç ile oksijen çözünürlüğü ilişkisi.

Şekil 12. Kemik iliği ödemi ve sağlıklı kemik dokusu intensitesi

Şekil 13. Kemik iliği ödemi alan ölçümü

Şekil 14. Hiperbarik oksijen tedavisi protokolü

Şekil 15. Cinsiyet dağılımı

Şekil 16. Şikayet süresi

Şekil 17. VAS skorlarının dağılımı

Şekil 18. AVN olan bölgelerin dağılımı

Şekil 19. Etiyoloji dağılımları

Şekil 20. HBO tedavisi seans sayısı dağılımı

Şekil 21. Tedavi sonucu klinik özelliklerin dağılımı

Şekil 22. Normal kemik sinyal intensitesi dağılımları

Şekil 23. Patolojik sinyal intensitesi dağılımları

Şekil 24. Patolojik/normal kemik sinyal intensitesi dağılımları

Şekil 25. Ortalama alan ölçümlerinin dağılımları

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. AVN etiyolojisi

Tablo 2. Spontan diz osteonekrozu, sekonder diz osteonekrozu ve artroskopi sonrası diz osteonekrozu karşılaştırılması

Tablo 3. Koshino evreleme sistemi

Tablo 4. Lichtman evrelemesi

Tablo 5. Hawkins'in talus kırık sınıflaması

Tablo 6. UHMS tarafından belirlenen endikasyonlar

Tablo 7. 2016 ECHM konsensus kararlarına göre belirlenen endikasyon listesi

Tablo 8. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Kuruluşları Hakkında Yönetmelik'te yer alan Hiperbarik Oksijen Tedavisi Endikasyon listesi

Tablo 9. HBO tedavisinin göreceli kontrendikasyonları

Tablo 10. Demografik özelliklerin dağılımı

Tablo 11. VAS değerlendirmeleri

Tablo 12. Hastaların AVN olan bölgeleri ve etiyolojiye ilişkin dağılımlar

Tablo 13. Hastalık ve tedavi özelliklerine ilişkin dağılımlar

Tablo 14. Özgeçmiş ve soygeçmiş özelliklerine ilişkin dağılımlar

Tablo 15. Normal kemik sinyal intensitesi dağılımları

Tablo 16. Normal kemik sinyal intensitesi değerlendirmesi

Tablo 17. Patolojik sinyal intensitesi dağılımları

Tablo 18. Patolojik sinyal intensitesi değerlendirmesi

Tablo 19. Patolojik/Normal kemik sinyal intensitesi dağılımları

Tablo 20. Patolojik/Normal kemik sinyal intensitesi değerlendirmesi

Tablo 21. Alan dağılımları

Tablo 22. Ortalama alan dağılımları

Tablo 23. Ortalama alan değerlendirmesi

KISALTMALAR

AIDS :İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü enfeksiyonu

anti-TNF-α : anti- Tümör Nekroz Faktör-alfa

ATA : Mutlak Atmosfer Basıncı

AVN : Avasküler Nekroz

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CO : Karbonmonoksit

ECHM : European Committee for Hyperbaric Medicine

EUBS : European Underwater and Baromedical Society

HBO : Hiperbarik Oksijen

ICD : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

İ.Ü. : İstanbul Üniversitesi

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRI : Magnetic Resonance Imaging

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

SUT : Sağlık Uygulama Tebliği

UHMS : Undersea and Hyperbaric Medicine Society

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada avasküler nekrozlu (AVN) hastalarda hiperbarik oksijen (HBO) tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlamıştır. Hastalığın erken yaşta başlaması, hastaların ömürleri boyunca birden çok protez ameliyatına girmesine neden olur. Zamanında uygulanan HBO tedavisi hayat kalitesini arttırmak için faydalı olacaktır. Bu çalışma ile AVN endikasyonunu Sağlık Bakanlığı'nın Hiperbarik Oksijen Tedavisi Yönetmeliği'nin endikasyon listesine alınması için bilimsel veri oluşturması da amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda 1993-2016 yıllarında farklı etiyolojilerle gelişen AVN nedeniyle HBO tedavisi gören 174 hastanın bilgileri dosya ve otomasyon sistemleri üzerinden tarandı. Hastaların tedaviye yanıtları, tedavi öncesi ve sonrasındaki ağrı ölçeği ve manyetik rezonans görüntüleri (MRG) kullanılarak karşılaştırıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin takiplerinin incelenmesinde Friedman test ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 107'si (%61,5) erkek, 67'u (%38,5) kadındı. Yaş ortalaması 37,82±13,71 yıldı. Etiyolojiyi değerlendirdiğimizde; %17,3'inde (n=30) travma, %39,1'inde (n=68) steroid kullanımı saptanmış olup, %36,8'inde (n=64) ise etiyoloji gözlenmemiştir. HBO tedavi öncesi VAS skorları ortalama 5,62±2,46; tedavi sonrası ortalama 2,99±2,85'tir. Klinik değerlendirmede; ağrılarının VAS skoru ile karşılaştırılan hastaların %24,1'inin (n=42) tamamen iyileştiği, %51,7'sinin (n=90) ağrısının azaldığı, %15,5'inin (n=27) ağrısında değişiklik olmadığı, %8,6'sının (n=15) tedaviye devam etmediği saptandı. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası VAS skorlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). Hiçbir hastada klinik kötüleşme görülmedi. Kemikte nekroz ve ödemin MRG yardımı ile değerlendirilmesi, çok az sayıda hasta değerlendirmeye katılabildiği için yeterli sonuç sağlamadı.

Sonuç: Çalışmamızda AVN hastalarında HBO tedavi öncesi VAS skorlarına göre tedavi sonrası VAS skorlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunması HBO tedavisinin klinik olarak hastaların ağrısı azalttığını kanıtlamaktadır. MRG ile daha geniş hasta sayısıyla ölçüm yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: hiperbarik oksijen tedavisi, avasküler nekroz

ABSTRACT

Objective: Aim of this study was to evaluate hyperbaric oxygen therapy (HBO) for avascular necrosis (AVN). Early-onset AVN is required of multiple surgical interventions such as prosthesis. Especially appropriate handling of HBO therapy will be useful for improving quality of life. This study establish scientific data for HBO as an indication for AVN in the Turkish Ministry of Health's regulation list of treatments.

Material and methods: One hundred seventy-four patients who underwent HBO treatment due to AVN with different etiologies between 1993-2016 were scanned through automation systems in Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine Underwater and Hyperbaric Medicine Department. The therapeutic responses of the patients were compared using a pre- and post-treatment visual analog scale for pain and magnetic resonance imaging (MRI). Descriptive statistical methods were used for evaluating study data. The follow-up of the variables with no normal distribution was examined by Friedman test and the Wilcoxon Signed Ranks test was used in evaluating the binary comparisons $P<0.05$ was considered statistically significant.

Results: One hundred seven (61.5%) of the patients were male and 67 (38.5%) were female. The average age was 37.82±13.71 years. When we evaluated the etiology, there was trauma in 7.5% (n=13), steroid use in 39.1% (n=68), and no etiology in 36.8% (n=64). The mean VAS before HBO treatment was 5.62±2.46; the mean VAS after treatment was 2.99±2.85. Complete recovery was found in 24.1% (n=42), and improvements in pain as evaluated using VAS was improved, decreased, or none in 51.7% (n=90), 15.5% (n=27), and 6 (n=15), respectively. The decrease in VAS after treatment was statistically significant (p=0.001). No clinical deterioration was observed in any patient. There was no statistically significant correlation between pre- and post-treatment HBO therapy in the MRI scans of the patients.

Conclusion: In our study, the decrease in VAS after treatment in patients with AVN was statistically significant, clinically demonstrating that the patients had decreased pain. A larger number of patients should be measured with MRI.

Key words: hyperbaric oxygen therapy, avascular necrosis

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Avasküler nekroz hastalarının büyük çoğunluğunda travma ve steroid kullanımı gibi faktörler saptanırken bazı hastalarda da idiopatiktir. Etiyolojisi ne olursa olsun AVN, hastayı gece uykudan uyandıracak kadar şiddetli ağrılı, eklem açıklığını azaltarak mobiliteyi kısıtlayıcı ve ileri dönemlerinde morbiditeye sebep olan bir hastalıktır. Avasküler nekroz (AVN) 30'lu yaşların sonu 40'lı yaşların başında daha sık görülür. Yıllık total kalça artroplastilerinin yaklaşık %5 - %18'i femur başı avasküler nekroz nedeniyle yapılmaktadır.

Bu çalışmada avasküler nekrozlu (AVN) hastalarda hiperbarik oksijen (HBO) tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi, hastaların HBO tedavisinden fayda görüp görmediğini tespit etmek amaçlamıştır. Hastalığın erken yaşta başlaması, hastalara ömürleri boyunca birden çok kez kalça protez ameliyatına mal olacaktır. Dolayısıyla uygun zamanda hiperbarik oksijen tedavisi gibi invaziv olmayan bir tedavi yöntemi hayat kalitesini arttırmak için faydalı olacaktır.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 2001 yılında hiperbarik oksijen tedavisi ile ilgili bir yönetmelik yayınlamıştır (31). Özel merkezlere yönelik bu yönetmelikte endikasyon listesi de bulunmaktadır. Bu listede 17 endikasyon bulunurken, avasküler nekroz yer almamaktadır.

Öte yandan Sosyal Güvenlik Kurumu, geri ödeme işlemleri sadece SUT eki EK-2/D-3 Listesi'nde belirtilen endikasyonlar ve ICD-10 tanı kodları dikkate alınarak SUT eki EK-2/C Listesi'nde yer alan bedeller üzerinden karşılanmaktadır. M87.0 ICD-10 tanı kodu olan Kemiğin İdiopatik Aseptik Nekrozu listede yer almaktadır.

2001 yılında yayınlandığından bugüne kadar hiperbarik oksijen tedavisi ile ilgili yönetmelikteki endikasyon listesi revize edilmemiştir. SUT eki EK-2/D-3 Listesi gibi avasküler nekroz hastalığının Sağlık Bakanlığı Yönetmeliği'ndeki endikasyon listesine eklenmesi birçok hastanın tedavisine olanak sağlayacaktır.

II. GENEL BİLGİLER

A. AVASKÜLER NEKROZ

1. Tanım

Kemiğin kanlanmasının travma ya da sistemik hastalıklar nedeniyle bozulması sonucu osteositlerin ölümüne avasküler nekroz (AVN) denir. Kemikte eklem yüzeyinin bozulması gibi yapısal değişikliklerle sonuçlanabilecek bir dizi patolojik ve klinik süreci kapsar (17).

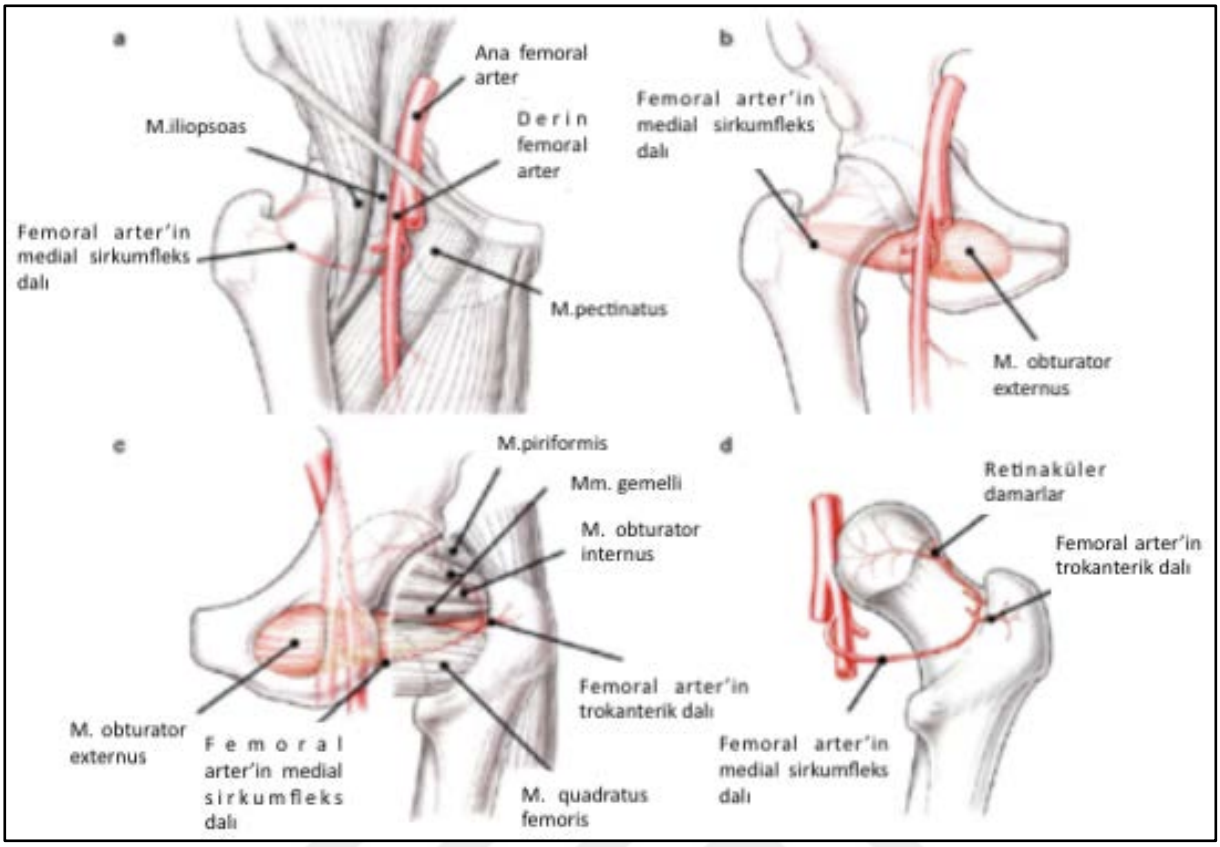
AVN'da en sık etkilenen kemik femur başıdır. Hastalık genellikle gençlerde, 30'lu yaşların sonunda ortaya çıkar ve erkeklerde daha sık görülür.

2. Etiyoloji

AVN herhangi bir etiyoloji bulunmadan yani idiopatik olarak görülebileceği gibi travmaya ve steroid kullanımına bağlı da oluşabilir.

a. Travmatik nedenler: Kırık, dislokasyon, vasküler travma gibi kemikteki besleyici kan akımının bozulması sonucu AVN gelişimi sıktır.

Örneğin femur boynu kırığı nedeniyle femur başı AVN'u çoğunlukla superior retinaküler arterin besleyici arter dalından gelen kan akımının bozulması ve intrakapsüler hematoma bağlı intrakapsüler basıncın artması ile oluşmaktadır. Kalça çıkığı olgularında ise ligamentum teres arteri hasar görür. Ekstrakapsüler lezyonlar, intertrokanterik kırıklar da nadiren avasküler nekroza neden olur (9). Femur başı kanlanması **Şekil 1**'de görülmektedir (49).



Şekil 1. Femur başı kanlanması (80)

Humerus başı, arteria aksillaris'in, anterior ve posterior humeral sirkumfleks dallarından beslenir. Esas besleyici arter, arteria sirkumfleksi humerinin anterolateral dalıdır. Anterolateral daldan arkuat arter çıkar. Bu arter humerus başı kemik içi beslenmesinden sorumlu arterdir. Femur başı AVN'u ile aynı temel patolojik sürece sahiptir. Bu süreç arterin travma gibi nedenle mekanik olarak kesilmesi, artere dıştan bası sonucu akımın kesintiye uğraması, arteriyel akımının tromboz veya emboli nedeni ile engellenmesi ve venöz dönüşün bozulmasıdır (45).

b. Hematolojik hastalıklar: Talasemi, orak hücreli anemi, hemoglobin C hastalıklarında sekestre olan alyuvarlar arteriyel yapıları tıkayarak AVN oluşumuna neden olmaktadır (60). Faktör V leiden mutasyonu, aktive protein C ve S direnci, antitrombin III eksikliği ve homosisteinemi gibi trombofili hastalarında kanın daha kolay koagüle olması nedeniyle antikardiyolipin antikorlarının varlığı da AVN'a neden olmaktadır (8).

c. Metabolik hastalıklar: Gaucher hastalığında betaglukosidaz enzim eksikliği sonucu glukoserebrosidaz birikir (33). Glukoserebrosidaz biriken histiositlerin kemik iliğinde yığılması, intrakortikal basıncı arttırması ve kan akımını azaltması yoluyla AVN'dan sorumlu tutulmuştur (18).

Gebelikte osteonekroz nedeni tam olarak bilinmemekle beraber birkaç mekanizma mevcuttur. Adrenokortikal aktivite artışı nedeniyle endojen steroid artışı, paratiroid hiperplazisine bağlı kemik turnover artışı, kilo alımına bağlı mekanik gerimin artışı veya zor doğum gebeliğe bağlı AVN'lardaki mekanizmalardandır (18).

d. Enfeksiyon hastalıkları: Edinsel immün yetmezlik sendromunun nadir komplikasyonlarından biri femur başı avasküler nekrozudur (59). İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü enfeksiyonunun (AIDS) kendisi buna neden olabileceği gibi hastalığın seyrinde oluşan metabolik ve immunolojik değişikliklerin de etkili olabileceği düşünülmektedir (15).

e. Romatolojik hastalıklar: Sistemik lupus eritematozus, vaskülitik zemin oluşturması ve hastalığın tedavisinde steroid kullanılması nedeniyle AVN oluşumuna neden olmaktadır. Osteonekroz görülme prevalansı %4-15 arasında değişmekle beraber şikayeti olmayan hastalarda yapılan taramalarda prevalans %40'a kadar çıkmaktadır (20,61).

f. Ortopedik hastalıklar: Perthes hastalığı, femur proksimal epifizinde osteonekroza yol açan, vasküler yetersizliğe sekonder olarak gelişen proksimal femurun enflamatuvar olmayan deformitesidir. Bu hastalıkta femur başında bir yandan iskeminin neden olduğu nekroz ve çökme sürerken eşzamanlı olarak rezorpsiyon ve onarım süreci devam eder (89).

g. Dış etmenler ve iatrojenik nedenler: Epidemiyolojik çalışmalar, AVN olgularının %90'ından fazlasının alkol ve kortikosteroid kullanımına sekonder olarak ortaya çıktığını göstermiştir (6). AVN'un, 2 gram prednizolon eşdeğeri ya da daha fazla steroid kullanılmasıyla, 2 ila 3 aylık periyot içerisinde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, kortikosteroid kullanan hastaların sadece %8-10'unda AVN gelişir. Alkol tüketimi ile AVN'u inceleyen epidemiyolojik bir çalışmada, alkol alım miktarının 400 mililitre/hafta'dan az, 400-1000 mililitre/hafta ve 1000 mililitre/hafta'dan çok olmasıyla, AVN gelişiminin sırasıyla; 3,3-9,8 ve 17,9 kat arttığı bulunmuştur ($p<001$) (58).

h. Kalıtım: Genetik bir araştırmada otozomal dominant kalıtım gösteren femur başı AVN hastalığının kollajen tip II gen mutasyonu (COL2A1 mutasyonlarını) taşıdığı gösterilmiştir (56).

AVN etiyolojisi **Tablo 1**'de listelenmiştir (8,9)

Tablo 1. AVN etiyolojisi

TRAVMA
- Yanıklar
- Kırıklar
- Dislokasyonlar
- Vasküler travmalar
- Kienböck hastalığı

TRAVMATİK OLMAYAN FAKTÖRLER

Hematolojik Hastalıklar
- Hemoglobinopatiler
  - Orak hücreli anemi
  - Talasemiler
- Dissemine intravasküler koagülasyon
- Polisitemi
- Hemofili

Metabolik Hastalıklar
- Hiperkolesterolemi
- Gut hastalığı
- Hiperparatiroidizm
- Hiperlipidemi
- Gebelik
- Cushing hastalığı
- Kronik böbrek yetmezliği
- Gaucher Hastalığı
- Diyabet (Obezitenin eşlik ettiği)
- Fabry hastalığı

Gastrointestinal Sistem Hastalıklar
- Pankreatit
- İnflamatuar barsak hastalığı

Neoplastik Hastalıklar
- Kemik iliği infiltrasyonu yapan hastalıklar

İnfeksiyon Hastalıkları
- Osteomiyelit
- İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
- Meningokoksemi

Vasküler Romatolojik ve Konnektif Doku Hastalıkları
- Sistemik lupus eritematozus
- Polimiyozit
- Polimiyalji romatika
- Raynaud hastalığı
- Ankilozan spondilit
- Sjögren sendromu
- Dev hücreli arterit
- Tromboflebit
- Lipit embolisi
- Ehler-Danlos sendromu

Ortopedik Hastalıklar
- Femur başı epifiz kayması
- Konjenital kalça dislokasyonu
- Herediter dizostoz
- Legg-Calve-Perthes hastalığı

Diyet ve Dış Etmenler
- Disbarizm (Caissson hastalığı)
- Alkol tüketimi
- Sigara içimi

İatrojenik
- Kortikosteroidler
- Radyasyon
- Hemodiyaliz
- Organ transplantasyonu
- Lazer cerrahi

Kalıtım
- Kollajen tip II gen mutasyonu
- Alkol metabolizması enzimleri polimorfizmi
- İlaç transport proteini p-glikoprotein polimorfizmi

İdiyopatik

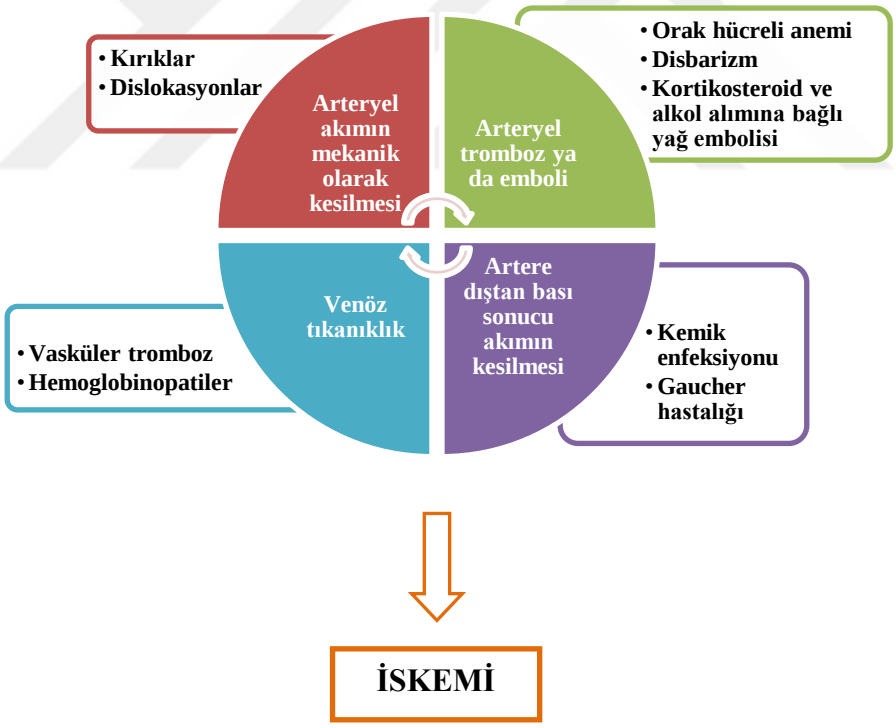
3. Patogenez

Avasküler nekroz gelişiminde ileri sürülen mekanizmalarda; arterin travma gibi nedenle mekanik olarak kesilmesi, artere dıştan bası sonucu akımın kesintiye uğraması, arteriyel akımın tromboz veya emboli nedeni ile engellenmesi ve venöz dönüşün bozulması olmak üzere 4 temel süreçten söz edilir (45).

AVN kemik dokusu içindeki normal anjiogenezin bozulmasından kaynaklanabilir. Anjiogenez inhibisyonu ile ilgili bu yeni hipotez Smith ve ark. tarafından ortaya konulmuştur (78).

Kemik iliğinde steroide bağlı yağ hücrelerinin hipertrofisi, ödem, nitrojen kabarcıkları (Dekompresyon hastalığı), Gaucher hastalığı ve kemik içine kanama, kemik içerisinde basınç artışına neden olarak, femur başında AVN gelişimine neden olabilmektedir (75). Femur başında intraosseöz ekstravasküler basınç dinlenmede 15 mmHg olarak ölçülmüştür. Basıncın 30 mmHg üzerine çıkması patolojik kabul edilir (43). Yapılan çalışmalarda steroid kullanımına bağlı yağ hücrelerinin boyutlarındaki artış ile femur başında intrakortikal basınçta yükselme ve azalmış kan akımı ilişkili bulunmuştur (37,87,90).

Hiperfibrinoliz ve trombofili olgularında, arteriyel trombozun arteriyel kan akımının kesilmesine sebep olduğu belirtilmiştir (84). **Şekil 2**'de AVN patogenezi özetlenmiştir.



Şekil 2. AVN patogenezi

4. Lokalizasyon

AVN'da en çok femur başı etkilenirken, sonra sırasına göre femur kondilleri (diz), humeus başı (omuz) ve talus (ayak bileği) tutulumu izlenir (8).

Femur başı AVN'u ilk kez Alaexander Munro tarafından 1738 yılında tanımlanmıştır. Genellikle 30'lu yaşların sonu ile 40'lı yaşların başında ortaya çıkar (53). Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastaları hariç hastalık erkeklerde daha sık görülür (7:3 erkek: kadın oranı) (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 10.000 ile 20.000 yeni olgu tespit edilmektedir. Yıllık total kalça artroplastilerinin yaklaşık %5 - 18'i femur başı avasküler nekrozu nedeniyle yapılmaktadır (9). Bilateral tutulum %40-80 oranında görüldüğünden tam bir değerlendirme için her iki taraf da gözlenmelidir (53).

Humerus başı, femur başından sonra ikinci sıklıkta AVN görülen bölgedir. 1960'da Heimann ve Freiberger, 1968'de Cruess humerus başı osteonekrozu ile ilgili ilk tanımlamaları yapmıştır. Omuz AVN'u hastaları diğer bölge AVN hastalarından daha gençtir (36).

Diz ekleminde avasküler nekroz nadirdir (68). Diz avasküler nekrozu ilk kez 1968 yılında Ahlback ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır ve üç durumu kapsar (4). Bunlar, nedeni saptanamayan spontan diz osteonekrozu, nedeni saptanabilen sekonder diz osteonekrozu ve artroskopi sonrası diz osteonekrozudur (92). **Tablo 2**'de spontan diz osteonekrozu, sekonder diz osteonekrozu ve artroskopi sonrası diz osteonekrozu karşılaştırılmıştır (68,92)

Tablo 2. Spontan diz osteonekrozu, sekonder diz osteonekrozu ve artroskopi sonrası diz osteonekrozu karşılaştırılması

Özellik	Spontan diz osteonekrozu	Sekonder diz osteonekrozu	Artroskopi sonrası osteonekroz
Yaş	>55	<45	Belirgin fark yok
Cinsiyet	Kadın/erkek: 3/1	SLE'de kadın >erkek Alkol kullanımında erkek >kadın	Belirgin fark yok
Ağrı	Ani başlayan	Yavaş gelişen	Ani başlayan
Çift taraflı tutulum	<%5	>%80	Daima ameliyatlı tarafta
Kondiler tutulum	Tek kondil (femur %90, tibia %10)	Her iki kondil (femur %90, tibia %20)	Genellikle tek kondil (femur %95)
Lezyonun yerleşimi	Epifiz	Epifiz, metafiz, diyafiz	Epifiz
Diğer eklem tutulumu	Yok	%90 (kalça, omuz, ayak bileği)	Yok
Etiyolojik ajan	Bilinen yok	Kortikosteroid, alkol, sigara kullanımı vb.	Artroskopik cerrahi
Altta yatan hastalık	Bilinen yok	SLE, orak hücreli anemi, disbarizm, Gaucher hastalığı, trombofili, hipofibrinoliz	Bilinen yok
Patolojik bulgu	Fibrotik kemik, iyileşen kırık	Nekrotik kemik	Lazer cerrahisi sonrası: Nekrotik kemik Debridman, menisektomi sonrası: Fibrotik kemik, iyileşen kırık
Prognoz	Kondilin %45'inden küçük Ameliyatsız tedavi başarısız MRG'de lezyonların %94'ü geri dönüşsüz	Lezyonlar iyileşebilir Ağrılı lezyonlarda cerrahi önerilir Prognoz tam olarak bilinmiyor	Kondilin %50'sinden büyük Ağrısız lezyonların %80'i ilerlemez Erken safhada konservatif tedavi

Os lunatum'da travmatik, vasküler veya mekanik nedenlere bağlı gelişen osteonekrozdur. Bu hastalığı ilk tanımlayan Avusturyalı radyolog Rober Keinböck'tir. Lunatum avasküler nekrozu 20-40 yaş erkeklerde sıktır. AVN gelişiminden önce travma çok nadirdir ve genellikle tek taraflı görülür.

Talus avasküler nekrozu travma, altta yatan sistemik hastalıklar nedeniyle ve kullanılan ilaçlara sekonder olarak gelişebilir ya da idiopatiktir. Etiyolojiden bağımsız olarak talusa ait kan akımındaki bozukluk, kemiğin kullandığı oksijenin kaybına ve talusta AVN'a neden olur.

5. Semptomlar

Femur başı AVN'unda ana yakınma kasıkta ağrıdır. Derin, aralıklı ve zonklayıcı tarzdadır. Ağrı bazen aynı tarafta, kalçada ya da dizde olabilir. Bazen de ağrısız yani tamamen sessiz olabilir (53). İç rotasyon sırasında ağrı nedeniyle, kalça abduksiyon ve adduksiyonunda kısıtlama meydana gelebilir (17).

Omuz AVN'unda hastalarda gece omuz ağrısı sıktır (36).

Spontan diz AVN'unda sıklıkla tek taraflı ani başlayan ağrı bulunurken, sekonder diz AVN'unda ağrı çoğunlukla her iki dizde de olup yavaş gelişmektedir. (68)

El AVN'unda el bileğinin orta kesiminde ağrı ortaya çıkar. Ortaparmağın dorsifleksiyonu ile ağrının artışı karakteristiktir. Radyoskafoid aralıkta ağrı, hastalık ilerlemesi ile gelişebilir (54).

Ayak AVN'unda erken evrede hastanın başlıca şikayeti ayak bileği ağrısı olmakla birlikte fizik muayenede erken evrelerde herhangi bir bulgu olmayabilir. İleri evrelerde efüzyon, hassasiyet ve hareket kısıtlılığı gibi bulgular saptanabilir (66).

6. Tanı

Başarılı tedavi tanı anındaki evreleme ile doğrudan ilişkilidir. Evrelemede kullanılabilecek yöntemler; anteroposterior ve lateral direkt grafiler, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), Teknesyum-99 kemik sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografisidir (71).

Lokalizasyona göre bakıldığında erken evrelerde kalçanın anteroposterior pozisyonda ve lateral direkt grafileri femur başı AVN'nu saptamada yetersiz kalabilir (54). Omuz AVN'unda tanıda ilk seçenek direkt grafidir. Direkt grafide anormal bulgu olmaması durumunda canlı ve ölü dokunun ayrımını yapmak için MRG tercih edilir (36,45). Diz AVN'unda erken evrelerinde direkt grafiler normaldir, erken dönem tanı ve sınıflamasında MRG standart görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme ile saptanan lezyonda T1 ağırlıklı kesitlerde tutulum olan alanda düşük sinyal alınırken, T2 ağırlıklı kesitlerde lezyon kenarında yüksek sinyal gözlenir (92). El AVN'unda erken dönemlerde direkt radyografide bulgu olmayabilir. Hastalığın ilerlemesi ile lunatumda çökme, sklerotik bölgelerin oluşumu ve parçalanma görülebilir. Tanıda MRG incelemesi kullanılabilir

(54). Talus AVN'unda direkt radyografide Hawkins bulgusunun görülmemesi ile avasküler nekroz tanısı konulur. Manyetik rezonans görüntüleme, osteonekrozun tanımlanmasında kullanılan duyarlılığı en yüksek olan tekniktir (66).

Bilgisayarlı tomografi hastalığın erken tanısı için kullanılmaz. Avasküler nekrozun seyrinde görülen kemikte çökmeyi, eklem içi serbest cisimleri ve dejeneratif hastalığı tanımak için yardımcı olur ve tutulumun yerleşimini gösterir.

Avasküler nekroz tanısında teknesyum 99 metilen difosfonat kemik sintigrafisi kullanılabilir. Enfarkt etrafındaki kemiğin reaktivitesi, geç dönem görüntülerde artmış izotop tutulumu şeklinde görülür. Ölü ve reaktif kemik doku bileşkesindeki artmış kemik döngüsünde, radyonükleotid birikimi ortaya çıkar.

Hastanın semptomatik olması, ancak direkt grafilerinde patolojik bulgu saptanmaması durumunda MRG inceleme yapılır. MRG günümüzde en yaygın kullanılan tanı yöntemidir.

AVN hastalarında MRG incelemede saptanan ilk patolojik bulgu T1 ağırlıklı görüntülerde, normalde yüksek sinyal yoğunluktaki kemik iliğinde düşük sinyal yoğunluklu yaygın alanların görülmesidir. Ancak bu bulgu özgün değildir ve kemik iliğindeki ödeme bağlı olduğu düşünülmektedir. T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde iskemik kemik bölgesi düşük sinyalli bantlar veya hatlar içerir.

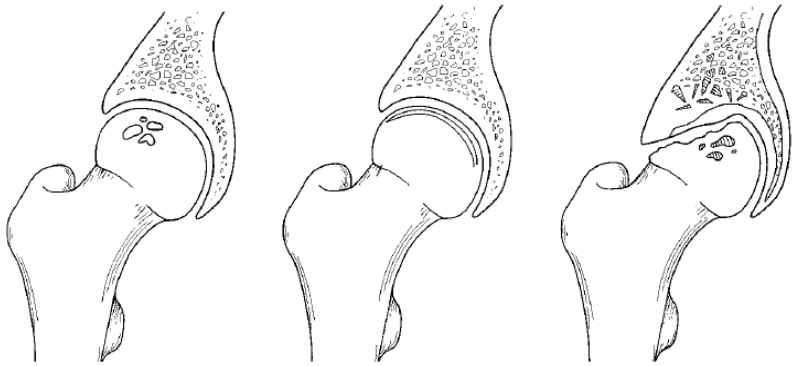
T1 ağırlıklı görüntülerde kalın bant tarzında sağlıklı ve nekrotik kemik doku ayrımını gösteren lezyon görülür. T2 ağırlıklı görüntülerde bu lezyon çift çizgi şeklindedir. Avasküler nekroz için yüksek özgünlüktedir (90).

7. Evrelendirme

Görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile birçok femur başı AVN evrelemesini beraberinde getirmiştir. Kullanım sıklığına göre sınıflamalar; Ficat-Arlet sınıflaması, Steinberg sınıflaması, Association Research Classification Osseous sınıflaması (91), Ohzono sınıflandırması, Marcus ve Enneking sınıflaması, Sugioka sınıflaması, Kerboul sınıflaması, Kokubo sınıflaması, Smith sınıflaması, Jones sınıflaması, Lafforgue sınıflaması, Koo ve Kim sınıflaması, Theodoru sınıflaması, Atsumi ve Kuraki sınıflaması, Shimizu sınıflaması, Sakamoto sınıflaması ve Springfield sınıflaması olarak sıralanabilirler.

Direkt grafi kullanılan Ficat-Arlet sınıflaması ile MRG kullanılan Steinberg sınıflaması ve Association Research Classification Osseous sınıflaması sıklıkla kullanılmaktadır.

a. Arlet-Ficat sınıflama sistemi: Direkt grafi ile femur başı AVN'unu evrelemek için yapılan bu sınıflamalardan ilki **Şekil 3**'te gösterilen Arlet-Ficat sınıflama sistemidir (53).



Evre I: Direkt grafi, manyetik rezonans görüntüleme ve sintigrafi normal
Evre II: Sklerotik ve kistik lezyon (subkondral kist formasyonu yok)
Evre III: Femur başının konturunda bozulma, subkondral çökme (hilal görünümü)
Evre IV: Eklem aralığında daralma

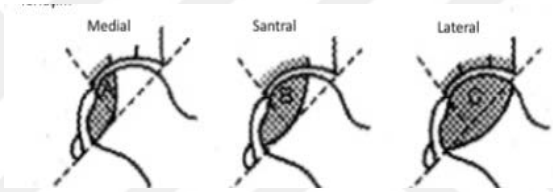
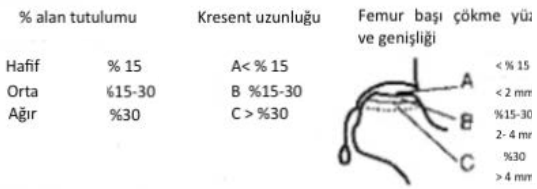
Şekil 3. Arlet-Ficat sınıflama sistemi

b. Steinberg evreleme sistemi: MRG kullanan bir sistemdir. **Şekil 4**'te yer almaktadır (53).

Evre	**Radyolojik bulgular**
I	Radyografi normal. Sintigrafi ve/ya da MRG'de anormallikler IA- Hafif (femur başında etkilenmiş alan <%15) IB- Orta (femur başında etkilenmiş alan %15-30) IC- Ağır (femur başında etkilenmiş alan >%30)
II	Femur başında kistik ve sklerotik değişiklikler IIA- Hafif (femur başında etkilenmiş alan <%15) IIB- Orta (femur başında etkilenmiş alan %15-30) IIC- Ağır (femur başında etkilenmiş alan >%30)
III	Femur başında düzleşme olmaksızın subkondral kollaps (hilal bulgusu) IIIA- Hafif (eklem yüzünün <%15) IIIB- Orta (eklem yüzünün %15-30) IIIC- Ağır (eklem yüzünün >%30)
IV	Femur başında düzleşme IVA- Hafif (eklem yüzeyinin <%15 ve çökme <2 mm) IVB- Orta (eklem yüzeyinin %15-30 ve çökme 2-4 mm) IVC- Ağır (eklem yüzeyinin >%30 ve çökme >4 mm)
V	Eklem aralığında daralma ve asetabulumda değişiklikler
VI	İleri derecede dejeneratif değişiklikler

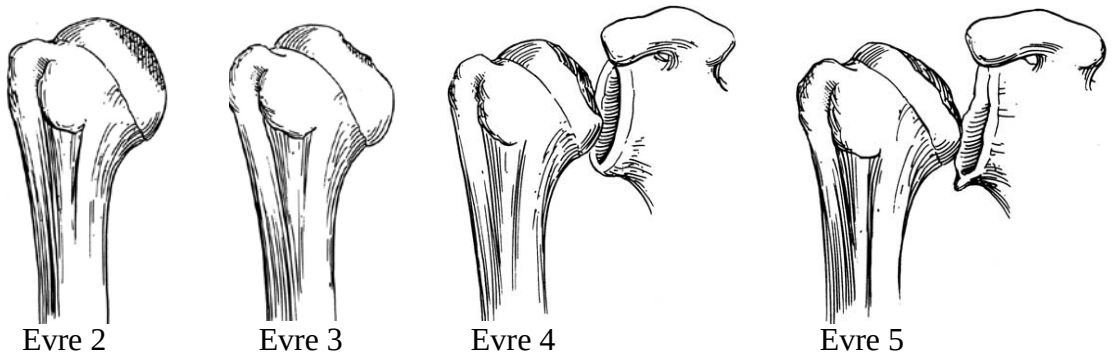
Şekil 4. Steinberg evreleme sistemi

c. Association Research Classification Osseous sınıflaması: Steinberg sınıflamasını Arlet-Ficat sınıflamasını ve lezyon yerleşimini temel alan bir sınıflamadır (53). **Şekil 5**'te gösterilmiştir (64).

EVRE	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Bulgular	Tüm güncel teknikler normal ya da diagnostik değil	X-ray ve BT normal ancak Aşağıda belirtilenlerden biri pozitiftir	Hilal işareti yok. X-ray anormal; Sleroz, osteoliz, Fokal gözenekler	X-ray'de hilal işareti ve/veya Femur başı eklem yüzeyinin düzleşmesi	Osteoartrit Eklem aralığı daralması, acetabular değişiklikler, eklem destrüksiyonu
Teknik	X-ray, BT, Sintigrafi, MRG	Sintigrafi, MRG	X-ray, BT, Sintigrafi, MRG	X-ray, BT	X-ray
Alt Sınıflandırma	Hayır	Lokasyon 			Hayır
Kantitatif	Hayır	Kantitatif 			Hayır

Şekil 5. Association Research Classification Osseous sınıflaması

Omuzda avasküler nekroz için Cruess sınıflaması kullanılmaktadır. Cruess sınıflaması **Şekil 6**'da görülmektedir (21,45).



Evre I: Grafi normal.
Evre II: Humerus başının superiyor orta bölümünde skleroz ve fokal subkondral osteoliz. Subkondral kırık yok.
Evre III: Subkondral kırık ile beraber hilal belirtisi. Eklem yüzeyinde minimal çökme, eklem kıkırdağında ayrılma.
Evre IV: Subkondral bölgede geniş çökme ve eklem uyumsuzluğuna bağlı ikincil osteoartrit.
Evre V: Humerus başındaki dejenerasyona ek olarak glenoidde de etkilenme ve bozulma

Şekil 6. Cruess sınıflaması

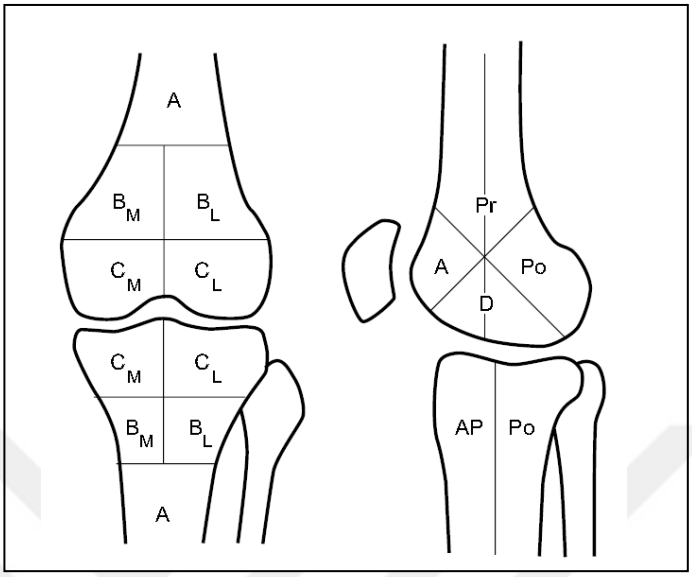
Dizde avasküler nekroz evrelemesi ilk kez Koshino tarafından gerçekleştirmiştir. Koshino evreleme sistemi **Tablo 3**'te görülmektedir (92).

Tablo 3. Koshino evreleme sistemi

Evre	Radyografik değişiklikler	Direkt grafi	Klinik
I	Normal görünüm	Özellik yok	Diz ağrısı
II	Subkondral bölgede radyolüsen görünüm	Düzleşmiş eklem yüzü	Özellik yok
III	Sklerozla çevrili radyolüsen alan ve çökmüş kalsifiye subkondral kemik	Kıkırdak flebi ± serbest cisim	Özellik yok
IV	Osteofit ve skleroz karşılıklı hem femur hem de tibia platosunda	Özellik yok	Özellik yok

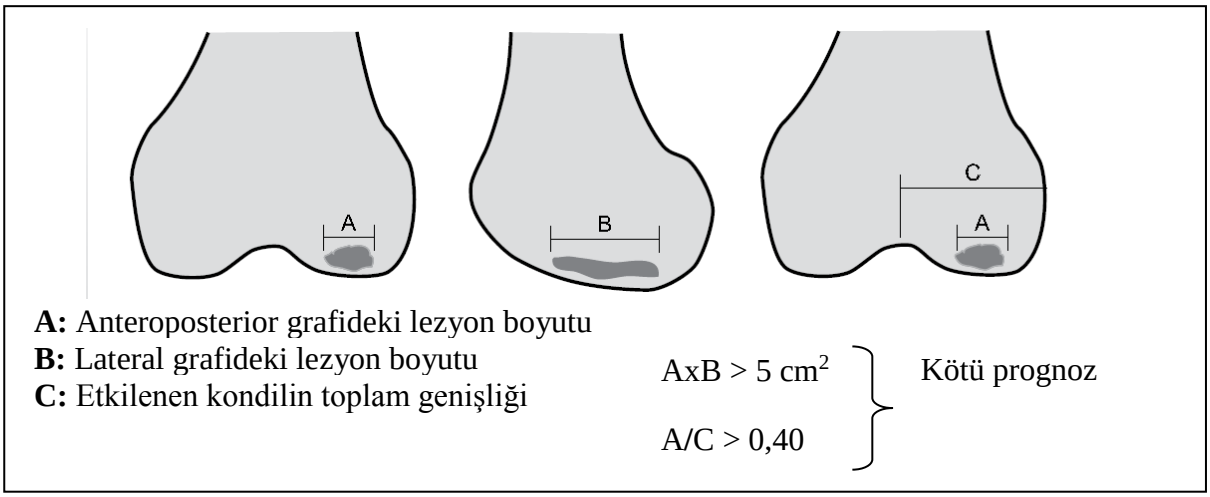
Dizde AVN'un lokalizasyonunun tanımlanmasına yardımcı olmak için Mont ve arkadaşları tarafından geliştirilen sistem (**Şekil 7**) kullanılabilir. Bunun için, anteroposterior radyografide distal femur ve proksimal tibia dört kadrana ayrılmıştır. Lateral grafide femur

anterior (A), posterior (Po), proksimal (Pr) ve distal (D) kadranlara ayrılırken; tibia anterior ve posterior sütunlara ayrılmıştır (92).



Şekil 7. Mont'un tanımlama sistemi

Spontan diz osteonekrozunda büyüklük prognozla ilişkilidir. Aglietti ve arkadaşlarının geliştirdiği ölçümde (**Şekil 8**) lezyonun anteroposterior ve lateral boyutları çarpılarak bir alan hesaplanır ayrıca anteroposterior grafideki lezyonun boyutu tutulan kondilin tam genişliğine bölünerek de bir oran bulunur. Bulunan alanın 5 cm^2'den fazla olması ya da lezyonun kondil genişliğine oranının 0,40'tan büyük olması durumunda lezyon kötü prognozlu olarak değerlendirilir (92).



Şekil 8. Aglietti ölçüm sistemi

Lunat kemik AVN'unda Lichtman'ın radyolojik bulgulara göre tanımladığı sınıflandırma (**Tablo 4**) kullanılmaktadır (54).

Tablo 4. Lichtman evrelemesi

Evre I: Direkt grafiler normal, manyetik rezonans görüntüleme T1'de azalmış intensite
Evre II: Direkt grafide lunatumda skleroz olup, yükseklik kaybı yoktur
Evre IIIA: Lunatumun eklem yüzünde çökme vardır, karpal dizilim ve yükseklik normaldir
Evre IIIB: Evre IIIA'ya ilaveten kapitatumun proksimale migrasyonu, skafoid kemik fleksiyonu ve karpal yükseklikte azalma mevcuttur
Evre IV: Lunatumun eklem yüzünde çökme, midkarpal ve radiokarpal artroz mevcuttur

Talusta AVN gelişimi talus boyun kırıkları sonucu oşluşur. Talus boyun kırıklarının sınıflandırılmasında en sık kullanılan sistem Hawkins tarafından 1970 yılında tanımlanmış ve sonrasında Canale ve Kelly tarafından modifiye edilmiştir (**Tablo 5**). Bu sınıflamaya göre talus boyun kırıkları dört gruba ayrılır. Tip 1 kırıklarda %0-15 arasında, Tip II kırıklarda %20-50 arasında, Tip III ve IV kırıklarda %100 AVN gelişir (66).

Tablo 5. Hawkins'in talus kırık sınıflaması

Tip I kırıklar ayrışmamış talus boyun kırıkları
Tip II kırıklarda kırığın ayrışmış olmasının yanı sıra subtalar eklemde subluksasyon veya dislokasyon mevcut
Tip III kırıklarda yer değiştirmenin yanı sıra tibiotalar ve subtalar eklemlerde dislokasyon veya sublokasyon mevcut
Tip IV kırıklarda ayrışmış kırık hattının yanı sıra subtalar, tibiotalar ve talonaviküler eklemlerde dislokasyon veya subluksasyon mevcut

8. Tedavi

a. Cerrahi Olmayan Tedaviler

Cerrahi olmayan tedavilerde kalçanın yükten kurtarılmasına ek olarak, vazodilatör ajanlar prostasiklin türevi iloprost (63), antikoagülan (enoksaparin) (32), lipid düşürücü ve sistemik bifosfonat (alendronat) kullanımı (3,52), ekstrakorporeal şok dalgaları, yüksek frekanslı manyetik alan tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi (17) kullanımı bildirilmiştir (67).

Yüksek doz steroid kullanımının gerekli olduğu durumlarda tedaviye statinlerin eklenmesi önerilmektedir (72). İloprost, femur başı AVN'u ve kemik iliği ödemi olan durumlarda kullanılmaktadır (5). Alendronik asit türevleri osteoklast inhibisyonu yaparak kemik yıkımını azaltmaktadır. Bu grup ilaçlar femur başında oluşan nekrozların rezorpsiyonunu önleyerek çökmeyi engellemektedir (2).

Ekstrakorporeal şok dalgalarının femur başı AVN tedavisinde anjiogenezi arttırdığı, nitrik oksit yolu üzerinden kemik yapılanması ve rejenerasyonu sağladığı düşünülmektedir (86).

Omuz AVN'unda cerrahi olmayan tedavi öncelikle hastanın günlük alkol alımı ve sigara tüketimini durdurması gibi günlük yaşam aktivitelerini değiştrimesi ile başlar. Kortikosteroid tedavisi alıyorsa mümkünse doz azaltılır ya da kesilir. Omuz eklem açıklığını koruyucu egzersiz verilir (36).

Diz AVN'u tedavide benzer şekilde öncelikle yükten kurtarma, kas güçlendirici egzersizler yer alır. Medikal tedavide ağrı kesiciler, anti enflamatuvar ajanlar, bifosfonatlar ve anti- tümör nekroz faktör-alfa (anti-TNF-α) kullanılabilir. Tedavideki etkinliklerinin kanıtlanamaması nedeniyle bifosfonatlar ve anti-TNF-α rutinde kullanılmamaktadır (68).

El AVN'unda tedavisinde de öncelikle konservatif kalınır (54). Ayak AVN'sinde semptomatik olan hastalar konservatif tedavi ile takip edilebilirler (66).

Hiperbarik oksijen tedavisinin avasküler nekrozdaki yeri ilgili bölümde ayrı bir ana başlık olarak anlatılacaktır.

b. Cerrahi Tedaviler

Femur başı AVN'nun erken evresinde kor dekompresyon, osteotomi, vaskülerize olan veya olmayan fibuler kemik greftler gibi eklem koruyucu cerrahi işlemler uygulanabilmektedir. Femur başında çökme gerçekleşmiş, eklem mesafesi daralmış geç evre hastalarda ise eklemin protez ile değiştirilmesi önerilmektedir (8).

Kor dekompresyon, femur başında çökme gerçekleşmemiş erken evre hastaların tedavisinde günümüzde en sık kullanılan cerrahi tedavi yöntemidir (62). Osteotomi, femur başında bulunan nekroze kemiğin yük taşıyan bölgeden cerrahi olarak çıkarılmasıdır (63). Kemik greftleri, eklem kartilaj tutulumunun olmadığı, femur başında kollaps gelişmediği veya yeni kollaps geliştiği durumlarda önerilmektedir (63).

Femur başı çöktükten sonra veya asetabulum etkilendikten sonra tedavi seçeneği eklem rekonstrüksiyonudur (74).

Omuz AVN'unda konservatif tedaviye cevap vermeyen hastalara cerrahi tedavi uygulanır. Cerrahi tedavide de artoskopik debridman, kor dekompresyon, greftleme ve artroplasti hastaya ve hastalığın evresine göre seçilir (36).

Diz AVN'unda cerrahi tedavi yöntemlerinden artroskopide eklem içi serbest cisimlerin temizlenmesi, kıkırdak yüzlerin debridmanı, gerekliyse menisektomi ve mikrokırık yöntemleri, tek başına ya da birlikte uygulanabilir. Kor dekompresyon, yüksek tibial osteotomi, tek kompartman artroplastisi ve total artroplasti diğer cerrahi tedavi yöntemlerdir (68).

El AVN'unda tedavisinde konservatif tedaviden el bilek artrodezine varabilecek tedavi yöntemleri tanımlanmıştır (54). Ayak AVN'sinde korsevatif tedaviye yanıt vermeyen ancak artrozu ve çökmesi olmayan hastalarda tedavi seçeneği kor dekompresyondur (66).

B. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

1. Tanım

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi, kapalı bir basınç odası içerisinde, 1 mutlak atmosfer basıncından (1 atmosphere absolute = 1 ATA = 1 Bar = 760 mmHg) daha yüksek basınçlarda, oksijenin zararlı etkilerinden korunmak için aralıklarla %100 oksijen solunması şeklinde yapılan tedavi yöntemidir. Tedavinin süresi ve basıncı çeşitli hastalıklara göre farklılık gösterir. Deniz seviyesi (1 ATA) ya da daha düşük basınçlarda %100 oksijen solunması (normobarik oksijen), vücudun sadece belirli bölgelerine %100 oksijen uygulandığı topikal oksijen tedavileri ya da 1 ATA'dan yüksek basınçta %100'den az miktarda oksijen uygulanması, HBO tedavisi olarak kabul edilmemektedir. HBO tedavisinin sağlanması için, minimum 1,4 ATA veya daha yüksek bir basınç gerekmektedir (24,34).

Tek bir hastanın tedavi edildiği tek kişilik basınç odaları genellikle %100 oksijen ile basınçlanır ve tedavi sırasında hasta direk ortamdan oksijen solur. **(Şekil 9)**. Aynı anda birden çok hastanın tedavi edilebildiği çok kişilik basınç odalarında ise basınç odası hava ile basınçlanır ve belirli bir basınca ulaştıktan sonra hastalar aralıklı olarak maske, başlık veya endotrakeal tüp ile %100 oksijen solurlar **(Şekil 10)** (44). Ülkemizde çok kişilik basınç odası ile tedavi daha yaygındır.



Şekil 9. Tek kişilik basınç odası



Şekil 10. Çok kişilik basınç odası

2. Tarihçe

HBO tedavisinin geçmişi 17. yüzyıla dayanmaktadır. İlk çalışan pompanın keşfinden sonra 1662 yılında aslen bir rahip olan İngiliz bilim adamı Henshaw tarafından yapılan "Domicilium" isimli yapı, ilk basınç odası olarak kabul edilebilir. Bu sistemde körük ile hava verilerek basınçlanan kapalı ortamda akut hastalıklar yüksek basınçta, kronik hastalıklar ise akut hastalıkların tedavisinden daha düşük basınçlarda tedavi edilmiştir (23,46).

1770'li yıllarda birbirlerinden bağımsız olarak Carl Wilhelm Scheele ve İngiliz kimyager Joseph Priestley tarafından oksijenin keşfi gerçekleşmiştir. (46, 39). 1830'larda bu tedaviye ilgi tekrar artmış ve Junod, Pravas ve Tabarie tarafından basınç odalarında, çeşitli hastalıklara tedaviler uygulanmıştır (28). 1840'lı yıllarda, Triger, köprü ve sualtı tünellerinin yapımında kullanılan ve kezon olarak bilinen basınçlı tünel çalışmaları yapmıştır. Triger basınçlı tünellerde uzun süre çalışan işçilerde eklem ağrıları ve merkezi sinir sistemi (MSS) bulguları olduğunu bildirmiştir. Daha sonra bu bulguların, dekompresyon hastalığı belirtileri olduğu saptanmıştır (28).

Fransız fizyolog Paul Bert'in 1878 yılında yayınladığı *"La Pression Barométrique: Recherches de Physiologie Experimentale"* isimli kitabı, hiperbarik tıbbın gelişimine en büyük katkıyı sağlamıştır. Bu kitapta hiperbarik fizyolojisinin temelleri, gaz çözünmesi ilişkisi, kabarcık oluşumu ve hiperbarik oksijenin etkileri anlatılmıştır. Bert, kezon işçilerinde görülen patolojilerde nitrojenin rolünden bahsetmiştir. Ayrıca, basınç düşürülürken geçen sürenin uzatılmasıyla nitrojenin atılımının artacağını ve dekompresyon hastalığının oluşumunda çözünmüş gaz miktarının değil serbest gaz miktarının önemli olduğunu belirtmiştir. Yeniden basınç altına alınan işçilerin bundan fayda gördüğünü gösteren Bert, dekompresyon hastalığı tedavisinde oksijen kullanılmasını bildiren ilk isimdir. Hiperbarik oksijenin MSS üzerindeki toksik etkisine, 'Paul Bert etkisi' adı verilmiştir.

İlk olarak 1937 yılında Benhke ve Shaw dekompresyon hastalarını hiperbarik oksijen tedavisi uygulayarak tedavi etmişlerdir (39). 1930 yılından sonra Amerikan ve İngiliz donanmaları, dekompresyon hastalığı ve gaz embolisi tedavisi için, basınç odasında oksijen tedavi tabloları kullanmaya başlamışlardır. Almeida ve Costa 1938'de HBO'i lepra tedavisi için kullanmış ve 1942'de End ve Long hayvan deneylerinde karbonmonoksit (CO) zehirlenmesini HBO ile tedavi etmişlerdir (23). Sharp ve Smith ise 1960'ta insanlarda CO zehirlenmesinde ilk kez HBO tedavisini uygulamışlardır (79).

HBO tedavisinin dalış hastalıkları dışında da modern anlamda kullanıma girmesi 1950'li yıllardan sonra olmuştur. Kanserli hastalarda radyoterapinin etkinliğini arttırmayı amaçlayan Churcill-Davidson, HBO tedavisi ile tümör prognozunu incelemiştir (39). Boerema 1959 yılında, HBO tedavisini kardiyak cerrahide kullanmıştır. Yine Boerema, 1960 yılında çok düşük hemoglobin düzeylerine sahip domuzları basınç odası içerisinde yaşatarak, *"Life Without Blood"* (kansız hayat) isimli çalışmasını yayınlamıştır (13).

1963 yılında Amsterdam'da CO zehirlenmesi, osteomyelit, gazlı gangren, osteoradyonekroz gibi endikasyonlarda HBO kullanımının sonuçlarının tartışıldığı ilk uluslararası hiperbarik tıp toplantısı yapılmıştır. Ancak bu süreç sonrasında bilimsel kanıta dayalı olmadan pek çok hastalığın basınç odalarında tedavi edilmeye çalışılmış olması HBO tedavisinin gelişiminde gerilemeye neden olmuştur. Sualtı ve Hiperbarik Tıp Cemiyeti (Undersea & Hyperbaric Medical Society-UHMS) tarafından, 1970'li yılların sonunda bilimsel kanıta dayalı olmayan tedavilerin önüne geçmek amacıyla HBO tedavisinin temel ilke ve prensipleri yayınlanmıştır. European Underwater and Baromedical Society (EUBS) ve Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (European Committee for Hyperbaric Medicine, ECHM)

tarafından, yeni bilimsel çalışmalar çerçevesinde Avrupa'da HBO tedavisi ile ilgili ortak kararlar alınarak, HBO tedavisinin endikasyonları netleştirilmiştir (46). 1994 yılında ECHM tarafından, HBO tedavisi endikasyonlarının yer aldığı ilk konsensus bildirisi yayınlamıştır.

Ülkemizde HBO tedavisi, dekompresyon hastalığının tedavisinde birçok ülkede olduğu gibi ilk kez donanma tarafından kullanılmıştır. İstanbul Tıp Fakültesi'nde Deniz ve Sualtı Hekimliği bölümü faaliyete geçmiştir. 1989 yılından itibaren bu bölüm Anabilim Dalı haline gelmiştir. 1980'lerden itibaren Gülhane Askeri Tıp Akademisi ile birlikte kliniğimizde HBO tedavisi dalış hastalıkları dışındaki hastalıkların tedavisi için de kullanılmaya başlanmıştır. Sağlık Bakanlığı tarafından 2002 yılında kabul edilen Tıpta Uzmanlık Tüzüğü ile Deniz ve Sualtı Hekimliği olan ismi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp olarak değiştirilmiştir. 1990'lı yıllardan itibaren resmi ve özel HBO merkezlerinin yaygınlaşmasıyla bu tedavi yöntemi daha fazla insana fayda sağlamıştır. Günümüzde yirmiden fazla şehirde basınç odası bulunmakta, resmi ve özel kurumlarda HBO tedavisi uygulanmaktadır (23).

Günümüzde HBO tedavisi ile ilgili eğitim disiplinlerinin geliştirilmesi ve yapılan bilimsel çalışmalar ışığında, HBO tedavisi yayılmaya ve gelişmeye devam etmektedir.

3. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etki Mekanizmaları

a. Fiziksel Temeller

HBO tedavisi, kapalı bir sistem içerisinde basıncın arttırılması ile oksijen solutulması esasına dayanan bir tedavi yöntemidir. Bu nedenle etki mekanizmalarının anlaşılabilmesi için bazı gaz kanunlarını bilmekte fayda vardır. Gaz kanunları, gazların sıcaklık, basınç, hacim ve çözünürlük ilişkilerini açıklamaktadır.

(1) Boyle Gaz Kanunu

Sabit sıcaklıkta, belirli bir kütledeki gazın hacmi, basıncı ile ters orantılıdır. Boyle Gaz Kanunu aşağıdaki formülle bilinir.

P.V = k (T sabit) P: Basınç V: Hacim k: Sabit

Boyle Kanunu'na göre sabit sıcaklıkta basınç artışı ile gaz kabarcıklarının hacminde küçülme meydana gelir. Arteriyel gaz embolisi ve dekompresyon hastalığı gibi bazı patolojilerin HBO tedavisi prensibi bu kanuna dayanır. Ayrıca basınç değişikliklerine bağlı

olarak gelişen ve HBO tedavisinin bir yan etkisi olan barotravmalar da Boyle Gaz Kanunu ile açıklanmaktadır (48).

(2) Charles ve Gay-Lussac Gaz Kanunları

Sabit basınç altında, gazların hacimleri ile sıcaklıkları doğru orantılıdır (J. Charles).

Sabit hacimli bir gazın, basıncı ile sıcaklığı doğru orantılıdır (L. Gay-Lussac). Her iki kanun da aşağıda ifade edilmiştir.

P1 / T1 = P2 / T2 (V:sabit) P: Basınç V: Hacim T: Sıcaklık

Bu kanuna göre, basınç odalarında hızlı bir kompresyon yapılması ortam sıcaklığını artırır (41). Bu nedenle hiperbarik sistemlerde iklimlendirme yapılması önem arz etmektedir.

(3) Henry Gaz Kanunu

Sabit sıcaklıkta bir sıvı içerisinde çözünen gaz miktarı, o gazın parsiyel basıncı ile doğru orantılıdır. Her bir gazın, farklı sıvılar içindeki çözünürlük kat sayıları farklıdır ve sıcaklıkla değişmektedir. Normal şartlar altında, oksijenin, %97'si hemoglobine bağlı şekilde, %3'ü ise plazmada çözünmüş olarak dokulara taşınmaktadır. Deniz seviyesinde arteriyel oksijen saturasyonu %97,5'tir. 1 gram hemoglobin, 1,34 ml oksijeni bağlayabilir. Sağlıklı bir insanda hemoglobin değeri 15 gr/dl olarak kabul edildiğinde, 100 ml kanda 19,5 ml oksijen taşınabilir. Kapiller seviyede oksijen saturasyonu yaklaşık olarak %75'tir. Dolayısıyla taşınan oksijen miktarı 14,5 ml'ye düşer ve arteriyel sistemden venöz sisteme geçilirken 100 ml kan ile yaklaşık 5 ml oksijen dokulara transfer edilebilir. HBO tedavisi ile plazmada çözünmüş halde bulunan oksijen miktarı hemoglobinden bağımsız olarak artar. 2,8 ATA'da %100 oksijen solunmasıyla, 100 ml kanda çözünen oksijen miktarı 6 ml olmaktadır. Bu değer, hemoglobinden bağımsız olarak, dokuların oksijen ihtiyacını karşılayabilecek miktardadır (41).

(4) Dalton Gaz Kanunu

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

PT = P1 + P2 + P3+ …..+ Pn

PT: Gaz karışımının toplam basıncı

P1 + P2 + P3+ …..+ Pn: Karışımdaki gazların kısmi basınçları toplamı

Atmosfer havasının yaklaşık %21'ini oksijen, %78'ini nitrojen, %1'ini diğer gazlar oluşturmaktadır. Deniz seviyesinde, atmosfer tarafından uygulanan basınç değeri, 1 kg/cm^2, 760 mmHg veya 1 ATA'ya eşittir. Dalton Gaz Kanunu'na göre, havadaki oksijenin parsiyel basıncı 21/100 x 760 mmHg = 159,6 mmHg (yaklaşık 160 mmHg) veya 0,2 ATA olmaktadır. Ortam basıncı 2 katına çıkarılacak olursa, oksijenin parsiyel basıncı da doğru orantılı olarak artar. 21/100 x 760 mmHg x 2= 319,2 mmHg (yaklaşık 320 mmHg) veya 0,4 ATA olur (41).

b. Fizyolojik Etkileri

HBO tedavisinin etkilerini, doğrudan basınç etkisi ve oksijenin parsiyel basıncının yükselmesi ile oluşan metabolik etkileri olarak iki başlık altında değerlendirmek mümkündür.

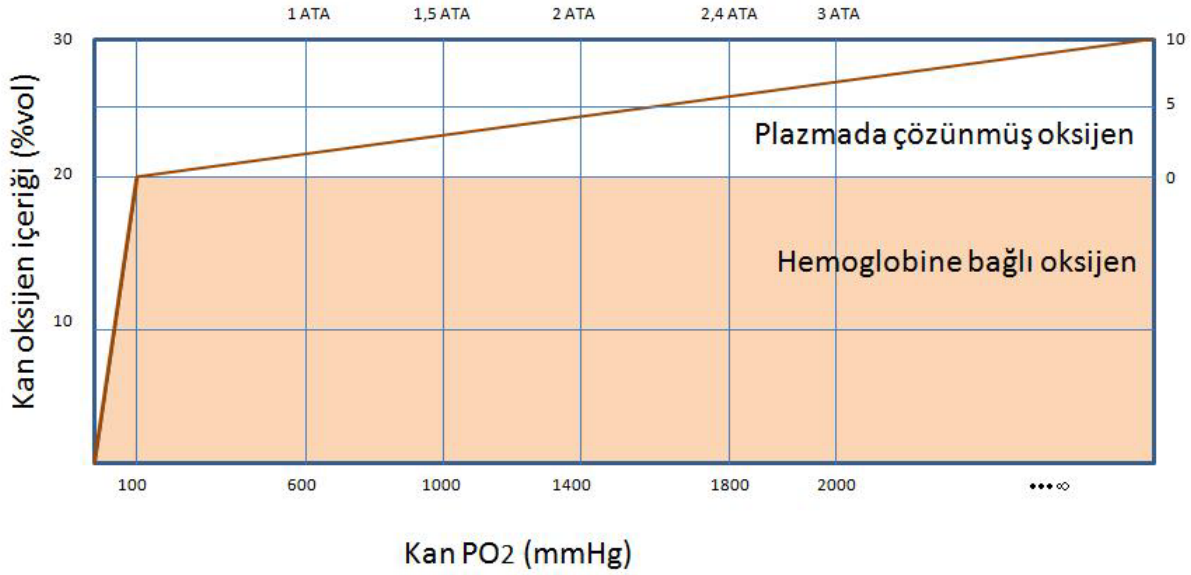
(1) Doğrudan Basınç Etkisi

Dekompresyon hastalığı, gaz embolisi gibi, ana patolojinin doku içerisinde gaz kabarcıklarının olduğu hastalıkların tedavisinde, basınç etkisi önemli yer tutmaktadır. Boyle kanununa göre gazların hacimleri basıncın artmasıyla azalır. Kabarcık boyutunun azalmasıyla yüzey gerilimi artar. Gaz kabarcığı kritik bir çapa kadar küçüldükten sonra, artmış yüzey geriliminin de etkisiyle kollabe olur. Basınç değişimlerine bağlı oluşan barotravmalar da benzer bir mekanizmayla oluşmaktadır (34).

(2) Artan Parsiyel Oksijen Basıncına Bağlı Etkiler

Sağlıklı bir insanda hemoglobin tama yakın miktarda oksijen ile satüre durumda bulunur. Bu nedenle, normobarik ortamda %100 oksijen solutmak ile sağlanabilecek maksimum basınç 1 ATA olacaktır. Bu nedenle dokuların oksijenlenmesinde anlamlı bir fark meydana gelmez. Dokuların daha fazla oksijenlenmesi için plazmada çözünen oksijen miktarının arttırılması gerekir (34).

Henry Kanunu gereğince ortam basıncının artmasıyla oksijenin plazmada çözünürlüğü artar ve kanda taşınan oksijen kapasitesinde artış meydana gelir (**Şekil 11**). Atmosfer havasının solunması sırasında, 100 ml kanda çözünmüş olan oksijen, 1 ATA'da 0,3 ml, 2 ATA'da 0,8 ml iken, %100 oksijen solunmasıyla bu değer, 1 ATA'da 2 ml, 2 ATA'da 4 ml'ye yükselecektir.



Şekil 11. Basınç ile oksijen çözünürlüğü ilişkisi (34)

HBO tedavisinin bu etkisinden CO zehirlenmesi gibi hemoglobinin yeterli miktarda oksijen taşıyamadığı durumlarda faydalanılır. Kanda çözünen oksijenin artması ile doku hipoksisi azalır ve toksikasyon bulguları geriler. CO zehirlenmesinde lipid peroksidasyonunu önler. Ayrıca bu etkiyle HBO tedavisi, derin anemilerde, kan transfüzyonunun geciktiği durumlarda ve hipoksinin görüldüğü diğer patolojilerde de kullanılabilir (34).

Plazmada yüksek oranda çözünen oksijenin organ, doku ve biyokimyasal reaksiyonlar üzerinde birçok etkisi mevcuttur. Gazlı gangrende alfa toksin üretimini baskılar, lökositlerin superoksid dismutaz üretiminde artış, kapiller duvarlarda lökosit adezyonunda azalma yapar. Anjiogenezde artışa, fibroblast çoğalmasına ve kollajen üretiminde artışa neden olur. (34).

(a) Antihipoksik Etki

Oksijenin hemoglobinden bağımsız olarak plazmada çözünmüş halde dokulara taşınması karbonmonoksit zehirlenmesi, civa zehirlenmesi, periferik iskemiler gibi hastalıklarda hiperbarik oksijen tedavisinin kullanılmasını sağlar. Kanda yüksek miktarda çözünmüş oksijenin bulunması oksijenin dokularda ulaşabileceği difüzyon mesafesini artırır. Böylece oksijen doku içinde hücreler arası bölümden daha ileride bulunan hücrelere ulaşabilir (57).

(b) Kardiyovasküler etkiler

HBO kardiyovasküler sistemde, bradikardiye ve buna bağlı olarak kardiyak outputun azalmasına neden olur (12). Fakat çözünmüş oksijenin artmasıyla dokuların oksijen ihtiyacı karşılanır. Dokular gerekli oksijeni daha az miktarda kandan alabildiğinden, periferik

vazokonstriksiyon görülür ve periferik direnç artar. Vazokonstriksiyon oluşmasına rağmen, kanda çözünmüş oksijenin artması sayesinde dokulara yeterli miktarda oksijenin taşınması sağlanır. Kan basıncında da minimal bir artış olur (57).

Oluşan vazokonstriksiyon ile HBO tedavisinin antiödem etkisi ortaya çıkar. Ayrıca, hipoksik ortamda bozulan kapiller geçirgenlik, hiperoksijenizasyon ile düzelir ve damar dışına kaçak azalır. Bu da ödemin artmasını engeller (22). Bir diğer önemli nokta da, HBO'nin normal dokularda vazokonstriksiyon oluşturup, hipoksik dokularda oluşturmamasıdır (12).

(c) Antitoksik etki

Gazlı gangren, anaerobik *Clostridium perfringes* bakterisinin neden olduğu myonekrotik bir infeksiyondur. *Clostridium perfringes*'in ürettiği alfa ekzotoksin, hücre membranlarına zarar verip, kapiller geçirgenliği arttırır. HBO bu toksinin üretimini inhibe ederek antitoksik etki gösterir (70).

(d) Antibakteriyel etki

HBO tedavisi, bakterilere doğrudan etki ederek, savunma sisteminin bakterilere yanıtını güçlendirerek veya antibiyotiklerin etkilerini arttırarak antibakteriyel etkinlik gösterir. HBO tedavisi sırasında artan serbest oksijen radikallerine karşı süperoksit dismutaz gibi antioksidan savunma sisteminden yoksun anaerob olan bakterilerin DNA ve RNA dizileri hasar görür, metabolik aktivitesi bozulur ve bakteri canlılığını sürdüremez. Polimorfonükleer lökositlerin ve makrofajların antibakteriyel işlevleri hipoksiden etkilenir. Lökositlerin oksijene bağlı öldürme mekanizmaları, oksijenin parsiyel basıncı 30 mmHg'nın altına indiğinde durur (70). HBO tedavisi ile bu değerin 30 mmHg'dan 1200 mmHg'ye çıkarılması, konağın savunma sisteminde artışa yol açar.

HBO bazı antibiyotiklerle additif ya da sinerjistik etki gösterir. Örneğin aminoglikozid antibiyotikler hücre duvarından aktif transport ile geçer ve aktif transport oksijen gerektirir. Benzer mekanizmalarla Florokinolon, Vankomisin, Teikoplanin gibi antibiyotiklerin etkinliği arttırılır (25,70).

(e) Yara iyileşmesine etkisi

Yara iyileşmesi inflamasyon, proliferasyon ve yeniden yapılanma/maturasyon olmak üzere 3 evreden meydana gelmiştir.

Yara oluşumuyla inflamasyon başlar ve vasküler bütünlüğün bozulduğu yerde önce fibrin tıkaç oluşur. Sonra kemotaktik faktörlerin etkisiyle bölgeye nötrofil göçü olur. HBO nötrofillerin hem oksidatif hem de non-oksidatif süreçlerdeki fonksiyonlarını arttırır (19).

Proliferasyon evresinde endotel hücreleri ve fibroblastlar ön planda olup, doku neovaskülarizasyonu ve matriks üretimi birlikte gerçekleşir. Matriksin ana elemanı olan kollajen, damar duvarını oluşturan endotel hücrelerine destek doku olur. Kollajenin üçlü heliks yapısının oluşması ve hücreden salınması için prolin hidroksilasyonu; kollajenin stabilizasyonu için lizin hidroksilasyonu gereklidir. Bu reaksiyonlar oksijene bağımlıdır ve gerçekleşebilmeleri için en az 30-40 mmHg parsiyel oksijen basıncına ihtiyaç duyarlar. Ancak yara dokusu, oksijenizasyonun bozulması nedeniyle hipoksiktir ve yaradaki parsiyel oksijen basıncı 20 mmHg'nin altındadır (76). HBO etkisi ile dokuda hipoksi düzelir, kollajen yapımı hızlanır.

Son aşama olan maturasyon evresi, üretilen kollajenin düzenlenmesidir. Kollajen lifler arasında çapraz bağlar oluşur ve bağ dokusu güçlenir. Bu çapraz bağların oluşması için gerekli oksijen parsiyel basıncının 20-60 mmHg olduğu gösterilmiştir (77). HBO ile oksijenizasyonun artışı bu evreye de etki etmektedir. Bu aşamalardan sonra yaranın epitel dokusu ile kapanması (reepitelizasyon) evresi gelir. Epitel hücrelerinin granülasyon dokusu üzerine ilerlemesi sırasında oksijene ihtiyaç duyulmaktadır (82). Bu etkileri dışında HBO, ödemi azaltıp, infeksiyonla mücadeleyi arttırarak da yara iyileşmesine katkı sağlar.

4. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Endikasyonları

HBO tedavisinin birçok hastalıkta etkisi olduğu bilinmekle birlikte, çeşitli organizasyonlar ya da kurumlar tarafından, HBO tedavisi endikasyonları belirlenmiştir.

Sualtı ve Hiperbarik Tıp Birliği (Undersea and Hyperbaric Medicine- UHMS) 2003 yılında kesinleşmiş Hiperbarik Oksijen Tedavisi endikasyonlar listesi yayınlamıştır. 2011 yılında idiopatik ani işitme kaybı da listeye eklenmiştir. Bu liste **Tablo 6**'da verilmiştir.

Tablo 6. UHMS tarafından belirlenen endikasyonlar (88).

1. Hava veya gaz embolisi
2. Karbonmonoksit intoksikasyonu
3. Gazlı gangren
4. Crush yaralanması, kompartman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler
5. Dekompresyon hastalığı
6. Arteriyel yetmezlik
7. Şiddetli anemi
8. İntrakranial abse
9. Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları
10. Osteomyelit (dirençli)
11. Geç radyasyon hasarı (yumuşak doku ve kemik nekrozu)
12. Tutması şüpheli greftler ve flepler
13. Akut termal yanıklar
14. Akut idiyopatik sensörinöral işitme kaybı

Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (European Committee of Hyperbaric Medicine-ECHM) tarafından son olarak 2004 yılında düzenlenen 7. Avrupa Hiperbarik Tıp Konsensus Konferansı'nda HBO tedavi endikasyonları "Kuvvetle önerilen", "Önerilen", "Opsiyonel" olmak üzere 3 grupta toplanmıştır. Ayrıca bu üç gruptaki endikasyonlar "kanıta dayalı tıp" kurallarına göre de derecelendirilmiş, 1. Derece kanıtlar A, 2. Derece kanıtlar B, 3. Derece kanıtlar C olarak kabul edilmiştir. Kararları daha açık bir hale getirmek için HBO endikasyonu olarak kabul edilmeyen durumlar da incelenmiştir. Sadece kontrolsüz çalışmalarla desteklenmiş ve üzerinde konsensusa varılmamış durumlar D, fayda sağlanacağına dair kanıt bulunmayan ya da yanlı yorum veya metodolojinin sonuca varmayı engellediği durumlar E, HBO kullanılmaması yönünde kanıtların bulunduğu durumlar F olarak verilmiştir (65). Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesince 2016 yılında düzenlenen son kılavuza **Tablo 7**'de yer verilmiştir. (27)

Tablo 7. 2016 ECHM konsensus kararlarına göre belirlenen endikasyon listesi (27)

DURUMLAR	**KABUL EDİLEN**			**UZLAŞMA SEVİYESİ**
	Kanıt Seviyesi			
	A	**B**	**C**	
Tip 1				
Karbonmonoksit İntoksikasyonu		X		Kuvvetli uzlaşı
Crush yaralanması ile açık kırıklar		X		Kuvvetli uzlaşı
Diş çekimi sonrası osteoradyonekrozun önlenmesi		X		Kuvvetli uzlaşı
Osteoradyonekroz		X		Kuvvetli uzlaşı
Yumuşak doku radyasyonekrozu (sistit, proktit)		X		Kuvvetli uzlaşı
Dekompresyon Hastalığı			X	Kuvvetli uzlaşı
Gaz embolisi			X	Kuvvetli uzlaşı
Anaerobik veya miks bakteriyel enfeksiyonlar			X	Kuvvetli uzlaşı
Ani işitme kaybı		X		Kuvvetli uzlaşı
Tip 2				
Diyabetik ayak lezyonları		X		Kuvvetli uzlaşı
Femur başı nekrozu		X		Kuvvetli uzlaşı
Riskli cilt greftleri ve musculokutanöz flepler			X	Kuvvetli uzlaşı
Santral retinal arter oklüzyonu			X	Kuvvetli uzlaşı
Crush yaralanması (kırık olmayan)			X	Uzlaşı
Osteoradyonekroz (mandibula dışındaki kemiklerde)			X	Uzlaşı
Radyoterapi uygulanmış yumuşak dokularda lezyon (sistit ve proktit hariç)			X	Uzlaşı
Radyoterapi uygulanmış dokularda ameliyet ve implant			X	Uzlaşı
İskemik ülser			X	Uzlaşı
Refrakter kronik osteomiyelit			X	Uzlaşı
Yüzey alanı %20'den fazla 2. derece yanıklar			X	Uzlaşı
Pnömatozis sistoides intestinalis			X	Uzlaşı
Evre 4 nöroblastom			X	Uzlaşı
Tip 3				
Seçilmiş hastalarda beyin hasarı (Akut, kronik TBI, kronik stroke, postanoksik ensefalopati)			X	Uzlaşı
Larenks radyonekrozu			X	Uzlaşı
Radyasyona bağlı santral sinir sistemi lezyonu			X	Uzlaşı
Vasküler girişim sonrası reperfüzyon hasarı			X	Uzlaşı
Uzuv reimplantasyonu			X	Uzlaşı
Sistemik nedenlere bağlı seçilmiş iyileşmeyen yaralar			X	Uzlaşı
Orak hücreli anemide yaralar ve ağrılı krizlerde			X	Uzlaşı
İnterstisyel sistit			X	Uzlaşı

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın özel hiperbarik oksijen merkezleri için kabul ettiği endikasyon listesi mevcut olup, 21.01.2012 tarih ve 28180 no'lu Resmi Gazete'de yayınlanan Sağlık Uygulama Tebliği'nin (SUT) değişikliğiyle "Kemiğin İdiopatik Aseptik Nekrozu" da SGK ödeme kapsamına alınmıştır. 18.01.2016 tarihli en güncel değişiklik tebliği işlenmiş 2013 SUT EK 2/D-3 ekinde hiperbarik oksijen tedavi endikasyonları ve International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) tanı kodları düzenlenmiştir. **Tablo 8**'de 01.08.2001 tarihli 24480 sayılı Resmi Gazetede Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Kuruluşları Hakkında Yönetmelik'te yer alan Hiperbarik Oksijen Tedavisi Endikasyon listesi verilmiştir.

Tablo 8. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Kuruluşları Hakkında Yönetmelik'te yer alan Hiperbarik Oksijen Tedavisi Endikasyon listesi (31)

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

5. HBO Tedavisi ve Hiperbarik Ortamda Bulunmanın Komplikasyonları ve Yan Etkileri

Boyle gaz kanununda açıklandığı gibi barotravma, vücuttaki içi hava dolu boşlukların, basınç değişikliğine bağlı olarak hasarlanmasıdır. HBO tedavisine bağlı en sık orta kulak barotravması görülmektedir. Basınç artışı sırasında östaki borusundan orta kulağa hava girişinin sağlanması, barotravma oluşumunu engellemektedir. Orta kulağa hava girişinin sağlanamadığı durumlarda orta kulak barotravması görülecektir. Barotravma görülebilen bir diğer alan da paranazal sinüslerdir. Valsalva manevrası ile paranazal sinüslerde basınç eşitlenmesi sağlanabilir. Ancak hava geçişini engelleyecek mukoza ödemine sebep olan

durumlarda (alerjik rinit, üst solunum yolu infeksiyonu) veya kitle (mukosel vb), ciddi deviasyon varlığında barotravma görülebilir. Orta kulakta aşırı negatif basınç oluşması veya güçlü valsalva manevrası yapılması durumunda iç kulak barotravması gözlenebilir. Bu durum oldukça nadirdir. Dış kulak yolunda tıkayıcı lezyon veya buşon oluşumları nedeniyle dış kulak barotravması olabilir. Hava boşluğu kalan diş dolgularında diş barotravması gözlenebilmektedir. Bazı cerrahi işlemlerden sonra, gastrointestinal sistem veya oküler barotravmalar da bildirilmiştir (27).

Barotravmalar arasında mortal sonuçlanabilmesi nedeniyle en ciddi olanı ise akciğer barotravmasıdır. Tedavi bitiminde basıncın azalmasıyla birlikte, bronşiyal obtrüksiyonda, akciğerde hava hapsine neden olan lezyon varlığında (kist, kavern, bül, blep vb) veya glottisin kapalı olduğu durumlarda alveoler rüptür meydana gelebilir. Pnömotoraks, pnömomediastinum, cilt altı amfizem veya gaz embolisine neden olabilecek bu durum acil tedavi gerektirir (47).

Uzun süreli HBO tedavisi ile lens proteinlerinin oksidasyonuna bağlı geçici miyopi oluştuğu bildirilmiştir. HBO tedavisi sonlandırıldığında kendiliğinden düzelmektedir (47, 69).

HBO tedavisinin mortal olabilecek bir yan etkisi de oksijen toksisitesidir. HBO'nin 3 ATA ve üzerindeki basınçlarda uygulanması ile MSS'de oksijen toksisitesi görülebilir. Standart HBO tedavi protokolleri bu nedenle 3 ATA'nın altındadır. Kronik osteomiyelit gibi uzun süre HBO tedavisi gerektiren durumlarda, solunum sıkıntısı, substernal ağrı ve öksürük semptomları ile karşımıza çıkan pulmoner toksisite gözlenebilir. Tedavi sırasında oksijeni aralıklı solunması genellikle pulmoner toksisitenin önüne geçmek için yeterli olmaktadır (40, 47).

6. HBO Tedavisinin Kontrendikasyonları

HBO tedavisinin göreceli ve mutlak kontrendikasyonları vardır. Tedavi sırasındaki basınç değişiklikleri ve tansiyon pnömotoraksa dönüşerek yaratabileceği hayati tehlike nedeniyle tedavi edilmemiş pnömotoraks tek mutlak kontrendikasyon olarak kabul edilir. HBO tedavisinin göreceli kontrendikasyonlarının listesi ise **Tablo 9**'da yer almaktadır. Bu durumlarda, hastanın kliniği ile tedavinin sağlayacağı kar ve zarar değerlendirilmesi sualtı ve hiperbarik tıp hekimi tarafından yapılır.

Tablo 9. HBO tedavisinin göreceli kontrendikasyonları (40, 47).

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

Listede yer almayan konjestif kalp yetmezliği, spontan pnömotoraks, herediter sferositoz gibi bazı hastalıkların da rölatif kontrendikasyon oluşturduğu düşünülmektedir. Bu durumlarda hastanın HBO tedavisine alınması gerekliyse, gelişebilecek komplikasyonlara yönelik önceden önlemler alınarak, çok kişilik basınç odasında ve müdahale yapabilecek bir sağlık görevlisinin gözetiminde HBO tedavisi uygulanmalıdır (40).

C. AVASKÜLER NEKROZ HASTALIĞINDA HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN YERİ

Osteonekroz, kemik dokuda çeşitli sebeplerle lokal kan akımının kesilmesi sonucu gelişen bir patolojidir. Kan akımının kesilmesi ile oksijen düzeyindeki düşmeden ilk hematopoetik hücreler etkilenir ve 12 saat içinde ilk ölecek hücrelerdir. İskemi başladıktan sonra osteositler 2-5 gün içinde yok olmaya başlar ve 2-4 haftada tamamen yok olur. Oksijen düzeyindeki düşme ödem ve inflamasyona yol açar. Ödem nedeniyle kemikteki kompartman içindeki basınç artar ve hastalığın temel şikayeti olan ağrı oluşur. İskemik sürecin devam etmesi, hücrelerin daha fazla hipokside kalması sonucunda kemik nekrozu gelişir. Nekrotik yapının sınırlanması amacıyla osteoklast ve osteoblastların faaliyeti gözlenir.

Kemik yapının çökmesi ve artroza sebep olabilecek osteonekrozun ilerlemesinin önlenmesi akut dönemde kesilen kan akımının tekrar sağlanmasına, hipoksik dokuya gerekli oksijenin taşınmasına, onarım için gerekli substratların ulaştırılmasına, mekanik yükün azaltılmasına, bu alanda oluşan ödemin ve basıncın en kısa sürede azaltılmasına bağlıdır (81).

Hiperbarik oksijen ile kemik dokuda sağlanan yüksek oksijen düzeyi akut dönemde patolojinin gelişmesini önlemeye yönelikken, kronik dönemde de onarım ve yeniden yapım aşamasında temel elemandır (81, 42).

Kemik dokuda kan dolaşımının kesilmesi nedeniyle gelişen akut hipoksi hiperbarik oksijen ile engellenebilir. Hastalığın subakut döneminde ana patoloji devam ederken tabloya ödem eklenir. Ödem kompartman basıncını arttırarak dolaşımı daha fazla bozar ve hipoksiyi ağırlaştırır. Bu nedenle ödemin ortadan kaldırılması önem taşır. Ödemin ortaya çıkması ile hastalarda ağrı şikayeti başlar. Bu evrede tanı alan hastalara hiperbarik oksijen tedavisi başlandığında, hipoksinin ortadan kaldırılması ve antiödem etkisi sayesinde ödemin ve kompartman içi basıncın azalması sağlanır (81).

Kemiğin onarım döneminde hiperbarik oksijen tedavisinin yara iyileşmesi üzerine etkilerinden faydalanılır. Neovaskülarizasyon, fibroblastik aktivasyon, osteoklastik ve osteblastik faaliyetler için gerekli oksijen sağlanır.

2003 yılında yapılan kontrol grubu olan prospektif, 120 hastalık bir çalışmada, Steinberg evre I (MRG'de 4 mm ya da daha kalın; 12,5 mm ya da daha uzun lezyon) femur başı AVN'u hastalarının 2,4 ATA'da 90 dakika 100 seans HBO tedavisi alanların, %81'inin MR görüntülemesi normalken, HBO tedavisi almayanların sadece %17'si normal

saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda Steinberg evre 1 osteonekrozda HBO tedavisinin ana tedavi olarak kabul edilmesi gerektiği bildirilmiştir (73,85).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

1993-2016 yılları arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'na avasküler nekroz tanısıyla başvuran ve Hiperbarik oksijen tedavisine alınan hastalar dosya ve otomasyon sistemleri üzerinden taranarak verileri değerlendirilmiştir.

1993-2016 yılları arasında HBO tedavisi almak üzere İTF Sualtı Hekimliği'ne başvuran avasküler nekroz tanılı 177 hastanın 172'si çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya disbarik osteonekroz tanılı hastalar dahil edilmedi. Çalışma dışı bırakılan 5 hastanın dosyasına ya da epikrizine ulaşılamamıştır. 2 hastanın 1 yıl arayla 2 başvurusu mevcut olup yeni hasta olarak değerlendirilmişlerdir. Toplam hasta sayısı 174 olarak değerlendirilmiştir.

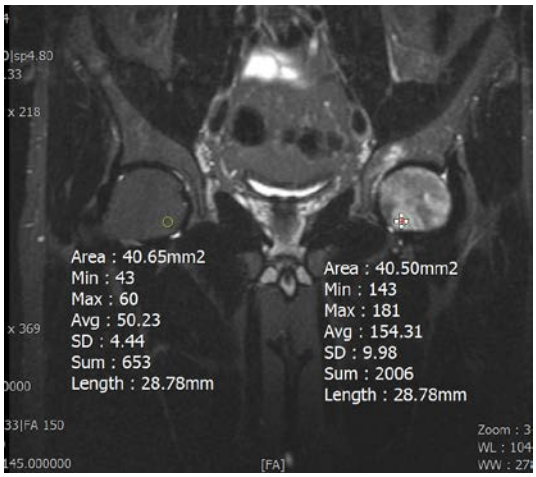
Tüm hastaların demografik özellikleri, avasküler nekroz olan bölge, avasküler nekrozun etiyolojisi, şikayet süresi, ek hastalıkları, geçmişte uygulanan tedavi, başvuru anında ve tedavi sonunda MRG parametreleri, HBO tedavisi protokolü ve seans sayıları ve HBO tedavisine yanıtları kaydedildi.

Hastalığın klinik ana göstergesi ağrı olduğundan tedaviye yanıt VAS değerlendirmesi üzerinden yapıldı.

Tüm MRG ölçümleri tek bir uzman radyolog tarafından ölçüldü. Tedavi öncesi, sırasında ya da sonrasında olmak üzere en az iki adet MRG görüntüsü elektronik olarak bulunan hastalar dahil edildi.

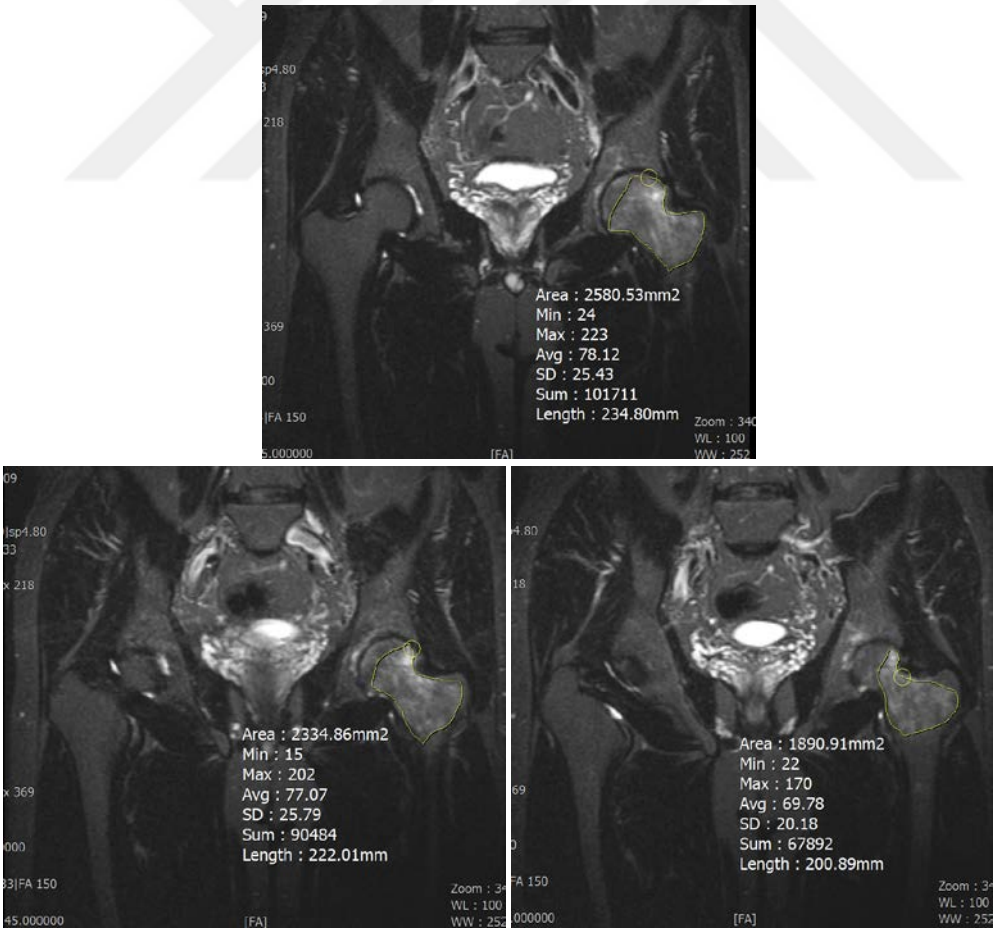
MRG'de beyaza yakın alanlar hiperintens ya da yüksek intensite, siyaha yakın kesimler ise hipointens ya da düşük intensite olarak isimlendirilir. AVN'da ilk bulgu kemik iliği ödeminin T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise hiperintens görülmesidir. Bunun nedeni lezyonlarda su içeriğinin artmış olmasıdır (66).

Avasküler nekrozda MRG incelemesinde kemik iliği ödemi olan patolojik alan ile sağlıklı kemik alan intensiteleri 40 mm2'lik alanda ölçülerek değerler kaydedildi (**Şekil 12**). HBO tedavisi öncesi, HBO tedavisi sırasında ve tedavi sonrasındaki normal ve patolojik kemik intensite değerleri karşılaştırıldı.



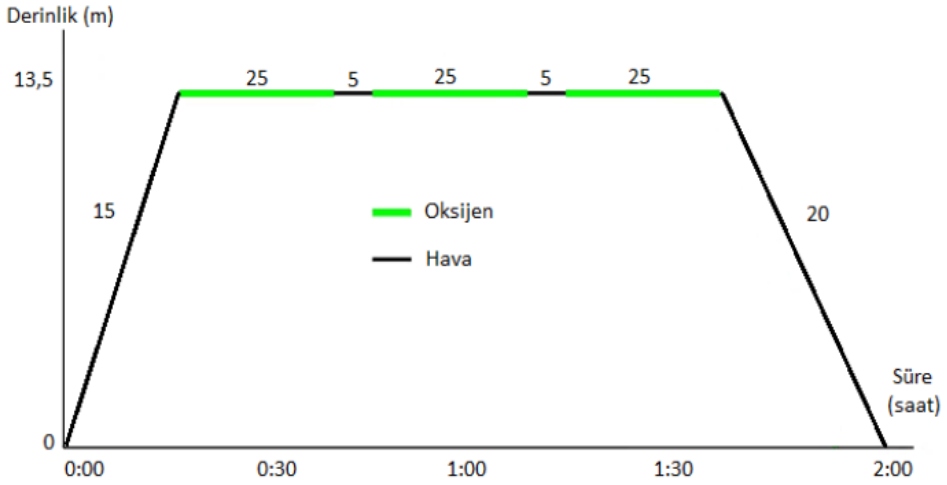
Şekil 12. Kemik iliği ödemi ve sağlıklı kemik dokusu intensitesi

Ayrıca avasküler nekroz olgularında T2 koronal MRG incelemesinde kemik iliği ödeminin en geniş olduğu ardışık 3 kesitte 2 boyutlu alan ölçümü mm^2 cinsinden yapıldı (**Şekil 13**). HBO tedavisi öncesi, HBO tedavisi sırasında ve tedavi sonrasındaki ölçümler karşılaştırıldı.



Şekil 13. Kemik iliği ödemi alan ölçümü

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalara çok kişilik basınç odasında, 2,4 ATA basınçta, her seansı 120 dakika, dalış zamanı 15 dakika, tedavi derinliği 45 ft ve çıkış zamanı 20 dakika olmak üzere günde bir seans ve haftada beş gün olmak üzere Hiperbarik Oksijen tedavisi uygulanmıştı (**Şekil 14**).



Şekil 14. Hiperbarik oksijen tedavisi protokolü

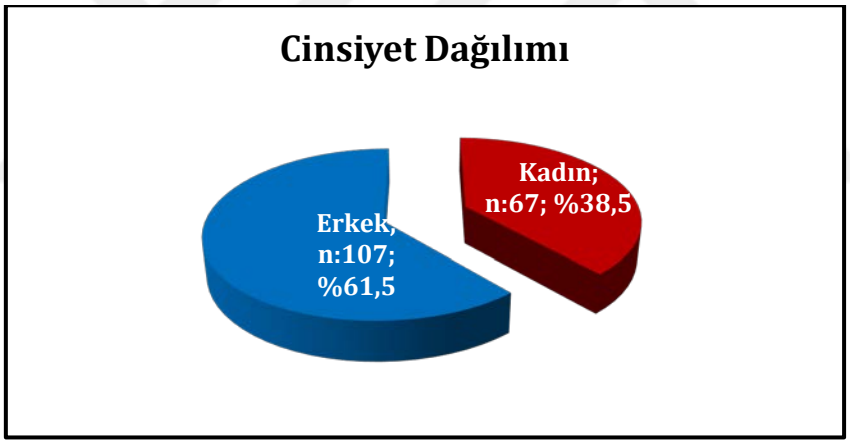
İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin takiplerinin incelenmesinde Friedman test ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

IV. BULGULAR

Çalışma 1993-2016 tarihlerinde İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda; %38,5'i (n=67) kadın, %61,5'i (n=107) erkek olmak üzere toplam 174 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Olguların yaşları 5 ile 82 arasında değişmekte olup, ortalama 37,82±13,71 yıldır. Demografik veriler **Tablo 10** ve **Şekil 15** ile özetlenmiştir.

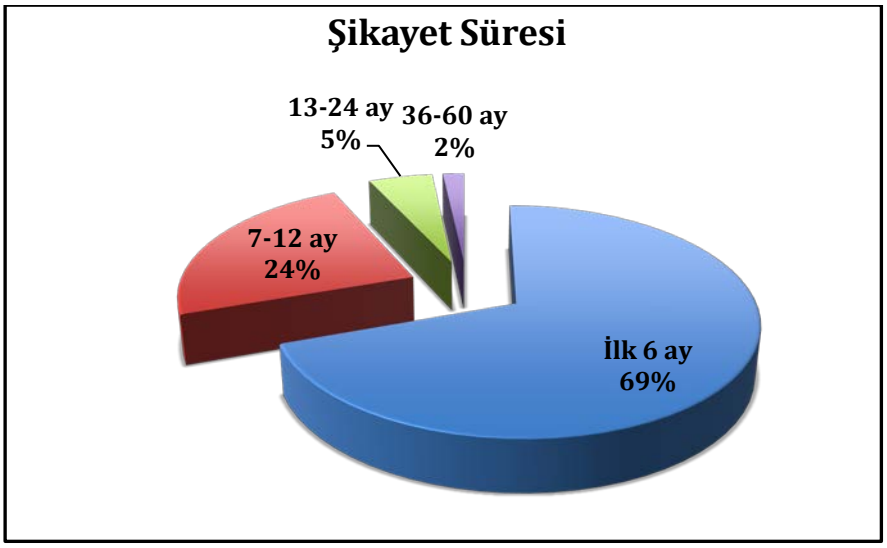
Tablo 10. Demografik özelliklerin dağılımı

Yaş (yıl)	*Min-Mak (Medyan)*	5-82 (38,0)
	Ort±Ss	37,82±13,71
Cinsiyet; *n (%)*	Kadın	67 (38,5)
	Erkek	107 (61,5)



Şekil 15. Cinsiyet dağılımı

Hastaların şikayet süresi incelendiğinde, 121 hastanın hastalığın başlangıcı ile hiperbarik tedavisine başvurma süresi 6 ay ve 6 aydan kısa olup, 41 hasta 7-12 ayda tedaviye başvurmuş, 9 hasta 13-24 ayda tedaviye başvurmuş ve 3 hasta 36-60 ayda hiperbarik oksijen tedavisine başvurmuştur (**Şekil 16**).



Şekil 16. Şikayet süresi

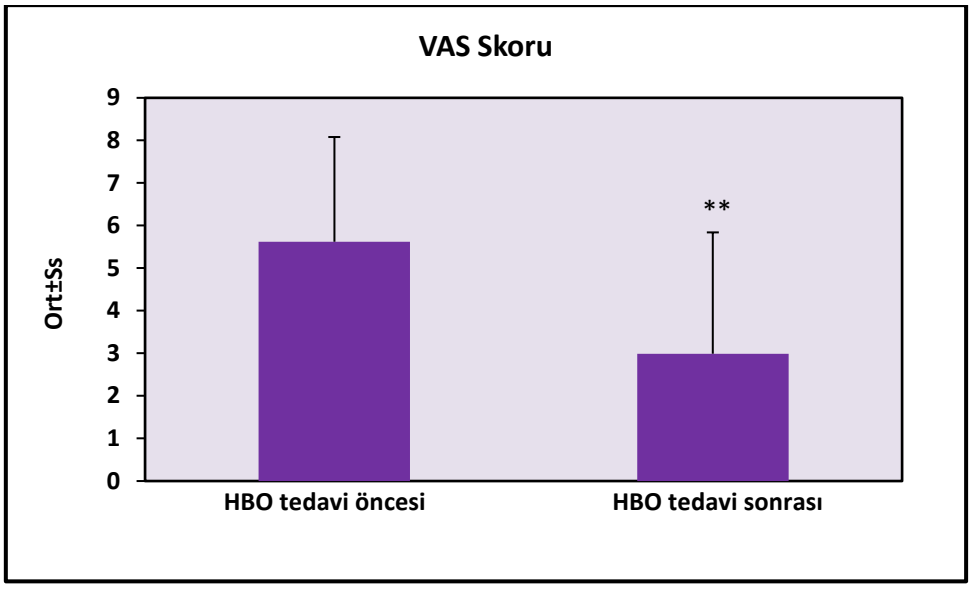
Hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası VAS skorlarına ulaşılan 67 olgunun; tedavi öncesi VAS skorları 1 ile 10 arasında değişmekte olup ortalama 5,62±2,46; tedavi sonrası VAS skorları 0 ile 10 arasında değişmekte olup ortalama 2,99±2,85'dir.

Tedavi öncesi VAS skorlarına göre tedavi sonrası VAS skorlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001). VAS değerlendirmesi **Tablo 11** ve **Şekil 17** ile özetlenmiştir.

Tablo 11. VAS değerlendirmeleri

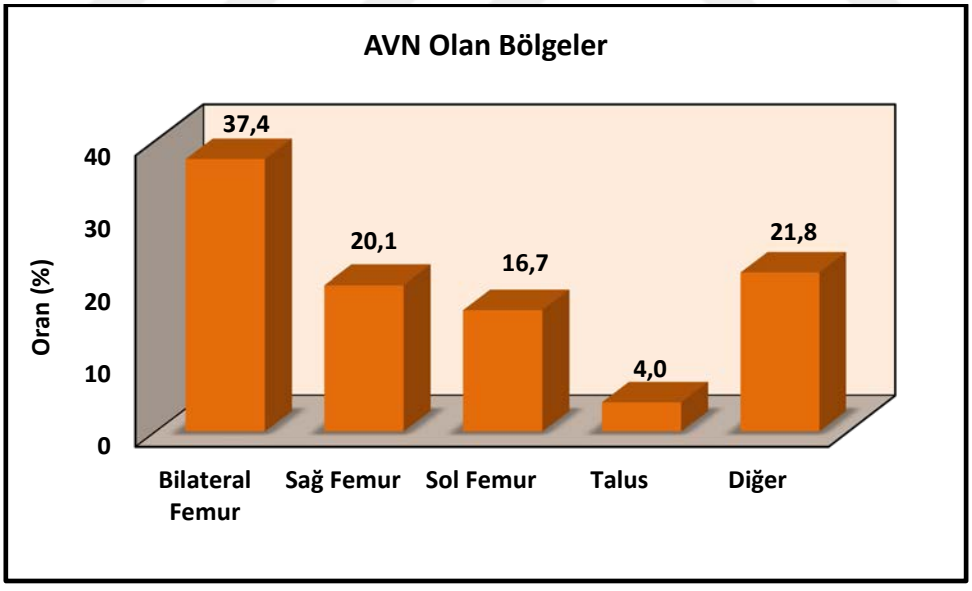
n=67		**VAS skoru**
HBO tedavisi öncesi	*Min-Mak (Medyan)* *Ort±Ss*	1-10 (5,0) 5,62±2,46
HBO tedavisi sonrası	*Min-Mak (Medyan)* *Ort±Ss*	0-10 (2,0) 2,99±2,85
	[b]p	*0,001***

[b]Wilcoxon Signed Ranks Test ***p<0,01*



Şekil 17. VAS skorlarının dağılımı (** p =0,001)

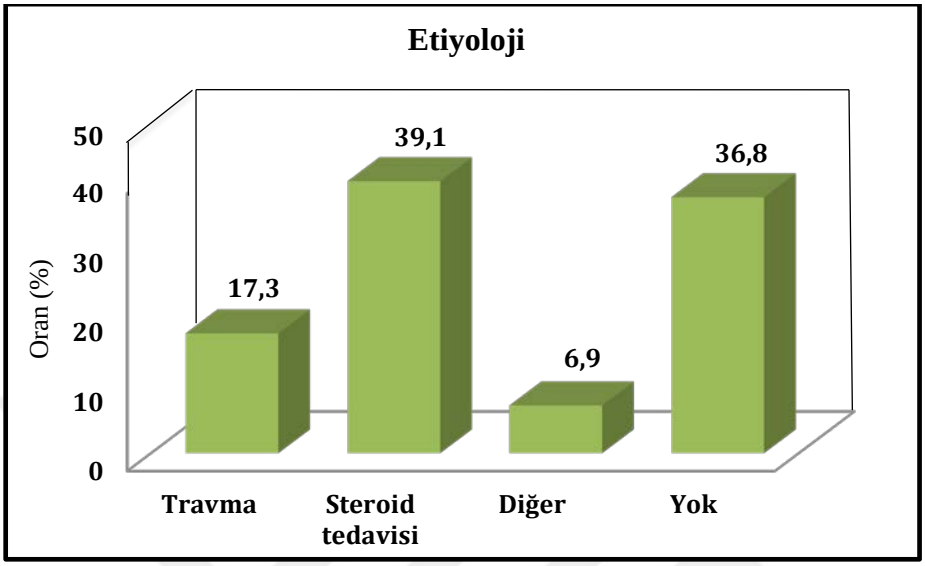
AVN olan bölgeler incelendiğinde; %37,4'sinin (n=65) bilateral femur, %20,1'inin (n=35) sağ femur, %16,7'sinin (n=29) sol femur, %4,0'ünün (n=7) talus olduğu ve %21,8'nin (n=38) ise diğer bölgelerde olduğu gözlenmektedir (**Şekil 18**).



Şekil 18. AVN olan bölgelerin dağılımı

Etiyoloji durumu incelendiğinde; %17,3'inde (n=30) travma, %39,1'inde (n=68) steroid tedavisi ve %6,9'unda (n=12) diğer bulgular saptanmış; %36,8'inde (n=64) ise

etiyoloji gözlenmemiştir (**Şekil 19**). **Tablo 12**'de hastaların AVN olan bölgeleri ve etiyolojiye ilişkin dağılımlar özetlenmiştir.

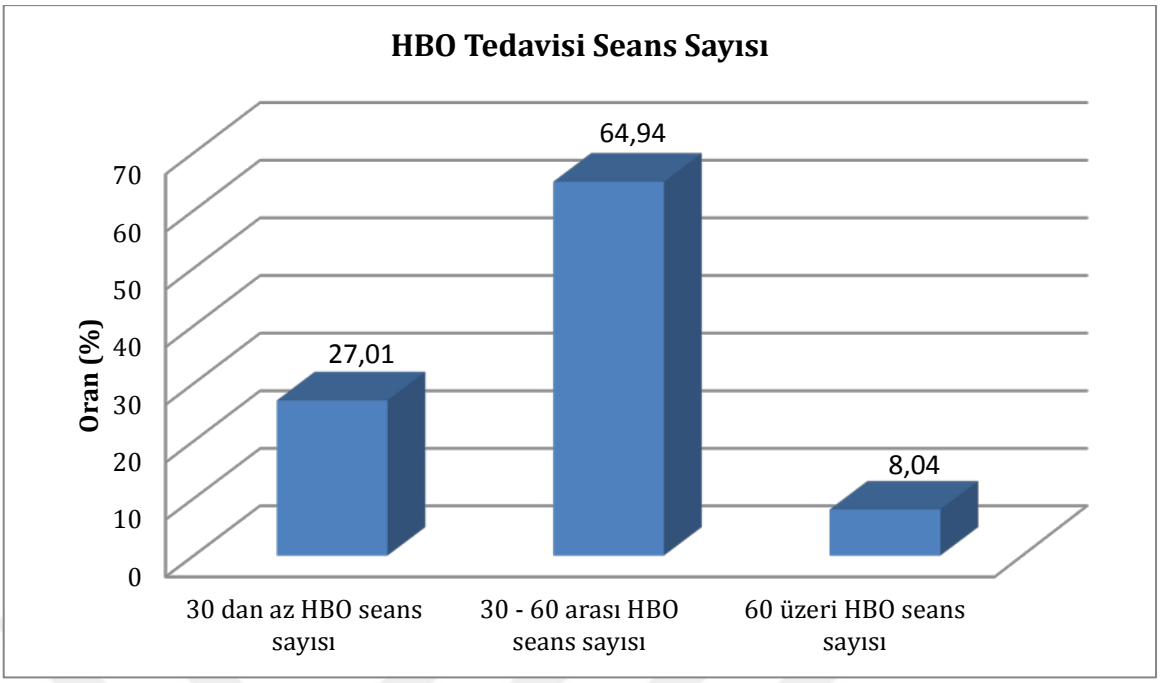


Şekil 19. Etiyoloji dağılımları

Tablo 12. Hastaların AVN olan bölgeleri ve etiyolojiye ilişkin dağılımlar

AVN olan bölge*; n (%)*	Bilateral femur	65 (37,4)
	Sağ Femur	35 (20,1)
	Sol Femur	29 (16,7)
	Talus	7 (4,0)
	Diğer	38 (21,8)
Etiyoloji*; n (%)*	Travma	13 (7,4)
	Steroid tedavisi	68 (39,1)
	Spor yaralanması	12 (6,9)
	Düşme	5 (2,9)
	Diğer	12 (6,9)
	Yok	64 (36,8)

Olguların HBO seans sayısı 1 ile 81 arasında değişmekte olup ortalama 40,75±20,82'dir. Hastaların %27,01'i (n=47) 30 seanstan az, %64,94'ü (n=113) 60 ile 30 seans HBO tedavisi almış olup, %8,04'ü (n=14) 60 seanstan fazla HBO tedavisi almıştır. Hastaların HBO tedavisi seans sayıları dağılımı **Şekil 20**'de gösterilmektedir.



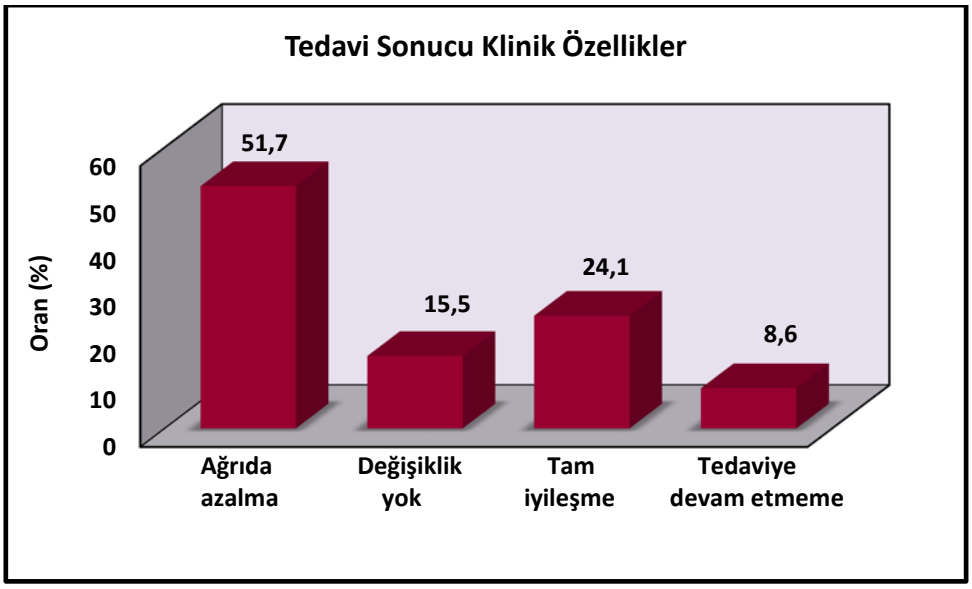
Şekil 20. HBO tedavisi seans sayısı dağılımı

HBO tedavisi başlanmadan önce kor dekompresyon, proloterapi, ozon terapi, nöral terapi gibi diğer tedavilerin uygulandığı olgu oranı %9,8 (n=17) saptanmıştır.

Yapılan HBO tedavisi sonucu olguların %24,1'inin (n=42) iyileştiği, %51,7'sinin (n=90) ağrısının azaldığı, %15,5'inin (n=27) ağrısında değişiklik olmadığı, %8,6'sının (n=15) ise tedaviye devam etmediği saptanmıştır (**Şekil 21**). **Tablo 13**'te hastalık ve tedavi özelliklerine ilişkin dağılımlar özetlenmiştir.

Tablo 13. Hastalık ve tedavi özelliklerine ilişkin dağılımlar

HBO seans sayısı	*Min-Mak (Medyan)* *Ort±Ss*	1-81 (38,0) 40,75±20,82
Diğer tedavi uygulama; *n (%)*	Var Yok	17 (9,8) 157 (90,2)
Tedavi sonucu klinik özellikler; *n (%)*	Tam iyileşme Ağrıda azalma Ağrıda değişiklik yok Tedaviye devam etmeme	42 (24,1) 90 (51,7) 27 (15,5) 15 (8,6)



Şekil 21. Tedavi sonucu klinik özelliklerin dağılımı

Olguların %64,9'unun (n=113) özgeçmişinde sıklıkla diyabetes mellitus, hipertansiyon, hipertiroidi, steroid kullanmasını gerektiren romatolojik (sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, vs.), nörolojik (multiple skleroz, vs.), nefrolojik (IgA nefropatisi, nefrotik sendrom, vs.), hematolojik hastalıkların (Akut lenfoblastik lösemi, akut myeloblastik lösemi, idiopatik trombositopenik purpura, vs.) olduğu ve %20,1'nin (n=35) soygeçmişinde hipertansiyon ve diyabetes mellitus gibi kronik hastalık olduğu gözlenmektedir (**Tablo14**).

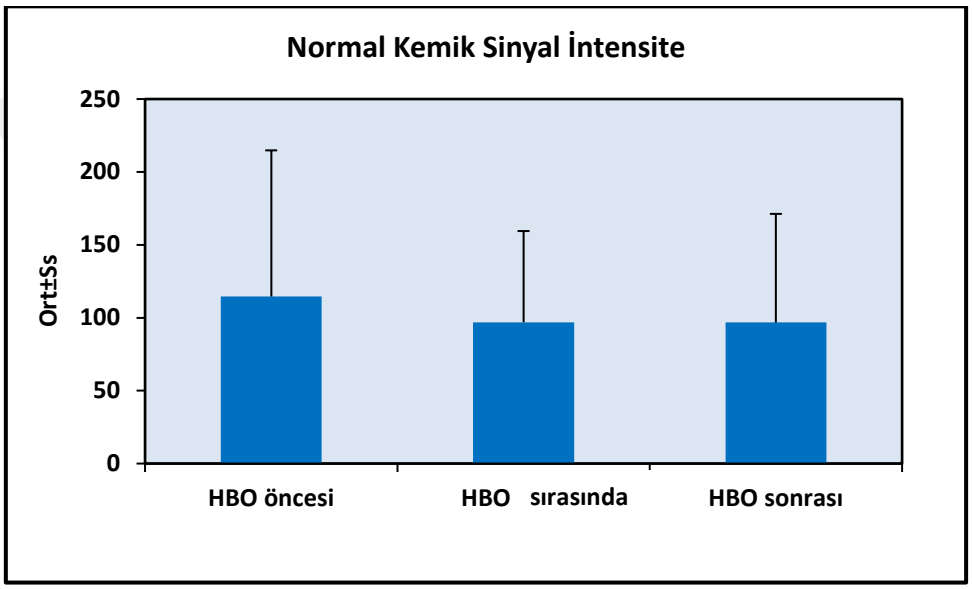
Tablo 14. Özgeçmiş ve soygeçmiş özelliklerine ilişkin dağılımlar

Özgeçmiş*; n (%)*	Var	113 (64,9)
	Yok	61 (35,1)
Soygeçmiş*; n (%)*	Var	35 (20,1)
	Yok	139 (79,9)

Olguların HBO öncesi sağlıklı kemik sinyal intensitesi ölçümleri 8 ile 607 arasında değişmekte olup, ortalama 114,55±100,26; HBO sırasında sağlıklı kemik sinyal intensitesi ölçümleri 24 ile 263 arasında değişmekte olup, ortalama 96,86±62,61 ve HBO sonrası sağlıklı kemik sinyal intensitesi ölçümleri 17 ile 279 arasında değişmekte olup, ortalama 96,71±74,53 birimdir. **Tablo 15**, **16** ve **Şekil 22**'de özetlenmiştir.

Tablo 15. Normal kemik sinyal intensitesi dağılımları

		n	Normal Kemik Sinyal İntensite
HBO öncesi	*Min-Mak (Medyan)* *Ort±Ss*	49	8-607 (74) 114,55±100,26
HBO sırasında	*Min-Mak (Medyan)* *Ort±Ss*	42	24-263 (76) 96,86±62,61
HBO sonrası	*Min-Mak (Medyan)* *Ort±Ss*	24	17-279 (64,5) 96,71±74,53



Şekil 22. Normal kemik sinyal intensitesi dağılımları

Tablo 16: Normal kemik sinyal intensitesi değerlendirmesi

	Normal Kemik Sinyal İntensite							
	n	**Min-Mak (Medyan) Ort±Ss**	**n**	**Min-Mak (Medyan) Ort±Ss**	**n**	**Min-Mak (Medyan) Ort±Ss**	**n**	**Min-Mak (Medyan) Ort±Ss**
HBO öncesi	5	33-283 (119) 154,80±121,19	22	33-283 (80,5) 105,59±73,61	9	28-283 (66) 119,11±101,01	-	- -
HBO sırasında	5	50-213 (110) 128,80±80,24	22	24-263 (74) 105,68±74,19	-	- -	13	31-213 (61) 102,00±67,23
HBO sonrası	5	38-233 (126) 142,40±88,36	-	- -	9	17-233 (82) 104,33±82,78	13	30-279 (62) 110,38±86,39
p		***[a]0,549***		***[b]0,570***		***[b]0,086***		***[b]0,401***

[a]Friedman Test *[b]Wilcoxon Signed Ranks Test*

HBO öncesi, sırasında ve sonrası intensite ölçümlerine yalnızca 5 olguda ulaşılabilmiş, bu ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,549).

HBO öncesi ve sırasında intensite ölçümlerine ulaşılabilen 22 olgunun, ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,570).

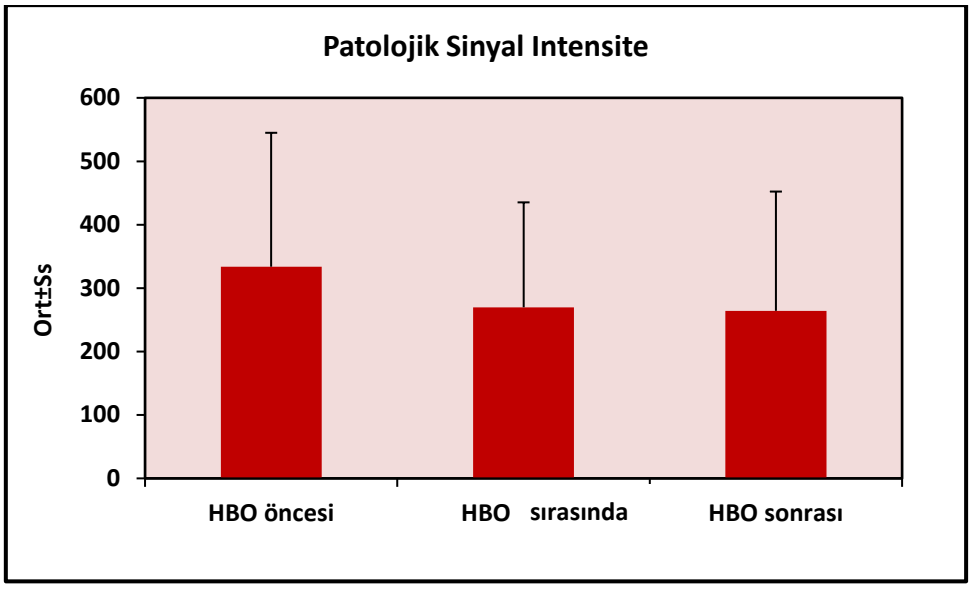
HBO öncesi ve sonrası intensite ölçümlerine ulaşılabilen 9 olgunun, HBO sonrası ölçümlerin, HBO sırasındaki ölçümlerden düşük olması dikkat çekici olmakla birlikte ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,086).

HBO sırasında ve sonrası intensite ölçümlerine ulaşılabilen 13 olgunun, ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,401).

Olguların HBO öncesi patolojik sinyal intensitesi ölçümleri 66 ile 818 arasında değişmekte olup, ortalama 333,76±211,12; HBO sırasında patolojik sinyal intensite ölçümleri 86 ile 730 arasında değişmekte olup, ortalama 269,76±165,45 ve HBO sonrası patolojik sinyal intensite ölçümleri 48 ile 686 arasında değişmekte olup, ortalama 264,21±188,02 birimdir. **Tablo 17**, **18** ve **Şekil 23**'de özetlenmiştir.

Tablo 17. Patolojik sinyal intensitesi dağılımları

		n	**Patolojik Sinyal Intensite**
HBO öncesi	*Min-Mak (Medyan)* *Ort±Ss*	49	66-818 (278) 333,76±211,12
HBO sırasında	*Min-Mak (Medyan)* *Ort±Ss*	42	86-730 (214) 269,76±165,45
HBO sonrası	*Min-Mak (Medyan)* *Ort±Ss*	24	48-686 (205) 264,21±188,02



Şekil 23. Patolojik sinyal intensitesi dağılımları

Tablo 18. Patolojik sinyal intensitesi değerlendirmesi

	Patolojik Sinyal İntensite							
	n	**Min-Mak (Medyan) Ort±Ss**	**n**	**Min-Mak (Medyan) Ort±Ss**	**n**	**Min-Mak (Medyan) Ort±Ss**	**n**	**Min-Mak (Medyan) Ort±Ss**
HBO öncesi	4	335-729 (627,5) 579,75±170,51	22	122-785 (293,5) 356,45±219,31	9	66-729 (393) 429,44±237,74	-	- -
HBO sırasında	4	206-587 (495) 445,75±181,52	22	87-730 (255,5) 310,68±177,09	-	- -	13	86-587 (244) 284,85±171,37
HBO sonrası	4	224-686 (518,5) 486,75±197,79	-	- -	9	48-686 (280) 335,67±233,80	13	98-686 (224) 307,62±209,29
p		***[a]0,247***		***[b]0,148***		***[b]0,038****		***[b]0,600***

[a]Friedman Test *[b]Wilcoxon Signed Ranks Test* **p<0,05*

HBO öncesi, sırasında ve sonrası patolojik sinyal ölçümlerine ulaşılabilen 4 olgunun, ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,247).

HBO öncesi ve sırasında patolojik sinyal ölçümlerine ulaşılabilen 22 olgunun, ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,148).

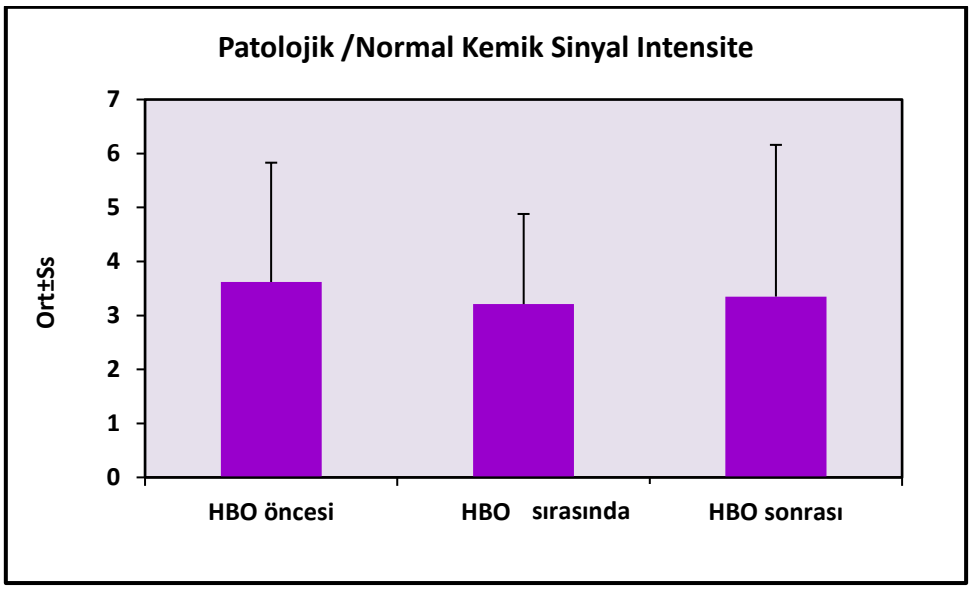
HBO öncesi ve sonrası patolojik sinyal ölçümlerine ulaşılabilen 9 olgunun, ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,038).

HBO sırasında ve sonrası patolojik sinyal ölçümlerine ulaşılabilen 13 olgunun, ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,600).

Olguların HBO öncesi patolojik/normal kemik sinyal intensitesi ölçümleri 1,3 ile 11,3 arasında değişmekte olup, ortalama 3,62±2,21; HBO sırasında patolojik/normal kemik sinyal intensitesi ölçümleri 1,1 ile 9 arasında değişmekte olup, ortalama 3,21±1,67 ve HBO sonrası patolojik/normal kemik sinyal intensitesi ölçümleri 1,4 ile 15,2 arasında değişmekte olup, ortalama 3,35±2,81 birimdir. **Tablo 19**, **20** ve **Şekil 24**'de özetlenmiştir.

Tablo 19. Patolojik/Normal kemik sinyal intensitesi dağılımları

		n	Patolojik /Normal Kemik Sinyal İntensite
HBO öncesi	*Min-Mak (Medyan)* *Ort±Ss*	49	1,3-11,3 (3) 3,62±2,21
HBO sırasında	*Min-Mak (Medyan)* *Ort±Ss*	42	1,1-9 (2,8) 3,21±1,67
HBO sonrası	*Min-Mak (Medyan)* *Ort±Ss*	24	1,4-15,2 (2,6) 3,35±2,81



Şekil 24. Patolojik/normal kemik sinyal intensitesi dağılımları

Tablo 20. Patolojik/Normal kemik sinyal intensitesi değerlendirmesi

	Patolojik /Normal Kemik Sinyal İntensite							
	n	**Min-Mak (Medyan) Ort±Ss**	**n**	**Min-Mak (Medyan) Ort±Ss**	**n**	**Min-Mak (Medyan) Ort±Ss**	**n**	**Min-Mak (Medyan) Ort±Ss**
HBO öncesi	5	2,3-10,9 (2,8) 5,01±3,72	22	1,8-10,9 (3,2) 3,92±2,19	9	2,3-10,9 (3,3) 4,72±2,97	-	- -
HBO sırasında	5	1,9-7,1 (2,8) 4,29±2,54	22	1,1-9 (2,8) 3,70±2,08	-	- -	13	1,9-7,1 (2,8) 3,17±1,80
HBO sonrası	5	1,8-15,2 (2,9) 5,05±5,69	-	- -	9	1,5-15,2 (3,3) 4,17±4,21	13	1,4-15,2 (2,4) 3,85±3,74
p		***[a]0,819***		***[b]0,178***		***[b]0,594***		***[b]0,600***

[a]Friedman Test *[b]Wilcoxon Signed Ranks Test*

HBO öncesi, sırasında ve sonrası patolojik/normal kemik sinyal ölçümlerine ulaşılabilen 5 olgunun, ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,819).

HBO öncesi ve sırası patolojik/normal kemik sinyal ölçümlerine ulaşılabilen 22 olgunun, ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,178).

HBO öncesi ve sonrası patolojik/normal kemik sinyal ölçümlerine ulaşılabilen 9 olgunun, ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,594).

HBO sırasında ve sonrası patolojik/normal kemik sinyal ölçümlerine ulaşılabilen 13 olgunun, ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,600).

Avasküler nekrozda MRG incelemesinde kemik iliği ödemi mm^2 cinsinden 2 boyutlu ve ardışık 3 kesitte ölçülmüş olup alanlarına ilişkin dağılımlar **Tablo 21**'de verilmiştir.

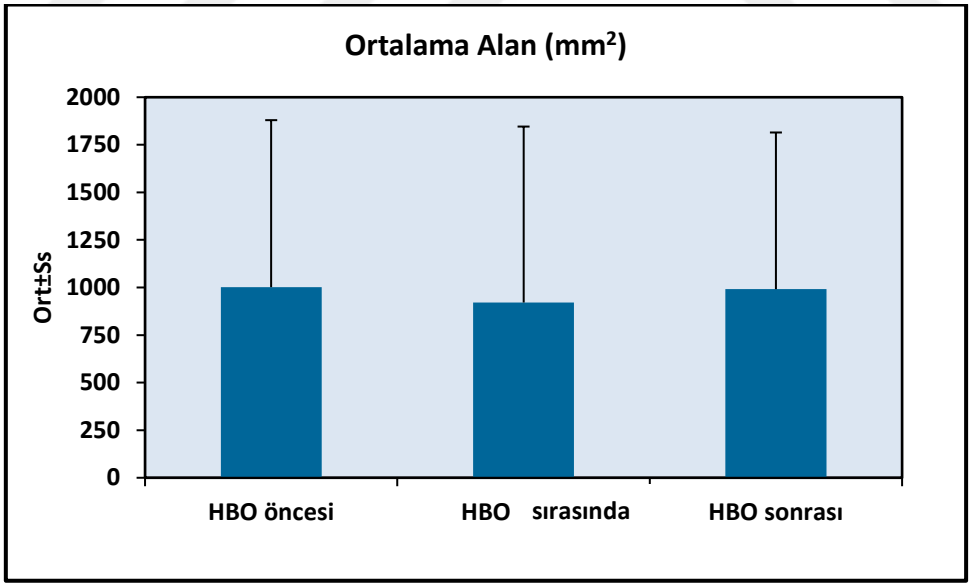
Tablo 21. Alan dağılımları

		n	**Alan 1 (mm^2)**	**n**	**Alan 2 (mm^2)**	**n**	**Alan 3 (mm^2)**
HBO öncesi	*Min-Mak (Medyan) Ort±Ss*	44	37-2775 (709) 947,32±843,43	43	57-3379 (717) 1060,35±903,81	42	24-3810 (757) 1056,00±974,00
HBO sırasında	*Min-Mak (Medyan) Ort±Ss*	39	43-4461 (664) 944,97±1005,87	38	52-3012 (439) 976,58±955,30	37	18-4178 (505) 872,32±972,39
HBO sonrası	*Min-Mak (Medyan) Ort±Ss*	24	55-2494 (711) 867,30±725,25	23	88-3196 (1360) 1205,87±950,15	23	47-3386 (914,8) 985,90±865,50

Olguların HBO öncesi ortalama kemik iliği ödemi alan ölçümleri 38 ile 3254 mm^2 arasında değişmekte olup, ortalama 1001,65±877,89 mm^2; HBO sırasında ortalama kemik iliği ödemi alan ölçümleri 46 ile 3292 mm^2 arasında değişmekte olup, ortalama 921,03±924,78 mm^2 ve HBO sonrası ortalama kemik iliği ödemi alan ölçümleri 70 ile 3025,3 mm^2 arasında değişmekte olup, ortalama 991,20±823,49 mm^2'dir. Ardışık 3 kesitin ortalama alan değerleri **Tablo 22**, **23** ve **Şekil 25**'de özetlenmiştir.

Tablo 22. Ortalama alan dağılımları

		n	Ortalama alan (mm^2)
HBO öncesi	*Min-Mak (Medyan)* *Ort±Ss*	43	38-3254 (740) 1001,65±877,89
HBO sırasında	*Min-Mak (Medyan)* *Ort±Ss*	39	46-3292 (626,3) 921,03±924,78
HBO sonrası	*Min-Mak (Medyan)* *Ort±Ss*	24	70-3025,3 (926,5) 991,20±823,49



Şekil 25. Ortalama alan ölçümlerinin dağılımları

Tablo 23. Ortalama alan değerlendirmesi

	Ortalama alan (mm^2)							
	n	**Min-Mak (Medyan) Ort±Ss**	**n**	**Min-Mak (Medyan) Ort±Ss**	**n**	**Min-Mak (Medyan) Ort±Ss**	**n**	**Min-Mak (Medyan) Ort±Ss**
HBO öncesi	5	240,7-2760,7 (1429,3) 1314,93±1075,85	21	52-2760,7 (712) 902,05±833,69	9	240,7-2760,7 (1338,3) 1291,02±801,57	-	- -
HBO sırasında	5	78,3-1450,3 (1328) 937,67±647,66	21	46-3173,7 (626,3) 931,84±928,37	-	- -	13	78,3-3292 (1427,3) 1223,03±986,25
HBO sonrası	5	70-1507,7 (1193,5) 870,74±661,64	-	- -	9	70-1561,7 (1193,5) 982,11±561,33	13	70-3025,3 (1193,5) 1093,11±913,41
p		***[a]0,449***		***[b]0,444***		***[b]0,086***		***[b]0,422***

[a]Friedman Test *[b]Wilcoxon Signed Ranks Test*

HBO öncesi, sırasında ve sonrası ortalama alan ölçümlerine ulaşılabilen 5 olgunun, ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,449).

HBO öncesi ve sırasında ortalama alan ölçümlerine ulaşılabilen 21 olgunun, ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,444).

HBO öncesi ve sonrası ortalama alan ölçümlerine ulaşılabilen 9 olgunun, HBO sonrası ölçümlerin, HBO sırası ölçümlerden düşük olması dikkat çekici olmakla birlikte ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,086).

HBO sırasında ve sonrası ortalama alan ölçümlerine ulaşılabilen 13 olgunun, ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,422).

V. TARTIŞMA

Avasküler nekroz çoğunlukla etiyolojik nedenin tespit edilemediği bir hastalıktır. Etiyolojisi bulunan hastalarda ise sebep oldukça çeşitlidir. Bu nedenle olgular çeşitli cerrahi ve cerrahi olmayan yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılmıştır. Amantullah ve arkadaşlarının yazdığı derlemede hiperbarik oksijen tedavisinin doku oksijenizasyonunu, fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini arttırdığı belirtilmiştir. Ayrıca HBO tedavisinin doku ödemini azaltarak, femur başındaki intraosseöz basıncı düşürdüğü ve mikrosirkülayonu arttırarak AVN'da iyileşme sağladığı bildirilmiştir (6).

Hastalığın patogenezi ve doğal seyrini ele alan bir çalışmada hastaların çoğunluğunun 30-60 yaşlarında olduğu ve SLE nedeniyle AVN gelişen hastalar dışında erkek/kadın oranının 7/3 olduğu belirtilmiştir (8). Femur başı AVN'unun klasifikasyonunun sistemik analizini yapan bir yayında ortalama yaş 30'ların ortası olarak bildirilmiştir. Hastaların genç yaşta hastalığa yakalanması, tedavisiz kalmaları durumunda femur başı çökmesi sonucu atroplastiye kadar ilerlemesi nedeniyle tedavi edilmeleri önerilmiştir (63).

Çalışmamızda %38,5'i (n=67) kadın, %61,5'i (n=107) erkek olmak üzere toplam 174 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Olguların yaşları 5 ile 82 arasında değişmekte olup, literatür ile uyumlu olarak ortalama 37,82±13,71 yıldır.

Turanti'nin çalışmasında Ficat I ve II düzeyindeki olgularda 75 seans HBO uygulaması sonrası 2 yıllık izlemde 36 lezyonun 32'sinde (%90) iyileşme sağlanmış, ağrıda azalma tüm olgularda sağlanmıştır (83). Yine ağrıda azalmanın olguların tümünde sağlandığı bir seri de Iapicca ve arkadaşları tarafından sunulmuştur. 20 seans HBO tedavisi gören Ficat I ve II düzeyindeki 15 lezyonun 2,5 yıllık takibinde iyileşme 13 lezyonda (%87) elde edilmiştir (38). Başka bir çift kör, kontrollü, prospektif, unilateral femur başı tutulumu Ficat evre II olan 20 femur başı AVN hastası ile yaptıkları çalışmada 20 seans HBO tedavisinden sonra hastaların ağrısında belirgin bir düzelme izlenmiştir. Yedi yıl sonra kontrol muayenelerinde hastaların tamamı ağrısız olup hiçbir hastaya kalça artroplastisi gerekmemiştir (16).

Bizim çalışmamızda HBO öncesi ve sonrası VAS skorlarına ulaşılan 67 olgunun; HBO tedavisi öncesi VAS skorları ortalama 5,62±2,46; sonrası VAS skorları ortalama 2,99±2,85'dir. HBO öncesi ve sonrası VAS skorlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001).

AVN'da en çok femur başı etkilenirken, sonra sırasına göre femur kondilleri (diz), humeus başı (omuz) ve talus (ayak bileği) tutulumu izlenir. Femur başı AVN olguların %55'inde 2 yıl içinde karşı kalçada da osteonekrozun geliştiği bildirilmiştir (8).

Çalışmamızda AVN olan bölgeler incelendiğinde; %37,4'ünün (n=65) bilateral femur başı, %20,1'inin (n=35) sağ femur başı, %16,7'sinin (n=29) sol femur başı, %4,0'ünün (n=7) talus olduğu ve %21,8'nin (n=38) ise diğer bölgelerde olduğu gözlenmektedir

Amantullah ve arkadaşları ile Hasan ve arkadaşlarının yazdığı derlemelerde steroid ve alkol kullanımı atravmatik avasküler nekroz nedenlerinin %90'ını karşılamaktadır (6,36). Milner ve arkadaşları orak hücreli anemisi olan 2590 hastayı ortalama 5,6 yıl takip etmişlerdir. Hastaların %9,8'inde tek taraflı ya da bilateral femur başı nekrozu saptanmıştır (60). Steroid tedavisi ve alkol dışında çok sayıda AVN etiyolojisi ile ilgili literatürde olgu sunumları bulunmaktadır. Adikari ve arkadaşlarının olgu sunumunda 26 yaşında sistemik lupus eritematozus ile takip edilen bir hastada sol kalçada ağrı başlamasının ardından 6 ay sonra sağ kalçada ağrı şikayeti olan ve avasküler nekroz tanısı konulan olgu bildiriminde bulunmuşlardır. (1). Yine başka bir olgu serisinde HIV ile enfekte 7 olgudan bahsedilmiştir. Bu olguların 2'si alkol bağımlılığı, birinde steroid kullanımı ve 2'sinde hiperlipidemi öyküsü bulunmaktadır (29). Bailey ve aarkadaşları Gaucher hastalığı olan 2 olgu bildiriminde bulunmuşlardır (10).

Çalışmamızda etiyoloji durumu incelendiğinde; %17,3'inde (n=30) travma, %39,1'inde (n=68) steroid tedavisi ve %6,9'unda (n=12) diğer sebepler saptanmış; %36,8'inde (n=64) ise etiyoloji gözlenmemiştir.

Reis ve arkadaşlarının yaptığı prospektif kontrollü çalışmada MRG ile femurunda 4 mm ve daha kalın ya da 12,5 mm ya da daha uzun subkondral lezyonu olan hastalar seçilmiştir. HBO ile tedavi edilen hasta grubunda 12 hasta 16 eklem yer almaktadır. Hastalara haftada 6 seans olmak üzere 100 gün, 2,4 ATA'da 90 dakika HBO tedavisi uygulanmıştır. 12 hastanın 10'u etkilenmemiş kalçası kadar geniş eklem hareketliliğine sahip olduğu bildirilmiştir (73).

Çalışmamızda HBO tedavisi 2,4 ATA'da 2 saat uygulanmış olup, seans sayısı 1 ile 81 arasında değişmekte olup ortalama 40,75±20,82'dir. Seksen birden fazla sayıda HBO tedavisi uygulaması yapılmamıştır.

Camporesi ve arkadaşlarının çift kör, kontrollü, prospektif, unilateral femur başı tutulumu Ficat evre II olan 20 femur başı AVN hastası ile yaptıkları çalışmada, hastalara 30 seans HBO ya da basınçlı hava tedavisi uygulanmıştır. 6 hafta sonunda hasta kör bir doktor tarafından değerlendirildikten sonra körlük bozularak hava alan hastalara da HBO tedavisi uygulanmıştır. Tedaviden sonraki 1 ve 7. yıllarda MRG ile değerlendirilmişlerdir. Dokuz kalçanın 7'sinde osteonekrozda iyileşme saptanmış. Ficat evre II AVN hastalarında özellikle de genç hastalarda total artroplastileri olabildiğince geciktirmek amacıyla HBO tedavisini birincil tedavi seçeneği olarak önermişlerdir. Ayrıca altta yatan vasküler hastalık, diyabetes mellitus, koagülopatisi bulunan AVN hastalarında da HBO tedavisi dikkate alınmalı yorumunda bulunmuşlardır (16).

Reis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBO tedavisi alan hastaların kalça MRG değerlendirimesinde 9 hastanın tamamen iyileştiği, 2 hastada çökme geliştiği ve 2 hastanın da Evre II'de stabil kaldığı tespit edimiştir (73). AVN hastalarının değerlendirilmesinde altın standart görüntüleme tekniğinin MRG olması (8, 70) nedeniyle biz de hastalarımızın MRG'ni inceledik. Çalışmamızda klinik olarak iyileşmeyle alakalı olarak anlamlı verilere ulaştıktan sonra MRG'ları objektif olarak değerlendirebilmek amacıyla HBO tedavisi öncesi, tedavi sırası ve sonrasında patolojik, normal intensiteler ile patolojik/normal intensite ölçümlerini kıyasladık. Yine objektif verilere ulaşabilmek amacıyla kemik iliği ödemi alanını ardışık 3 kesitte ölçüp ortalamalarını alarak iki boyutlu alan değerlerine ulaştık.

Olguların HBO öncesi, sırası ve sonrası patolojik ve normal intensite ölçümlerindeki ve patolojik/normal kemik intensite ölçümleri değişimleri birbirleriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Olguların HBO öncesi ortalama alan ölçümleri, HBO sırası ortalama alan ölçümleri ve sonrası ortalama alan ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. HBO sonrası alan ölçümlerin, HBO sırası ve öncesi alan ölçümlerden düşük olması dikkat çekicidir.

Klinik olarak HBO tedavisinden fayda sağladığını saptadığımız hastaların MRG'lerinde istatistiksel anlamlı verilere ulaşamamız; hastanemiz MRG kayıtlarının 2012 yılından itibaren dijital ortamda arşivleniyor olması ve 2012 yılından önceki basılı olarak arşivlenmiş kayıtlardan teknik olarak faydalanamamızdan dolayı, görüntülerini tarayabildiğimiz hasta sayımızın azlığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Benzer biçimde bazı hastalarımızın da tedavi öncesi ve sonrası MRG'lerinin farklı görüntüleme merkezlerinde

yapılması ve hastaların dijital verilere sahip olmaması da MRG ile değerlendirebileceğimiz hasta sayısını önemli ölçüde azaltmıştır.

VI. SONUÇ

Etiyolojik açıdan incelendiğinde idiopatik AVN dışında bilinen en sık nedenin daha önce hastanın steroid tedavisi kullanımı olduğu erkeklerde 30'lu yaşların sonunda daha sık görüldüğü bir kez daha gösterilmiş oldu.

Femur başı AVN'u bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak en sık etkilenen bölgedir.

Çalışmamızda hastaların MRG'lerini değerlendirdiğimizde istatistiksel anlamlı fark bulamadık. Bu açıdan çalışmanın en büyük eksikliği önceki yıllara ait teknolojik yetersizlikler nedeniyle inceleyemediğimiz MRG'ler nedeniyle değerlendiremediğimiz hasta sayısının azlığıdır.

Buna karşılık klinik değerlendirme açısından VAS skorları ile değerlendirilen hastaların HBO öncesi ağrılarının, HBO sonrası karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı ortaya konulmuştur.

Sonuç olarak; erken evre AVN hastalarında, medikal bir seçenek olarak hiperbarik oksijen tedavisi ana yakınma olan ağrıyı ortadan kaldırdığı veya azalttığı, hastaların yaşam kalitesini arttırdığı, cerrahi girişim zorunluluğunu azalttığı için ve düşük yan etki ve komplikasyon riski, kolay uygulanabilmesi, ülkemizde tedavi olanaklarına ulaşma kolaylığı, ucuz bir tedavi oluşuyla ön planda düşünülmelidir.

VII. KAYNAKLAR

1. Adikari M, Gunawardane A, Illangantilaka S, Atukorale H, Rubasinghe J. A case of systemic lupus erythematosus presenting as bilateral avascular necrosis of femur. BMC Research Notes.2016; 9(1): 392

2. Agarwala S, Jain D, Joshi VR, Sule A. Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study. Rheumatology Oxford. 2005; 44: 352-259

3. Agarwala S, Shah S, and Joshi V. The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: follow-up to eight years. The Bone & Joint Journal. 2009; 91(8): 1013-1018.

4. Ahlbäck S, Bauer GC, Bohne WH. Spontaneous osteonecrosis of the knee. Arthritis & Rheumatism. 1968; 11(6): 705-733.

5. Aigner N, Petje G, Steinboeck G. Treatment of bone marrow oedema of the talus with the prostacyclin analogue iloprost. An MRI-controlled investigation of a new method. J Bone Joint Surgery Br. 2001; 83(6): 855-858

6. Amanatullah DF, Strauss EJ, Cesare PE. Current management options for osteonecrosis of the femoral head: part 1, diagnosis and nonoperative management. Am J Orthop Belle Mead NJ. 2011; 40(9): 186-192.

7. Armstrong HG, Heim JW. The Effect Of Flight On The Middle Ear. JAMA. 1937; 109(6): 417 421.

8. Assouline-Dayan Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. In: seminars in arthritis and rheumatism. Elsevier. 2002; 32(2): 94-124.

9. Babis GC, Sakellariou V, Parvizi J, Soucacos P. Osteonecrosis of the femoral head. Orthopedics. 2011; 34(1): 39-48.

10. Bailey LA, Sullivan J, Kishnani PS. Avascular necrosis in Neuronopathic Gaucher despite high-dose enzyme replacement therapy. Abstracts/Molecular Genetics and Metabolism. 2015; 114: 11-130.

11. Behnke AR. Physiologic effect of pressure changes with reference to otolaryngology. Trans Amer Acad Ophthal Otolaryngol. 1944; 49: 63-71.

12. Bergo GW, Tyssebotn I. Cardiovascular effects of hyperbaric oxygen with and without addition of carbon dioxide. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1999; 80(4): 264-75.

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

14. Brady JI Jr, Summitt JK, Berghage TE. An audiometric survey of navy divers. Undersea Biomed Res. 1976; 3(1): 41-7.

15. Campbell WN, Joshi M, Sileo D. Osteonecrosis following meningococcemia and disseminated intravascular coagulationin in an adult: case report and review. Clin Infect Dis. 1997; 24(3): 452-5

16. Camporesi EM, Vezzani G, Bosco G, Mangar D, Bernasek TL. Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis. The Journal of Arthroplasty. 2010; 25(6): 118-123.

17. Chen WH, Chen S, Cheng L, Gao P, Guo W, He W et al. Guideline for Diagnostic and Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head. Orthopaedic Surgery 2015; 7(3): 200-207.

18. Cheng N, Burssens A, Mulier JC. Pregnancy and post-pregnancy avascular necrosis of the femoral head. Arch Orthop Trauma Surg. 1982; 100(3): 199-210.

19. Conway PK, Harding GK. Wound Healing in the Diabetic Foot. In: The Diabetic Foot, Philedelphia, Mosby Elsevier, Bowker HJ. Pfeifer Editors. 7th Edition 2008; 319-28.

20. Cozen L, Wallace DJ. Avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: clinical associations and a 47-year perspective. Am J Orthop. 1998; 27: 352-4

21. Cruess RL. Experience with steroid-induced avascular necrosis of the shoulder and etiologic considerations regarding osteonecrosis of the hip. Clinical Orthopaedics And Related Research. 1978; 130: 86-93.

22. Çimşit M. Diyabetik Ayak İnfeksiyonu Olan Hastada Hiperbarik Oksijen Tedavisi. In: 9. Ulusal İç Hastalıkları Sempozyumu, Antalya. Program ve Özet Kitabı: 2011; 76.

23. Çimşit M. Hiperbarik Tedavinin Tarihçesi. In: Hiperbarik Tıp 1. Basım. Ankara, Eflatun Yayınevi, Çimşit M. Editor, 2009; 1-12.

24. Çimşit M. Hiperbarik Tedavinin Tarihçesi. In: Hiperbarik Tıp 1. Basım. Ankara, Eflatun Yayınevi, Çimşit M. Editor, 2009; 13-22.

25. Çimşit M. Kronik Yaralarda Hiperbarik Oksijen Tedavisi Ve Diğer Yardımcı Tedaviler. In: 2. Ulusal Yara Bakım Kongresi. İstanbul Özet Kitabı: 2007; 12.

26. Dishoeck HAE. Tension And Resistance Of Eustachian Tube. Arch Otolaryngol. 1941; 34: 596.

27. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Correction to MathieuD, Marroni A, Kot J: Tenth Europian Consensus Conferance 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. Diving Hyperb Med 2017; 47(2): 131-132.

28. Edmonds C, Lowry C, Pennefather J. Hyperbaric Oxygen Theraphy. In: Diving and Subaquatic Medicine. A Diving Medical Centre Publ. Australia, 1980; 493-505.

29. Eulalia VM, Pablo B, Vicente S, Francisco B, Victoria M, González LJ. Avascular necrosis in HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment: study of seven cases. HIV Clinical Trials. 2015; 4(2): 132-136

30. Fitzpatrick DT, Franck BA, Mason KT. Risk factors for symptomatic otic and sinüs barotrauma in a multiplace hyperbaric chamber. Undersea Hyperb Med. 1999; 26(4): 243-247.

31. Gazete Resmi. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Ağlık Merkezleri Hakkında Yönetmelik: 01.08.2001 Resmi Gazete Sayısı: 24480.

32. Glueck CJ, Freiberg RA, Sieve L, Wang P. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip. Clinical Orthopaedics and Related Research. 2005; 435: 164-170.

33. Goldblatt J, Sacks S, Beighton P. The orthopedic aspects of Gaucher disease. Clin Orthop Relat Res. 1978; 137: 208-14.

34. Hammarlund C. The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In: Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, HT Kindwall EP and Whelan, Editor, 2002; 37-68.

35. Hampson NB. Hyperbaric Oxygen Therapy: 1999 Committee Report. Undersea and Hyperbaric Medical Society. 1999.

36. Hasan SS, Romeo AA. Nontraumatic osteonecrosis of the humeral head. Journal of Shoulder and Elbow Surgery. 2002; 11(3): 281-298.

37. Hungerford DS, Lennox DW. The importance of increasedintraosseous pressure in the development of osteonecrosis of the femoral head: implications for treatment. Orthop Clin North Am. 1985; 16(4): 635-54.

38. Iapicca M, Turati A, Longone C. Necrosis of the femoral head and hyperbaric oxygen: a therapeutic approach. Proc 10th Int Congr Hyperbaric Med, Amsterdam. 1990; 168-170.

39. Jain KK. History Of Hyperbaric Medicine. In: Textbook Of Hyperbaric Medicine (e-version) 6th ed. Basel, Switzerland, Springer International Publishing, Jain K K, Editor, 2017; 3-9.

40. Jain KK. Indications, Contraindications, and Complications of Hyperbaric Oxygen Therapy. In: Textbook of Hyperbaric Medicine (e-version) 6th ed. Basel, Switzerland, Springer International Publishing, Jain KK, Editor, 2017; 79-84.

41. Jain KK. Physical, Physiological, and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. In: Textbook Of Hyperbaric Medicine (e-version) 6th ed. Basel, Switzerland, Springer International Publishing, Jain KK, Editor, 2017; 11-22.

42. Jain KK. Hyperbaric oxygenation in traumatology and orthopedics. In: Textbook of Hyperbaric Medicine (e-version) 6th ed. Basel, Switzerland, Springer International Publishing, Jain KK, Editor, 2017; 429-442.

43. Jones JP Jr. Etiology and pathogenesis of osteonecrosis. Semin Arthroplasty. 1991; 2: 160-168.

44. Kemer A. Muth C, Mathieu D. Patient Management. Handbook on Hyperbaric Medicine, Nederlands, Springer 2006: 651–70.

45. Kesmezacar H, Ayhan E. Omuzda avasküler nekroz: patogenez ve tedavi. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi. 2010; 9: 24-34.

46. Kindwall EP. Chapter 1, A History of Hyperbaric Medicine. Kindwall EP and Whelan HT editors: Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company 1999; 1-32.

47. Kindwall EP. Contradictions and Side Effects to Hyperbaric Oxygen Treatment. In: Hyperbaric Medicine Practice 2nd revised ed. USA, Best Publishing Company, Kindwall EP ve HT Whelan, Editors, 2002; 84-96.

48. Kindwall EP. The Physics of Diving and Hyperbaric Pressures. In: Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, Kindwall EP ve HT Whelan, Editors, 2002; 21-36.

49. Koo KH, Mont MA, Jones LC. Osteonecrosis. Springer. 2013.

50. Kos CM. Barometric pressure changes. Trans Am Ac Ophthalmol Otolaryngol 1986; 49: 75.

51. Lacerda L, Arosa FA, Lacerda R, Cabeda J, Porto G, Amaral O. T-cell numbers relate to bone involvement in Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 1999; 25: 130-8.

52. Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT, Lin RM. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study. J Bone Joint Surg Am 2005; 87(10): 2155-2159.

53. Lavernia CJ, Sierra RJ, Grieco FR. Osteonecrosis of the femoral head. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 1999; 7: 250-261.

54. Leblebicioğlu G, Üzümcügil A, Doral MN, Atay ÖA, Tetik O. Kienböck Hastalığı. Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences. 2006; 2(17): 82-86.

55. Lester J, Gomez V. Observations Made in the Caisson of The New East River Bridge as to Effects of Compressed Air Upon the Human Ear. Arch Otolaryngol 1898; 27: 1.

56. Liu YF, Chen WM, Lin YF, Yang RC, Lin MW, Li LH et al. Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head. New England Journal of Medicine. 2005; 352(22): 2294-2301.

57. Mader JT. Hyperbaric oxygen therapy: A comittee report, in Undersea and Hyperbaric Medical Society, Maryland USA. 1989.

58. Matsuo KT, Hirohata Y. Ikeda SM, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clinical Orthopaedics and Related Research 1988; 234: 115-123.

59. Meyer D, Behrens G, Stoll M, Schmidt RE. Osteonecrosis: a rare complication of HIV infection. Association withcertain risk factors. MMW Fortschr Med. 2000; 142(l1): 64-7.

60. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, Sleeper LA, Dukes KA, Embury SH et al. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. N Engl J Med. 1991; 325(21): 1476–81

61. Mok MY, Farewell VT, Isenberg DA. Risk factors for avascular necrosis of bone in patients with systemic lupus erythematosus: is there a role for antiphospholipid antibodies? Ann Rheum Dis. 2000; 59(6): 462-7

62. Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. Clin Orthop Relat Res. 1996; 324: 169-78

63. Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: ten years later. J Bone Joint Surg Am. 2006; 88(5): 1117-1132.

64. Mont MA, Marulanda GA, Jones LC, Saleh KJ, Gordon N, Hungerford DS et al. Systematic analysis of classification systems for osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am. 2006; 88(3): 16-26.

65. Orioni G. Acute Indications of HBO Therapy, Final Report. In: The First European Consensus Conferance on Hyperbaric Medicine. The ECHM Collection, Volume 1. Best Publishing Company, Flagstaff, AZ USA. 2005. 49-58.

66. Öğüt T, Yontar NS. Talus avasküler nekrozu. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi. 2010; 9(1): 61-68

67. Özdemir H, Baloğlu M. Femur başının avasküler nekrozu: Tanı ve tedavisi. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi. 2010; 9: 41-51.

68. Özenci AM, Topçuoğlu N, Gür S. Dizde avasküler nekroz: Tanı ve tedavisi. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi. 2010; 9: 52-60.

69. Palmquist BM, Philipson B, Barr PO. Nuclear cataract and myopia during hyperbaric oxygen therapy. Br J Ophthalmol. 1984; 68(2): 113-7.

70. Park M. Effects of Hyperbaric Oxygen in Infectious Diseases: Basic Mechanisms. In: Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, Kindwall EP ve Whelan HT, Editors, 2002; 205-44.

71. Pierce TP, Jauregui JJ, Cherian JJ, Elmallah RK, Mont MA. Imaging evaluation of patients with osteonecrosis of the femoral head. Current reviews in musculoskeletal medicine 2015; 8(3): 221-227.

72. Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. Clin Orthop Relat Res. 2001; 386: 173-8.

73. Reis ND, Schwartz O, Reis ND, Schwartz O, Militianu D, Ramon Y et al. Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br. 2003; 85(3): 371-5.

74. Saito S, Saito M, Nishina T, Ohzono K, Ono K. Long-term results of total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head. A comparison with osteoarthritis. Clin Orthop Relat Res. 1989; 244: 198-207

75. Saito S, Inoue A, Ono K. Intramedullary haemorrhage as a possible cause of avascular necrosis of the femoral head. The histology of 16 femoral heads at the silent stage. J Bone Joint Surg Br. 1997; 69(3): 346–51

76. Sheffield PJ. Tissue oxygen measurements with respect to soft tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen. HBO Review. 1985; 1: 18-43.

77. Silver IA. Physiology of wound healing. In: Wound healing and wound infection: theory and surgical practice, Hunt TK(ed). Appleton-centory-crofts, New York. 1980; 11-31.

78. Smith DW. Is avascular necrosis of the femoral head theresult of inhibition of angiogenesis? Med Hypotheses. 1997; 49(6): 497-500.

79. Smith G. Carbon monoxide poisoning. Annals of the New York Academy of Sciences. 1964; 117(2): 684–87.

80. Sobotta J. Sobotta atlas de anatomía humana 1. Ed. Médica Panamericana. Putz R, Pabst R. Editors. Urban & Fischer 2006

81. Strauss M, Dvorak T. Femoral head necrosis and hyperbaric oxygen therapy. In Kindwall EP, Whelan HT (eds): Hyperbaric Medicine Practice. Flagstaff AZ, Best Publ. 2002; 909-927.

82. Tunalı G. Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Sıçanların Yara İyileşmesinde Hiperbarik Oksijen ve Prp (Platelet Rich Plasma) Etkilerinin Histolojik ve İnce Yapı Araştırılması İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakütesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 28 2007.

83. Turanti A. HBO in the treatment of aseptic necrosis of femoral head. Proc world meeting of hyperbaric medicine. International Society of Hyperbaric Medicine, Naples. 1991; 51-52.

84. Van Veldhuizen PJ, Neff J, Murphey MD, Bodensteiner D, Skikne BS. Decreased fibrinolytic potential in patients with idiopathic avascular necrosis and transient osteoporosis of the hip. Am J Hematol. 1993; 44(4): 243-8.

85. Vande Berg BC, Malghem JJ, Lecouvet FE, Jamart J, Maldaque BE. Idiopathic bone marrow edema lesions of the femoral head: predictive value of MR imaging findings. Radiology. 1999; 212(2): 527-535

86. Wang CJ, Cheng JH, Huang CC, Yip HK, Russo S. Extracorporeal shockwave therapy for avascular necrosis of femoral head. International Journal of Surgery. 2015; 24: 184-187.

87. Wang GJ, Sweet DE, Reger SI, Thompson RC. Fat-cell changes as a mechanism of avascular necrosis of the femoral head in cortisone-treated rabbits. J Bone Joint Surg Am. 1977; 59: 729-35

88. Weaver LK. Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS), Hyperbaric Oxygen Therapy Indications, 13th Edition. Weaver LK (chair and ağlık) North Palm Beach, FL, USA Best Publishing Company, Nisan 2014.

89. Yıldırım T, Akpınar E. Legg-Calvé-Perthes hastalığı. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi 2014; 13: 431-440

90. Yıldız C, Koca K, Atilla HA, Ekinci Ş. Femur başı avasküler nekrozunda radyolojik tanı. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi 2013; 12(1): 62-67

91. Zanetti ME, Bruder JR, Hodler J. Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: correlation between MR imaging and histologic findings. Radiology. 2000; 215(3): 835-840.

92. Zywiel MG, McGrath MS, Seyler TM, Marker DR, Bonutti PM, Mont MA. Osteonecrosis of the knee: a review of three disorders. Orthopedic Clinics of North America. 2009; 40(2): 193-211.

VIII. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

1989 yılında Amasya'da doğdum. İlköğretimin ilk 8 yılını Uğur Koleji'nde tamamlayarak 2003 yılında mezun oldum. 2006 yılında Kabataş Erkek Lisesi'nden mezun oldum. 2012 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Aralık 2014'te İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Öğrencisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı bölümde görevime devam etmekteyim.

e-posta: ymbl_sena@hotmail.com

EK-1

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 832 **Tarih : 03.07.2017**
Konu: Prof. Dr. Şamil AKTAŞ hk.

Sayın Prof. Dr. Şamil AKTAŞ
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı

İlgi : Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalının 08/06/2017 gün ve 218019 sayılı yazısı

Sorumlu araştırıcılığını üstlendiğiniz ve Dr. Ayşe Sena YUMBUL' un yürüteceği 2017/744 dosya numaralı "Avasküler Nekroz Hastalarında Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etkinliğinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 23/06/2017 gün ve 12 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu