T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

SUALTI HEKİMLİĞİ VE HİPERBARİK TIP ANABİLİM DALI

KALSİFLAKSİDEKİ KRONİK YARALARDA HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN YERİ

Dr. Furkan YILDIRIM

Danışman

Prof. Dr. Şamil AKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2012

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

SUALTI HEKİMLİĞİ VE HİPERBARİK TIP ANABİLİM DALI

KALSİFLAKSİDEKİ KRONİK YARALARDA HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN YERİ

Dr. Furkan YILDIRIM

Danışman

Prof. Dr. Şamil AKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde sabırla her türlü bilgisini ve deneyimini bizimle paylaşıp, tavsiyeleri ve eleştirileriyle beni yönlendiren hocam Prof. Dr. Maide ÇİMŞİT'e teşekkür ederim.

Amsterdam'da eğitim ve araştırma amaçlı bulunduğum süre zarfında samimi tavırları ile her türlü desteği sağlayan, bu çalışmanın üretilmesine ve hayata geçirilmesine bizzat katkıda bulunan ve deneyimi ile bana yol gösteren Academic Medical Center (AMC), Hiperbarik Tıp Departmanı araştırma sorumlusu Robert van HULST (MD, PhD)'a teşekkür ederim.

Amsterdam'da geçirdiğim dönemde duruşu, misafirperverliği ve güleryüzü ile yardımlarını esirgemeyen Academic Medical Center (AMC), Hiperbarik Tıp Departmanı klinik şefi Albert van den BRINK (MD)'e teşekkür ederim.

Gelecekte mesleğimiz açısından daha iyi konumda olmamız için var gücüyle çalışan, eğitimim süresince birikimini bizlerle paylaşıp yenilik ve araştırmaya yönlendiren, Amsterdam'da ve kliniğimizde tezimi hazırladığım dönemde her türlü yardımını esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr. Şamil AKTAŞ' a teşekkür ederim.

Bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşıp, sabır ve destekle gelişmemize olanak sağlayan ve bilimsel çalışmalara katılmamızı önerileriyle teşvik eden anabilim dalı başkanımız ve eğitim danışman hocam Prof. Dr. Akın Savaş TOKLU' ya teşekkür ederim.

Eğitim sürem boyunca bilgi ve tecrübesini bizden esirgemeyen hocam Prof. Dr. Salih AYDIN' a teşekkür ederim.

Amsterdam'da tezimi hazırladığım dönemde her türlü katkısından dolayı meslektaşım Vincent A ZIEREN (MSc)' e teşekkür ederim.

Son üç yılımın büyük bölümünü birlikte geçirdiğim asistan arkadaşlarım Abdullah ARSLAN, İrem TEZER, Nihal GÜNEŞ, Hayriye MUTLU, İzzettin GÜMÜŞ, Selcen ABAYLI, Aslıcan ÇAKKALKURT, Erdal GÜNEŞ, Levent DEMİR, Selçuk TATAR, Eylem KOCA'ya ve kliniğimizden ayrılsa da hep hatırlayacağım asistan arkadaşım Hasan GÜRBÜZ'e gösterdikleri dostluk, sevgi, yardım ve sabırları için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda desteğini sabırla hiçbir zaman eksik etmeyen, sevgi ve dostlukları ile unutulmazım olan anabilim dalı sekreterimiz Sevgi MEYDAN ve veri-giriş analiz personelimiz Aslı AKYÜZ' e teşekkür ederim.

Kliniğimizde basınç odası başta olmak üzere her türlü teknik alanda bizi aydınlatan, her şeyden önce muhteşem kişiliği, sabrı ve dostluğu ile hepimizin gönlünde taht kuran basınç odası operatörümüz Cengiz ŞİMŞEK' e teşekkür ederim.

Yoğun bir şekilde çalışıp deneyimlerini ve yardımlarını bizlerden hiçbir zaman esirgemeyen fizyoterapist Ali ÇELİK' e teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince destek, sabır ve yardımlarını esirgemeyen başta Şükran OCAK ve emektar ablamız Ayşe KEŞŞAF olmak üzere kıymetli hemşirelerimize ve diğer tüm Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Varlıkları ile beni gururlandıran kardeşlerim ve hiçbir zorluktan yılmaksızın bugünlere gelmemi sağlayan annem ve babama eğitimim döneminde, daha önemlisi hayatımda verdikleri her türlü destek için teşekkür ederim.

Dr. Furkan YILDIRIM

İÇİNDEKİLER

ÖZET VIII

ABSTRACT
IX

I. GİRİŞ 1
II. GENEL BİLGİLER 3
A. KALSİFLAKSİ 3
1. TANIMI VE TARİHÇESİ 3
2. SIKLIK 4
3. MORTALİTE VE MORBİDİTE 4
4. CİNSİYET/ YAŞ/ IRK 5
5. PATOFİZYOLOJİ 5
6. KLİNİK 10
7. TANI 12
8. AYIRICI TANI 13
9. TEDAVİ SEÇENEKLERİ 13
10. TAKİP 17
B. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ 18
1. TANIM 18
2. TARİHÇE 19
3. FİZİKSEL TEMEL 21
4. OKSİJEN TOKSİSİTESİ 24
5. HBO'NUN FİZYOLOJİK ETKİLERİ 25
6. ENDİKASYONLAR 29
7. YAN ETKİLER VE KONTRENDİKASYONLAR 33
III. GEREÇ VE YÖNTEM 35
IV. BULGULAR 37
V. TARTIŞMA 50
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER 53
VII. KAYNAKLAR 54
ÖZGEÇMİŞ 60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kalsiflakside patofizyolojik yolun şematik görünüm (Weenig 2008 figure 5'ten Türkçeleştirilmiştir.)

Şekil 2. Kalsiflakside santral ülser görünümü (12. hasta, sağ alt abdomen)

Şekil 3. Kalsiflakside nekrotik ülserasyon görünümü (12. hasta, sağ bacak distali)

Şekil 4. Tek kişilik basınç odası

Şekil 5. Çok kişilik basınç odası

Şekil 6. Basınç artışıyla oksijen çözünürlüğü ilişkisi

Şekil 7. Hasta grubuna uygulanan HBO tedavisi protokolü

Şekil 8. Kalsiflakside cilt dokusunun mikroskopik görünümü (Hematoksilen-Eozin ile boyonmış) (A. van der Wal, Pathology Department Academic Medical Center, Amsterdam)

Şekil 9. 12. Hasta fotoğrafları

Şekil 10. 13. Hasta fotoğrafları

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Oksijen ve nitrojen parsiyel basınçları değişimi

Tablo 2. Farklı basınçlarda ideal oksijen değerleri.

Tablo 3. Sağlık Bakanlığı endikasyon listesi

Tablo 4. UHMS'nin belirlediği endikasyon listesi

Tablo 5. ECHM'nin belirlediği endikasyon listesi

Tablo 6. Göreceli kontrendikasyonlar

Tablo 7. Kalsiflaksili hastalardan elde ettiğimiz sonuçlar

Tablo 8. 15 kalsiflaksili hastanın klinik detayları

Tablo 9. 15 kalsiflaksili hastanın klinik karakteristikleri ve laboratuar bulguları

KISALTMALAR-1

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

HBO: Hiperbarik Oksijen Tedavisi

AMC: Academic Medical Center

SD: Standart Sapma (Standart Deviation)

cm: Santimetre

AP: Alkalen Fosfataz

ATA: Atmosfer Absolut

PTH: Parathormon

$TcPO_2$: Transkütan Parsiyel Oksijen Basıncı

ROS: Reaktif Oksijen Ürünleri (Reactive Oxygen Species)

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

pO_2: Parsiyel Oksijen Basıncı

mmHg: Milimetre Civa

ECHM: Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (European Committee for Hyperbaric Medicine)

GATA: Gülhane Askeri Tıp Akademisi

ml: Mililitre

Hb: Hemoglobin

Pnl: Polimorfonükleer lökosit

UHMS: Sualtı ve Hiperbarik Tıp Birliği (Undersea and Hyperbaric Medicine Sociaty)

CUA: Kalsifik Üremik Arteriolopati (Calcific Uremic Arteriolopathy)

KISALTMALAR-2

BMP-2: Kemik Morfolojik Protein- 2 (Bone Morphogenetic Protein-2)

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

DM: Diabetes Mellitus

NFκB: Nükleer Faktör κ-B

vSMC: Vasküler Düz Kas Hücreleri (Vascular Smooth Muscle Cell)

Cbfa-1: Core-Binding Faktör alfa 1

RANKL: NFκB Reseptör Aktivatörü Ligantı (Receptor Activator of NFκB Ligand)

RANK: NFκB Reseptör Aktivatörü (Receptor Activator of NFκB)

ET-1: Endotelin-1

OPG: Osteoprotegerin

MGP: Matrix Gla protein

NO: Nitrik Oksit

ANA: Antinükleer Antikor

ANCA: Antinötrofilik Sitoplazmik Antikor (Antineutrophil cytoplasmic antibodies)

STS: Sodyum Tiyosülfat

PaO_2: Arteryel Parsiyel Oksijen Basıncı

dl: Desilitre

ÖZET

Amaç

Kalsifik üremik arteriolopati olarakta bilinen kalsiflaksi ağrılı, kaşıntılı, nekroze ve ülsere cilt lezyonları ile karakterize bir komplikasyondur. Genellikle son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'nde görülür ve nadirdir. Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi kalsiflaksi hastalarının kronik yaraları için kullanılsa da etkinliği tartışmalıdır. Araştırmamızda bu konuda bilgimizi artırmayı ve olgu serimizle kalsiflakside HBO tedavisi hakkında diğer olgu çalışmalarını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

1996 ile 2011 yılları arasında Academic Medical Center (AMC), Amsterdam, Hollanda Hiperbarik Tıp Departmanı'nda tedavi gören tüm hastalar retrospektif olarak gözden geçirildi. Demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri medikal kayıtlardan bulunup gözden geçirildi.

Bulgular

Onbeş hastanın tamamında (60,4±10,6 yaş, 1:2 erkek/ kadın oranı) böbrek yetmezliği mevcuttu. Sık eşlik eden hastalıklar hipertansiyon, tip 2 diyabet ve obezite idi. Altı hastada biyopsiyle kanıtlanmış kalsiflaksi vardı. Onüç hasta diyalize ihtiyaç duyarken yedi hastaya (ikisine ikişer kez olmak üzere) böbrek transplantasyonu yapılmıştı. Hastaların ortalama yara sayısı 4,6±2.5; (2-10), yara çapı 15,8±8,2 cm; (7-39 cm) bulundu. On hastada HBO tedavisinin etkisi düzenli olarak kayıt edilmişti ve hepsinin yaraları tamamen kapandı. Bu çalışmadaki hastaların çoğunda kalsiyum ve fosfat seviyeleri yükselmişti.

Sonuç

Elde ettiğimiz verilere göre HBO tedavisi kalsiflaksili hastaların yaralarında etkin bir tedavidir. Kalsiflaksi kompleks bir durum olduğu için kronik yaralarda HBO tedavisinin de ek tedavi olarak yer aldığı multidisipliner yaklaşım önemlidir.

Anahtar kelimeler: Kalsiflaksi, hiperbarik oksijen, kalsifik üremik arteriolopati, diyaliz, renal yetmezlik.

ABSTRACT

Introduction

Calciphylaxis also called calcific uremic arteriolopathy, presents itself with itchy, necrotic and ulcerated skin defects, in combination with severe pain. It is a rare but serious complication of end-stage renal failure. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy has been used to enhance wound healing, but its effect on the treatment of calciphylaxis is unclear. The aim of this particular research is to improve this knowledge and to compare our case series with other case series about HBO therapy on calciphylaxis in literature.

Methods

Patients treated between 1996 and 2011 in the Academic Medical Center (AMC), Hyperbaric Medicine Department, Amsterdam, Netherland, had been retrospectively reviewed. Demographic, clinical and biochemical characteristics were abstracted from their medical records and presented in a descriptive overview.

Results

All 15 patients (60,4±10,6 years, 1:2 male/female ratio) experienced renal disease. Frequent co morbidities were hypertension, diabetes mellitus type 2 and obesity. Six patients experienced biopsy-proven calciphylaxis. Thirteen patients required dialysis as well as seven patients had undergone a kidney transplantation, two of them actually twice. Patients had a mean of 4,6±2,5 wounds; range 2-10) with a total 15,8±8,2 cm in diameter; range 7-39 cm). In 10 patients the effect of HBO therapy was documented and had complete resolution of the wounds. Calcium and phosphate levels were increased in most patients of this study.

Conclusion

Our data support the effect of HBO in the treatment of patients with calciphylaxis and wounds. The actual complexity of this disease requires the multidisciplinary strategy, in which HBO therapy may perform an important role as adjuvant therapy for healing wounds.

Keywords: Calciphylaxis, hyperbaric oxygen, calcific uremic arteriolopathy, dialysis, renal failure.

I. GİRİŞ

Kalsiflaksi ilk kez 1962'de Selye tarafından tanımlanmıştır (1). Genellikle son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında % 1-4 oranında görülen, arterioler kalsifikasyon ve endovasküler fibrozisle seyreden nadir fakat ciddi bir komplikasyondur (2-3). Kalsiflaksili hastaların mortalite oranı tanı aldıkları bir yıl içinde farklılık gösterme eğilimindedir (%45-87,5) (4-7). Kalsiflaksi kadınlarda erkeklere oranla daha fazla tanımlanmıştır.

Kalsiflaksi patogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bunun sebebi muhtemelen multifaktöryel olmasıdır. Düşünülen risk faktörleri diyabetes mellitus, hiperkalsemi, hiperfosfatemi, sekonder hiperparatiroidizm, fazla vücut ağırlığı, karaciğer hastalığı, kalsiyum kaynakları kullanımı, D vitamini tedavisi, kortikosteroid kullanımı, warfarin tedavisi, düşük serum albumin düzeyi ve yükselmiş alkalen fosfataz (AP) düzeyidir (4). Bazen kalsiflaksi normal serum kalsiyum, fosfat ve paratiroid hormone (PTH) düzeyiyle birlikte görülmektedir (8). Kalsiflaksi aynı zamanda "Kalsifik Üremik Arteriolopati" olarak da bilinir (7). Genellikle alt ekstremitelerde ağrılı, kaşıntılı, nekrotik ve ülsere cilt defektleri ile seyreder. Ayrıca abdomen, penis, göğüs ve üst ekstremitede de tanımlandığı olmuştur (8). Cilt defektleri küçük ve orta boy arterlerde kalsiyum birikiminin neden olduğu küçük infarktlarla oluşur. Bu infarktlar renal bozukluklarda kalsiyum/fosfat metabolizma anormalliklerinden oluşabilir. Kalsiflaksi ayrıca böbrek yetmezliği hastalarında böbrek transplantasyonu sonrasında da oluşabilir (9). Kalsiflaksinin moleküler patogeneziyle ilgili de çeşitli teoriler ileri sürülmekle birlikte tam mekanizma henüz anlaşılamamıştır (10-12).

Tanı genellikle cilt bulguları, buna uygun böbrek yetmezliği ve/veya diğer hastalık öyküleriyle konur. Yani en önemli tanı kriteri klinik görünüm, lokalizasyon ve son dönem renal yetmezliktir (6). Doku biyopsisi tanıda altın standarttır ancak bu yöntem örnekleme hatası, ülser oluşumu ve infeksiyona yol açabilir. Bu nedenle biyopsi yapılması tartışmalıdır.

Kalsiflaksi nadir olarak iç organları da etkileyerek gastrointestinal hemoroji, iskemi infarktüs ve organ yetmezliklerine neden olabilir (13).

Kalsiflaksi patofizyolojisinin gerçekten multifaktöryel olması nedeniyle tedavisi de multidisipliner olmalıdır. Tedavi modellerinde ortak amaç yara bakımının yanısıra risk faktörlerini azaltmak ya da ortadan kaldırmak, ağrı kontrolü ve sepsisin önlenmesidir.

Tedavinin önemli bir parçası serum kalsiyum ve fosfat düzeylerinin normal değerlere düşürülmesidir.

Yara bakımında birkaç tedavi seçeneği uygulanabilir. Hiperbarik Oksijen (HBO) tedavisinin kronik yaralarda ek tedavi olarak uygulanması çok önemlidir.

HBO tedavisi bir basınç odası içindeki hastalara normal atmosfer basıncından daha yüksek (1 atmosfer absulut (ATA)' tan daha yüksek) bir basınçla %100 oksijen solutularak uygulanan bir tedavi yöntemidir. Hiperbarik oksijen tedavisi dekompresyon hastalığı, arteryel gaz embolisi gibi dalışa bağlı hastalıklar yanında karbon monoksit zehirlenmesi, radyasyon nekrozları, crush yaralanması, ani işitme kaybı, retinal arter oklüzyonu gibi birçok hastalıkta kullanılmaktadır. Bu tedavinin kullanıldığı önemli bir grup hastalık da diyabetik ayak, arteriyel yetmezlik ülserleri, bası yaraları, venöz ülserler gibi kronik yara grubudur. (14-15).

HBO tedavisi 1994 yılından bu yana kalsiflaksi hastalarında kullanılmaktadır (16). Literatürde HBO ile tedavi edilen kalsiflaksi hasta sayısı giderek artmaktadır. HBO tedavisinin kalsiflaksi nedenlerini ortadan kaldırmak için değil sonuçlarına yönelik olduğunun (iyileşmesi geç ve zor yaralar için) bilinmesi önemlidir. Kalsiflakside arteriolar kalsifikasyon ve endovasküler fibrozis yüzünden kan akımı engellenmiştir, bu nedenle doku oksijenasyonu azalmıştır. HBO tedavisi etkilenmiş dokuda kan akımını ve anjiogenezisi düzenleyerek yara iyileşmesine katkı sağlar. HBO tedavisi yine kalsiflaksi yaralarında etkilenmiş dokularda transkütan doku oksijen basıncını ($TcPO_2$) da arttırır (12). Doku oksijeninde artış nötrofil aktivitesini ve reaktif oksijen ürünleri (ROS) oluşumunu sağlayarak nötrofillerin bakteri öldürme yeteneklerini de arttırır. Yüksek oksijen basıncı bazı bakteriler için toksiktir (*Clostridium* vb.) ve bazı bakterilerin büyümelerini engeller (*E.coli ve Pseudomonas aeruginosa*) (12).

HBO ile tedavi edilen bu nadir hastalıklar konusundaki bilimsel bilgilere katkı sunmak için HBO ile tedavi edilmiş az sayıda ancak, literatürdekilerle karşılaştırıldığında oldukça geniş bir hasta serisi derlendi.

Bu araştırmanın temel hedefi Hollanda'nın Amsterdam şehrinde bulunan AMC'de HBO ile tedavi edilen kalsiflaksi hastalarının sonuçlarının değerlendirilmesi, bu olgu serisinin literatürde sunulan diğer olgular ile kıyaslanarak olası farkların tespit edilmesi ve en önemlisi ülkemizde de kalsiflaksi hastalarında HBO tedavisinin uygulanmaya başlanmasına katkıda bulunmaktır.

II. GENEL BİLGİLER

A .KALSİFLAKSİ

A.1. Kalsiflaksi Tanımı ve Tarihçesi

Kalsiflaksi, genellikle diyaliz tedavisi alan veya böbrek transplantasyonu uygulanan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında cilt altı doku ve küçük damarların kalsifikasyonuna bağlı olarak oluşan, cilt ülserasyonları ile karakterize, nadir görülen fakat ciddi bir komplikasyondur.

Yumuşak dokuda kalsifikasyonu tanımlayan ve bunu renal yetmezlikle ilişkilendiren ilk kişi Rudolf Virchow olmuştur (17). 1960'lı yıllarda Hans Selye kalsiflaksi terimini ilk kez kullanmış ve kalsiflaksinin belirli bazı ajanlara karşı (kalsiyum kalıntısı gibi) sistemik immun veya allerjik reaksiyon gelişimi ile oluştuğunu belirtmiştir. Selye sıçan modeli üzerinde yaptığı çalışmada vasküler osifikasyonun (kalsiflaksi) oluşumunu göstermiştir. Sıçanlarda sensitizörler ve birtakım durdurucu ajanlarla cilt nekrozu oluşumunun tetiklendiği görülmüştür. Bu sensitizörler; kalsiyum birikimleri ve cilt nekrozu ile birliktelik gösteren paratiroid hormon, D vitamini, dihidrotakisterol ve durdurucular ise metal tuzları, albumin ve travmadır (1). Fakat sıçanlarda yapılan bu çalışma, insanlarda küçük arteler ve arteriollerin media tabakasında kalsiyum depositleri oluşumuna bağlı olarak gelişen intimal hiperplaziyi ve ardından tromboz ve cilt nekrozu gelişimini açıklamamıştır (18). Yine 1960'lı yıllarda insanlarda kalsiflaksi konusunda ilk kez olgu yayını yapılmıştır (19). Bu yayından sonra renal yetmezlik ve kronik diyaliz ile birlikte doku kalsifikasyonuna yönelik çeşitli olgu çalışmaları yayınlanmıştır.

1990'lı yıllarda "Kalsifik Üremik Arteriolopati" (Calcific Uremic Arteriolopathy-CUA) terimi tanımlanmıştır (7). Bu terim patofizyoloji ve patolojik bulguları kapsaması açısından daha uygun bir tanımlamadır. CUA'daki "üremik" kelimesi ciddi veya son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ile ilişki anlamına gelse de CUA tanısı alan bazı hastalarda böbrek fonksiyonları normal olarak saptanmıştır (20). Ancak literatürde hem kalsiflaksi hem de kalsifik üremik arteriolopati terimleri birlikte kullanılmaktadır.

Günümüzde kalsiflaksi; arteriolar kalsifikasyon ve endovasküler fibrozis ile seyreden, genellikle kronik ve renal replasmana ihtiyaç duyan böbrek hastalarında ortaya çıkan nadir

fakat ciddi bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Vasküler kalsifikasyonun pozitif regülatörlerinin (kalsiyum ve fosfor, D vitamini, kemik morfolojik protein-2 (Bone Morphogenetic Protein-2-BMP-2), varfarin, reaktif oksijen ürünleri (Reactive Oxygen Species-ROS)- lipid, protein ve nükleik asitlere karşı oksidatif stress, CRP, IL-6 ve TNF-α) rolü hakkında günümüzde daha fazla bilgi mevcuttur. Ayrıca negatif regülatörler (fetuin-A ve matrix gamma karboksiglutamat-protein) de tanımlanmıştır (21).

Kalsiflaksi ile ilgili bilgiler artmış olsa da mortalite hala yüksektir. Benzer biçimde en iyi tedavi yaklaşımının nasıl olacağı ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar da eksiktir. Elimizdeki bilgilerin çoğu olgu bildirimlerinden, birkaç olgu serisi ve kemik oluşumu ve aterosklerozun moleküler gelişimi gibi diğer araştırmalardan edinilmiştir.

A.2. Sıklık

Kalsiflaksinin kronik böbrek yetmezliği olan hastaların %1-4'ünde görülmesi yanında son dönem böbrek yetmezliği hastalarının %4'ünde görüldüğü rapor edilmiştir (22). Bir kesitsel çalışmada (cross-sectional) 242 hemodiyaliz hastasının onunda (prevalans %4.1) kalsiflaksi geliştiği gösterilmiştir (3). Kalsiflaksi normal böbrek fonksiyonlu hastalarda son derece nadirdir ve genel popülasyonla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Kalsiflaksi aynı zamanda postrenal transplantasyon hastalarında da görülür (23-25). Hastaların yaklaşık %35'i renal transplantasyon uygulanmışlardan oluşmaktadır. (6)

A.3. Mortalite/ Morbidite

Kalsiflaksi hastalarında mortalite oranının tedavi aldıkları bir yıl içinde %45 ile %87,5 arasında değişiklik gösterdiği bildirilmiştir: %45 (4), %60-80 (5), %80 (6), %87,5 (7). Mortalite oranı proksimal tutulumlu hastalarda (gövde, kalça, yüz) distal tutulumlu hastalara (ekstremiteler) oranla daha yüksek tespit edilmiştir. Bir ve beş yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %45 ve %35 olarak bildirilmiştir. (6). Bu hastalarda öne çıkan ölüm nedeni lezyonların süperinfeksiyonuna bağlı sepsistir. Diğer ölüm nedenleri organ yetmezlikleri veya nekrozun yayılmasıdır. Onaltı hastadan oluşan bir olgu serisinde 14 hasta (%87,5) hayatını

kaybetmiştir. Bunların altısı sepsisten dolayı, üçü diyalizin kesilmesine bağlı, üçü kardiyak arrest nedeniyle ve ikisi ise gastrointestinal hemoroji nedeniyle yaşamını yitirmişlerdir (7).

A.4. Cinsiyet/ Yaş/ Irk

Kalsiflaksi kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülür. Oranlar farklı literatürlerde değişiklik göstermektedir: (K:E) 3:1 (6), 4:1 (7) ,5:1 (5).

Kalsiflaksinin 6 ay ile 82 yaş gibi geniş bir yaş aralığında görüldüğü bildirilmiştir. Bir seride yaş ortalaması 49 (SD±16) olarak tespit edilmiştir. Uzun süreli diyaliz öyküsü olan gençlerin daha büyük risk altında olduğu bildirilmiştir (20).

Hastalık beyazlarda (kafkas ırkı) daha çok bildirilmiş olmasına rağmen tüm ırkları etkileyebilmektedir (%63 kafkas ırkı) (20).

A.5. Patofizyoloji

Daha önce bahsedildiği gibi, kalsiflaksi genellikle kronik renal yetmezlikle birliktelik gösterir. Hastalığın patogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Sebebin multifaktöryel olması kuvvetle muhtemeldir. Obezite, diabetes mellitus (DM), hiperkalsemi, hiperfosfatemi, sekonder hiperparatiroidizm gibi komorbid hastalıklar kalsiflaksili hastalarda sıklıkla gözlemlenmektedir. Tüm bu hastalıklar kalsiflaksi oluşumu için ortak bir başlatıcıya sahip olabilirler.

Kalsiflaksi oluşumuna neden olan veya eşlik eden tüm bu hastalıklar ve kalsiyum /fosfat düzey anormallikleri, böbrek yetmezliği hastalarında da sıklıkla görülmektedir. Buna rağmen kalsiflaksinin neden nadir olduğu tam olarak açıklanamamaktadır. Çünkü net bir ilişki olsaydı SDBY ve diyaliz hastalarında kalsiflaksi görülme sıklığı artardı. Bir çok risk faktörü ya da eşlik eden faktörler sebep mi olmakta, yoksa sadece eşlik mi etmekte hala anlaşılamamıştır (4).

Kalsiflaksinin kadınlarda daha çok tanımlanması nedeniyle hormonal etkinin de patofizyolojide etkili olabileceğini düşünenler bulunmaktadır. Diabetes mellitus, hiperkalsemi, hiperfosfatemi, sekonder hiperparatiroidizm, fazla vücut ağırlığı, karaciğer hastalığı, kalsiyum kaynakları kullanımı, D vitamini tedavisi, kortikosteroid kullanımı,

varfarin tedavisi, düşük serum albumin düzeyleri ve yükselmiş alkalen fosfataz (AP) düzeyleri de risk faktörleri olarak gösterilmektedir. (4).

Genel anlamda histopatolojik görüntü küçük ve orta boy damarların intima ve media tabakalarında kalsifikasyondur (22). Bununla birlikte kutanöz vasküler (arteriolar) lümen daralır. Sonrasında intimal hiperplazi, endovasküler fibrozis ve panniküliti (adipoz doku nekrozu) içeren primer lezyon oluşur. Bu primer lezyon, oklüzyon, tromboz ve obstrüksiyon ile sonuçlanabilir. Bu yolla doku iskemik hale gelir ve sekonder (infarkte) lezyonlar oluşur. İnfarktüs; nekroza, gangrene ve ülserasyona neden olabilir. Nekroz bazen subkutan dokuya kadar yayılabilir (22). Ciltte ağrı ve kaşınma ortaya çıkar ve kaşıma sonrası infeksiyon gelişebilir. Bu durum sepsis, multiorgan yetmezlikleri ve ölüme kadar ilerleyebilir. Bu yolla kalsiyum birikimi yaşamsal tehlike oluşturan bir duruma dönüşebilir (4).

Kalsiflaksinin moleküler patogenezi biraz daha karmaşıktır. Selye'nin sensitizör ve durdurucular tabiri genişletilmiştir. Artık bu sensitizör ve durdurucuların direkt veya indirekt olarak nükleer faktör κ-B (NFκB)'yi aktive ettiği ve daha çok aktif NFκB'nin kemik patolojileri ile vasküler kalsifikasyona yol açtığı bilinmektedir (10) **(Şekil 1)**.

Vasküler kalsifikasyonun iki tipi bilinmektedir: daha sık olan tip aterosklerotik plaklarda intimal tabakada kalsifikasyondur. Diğer tip ise SDBY ve kalsiflakside anormal kalsiyum/ fosfat düzeylerinin sorumluluğuyla medial tabakada olur. İki tipte de kalsiyum hidroksiapatit birikimi ve kemik spesifik protein ekspresyonu görülür (12).

Böbrek yetmezliği olan bir hastada yüksek kalsiyum ve fosfat düzeyleri gözlemlenebilir. Bu yüksek düzeylerin arteriollerin media tabakasındaki vasküler düz kas hücreleri (Vascular Smooth Muscle Cell-vSMC) üzerinde anormal bir etkisi olabilir. İnsan vSMC'si pluripotenttir. Üremik serum ve hiperfosfatemi etkisi altında vSMC düz kas gen ekspresyonu, osteoblastik gen ekspresyonu (kemik oluşumu) olarak değişebilir. Bu transformasyon osteoblastik diferansiyasyon için temel bir transkripsiyon faktörü olan core-binding faktör alfa 1 (Cbfa-1) tarafından indüklenir. Yüksek kalsiyum seviyesi vSMC'nin osteoblasta dönüşümü için direkt bir uyaran da olabilir. Cbfa-1 aynı zamanda nükleer faktör κ-B reseptör aktivatörü ligantı (Receptor Activator of NFκB Ligand-RANKL) için bir uyarandır, yani NFκB aktivitesini de uyarır (12, 26).

NFκB, pek çok hücresel fonksiyon için anahtar transkripsiyon faktörüdür. Bu transkripsiyon faktörü bir RANKL ile nükleer faktör κ-B reseptör aktivatörü (Receptor Activator of NFκB-RANK) bağlandığında aktive olur. Hormonlar (PTH ve glukokortikoid gibi), ilaçlar (varfarin) ve sitokinler (TNF-alfa, IL-6, CRP; inflamatuar süreçler) de RANK'ı aktive eden ligandları uyarabilir. Normalde NFκB normal kemik gelişiminde, osteoklast diferansiyasyonunda ve mineral rezorpsiyonunda rol oynar. NFκB kemik morfolojik proteinleri (Bone Morphogenetic Protein-BMP) ve endotelin-1 (ET-1) transkripsiyonunu da destekler. vSMC artık osteoblast gibi davrandığı için BMP'ler , ET-1, osteopontin, ostekalsin, kemik sialoproteini ve alkalen fosfataz üreterek kemik matriksini oluşturur. NFκB tüm bunlara katkıda bulunan bir faktördür. NFκB aktivasyonu osseoz mineral kaybı ve ekstra osseoz vasküler mineral birikimi ile aktive bir kaskadla sonuçlanır (10, 12, 26).

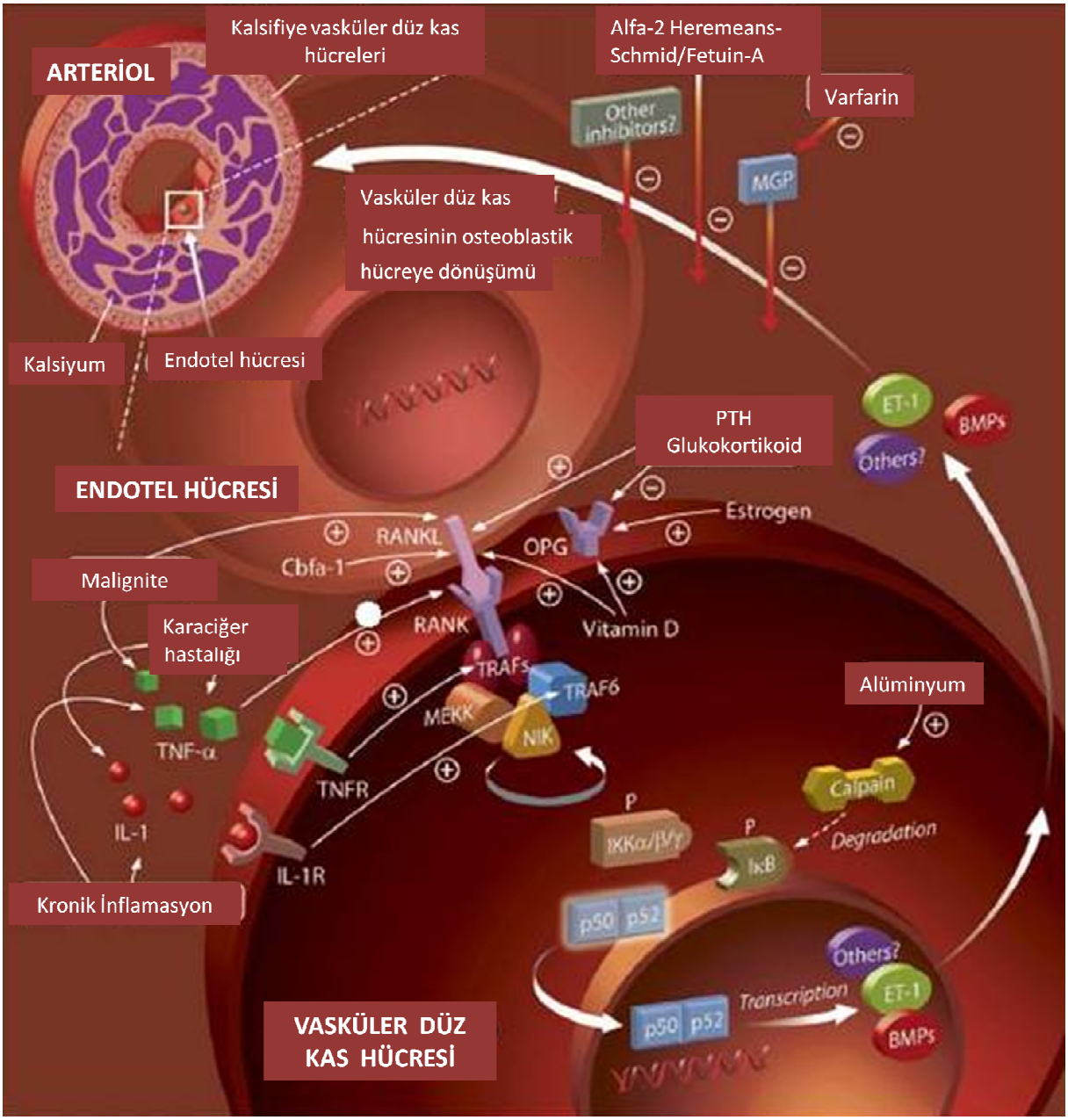
Ekstravasküler kalsifikasyon yolu, yukarıda bahsedildiği gibi NFκB bu olayı stimule ettiği için regüledir, ancak kalsiflakside etkin ve yeterli bir inhibisyon yolu halen tanımlanmamıştır. Normalde osteoprotegerin (OPG) RANK antagonistidir. Hormonlar, ilaçlar ve sitokinler OPG aktivitesini azaltabilir veya arttırabilir. PTH ve glukokortikoid OPG'yi düşürür, leptin ve bisfosfonatlar OPG'yi arttırır. OPG'yi azaltan faktörlerin veya OPG'yi uyaran faktörlerin yokluğu OPG'nin NFκB aktivitesini stabilize edici özelliğini ortadan kaldırır. OPG'de ajanlara veya genetik polimorfizme bağlı bir hasar vasküler kalsifikasyona neden olabilir (10).

Günümüzde çok çeşitli kalsifikasyon inhibitörleri tespit edilmiştir. Matrix Gla protein (MGP), K vitaminine bağlı bir proteindir ve BMP mineralizasyonunu önler. Fetuin-A karaciğer tarafından sentezlenir ve hidroksiapatit oluşumunun sistemik bir inhibitörüdür. Fetuin-A düzeyleri SDBY hastalarında, diyaliz hastalarında ve inflamasyonu olan kişilerde düşük seviyelerdedir (10). Fetuin-A, CRP arttıkça azalan bir parametredir. Düşük seviyede kalsifikasyon inhibitörleri bulunması iki şekilde açıklanabilir. Ya inhibitörler kalsifikasyon bölgelerinde kullanılıp hapsedilmekte veya bazı tetikleyiciler inhibisyon seviyesini düşürüp indirekt olarak kalsifikasyonu aktive etmektedir (4).

Kalsiflakside vSMC dışında endotel hücreleri de etkilenir. Endotel hücre disfonksiyonu nitrik oksit (NO) miktarının azalması ve süperoksit radikallerinin (ROS) üretimi ile olur. Düşük NO seviyesi küçük damarlardaki vazokonstriksiyonu arttırır. Bu da damar duvarlarında oksidatif strese, tromboz için uygun koşullara, oklüzyona ve inflamasyona yol açabilir (12).

Yukarıda yer alan kalsifikasyon teorileri tamamen spekülatiftir. Kesin neden henüz net olarak anlaşılamamıştır.

Şekil 1-*Kalsiflakside patofizyolojik yolun şematik görünümü (Weenig 2008 figure 5'ten Türkçeleştirilmiştir) (10)*



BMP: *Kemik morfolojik protein,* ***Cbfa-1:*** *Core-binding factor alfa-1,* ***ET:*** *Endotelin,* ***IκB:*** *nükleer faktör κ-B (NFκB) inhibitörü,* ***IKK α/β/γ:*** *NFκB inhibitor alfa, beta ve gamma kompleksi,* ***IL:*** *İnterlökin,* ***IL-1R:*** *İnterlökin 1 reseptörü,* ***MEKK:*** *active mitojen kinaz,* ***MGP:*** *Matriks gla protein,* ***NIK:*** *NFκB'yi indükleyen kinaz,* ***OPG:*** *Osteoprotegerin,* ***PTH:*** *Paratiroid hormone,* ***p50/p52:*** *NFκB subünitleri ½,* ***RANK:*** *NFκB reseptör aktivatörü,* ***RANKL:*** *NFκB reseptör aktivatörü ligandı,* ***TNF:*** *Tümör nekrozis factor,* ***TNFR:*** *TNF- α reseptörü,* ***TRAF:*** *TNF reseptörü ile ilişkili faktör*

A.6. Klinik

Kalsiflaksi hastalarının büyük bölümünün kronik böbrek yetmezliği ve diyaliz öyküsü bulunmaktadır. Bu grubun bir kısmında kalsiflaksi renal transplantasyon öncesinde diğerlerinde ise transplantasyon sonrası ortaya çıkmıştır. Renal allograft kalsiflaksi oluşumuna rağmen fonksiyonel kalabilmektedir (25). Otuzaltı olguluk bir seride nonüremik kalsiflaksi nedenleri de bildirilmiştir: primer hipertiroidizmde (10 olguda), malignanside (8 olguda), alkolik karaciğer hastalığında (6 olguda), bağ dokusu hastalığı (4 olguda) ve diyabet (2 olguda). Kalsiflaksi ile ilgili olduğu bildirilen birkaç durum daha bulunmaktadır. Bunlar kemoterapinin neden olduğu protein C ve S bozuklukları, crohn hastalığı, osteomalazi, POEMS sendromu, D vitamini bozuklukları, kilo kaybı ve son dönem olmayan kronik böbrek yetmezliğidir (20).

Kalsiflaksi, aniden ortaya çıkan, hızlı ilerleyen nekrotik kutanöz lezyonlar ile karakterizedir. Bu lezyonlar derin doku ülserasyonları ile sonuçlanır ve genellikle alt ekstremitede (distal tip) yerleşir. Ancak lezyonlar uyluk, kalça ve abdominal bölgelerde de görülebilir (proksimal tip) (12). Yağlı bölgeler kan akımının daha az ve tromboz riskinin fazla olması nedeniyle daha risklidir. Üst ekstremite, meme, penis, vulva, kardiyak ve pulmoner tutulumlar da bildirilmiştir (22). Kalsiflakside ayak parmakları distal tutulumunun tipik bir bulgu olmadığı belirtilmiştir (4). Proksimal tutulumun distal tutuluma göre daha kötü prognoza sahip olduğu ileri sürülmesine rağmen bu durum halen tam olarak kanıtlanmamıştır (22).

Başlangıçtaki kutanöz değişiklikler geç dönem bulgularından ayırt edilebilir. Erken dönemde ciltte ağrı ve hassasiyet mevcuttur. Bununla birlikte kalsifik birikimlerin kan damarlarında şerit halinde kalınlaşmalar oluşturmasına bağlı olarak subkutan nodüller palpe edilebilir. Ayrıca cilt eritematöz (livedo retikularis) görünümdedir (12). Bu erken dönem lezyonlar tedavi edilmezse lezyonlar ilerleyip ağrılı morarık plaklar, santral eskar formasyonu oluşur. Ardındanda yüksek doz opiyatlara bile dirençli olabilen ağrı ile karakterize santral ülser **(Şekil 2)** ile nekrotik ülserasyon **(Şekil 3)** gelişmektedir (22). Cilt ve yumuşak dokuların etrafındaki nekrotik alanlar sıklıkla karakteristik plak benzeri kalınlaşma gösterirler. Bundan sonra kalsiflaksinin tam olarak yerleşmesi birkaç günden birkaç haftaya kadar sürer (4).

***Şekil 2**- Kalsiflakside santral ülser görünümü (12. hasta, sağ alt abdomen)*



***Şekil 3**- Kalsiflakside nekrotik ülserasyon görünümü (12. hasta, sağ bacak distali)*



A.7. Tanı

Tanı, genellikle ciltteki klinik bulgularının uyandırdığı şüphe ve beraberinde kronik renal yetmezlik veya diğer etyolojik nedenlere uyumlu anamnez ile konulur. Bu nedenle en önemli kriterler klinik görünüm, lokalizasyon ve son dönem böbrek yetmezliğidir (6). Hasta öyküsünde kalsiflaksi için tipik risk faktörleri tanı için önemlidir. Başlıca risk faktörleri; yükselmiş serum kalsiyum ve fosfat değerleri, hiperparatiroidizm, hipoalbuminemi, obezite, D vitamin analogları kullanımıdır. Diğer olası risk faktörleri: Protein C ve S bozuklukları, hiperkoagulabilite durumları, DM tip2, K vitamini eksikliği, hipoparatiroidizm, hipertansiyon, dislipidemi, sık ve ani kilo kayıpları, karaciğer hastalığı, immunsupresif ajan kullanımı, yükselmiş aliminyum değerleri ve sistemik inflamasyondur (6).

Doku biyopsisi altın standarttır ancak bu prosedürün ülser oluşumuna, örnek seçiminde hataya ve infeksiyona yol açabileceği belirtilmiştir (12). Bu yüzden biyopsi yapılıp yapılmaması tartışmaya açıktır. Klinik bulguların tanıya katkısı değerlendirildikten sonra biyopsi gerekliliğine karar verilir. Bazı olgularda doğru tanıyı hemen koyup uygun tedavi başlamak için yapılır. Cerrahi yara iyileşmesi tamamlandıktan sonra histolojik doku analizinde kalsifikasyona duyarlı boyama yöntemlerinin kullanılabileceği belirtilmiştir (4).

Histolojik tablo kutanöz arteriollerin medial kalsifikasyonu (primer olay), intimal hiperplazi (proliferasyon), endovasküler fibrozis ve intravasküler tromboz (sekonder olay) şeklindedir. Panniküllit (adipoz doku nekrozu) de gelişebilir (12).

Hastayı tam olarak araştırmak için histolojik biyopsinin yanısıra en azından bazı kan serum değerlerine bakılmalıdır (üre, kalsiyum, kreatinin, fosfat, alkalen fosfataz, albumin ve PTH). Çoğu böbrek yetmezliği hastasında (henüz kalsiflaksi hastası olmayanlar) bu testler zaten rutinde uygulanmaktadır. Bazen kalsiflaksi normal serum kalsiyum, fosfat ve paratiroid hormon (PTH) seviyeleri ile seyredebilir (8). Bunlara ek olarak kandaki koagulasyon faktörleri de değerlendirilmelidir; protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, protein C seviyesi, protein S seviyesi, lupus antikoagulan seviyesi, faktör V- leiden düzeyi ve homosistein düzeyi gibi. Altta yatan vaskülitleri elemek için antinükleer antikor (ANA) ve antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) değerleri ölçülebilir. Ayrıca eritrosit sedimentasyon oranı ve CRP değeri inflamasyonu araştırmak için uygundur.

Kalsifikasyon ve kemik matriks yumuşak dokudan ayırt edilebildiğinden, radyografi ve kemik sintigrafisi (teknisyum-99) seyrek de olsa tanı aracı olarak kullanılabilir ve düz grafilerde yumuşak dokularda ve küçük damarlarda kalsifikasyon gözlemlenebilir (22).

Birçok ülsere ve nekrotik patolojide, uzuvların yaşayabilirliği transkütan oksijen basıncı ölçümüyle ($TcPO_2$) değerlendirilebilir. Bu yöntem ayrıca tedavinin etkisini ve yara iyileşmesini değerlendirmek için de kullanılabilir.

Nefroloji kliniği, cildiye kliniği, cerrahi klinikleri, ağrı kliniği ve hiperbarik tıp kliniklerini içeren multidisipliner yaklaşım önemlidir. Bu multidisipliner yaklaşımda önemli olan her bir kalsiflaksi hastası için hangi sırayla ve en iyi şekilde nasıl tedavi edilebileceğidir. Örneğin; böbrek hastalığının ciddiyeti nefroloji kliniği tarafından belirlenir, uzuvların durumu cerrahi klinikleri tarafından değerlendirilir.

A.8. Ayırıcı Tanı

Cilt lezyonları ile gelen bir hastada kalsiflaksi tanısı düşünüldüğünde şunlar araştırılabilir: periferik arteryal oklüzyon hastalığı, kronik venöz yetmezlik (venöz ülserler), kumarin nekrozları, birçok nedene bağlı vaskülitler, neoplastik nedenler, hiperoksalüri, erizipel, selülit, nekrotizan fasiit, kollejenozlar, büllöz pemfigoid, eritema nodozum, büllöz lupus eritematozus, poliderma gangrenozum, vibrio vulnifikans infeksiyonu ve Wegener granulomatozu (27). Daha önce bahsedildiği gibi, klinik görünüm yardımıyla ayırt etmek zor ise biyopsi önerilebilir.

Ayırıcı tanıda gözönünde bulundurulması gereken diğer sistemik problemler: kriyoglobulinemi, kriyofibrinojenemi, protein C ve S bozuklukları, antifosfolipid sendromu, aterosklerotik periferal vasküler hastalık, pankreatik pannikülit, kolestorel embolisi, subakut bakteriyel endokardit, ve dissemine intravasküler nekrozdur (27).

A.9. Tedavi Seçenekleri

Kalsiflaksi multifaktöryel bir hastalıktır, bu nedenle tedavi de multidisipliner olmalıdır. Randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle standart, kanıta dayalı bir tedavisi

yoktur. Kalsiflaksi tedavisi ile ilgili bazı olgu serileri mevcuttur. Cerrahi yara bakımı, yoğun diyaliz ve tamamlayıcı hiperbarik oksijen tedavisi ile ilgili olumlu etkiler bildirilmiştir (28). Bu bölümde literatürde en sık kullanılan tedavi çeşitlerinden bahsedilmektedir. Tedavinin temel amacı yara bakımının yanısıra risk faktörlerini elimine etmek veya ortadan kaldırmak, ağrıyı kontrol altına almak ve sepsisi önlemektir.

Tedavinin önemli bir parçası serum kalsiyum ve fosfat seviyelerinin normal seviyelere indirilmesi ve sekonder hiperparatiroidizmin düzeltilmesidir. Bozulmuş kalsiyum ve fosfat metabolizması düzeltilmelidir: örneğin düşük kalsiyum içerikli solüsyonlarla diyaliz uygulanmalıdır. Ayrıca daha iyi sonuç elde edildiğini gösteren yayınlanmış çalışma olmamasına rağmen diyaliz sıklığının arttırılabileceği de ileri sürülmektedir (12). Peritoneal diyalizden hemodiyalize geçiş de tedaviye yardımcı olabilir (4).

Hiperfosfatemi, fosfat bağlayıcılar kullanılarak tedavi edilebilir. Kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılardan kaçınılmalıdır, çünkü bunlar kalsiyum seviyelerini yükseltir. Sevalamer veya lanthanum gibi kalsiyum içermeyen ve alüminyum içermeyen fosfat bağlayıcılar kullanılmalıdır. Sekonder hiperparatiroidizm tedavisinde D3 vitamini analogları ve kalsiyum tuzlarının kullanımına devam ettirilmemelidir (6).

Sekonder hiperparatiroidizm olması durumunda iki seçenek bulunmaktadır. Bunlardan biri subtotal paratiroidektomi, diğeri ise kalsimimetik kullanımıdır. Bazı olgu serilerinde paratiroidektomi sonrası iyi sonuçlar alınmıştır. Altı hastalık bir seride ağrının geçtiği ve yaraların iyileştiği gözlemlenmiştir (29). Ancak bu girişim sadece hiperparatiroidi varsa ve hastanın diğer özellikleri cerrahi girişime uygunsa önerilir. Paratiroidektomi hayatta kalım süresine de fayda sağlamaktadır. Paratiroidektomili hastalarda hayatta kalım oranı %65 iken sadece ilaç tedavisi alan hastalarda %35 olarak belirtilmiştir (26). Bununla birlikte bazı çalışmalarda paratiroidektominin etkisinin gösterilememesi nedeniyle bu tip bir cerrahinin gerekliliği net değildir ve tartışmaya açıktır (18).

Sinakalset hidroklorid bir kalsimimetiktir ve PTH sekresyonunun düzeltmek için kullanılır. Kalsiyum reseptörlerinin kalsiyuma duyarlılığını arttırarak PTH seviyesinin düşmesine yardımcı olur. Daha az PTH sekresyonu daha düşük kalsiyum ve fosfat düzeyleri ile sonuçlanır.(26). Sinakalset kullanımının paratiroidektomiyle eşdeğer olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

Pamidronat (IV) ve etidronat (PO) gibi bifosfonatlar da kalsiflaksi tedavisinde başarıyla kullanılmıştır (30). Bifosfonatlar etkilerini kemiği koruma üzerine gösterirler. Osteoklastik aktiviteyi suprese edip, lokal makrofaj aktivitesini ve proinflamatuar sitokin salınımını azaltırlar. Sonuçta bifosfonat kullanımı serumda serbest kalsiyum ve fosfat seviyelerinde düşmeye neden olur. Bifosfonat kullanımı sonrası ağrıda hızlı azalma ve CRP seviyesinde düşme bildirilmiştir. Ancak bu etki kalsiyum ve fosfat metabolizmasında düzelmeye bağlanamayabilir. Yani bifosfonatın ağrı üzerine doğrudan bazı etkileri olduğu da ileri sürülmektedir. Bazı kanıtlanmamış teoriler bifosfonatların OPG yoluyla kalsifikasyonu azalttığını göstermektedir (26). Bu ilaçlar turnover düşüklüğü ile renal osteodistrofi gibi kemik metabolizması üzerine negatif etkilerinden dolayı dikkatli kullanılmalıdır (4).

Bildirilen bazı olgu sunumlarına göre sodyum tiyosülfat'ın (STS) intravenöz veya peritonel infüzyonla kullanımıyla ilgili iyi sonuçlardan bahsedilmektedir (21). İnfüzyon süreleri 30 ile 60 dakika arasında değişmekte ve her diyaliz sonrası 25 g (100ml STS %25 lik solüsyon) kullanımı genel kabul görmektedir. Ancak 5-75g (12g/1.7m², kiloya göre doz) gibi bildirilen farklı doz uygulamaları da bulunmaktadır. Sodyum tiyosülfat kalsiyum gibi bir katyon şelatörüdür ve çözülemeyen doku birikimlerini daha hidrofilik ve daha iyi çözülebilen kalsiyum tiyosülfata dönüştürebilir (12). STS aynı zamanda, glutatyon yoluyla potent antioksidan gibi davranır ve ROS'u ortadan kaldırır. ROS, vasküler osifikasyonla sonuçlanan NFκB'yi aktive edip Fetuin-A ve antioksidan albumini inhibe ederek inflamasyona neden olan sitokin etkinliğini azaltır. ROS aynı zamanda Gla-proteinlerini azaltıp daha az da olsa vasküler osifikasyonun inhibisyonunu da sağlar. STS ROS'u inaktive eder, yani vasküler osifikasyon ve endotelyal disfonksiyon üzerinde etkisi vardır (21).

STS infüzyonunun tedavide kullanımı son 10 yıldır artış göstermektedir ve tedavide beklentiler üst düzeydedir. Üremik ve non üremik kalsiflaksili hastalarda kullanımıyla ilgili başarılı yayınlar bulunmaltadır (2). STS'nin en önemli yan etkisi metobolik asidozdur. Metabolik asidoz katabolizmayı ve kemik mineral çözünmesini artırabilir. Bu yan etki yüksek doz bikarbonatla tedavi edilebilir (12). Diğer yan etkileri bulantı ve kusmadır.

Kalsiyum ve fosfat mekanizması diyet değişimi ve kısıtlama ile de düzenlenebilir, ama çoğu SDBY hastası için diyaliz ve ilaçların takviyesi tek etkin yoldur. Non üremik patolojisi olan bir hastada diyet değişikliği bir seçenek olabilir. Böyle bir durumda diyetisyen konsültasyonu düşünülmelidir.

Kalsiyum ve fosfat metabolizmasını düzenlemek için uygulanan medikal tedavinin yanısıra kalsiflaksi tedavisinde antibiyotikler, antiseptikler, antikoagulanlar, analjezikler ve antiinflamatuarlar da kullanılabilir. Yara bölgesi infeksiyonunu önlemek için iyodin içeren antiseptikler önerilebilir. Erken dönem komplike infeksiyonun önlenmesinde inflamatuar parametrelerin ve vital bulguların takibi önemlidir. Sistemik antibiyotikler yaralardaki infeksiyon kontrolünde kullanılabilir. (6)

Hiperkoagulabilite tromboz, oklüzyon ve nekroza zemin hazırlayabilir. Antikoagulanlar hiperkoagulabiliteli hastalarda işe yarayabilir. Kalsiflaksinin düşük doz doku plazminojen aktivatörüyle başarılı tedavisi bir olguda bildirilmiştir (31). Ayrıca non-üremik bir olguda varfarin tedavisinin provokatif faktör olduğu bildirilmiştir. (32). Tüm kalsiflaksili hastalarda antikoagulanların rolü tartışmalıdır. Kumadin (K vitamini antagonistleri) kullanımından da kaçınılmalıdır. Bunun proflaktik kullanımı endike değildir. Çoğu SDBY hastası üremiden dolayı uzamış kanama zamanına sahiptir. Hastaların koagulabilite durumlarına dikkat etmek gerekir. Düşük molekül ağırlıklı heparin komplike edici etken olarak bildirilmemiştir (7, 26). Heparin veya antikoagulanların etkilenmiş dokulara kan akımını arttırıp arttırmadığını yönelik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. K vitamini antagonistleri ile tedavi durdurulmalı ve K vitamini kontrol altında tutulmalıdır. (4).

Kalsiflaksili hastalar çok şiddetli ağrı tariflemekte ve en ufak bir temasın bile çok ağrılı olabileceğini belirtmektedirler. Bu ağrı her zaman analjeziklerle kontrol edilemez. Bu nedenle ağrı kliniği ile konsültasyon düşünülmelidir. Hastalarda opioid analjeziye genellikle ihtiyaç duyulur. Opioid analjezik olarak fentanil kullanımı tercih edilir. Morfin kullanıldığında SDBY hastalarında toksik morfin glukronid ürünleri birikimi oluşabilir. Bu ürünler doku perfüzyonunu bozup trombüse neden olabilir. Bu nedenle morfin kullanımından kaçınılmalıdır (26).

Ülserasyon olmayan kalsiflaksi hastalarında kortikosteroid kullanımı iyileşmeye yardımcı olabilir ama ülseratif formda tersi etki oluşabilir (4, 33).

Yara bakımı ile ilgili olarak yara temizliğinde enzimatik ajanlar veya hidrokolloid örtüler lokal antiseptiğe tercih edilirler (6). Sık yara debridmanı gereklidir, fakat geniş debridman önerilmez. Debridman (nekrotektomi) kapsamı her bir klinik tablo için özeldir. Larva tedavisiyle debridman da bir seçenektir. Larva kullanımı nekrotik doku debridmanında cerrahi debridmana göre daha ağrısız olabilir (10). Kalsiflaksi için risk altında olan bölgelere

subkutanöz injeksiyon gibi cilt travmaları, gergin sütürler ve biyopsiler önlenmelidir. Steril örtü nemli bir ortam sağlamalı, eksuda temizlenmeli ve minimal cilt travmasını önlemek için örtünün uygulaması ve kaldırılması kolay olmalıdır. Vakumlu yara kapama sistemleri faydalı olabilir, ancak rutinde uygulanmamaktadır. Cilt greftinin faydalı olacağı düşünülmemektedir (21).

HBO tedavisi 1994'ten bu yana kalsiflaksideki kronik yaraların tedavisinde kullanılmaktadır (16). Literatürde HBO ile tedavi edilen olgular giderek artmaktadır.

A.10. Takip

Kalsiflakside komplikasyonlar hafif ya da ciddi olabilir. Bunlar mobilizasyonda azalmaya yol açabilen ağrı gibi hafif ya da sepsis ve yara infeksiyonları gibi ölümle sonlanabilecek kadar ciddi olabilirler. Bazı ekstremite lezyonları iyileşmeyebilir ve amputasyon gerektirebilir. İç organlarda kalsiflaksi gastrointestinal hemoraji, infarktüs ve yetmezliklere yol açabilir.

Genel takipte ağrı, yara iyileşmesi ve infeksiyon varlığı kontrol edilmelidir. SDBY hastalarında böbrek fonksiyonları, hormon düzeyleri, kalsiyum fosfat metabolizması takibi gibi daha özel incelemeler gerekir. Tamamen iyileşmiş bir hastada bile kalsiflaksinin yeniden gelişebileceği unutulmamalıdır. SDBY hastalarında gelişen diğer komplikasyonlar kalsiflaksi için öncü rol oynayabilirler (6).

B. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

B.1. Tanım

Medikal bir tedavi yöntemi olan Hiperbarik Oksijen (HBO) tedavisi kapalı bir sistem içinde 1 atmosfer absoluttan (1 ATA = 1 Bar = 760 mmHg) daha fazla bir basınçta aralıklı %100 oksijen solunması ile yapılır (34). 1 ATA'da yani normobarik ortamda ya da bölgesel uygulanan %100 oksijen HBO tedavisi olarak kabul edilmez.

İsimlerinden de anlaşılacağı gibi, bu sistem, bir seansta bir hasta tedavi ediliyorsa tek kişilik basınç odası **(Şekil 4)**, birden fazla sayıda hasta tedavi ediliyorsa çok kişilik basınç odası olarak adlandırılır **(Şekil 5)**. Tek kişilik basınç odasında oksijen, odanın doğrudan bu gaz ile basınç altına alınması ile ya da odanın hava ile basınç altına alınıp maskeden oksijen verilmesi ile hastaya ulaştırılır. Çok kişilik basınç odasında ise, oda hava ile basınç altına alınıp oksijen maske, endotrakeal tüp ya da başlıktan verilir. Tedavi süre ve basınçları hastalığa göre farklılık gösterir (35).

***Şekil 4**- Tek kişilik basınç odası*



***Şekil 5**- Çok kişilik basınç odası*



B.2. Tarihçe

Hiperbarik oksijen tedavisinin temelinin, 1662 yılında Henshaw tarafından yapılmış olan "Domicilium" olduğu söylenmektedir. Bu sistemde kapalı bir odaya körükle yüksek baınçlı hava verilmekte ve böylece hava tedavisi uygulanmaktaydı. Oksijen ve etkileri Priestly tarafından bundan yaklaşık yüzyıl sonra, 1775'te tanımlanmıştır (36). Bir süre ara verilse de 1830'larda ilgi yeniden canlanmıştır. Bu dönemde Junod ve Pravas basınç odaları yapıp çeşitli hastaları tedaviye almışlar ve iyi sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir (37, 38).

1840'ların başlarında ise Triger bu teknolojiyi basınçlı hava tünellerinde (kezonlarda) kullanmıştır. Triger uzun süre bu tünellerde çalışanlarda eklem ağrıları ve merkezi sinir sistemi (MSS) bulgularını bildirmiştir. Daha sonra bu bulgular dekompresyon hastalığı olarak tanımlanmıştır (39).

1850'lerde "basınçlı hava banyoları" olarak adlandırılan bu sistemler tüm Avrupa'da yaygınlaşmıştır. 1879'da Fontaine bunlardan hareketli hiperbarik ameliyathane geliştirmiştir (40).

1800'lerin ikinci yarısında ise en önemli araştırmacılardan biri yüksek basınç fiziğinin babası sayılan Paul Bert olmuştur. Oksijenin merkezi sinir sistemine (MSS) toksik etkilerini ilk kez tanımlamıştır. Ayrıca dekompresyon fizyolojisine de birçok katkıda bulunmuştur. Kezon havasındaki nitrojenin dekompresyon patolojilerinin sebebi olduğunu belirlemiştir. Bununla birlikte basınç düşürülürken geçirilen sürenin uzatılmasıyla nitrojenin atılımının artacağını ve bu bulguların azalacağını belirtmiştir. Bu dönemlerde kezon çalışmaları iyice hız kazanmış, köprü, yeraltı/sualtı tüneli inşaatları mümkün olmuştur. Ancak bu inşaatlar dekompresyon patolojileri nedeniyle sayısız işçinin hayatına mal olmuştur. Bu kazalardan da edinilen deneyimle ilk defa dekompresyon patolojilerini rekompresyonla geçirmeyi hedefleyen "dekompresyon bölmesi" kullanılmıştır (41).

Yirminci yüzyıl başlarında donanmaların basınçlı ortam araştırmalarına katkısı büyük olmuştur. Bunların başında da Haldane'in araştırmaları gelir. Bert'in yavaş dekompresyon çalışmasını ilerletmiş ve kademeli dekompresyonu geliştirmiştir. Böylece bugünkü dekompresyon tablolarının temeli oluşmuştur (42).

Bu dönemden sonra basınçlı ortamda oksijenin kullanımı gelişmiştir. Brezilya'da 1930'lu yıllarda çalışmalar yapan De Almeida bu araştırıcıların başında gelmektedir. Özellikle, radyoterapi ve gazlı gangren ile hiperbarik oksijen ilişkisi üzerine çalışmaları bulunmaktadır (43).

Ancak modern HBO tedavisi çalışmaları 1950'den sonra yapılmıştır. Churcill-Davidson, Boerema ve Brummelkamp dönemin önemli araştırıcıları olmuşlardır. Churcill-Davidson HBO ile tümörde radyoterapi duyarlılığı üzerine çalışmıştır (44).

Boerema da oksijenin basınçlı ortamda artmış çözünürlüğünden faydalanıp başarılı kalp ve dolaşım sistemi çalışmaları yapmıştır. Yazdığı "Life Without Blood" (kansız hayat) yayını çok tanınmıştır (45).

Brummelkamp ise HBO'nun gazlı gangrende kullanımını inceleyerek bugünkü anti-mikrobiyal etkinin temelini geliştirmiştir (46).

1960'lardan sonra çalışmalar hız kazanmış, ilki 1963'te Amsterdam'da düzenlenen toplantılarla gelişmeler yaygınlaşmıştır. Sonrasında HBO tedavi merkezlerinin sayısı artmıştır. Merkezlerin kimilerinde bilimsel temellere dayanmadan pek çok hastalık tedaviye alınmıştır. Bu da hiperbarik oksijen tedavisinin bilimsel gelişiminde gerilemeye yol açmıştır.

Bu sebeple 1970'lerin sonunda Sualtı ve Hiperbarik Tıp Birliği (Undersea & Hyperbaric Medical Society-UHMS) hiperbarik oksijen tedavisinin temel kural ve prensiplerini yayınlanmıştır.

Bilimsel temeli olan çalışmalar yapılmış, uluslararası toplantılar düzenlenerek bu bilgiler paylaşılmış ve dergiler yayınlanmıştır. Tüm bunların sonucunda, HBO tedavisinin endikasyonları ve tıp alanındaki yeri daha kesin sınırlarla belirlenmiştir (47).

Avrupa'da da bir birlik kurulmuştur. Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (European Committee for Hyperbaric Medicine-ECHM) 1994'te ilk konsensus bildirisini yayınlamıştır.

HBO tedavisi, ülkemize de, diğer birçok yerde olduğu gibi, ilk olarak donanmada dekompresyon hastalığı tedavisinde kullanılmasıyla girmiştir. 1976'da yapılan protokolle İstanbul Tıp Fakültesi'nde Deniz ve Sualtı Hekimliği kurulmuştur. Sonraki yıllarda Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA)'nde ve kliniğimizde dalış hastalıkları haricindeki hastalıkların tedavisi yapılmaya başlanmıştır. 1990'lı yıllarda özel HBO merkezlerinin artması ile tedavi iyice yaygınlaşmış ve tanınmıştır. Şu an birçok büyük şehirde basınç odası bulunmakta ve tedavi uygulanmaktadır (48).

B.3. Fiziksel Temel

Hiperbarik oksijen tedavisinin fiziksel temelini gazların sıcaklık, hacim ve basınç ile ilişkilerini gösteren gaz yasaları oluşturmaktadır.

a. <u>Boyle Yasası</u>

Sıcaklığın sabit olduğu ortamda bir gazın hacmi ile basıncı arasında ters orantı vardır.

P(basınç) x V(hacim) = K (sabit) T(sıcaklık) sabit

ya da

P1 x V1 = P2 x V2

olarak ifade edilebilir.

Bu yasa barotravmaların fizyopatolojisinde önemli rol oynar. Aynı şekilde dekompresyon hastalığı ve gaz embolisi gibi hastalıkların da tedavisi ile doğrudan ilişkilidir (49).

b. Charles Yasası

Bu yasaya göre basıncı sabit tutulan bir gazın hacmi sıcaklığı ile doğru orantılıdır, yani gaz ısıtıldıkça hacmi artar. Pratikte Boyle ve Charles yasaları birleştirilerek kullanılır:

$$\mathbf{P_1 \times V_1 / t_1 = P_2 \times V_2 / t_2}$$

P= basınç, V= hacim, t= sıcaklık

Bunun hiperbarik uygulamalara yansıyan kısmı sıkıştırılan, yani basıncı arttırılan gazın sıcaklığının artmasıdır. Yani hızlı bir kompresyon sırasında basınç odası rahatsız edici şekilde sıcak olabilir (49).

c. Dalton Yasası

Bir gaz karışımının toplam basıncı o karışımı oluşturan gazların parsiyel basınçlarının toplamına eşittir.

$$\mathbf{Pt = P1 + P2 + P3+\ldots + Pn}$$

P_t = Gaz karışımının toplam basıncı, $P_{1,2,3\ldots n}$ = Karışımdaki gazların kısmi basınçları

Hava %20.94'ü oksijen, %78.08'i nitrojenden oluşan, deniz seviyesinde basıncı 1 ATA olan bir gaz karışımıdır. Hesaplama kolaylığı için bunlar sırasıyla %21 ve %79 olarak kabul edilirler. Dolayısıyla oksijenin parsiyel basıncı 0.21 ATA, nitrojenin parsiyel basıncı 0.79 ATA olarak kabul edilir. Ortam basıncı arttıkça nitrojen ve oksijenin parsiyel basınçları da orantılı olarak artar. Çeşitli hiperbarik ortamlarda gaz basınçları **Tablo 1**'de verilmiştir (50).

Toplam		**Oksijen basıncı**		**Nitrojen basıncı**	
TA	mmHg	**ATA**	mmHg	**ATA**	MmHg
1	760	**0,21**	159,6	**0,79**	600,4
1,91	1452	**0,40**	304,8	**1,51**	1146,8
2	1520	**0,42**	319,2	**1,58**	1200,8
2,36	1794	**0,50**	376,7	**1,86**	1416,9
2,82	2143	**0,59**	450,1	**2,23**	1693,1
3	2280	**0,63**	478,8	**2,37**	1801,2
4	3040	**0,84**	638,4	**3,16**	2401,6

Tablo 1- *Oksijen ve nitrojen parsiyel basınçları değişimi*

d. <u>Henry Yasası</u>

Bu yasaya göre sıvı içinde çözünen gaz miktarı, gazın parsiyel basıncı ile doğru orantılıdır. Ayrıca her gazın farklı sıvılar için farklı çözünürlük katsayısı vardır, çözünen gaz miktarı bu katsayıya ve ortam sıcaklığına da bağlıdır.

Henry yasası HBO tedavisinin etki mekanizmasını açıklaması bakımından önemlidir.

Oksijenin 37°C plazmadaki çözünürlüğü **0,0214 mLO_2 / mL-pl / atm.PO_2** dir. Ancak kan sadece plazmadan oluşmayıp hemoglobin (Hb)-plazma solüsyonu olduğundan kandaki oksijen çözünürlüğü daha fazladır. Total kan çözünürlüğünün hesaplanması için aşağıdaki formül kullanılır:

Total kan çözünürlüğü = 0,0214 + (0,000108 X O2 kapasitesi) mL/mL pl/atm

Bunun için O_2 kapasitesinin bilinmesi gereklidir. O da şu formül ile hesaplanır:

O2 kapasitesi = (1 gr Hb'in taşıdığı O2) x (gr Hb / 100 cm3) x (% saturasyon)

Fizyolojik şartlarda, Oksijen kanda %97'si hemoglobine bağlı, %3'ü plazmada çözünmüş halde taşınır. Sature olmuş bir Hb molekülünün 1 gramı ise 1,34 mililitre (ml) oksijen taşıyabilir. Fizyolojik şartlarda Hb saturasyonu %97,5 olarak kabul edilir (51, 52).

Normal Hb değeri 15 gr/ml olarak kabul edildiğinde,

O2 Kapasitesi = (1,34 mL O2 / gr Hb) x (15 gr/100 ml) x (%97,5) = 19.5 ml

Bu sonuca göre deniz seviyesinde hava solunması ile 37°C'de 100 ml kanda 19,5 ml O_2, Hb'e bağlı olarak taşınmaktadır. Aynı şartlarda plazmada çözünmüş olarak taşınan O_2 ise 1 litre plazmada 3 ml.'dir (51, 52).

O_2 kapasitesi, saturasyon %100 olduğu varsayıldığında, 20 ml olarak kabul edilip yukarıda belirtilen formüle yerleştirilirse 37 °C'de oksijenin total kan çözünürlüğü:

0,0236 ml O2 / ml kan/ atm PaO2

ya da

0,0031 %vol O2 /mmHg PaO2'dir.

Farklı basınç değerlerinde Hb-plazma solüsyonu olan kanda taşınan ideal miktarları **Tablo 2**'de verilmiştir.

Toplam Basınç		**İdeal Çözünmüş Oksijen Miktarı (% vol.)**	
ATA	**mmHg**	**Hava Solunumu**	**%100 Oksijen Solunumu**
1	760	0,32	2,09
1,5	1140	0,61	3,26
2	1520	0,81	4,44
2,5	1900	1,06	5,62
2,82	2143	1,17	6,37
3	2280	1,31	6,80
4	3040	1,80	3 ATA'nın üzerindeki basınçlarda %100 O_2 uygulanamaz.
5	3800	2,30	

Tablo 2- *Farklı basınçlarda ideal oksijen değerleri. Kanın hemoglobin oksijen kapasitesi %20 volüm olarak kabul edilmiştir –yani Hb'nin % 100 sature olması durumu(50).*

Arteryel sistemde taşınan oksijen miktarının 100 ml kanda ortalama olarak 19,5 ml. olduğu belirtilmişti. Doku kapillerinden venöz dönüşe geçtiğinde saturasyon %70-75, parsiyel oksijen basıncı 40 mmHg kadardır. Hemoglobin de bir miktar CO_2 bağlamış olduğundan onun da oksijen taşıması azalmıştır. Sonuçta 100 ml.'de taşınmakta olan oksijen 14-14,5 ml kadar olur, yani dokularda 5-5,5 ml kadar oksijen kullanılmaktadır. Bu da Tablo 2'de görüldüğü üzere 2,5 ATA'da çözünmüş oksijen miktarıdır. Yani hiç Hb ile taşınmasa bile bu basınçta %100 oksijen solunursa plazmada çözünmüş oksijen dokuların ihtiyacını karşılamak için yeterlidir (50).

B.4. Oksijen Toksisitesi

Dünyada en fazla bulunan element olan oksijen, atom numarası 8 olan, renksiz, kokusuz, tatsız bir gazdır. Neredeyse tüm aerop canlılar için yaşamsal olan bu gaz normal atmosferik şartlarda toksik değildir. Ancak parsiyel basıncı yaklaşık olarak 0,5 ATA'yı geçerse insanlar için toksik özellikleri ortaya çıkar.

Oksijen toksisitesi parsiyel basınca, maruz kalınan süreye ve kişisel duyarlılığa bağlıdır. Toksisitenin oluşmasında ise serbest oksijen radikallerinin etkili olduğu düşünülmektedir. Normal şartlarda antioksidan mekanizmalar toksik etkiler ortaya çıkmadan radikalleri ortadan kaldırır. Maruziyet uzun süre ya da fazla miktarda olursa bu mekanizmalar yetişemez ve toksik etkiler görülür.

Akut denilebilecek MSS toksisitesi 2 ATA ve üzeri basınçlarda oksijen solunurken görülür. Uyuşma, karıncalanma, kas seğirmesi gibi hafif olabilir. Ancak en tehlikeli klinik bulgu grand mal konvülziyondur. Oksijen solunmasına ara verildikten bir süre sonra geriler. Ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmada 80.679 HBO tedavisi seansında iki kez (2,4: 100.000) oksijen toksisitesi tespit edilmiştir (53). Diğer bir çalışmada oksijen toksisitesinin tonik klonik nöbetlere yol açabildiği ancak sadece 1:5000 veya 1:10000 oranında görüldüğü belirtilmiştir (26).

Günümüzde, yapılan tedavilerde 3 ATA üzerinde oksijen verilmemektedir. Ayrıca tedaviler genellikle 20-30 dakika oksijen, 5-10 dakika hava soluma düzenine göre yapılmaktadır. Daha geç dönemde ortaya çıkan şekli olan pulmoner toksikasyon ise daha düşük basınçta uzun süre oksijen solunması ile oluşur. İlk zamanlarda sadece trakeal irritasyon hissi oluşturur. Zaman geçtikçe akut solunum yetmezliğine kadar ilerler. Solunum sıkıntısı geliştiği için oksijen verilmeye devam edilirse durum daha da ağırlaşır. 0,5 ATA'dan biraz yüksek basınçlarda toksisitenin gelişimi günler alırken, daha yüksek basınçlarda çok daha çabuk olur (34, 52).

B.5. HBO'nun Fizyolojik Etkileri

Esas olarak HBO'nun iki temel etkisi vardır: Basıncın doğrudan etkisi ve oksijenin parsiyel basıncının yükselmesi ile oluşan metabolik etkiler.

a. <u>Basıncın Doğrudan Etkileri</u>

Bu etkilerin en başında kabarcık boyutunun küçülmesi gelir. Bu etki Boyle yasasına bağlıdır. Bununla anlatılmak istenen, gaz dolu boşluğun hacminin basıncın artışı ile ters orantılı olarak azalmasıdır. Bu etki daha çok dekompresyon hastalığı, gaz embolisi gibi hastalıkların tedavisinde önemlidir. Damar içinde ve dokuda oluşan kabarcıkların boyutu küçülürken bir yandan da oksijen nitrojenle yer değiştirerek bu küçülmeye katkıda bulunur.

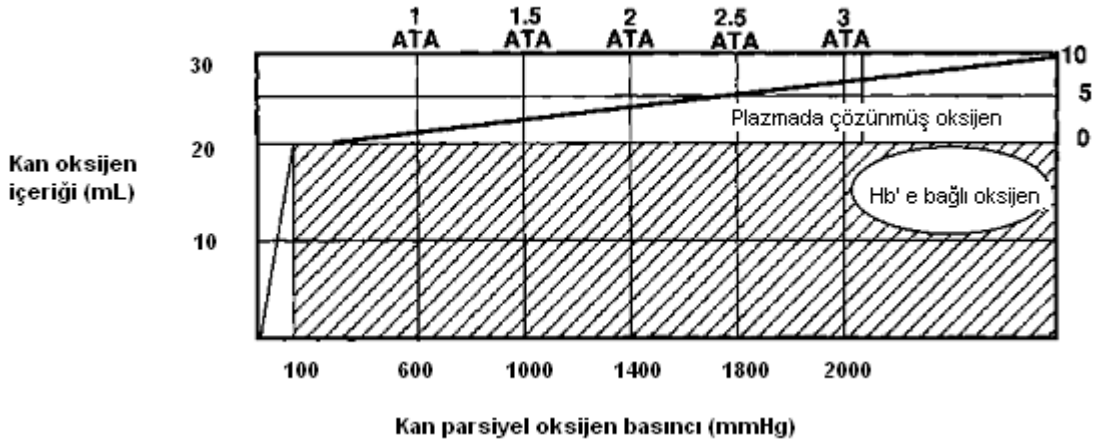
Boyutu küçüldükçe yüzey gerilimi artan kabarcık kritik bir çapa ulaştığında artmış yüzey geriliminin de etkisiyle kollabe olur. Benzer şekilde gazlı gangrende de doku içinde bulunan gazın hacmininin küçülmesini sağlanır. Hastalığın olduğu bölgede bası azalır, bu da dolaşımda rahatlama sağlar. Ayrıca hem basının azalıp hem de perfüzyonun düzelmesi ağrının da gerilemesine yardımcı olur (54).

Tedavilerin fizyopatolojisinde olduğu gibi tedavinin komplikasyonu olan barotravmaların ortaya çıkmasında da bu etki ön plandadır.

b. <u>Parsiyel Oksijen Basıncının Artışının Yarattığı Etkiler</u>

Oksijeni bağlayarak dokulara taşıyan Hb normal şartlarda neredeyse tamamen doymuş durumdadır. Dolayısıyla normobarik ortamda %100 oksijen solutularak Hb'e bağlı oksijeni arttırmaya çalışmak dokulara ulaştırılan oksijeni arttırmak açısından çok anlamlı bir fark oluşturmaz. Bunun için plazmada çözünmüş olan oksijenin artması gerekir (54).

Daha önce Henry yasası anlatılırken söz edildiği gibi basıncın artışıyla birlikte oksijenin hemoglobinden bağımsız olarak plazmada çözünürlüğü ve oksijen taşıma kapasitesi artar **(Şekil 6)**. Hava solunması sırasında 100 ml'de çözünmüş oksijen 1 ATA'da 0,3 ml, 2 ATA'da 0,8 ml iken %100 oksijen solunarak parsiyel basınç arttığında 1 ATA'da 2 ml, 2 ATA'da 4 ml dir.



Şekil 6- *Basınç artışıyla oksijen çözünürlüğü ilişkisi (50)*

Hiperbarik oksijenin bu etkisinden en çok CO intoksikasyonunda faydalanılır. CO'in oksijen bağlama kapasitesi çok fazla olduğundan dokulara bu oksijeni bırakamaz ve hipoksi gelişir. Çözünmüş oksijenin artışı ile doku hipoksisi azalır. Benzer şekilde derin anemilerde de kullanılabilir (54).

Kardiyovasküler Etkiler:

Bu sistemdeki en belirgin etkisi bradikardi ve buna bağlı olarak kardiak outputun azalmasıdır (55). Ancak dokulara ulaştırılan oksijen miktarı artmış olduğundan bu durum bir olumsuzluk yaratmamaktadır. Aynı nedenle, dokular gerekli oksijeni daha az miktarda kandan alabileceğinden periferik vazokonstriksiyon görülür. Bu periferik direncin artışına yol açar. Kan basıncında da minimal bir artış olur.

Oluşan vazokonstriksiyon HBO tedavisinin *antiödem etkisini* ortaya çıkartır. Ayrıca, hipoksik ortamda bozulan kapiller geçirgenliği hiperoksijenizasyon ile düzelir ve damar dışına kaçak azalır; bu da ödemin azalmasında etkilidir (56).

Bir diğer ayrıntı da HBO'nun normal dokularda vazokonstrüksiyon oluşturup, hipoksik durumda olan dokularda oluşturmamasıdır (55).

Antitoksik Etki:

Gazlı gangren, *Clostridium perfringes* bakterisi ile oluşan myonekrotik bir infeksiyondur. Bu bakterinin ürettiği alfa toksin, hücre membranlarına zarar verip, kapiller geçirgenliği arttırarak etki eder. HBO, bu toksinin üretimini inhibe ederek anti toksik etkinlik gösterir (57).

Ayrıca ödemi azaltarak ve daha önce de bahsedildiği gibi mevcut gazların hacimlerini küçültüp zaten perfüzyonu bozulmuş olan dokularda basıyı ortadan kaldırarak da iyileşmeye yardımcı olur.

Antibakteriyel Etki:

HBO bu etkisini bazı bakterilere doğrudan etki ederek, savunma sisteminin bakterilere yanıtını değiştirerek ve antibiyotiklerin etkilerinin artışına sebep olarak gösterir.

HBO, süperoksit dismutaz gibi antioksidan savunma sisteminden yoksun anaerob bakteriler için bakterisitiktir. Tedavi sırasında artan serbest radikallere karşı kendilerini koruyamayan bakterilerin DNA ve RNA dizileri hasar görür. Böylece bakteride tüm metabolik aktivite bozulur ve canlılığını sürdüremez.

Polimorfonükleer lökositlerin (PNL) ve makrofajların antibakteriyel fonksiyonları hipoksiden etkilenir. Lökositlerin oksijene bağlı öldürme mekanizmaları oksijen parsiyel basıncı 30 mmHg altında olduğunda çalışamaz (57). HBO tedavilerinde bu değer 30-1200 mmHg arasında değişir. Böylece konağın savunma sisteminin aktivitesi artmış olur.

Ayrıca HBO bazı antibiyotiklerle sinerjistik ya da additif etki gösterir. Örneğin aminoglikozidlerin hücre duvarından geçişi oksijene bağlıdır. Hipoksik koşullarda hücre duvarından geçişi azalacağından etkinliği de azalır. HBO ile hipoksi ortadan kaldırılır. Benzer mekanizmalarla Florokinolon, Vankomisin, Teikoplanin gibi antibiyotiklerin de etkinliği arttırılır (57, 58).

Yara İyileşmesine Etkisi:

Yara doku bütünlüğünün bozulmasıdır ve yara iyileşmesinin üç evresi vardır. Bunlar inflamasyon, proliferasyon ve yeniden yapılanma/maturasyon evreleridir. Yaralanmanın olması ile başlayan inflamasyonda önce damar bütünlüğünün bozulduğu yerde fibrin tıkaç oluşur. Sonrasında kemotaktik faktörlerin etkisiyle bölgeye nötrofil göçü olur. Nötrofiller damar dışına çıkarak bölgede debridman yaparlar. Daha önce de bahsi geçtiği gibi HBO nötrofillerin hem oksidatif hem de non-oksidatif fonksiyonlarını arttırır. Ardından bölgede makrofaj hakimiyeti başlar ve nötrofillerin görevi devam ettirilir (59).

Proliferasyonda ise fibroblastlar ve endotel hücreleri ön plandadır. Karakteristik görevler de doku matriksi üretimi ve neovaskülarizasyondur. Bu ikisi birlikte gerçekleşmek zorundadır. Damarlanma olmadan matriksin ana elemanı olan kollajen yapılamaz. Kollajen olmadan da damar duvarını oluşturan endotel hücrelerine destek olan doku gelişimi gerçekleşemez. Kollajen fibroblastlarda üretilir. Üçlü heliks yapısının oluşması ve hücreden

salınması için pirolin hidroksilasyonu; stabilizasyonu için lizin hidroksilasyonu gereklidir. Bu reaksiyonlar oksijene bağımlı olaylardır ve fibroblastların bu işlevlerini yapabilmeleri için parsiyel oksijen basıncının en az 30-40 mmHg olması gerekmektedir. Ancak yara dokusu hipoksiktir, parsiyel oksijen basıncı 20 mmHg'nin altındadır (60). HBO etkisi ile dokuda hiperoksi oluşur ve kollajen yapımı hızlanır. Bir yandan da yaradaki hipoksik durum neovaskülarizasyonu tetikler. Böylece günde 2-4 saat HBO tedavisi sayesinde kollajen sentezi artarken, geri kalan zamanda bu kollajenin de kullanıldığı vasküler proliferasyon gerçekleşir.

Son aşama olan yeniden yapılanma, oluşturulan kollajenin yara yerinde düzenlenmesidir. Bunun için kollajen lifler arasında çapraz bağlar oluşur ve bağ dokusu güçlendirilir. Bu çapraz bağların oluşması için de gerekli oksijen parsiyel basıncının 20-60 mmHg olduğu gösterilmiştir (61). Tedavi sırasında oksijenizasyonun artışı bu evreye de etki etmektedir.

Bu esas aşamalardan sonra yaranın üstünün epitelyum ile kapatılması yani re-epitelizasyon evresi gelir.

Fizyopatolojiye doğrudan etkileri dışında HBO, bölgede ödemi azaltıp, infeksiyonla mücadeleyi arttırarak da yara iyileşmesine katkı sağlar.

HBO tedavi başarısını arttırmak için oksijen diffüzyon mesafesini azaltmak amacıyla yara debridmanı (nekrotik ve ödematöz dokuları kaldırma) yapılabilir ve periferik vazokonstriksiyonunun eliminasyonu için hastayı sıcak ve hidrate tutulabilir (28).

B.6. Endikasyonlar

Hiperbarik oksijen tedavisi kimi ülkelerde etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış hastalıkların bile bir kısmında kullanılırken kimi ülkelerde kontredikasyonlar dışında kalan neredeyse tüm hastalıklarda denenmektedir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı'nın özel hiperbarik oksijen merkezleri için kabul ettiği endikasyon listesi **Tablo 3**'te verilmiştir (62).

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

Tablo 3- *Sağlık Bakanlığı endikasyon listesi (62).*

UHMS de 2003 yılında kesinleşmiş Hiperbarik Oksijen Tedavisi endikasyon listesi yayınlamıştır. Bu liste de **Tablo 4**'te verilmiştir (63). Ekim 2011' de idyopatik ani sensorinöral işitme kaybı da UHMS endikasyon listesine eklenmiştir.

Bunun dışında ECHM 2004'te belirlediği endikasyon listesi bulunmaktadır (64). ECHM endikasyonları 3 tipe ayırmıştır. Tip 1'deki endikasyonlar HBO'nun mutlaka uygulanması önerilen hastalıklardır. Tip 2 endikasyonlar HBO uygulanmasının iyi olacağı, tip 3 endikasyonlar ise tedavinin opsiyonel olduğu hastalıkları içerir. Ayrıca tüm endikasyonlar, tedavinin yararlılığını inceleyen yayınlara göre A, B, C, D, E, F gruplarından birine dahil edilirler. 1. derece kanıta dayalı öneriler *Derece A*, 2. derece kanıta dayalı öneriler *Derece B*, 3. derce kanıta dayalı öneriler *Derece C* olarak kabul edilmiştir. Sadece kontrollü olmayan çalışmalarla desteklenmiş ve konsensusun uzman görüşü olmayan durumlar *Derece D*, fayda

sağlanacağına dair kanıt bulunmayan yada yanlı yorum veya metodolojilerin sonuca varmayı engellediği durumlar *Derece E*, HBO tedavisi kullanılmaması yönünde kanıtların bulunduğu durumlar *Derece F* olarak verilmiştir. Liste **Tablo 5**'te verilmiştir.

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

Tablo 4. *UHMS tarafından belirlenen endikasyon listesi (63). 8 Ekim 2011 tarihinde* ***İdyopatik Ani Sensorinöral İşitme Kaybı****' da endikasyon listesine eklenmiştir.*

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

Tablo 5- *ECHM'nin belirlediği endikasyon listesi (64)*

B.7. Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar

Boyle yasasının açıkladığı gibi gaz dolu boşluklarda, basınçla hacim değişimi oluşması barotravmaların patolojik temelidir. Tedaviye başlarken basıncın artışı sırasında dış ortam basıncı ile iç basıncının eşitlenememesi sonucu oluşur. Hiperbarik oksijen tedavisinin en sık karşılaşılan komplikasyonudur ve bunların arasında da en sık orta kulak barotravması görülür (65).

Yine benzer şekilde sinüs ağızlarının tıkalı olup dış ortamla iç ortam basıncının eşitlenememesi ile paranasal sinüs barotravmaları, dolgu altında hava kalıp bunun basıncının eşitlenememesi ile de dental barotravmalar oluşabilir.

Barotravmalar arasında sık görülmemesine rağmen en tehlikelisi pulmoner barotravmadır. Basıncın azalması sırasında nefes tutulursa oluşabilir ve akciğer dokusu hasar görür.

Genel olarak bakıldığında en tehlikeli olabilecek yan etki ise oksijen toksisitesidir. Bunun da, daha önce belirtildiği gibi, uygun basınç ve sürelerde tedavi uygulanarak önüne geçilebilir.

Kronik endikasyonlarda uzun süreli tedavinin birikim etkisi ile kırma kusuru (Myopi) şeklinde geçici vizüel değişiklikler, parmaklarda uyuşma ve karıncalanma şeklinde ifade edilen paresteziler görülebilir (14).

Kontrendikasyonlar ise kesin ve göreceli olarak iki grupta incelenir. Tek kesin kontrendikasyon tedavi edilmemiş pnömotorakstır. Göreceli kontrendikasyon listesi ise **Tablo 6**'da verilmiştir.

Göreceli Kontrendikasyonlar
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

Tablo 6- *Göreceli kontrendikasyon listesi (65)*

Bu listede yer almayan konjestif kalp yetmezliği, spontan pnömotoraks, herediter sferositoz gibi hastalıkların da göreceli kontrendikasyonlar içinde yer aldıkları düşünülmektedir (65).

Bunların dışında yakın zamana kadar kontrendikasyonlar arasında adriamisin ekstravazasyonu ve maliniteler yer almaktaydı. Son yapılan çalışmalarda HBO'nun bu durumlara olumsuz bir etkisini olmadığı, HBO'nun kanserojenik etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir (66). Hatta kemotörapatik ekstravazasyonunda HBO tedavisinin faydalı olduğunu savunan yayınlar vardır (67). Kliniğimizde de bu hastalar HBO tedavisine alınmaktadır (68).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

1996 yılından 2011 yılına kadar Department of Hyperbaric Medicine AMC (Amsterdam, Hollanda)' de kalsiflaksi /CUA nedeniyle HBO tedavisi gören hasta dosyaları incelendi.

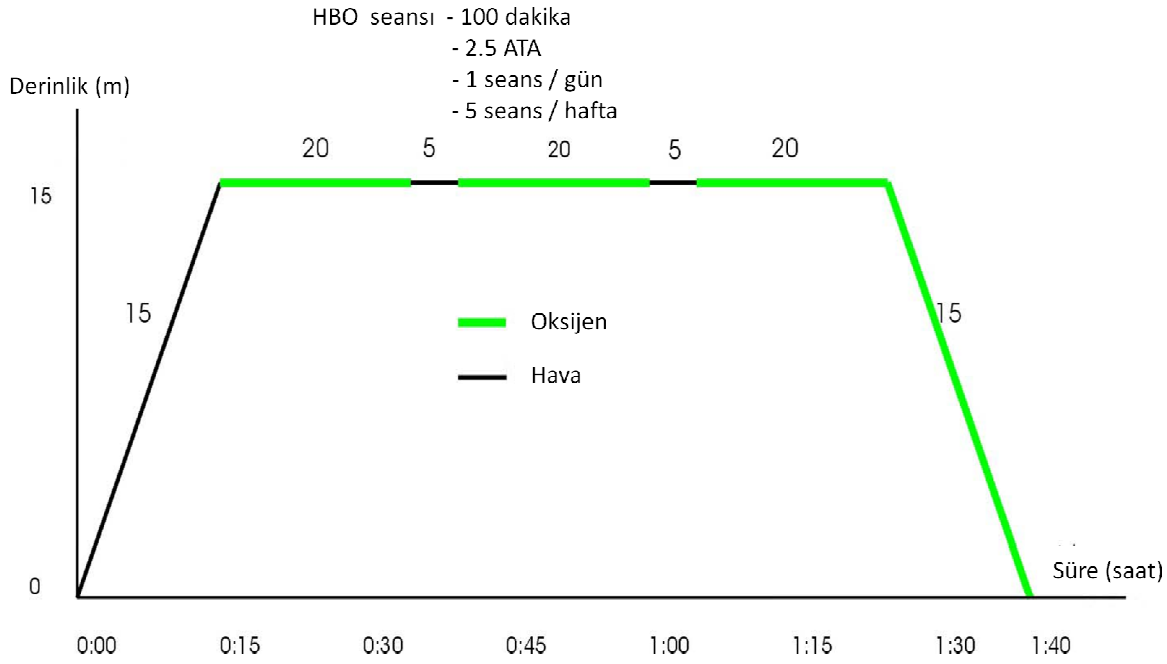
Demografik özellikler (yaş, cinsiyet, tedavi zamanı, hastanın yaşam süresi); klinik özellikler (renal yetmezliğin nedeni, komorbid durumlar, dializ tipi, diyaliz süresi, biyopsi yapılıp yapılmadığı, paratiroidektomi uygulanıp uygulanmadığı, renal transplantasyon durumu, kutanöz lezyon dağılımı, yara boyutları); laboratuar serum değerleri (kalsiyum, fosfat, PTH, üre, kreatinin); ilaç kullanımı (prednisone, kalsiyum/ fosfat değerleri için ilaçlar, kalsiflaksi için kullanılan diğer ilaçlar) ve HBO tedavisi özellikleri (seans sayısı, ağrı ve yara iyileşmesi açısından tedaviye yanıt ve yan etkiler) göz önünde bulundurulmuştur.

HBO tedavisi Department of Hyperbaric Medicine AMC'de yapılmıştır. Hastalar çok kişilik basınç odalarında 2,5 ATA (atmosfer absolute) basınçta 100 dakika (her seansta 15 dakika kompresyon 15 dakika dekompresyon) süreyle günde bir kez ve haftada 5 kez HBO tedavisine alınmışlardır **(Şekil 7)**. Hastalara HBO tedavisi dışında farklı miktarlarda birden fazla tedavi çeşidi uygulanmıştır.

Eğer bir hasta HBO tedavisi için kabul edilmiş ve 20 seanstan az tedavi almışsa HBO tedavisinin etkisi değerlendirilemedi. Laboratuvar değerleri medikal kayıtlardan alındı ve kalsiflaksi başlangıcından önce en yakın tarihli laboratuar değerleri kabul edildi. Kalsiflaksinin rezolüsyonu nekrotik alanlarda granülasyon doku oluşumunu takiben yara boyutunun küçülmesi ve son olarak skar dokusu oluşumu ile iyileşmesi olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz SPSS software (version 17) ile yapıldı. Veriler ortalama değer ± standart sapma (SD) veya n (%) olarak belirtildi.

Şekil 7*- Hastalara uygulanan HBO tedavisi profili*



IV. BULGULAR

1996 ve 2011 yılları arasında toplam 15 kalsiflaksi hastasına yaraları nedeniyle Department of Hyperbaric Medicine, AMC, Amsterdam'da HBO tedavisi uygulanmıştır.

1. Demografik ve Klinik Bulgular

Bu hasta grubu 5 erkek, 10 kadından oluşuyordu (E:K=1/2) ve yaşları 38-76 arası (ortalama yaş 60.4±10.6) değişim gösteriyordu. Tümünün böbrek yetmezliği olmasına rağmen iki hastanın (2 ve 15 nolu hastalar) böbrek yetmezliği nedeni bilinmiyordu. Hastaların medikal durumları da göz önüne alındığında sık görülen komorbiditeler hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus ve obeziteydi. Onüç hasta diyalize giriyormuş veya daha önceden girmiştir, bunlardan dördü peritoneal diyalize dokuzu hemodiyalize girmiştir. Yedi hastaya böbrek transplantasyonu uygulanmış, bunlardan üçüne ikişer kez transplantasyon yapılmıştır. Beş hastaya kalsiyum ve fosfat seviyelerini sabitleyebilmek amacıyla paratiroidektomi uygulanmıştır. **(Tablo 7,9)**

Toplam altı hastada kalsiflaksi biyopsi ile kanıtlanmış, diğer hastalarda tanı klinik görünüm ile ve başka tanılarının olmaması ile konulmuştur. Hastalarda ortalama 4,6±2,5 yara (2-10) mevcuttu ve bu yaraların çapları ortalama 15,8±8,2 cm (7-39cm) olarak hesaplandı. **(Tablo 8,9)**

2. Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar değerleri ortalama olarak; kalsiyum: 1,73±0,60 mmol /L, fosfat: 1,65±0,41 mmol/L, PTH: 30,5±33,3 pmol/L, kreatinin: 403±253 µmol/L ve üre: 18,1±9,1 mmol/L olarak tespit edilmiştir. Bu değerler normal plazma volümleriyle kıyaslandı: Serbest iyonize kalsiyum: 1,15-1,27 mmol/L, fosfat: 0,81-1,45 mmol/L, PTH: 0,6-6,7 pmol/L, kreatinin: 70-100 µmol/L (kadınlarda) ve 80-120 µmol/L (erkeklerde), üre: 2,1-7,1 mmol/L (15-60 yaş arasında) ve 2,9-8,2 mmol/L (60 yaş üstünde) (referans laboratuar değerleri: LACK Academic Medical Center). Bu değerler hastaların çoğunda yükselmişti. Kalsiyum 12 hastanın yedisinde yükselmiş, üçünde düşmüştür. Fosfat 11 hastanın yedisinde yüksek ve dördünde normal olarak saptanmış ve PTH, 11 hastanın yedisinde yüksek, üç hastada normal ve bir hastada

düşmüştür. Kreatinin değerleri tüm hastalarda artmış ve üre değerleri on hastanın dokuzunda artmıştır. **(Tablo 8,9)**

3. İlaç Kullanımı

Hastaların sekizi steroid tedavisi almaktaymış **(Tablo 7)**. Bazı hastalar kalsiyum ve fosfat değerlerini kontrolde tutmak için çeşitli ilaçlar kullanmıştır; sinekalset (kalsimimetik) 4. ve 9. hastalarda kullanılmıştır. Sevalamer (fosfat bağlayıcı) 4., 5., 6., 7., 9., 12. ve 14. hastalarda, Fosrenol (fosfat bağlayıcı) 6., 9., 12. ve 14. hastalarda kullanılmıştır. Sodium tiyosülfat 4., 13., 14. Hastalarda, Etalpha (D3 vitamini analoğu) 7., 10., 12. hastalarda kullanılmıştır. Vitamin D3, kalsiflaksi için potansiyel tetikleyici olarak bilindiği için kullanılmamıştır. Proflaktik antibiyotikler (azitromisin vb.) 7. ve 13. hastalarda kullanılmıştır. Literatürde kalsiflaksi tedavisinde etkili olarak tanımlanan Heparin ve Pamidronate (bifosfonat) yalnızca 9. hastada kullanılmıştır. Ağrı kesme amacıyla morfin sülfat 1., 2., 11., 14. hastalarda , oxynorm 14. hastada ve fentanil 12. ve 14. hastalarda kullanılmıştır.

4. Bazı Hastalarla İlgili Detaylar

7. hastanın (obezite mevcut) kalsiflaksi hastalığının başlangıcından önce, birkaç hafta içinde 10 kg kilo kaybettiği kaydedilmiştir. Ani kilo kaybının kalsiflaksi için olası bir tetikleyici olduğu literatürde yer almaktadır (7).

9. hastada rekürren bir kalsiflaksi gidişi belirtilmiştir. Ekim 2004- Temmuz 2009 arasında toplam 6 kez (109, 57, 134, 63, 11 ve 126 seans) HBO tedavisi uygulanmıştır. Her seri sonunda yaraları kapatılmıştır. Ancak birkaç ay içinde yeni kalsiflaksik yaralar gelişince tedaviye tekrar başlanmıştır. Hastaya 3. seri HBO tedavisinden sonra paratiroidektomi uygulanmış ve 4. seri HBO tedavisi esnasında böbrek transplantasyonu (yaşayan, akraba dışı) yapılmıştır. Transplantasyon sonrası hastanın yaralarında daha hızlı iyileşme gözlemlenmiştir. 6. seriden sonra tüm yaraları kapanan hastanın transplante böbrek fonksiyonları giderek arttı ve sonradan hiçbir semptom gelişmemiştir.

12. hastanın karın cildinin alt kısmında, kalçasında ve bacaklarında geniş ülserleri bulunuyormuş. Hastaya kalsiflaksi başlangıcından birkaç ay önce ikinci böbrek

transplantasyonu (yaşayan, akraba) yapılmıştır. Hastanın birkaç dekattan bu yana böbrek yetmezliği ve diyaliz öyküsü varmış ve ilk böbrek transplantasyonu 1999'da yapılmıştır. 2009'da ikinci kez transplantasyon sonrası minor rejeksiyon gelişmiş ve hasta steroid, takrolimus tedavisi almıştır. Ardından şiddetli ağrılı nekrotik lezyonlar oluşan hastaya (erken prezentasyon), tanı hemen konulamamıştır. Kesin tanı 5 ay sonra biyopsi sonrası konulmuş ve tanı konulduktan sonra HBO tedavisine başlanmıştır. HBO tedavisi seansları hastada menenjit gelişince aksamış ve menenjit tedavi edildikten sonra HBO tedavisine devam ediliştir. Toplam 76 seans HBO tedavisi sonrası Aralık 2010'da yaraları tamamen kapanmış ve böbrek fonksiyonları tekrar normal değerlere ulaşmıştır. Mayıs 2011'de hasta semptomsuz ve iyi durumdaymış. **(Şekil 9)**

13. hastanın bacaklarının distalinde *Pseudomonas aeroginosa* ile infekte ülserler bulunuyormuş. Hastada kalsiflaksi başlangıcını oluşturabileceği düşünülen, böbrek yetmezliğine ek olarak Common Variable İmmune Deficiency (CVID) mevcutmuş. Diyaliz, sodium tiyosülfat ve HBO tedavisi (63 seans) kombinasyonu ile yaraları kapatılmış ve ağrılarında azalma gözlenmiştir. Hastada renagel (sevalemer) ve fosrenol tedavisine karşı gastrointestinal intolerans geliştiğinden kalsiyum ve fosfat düzeyleri regülasyonu için bu ilaçlar kullanılamamıştır. **(Şekil 10)**

5. HBO Tedavisi Verileri

15 hasta ortalama 38±33,7 seans HBO tedavisi almıştır. Bir hasta (2. hasta) sadece beş seans HBO ve üç hasta (11., 14. ve 15. hastalar) sadece bir seans HBO tedavisi almıştır. Bu nedenle bu dört hastanın sonuçları değerlendirilmeye katılmadı. Bu hastaların HBO tedavisini erken bırakma nedenleri: tedavi sırasında opioid intoksikasyonu gelişmesi (2., 11., 14. hastalar) ve fiziki koşulların yetersizliği (11. ve 15. hastalar) olarak belirtilmiştir. Bu dört hasta çıkartılınca kalan 11 hastaya ortalama 51±29,7 seans HBO tedavisi (20-126 seans) uygulanmıştır. **(Tablo 8,9)**

HBO tedavisinin etkinliğine ait veriler on hastanın medikal kayıtlarında bulundu. HBO tedavisinin ağrıda azalma üzerine %90 ve yara iyileşmesi üzerine % 100 etkili olduğu saptandı. **(Tablo 8,9)**.

Hastaların sekizi hayatını kaybetmiştir (mortalite %53,3). Bunların yedisinde HBO tedavisi ile yara iyileşmesi gözlemlense de bir yıllık sağ kalım oranı %53,3 olarak tespit edildi. **(Tablo 7,9)**

Kayıtlarda uygulanan HBO tedavilerine ait yan etki ve komplikasyonlara rastlanmadı. Yalnızca bir hasta (14. hasta) klostrofobi nedeniyle sadece bir seansa katılmıştır. Bu hasta kısa süre sonra morfin deliryumu nedeniyle hayatını kaybetmiştir.

	Cinsiyet	Yaş	SDBY'nin sebebi	Komorbid hastaliklar	Diyaliz tipi (HD veya PD)	Diyalize başlama zamani (ay)	PTx	Tx (ve kaç defa)	Tx ne zaman (hafta)	Prednisone dozu	Ölüm	Ölüm zamani (ay- yil)
1	Kadın 9113942	66	İntertisyel nefrit (fenasetin kullanımı), Transplantasyon nefropatisi		PD		+	+(1)	56	10	Evet	8-1998
2	Kadın 3272959	76	Kronik yetmezlik		-	-	-	-	-	5	Evet	6-2004
3	Kadın 2172547	55	Diffüz glomerüloskleroz	Tip II DM, HT	PD	-	+	-	-	0	Hayır	-
4	Kadın 1371976	62	Kronik yetmezlik	Malign HT	HD	12	-	-	-	0	Hayır	-
5	Erkek 0480579	69	Kronik glomerülonefrit		HD	5	-	-	-	5	Evet	4-2008
6	Kadın 5057523	50	SLE, Lupus Nefriti	Tip II DM	PD	12	-	+(2)	108	10	Evet	1.2009
7	Kadın 5483232	64	Kronik yetmezlik	Tip II DM, HT, Anjiomyolipomatoz	HD	6	-	-	-	0	Evet	9-2008
8	Kadın 5184004	54	Nefrosklerozis	Tip II DM	HD	-	+	+(1)	124	10	Hayır	-
9	Kadın 1292756	69	Kronik yetmezlik	Tip II DM, HT	HD	-	+	+(1)	1	0	Hayır	-
10	Erkek 0570396	76	Skleroderma	CREST Send.	HD	1	-	-	-	0	Evet	1-2010
11	Erkek 4586937	64	Nefrosklerozis		HD	-	-	+(1)	30	0	Evet	1-2010
12	Kadın 5599052	48	Juvenil otoimmun MEN-1		PD	-	-	+(2)	6	15	Hayır	-
13	Kadın 5589062	38	İntertisyel nefrit	CVID(common variable.immune Disease)	HD	5	-	-	-	12,5	Hayır	-
14	Erkek 2235065	54	IgA nefropatisi		HD	12	+	+ (2)	32	10	Evet	4-2010
15	Erkek 2647179	61	-	-	-	-	-	-	-	-	Hayır	

Tablo 7**- 15 Kalsiflaksi hastalarının klinik detayları (HD:** Hemodiyaliz, **PD:** Peritoneal Diyaliz, **SDBY:** End-stage renal yetmezlik, **PTx:** Paratiroidektomi, **Tx:** Böbrek transplantasyonu)

	HBO tedavisi başlangıcı (ay- yıl)	HBO tedavisi seans sayısı	Biyopsi ile mi tani konuldu?	Yara lokalizasyonu	Yara sayısı	Yara boyutu(en büyüğünün diameter olarak (cm)	HBO tedavisi yara iyileşmesine etkili oldu mu?	HBO tedavisi ağrıya etkili oldu mu?	Kalsiyum (mmol/L)	Fosfat (mmol/L)	PTH (pmol/L)	Kreatinin (µmol/L)	Üre
1	4-1996	45	+	Sağ-sol bacak proksimali, Sag-sol ayak	3	10	Evet	Hayır	1.38	1.37	0.5	215	15.5
2	6-2004	5	-	Sol bacak proksimali	-	-	-	-	-	-	14	-	-
3	1-2006	53	-	Sağ bacak distali	-	7	Evet	Evet	2.40	1.40	2	803	14.1
4	3-2006	20	-	Sağ-sol bacak distali	4	16.5	-	-	1.05	1.66	40	454	14.9
5	2-2008	33	-	Sağ bacak distali, sol bacak proksimali	2	8.5	Evet	Evet	2.07	1.50	16	-	-
6	11-2008	23	-	Sağ-sol bacak distali, Sol bacak proksimali	10	15	Evet	Evet	1.16	1.69	63	460	-
7	3-2008	37	-	Sağ-sol ayak	5	17	Evet	Evet	2.33	2.30	37	402	25
8	7-2008	42	+	Sağ-sol bacak distali	3	17.5	Evet	Evet	2.40	1.54	110	240	30
9	2-2009	126	+	Sağ-sol bacak distali, sol meme	3	12	Evet	Evet	1.24	1.17	11	123	6.2
10	10-2009	45	-	Sağ-sol bacak proksimali, bel, sol abdomen	4	14	Evet	Evet	2.16	-	-	165	11.8
11	1-2010	1	-	Sağ-sol bacak distali	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	3-2010	76	+	Sağ-sol bacak distali, sağ kalça, sağ bel, abdomen	6	39	Evet	Evet	2.38	1.19	0.5	132	9
13	8-2010	63	+	Sağ-sol bacak distali	4	15	Evet	Evet	1.06	1.90	42	688	20.6
14	2-2010	1	+	Sol bacak distali, sol bel ve sol kalça	8	18	-	-	1.11	2.38	-	752	34.2
15	1-2011	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

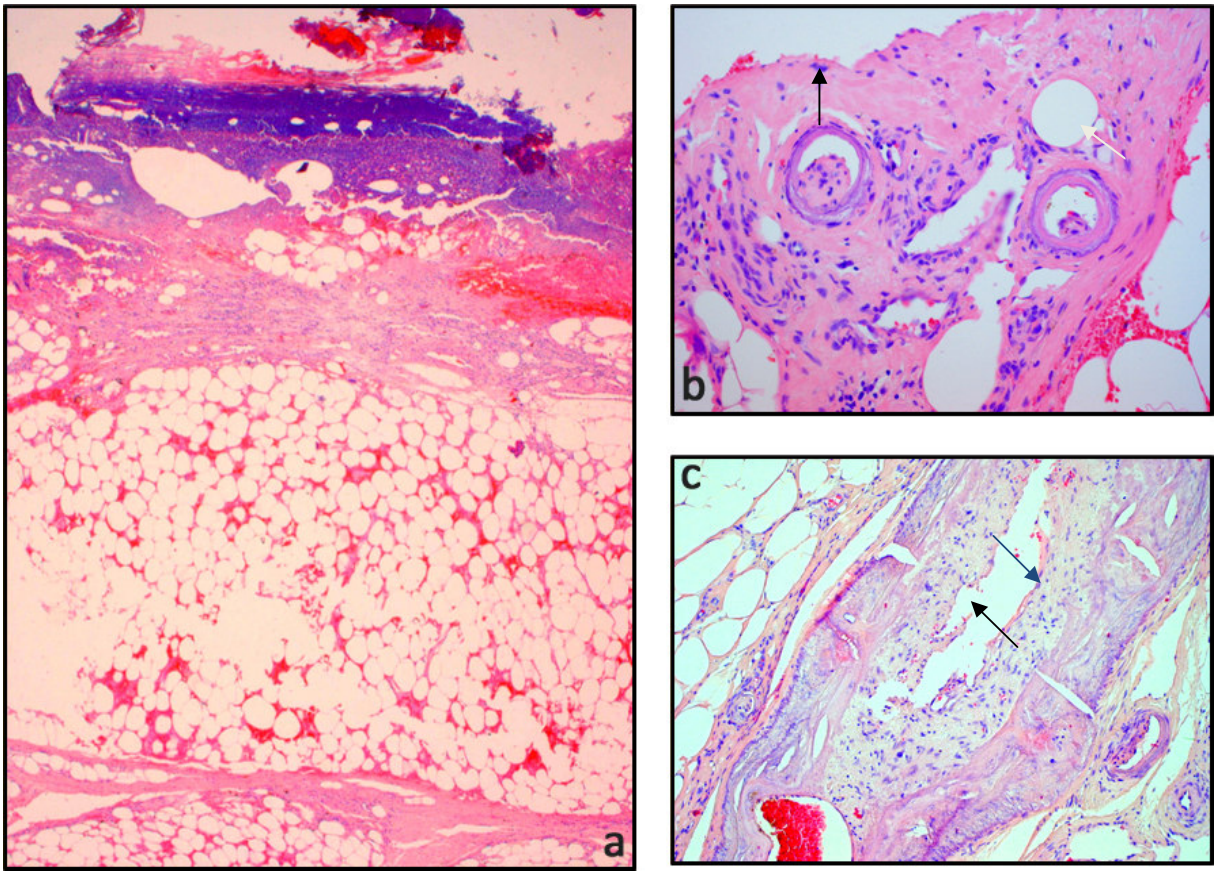
***Tablo 8**- 15 kalsiflaksi hastalarının klinik karakteristikleri ve laboratuar bulguları (**HBO:** Hiperbarik Oksijen, **PTH:** Paratiroid Hormon)*

***Tablo 9**- Kalsiflaksili hastalarından elde ettiğimiz sonuçlar*

Değişkenler	Ortalama değer± SD (Range) veya *n* (%)
Yaş (yıl)	60,4 ± 10,6 (38 - 76)
Cinsiyet E : K	5:10 (%33,3 : %66,7)
Diyaliz CAPD : HD	4:9 (%30,8 : %69,2)
Diyaliz süresi (ay)	7,6 ± 4,4 (1- 12)
PTx uygulanan	5 (%35,7)
Tx uygulanan	7 (%50)
Steroid kullanan	8 (%57,1)
Tanı için biyopsi uygulanan	6 (%42,9)
Kalsiyum değerleri (mmol/L)	1,73 ± 0,60 (1,05 – 2,40)
Fosfat değerleri (mmol/L)	1,65 ± 0,41 (1,17 – 2,38)
PTH değerleri(pmol/L)	30,5 ± 33,3 (0,5 - 110)
Kreatinin değerleri (µmol/L)	403 ± 253 (123 - 803)
Üre değerleri (mmol/L)	18,1 ± 9,1 (6,3 – 34,2)
HBO tedavisi seans sayısı	38 ± 33,7 (1 - 126)
HBO tedavisinin yara iyileşmesine etkisi	10 (%100)
HBO tedavisini ağrıya etkisi	9 (%90)
1-yıllık sağ kalım	8 (%53,3)
Mortalite	8 (%53,3)

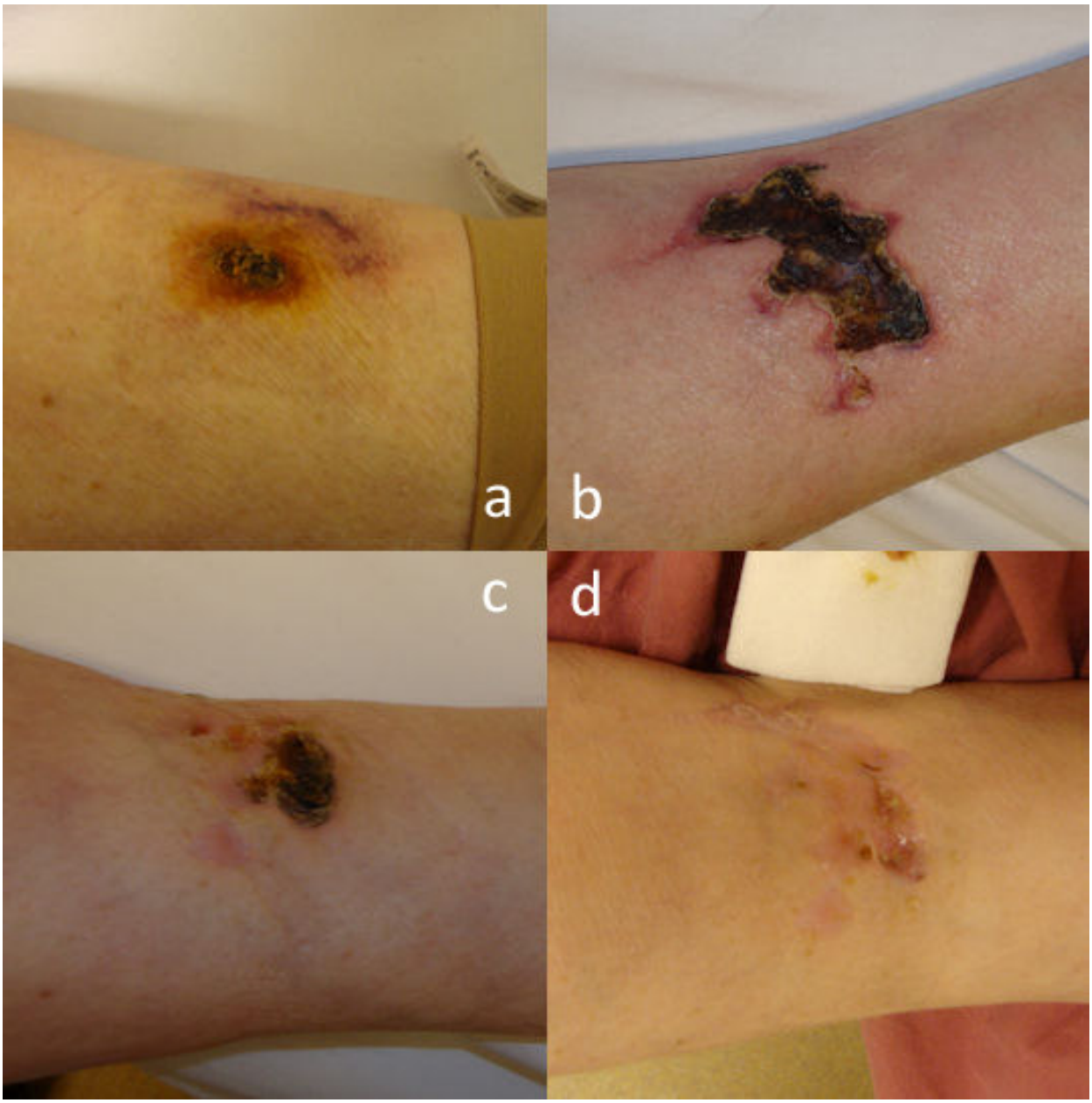
SD = Standart Sapma, E = Erkek, K = Kadın, CAPD =Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi , HD = hemodiyaliz , PTx = paratiroidektomi, Tx = Renal transplantasyon, PTH = paratiroid hormon, HBO = Hiperbarik Oksijen.

Şekil 8– *Kalsiflakside cilt dokusunun mikroskopik görünümü (Hematoksilen-Eozin ile boyonmış) (A. van der Wal, Pathology Department Academic Medical Center, Amsterdam)*

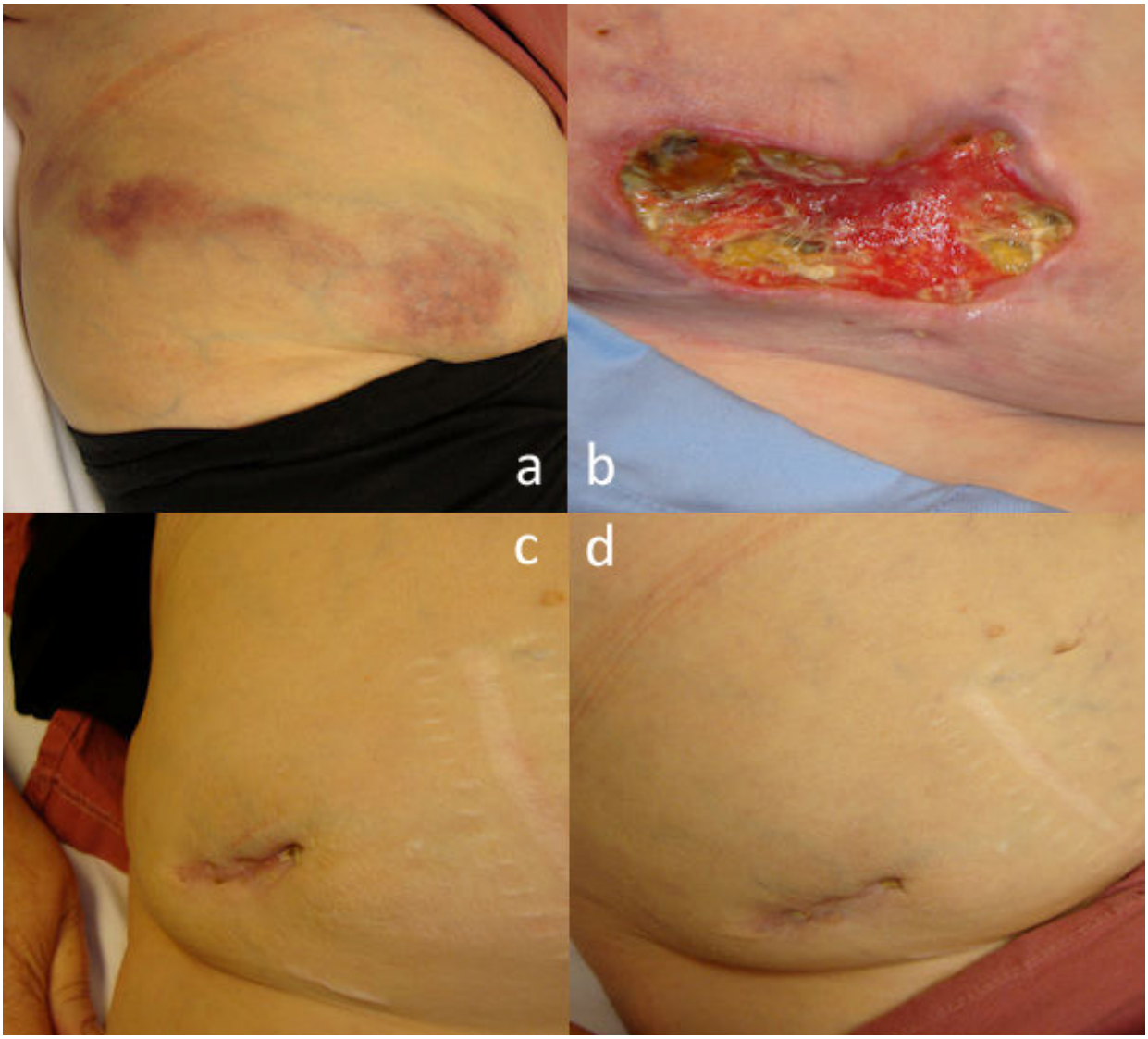


Açıklama: **a** *ülser bölgesinden alınan cilt dokusu kesitini gösterir.* **b** *etkilenen cilt dokusunda genişleme, arteriol lümeninde thrombüs (siyah ok), arteriollerin media tabakasında kalsiyum birikimleri (beyaz ok).* **c** *intimal hiperplazi (siyah ok), media tabakasında kalsiyum birikimleri (mavi ok) ve aynı zamanda media tabakasında Mönkeberg sklerozis .*

Şekil 9 - *12. hasta fotoğrafları*



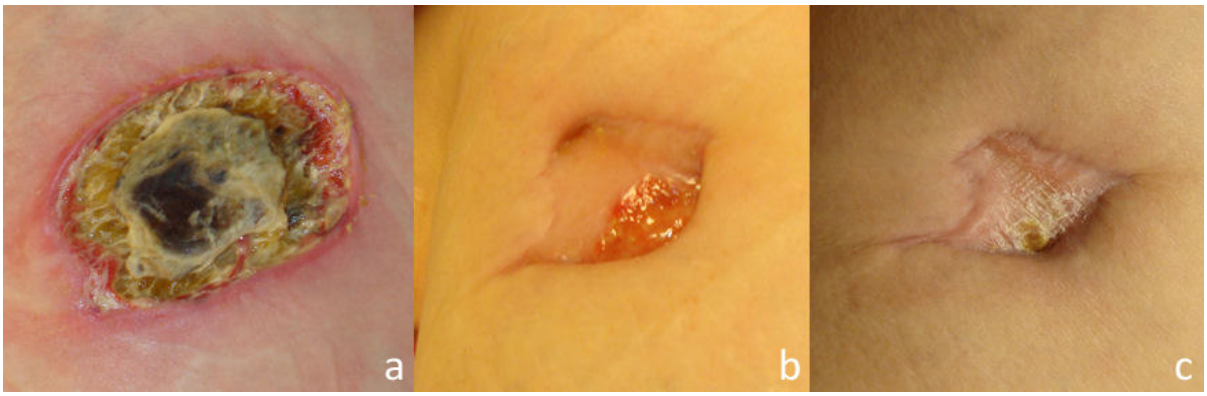
Sağ bacak distali: **a** *14 seans HBO tedavisi sonrası,* **b** *36. seans sonrası ,* **c** *48. seans sonrası,* d *76. seans sonrası. (12. hasta)*



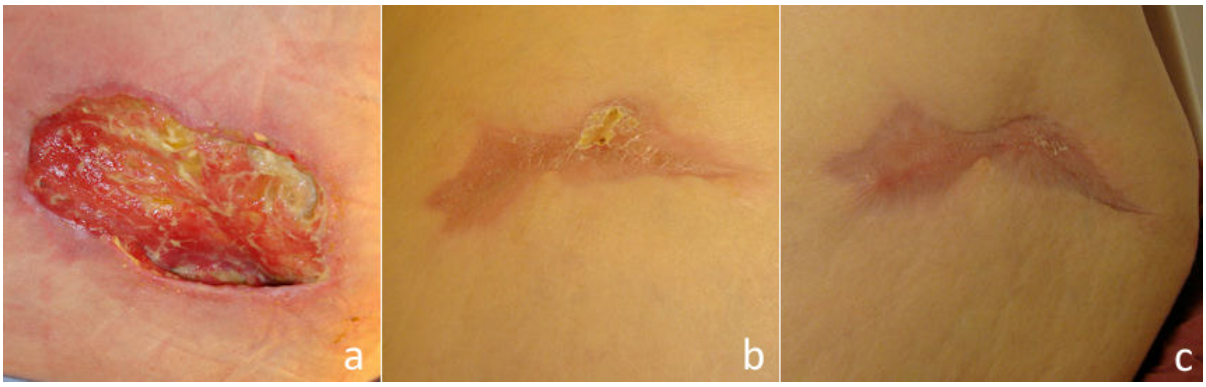
Sağ alt abdomen: **a** *14 seans HBO tedavisi sonrası,* **b** *36. seans sonrası ,* **c** *48. seans sonrası,* d *76. seans sonrası. (12. Hasta)*



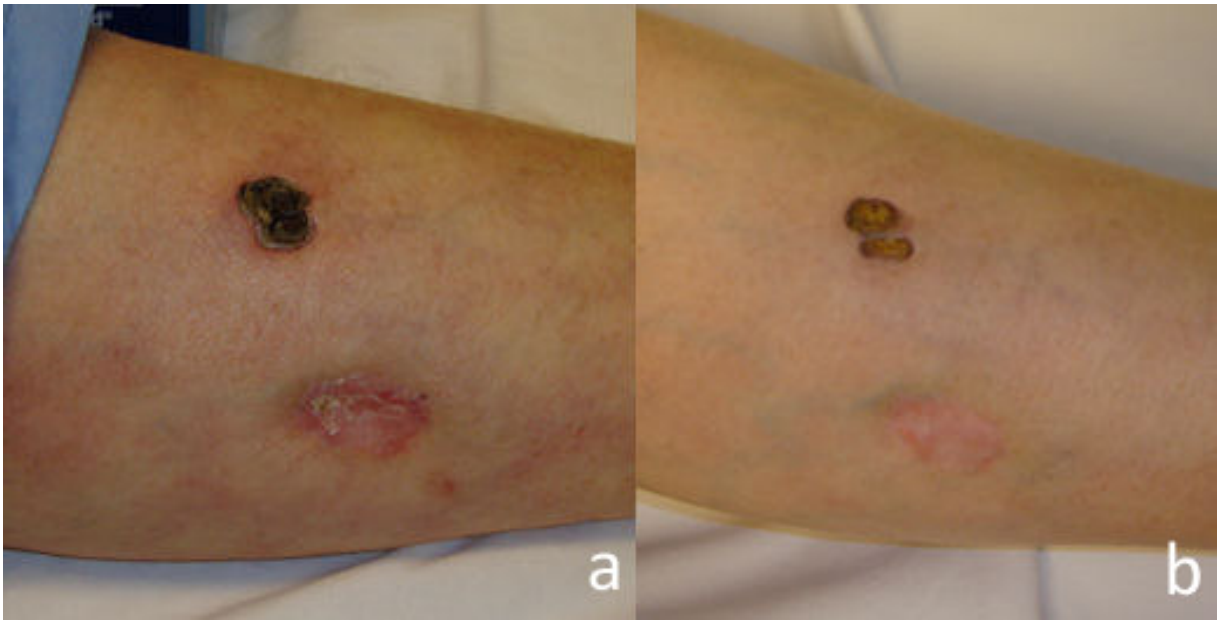
Sol alt abdomen: **a** *14 seans HBO tedavisi sonrası,* **b** *48. seans sonrası,* **c** *76. seans sonrası. (12. hasta)*



Sol kalça: **a** *36. seans sonrası ,* **b** *48. seans sonrası,* **c** *76. seans sonrası. (12. Hasta)*



Sağ kalça: **a** *36. seans sonrası ,* **b** *48. seans sonrası,* **c** *76. seans sonrası.(12. hasta)*



Sol bacak distali: **a** *36. seans sonrası ,* **b** *48. seans sonrası. (12. hasta)*

Şekil 10 - *13. Hasta fotoğrafları*



Bacak distallerinde ülser. Sol bacak grafilerinde vasküler kalsifikasyon ve yumuşak dokuda kalsifikasyon görünüm. (K. Gerritsen, Utrecht Medical Center, Utrecht)

V. TARTIŞMA

Kalsifik üremik arteriolopati (kalsiflaksi) genellikle SDBY hastalarında nadir görülen fakat tahrip edici ve iyileşmeyen kronik yaralarla seyreden bir komplikasyondur. Bu araştırma, kalsiflaksi hastalarında iyileşmeyen yaralarda HBO tedavisi kullanımını geliştirmek ve bu nadir komplikasyon hakkındaki araştırmaları desteklemek amacıyla gerçekleştirildi. Karakteristik lezyonlarla beraber anormal biyokimya değerlerinin olduğu üremik hastalar kalsiflaksi tanısı için şüphe uyandırmalıdır. Kalsiflaksi tedavisi genellikle başarıyla sonuçlanmaz. Bu nedenle bu nadir komplikasyonun oluşumunu önlemek daha önemlidir (69).

Günümüzde kalsiflaksi tedavisi; lokal yara bakımı, kalsiyum, fosfat ve PTH düzeyleri regülasyonu, HBO ve sodium thiosülfat ile kombine bir tedaviyi içermektedir (22). Hastalığın yüksek mortalite ve morbiditesi olmasına rağmen HBO tedavisi ile kalsiflaksi hastalarında yaralar başarılı şekilde tedavi edilebilir. Kalsiflaksili hastalarda yaralar infeksiyondan çok dikkatli korunmalıdır. Bu durum primer yara iyileşmesinde komplikasyonu önlemek açısından önem taşımaktadır. Aynı zamanda kortikosteroid ve diğer immunosüpressif ilaçların kullanımı nedeniyle ölümcül olabileceğinden hastalara infeksiyondan korunmanın öğretilmesine özen gösterilmelidir. HBO tedavisi ağrı kontrolü ve yara iyileşmesi için son derece önemlidir. Bu tedavi yöntemi ek hasarların oluşumunu önlemek için erken dönemlerde düşünülmeli ve başlatılmalıdır.

Çalışmamızda toplam 15 hastayı retrospektif olarak değerlendirme fırsatı bulduk. Vedvyas literatürde günümüze kadar HBO tedavisi alan ve en fazla hasta serisi 12 kişilik olan 10 farklı yayından 46 kalsiflaksi olgusu olduğunu belirtmiştir (70). Bizim çalışmamız kalsiflaksili hastalarda HBO tedavisiyle yara iyileşmesi ile ilgili en büyük serilerden biridir. Ayrıca çok kapsamlı bir özellikler listesi vardı. Literatürdeki yetersiz bilgiler ve komorbidite faktörlerinin sebep mi, eşlik eden bir durum mu olduğunu tam anlayamadan tüm bu özellikleri yorumlamak zordu. Ancak bu retrospektif çalışmada tüm hastaların tüm özelliklerine ulaşılamadı ve özellikler tabloları tam doldurulamadı.

Kalsifilaksili olgu bildirimleri ve olgu serileri yara iyileşmesinde HBO tedavisinin gerekliliğini ortaya koymuştur. Çalışmamızda HBO tedavisi alabilen 10 hastanın tamamının yaralarının kapandığını ve dokuzunun ağrısında HBO tedavisi sonrası azalma olduğunu tespit ettik. Vedvyas'ın derlemesinde 46 kalsiflaksi olgusunun 34'ünün (%74) yaralarının HBO tedavisi ile kapandığını bildirmiştir. Bir olgu serisinde 11 kişilik hasta grubundan sekizinde

(%72) 20-108 HBO tedavisi seansı ile iyileşme bildirilmiştir (71). Başka bir seride 10 hastanın yedisi (%70) ortalama 22,5 HBO tedavisi seansı ile iyileşmiştir (72). Başka bir bildirimde beş hastanın ikisi (%40) 25-35 HBO tedavisi seansından fayda görmüştür (73). Farklı bir seride 12 kalsiflaksili hastanın 11'inin (%92) 7-41 seans HBO tedavisi ile iyileştiği bildirilmiştir (74). Bizim çalışmamız da dahil tüm bu çalışmalar randomize ve kontrollü çalışma değildir fakat yara iyileşmesinde HBO tedavisinin başarıyla kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda mortalite oranını (%53,3) tespit ettik. Literatürde kalsiflaksi %45-%87,5 arasında yüksek mortalite oranıyla seyrettiği bildirilmektedir (4-7). Çalışmamızdaki mortalite oranı belirtilen aralık içinde bulunsa da düşük grup olarak kabul edilebilir.

Bir yıllık sağ kalım oranını çalışmamızda %53,3 saptadık. Literatüre göre bir ve beş yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %45 ve %35 olarak bildirilmiştir (6). Böylece çalışmamızda literatürden daha yüksek bir sağ kalım oranı gözlemlemiş olduk.

Hasta grubumuzun yaş ortalaması 60,4'dü. Literatürde geçen bir olgu serisinde yaş ortalaması 49,0 bildirilmiştir (20). Bizim olgu serimizin yaş ortalaması daha yüksekti. Artan yaşla beraber yara iyileşmesinin bozulacağı, mortalite oranının artacağı, sağ kalım oranının da düşeceği kabul edilirse olgu serimizde saptadığımız başarılı sonucun daha da değerli olduğu düşünülebilir.

Obezitesi olan hastalarımızdan birinde (7. hasta) kalsiflaksi hastalığının başlangıcından önce, birkaç hafta içinde 10 kg kilo kaybettiği kaydedilmişti. Ani kilo kaybının kalsiflaksi için olası bir tetikleyici olduğu literatürde de yer almaktadır (7).

Hasta serimiz literatürde önemli risk faktörleri olarak tanımlanan faktörlere vurgu yaptı (örneğin tüm hastalar böbrek hastasıydı). Grubun aynı zamanda diyaliz öyküsü vardı. Hormonal değişimlerin, obezitenin ve prednisone kullanımının bu SDBY grubunda kalsiflaksi gelişimine büyük ihtimalle katkısı oldu. Yani hastalarda hemen hemen aynı patofizyolojik mekanizma mevcuttu. Bireysel varyasyonel sonuçlar komorbidite faktörleri, HBO tedavisi seans sayısı ve medikal tedavi tipiyle açıklanabilir.

Hastalarımızda en sık saptanan komorbiditeler hipertansiyon, diabetes mellitus ve obeziteydi. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de bu hastalıklar önemli bir sağlık problemidir ve son yıllarda sıklığında önemli artışlar görülmektedir. 12 sene arayla geniş

kapsamlı olarak yapılan TURDEP-I ve TURDEP-II çalışmalarında (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans Çalışmaları I-II) bu üç hastalıkla ilgili önemli veriler sağlamıştır. 1997-1998 yıllarında yapılan TURDEP-I çalışmasında 20 yaş ve üzeri popülasyonda %7,2 olarak bulunan diyabet prevalansının, 2010 sonlarında sonuçları yayınlanan TURDEP-II araştırmasında %13,7'ye ulaştığı görülmüştür. Böylece diyabetes mellitus sıklığı %90 oranında artmıştır. TURDEP-I'de obezite sıklığı kadınlarda %32,9, TURDEP-II'de ise %44,2; erkeklerde ise sırasıyla %13,2 ve %27,3 olarak saptanmıştır. Bu verilere göre iki çalışma arasında geçen yaklaşık 12 yıllık sürede ülkemizde obesite sıklığındaki artış kadınlar için %34, erkekler için %107 olmuştur. Hipertansiyon sıklığında değişiklik saptanmamıştır, ancak her iki çalışmada da yaklaşık %30'lar gibi yüksek bir düzeydedir (75,76). Böylece bu risk faktörlerinin sıklığının yüksekliği ve artış göstermesi ülkemizde kalsiflaksi sıklığında da artış bekleneceğini düşündürebilir. Mortalitesi ve morbiditesi yüksek bu komplikasyonun tedavisi giderek daha fazla önem taşıyacaktır.

Sonuçlarımız HBO tedavisinin ek tedavi olarak çok verimli olacağını gösterdi. Bu nedenle HBO tedavisi her zaman bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmelidir. Belki gelecekte araştırmalarla kalsiflaksili hastalardan hangilerinin HBO tedavisinden yarar sağlayacağını tespit etmek kolay olur. Çok merkezli prospektif bir çalışma HBO tedavisinin kalsiflaksideki rolünü belirlemek için gerekli olan sıradaki adımdır. Ek olarak randomize bir çalışma hastalığın düşük sıklığı, mortal olması ve kontrol grubu konusunda etik yaklaşım nedeniyle zordur.

Eğer yeni çalışmalar olursa bazı elementler de gözönünde bulundurulmalıdır. Örneğin HBO tedavisi uygulanan hastaların yara çevrelerinde transkütan oksijen basıncı ölçümleri yapılabilir (7, 16, 73). Ayrıca görsel analog ağrı skalaları kullanılalarak HBO tedavisinin ağrıya etkisi daha iyi değerlendirilebilir (77). Yara iyileşmesi düzenli fotoğraf çekimleriyle takip edilebilir ve ilgili verilerin toplanması dijital formda daha iyi düzenlenebilir.

Bu çalışmanın önemi HBO tedavisinin kalsiflaksideki kronik yaralarda ek tedavi olarak kullanımının sağlanmasıdır. Nadir görülmekle birlikte bu hastalık tahrip edici olabilir. Bu yüzden erken tanı ve yaklaşımlar önemlidir. Multifaktöryel oluşu ve komorbiditelerin değişkenliğinden ötürü multidisipliner yaklaşım gerektirir. HBO tedavisi bu zor ama tedavi edilemez olmayan hastalıkta herzaman ek tedavi olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

- ✓ Multifaktöryel bir mekanizması olan ve komorbiditelerinin çok değişken olduğu kalsiflaksinin tedavisi de multidisipliner olmalıdır. Komorbid faktörlerin ülkemizde sıklığı arttığı için kalsiflaksiye daha çok rastlanacağı beklendiğinden öncelikle hastalığın oluşumu önlenmeye çalışılmalıdır. Ayrıca mortalitesi yüksek olduğu için erken tanı konularak tedavisine hemen başlanmalıdır.

- ✓ Çalışmamızın ortaya koyduğu gibi HBO tedavisi kalsifilaksi hastalarında ağrıda belirgin azalma ve yaralarda kapanma sağlamaktadır. Bu nedenle kalsiflaksi tedavisinde yer almalıdır.

- ✓ Kalsifilaksi sıklığının giderek artması beklenen ülkemizde HBO merkezleri ve bu alanda çalışan hekimler kalsiflaksi konusunda bilgilendirilmelidir.

- ✓ Kalsiflaksi ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Bu alanda mutlaka çok merkezli prospektif çalışmalar yürütülmelidir.

- ✓ Yapılacak çalışmalarda hastalığın multifaktöryel oluşu ve değişik klinik tabloları gözönünde bulundurulmalıdır. Böylece prospektif olarak belirlenecek tanı yöntemleri, takip kriterleri çalışma kapsamına alınmalıdır.

VI. KAYNAKLAR

1. Selye H, Gentle G, Prioreschi P. (1961): Cutaneous molt induced by calciphylaxis in the rat. Science, 134(3493):1876-7.
2. Musso CG, Enz P, Vidal F, Gelman R, Lizarraga A, Giuseppe LD, Kowalczuk A, Garfi L, Galimberti R, Algranati L. (2009): Use of sodium thiosulfate in the treatment of calciphylaxis, Saudi J Kidney Dis Transpl. 20(6): 1065–1068.
3. Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. (1997): Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study, Surgery, 122(6):1083-90.
4. Brandenburg VM, Cozzolino M, Ketteler M. (2011) Calciphylaxis: a still unmet challenge, J Nephrol. 24(2): 142-48.
5. Weenig RH, Sewell LD, Davis MDP, McCarthy JT, Pittelkow MR. (2007): Calciphylaxis: Natural history, risk factor analysis and outcome. J Am Acad Dermatol, 56 (4): 569-79.
6. Meissner M, Gille J, Kaufmann R. (2006): Calciphylaxis: no therapeutic concepts for a poorly understood syndrome? J Dtsch Dermatol Ges. 4(12):1037-44.
7. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, Murphy BF, Brealey JK, Mathew TH, Disney APS. (1998): Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy. Am J Kidney Dis. 32(3):384-91.
8. Kumar VA. (2011): Calcific uremic arteriolopathy: an underrecognized entity. Perm J. Spring; 15(2):85-7.
9. Alikadic N, Kovac D, Krasna M, Lindic J, Sabovic M, Tomazic J, Jeras M, Smrke D. (2009): Review of calciphylaxis and treatment of a severe case after kidney transplantation with iloprost in combination with hyperbaric oxygen and cultured autologous fibrin-based skin substitutes. Clinical Transplant, 23: 968-974.
10. Weenig RH. (2008): Pathogenesis of Calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor κ-B. J Am Acad Dermatol. 58(3): 458-71.
11. Rogers NM, Teubner D, Coates PT. (2006): Calcific uraemic arteriolopathy: Advances in pathogenesis and treatment. Semin Dial. 20(2):150-7.
12. Rogers NM, Coates PT. (2008): Calcific uraemic arteriolopathy: an update. Curr Opin Nephrol Hypertens. 17(6):629-34.
13. Roy R, Lee JA. (2011): Calciphylaxis due to hyperparathyroidism. Endocr Pract. Mar-Apr;17 Suppl 1:54-6. Review

14. Çimşit M. (2009): İndikasyon, kotrindikasyon ve yan etkiler. In: Çimşit M (ed) Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama. Eflatun Yayınevi, 1. Baskı, Ankara, s: 127-144.
15. Lubbers MJ. (2010): HBOT in evidence-based wound healing. EWMA Journal 2010; 10(2): 10-12.
16. Vassa N, Twardowski ZJ, Campbell J. (1994): Hyperbaric oxygen therapy in calciphylaxis-induced skin necrosis in a peritoneal dialysis patient, Am J Kidney Dis. 23(6):878-81.
17. Virchow R. (1855): Kalk Metastasen. Arch Pathol Anato, 8:103-113.
18. Madden JJ Jr, Bailey A, Spear M. (2010): Calciphylaxis: a review. Plast Surg Nurs, 30(3):195-7.
19. Rees JKH, Coles GA. (1969): Calciphylaxis in man. BMJ, 2: 670-72.
20. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. (2008): Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review, Clin J Am Soc Nephrol, 3:1139-43.
21. Hayden MR, Goldsmith D, Sowers JR, Khanna R. (2008): Calciphylaxis: calcific uremic arteriolopathy and the emerging role of sodium thiosulfate. Int Urol Nephrol. 40(2): 443-51.
22. New N, Mohandas J, John GT, Ratanjee S, Healy H, Francis L, Ranganathan D. (2011): Calcific uremic arteriolopathy in peritoneal dialysis populations. Int J Nephrol. 2011:982854.
23. Brewster UC, Perazella MA. (2005): Calcific uremic arteriolopathy in a transplanted kidney, Am J Med Sci. 329(2): 102-103.
24. Wittmann I, Degrell P, Molnár GA, et al. (2005): Diagnosis and successful management of calciphylaxis in a pancreas-kidney transplant patient. Nephrol Dial Transplant. 20(7): 1520-1.
25. Aabed G, Al Furayh O, Al-Lehbi A, Al Mana H, Al Ghamedi A, Helmy A. (2008): Calciphylaxis-Associated Second Renal Graft Failure and Patient Loss: a Case Report and Review of the Literature. Exp Clinical Transplant. 6(4): 287-93.
26. Rogers NM, Teubner D, Coates PT. (2007): Calcific uraemic arteriolopathy: Advances in pathogenesis and treatment. Semin Dial. 20(2):150-7.
27. Angie T. NG, David H. Peng (2011): Calciphylaxis. Dermatologic Therapy. vol.24, 256-262.
28. Rogers NM, Coates PT. (2010): Calcific Uremic Arteriolopathy – The Argument for Hyperbaric Oxygen and Sodium Thiosulfate, Semin Dial. 23(1): 38-42.

29. Girotto JA, Harmon JW, Ratner LE, Nicol TL, Wong L, Chen H. (2001): Parathyroidetomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperthyroidism. Surgery. 130(4): 645-51.
30. Shiraishi N, Kitamura K, Miyoshi T, Adachi M, Kohda Y, Nonoguchi H, Misumi S, Maekawa Y, Murayama T, Tomita M, Tomita K. (2006): Successful treatment of a patient with severe calcific uremic arteriolopathy (calciphylaxis) by etidronate disodium. Am J Kidney Dis. 48: 151-154.
31. Sewell LD, Weenig RH, Davis MDP, McEvoy MT, Pittelkow MR. (2004): Low dose tissue plasminogen activator for calciphylaxis. Arch Dematol. 140(9): 1043-48.
32. Asobie N, Wong E, Cook MG. (2008): Calciphylaxis in a diabetic patient provoked by warfarin therapy. Clin Exp Dermatol. 33(3): 342-4.
33. Ozbalkan Z, Calguneri M, Onat AM, Ozturk MA. (2005): Development of calciphylaxis after long-term steroid and methotroxate use in a patient with rheumatoid arthritis. Intern Med. 44(11): 1178-81.
34. Çimşit M.(1984): Hiperbarik Oksijenin Kullanım Alanları, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi, Hiperbarik Oksijenasyon Özel Sayısı, Cilt 2, Sayı 1, 8-15.
35. Çimşit M. (2009): Basınç odaları. In: Çimşit M (ed) Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama. Eflatun Yayınevi, 1. Baskı, Ankara, s: 13-22.
36. Jain K.K. (1999): Chapter 1, History of Hyperbaric Medicine. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Edition, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, 3-8.
37. Junod V.T.(1834): Recherches physiologiques et therapeutiques sur les effects de la compression et de la rarefaction de l'air tant sur le corps que sur les membres isoles, Rev Med Franc Etrang, 3:350.
38. Pravas C.H.G. (1840): Observations relatives aux effects therapeutiques des bains d'air comprime, C R Acad Sci(Paris), II,910.
39. Faesecke K.P.,(1997): Arbeit in Überdruck. Die Forschungsarbeiten vun Arthur und Adele Bornstein beim Bau des ersten Hamburger-Elbtunnels 1909-1910. Dissertation Universitat Hamburg (Med. Diss. Hamburg).
40. Fontaine J.A.(1879): Emploi chirurgical de lair comprime, Union Med, 28, 445.
41. Moir E.W. (1896): Tunneling by compressed air, J. Society Arts, XLIV:567-583.
42. Haldane J.S. (1907): Admiralty report on deep water diving, London HMSO CN, 1459.

43. De Almeida A.O. (1934): Oxygenio e cancer, Separate dos Archivos da Fundacao Graffree e Guinle, 1-40.
44. Churchill-Davidson I., Sanger C., Thomlinson R.H. (1955): High-pressure oxygen and radiotherapy, The Lancet, 1091-1095.
45. Boerema I., Meyne N.G., Brummelkamp W.K., Bouma S., Mensch M.H., Kamermans F., Stern Hanf M., van Aalderen. (1960): Life wihout blood (a study of influence of high atmospheric pressure and hypothermia on dilution of the blood), J Cardiovasc Surg, 1, 133-146.
46. Brummelkamp WK., Boerema I., Hogendijk J. (1963): Treatment of clostridial infections with hyperbaric oxygen drenching: a report on 26 cases, The Lancet, 235-238.
47. Kindwall E.P. (2002): Chapter 1, A History of Hyperbaric Medicine. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 1-20.
48. Çimşit M. (2009): Hiperbarik tedavinin tarihçesi. In: Çimşit M (ed) Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama. Eflatun Yayınevi, 1. Baskı, Ankara, s: 1-12.
49. Kindwall E.P. (2002): Chapter 2, The Physics of Diving and Hyperbaric Pressures. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 21-36.
50. Jain K.K. (1999): Chapter 2, Physical, Physiological, and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Edition, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, 9-20.
51. Guyton C.A., Hall E.J. (1996): Chapter 40, Transport of Oxygen and Carbon Dioxide in the Blood and Body Fluids. In: Textbook of Medical Physiology 9th edition, Philedelphia, USA, W.B. Saunders Company, 513-21.
52. Myers R.A.M. (1986): Hyperbaric Oxygen Therapy: A Committee Report, Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc., USA.
53. Yildiz S, Aktas S, Çimsit M, Ay H, Toğrol E. (2004): Seizure incidence in 80,000 patient treatments with hyperbaric oxygen, Aviat Space Environ Med, 75(11):992-4.
54. Hammarlund C. (2002): Chapter 3, The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 37-68.

55. Bergö G.W., Risberg J., Tyssebotn I. (1999): Cardiovascular effects of hyperbaric oxygen with and without addition of carbon dioxide, Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 80, 264-75.
56. Çimşit M. (2009): Hiperbarik oksijenin etki mekanizması. In: Çimşit M (ed) Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama. Eflatun Yayınevi, 1. Baskı, Ankara, s: 35-58.
57. Park M. (2002): Chapter 10, Effects of Hyperbaric Oxygen in Infectious Diseases: Basic Mechanisms. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 205-44.
58. Çimşit M. (2007): Kronik yaralarda hiperbarik oksijen tedavisi ve diğer yardımcı tedaviler, 2. Ulusal Yara Bakım Kongresi, 29 Kasım-1 Aralık 2007, İstanbul, Özet Kitabı.
59. Conway P.K., Harding G.K.(2008): Wound Healing in the Diabetic Foot. In Bowker H.J. and Pfeifer A.M. (eds): The Diabetic Foot 7th Edition, Philedelphia, Mosby Elsevier, 319-28.
60. Sheffield P.J. (1985): Tissue oxygen measurements with respect to soft tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen. HBO Review, 1, 18-43.
61. Silver I.A. (1980): Physiology of wound healing, Wound healing and wound infection: theory and surgical practice, Hunt T.K.(ed), Appleton-centory-crofts, New York, pp 11-31.
62. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Merkezleri Hakkında Yönetmelik: Resmi Gazete. Tarih: 01.08.2001, Sayı: 24480.
63. Feldmeier J.J.(2003) Hyperbaric Oxygen 2003. Indications and Results. In: Feldmeier J.J.(edt): The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report UHMS. Kensington, Maryland, 87-100.
64. ECHM Reccomendations for HBOT (2004): European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Lille, 3rd-4th Dec.
65. Jain K.K. (1999): Chapter 8, Indications, Contraindications, and Complications of Hyperbaric Oxygen Therapy. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Ed. Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, 73-78.
66. Al Waili N.S., Butler G., Beale J., Hamilton R.W., Lee Y., Lucas P. (2005): Hyperbaric oxygen and malignancies: a potential role in radiotheraphy, chemotherapy, tumor surgery and phototherapy. Medical Science Monitor, 11(9), 279-8.

67. Aktaş Ş., Olgaç V., Toklu A.S. (2000): Hyperbaric oxygen therapy in Adriamycin extravasation: an experimental animal study. Ann Plast Surg, 45(2): 167-71.
68. Öztürk G., Mert S., Yıldız Ş., Aktaş Ş. (2006): Adriamisin Ekstravazasyonu Olgularında Hiperbarik Oksijen Tedavisi. 1. Ulusal Yara Bakımı Kongresi, 15-18 Kasım 2006, Side, Antalya. Kongre Kitabı: 70-71.
69. Hussein MR, Ali HO, Abdulwahed SR, Argoby Y, Tobeigei FH. (2009): Calciphylaxis cutis: a case report and review of literature. Exp Mol Pathol. 86(2): 1345.
70. Vedvyas C, Winterfield LS, Vleugels RA. (2011) Calciphylaxis: A systematic review of existing and emerging therapies. J Am Acad Dermatol, [Epub ahead of print].
71. Basile C, Montanaro A, Masi M, Pati G, De Maio P, Gismondi A. (2002): Hyperbaric oxygen therapy for calcific uremic arteriolopathy: a case series. J Nephrol. 15(6): 676-80.
72. Benedetto BJ, Emhoff TA. (2001): The use of hyperbaric oxygen for the management of calciphylaxis. Curr Surg, 57(5): 507.
73. Podymow T, Wherrett C, Burns KD. (2001): HBO in the treatment of calciphylaxis: a case series. Nephrol Dial Transplant, 16(11):2176-80.
74. Rogers NM, Chang SH, Teubner DJO, Coates PT. (2008): Hiperbaric oxygen as effective adjuvant therapy in the treatment of distal calcific uraemic arteriolopathy. NDT Plus, 4:244-249.
75. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. (2002): Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care, 25:1551-1556.
76. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. (Baskıda): Diabetes Epidemic in Turkey: Results of the Second Population-Based Survey of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey (TURDEP-II).
77. Yildiz S, Kiralp MZ, Akin A, Keskin I, Ay H, Dursun H, Cimsit M. (2004): New treatment modality for fibromyalgia syndrome: hyperbaric oxygen therapy. J Int Med Res, 32(3):263-7.

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Ankara'da doğdum. İlkokulu Bandırma 17 Eylül İlkokulu'nda ortaokulu Bandırma Ortaokulu'nda da bitirdim. Lise eğitimimi Kuleli Askeri Lisesi'nde tamamladıktan sonra tıp eğitimim için 1994 yılında Gülhane Askeri Tıp Akademi'ne başladım. Tıp eğitimimi bitirdikten sonra 2009 Ağustos'da İstanbul Tıp Fakültesi (İTF), Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD'da uzmanlık eğitimime başladım. Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve görgümü artırmak üzere 6 ay süreyle Academic Medical Center (AMC), Amsterdam' Hiperbarik Tıp Departmanı'nda bulundum. Şu anda halen İTF, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD'da asistan doktor olarak çalışmaktayım.