

## BÖLÜM 15

# YARA TEDAVİSİNDE HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ'NİN YERİ

Selcen Yüstra ABAYLI <sup>1</sup>

Selçuk TATAR <sup>2</sup>

### HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ (HBOT)

HBOT, basınç odası içerisine alınan hastaya, normal atmosfer basıncı olan 1 ATA (Atmosfer Absolut)' dan daha yüksek basınçlarda, aralıklı olarak %100 oksijen solutulması esasına dayanan bir tedavidir. Dokularda oksijen ihtiyacının arttığı veya yeterince karşılanamadığı birçok hastalıkta olduğu gibi, yara tedavisinde de yardımcı bir tedavi olarak kullanılmaktadır. Dekompresyon hastalığı, karbonmonoksit zehirlenmesi, ani işitme ve görme kayıpları, radyonekrozlar, kronik osteomyelit HBO tedavisinin diğer endikasyonlarından bazılarıdır.

Oksijenin parsiyel basıncını artırarak hemoglobine (Hb) bağlı O<sub>2</sub> içeriğini ciddi şekilde artırmak mümkün değildir. Bu şekilde ancak Hb saturasyonu %97.5 den %100 e çıkarılabilir. Oysa Hiperbarik Oksijen Tedavisi ile Hb saturasyonunu %100 e çıkarmakla birlikte, oksijeni plazmada yüksek miktarlarda çözmek de(>%3) mümkündür. Bu fazladan çözünmüş oksijen sayesinde, dokuların canlılıklarını koruyabilmeleri ve işlevleri için gerekli olan oksijen miktarı, Hb'den bağımsız olarak karşılanabilmektedir.

HBO tedavisinin gecikmiş yara iyileşmesini tersine çevirdiğini gösteren patofizyolojik kanıtlar mevcuttur. ECHM (European Committee for hyperbaric Medicine), iyileşmeyen yara vakalarında yardımcı olarak hiperbarik oksijen tedavisinin kullanımını önermektedir (Tıp 3 öneri, kanıt düzeyi C). Kanıt düzeyinin artırılması için iyi planlanmış randomize-kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

İyileşmeyen yaralarda altta yatan en önemli problem doku perfüzyonunun bozulmasına bağlı olarak gelişen hipoksi, ödem ve bu durumun kolaylaştırdığı yara yeri enfeksiyonudur. Akut ve hafif - orta düzeyde hipokside yara iyileşmesi olumlu yönde etkilenirken, kronik ve ağır düzeyde ki hipokside ise yara iyileşmesi meydana gelmez (1). HBOT, iyileşmeyen yara üzerine antihipoksik, antiinflamatuvar, antiödem, antienfeksiyöz ve antitoksik özellikleri ile etki eder. Böylece yaradaki hipoksi döngüsünü de her fazda kırmış olur. Yaraya mikro düzeyde bakıldığında, HBO tedavisi fibroblastik aktiviteyi, anjiogenezi, granülasyon dokusunu, nötrofil aktivitesini, kolajen sentezi ve çapraz bağlanmasını artırır. Aynı zamanda epitelizasyonu,

<sup>1</sup> Uzm. Dr., SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kliniği, selcenabayli@yahoo.com

<sup>2</sup> Uzm. Dr., SBÜ Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kliniği, selcenabayli@yahoo.com

mobilizasyonunu da artırdığı düşünülmektedir (38).

### HBOT ve Enfeksiyon Kontrolü

HBOT klinikte en sık, hipoksi ile ilişkili olarak, antibiyotige dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlardan kaynaklanan çeşitli yumuşak doku enfeksiyonu ve osteomyelitlerde kullanılır. HBOT tarafından indüklenen hiperoksik koşullar sayesinde, dokuda yara tedavisinin etkinliğini arttırabilecek fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler meydana gelir (39).

HBOT, genellikle hem aerobik hem de anaerobik yara yeri enfeksiyonlarının tedavisinde yardımcı tedavi olarak kullanılır (40).

HBOT antienfeksiyöz etkisini 3 şekilde gösterir. Bu etkileri şu şekilde sıralanabilir;

#### 1. Doğrudan bakteriyostatik veya bakterisidal etkisi

Bu etkisini ROS (süperoksit radikal, hidroksil radikal, hidrojen peroksit) üzerinden gösterir (41,42).

#### 2. Bağışıklık sistemini güçlendirmesi

Bu etkisini nötrofillerin antibakteriyel etkinliğini arttırarak gösterir (43).

#### 3. Antimikrobiyal etkiler

HBO tedavisinin özellikle beta laktam, aminoglikozitler ve kinolon grubu antibiyotikler ile sinerjik etki gösterdiği düşünülmektedir (3).

Böylece HBO Tedavisinin enfeksiyonlara karşı bu etkileri sayesinde yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (44).

### KAYNAKLAR

1. Taylor CT, Pouyssegur J. Oxygen, hypoxia and stress. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1113:87- 94.
2. Tandara AA, Mustoe TA. Oxygen in wound healing-more than a nutrient. *World J. Surg.* 2004;28:294-300.
3. Gupta S, Laskar N, Kadouri DE. Evaluating the effect of oxygen concentrations on antibiotic sensitivity, growth, and biofilm formation of human pathogens. *Microbiol Insights.* 2016 Nov 16;9:37-46.
4. Bitterman H, Cohen L. Effects of hyperbaric oxygen

- in circulatory shock induced by splanchnic artery occlusion and reperfusion in rats. *Can J Physiol pharmacol.* 1989;67:1033-1037.
5. Ağır H, Mersa B, Aktaş S, Olgaç V. Histologic effects of hyperbaric oxygen therapy administered immediately after or two hours after ischemia-reperfusion injury: a rat abdominal skin flap model. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2003 Jan;10 (1):18-24.
6. Stephens FO, Hunt TK. Effect of changes in inspired oxygen and carbon dioxide tensions on wound tensile strength: An experimental study. *Ann Surg.* 1971;173:515-519.
7. Krogh A. The number and distribution of capillaries in muscle with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J Physiol.* 1919 ;52:409-415
8. Neuman TS, Thom SR. Oxygen and the Basic Mechanisms of Wound Healing. In: Hopf HW, Kelly Matthew, Shapshak D, eds. *Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy.* 1 st ed. Philadelphia: Saunders 2008. p. 219
9. Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot *J Postgrad Med.* 1992;38 (3):112-4, 111.
10. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25 (6):513-8.
11. Kalani M, Jörneskog G, Naderi N, Lind F, Brismar K. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. *J Diabetes Complications.* 2002;16(2):153-8.
12. Kessler L, Bilbault P, Ortega F, Grasso C, Passemard R, Stephan D, et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care.* 2003;26(8):2378-82.
13. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(5):998-1003.
14. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care.* 1996;19(12):1338-43.
15. Sharma R, Sharma SK, Mudgal SK, Jelly P, Thakur K. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcer, a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Scientific Reports,* 2021;11:2189
16. Fosen KM, Thom SR. Hyperbaric Oxygen, Vasculogenic Stem Cells, and Wound Healing. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Oct 10;21(11):1634-1647.
17. Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, Hopf HW, Hussain Z, Hunt TK. Effect of Hyperoxia on Vascular Endothelial Growth Factor Levels in a Wound Model. *Arch Surg.* 2000;135(11):1293-1297.

18. Zamboni WA, Browder LK, Martinez. Hyperbaric oxygen and wound healing. *J. Clin Plast Surg.* 2003 Jan;30(1):67-75
19. Kairuz E, Upton Z, Dawson RA, Malda J. Hyperbaric oxygen stimulates epidermal reconstruction in human skin equivalents. *Wound Repair Regen.* 2007;15(2):266-74.
20. Hunt TK, Niinikoski J, Zederfeldt B. Role of oxygen in repair processes. *Acta Chir Scand.* 1972;138(2):109-10.
21. Myllylä R, Tuderman L, Kivirikko KI. Mechanism of the prolyl hydroxylase reaction 2. Kinetic analysis of the reaction sequence. *Eur J Biochem.* 1977;80(2):349-57.
22. Udenfriend S. Formation of hydroxyproline in collagen. *Science.* 1966 Jun 3;152(3727):1335-40
23. Hopf HW, Gibson JJ, Angeles AP, Constant JS, Feng JJ, Rollins MD, et al. Hyperoxia and angiogenesis. *Wound Repair Regen.* 2005;13(6):558-64.
24. Jain KK. HBO Therapy in Wound Healing, Plastic Surgery, and Dermatology. *Textbook of Hyperbaric Medicine.* 6th ed. Basel: Springer 2017. p. 187.
25. Tepper OM, Capla JM, Galiano RD and et al. Adult vasculogenesis occurs through in situ recruitment, proliferation, and tubulization of circulating bone marrow-derived cells. *Blood* 2005;105:1068-77.
26. Knighton DR, Silver IA, Hunt TK. Regulation of wound-healing angiogenesis: Effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. *Surgery.* 1981;90:262-270.
27. Oley MH, Oley MC, Tjandra DE, Sedu SW, Sumaraw ERN, Aling DMR, Kalangi JA, Islam AA, Hatta M, Faruk M. Hyperbaric oxygen therapy in the healing process of foot ulcers in diabetic type 2 patients marked by interleukin 6, vascular endothelial growth factor, and PEDIS score: A randomized controlled trial study. *International Journal of Surgery Open.* 2020; Volume 27, p.154-161.
28. Ergözen S, The Effects of Hyperbaric Oxygen Treatment on Hypoxia Inducible Factor-1 $\alpha$ , Inducible Nitric Oxide Synthase and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Patients with Diabetic Foot Wound. *Medical Journal of Mugla Sitki Kocman University* 2019;6(3):142-146
29. Calvert JW, Cahil J, Yamaguchi-Okada M, Zhang JH. Oxygen treatment after experimental hypoxia-ischemia in neonatal rats alters the expression of HIF-1 $\alpha$  and its downstream target genes. *J Appl Physiol.* 2006;101, 853-865.
30. Zhang Q, Chang Q, Cox RA, Gong X, Gould LJ. Hyperbaric oxygen decreases inflammation in an ischemic wound model. *Journal of Investigate Dermatology.* 2008;128, 2102-2112.
31. Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Mechanisms of hyperbaric oxygen-induced neuroprotection in a rat model of subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Flow Metab.* 2004;25, 554-571.
32. Jensen JA, Hunt TK, Scheuenstuhl H and et al, Effect of lactate, pyruvate, and pH on secretion and mitogenesis factors by macrophages, *Lab. Invest.* 1986;54, 574-578
33. Hussain MZ, Ghani PQ, and Hunt TK, Inhibition of prolyl hydroxylase by poly (ADP-ribose) and phosphoribosyl-AMP, *J. Biol. Chem.* 1989;264, 7850-7855.
34. Neuman TS, Thom SR. Oxygen and the Basic Mechanisms of Wound Healing. In: Hopf HW, Kelly Matthew, Shapshak D, eds. *Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy.* 1 st ed. Philadelphia: Saunders 2008. p. 212.
35. Dimitrijevič SD, Paranjape S, Wilson JR, Gracy RW, Mills JG. Effect of hyperbaric oxygen on human skin cells in culture and in human dermal and skin equivalents. *Wound Repair Regen* 1999;7(1):53-64.
36. Sander AL, Henrich D, Muth CM, Marzi I, Barker JH, Frank JM. In vivo effect of hyperbaric oxygen on wound angiogenesis and epithelialization. *Wound Repair Regen* Mar-Apr 2009;17(2):179-84.
37. Semadi NI. The Role of VEGF and TNF-Alpha on Epithelialization of Diabetic Foot Ulcers after Hyperbaric Oxygen Therapy. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Oct 15;7(19):3177-3183.
38. Gallagher KA, Goldstein LJ, Thom SR, Velazquez OC. Hyperbaric oxygen and bone marrow-derived endothelial progenitor cells in diabetic wound healing. *Vascular.* Nov-Dec 2006;14(6):328-37.
39. Kaide CG, Khandelwal S. Hyperbaric oxygen: applications in infectious disease. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2008;26(2):571-595.
40. Vatanserver F, Melo WC, Avci P, Vecchio D, Sadasivam M, Gupta A, Chandran R, Karimi M, Parizotto NA, Yin R. Antimicrobial strategies centered around reactive oxygen species-bactericidal antibiotics, photodynamic therapy, and beyond. *FEMS Microbiol. Rev.* 2013;37(6):955-989.
41. Dryden M. Reactive oxygen therapy: a novel therapy in soft tissue infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2017;30(2):143-149.
42. Dunnill C, Patton T, Brennan J, Barrett J, Dryden M, Cooke J, Leaper D, Georgopoulos NT. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *Int. Wound J.* 2017;14(1):89-96.
43. Winterbourn CC, Kettle AJ, Hampton MB. Reactive oxygen species and neutrophil function. *Annu. Rev. Biochem.* 2016;85:765-792.
44. Memar MY, Yekani M, Naser Alizadeh N, Baghi HB. Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019;109:440-447.