

Yangısal hastalıklarda hiperbarik oksijen tedavisi

Serdar YALÇIN¹ , Mustafa EDREMITLİOĞLU² 

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

² Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

ÖZET

Hiperbarik Oksijen Tedavisi, basınç odası adı verilen kapalı bir sızdırmaz kabin içerisinde, artırılmış atmosferik basınç altında, %100 oranında oksijenin, hastalara maske, başlık ya da entübasyon tüpü vasıtasıyla solutulması prensibine dayanan bir tedavi yöntemidir. Hiperbarik Oksijen Tedavisi'nin uygulandığı kabinler, tek kişilik olabildiği gibi, aynı anda birden fazla hastanın tedavi edilebildiği çok kişilik basınç odaları da bulunmaktadır. Tedavi edici oksijen basıncının, çevre basıncının üzerinde bir basınçta uygulanması gerekmektedir. Tedavi süreleri de, her seans için ortalama 90 dakika veya vakanın tıbbi durumuna göre daha uzundur. 1955 yılından beri tıp pratiğinde aktif olarak kullanılmakta olan Hiperbarik Oksijen Tedavisi, temelde iki fizyolojik mekanizma ile etki göstermektedir. Bunlar, yüksek basıncın doğrudan fiziksel etkisi ve parsiyel oksijen basıncının yükselmesi ile oluşan fizyolojik etkilerdir. Bu temel etki mekanizmaları aracılığıyla, dolaşım sisteminde ve dokularda patolojik olarak oluşan gaz kabarcıklarının hacmini azaltır, doku oksijenasyonunu artırır, yara iyileşmesini hızlandırır, iyileşmeyen yaralarda bakteriyel enfeksiyon riskini azaltır, anjiogenezi uyarır ve immün yanıtı düzenler. Hiperbarik oksijen tedavisi bu etkileri sayesinde, dekompresyon hastalığı, karbon monoksit zehirlenmesi, hava ve gaz embolisi, gazlı gangren, crush yaralanması, kompartman sendromu, retinal arter oklüzyonu, diyabetik ayak gibi iyileşmeyen yaralar, yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonları, ani işitme kaybı ve kronik osteomyelit gibi birçok tıbbi durumda endikedir. Bunlara ek olarak, son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda, yangısal ve sistemik hastalıklar, maligniteler, COVID-19 enfeksiyonu, erektil disfonksiyon, yaşlanma, iskemik kalp ve beyin hastalıkları gibi durumlarda da etkinliği araştırılmaktadır. Bu derlemenin amacı, Hiperbarik Oksijen Tedavisi'nin etki mekanizmalarını, yangı üzerine etkilerini ve son yıllarda yapılan birçok yeni çalışmaya konu olan yangısal hastalıklar üzerindeki etkinliğini gözden geçirmektir.

Anahtar kelimeler: Hiperbarik Oksijen Tedavisi, İnflamasyon, İmmünomodülasyon, Sitokinler, Sepsis, Kas Atrofisi

ABSTRACT

Hyperbaric oxygen therapy in inflammatory diseases

Hyperbaric Oxygen Therapy is a treatment method based on the principle of inhaling 100% oxygen under increased atmospheric pressure in a closed sealed cabin called a pressure chamber, through a mask, hood or intubation tube. Hyperbaric Oxygen Therapy cabins can be monoplace or multiplace chambers where more than one patient can be treated at the same time. The therapeutic oxygen pressure must be applied at a pressure above the ambient pressure. Treatment times average 90 minutes per session, or longer depending on the medical condition of the case. Hyperbaric Oxygen Therapy, which has been actively used in medical practice since 1955, works mainly through two physiological mechanisms. These are the direct physical effects of high pressure and the physiological effects caused by the increase in partial oxygen pressure. Through these basic mechanisms of action, it reduces the volume of pathologically formed gas bubbles in the circulatory system and tissues, increases tissue oxygenation, accelerates wound healing, reduces the risk of bacterial infection in non-healing wounds, stimulates angiogenesis and regulates the immune response. Thanks to these effects, hyperbaric oxygen therapy is indicated in many medical conditions such as decompression sickness, carbon monoxide poisoning, air and gas embolism, gas gangrene, crush injury, compartment syndrome, retinal artery occlusion, non-healing wounds such as diabetic foot, necrotizing infections of soft tissue, sudden hearing loss and chronic osteomyelitis. In addition, recent experimental and clinical trials are investigating its efficacy in inflammatory and systemic diseases, malignancies, COVID-19 infection, erectile dysfunction, aging, ischemic heart and brain diseases. The aim of this review is to review the mechanisms of action of Hyperbaric Oxygen Therapy, its effects on inflammation and its efficacy on inflammatory diseases, which have been the subject of many new studies in recent years.

Keywords: Hyperbaric Oxygen Therapy, Inflammation, Immunomodulation, Cytokines, Sepsis, Muscular Atrophy

Atf için: Yalcin S, Edremitlioglu M. Yangısal hastalıklarda hiperbarik oksijen tedavisi. Troia Med J 2024;5(1):11-21.
DOI: 10.55665/troiamedj.1326387

Sorumlu yazar: Mustafa EDREMITLİOĞLU

Adres: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Terzioğlu Kampüsü Merkez/ÇANAKKALE

E-posta: gymedr@yahoo.com

Telefon: 0 5335681698

Geliş tarihi: 12.07.2023, **Kabul tarihi:** 07.01.2024

Bu eser Creative Commons Atıfı-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır. © Author(s)-available online at dergipark.org.tr/en/pub/troiamedj/writing-rules



GİRİŞ

Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT), kapalı ve sızdırmaz bir kabin içerisinde, 2 ATA (Atmosphere Absolute) ile 3 ATA basınç aralığındaki artırılmış atmosferik basınç altında, aralıklı olarak saf oksijenin solutulması esasıyla uygulanan bir medikal tedavi yöntemidir [1].

Hiperbarik hava uygulamasının tarihçesine bakıldığında, ilk kayıt altına alınan uygulamanın 1662 yılında Britanyalı hekim Nathaniel Henshaw tarafından, Domicilium isimli bir kabine körükle hava verilmesi yoluyla yapıldığı görülmektedir. 1878 yılında, hiperbarik fizyolojinin babası olarak kabul edilen Paul Bert, yüksek basınçlı oksijenin insan fizyolojisi üzerine etkilerini ve Paul Bert etkisi adı verilen yüksek doz oksijenin nörotoksik etkilerini ortaya koymuştur [2]. 1937 yılında, Behnke ve Shaw, dekompresyon hastalığını tedavi etmek amacıyla basınç odası içerisinde ilk kez hiperbarik oksijeni kullanmışlardır. Bunu, 1938 yılında Almeida ve Costa'nın HBOT'yi lepra tedavisi için kullanmaları ve ABD'de End ve Long'un 1942'de hayvanlarda karbon monoksit (CO) zehirlenmesini tedavi etmeleri izlemiştir [3]. 1955 yılından itibaren de, birçok hastalığın tedavisi amacıyla HBOT kullanılmaya başlanmıştır [4].

HBOT uygulamaları için kullanılan, sadece bir hastanın tedavi edilebildiği tek kişilik basınç odaları olduğu gibi, birden fazla hastanın aynı anda tedavi edilebildiği çok kişilik basınç odaları da mevcuttur [5].

Tek kişilik basınç odalarında hastalar, %100 oranında oksijen ile 2 ATA ile 3 ATA aralığındaki yüksek atmosferik basınç altında ortam havasından soluma yapar. Çok kişilik basınç odalarında ise 2 ATA ile 3 ATA aralığındaki yüksek atmosferik basınç altında, hastalar maske, başlık veya endotrakeal tüp vasıtasıyla %100 oranında oksijen solurlar. Tedavi süreleri ve uygulanan basınçlar, hasta ya da hastalıklara göre değişiklikler göstermektedir [2]. Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunan Sualtı ve Hiperbarik Tıp Derneği (Undersea and Hyperbaric Medicine Society-UHMS), uygulanması gereken en düşük basınç değerini 1.4 ATA olarak önermektedir [6]. Elektif şartlarda uygulanan HBOT seansları için, 2 ATA ile 3 ATA basınç aralığında, ortalama 90 dakikalık bir tedavi süresi önerilmektedir. Acil tedavi gerektiren tıbbi durumlarda daha uzun süreli tedavi seansları uygulanabilmektedir [5].

Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etkileri

Hiperbarik oksijen uygulamasının iki fizyolojik etkisi mevcuttur. Bunlar;

1. Yüksek basıncın doğrudan fiziksel etkisi
2. Parsiyel oksijen basıncının yükselmesi ile oluşan fizyolojik etkiler

Yüksek Basıncın Doğrudan Fiziksel Etkisi

Boyle gaz kanununa göre basınç altında gazların hacimleri azalır [7]. Dekompresyon hastalığı ve hava embolisinde oluşan kabarcık çaplarının ortam basıncının artırılmasıyla azaltılması yüksek basıncın

doğrudan fiziksel etkisini gösterir. Boyutu küçüldükçe yü

zey gerilimi artan kabarcıklar kritik bir çapa kadar küçüldüğünde, artmış yüzey geriliminin de etkisiyle kollabe olur. Aynı etki gazlı gangrende de doku içinde bulunan gazın hacminin küçülmesine neden olur. Hastalığın olduğu bölgede basıncın azalmasına ve kan dolaşımının da düzelmesine katkı sağlar. Ayrıca basıncın azalarak doku perfüzyonunun düzelmesi, ağrının da azalmasını sağlar [8]. Yüksek basıncın mekanik etkisi HBOT'nin bazı yan etkilerinden de sorumludur. HBOT sırasındaki basınç artışlarında, dış ortam ile sinüsler ve orta kulak boşluğu gibi içi hava dolu yapılar arasında oluşan basınç farklılığı nedeniyle barotravmalar görülebilmektedir [9].

Parsiyel Oksijen Basıncının Yükselmesi İle Oluşan Fizyolojik Etkiler

Ventilasyon ile solunum gazları akciğerlere dolarak bronş ağacının en uçlarında olan alveol keseciklerine ulaşır. Daha sonra solunum membranı boyunca difüzyon ile kana geçer. Kandaki oksijenin çok az bir kısmı çözülmüş olarak plazmada taşınırken, yaklaşık %97'si eritrositler içerisindeki hemoglobine bağlanarak taşınır [10]. HBOT ile yüksek atmosferik basınç altında %100 oranında oksijen solunması, hemoglobinden bağımsız olarak, Henry kanununa uygun olarak (bir sıvı içerisindeki çözülmüş gaz miktarı, doğrudan parsiyel basıncı ile ilişkilidir) plazmada çözülmüş oksijen konsantrasyonunu artırır [11]. Hemoglobine bağlı olarak taşınan oksijen moleküllerinden bağımsız olarak plazma (hiperoksemi) ve doku (hiperoksi) oksijen konsantrasyonları artar [12].

HBOT, organizmada birçok etkiye sahiptir. Doku hipoksisini ve kronik hipoksemiye düzeltir, iskemi-reperfüzyon hasarı, doku nekrozu ve yara iyileşmesini iyileştirici etkiler sağlar [13]. Doku parsiyel oksijen basıncının artışı, reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) üretimini artırarak, hücre içerisinde birçok sinyal yolağını etkiler. Bu sayede, üç temel etki göstererek, büyüme faktörlerinin sentezinde artış, anjiogenezin uyarılması ve bağışıklık sisteminin modülasyonunu sağlar [14]. HBOT ayrıca, ROS/RNS artışı ve hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz (ERK1/ERK2) yolları aracılığıyla, hipoksi ile indüklenen faktör (HIF) sentezini artırıcı etki sağlar [15].

Klinik pratikte, HBOT'nin hasarlı dokularda oksijenizasyonu artırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı bilinmektedir. Bazı çalışmalarda, epitelyal büyüme faktörü (EGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 (Nrf2) transkripsiyon faktörlerinin artışı ile anjiogenezde uyarılma gösterilmiştir [16]. Nitrik oksit (NO) ve endotelial progenitör hücre artışı sayesinde, diabetik ayak, enfekte yaralar, termal yanıklar, travmatik yaralar, vasküler ülseratif yaralar ve radyasyon hasarı ile oluşan kronik yaralarda iyileşmeyi hızlandırıcı etki göstermektedir [17].

Deney hayvanlarında oluşturulan yara modellerinde, HBOT uygulamasının, konağa ait faktörlerden TNF- α , IL-6, matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), doku metalloproteinaz inhibitörü-1 (TIMP-1) ve VEGF düzeylerinde artış, endotelin-1 seviyelerinde azalma sağlayarak, yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir [18].

HBOT, iyileşmeyen kronik yaralarda bakteriyel enfeksiyon riskini azaltmaktadır. HIF sentezini uyarak nitrik oksit sentetaz (NOS) aktivitesini ve antimikrobiyal proteinler olan defensinler ile katalisidinin sentezini artırmaktadır [19]. Ayrıca nötrofil ve monositlerin fagositoz yeteneğini artırdığı da bilinmektedir [20].

Clostridium perfringens tarafından oluşturulan gazlı gangren enfeksiyonlarında, HBOT tarafından sağlanan yüksek parsiyel oksijen basıncının etkisiyle, bakteriyel α -toksinin etkisiz hale getirilerek, bakteriyostatik ve antimikrobiyal etki sağlandığı görülmüştür [8]. Yapılan in vitro çalışmalarda, HBOT ile hücrel anaerobik bakteri ve mantar yükünün azaldığı gösterilmiştir [21]. Deneysel sepsis hayvan modellerinde, HBOT ile TNF- α , IL-6 ve IL-10 düzeylerinde azalma ile hayatta kalma oranlarında %50 artış görülmüştür [22].

Bunlara ek olarak, dekompresyon hastalığı, hava ve gaz embolisi, santral retinal arter oklüzyonu, crush yaralanmaları, kompartman sendromu, akut travmatik iskemi, aşırı kan kaybı, ani işitme kaybı ve karbon monoksit (CO) zehirlenmesi gibi tıbbi aciller de HBOT'nin endike olduğu majör tıbbi durumlar arasında yer almaktadır [23].

Tüm bu veriler ışığında, HBOT'nin endikasyonları, oluşturduğu üç temel etkiye göre gruplandırılabilir. Bunlar; yara iyileşmesini hızlandırıcı ve anjiyogenez uyurucu etkisi, antimikrobiyal etkinliği ve acil tıbbi durumlardır. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 2001 yılında yayımlanan "Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Kuruluşları Hakkında Yönetmelik" madde 27'de, sağlık kuruluşlarında hastalara uygulanacak HBOT'nin, UHMS (Underwater Hyperbaric Medical Society) ve ECHM (European Committee of Hyperbaric Medicine) derneklerinin yayımladığı ve bildirdiği hastalıklara uygulanabileceği belirtilerek, sağlık kuruluşlarında hastalara uygulanacak HBOT endikasyonları ilgili yönetmeliğin EK-5'inde belirtilmiştir. Bahse konu HBOT endikasyon listesi Tablo 1'de verilmiştir [24].

HBOT'nin onaylanmış endikasyonları dışında, son yıllarda potansiyel tedavi etkinliği araştırılan durumlar da bulunmaktadır. Bunlar; yangısal ve sistemik hastalıklar, maligniteler, COVID-19 enfeksiyonu, erektil disfonksiyon, yaşlanma, iskemik kalp ve beyin hastalıklarıdır [6].

HBOT'nin İnflamasyon Üzerine Etkileri

HBOT uygulaması esnasında arteriyel oksijen basıncı 2000 mmHg'ye, doku oksijen basıncı ise 500 mmHg'ye kadar yükseltilmektedir [25]. Bu etki

sayesinde doku hipoksisi düzelmekte ve mikrodolaşım bozukluklarından kaynaklı sorunların iyileşmesi sağlanmaktadır. HBOT'nin sağladığı doku oksijenasyonunun artışına bağlı olarak, vazokonstriksiyon aracılı anti-ödem etki, lökosit kemotaksisi ve adhezyonunda azalmaya bağlı anti-inflamatuar etki görülmektedir [26].

HBOT ile artış gösteren oksijen seviyeleri, bazı hücrel değişikliklere neden olmaktadır. Literatürde HBOT'nin yangı üzerine etkileri incelendiğinde, belirgin bir immünomodülatör etkinliği olduğu görülmektedir. HBOT'nin en önemli immünomodülatör etkileri arasında, interferon-gama (IFN- γ) ve serum çözünebilir IL-2 reseptör (sIL-2R) seviyelerinde azalma, mitokondriyal bir yolak aracılığıyla lenfositlerin apoptozunda artış, TGF- β yolağında inhibisyon, CD4+/CD8+ T lenfosit oranında geçici azalma ve nötrofil adezyonunda inhibisyon yer almaktadır [27, 28]. Ayrıca HBOT kullanımının, pro-inflamatuar yardımcı T lenfositlerin bir alt kümesi olan Th17 hücrelerinin, düzenleyici T lenfositler olan Treg hücrelerine farklılaşmasını uyardığı gösterilmiştir [29].

HBOT uygulamaları ile, akut faz proteinlerinden, yüksek sensitiviteli C-reaktif protein (hs-CRP) düzeylerinin azaldığı, granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF) düzeylerinin uyarıldığı, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerinin ise inhibe olduğu görülmüştür [30].

HBOT'nin birçok sitokin (IL-2, IL-3, IL-5, IL-7, IL-9, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17, IL-18 ve IL-22) üzerinde belirgin değişime neden olmadığı, IL12p40 düzeylerinde ise anlamlı azalma olduğu görülmüştür [31]. HBOT'nin pro-inflamatuar sitokinler üzerine etkileri incelendiğinde, IL-1 β , IL-6 ve IL-8 düzeyleri üzerinde inhibe edici etkileri, IL-1 α düzeyleri üzerinde ise uyarıcı etkileri olduğu görülmüştür [16]. Ayrıca, anti-inflamatuar sitokinler olan IL-1Ra, IL-4 ve IL-10 düzeylerinde artış bildirilmiştir [26, 32, 33].

HBOT'nin, hs-CRP ve sitokinler üzerine olan etkilerine paralel olarak, pro-inflamatuar sitokinler olan TNF- α , interferon gama (IFN- γ) ve nükleer faktör kappa B (NF- κ B) düzeylerini düşürerek anti-inflamatuar etki gösterdiği tespit edilmiştir. Ancak yapılan bazı çalışmalar ile, HBOT'nin uygulamalar esnasında ya da tedavi sonrası akut dönemde TNF- α düzeylerini artırarak pro-inflamatuar etkiye de sahip olabildiği gösterilmiştir [34, 35].

HBOT ve Yangısal Hastalıklar

Son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda, HBOT'nin güçlü immünomodülatör ve anti-inflamatuar etkileri nedeniyle, yangısal bağırsak hastalıkları, fibromiyalji gibi kronik ağrı sendromları, sistemik lupus eritematozus gibi vaskülitler, multipl skleroz, nörodejeneratif hastalıklar, romatoid artrit, osteoartrit, sepsis ve iskelet kası atrofisi gibi yangısal hastalıklarda etkinliği araştırılmaktadır.

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

Tablo 1 : Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen HBOT endikasyon listesi

1.HBOT ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemin (GİS) kronik yangısı ile giden, karın ağrısı, rektal kanama, ishal, kilo kaybı ve halsizlik ile karakterize hastalıklardır. İBH, ülseratif kolit (ÜK) ve crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki tipte görülür [36]. İBH'nin nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik faktörler ve bağışıklık yanıtının bozuklukları nedenler arasında gösterilmiştir. Her iki tipte de bağırsak mukozasının şiddetli yangısına bağlı, mukozal ülserler, kanlı ishal ve elektrolit kayıpları görülmektedir [37]. CH'de transmural tutulum olurken, ÜK'de mukoza tutulumu vardır. CH'de en çok terminal ileum olmak üzere tüm GİS tutulurken, ÜK'de rektumdan başlayarak

proksimale doğru ilerleyen kolon tutulumu vardır. Perianal bulgular (abse, fistül, fissür, striktür gibi) CH'de görülürken ÜK'de görülmez. CH'de arada sağlam dokuların olduğu atlamalı lezyonlar (kaldırım taşı görünümü) olurken, ÜK'de lezyonlar devamlılık gösterir [38].

İBH'nin tedavisinde ağırlıklı olarak, kortikosteroidler, aminosalisilatlar, oral immünomodülatörler, TNF- α inhibitörleri (influximab, adalimumab, golimumab) gibi immünsupresanlar kullanılmakta, ayrıca beslenme değişiklikleri ve cerrahi müdahaleler yapılmaktadır [39].

Son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda İBH'nin tedavisinde HBOT'nin etkinliği de araştırılmaktadır. HBOT hem hipoksik dokuların

oksijenasyonunu sağlayarak, hem de immün sistem dengesizliğini düzelterek olumlu etki göstermektedir. İBH'de, HBOT ile nötrofil adezyonunun ve pro-inflamatuar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF- α) üretimini baskılandığı, HIF-1 α yolağının aktivasyonu ile dokuların hipoksiye toleransının arttığı, büyüme faktörlerinin sentez artışı ve kemik iliğinden köken alan kolonik kök hücrelerin göçü ile mukozal yara iyileşmelerinin hızlandığı görülmüştür [40]. Ayrıca HBOT ile artan ROS ve RNS aracılığıyla, nitrik oksit ve VEGF sentezinin arttığı, anjiyogenezin uyarıldığı tespit edilmiştir. HBOT'nin net etkisi ile yangısal kaskadların baskılandığı, immün sistem yanıtının düzeldiği ve mukozal epitel bütünlüğünün yeniden sağlandığı görülmüştür [36].

2.HBOT ve Fibromiyalji

Fibromiyalji, yaygın vücut ağrısı ve vücudun belli bölgelerindeki hassas noktalar ile karakterize, en sık görülen kronik ağrı sendromlarından biridir. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, lokal hipoksi ve yangıya bağlı kas dejenerasyonu, ATP üretiminde azalma ve laktik asit birikiminde artış nedeniyle oluştuğu ileri sürülmektedir [41]. Ağrı eşliğinin azalması (hiperaljezi) ve normalde ağrıya neden olmayan uyaranlar ile ağrı hissedilmesi (allodini) ile karakterizedir [42]. Hastalarda en belirgin semptom ağrı olmakla birlikte, uyku bozuklukları, halsizlik, kognitif bozukluklar, depresyon ve anksiyete gibi duyu durum bozuklukları da görülmektedir. Hastaların günlük yaşam rutinleri ve yaşam kaliteleri bozulmakta, üretkenlik belirgin olarak azalmaktadır [43]. Çok sayıda semptomun görüldüğü fibromiyalji, kompleks bir sendrom olup, multidisipliner yaklaşımlarla tedavi edilmelidir. Tedavide farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemler uygulanmaktadır. Non-farmakolojik tedavi yöntemleri arasında, fizyoterapi, akupunktur, homeopati, egzersiz, davranış terapileri ve beslenme değişiklikleri yer almaktadır. Farmakolojik tedavide ise, analjezik ve anti-inflamatuar ilaçlar kullanılmaktadır [44].

HBOT uygulanan fibromiyalji hastalarında, pro-inflamatuar sitokinlerin (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8) seviyelerinde azalma, yardımcı T hücre (Th1) popülasyonunda artış, beynin ağrı ile ilişkili somatosensöriyel bölgelerinde aktivite azalması, nöroplastisite artışı, nöronlarda ve glial hücrelerde oksidatif stresin azalması, mitokondriyal fonksiyonların, nitrik oksit ve nörotrofin seviyelerinin artışı tespit edilmiştir [41, 43]. HBOT uygulanan kronik ağrı sendromlu hastalarının, ağrı seviyelerinde ve ağrı kesici ilaç kullanımlarında azalma, yaşam kalitelerinde artış görülmüştür [45].

3.HBOT ve Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), immün sistemin aşırı aktivasyonu ile karakterize, otoimmün bir hastalıktır [46]. Nöral, psikiyatrik, dermatolojik, kardiyovasküler ve renal birçok semptom ve bulgu görülmektedir [47]. Hastalığın erken tanısı ve tedaviye en kısa zamanda başlanması, hastalığın

progresyonunun önlenmesi amacıyla büyük önem taşımaktadır. Hastalığın tanı kriterleri arasında, malar raş, diskoid raş, fotosensitivite, ağrısız oral ülserler, non-eroziv artrit, plörit, perikardit, proteinüri, idrarda hücre silendirler, konvülsiyon, psikoz, hemolitik anemi, retikülositoz, lökopeni, lenfopeni, trombositopeni, ANA pozitifliği, antifosfolipid, anti dsDNA ve anti Sm antikollarının pozitifliği yer almaktadır [48].

SLE'nin tedavisinde, hastalığın ilerleyişini yavaşlatmak ve semptomları hafifletmek amacıyla birçok ilaç kullanılmakta olup, hastalığın kesin tedavisi bulunmamaktadır [46]. Farmakolojik tedavide, steroidler, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, antimalaryaller ve immünsüpresan ajanlar kullanılmaktadır. Ayrıca güçlü anti-inflamatuar etkileri nedeniyle HBOT'nin de, hastalığın progresyonunun önlenmesi için potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir. Bu maksatla yapılan deneysel çalışmalarda, HBOT uygulamaları ile, spontan SLE oluşmuş farelerde, otoreaktif CD4+ T lenfosit sayısının, otoreaktif B lenfosit sayısının, anti dsDNA ve ANA başta olmak üzere otoantikör miktarlarının, renal immünkompleks birikiminin, proteinüri miktarının ve total immünglobulin miktarının azaldığı bildirilmiştir [49]. Ayrıca SLE gibi sistemik vaskülitlerde sık görülen, tedavi süresi ve maliyeti yüksek, iyileşmeyen cilt ülserlerinde, lokal doku hipoksisini düzeltici, anjiyogenezi uyarıcı etkileri ve vasküler yataktaki anti-inflamatuar etkinliği nedeniyle, HBOT'nin faydalı olduğu görülmüştür [43].

4.HBOT ve Multipl Skleroz

Multipl Skleroz (MS), kronik, yangısal, dejeneratif bir nörolojik hastalık olup, halen kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Merkezi sinir sisteminde, yamalı yangı, demiyelinizasyon ve gliosis mevcuttur [50]. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik duyarlılığı olan bireylerde görülen, yangısal, otoimmün, demiyelinizan bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Lezyonlar serebral hemisferler, serebellum, spinal kord ve optik sinirlerde görülmektedir. Oligodendrositlerin oluşturduğu miyelin kılıflarda, otoimmün karakterde yoğun yangısal hücre birikimine bağlı hasarlar oluşur. Tipik demiyelinizan hasarlara, plak adı verilir [51].

Lezyonlarda, eozinofiller, plazma hücreleri, lenfosit ve makrofajlardan zengin, şiddetli yangı görülmektedir. Pro-inflamatuar sitokinler TNF- α , IFN- γ ve IL-2, lezyon alanlarındaki hücrelerde gösterilebilmektedir [52].

MS tedavisinde, immünsüpresif ve immünomodülatör ilaçlar kullanılmaktadır. Steroidler, intravenöz immünoglobulinler, metotreksat, IFN- β , glatiramer asetat ve mitoksantron, tedavide kullanılan farmakolojik ajanlardandır [53]. Anti-inflamatuar, immünomodülatör ve doku oksijen sunumunu artırıcı etkilerinden dolayı, HBOT'nin MS tedavisindeki etkinliği de araştırılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, hastalığın semptomlarını geçici olarak

azalttığı, relapsı azalttığı ve remisyon süresini uzattığı, sfinkter fonksiyonlarını ve piramidal sistem fonksiyonlarını olumlu yönde etkilediği gibi olumlu bulgular görülmüş, ancak literatürdeki çoğu meta-analizde anlamlı tedavi edici etkinliği tespit edilememiştir [54]. Bu nedenle, HBOT'nin MS tedavisindeki faydaları ve maliyet etkinliği ile ilgili ilave çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.HBOT ve Nörodejeneratif Hastalıklar

Nörodejenerasyon, nöronlarda yapı, dağılım ve fonksiyon kaybı ile karakterize, hücre ölümü ile sonuçlanabilen, ilerleyici ve tedavisi şimdilik mümkün olmayan merkezi sinir sistemi patolojisidir [55]. Nörodejeneratif hastalıklarda, beyinde ve spinal kordda progresif nöron kaybı mevcuttur [56]. En sık görülen nörodejeneratif hastalıklar arasında, Alzheimer, Parkinson, Huntington, Amyotrofik Lateral Skleroz ve Friedreich Ataksisi yer almaktadır. Bu hastalıkların gelişiminde, hatalı katlanmış mutant proteinlerin birikimine bağlı nöral yangı, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, ubiquitin-proteazom sisteminde ve otofagozomal sistemlerde bozukluklar etkilidir [57].

Nörodejeneratif hastalıkların kesin bir tedavisi bulunmamakta olup, hastalığın ilerleyişini önlemeye yönelik ve semptomatik tedaviler uygulanmaktadır. Yapılan deneysel ve klinik araştırmalar, HBOT'nin nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde etkili olabileceğini göstermiştir [58]. HBOT'nin, ciddi beyin disfonksiyonunda pro-inflamatuar sitokinler olan IL-1 β , IL-12, TNF- α ve IFN- γ düzeylerini azaltarak nöral yangıyı azalttığı, bir anti-inflamatuar sitokin olan IL-10 seviyesini artırdığı ve böylelikle nöroprotektif etki gösterdiği tespit edilmiştir [59].

Nörodejeneratif hastalıklarda görülen, serebral hipoperfüzyona bağlı gelişen serebral hipoksi, kan-beyin bariyerinin bozulmasına, β -amiloid, α -sinüklein, hiperfosforile tau gibi patolojik proteinlerin birikimine ve nöron ölümüne neden olmaktadır [60]. HBOT'nin, hipoksik koşulları düzelterek, nörodejeneratif hastalıkların progresyonuna olumlu katkı sağladığı görülmüştür. Yapılan klinik çalışmalarda, HBOT'nin, travmatik beyin hasarında beyin aktivitesini ve yaşam kalitesini artırdığı, inmelerde hafıza kayıplarını azalttığı, Alzheimer'da kognitif fonksiyonları iyileştirici etki gösterdiği, Parkinson'da depresyon ve anksiyete gibi semptomları azalttığı, Amyotrofik Lateral Skleroz'da halsizliği azalttığı ve kas gücünü artırdığı tespit edilmiştir [61].

6.HBOT ve Romatoid Artrit

Romatoid Artrit (RA), kronik, yangısal, otoimmün, progresif bir hastalıktır [62]. RA patogenezinde sinoviyal hipoksi önemli rol oynar. Hipoksiye bağlı, anjiyogenez, yangı, apoptoz, kıkırdak hasarı ve oksidatif hasar görülür. Sinoviyal hipoksiye bağlı immün sistem hücreleri olan monositlerin, T lenfositlerin ve B lenfositlerin progresif infiltrasyonu gerçekleşmektedir [63]. Otoreaktif B lenfositler, anti-siklik sitrülin peptid antikor (ACPA), romatoid faktör (RF) ve anti-tip II kollajen (CII) üretirler.

Otoreaktif T lenfositler (Th17 gibi) ise pro-inflamatuar sitokin olan IL-17a üretirler [64]. Etektör T lenfositler ile regülatuar T lenfositler arasındaki dengenin bozulması, otoreaktif hücrelerin otoimmün hastalık oluşturmalarına neden olmaktadır [65].

RA tedavisinde, hastalığın şiddetini azaltmak ve progresyonunu hafifletmek için NSAID'ler, steroidler, immünsüpresifler, immünomodülatör ilaçlar ve cerrahi müdahaleler kullanılmaktadır. HBOT'nin de immünsüpresif, immünomodülatör ve doku hipoksisini düzeltici etkileriyle, RA'da standart tedaviye ek bir tedavi stratejisi potansiyeli taşıdığı, yapılan pilot çalışmalarla bildirilmiştir [66]. Antijen ve kollajen indüksiyonu ile RA oluşturulan deney hayvanlarında, HBOT uygulaması ile doku hipoksisinin azalmasına bağlı olarak HIF-1 α seviyelerinin düştüğü, otoreaktif B lenfosit sayılarının azaldığı, ACPA ve IL-17a düzeylerinin gerilediği görülmüştür [64]. HBOT, bu özellikleriyle, RA hastalarının mortalite ve morbidite oranlarını azaltabilecek adjuvan bir tedavi yöntemi potansiyeli taşımaktadır.

7.HBOT ve Osteoartrit

Osteoartrit (OA), progresif kıkırdak hasarı, subkondral kemik sklerozu, osteofit oluşumu ve sinoviyal sıvı niteliğinin bozulması ile karakterize kronik eklem yangısıdır [67]. OA'nın klinik bulguları, yaşlı bireylerde, en sık diz ve kalça eklemlerinde kronik ağrı, hareket kısıtlılıklarına bağlı morbiditedir [68]. Güncel OA tedavisinde, kilo kontrolü, egzersiz, NSAID'ler, asetaminofen, salisilatlar, opioidler, eklem içi kortikosteroid, hyaluronik asit, glukozamin sülfat, kondrotin süfat, PRP ve kök hücre uygulamaları kullanılmaktadır [69].

HBOT'nin yangısal süreçler üzerindeki bilinen etkileri, kronik artrit tedavisinde potansiyel bir adjuvan tedavi yöntemi olarak düşünülmesini sağlamıştır [70]. Ancak literatürde, HBOT'nin kıkırdak dokusu üzerindeki etkinliğini gösteren çok az sayıda prelinik çalışma mevcuttur. Monoiyodoasetat ile indüklenmiş OA hayvan modelinde yapılan bir çalışmada, HBOT ve kök hücre tedavisinin birlikte uygulanması neticesinde, serum TNF- α ve IL-6 seviyelerinde azalma, IL-10 ve VEGF seviyelerinde artış, HIF-1 α seviyesinde azalma, Th17'den Treg'e polarizasyonda artış, antioksidan enzimlerin (katalaz ve süperoksit dismutaz) aktivitelerinde artış ve kıkırdak hasarında düzelme bildirilmiştir [71]. Bu veriler, HBOT'nin, OA tedavisinde diğer tedavi yöntemleri ile birlikte uygulanarak, yangısal süreçleri ve pro-oksidatif faktörleri baskılayıp, hastalığın şiddetini azaltarak progresyonunu yavaşlatabileceğini göstermektedir.

8.HBOT ve Sepsis

Sepsis, enfeksiyona konağın verdiği zarar verici bir yanıt nedeniyle gelişen, kompleks bir klinik tablodur. Herhangi bir enfekte bireyde, potansiyel olarak sepsis gelişebilmektedir [72]. Akciğerler, abdomen, üriner sistem ve kan dolaşımının primer enfeksiyonları en sık sepsis nedenleridir. Vakalarının yaklaşık yarısının

bakteri kökenli olduğu tespit edilmiş olup, bu ajanların % 60'ı gram negatif (-) bakteriler, geri kalanı ise gram pozitif (+) bakterilerdir [73].

Normalde, enfeksiyonla mücadelede konak savunmasını sağlayan, doğal bağışıklık sisteminin bileşenleri, bazı durumlarda hücre ve doku hasarına neden olarak, çoklu organ yetmezliğine neden olabilmektedir [74]. Hücresel ve moleküler açıdan bakıldığında, sepsisin patogenezi oldukça karmaşıktır. İnflamatuar yanıt dengesizliği, immün sistem disfonksiyonu, mitokondriyal hasar, koagülopati, otofaji ve diğer patofizyolojik süreçler neticesinde organ disfonksiyonu gelişimi görülmektedir [75]. Sepsisteki en sık ölüm sebebi, septik şok olarak isimlendirilen, enfeksiyon kaynaklı, sistemik yangısal yanıt tarafından tetiklenen, doku perfüzyonundaki ciddi azalmadır. Septik şokta şiddetli hipovolemi, vazodilatasyon ve kardiyak disfonksiyonu içeren, bozulmuş mikrosirkülasyon ve sitopatik hipoksi görülmektedir [76].

Sepsise, klinik ve laboratuvar bulgular eşliğinde, hızlı bir şekilde tanı konulması ve en kısa zamanda tedaviye başlanması hayati önem taşımaktadır. Tedavide, erken hava yolu desteği (maske veya endotrakeal entübasyon) ile oksijen tedavisi, erken antibiyotik tedavisi (etkene yönelik veya geniş spektrumlu ampirik), intravenöz sıvı replasmanı ile azalmış perfüzyonun erken tedavisi, iskemi, hemoraji, hipoksemi ve laktik asidoz durumlarında kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, organ disfonksiyonu desteği (norepinefrin, epinefrin, dopamin, dobutamin, vazopressin gibi) yer almaktadır [77]. Bütün bu yapılanlara rağmen, sepsisin tedavisinde mevcut yöntemlerin yetersiz kaldığı ve çoğu sepsis vakasının ölümle sonuçlandığı görülmektedir.

Sepsis hayvan modellerinde uygulanan HBOT'nin, doku oksijenizasyonunu artırabildiği, organ disfonksiyonlarını düzeltici etki göstererek, homeostazisin yeniden sağlanmasına katkıda bulunabildiği görülmüştür [78, 79]. HBOT'nin, sistemik enfeksiyon hayvan modellerinde, endotoksemide, *Saccharomyces cerevisia* (*S. cerevisiae*)'nın hücre duvarı bileşeni olan ve 1,3- β -glukan, 1,6- β -glukan ile α -mannan gibi çapraz bağlı polisakkarit polimerlerinden oluşan zimosan'ın deney hayvanlarına enjeksiyonu ile oluşturulan bir deneysel fungal sepsis modeli olan zimosan toksisitesinde ve sepsiste sağ kalımı artırıcı etkileri tespit edilmiştir [22]. Sıçanlarda, intraperitoneal *Escherichia Coli* enjeksiyonu ile oluşturulan sepsis modelinde HBOT sonrası, septik sıçanlarda azalmış olan glomerüler filtrasyon hızında ve idrar akımında normal seviyelere dönüş, fraksiyone sodyum ekskresyonunda artış, antioksidan kapasite artışına bağlı renal korteks ve medullada oluşan oksidatif hasarda azalma neticesinde sepsise bağlı gelişen renal disfonksiyonda düzelmeye görülmüştür [80]. Sıçanlarda, CLP ile oluşturulan deneysel sepsis modellerinde, HBOT ile pro-inflamatuar sitokinler olan TNF- α ve IL-6 seviyelerinde azalma, anti-inflamatuar bir sitokin olan

IL-10 seviyelerinde artış ve mortalite oranlarında azalma tespit edilmiştir [81]. Sıçanlarda, intraperitoneal *Escherichia Coli* enjeksiyonu ile oluşturulan sepsis modelinde, sefepim tedavisine adjuvan olarak uygulanan HBOT'nin, septik sıçanlarda artmış olan serum alanin transaminaz, aspartat transaminaz ve alkalen fosfataz düzeylerini azalttığı, azalmış olan süperoksit dismutaz ve katalaz düzeylerini artırdığı, hepatosellüler dejenerasyonu ve yoğun polimorfonükleer hücre infiltrasyonunu azalttığı görülmüştür [82].

9.HBOT ve İskelet Kası Atrofisi

Literatür incelendiğinde, HBOT'nin, çeşitli nedenlerle oluşan iskelet kası atrofisinin iyileşmesine olumlu katkılarda bulunduğunu gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır [83, 84, 85]. Yapılan bir çalışmada kas hasarı oluşturulan sıçanlarda, HBOT sonrası, hasarlı kas dokusuna anti-inflamatuar özellikteki M2 makrofajların (CD206 pozitif) infiltrasyonu, satellit hücre farklılaşması ve kas rejenerasyonu görülmüştür [84]. Başka bir çalışmada ise sıçanların bacak kaslarında oluşturulan deneysel kontüzyon modelinde, hasarın erken fazında uygulanan HBOT'nin, hasarlı kas dokusundaki ödemi ve yangıyı azalttığı, izometrik kas kuvvetini, dolaşımdaki anti-inflamatuar özellikteki M2 makrofajların hasarlı kas dokusuna infiltrasyonunu, satellit hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunu artırdığı ve kontüzyona uğrayan kas dokusunda IL6/STAT3 yolağını uyardığı tespit edilmiştir [85]. Sıçanlarda tibialis anterior kasına kardiyotoksin enjeksiyonuyla oluşturulan iskelet kası hasarı modelinde yapılan bir çalışmada, HBOT'nin kas liflerinin kesit alanlarında, maksimal kasılma kuvveti oluşturma kapasitelerinde, iskelet kası düzenleyici faktörleri olan MyoD, Myogenin ve IGF-1 mRNA ekspresyon düzeylerinde, satellit hücrelerin proliferasyonunda ve miyofiberlerin olgunlaşmasında artış sağladığı görülmüştür [86].

Ayrıca, akut egzersiz sonrası artan yangısal yanıt neticesinde meydana gelen iskelet kası hasarının, HBOT ile azaldığı bildirilmiştir. Egzersiz ile artan plazma fibrinojen, serum LDH, CK, TNF- α ve IL-6 düzeylerinin, HBOT ile azaldığı görülmüştür. Bu veriler, HBOT'nin elit sporcularda egzersiz sonrası yangısal iskelet kası hasarını önleyerek, iyileşme ve toparlanma sürecini hızlandırabileceği görüşünü desteklemektedir [87].

TARTIŞMA

HBOT, basınç odası adı verilen, kapalı ve sızdırmaz bir kabin içerisinde, ortam basıncının üzerinde bir atmosferik basınç altında, %100 oranındaki saf oksijenin solutulması esasıyla uygulanan bir tedavi yöntemidir.

HBOT'nin yüksek basıncın doğrudan fiziksel etkisi ve parsiyel oksijen basıncının yükselmesi ile oluşan fizyolojik etkileri mevcuttur. HBOT, bu temel mekanizmalar aracılığıyla, doku hipoksisini ve kronik hipoksemiye düzeltir, doku nekrozunu iyileştirici ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkiler sağlar. Doku parsiyel oksijen basıncının artışı, büyüme faktörlerinin

sentezinde artış, anjiogenez artışı, bağışıklık sisteminin modülasyonunu sağlar.

HBOT, doku oksijenasyonunu artırıcı, yara iyileşmesini hızlandırıcı, bakteriyel enfeksiyon riskini azaltıcı, anjiogenez uyarıcı, anti-inflamatuar ve immünomodülatör etkileri sayesinde, dekompresyon hastalığı, karbon monoksit zehirlenmesi, hava ve gaz embolisi, gazlı gangren, crush yaralanması, kompartman sendromu, retinal arter oklüzyonu, diabetik ayak gibi iyileşmeyen yaralar, yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonları, ani işitme kaybı ve kronik osteomyelit gibi birçok hastalıkta aktif olarak kullanılmaktadır.

Bilimsel olarak kanıtlanmış ve tıbbi endikasyon olarak kabul edilen tıbbi durumlar dışında, son yıllarda yapılan deneysel ve klinik araştırmalarda, yangısal ve sistemik hastalıklar, maligniteler, COVID-19 enfeksiyonu, erektil disfonksiyon, yaşlanma, iskemik kalp ve beyin hastalıkları gibi durumlarda da etkinliği araştırılmaktadır.

HBOT'nin yangısal süreçler üzerindeki etkileri incelendiğinde, sağladığı doku oksijenasyonunun artışına bağlı olarak, vazokonstriksiyon aracılı anti-ödem etki, lökosit kemotaksisi ve adhezyonunda azalmaya bağlı anti-inflamatuar etki sağladığı görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda, HBOT'nin IFN- γ ve sIL-2R seviyelerinde azalma, lenfosit apoptozunda artış, TGF- β inhibisyonu, CD4+/CD8+ T lenfosit oranında azalma ve nötrofil adezyonunda inhibisyona neden olduğu görülmüştür. Ayrıca HBOT'nin, pro-inflamatuar Th17 hücrelerinin, düzenleyici Treg hücrelerine farklılaşmasını uyardığı tespit edilmiştir. HBOT uygulamaları ile, hs-CRP düzeylerinin azaldığı, G-CSF düzeylerinin uyarıldığı, IGF-1 düzeylerinin ise inhibe olduğu görülmüştür. HBOT'nin pro-inflamatuar sitokinler üzerine etkileri incelendiğinde, birçok sitokin düzeyinde anlamlı bir değişiklik sağlamadığı, bazı çalışmalarda IL-1 β , IL-6 ve IL-8 düzeyleri üzerinde inhibe edici etkileri, IL-1 α düzeyleri üzerinde ise uyarıcı etkileri olduğu görülmüştür. Ayrıca, anti-inflamatuar sitokinler olan

IL-1Ra, IL-4 ve IL-10 düzeylerinde artışların olduğu yapılan bazı çalışmalar ile bildirilmiştir.

HBOT'nin, hs-CRP ve sitokinler üzerine olan etkilerine paralel olarak, pro-inflamatuar sitokinler olan TNF- α , IFN- γ ve NF- κ B düzeylerini düşürerek anti-inflamatuar etki gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcut olmakla birlikte, yapılan bazı çalışmalar ise HBOT'nin akut dönemde TNF- α düzeylerini artırarak pro-inflamatuar etkiye de neden olabildiğini göstermektedir.

HBOT'nin, son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar ışığında görülen immünomodülatör ve anti-inflamatuar etkileri nedeniyle, yangısal bağırsak hastalıkları, fibromiyalji, sistemik lupus eritematozus, multipl skleroz, nörodejeneratif hastalıklar, romatoid artrit, osteoartrit, sepsis ve iskelet kası atrofisi gibi yangısal hastalıklarda adjuvan tedavi yöntemi olarak etkinliği araştırılmakla birlikte, bahse konu hastalıklar üzerindeki immün sistem aracılı etkinliği halen tartışmalıdır.

Sonuç

HBOT'nin yangısal hastalıklar üzerinde tespit edilen etkileri, mevcut farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilere ek olarak uygulanmasıyla, bu hastalıkların semptomlarında düzelme, progresyonlarında yavaşlama, mortalite ve morbidite oranlarında düşme sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Bu alanda yapılacak daha ileri ve özellikle de randomize kontrollü çalışmalarla, HBOT'nin immün sistem üzerindeki etkilerinin tam olarak kanıtlanmasına, yangısal hastalıkların tedavisinde alternatif ya da adjuvan bir tedavi metodu olarak kullanımı ile, hastaların sağ kalım oranlarında ve yaşam kalitelerinde artışların sağlanıp sağlanamayacağına yönelik bilimsel kanıtlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

KAYNAKLAR

1. Savage S. New medical therapy: hyperbarics. *Tenn Med.* 2010;103(3):39-40.
2. Bert P. La pression barométrique: recherches de physiologie expérimentale. G. Masson, 1878.
3. Çimsit M. Basınç odaları. Çimsit M (Editör) *Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama.* Eflatun Yayınevi, 1. Baskı, Ankara, 2009: 13-22
4. Sharkey S. Current indications for hyperbaric oxygen therapy. *J Aust Def Health Serv.* 2000;1:64-72.
5. Kirby JP, Snyder J, Schuerer DJE, Peters JS, Bochicchio GV. *Essentials of Hyperbaric Oxygen Therapy: 2019 Review.* *Mo Med.* 2019;116(3):176-179.
6. Ortega MA, Fraile-Martinez O, García-Montero C, et al. A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(9):864. Published 2021 Aug 24. doi:10.3390/medicina57090864
7. Widmaier EP, Raff H ve Strang KT. *Vander İnsan Fizyolojisi: Vücut Fonksiyon Mekanizmaları,* Çev Ed: Özgünen T. Güneş Tıp Kitabevleri, 2014.
8. Sison-Martinez J, Hendriksen S, Cooper JS. Hyperbaric Treatment Of Clostridial Myositis And Myonecrosis. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 26, 2022.*
9. Hammarlund C. *The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation, Hyperbaric Medicine Practice,* 2 th edition. Ed: Kindwall EP and Whelan HT. Best Publishing Company, Flagstaff, AZ, USA. 37-68, 2002.
10. Pittman RN. *Regulation of Tissue Oxygenation.* San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2011.

11. Jones MW, Brett K, Han N, Wyatt HA. Hyperbaric Physics. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 26, 2022.
12. Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P. Hyperbaric oxygen therapy. *BMJ*. 1998;317(7166):1140-1143. doi:10.1136/bmj.317.7166.1140
13. Brugniaux JV, Coombs GB, Barak OF, Dujic Z, Sekhon MS, Ainslie PN. Highs and lows of hyperoxia: physiological, performance, and clinical aspects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;315(1):R1-R27. doi:10.1152/ajpregu.00165.2017
14. Camporesi EM, Bosco G. Mechanisms of action of hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med*. 2014;41(3):247-252.
15. Hadanny A, Efrati S. The Hyperoxic-Hypoxic Paradox. *Biomolecules*. 2020;10(6):958. Published 2020 Jun 25. doi:10.3390/biom10060958
16. Dhamodharan U, Karan A, Sireesh D, et al. Tissue-specific role of Nrf2 in the treatment of diabetic foot ulcers during hyperbaric oxygen therapy. *Free Radic Biol Med*. 2019;138:53-62. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.031
17. Bhutani S, Vishwanath G. Hyperbaric oxygen and wound healing. *Indian J Plast Surg*. 2012;45(2):316-324. doi:10.4103/0970-0358.101309
18. 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*. 2009;17(2):179-184. doi:10.1111/j.1524-475X.2009.00455.x
19. Peyssonnaud C, Datta V, Cramer T, et al. HIF-1 α expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes. *J Clin Invest*. 2005;115(7):1806-1815. doi:10.1172/JCI23865
20. Kościuczuk EM, Lisowski P, Jarczak J, et al. Cathelicidins: family of antimicrobial peptides. A review. *Mol Biol Rep*. 2012;39(12):10957-10970. doi:10.1007/s11033-012-1997-x
21. Sanford NE, Wilkinson JE, Nguyen H, Diaz G, Wolcott R. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy in bacterial biofilm eradication. *J Wound Care*. 2018;27(Sup1):S20-S28. doi:10.12968/jowc.2018.27.Sup1.S20
22. Halbach JL, Prieto JM, Wang AW, et al. Early hyperbaric oxygen therapy improves survival in a model of severe sepsis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2019;317(1):R160-R168. doi:10.1152/ajpregu.00083.2019
23. Kirby JP. Hyperbaric Oxygen Therapy Emergencies. *Mo Med*. 2019;116(3):180-183.
24. Sağlık Bakanlığı. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Kuruluşları Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete no: 24480, 1/8/2001. Ek 5. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Endikasyonları. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=4809&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>
25. Bitterman H. Bench-to-bedside review: oxygen as a drug. *Crit Care*. 2009;13(1):205. doi:10.1186/cc7151. Epub 2009 Feb 24. PMID: 19291278; PMCID: PMC2688103.
26. Memar MY, Yekani M, Alizadeh N, Baghi HB. Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. *Biomed Pharmacother*. 2019 Jan;109:440-447. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.142. Epub 2018 Nov 3. PMID: 30399579.
27. Brenner I, Shephard RJ, Shek PN. Immune function in hyperbaric environments, diving, and decompression. *Undersea Hyperb Med*. 1999;26(1):27-39.
28. Weber SU, Koch A, Kankeleit J, et al. Hyperbaric oxygen induces apoptosis via a mitochondrial mechanism. *Apoptosis*. 2009;14(1):97-107. doi:10.1007/s10495-008-0280-z
29. Harnanik T, Soeroso J, Suryokusumo MG, Juliandhy T. Effects of Hyperbaric Oxygen on T helper 17/regulatory T Polarization in Antigen and Collagen-induced Arthritis: Hypoxia-inducible Factor-1 α as a Target. *Oman Med J*. 2020;35(1):e90. Published 2020 Jan 23. doi:10.5001/omj.2020.08
30. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation [published correction appears in *N Engl J Med* 1999 Apr 29;340(17):1376]. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448-454. doi:10.1056/NEJM199902113400607
31. Hao Y, Dong X, Zhang M, Liu H, Zhu L, Wang Y. Effects of hyperbaric oxygen therapy on the expression levels of the inflammatory factors interleukin-12p40, macrophage inflammatory protein-1 β , platelet-derived growth factor-BB, and interleukin-1 receptor antagonist in keloids. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(16):e19857. doi:10.1097/MD.00000000000019857
32. Bai X, Song Z, Zhou Y, et al. The apoptosis of peripheral blood lymphocytes promoted by hyperbaric oxygen treatment contributes to attenuate the severity of early stage acute pancreatitis in rats. *Apoptosis*. 2014;19(1):58-75. doi:10.1007/s10495-013-0911-x
33. Ansar W, Ghosh S. *Biology of C Reactive Protein in Health and Disease*. Springer; New Delhi, India: 2016. *Inflammation and Inflammatory Diseases, Markers, and Mediators: Role of CRP in Some Inflammatory Diseases*; pp. 67–107.
34. Rocco M, Antonelli M, Letizia V, et al. Lipid peroxidation, circulating cytokine and endothelin 1 levels in healthy volunteers undergoing hyperbaric oxygenation. *Minerva Anestesiol*. 2001;67(5):393-400.
35. Wang BW, Lin CM, Wu GJ, Shyu KG. Tumor necrosis factor- α enhances hyperbaric oxygen-induced visfatin expression via JNK pathway in human coronary arterial endothelial cells. *J Biomed Sci*. 2011;18(1):27. Published 2011 May 4. doi:10.1186/1423-0127-18-27
36. Dulai PS, Gleeson MW, Taylor D, Holubar SD, Buckley JC, Siegel CA. Systematic review: The safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(11):1266-1275. doi:10.1111/apt.12753
37. Thoreson R, Cullen JJ. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: an overview. *Surg Clin North Am*. 2007;87(3):575-585. doi:10.1016/j.suc.2007.03.001
38. Baumgart DC. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch*

- Arztebl Int. 2009;106(8):123-133. doi:10.3238/arztebl.2009.0123
39. Wu X, Liang TY, Wang Z, Chen G. The role of hyperbaric oxygen therapy in inflammatory bowel disease: a narrative review. *Med Gas Res.* 2021;11(2):66-71. doi:10.4103/2045-9912.311497
 40. Alenazi N, Alsaeed H, Alsulami A, Alanzi T. A Review of Hyperbaric Oxygen Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Int J Gen Med.* 2021;14:7099-7105. Published 2021 Oct 24. doi:10.2147/IJGM.S336678
 41. Atzeni F, Masala IF, Cirillo M, Boccassini L, Sorbara S, Alciati A. Hyperbaric oxygen therapy in fibromyalgia and the diseases involving the central nervous system. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 123(1):94-98.
 42. Cazzola M, Sarzi Puttini P, Stisi S, et al. Fibromyalgia syndrome: definition and diagnostic aspects. *Reumatismo.* 2008;60 Suppl 1:3-14. doi:10.4081/reumatismo.2008.1s.3
 43. Barilaro G, Francesco Masala I, Parracchini R, et al. The Role of Hyperbaric Oxygen Therapy in Orthopedics and Rheumatological Diseases. *Isr Med Assoc J.* 2017;19(7):429-434.
 44. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):318-328. doi:10.1136/annrhumdis-2016-209724
 45. Akarsu S, Tekin L, Ay H, et al. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the management of chronic fatigue syndrome [published correction appears in *Undersea Hyperb Med.* 2013 May-Jun;40(3):312]. *Undersea Hyperb Med.* 2013;40(2):197-200.
 46. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med.* 2020;172(11):ITC81-ITC96. doi:10.7326/AITC202006020
 47. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2110-2121. doi:10.1056/NEJMr1100359
 48. Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules.* 2021;11(7):928. Published 2021 Jun 22. doi:10.3390/biom11070928
 49. Chen SY, Chen YC, Wang JK, et al. Early hyperbaric oxygen therapy attenuates disease severity in lupus-prone autoimmune (NZB x NZW) F1 mice. *Clin Immunol.* 2003;108(2):103-110. doi:10.1016/s1521-6616(03)00091-3
 50. Compston D. The genetic epidemiology of multiple sclerosis In: Compston D, Ebers GC, Lassmann H, McDonald WI, Matthews WB, Wekerle H, editors. *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 3rd ed London: Churchill Livingstone, 1998;45-142.
 51. Ludwin SK. The pathogenesis of multiple sclerosis: relating human pathology to experimental studies. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006;65(4):305-318. doi:10.1097/01.jnen.0000225024.12074.80
 52. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):942-955. doi:10.1056/NEJMr052130
 53. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Neurology* 2002 Aug13;59(3):480]. *Neurology.* 2002;58(2):169-178. doi:10.1212/wnl.58.2.169
 54. Bennett M, Heard R. Hyperbaric oxygen therapy for multiple sclerosis. *CNS Neurosci Ther.* 2010;16(2):115-124. doi:10.1111/j.1755-5949.2009.00129.x
 55. Gardner RC, Yaffe K. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Mol Cell Neurosci.* 2015;66(Pt B):75-80. doi:10.1016/j.mcn.2015.03.001
 56. Kovacs GG. Molecular pathology of neurodegenerative diseases: principles and practice. *J Clin Pathol.* 2019;72(11):725-735. doi:10.1136/jclinpath-2019-205952
 57. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(7):a028035. Published 2017 Jul 5. doi:10.1101/cshperspect.a028035
 58. Shapira R, Solomon B, Efrati S, Frenkel D, Ashery U. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates pathophysiology of 3xTg-AD mouse model by attenuating neuroinflammation. *Neurobiol Aging.* 2018;62:105-119. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.10.007
 59. Kudchodkar B, Jones H, Simecka J, Dory L. Hyperbaric oxygen treatment attenuates the pro-inflammatory and immune responses in apolipoprotein E knockout mice. *Clin Immunol.* 2008;128(3):435-441. doi:10.1016/j.clim.2008.05.004
 60. Bhatia D, et al. Hypoxia and its emerging therapeutics in neurodegenerative, inflammatory and renal diseases. *Hypoxia Hum Dis.* 2017;21:404-43.
 61. Mensah-Kane P, Sumien N. The potential of hyperbaric oxygen as a therapy for neurodegenerative diseases. *Geroscience.* 2023;45(2):747-756. doi:10.1007/s11357-022-00707-z
 62. Jeong H, Baek SY, Kim SW, et al. Comorbidities of rheumatoid arthritis: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey [published correction appears in *PLoS One.* 2017 May 18;12 (5):e0178309]. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176260. Published 2017 Apr 19. doi:10.1371/journal.pone.0176260
 63. Quiñonez-Flores CM, González-Chávez SA, Pacheco-Tena C. Hypoxia and its implications in rheumatoid arthritis. *J Biomed Sci.* 2016;23(1):62. Published 2016 Aug 22. doi:10.1186/s12929-016-0281-0
 64. Harnanik T, Prihartono S, Juliandhy T. Hyperbaric oxygen in animal model of rheumatoid arthritis: Analysis Of HIF-1 α , ACPA and IL-17a. *Infect Dis Rep.* 2020;12(Suppl 1):8766. Published 2020 Jul 6. doi:10.4081/idr.2020.8766
 65. Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, et al. Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nat Med.* 2014;20(1):62-68. doi:10.1038/nm.3432

66. Sit MT, Schmidt TW, Edmonds LD, et al. The Effects of Hyperbaric Oxygen on Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(8):e462-e468. doi:10.1097/RHU.0000000000001540
67. Liu SH, Driban JB, Eaton CB, McAlindon TE, Harrold LR, Lapane KL. Objectively Measured Physical Activity and Symptoms Change in Knee Osteoarthritis. *Am J Med*. 2016;129(5):497-505.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2015.12.029
68. Peat G, McCahey R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(2):91-97. doi:10.1136/ard.60.2.91
69. Hermann W, Lambova S, Muller-Ladner U. Current Treatment Options for Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rev*. 2018;14(2):108-116. doi:10.2174/1573397113666170829155149
70. Wilson HD, Toepfer VE, Senapati AK, Wilson JR, Fuchs PN. Hyperbaric oxygen treatment is comparable to acetylsalicylic acid treatment in an animal model of arthritis. *J Pain*. 2007;8(12):924-930. doi:10.1016/j.jpain.2007.06.005
71. Juskovic A, Nikolic M, Ljubic B, et al. Effects of Combined Allogenic Adipose Stem Cells and Hyperbaric Oxygenation Treatment on Pathogenesis of Osteoarthritis in Knee Joint Induced by Monoiodoacetate. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7695. Published 2022 Jul 12. doi:10.3390/ijms23147695
72. Rocheteau P, Chatre L, Briand D, et al. Sepsis induces long-term metabolic and mitochondrial muscle stem cell dysfunction amenable by mesenchymal stem cell therapy. *Nat Commun*. 2015 Dec 15;6:10145. doi:10.1038/ncomms10145. PMID: 26666572; PMCID: PMC4682118.
73. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-1310. doi:10.1097/00003246-200107000-00002
74. Cox MC, Booth M, Ghita G, et al. The impact of sarcopenia and acute muscle mass loss on long-term outcomes in critically ill patients with intra-abdominal sepsis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(5):1203-1213. doi:10.1002/jcsm.12752
75. David S, Brunkhorst FM. Sepsis-3 : Was ist gesichert in der Therapie? [Sepsis-3 : What has been confirmed in therapy?]. *Internist (Berl)*. 2017 Dec;58(12):1264-1271. German. doi:10.1007/s00108-017-0338-5. PMID: 29046941; PMCID: PMC7096026.
76. Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(2):143-149. doi:10.1097/ACO.0b013e328328d1cc
77. Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodríguez M, Moyano S. Sepsis: A Review of Advances in Management. *Adv Ther*. 2017;34(11):2393-2411. doi:10.1007/s12325-017-0622-8
78. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest*. 1992 Jul;102(1):208-15. doi:10.1378/chest.102.1.208. PMID: 1623755.
79. Buras JA, Holt D, Orlow D, Belikoff B, Pavlides S, Reenstra WR. Hyperbaric oxygen protects from sepsis mortality via an interleukin-10-dependent mechanism. *Crit Care Med*. 2006 Oct;34(10):2624-9. doi:10.1097/01.CCM.0000239438.22758.E0. PMID: 16932233.
80. Edremitlioglu M, Kiliç D, Oter S, et al. The effect of hyperbaric oxygen treatment on the renal functions in septic rats: relation to oxidative damage. *Surg Today*. 2005;35(8):653-661. doi:10.1007/s00595-004-3000-5
81. Bærnthsén NF, Hansen MB, Wahl AM, Simonsen U, Hyldegaard O. Treatment with 24 h-delayed normo- and hyperbaric oxygenation in severe sepsis induced by cecal ligation and puncture in rats. *J Inflamm (Lond)*. 2017;14:27. Published 2017 Nov 25. doi:10.1186/s12950-017-0173-4
82. Oter S, Edremitlioglu M, Korkmaz A, et al. Effects of hyperbaric oxygen treatment on liver functions, oxidative status and histology in septic rats. *Intensive Care Med*. 2005;31(9):1262-1268. doi:10.1007/s00134-005-2701-6
83. Bajek S, Nikolić M, Soić-Vranić T, Bajek G, Cvijanović O, Starcević-Klasan G. Influence of hyperbaric oxygen treatment on myogenic transcriptional factors of denervated rat muscle. *Coll Antropol*. 2012 Mar;36(1):167-72. PMID: 22816216.
84. Yamamoto N, Oyaizu T, Yagishita K, Enomoto M, Horie M, Okawa A. Multiple and early hyperbaric oxygen treatments enhance muscle healing after muscle contusion injury: a pilot study. *Undersea Hyperb Med*. 2021 Third-Quarter;48(3):227-238. PMID: 34390627.
85. Oyaizu T, Enomoto M, Yamamoto N, Tsuji K, Horie M, Muneta T, Sekiya I, Okawa A, Yagishita K. Hyperbaric oxygen reduces inflammation, oxygenates injured muscle, and regenerates skeletal muscle via macrophage and satellite cell activation. *Sci Rep*. 2018 Jan 22;8(1):1288. doi:10.1038/s41598-018-19670-x. PMID: 29358697; PMCID: PMC5778072.
86. Horie M, Enomoto M, Shimoda M, Okawa A, Miyakawa S, Yagishita K. Enhancement of satellite cell differentiation and functional recovery in injured skeletal muscle by hyperbaric oxygen treatment. *J Appl Physiol* (1985). 2014;116(2):149-155. doi:10.1152/jappphysiol.00235.2013
87. Woo J, Min JH, Lee YH, Roh HT. Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Inflammation, Oxidative/Antioxidant Balance, and Muscle Damage after Acute Exercise in Normobaric, Normoxic and Hypobaric, Hypoxic Environments: A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(20):7377. Published 2020 Oct 10. doi:10.3390/ijerph17207377