

Tavşanlarda Geliştirilen Deneysel Üveit Modelinde HBO (Hiperbarik Oksijenizasyon) Tedavisinin Etkinliğinin Araştırılması♦

Sami Toyran (*), Dilaver Erşanlı (**), Emin Elbüken (***), Murat Sönmez (****), Kadir Avşar (*****), Oğuz Gülecek (*****), Yavuz Öрге (*****)

ÖZET

Amaç: Son yıllarda oftalmolojide kullanılmaya başlanmış olan HBO tedavisinin deneysel üveit modelinde etkinliğini araştırmaktır.

Yöntem: 48 tavşanın sağ gözlerine Salmonella Typhimurium Lipopolissakkaridi (LPS) (Sigma L 6511) uygulanarak akut anterior üveit oluşturuldu. Sol gözler kontrol olarak kullanıldı. Hayvanlar rastgele beş gruba ayrıldı. Grup A (kontrol)'ya tedavi verilmedi. Grup B'ye metilprednizolon topikal, Grup C'ye metilprednizolon anterior subtenon, Grup D'ye HBO tedavisi, Grup E'ye HBO + metilprednizolon subtenon uygulandı. Ön üveitin klinik skorlaması yapıldı ve gruplar bir-biri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: 1.günde hücre ve protein yoğunluğu açısından, kontrol grubuna göre D ve E gruplarında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.05$). 1.günde klinik skorlama açısından D ve E gruplarında anlamlı iyileşme olduğu görüldü ($p<0.05$). 3.günde hücre ve protein açısından, tedavi uygulanan gruplarda (B,C,D,E) kontrol grubuna göre anlamlı iyileşme izlendi ($p<0.05$). Klinik skorlama açısından kontrol grubuna göre D ve E gruplarında anlamlı iyileşme izlenirken kendi içlerinde anlamsız bulundular ($p>0.05$). 5. günde D ve E grubu hücre, protein ve klinik skorlama açısından diğer gruplara göre anlamlı olarak iyi bulundu ($p<0.05$). Histopatolojik olarak; 5.günde bütün gruplarda enflamasyon şiddetinde azalma izlenmiş, ancak gruplar arasında fark görülmemiştir. Retina ve koroid dokusunun bütün gruplarda intakt olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Yüksek doz ve uzun süre steroid kullanımı gereken üveit tedavisinde HBO'nun tedaviye yardımcı bir yöntem olabileceğini ve steroid ile birlikte kullanıldığında enflamasyonun klinik seyrini baskılayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Üveit, HBO tedavisi

SUMMARY

Investigation of the Efficiency of the HBO Therapy on the Experimental Uveitis in Rabbits

Purpose: The purpose is to investigate the effect of HBO treatment which has been used within ophthalmology in recent years on the experimental uveitis model.

Methods: By applying Salmonella Typhimurium Lipopolissakkarit (LPS) (Sigma L 6511) on the right eyes of 48 rabbits an acute anterior uveitis has been formed. The left eyes were used as

(*) Uz. Dr., J. Gen. Kom. Jandarma Anıttepe Dispanseri Göz Hast. Kliniği

(**) Doç. Dr., GATA H. Paşa Eğt. Hast. Göz Hast. Kliniği

(***) Doç. Dr., GATA H. Paşa Eğt. Hast. Deniz ve Sualtı Hekimliği Servisi

(****) Yrd. Doç. Dr., GATA H. Paşa Eğt. Hast. Göz Hast. Kliniği

(*****) Yrd. Doç. Dr., GATA H. Paşa Eğt. Hast. Biyokimya Servisi

(***** Prof. Dr. GATA H. Paşa Eğt. Hast. Göz Hast. Kliniği

♦ TOD 36.Oftalmoloji kongresinde poster olarak sunulmuştur.

controls. The rabbits were randomly divided into five groups. Group A (control) was not given treatment. Group B was applied on metilprednisolon topical, Group C was applied on methilprednisolon anterior subtenon, Group D was applied on HBO treatment, Group E was applied on HBO +methilprednisolon anterior subtenon. Clinic scoring of the anterior üveit was made and the groups were compared with each other.

Results: On the first day, D and E groups compared to the control groups. Meaningful difference has been seen with D and E groups based on protein and cell density ($p<0.05$). On the first day D and E groups seemed to show significantly improvement based on clinic scoring ($p<0.05$). On the third day the groups which were being applied treatment (B,C,D,E) showed considerable improvement on cell and protein diversity when compared to the control groups. Even though groups D and E were showing considerable improvement when compared to the control groups. They still seemed meaningless within themselves ($p>0.05$). On the fifth day groups D and E showed consider improve based on cell, protein and clinic scoring, when compared to the other groups implying more meaning than usual ($p<0.05$). Histopatologically, on the fifth day, all groups showed a decrease in inflammation intensity, there was no difference among the groups. It was observed that retina and choroid tissues were intact in all groups.

Conclusion: We think that in üveitis treatment, which requires the usage of steroid for a long time and high doses, HBO can be a assistant treatment to the conventional management and when used with steroids, it can bring down inflammation clinic progress.

Key Words: Üveit, HBO treatment

GİRİŞ

Üveitin oluşumunda ve gelişiminde otoimmün mekanizmaların önemli olduğu düşünülmektedir. Genetik, immünolojik ve viral faktörler tetikleyici rol almaktadır. Bulgular enflamatuvar olayın antenflamatuvar ve immünoşüpresif ajanlarla kontrol edilebileceğini düşündürür. Günümüzde birçok üveitik antiteler nonspesifik terapötik ajanlarla tedavi edilmektedir (1).

Ağır ön üveitlerde topikal steroidler yeterli olmaya bilir. Bu sebeple, enflamasyonun patogenezinde etkilenen vasküler sistem üzerinde direk etki ile rol alan alternatif tedavi metodlarına ihtiyaç vardır.

Son yıllarda HBO oftalmolojide de kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada amacımız; deneysel üveitte HBO'nun terapötik değerinin araştırılması, varsa etkinliğinin sadece subtenon veya topikal kortikosteroidlerle karşılaştırılarak tıbbın hizmetine sunulmasını sağlamaktır. Deneysel üveitte HBO, ilk defa GATA Haydarpaşa Askeri Hastanesi Deniz ve Sualtı Hekimliği servisi ile koordineli başlatılmıştır.

MATERYAL-METOD

1999 ağustos 2000 tarihleri arasında deneysel akut anterior üveit oluşturulan ve ağırlıkları 2-3 kg olan 48 albino tavşan çalışma kapsamına alındı.

Bütün tavşanlara önce 2,5 cc 50 mg/ml ketalar im. Enjeksiyonu ile anestezi uygulanarak ön segment ve fundusları (tropamid+%10 fenilefrin hidroklorür ile gözler dilate edilerek) değerlendirildi.

Kullanılacak salmonella typhimurium lipopolisakaridi (LPS) (Sigma,L 6511) 10 mikrolitrede 2000 ng olacak şekilde steril saf su ile seyreltildi. Kortikosteroid olarak metilpednizolon 5 mg/0,1 ml kullanıldı.

Hayvanların sağ gözlerine 2000ng/10 mikrolitre LPS intravitreal olarak hamilton iğnesine kelebek uç takılarak verildi.İntravitreal enjeksiyonlar ketalar ile sedasyondan ve topikal benoksinate anesteziinden sonra pars planadan yapıldı.

LPS'e karşı maksimal cevabın zamanını gözlemek için, önce çalışma harici tutulan iki tavşanın iki gözüne LPS verildi. Bütün gözlerde enjeksiyondan 20 saat sonra ön kamarada fibrinöz eksuda ve yoğun flar oluştu. İnflamasyon 24 saatte maksimum seviyede idi (Resim 1,3,4).

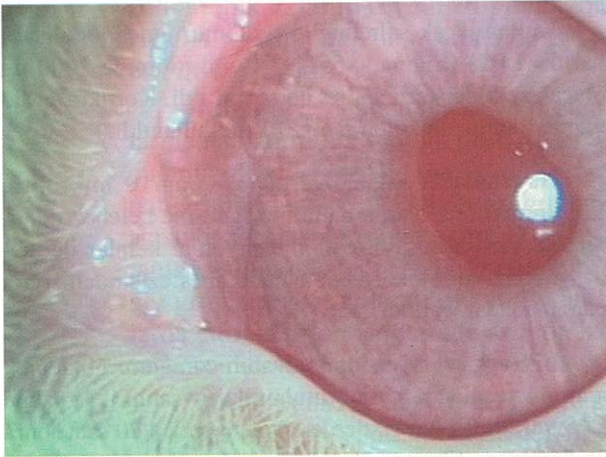
Hayvanlar rastgele 5 gruba ayrıldı. Grup A'ya (kontrol) tedavi verilmedi. Grup B'ye metilprednizolon damla, Grup C'ye metilprednizolon anterior subtenon, grup D'ye hiperbarik oksijen tedavisi (Resim 2), Grup E'ye hiperbarik oksijen tedavisi ve metilprednizolon anterior subtenon kombinasyonu uygulandı.

Enjeksiyonlar üveit indüksiyonu sırasında, 4.ve 8. saatlerde anterior subtenon olarak yapıldı. Kontrol grubunun sol gözleri, negatif kontrol olarak kullanıldı ve üveit oluşturulurken intravitreal, tedavi sırasında subtenon olarak steril serum fizyolojik (10 mikrolitre) verildi. Diğer grupların sol gözleri intakt (pozitif kontrol) olarak kabul edildi. Tedavi gruplarının sol gözlerine intravitreal LPS enjeksiyonu ve tedavi uygulanmadı.

Resim 1. Akut anterior üveit (tedavisiz), hipopiyon, posterior sineşi görülmektedir



Resim 2. Akut anterior üveit (HBO tedavisi uygulanmıştır)



Metilprednizolon damlalar 8x1, 7 gün uygulandı. Hiperbarik oksijen tedavisi, üveit indüksiyonundan itibaren 2 ATA, 90 dakika günde iki kez 4 gün süreyle uygulandı.

Ön üveitin klinik derecelendirilmesi, biomikroskopik muayeneleri ve ön üveit klinik skorlaması hayvanların gruplarından habersiz iki gözlemci tarafından yapıldı. İntraoküler enflamasyonun derecelendirilmesinde daha önceden bildirilen klinik skorlama kullanıldı (2) (Tablo 1).

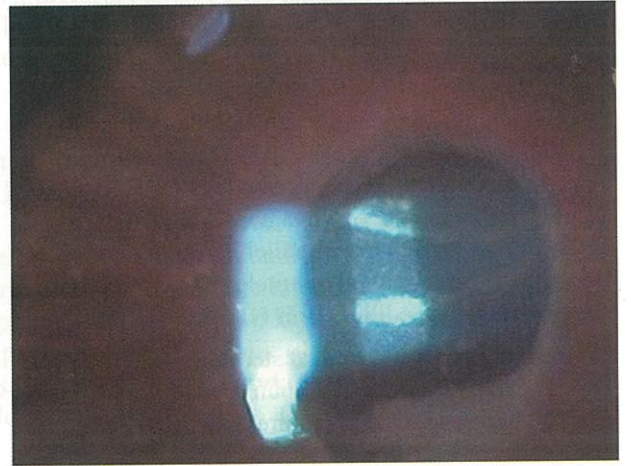
Örnek Alma:

Gruplardan 24 saat aralıklarla hem klinik hem de aköz ve doku örnekleri alınarak deneysel akut anterior üveit modelinde gelişen inflamatuvar değişimlerin (eksu-

Resim 3. Akut anterior üveitte, derin silyer enjeksiyon görülmektedir



Resim 4. Akut anterior üveitte, yoğun eksudasyon ve pupiller membran görülmektedir



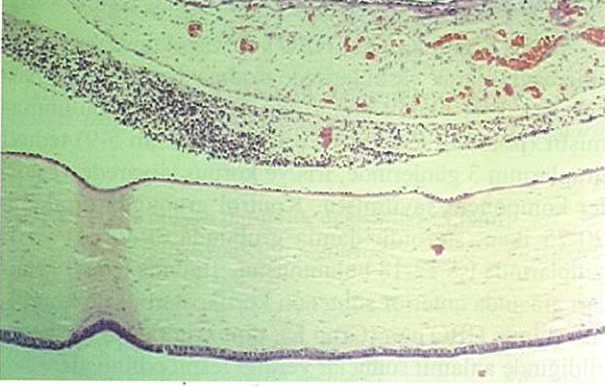
dasyon, hücre infiltrasyonu gibi), tedavi yöntemlerine göre progresyonu karşılaştırmalı olarak analiz edildi.

İntravitreal enjeksiyondan 24 saat sonra hayvanlar ketalar anestezisini takiben intrakardiyak yüksek doz sodyum pentobarbital verilerek feda edildiler. 30 gauge'luk iğne ve tüberkülün şırıngası ile parasentezle aközden hemen örnek alındı. 1 µl aköz aspire edilerek Thoma camına yayıldı.

Mikroskop altında her bir milimetreküpteki inflamatuvar hücreler sayıldı. Arta kalan aköz örneği protein analizi için saklandı. Aynı zamanda gözler enükle edilerek uvea dokularındaki patolojik değişimlere bakıldı.

Gözler, formolde fiske edildikten sonra bulbus optik sinirden geçecek şekilde açılmış, mikroskopik olarak değerlendirilmiştir. Optik sinirden geçerek çıkarılan parçalardan hazırlanan parafin bloklardan, 4 mikron kalınlı-

Resim 5. Tedavisiz grubun uvea kesitinde yoğun PNL infiltrasyonu, hipopiyon ve vaskülaritede artış izlenmiştir



Resim 6. HBO grubunun uvea kesitinde PNL infiltrasyonu, hipopiyon ve vaskülaritede kontrol grubuna göre azalma izlenmiştir



ğında kesitler alınmıştır. Tüm kesitler Hematoksilen-Eozin boyasıyla boyanarak x200 büyütme ile incelenmiştir (Resim 5-9).

İstatistik analizde verilerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Gruplar Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Grupların kendi içinde 1.-3. ve 5. günlerdeki ilişkisi friedman testi ile araştırıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

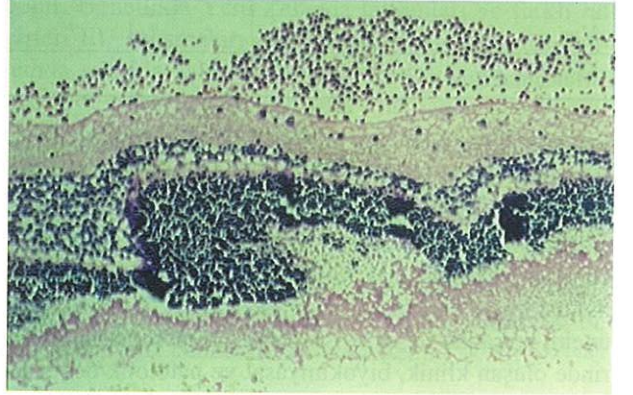
BULGULAR

Çalışmamızda ağırlıkları 2,5-3 kg arasında 48 albin tavşanın 96 gözü kullanılmıştır. Kontrol grubu olan Grup A, 8 tavşanın 16 gözünü içermektedir. Deneysel akut anterior üveit klinik ve biyokimyasal olarak endotoksin enjeksiyonundan (Şekil 1,2,3) 24 saat sonra mak-

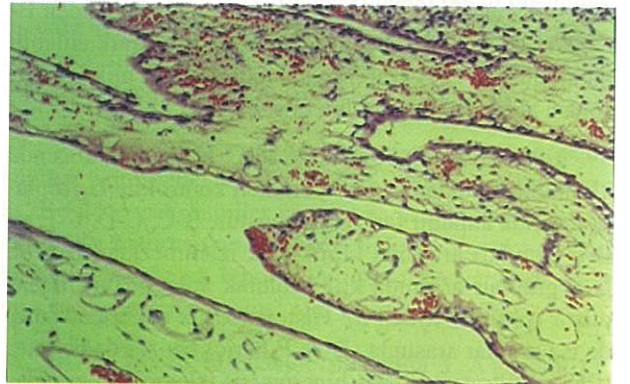
Resim 7. Anterior subtenon steroid enjeksiyon grubunun uvea kesitinde kontrol grubuna göre PNL infiltrasyonu, hipopiyon ve vaskülaritedeki azalma nispeten daha fazladır



Resim 8. Steroidli damla grubunun uvea kesitinde PNL infiltrasyonu, hipopiyon izlenmektedir. Vaskülaritedeki azalma belirgin değildir.



Resim 9. HBO ve steroid enjeksiyon kombinasyonunda PNL infiltrasyonu, hipopiyon ve vaskülarite diğer tedavi gruplarına göre en az izlenmektedir



Tablo 1. Üveitin klinik skorlaması

Klinik Bulgular	Üveitin skoru
İris hiperemisi	
Yok	0
Orta	1
Hafif	2
Ağır	3
Pupilla	
Normal	0
Miyozis	1
Ön kamarada eksuda	
Yok	0
Az	1
Çok	2
Hipopiyon	
Yok	0
Var	1
Maksimal skor	7

simuma ulaştı ve 7 gün içinde kayboldu. İntravital ve subtenon steril salin verilen gözlerde (negatif kontrol grubu) konjontival hiperemi gelişti. Deneysel üveitte oküler enflamasyon damar geçirgenliğinin artması sonucu protein sızıntısı, iris, silyer cisim ve kamaralara inflamatuvar hücre birikmesi ile karakterize idi. Tedavi edilen üveitli tavşanlar ile tedavisiz bırakılan tavşanların gözlerinde oluşan klinik, biyokimyasal ve patolojik değişimler, Şekil 1,2,3 ve Tablo 2'de görülmektedir.

1.günde kontrol grubu ile B,C,D ve E grupları arasında ön kamarada oluşan hücre ve protein miktarları bakımından fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 1,2). B,C,D,E grupları arasında hücre sayısı bakımından fark olmamasına rağmen protein düzeyleri yönünden B-C, B-D, B-E, C-D, D-E grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. C-E grupları arasında protein miktarı açısından anlamlı fark görülmemiştir (Şekil 2).

1. günde kontrol grubu ile B, C, D grupları arasında klinik olarak anlamlı fark yok iken kontrol ile E grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur. B-C, C-D, C-E ve B-D grupları arasında klinik fark izlenmezken, B-E ve D-E grupları arasında klinik olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p<0.05$) (Şekil 3). Histopatolojik değerlendirmede ise gruplar arasında (D ve E hariç) benzer değişimler (PNL infiltrasyonu, iris hiperemisi) izlenmiş olup teda-

vili ve tedavisiz gruplar arasında belirgin fark görülmemiştir. Retina ve koroid dokusundan yapılan kesitlerde, bütün gruplarda fotoreseptörlerin intakt olduğu izlenmiştir (Tablo 2).

D ve E gruplarında, HBO'nun vazokonstriktif etkisine bağlı olarak vaskülaritede azalma saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Patolojik kesitlerde (Resim 5-9) tedavi gruplarının 3.günlerinde, iris ve korpus silyarede vasküler komponent sayılmıştır. Kontrol grubunda ortalama 20-25 iken, steroidli damla grubunda 20-22, D ve E gruplarında ise 12-18 bulunmuştur. 1.günde tedavi grupları arasında anterior subtenon kortikosteroid ile kombine edilmiş HBO'nun (Grup E), tüm kriterler değerlendirildiğinde anlamlı sonuçlar verdiği tespit edilmiştir.

3.günde yapılan karşılaştırmalarda kontrol grubu ile diğer tedavi grupları arasında hücre ve protein bakımından istatistiksel olarak fark, anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 1,2).

Tedavi grupları kendi içlerinde karşılaştırıldığında, hücre sayısı bakımından B-C, B-D arasında anlamlı fark yok iken;B-E, C-D, C-E, D-E grupları arasındaki farkın nispeten daha anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

3.günde kontrol grubu ile D, E grupları arasında klinik olarak anlamlı fark var iken ($p<0.05$), genel olarak tüm tedavi grupları arasında klinik olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$).

Histopatolojik kesitlerde, HBO ve kombine grupta doku vaskülaritesinde azalma görülmüştür. 5.günde HBO'nun klinik olarak diğer tedavi gruplarına bir üstünlüğü görülmemiştir.

Tedavinin 5.gününde kontrol grubu ile tedavi grupları (B, C, D, E) arasında hücre ve protein bakımından fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

D-E ve C-D grupları arasında hücre ve protein, B-D grupları arasında ise sadece protein açısından fark daha anlamlı iken, B-C, B-D, B-E, C-E grupları arasındaki fark hücre ve protein bakımından anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

5.günde genel olarak tüm gruplar arasında (D-E hariç) klinik skorlama açısından farklar istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$). Retinal ve koroidal kesitlerde, bu dokular normal bulunmuştur.

TARTIŞMA

Akut anterior üveit gözün sık görülen ve tekrarlayan inflamatuvar hastalığı olup, potansiyel körlük nede-

Tablo 2.

GRUP A'da oluşan patolojik değişimler (5.Gün)		
<i>PNL infiltrasyonu (ön segment)</i>	<i>Vaskülarite (konjesyon,vazodilatasyon)</i>	<i>Fotoreseptör durumu</i>
+++	+++	Değişiklik yok
GRUP B'de oluşan patolojik değişimler (5.Gün)		
<i>PNL infiltrasyonu (ön segment)</i>	<i>Vaskülarite (konjesyon,vazodilatasyon)</i>	<i>Fotoreseptör durumu</i>
++	++	Değişiklik yok
GRUP C'de oluşan patolojik değişimler (5.Gün)		
<i>PNL infiltrasyonu (ön segment)</i>	<i>Vaskülarite (konjesyon,vazodilatasyon)</i>	<i>Fotoreseptör durumu</i>
++	+	Değişiklik yok
GRUP D'de oluşan patolojik değişimler (5.Gün)		
<i>PNL infiltrasyonu (ön segment)</i>	<i>Vaskülarite (konjesyon,vazodilatasyon)</i>	<i>Fotoreseptör durumu</i>
++	+	Değişiklik yok
GRUP E'de oluşan patolojik değişimler (5.Gün)		
<i>PNL infiltrasyonu (ön segment)</i>	<i>Vaskülarite (konjesyon,vazodilatasyon)</i>	<i>Fotoreseptör durumu</i>
+	+	Değişiklik yok

nidir. Patogenezini tam anlayamamış olup antiinflamatuvar tedavi nonspesifiktir. Hayvan modelleri bu hastalığın daha iyi anlaşılmasında bir anahtar olabilir. Ratlar ve farelerde bakteriyel endotoksinin sistemik enjeksiyonunu takiben oluşan oldukça kısa süreli anterior uveal enflamasyon gelişir. Endotoksinle gelişen üveit, nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize olup. Uveal makrofajlar tarafından üretilen sitokinler enflamasyonu başlatmaktadır. Sığır oküler melanini ile immünize edilen ratlarda geç tip hipersensitivite reaksiyonu, ancak akut rekürren üveit tablosu görülmektedir. Her iki hayvan modelinde klinik olarak akut anterior üveitin özellikleri görülmesine rağmen deneysel melanine bağlı üveit modelinin, insan hastalığına daha yakın olduğu görülmüştür (4).

Salmonella, sigella endotoksini gibi endotoksinlerin intradermal enjeksiyonunu izleyen birkaç saat içinde gelişen endotoksine bağlı üveit, akut anterior üveit için iyi bir örnek oluşturur. Burada enflamasyon nonlenfositik ve nötrofiliktir. Üveit olasılıkla sitokin zincirine ve lökotrienler gibi inflamatuvar medyatorlara bağlıdır, klasik immün yanıtlar çok az işe karışır (4).

Endotoksinle oluşturulan üveit (EU) insanlarda reiter sendromu, dizanteri, crohn hastalığı, ülseratif kolit, sarkoidoz ve Behçet hastalığında ortaya çıkan ön üveit tablosu için kullanılan bir modeldir ve yeni antiinflamatuvar tedavileri denemek için yararlıdır (5).

Enflamatuvar reaksiyon endotoksin enjeksiyonundan 24 saat sonra maksimuma ulaşır ve 5-7 gün içinde kay-

bolur. Genellikle Yeni Zelanda tavşanları ve farklı rat türleri EU çalışmaları için kullanılır. Üveit indüksiyonunda sıklıkla salmonella typhi endotoksini kullanılmakta olup endotoksin hayvanın ayak tabanı veya vitreusuna verilir (6,7). EU'te oküler enflamasyon damar geçirgenliğinin artması, protein eksudasyonu, iris silyer cisim ve kamaralara inflamatuvar hücre birikmesi ile karakterizedir (8).

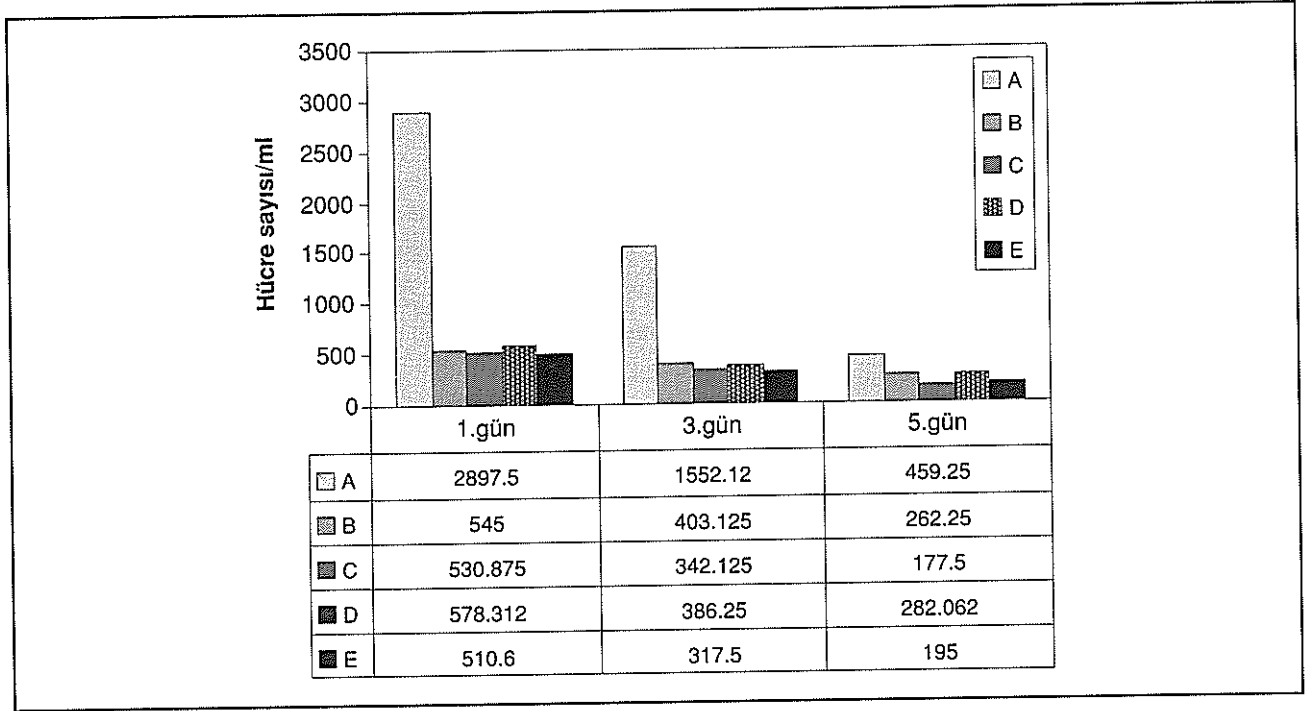
İnsanlardaki akut ön üveit kısa süreli olması, ön kamarada nötrofil ve protein eksudalarının bulunması ile deneysel üveite benzerlik göstermektedir.

HBO, dokuları hiperoksijenize ederek aerobik metabolizmayı aktive eder (17). HBO, vazokonstriksiyon etkisiyle kapillerlerden sızıntıyı engelleyerek endotel hücreleri arasındaki bozulmuş sıkı bağlantı komplekslerinin reformasyonunu sağlar. Neticede HBO'nun vazokonstriksiyon etkisiyle enflamasyondaki ödem oluşumunu engellediği düşünülmektedir. Oküler enflamasyonların tedavisinde HBO'nun antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkisinden de istifade edilmeye çalışılmıştır (13,14).

HBO'nun oluşturduğu vazokonstriksiyon sonucu; kapiller kan basıncı düşer ve vasküler permeabilite azalır. Böylece transkapiller sıvı geçişi azalarak ekstravasküler sıvı rezorpsiyonu hızlanır. HBO, interstisyel sıvı basıncını düşürerek hipoksi ve iskeminin yarattığı ödemin gerilemesine yardımcı olur (18,19,20,21,22).

HBO, kapalı bir basınç odasında 1 ATA'dan (1 ATA:760 mm Hg) yüksek fakat 3 ATA'yı geçmeyecek

Şekil 1.



şekilde aralıklı olarak %100 oksijen solunumu yaptırılarak uygulanan noninvazif, tıbbi bir yöntemdir (11).

Hiperbarik şartlarda %100 oksijen solunumu, koroidal oksijen tansiyon ve konsantrasyonunu artırarak anoksik iç retinal tabakalara kadar oksijenin diffüzyonunu sağlamakta ve böylece retina ve uveanın tüm katlarının yeniden oksijenizasyonunu temin etmektedir.

HBO'un terapötik ve toksik etkileri yüksek basıncın mekanik etkileri ve hiperoksinin fizyolojik etkilerinin sonucudur (3).

HBO'nun ödem çözücü etkisi beyin ödemi nedeniyle artmış kafa içi basıncı (15), kompartman sendromu (16), yanıklara bağlı cilt ödemi (17) tedavisinde gösterilmiştir.

Basıncın doğrudan etkisinden, en iyi dekompresyon hastalığı ve hava embolisi gibi disbarik problemlerin çözümünde yararlanılır. Ekstrakorporeal oksijenizasyon, akciğer biopsisi, kalp cerrahisi ya da jinekolojik müdahaleler sonrasında gelişebilecek embolilerde acil müdahale, HBO ile kombine edilirse, hayat kurtarıcı rol oynayabilir.

HBO'da basınç sıklıkla 1 ATA'nın katları şeklinde uygulanır. HBO seanslarında sıklıkla 2-3 ATA tercih edilir (11).

Hiperoksinin vazokonstriktif etkisinden dolayı dokulara giden kan miktarı azalır, fakat plazmada artmış olan çözülmüş oksijen parsiyel basıncı nedeniyle perfüzyon

azaldığı halde dokuların yüksek düzeyde oksijenizasyonu sağlanır.

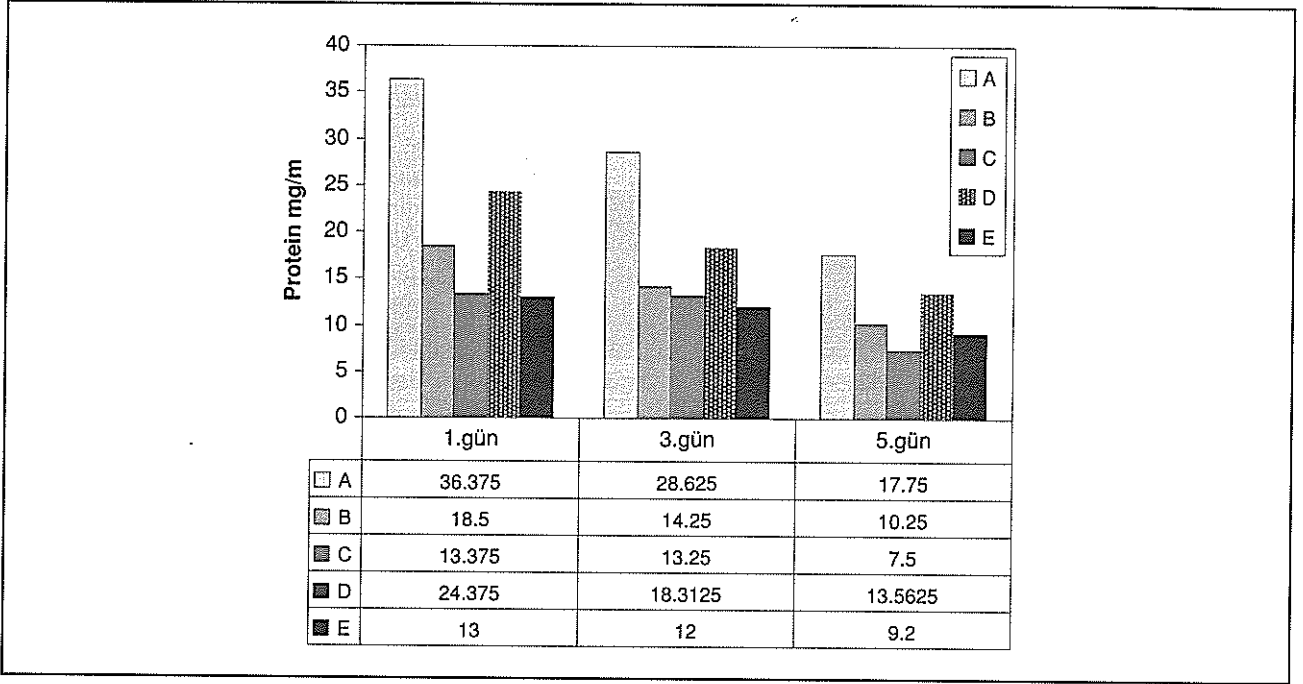
Yaralanmış doku hipoksiktir. Parsiyel oksijen basıncı 5-15 mmHg'ye ve hatta daha düşük değerlere kadar düşebilir. Oysa yara iyileşmesi için gerekli kollajenin fibroblastlarca sentezlenmesi için minimum 30-40 mmHg parsiyel oksijen basıncı gereklidir.

HBO ile doku oksijen parsiyel basıncının artması, fibroblastik aktivite artışı ve kollajen matriks birikimine yol açar.

Angiogenesis ise hipoksi ile uyarılır. Böylece günde 2-4 saat süreyle uygulanacak hiperbarik oksijen kollajen matriks birikimini sağlarken geri kalan sürede hipoksinin angiogenesisi uyarıcı etkisiyle vasküler proliferasyonun gelişimine katkıda bulunur (19,23,24).

HBO, bakteriyostatik ve bakteriositik özelliğini, serbest oksijen radikalleri aracılığı ile göstermektedir. Serbest oksijen radikalleri membran lipid ve proteinlerini okside edip, DNA'ya hasar vererek mikroorganizmanın büyümesi için temel metabolik fonksiyonları inhibe ederler. Serbest radikaller ve reaktif oksijen ürünleri oluşumunu artıran HBO, antioksidan savunma sistemleri olmayan veya sınırlı olan bazı mikroorganizmaların hızla ortadan kaldırılmasını sağlar. Anaerobların serbest radikallere ve diğer oksidantlara karşı savunma mekanizmaları yoktur. Bu nedenle oksijenin öldürücü etkisine duyarlıdırlar.

Şekil 2.



HBO enfekte ve nekrotik dokulardaki doku onarımı ve rejenerasyonunu düzenleyerek, enfeksiyonun progresyonunu dolaylı olarak etkileyebilir. Antibakteriyel ajan olarak seçici değildir. Gram negatifler kadar gram pozitif bakterileri de etkileyen, geniş spektrumlu bir ilaç gibi düşünülebilir (25).

Uzamış invitro oksijen uygulaması (2,9 ATA, 24 saat), Salmonella typhi, S.Schotmuelleri, S.Paratyphi, S.Dysenteria, S.Fleksneri, ve Proteus vulgaris üzerinde bakteriyostatik etki gösterir.

HBO, aerob ve fakültatif anaerob bakterilerin üremesini, proteinlerin, nükleik asitlerin ve metabolik reaksiyonların esansiyel kofaktörlerinin sentezini inhibe ederek etkiler. Böylece membran transport fonksiyonları da inhibe olur.

Bakterilerde HBO ile protein sentezinin inhibisyonu, RNA transkripsiyonunda gerekli substratların transportunun serbest radikallerce bloke edilmesi ile de olur. HBO, RNA transkripsiyonunu ve DNA sentezini doğrudan bloke ederek bakteriyel üremeyi inhibe eder.

Özette PNL ve makrofajların oksijene bağlı öldürme işlemi için yeterli miktarda moleküler oksijenin varlığı gereklidir.

Oküler enflamatuar cevap kan aköz bariyerinin yıkılması sonucu aköze protein sızması ve polimorfonükleer lökositlerin iris, silyer cisim ve kamaralarda birikmesi şeklinde olur. Deneysel üveit patogeneğinde, pro-

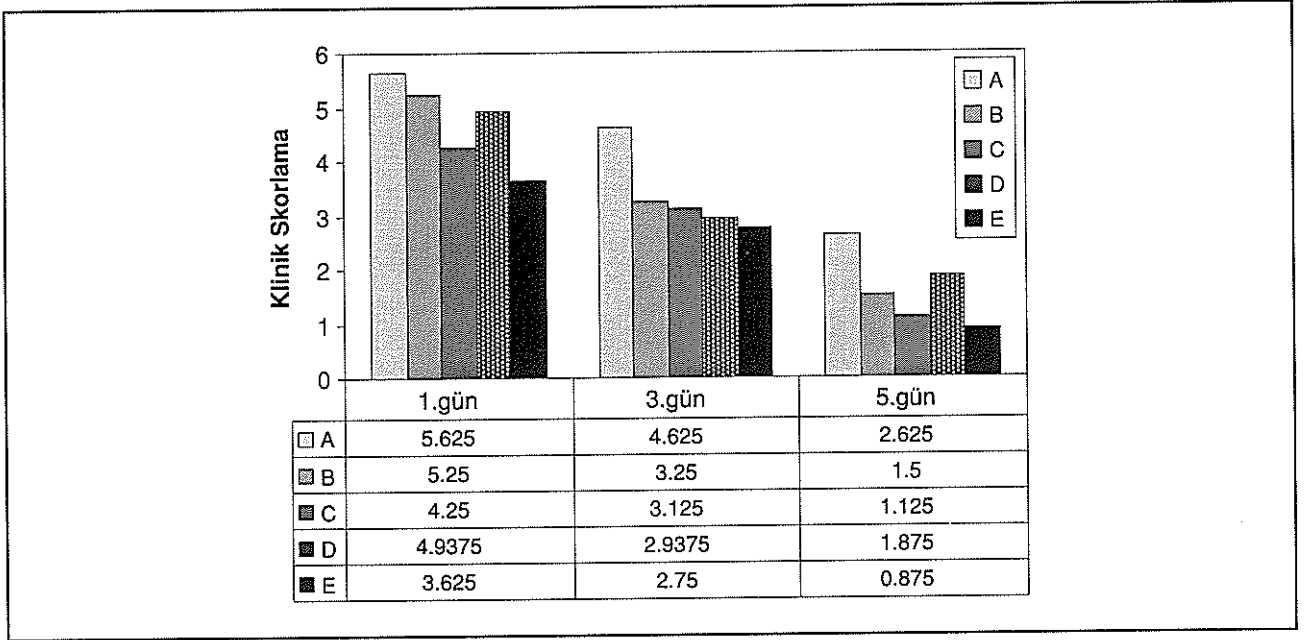
enflamatuar medyatörler olan sitokinler, prostoglandin ve lökotrienler trombosit aktive edici faktör, serbest oksijen radikalleri rol oynamaktadır. Bununla birlikte deneysel üveite neden olan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir.

Miyamoto ve arkadaşları 1999'da Lewis ratları üzerinde yaptıkları bir çalışmada Behçet ve Ankilozan Spondilit gibi anterior üveitle seyreden hastalıkların daha çok erkek populasyonunda görülmesinin, seks hormonlarıyla bir ilgisi olup olmadığı konusunu araştırmışlardır. Hücrel infiltrasyonun erkek ratlarda, dişi ratlara göre daha fazla olduğu görülmüştür. Üvea stromasında ve damar endotel nükleusunda östrojen reseptörleri bulunmuş ve östrojenin LPS enjeksiyonu ile oluşturulan deneysel akut anterior üveitte hücrel infiltrasyonu azalttığı gösterilmiştir (26).

1996'da Bilgihan ve arkadaşları hiper ve hipotiroidizmin deneysel akut anterior üveitte, oksidatif stress üzerine etkisini araştırmışlar, hipotiroidizmin ratlarda endotoksinle oluşturulan deneysel üveitte glutasyon peroksidaz aktivitesini değiştirdiğini hipertiroidizmin ise oksidatif stresi artırdığını göstermişlerdir (27).

Akut anterior üveitin etyolojisi ve patofizyolojisi henüz iyi anlaşılmış değildir. Bununla birlikte iki major predispozan faktör identifiye edilmiştir. Gram(-) mikroorganizmalar ve genetik yatkınlık (özellikle HLA B-27 doku antijeni). Her iki durumda da ateşli ve diyareli gastrointestinal enflamasyon tablosu eşlik edebilir. Tüm

Şekil 3.



araştırmalara rağmen ajan patojen izole edilemez. Çünkü erkenden ampirik antibiyoterapi yapılmıştır. Birkaç gün sonra hastada her iki gözde orta derecede akut anterior üveit tablosu gelişir. Detaylı histolojik analizlerde akut anterior üveitte, gözün yalnızca ön segmentinin bulunduğu görülür (28).

Sitoskeleton içeren retina pigment epiteli ile immüni-ze edilen ratlarda gelişen otoimmün anterior üveitte, başlangıçta ön segmente mononükleer hücre infiltrasyonu olur. Sonraki aşamalarda polimorfonükleer lökositler baskın olurlar. Sonuçta enflamasyon ön segmentte sınırlı kalır. Arka segment tutulumu izlenmez ve fotoreseptörler intakt kalır (29). Çalışmamızda da retina ve koroid dokusunda histolojik değişimler izlenmemiştir.

Toksik oksijen metabolitlerinin nasıl doku hasarı meydana getirdiği iyi anlaşılmış değildir. Kesin olarak bilinen, toksik oksijen metabolitlerinin etkisi altında kalan doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonuna uğramasıdır. Üveitlerde de aktive olan PNL ve makrofajlardan salınan oksijen metabolitlerinin göz dokularında enflamasyona ve hasara yol açtığı düşünülmektedir.

Üveit oluşturulan sağ gözlerde iris ve korpus silyarede saptanan fibrinöz eksuda ve vaskülarite sakin olan sol gözlerin uvealarına kıyasla önemli derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

HBO'nun vazokonstriktif etkisinin sonucu olarak HBO grubunda eksudasyon ve vaskülaritenin diğer gruplara göre az olduğu ancak farkın istatistiksel olarak anlam taşımadığı gözlenmiştir ($p>0.05$).

HBO ve anterior subtenon steroid kombinasyonu ile hem enflamasyon kontrol altına alınmakta hem de HBO'nun vazokonstriktif etkisi ile enflamasyonun ödematöz etkisi azaltılmaktadır.

Deneyel üveitlerde serbest oksijen radikalleri oluşmakta ve bunlar retinal hücre membranlarında lipid peroksidasyonuna ve dolayısıyla hücre hasarına yol açmaktadır. HBO'nun da buna benzer etkiyle serbest radikal oluşumunu artırdığı düşünülürse, antioksidan etki gösteren maddelere ihtiyaç duyulacağı açıktır. Antioksidan maddeler, serbest radikalleri etkisiz duruma getirerek hücre hasarını önleyebilmekte veya azaltabilmektedir. Nitekim süperoksid dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, sodyum benzoat ve dimetiltyöre gibi antioksidan maddelerin deneyel üveitlerde, inflamatuvar hücre hasarını azalttığı bildirilmiştir (30,31,32).

Rao ve arkadaşları, bir antioksidan olan dimetiltyörenin ratlarda oluşturulan otoimmün üveitlerde, oküler enflamasyonu azalttığını ve retinal nekrozu önlediğini göstermişlerdir (32). Yine Rao ve arkadaşları başka çalışmalarında retinal S antijeni ile oluşturulan deneyel allerjik üveitlerde süperoksid dismutaz, katalaz ve sodyum benzoat gibi antioksidanların retinal eksuda ve vitreus eksudasyonunu azalttığını bildirmişlerdir (30).

Doğada yaygın bulunan fizyolojik antioksidan olan E vitamini, organizmada oksijenin zararlı etkilerine açık olan bölgelerinde yoğun olarak bulunur. Toksik etkisi yüksek dozlarda bile yok denecek kadar azdır (33).

Yücel ve arkadaşları 1992'de Yeni Zelanda tavşan-

ları üzerinde yaptıkları bir çalışmada, vitamin E verilen birkaç grupta enflamasyonun ve fibrinoid nekrozun az olduğunu görmüşler, ancak genel olarak vitamin E tedavisi uygulanan ve tedavi verilmeyen üveitli hayvanlarda klinik ve histopatolojik incelemelerde önemli bir farklılık izlememişlerdir (34).

Boadi ve arkadaşları, HBO'nun neden olduğu hasarlara karşı antioksidan ajanları kullanmış ve koruyucu rolünün olduğunu bildirmişlerdir. HBO tedavisi ile birlikte antioksidan ajanların (C ve E vitamini gibi) kullanılmasının, oluşabilecek hasarları azaltacağı beklenebilir.

Öztaş ve arkadaşları 2000'de yaptıkları bir çalışmada hiperbarik oksijen uygulamasının sıçan embriyosu gelişimi üzerine etkilerini incelemiş, HBO'nun annede periferik vazokonstriksiyona, pulmoner vazodilatasyona ve sonuç olarak kanın merkezde toplanmasına neden olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda da HBO'nun vazokonstriktif etkisine bağlı olarak vaskülaritede azalma saptanmıştır. Patolojik kesitlerde HBO grubunda uveanın, diğer gruplara göre seyrek vasküler yapı içerdiği görülmüştür (Resim 9).

Mader ve arkadaşları, HBO'nun tek başına sefalosporinler kadar etkili olduğunu iddia etmişlerdir. Yine bu çalışmada, lökositlerin bakterisid etkilerinin, doku oksijen basıncı 45 mm Hg ve üzerinde olduğu zaman başlayıp, 150 mm Hg'da maksimuma ulaştığını da göstermişlerdir. HBO uygulanmamış enfekte kemik dokusunda, doku oksijen basıncı 23 mm Hg civarında olmakta ve lökositlerin oksijen bağımlı bakterisid etkisi azalmaktadır (35).

Çalışmamızda özellikle HBO ile kombine kortikosteroid grubunun bütün günlerde enflamasyonu baskıladığını ve iyileşmenin kontrol grubuna göre daha hızlı olduğunu gördük. Ancak enflamasyonun oluşumu üzerine bir etki gözleyemedik.

HBO enfekte ve nekrotik dokulardaki onarımı ve rejenerasyonu düzenleyerek enfeksiyonun progresyonunu dolaylı olarak etkileyebilir. PNL ve makrofajların oksijene bağlı öldürme işlemi için yeterli miktarda moleküler oksijenin varlığı gereklidir. Bu moleküllerin oluşması doku oksijen düzeylerinin artması ile kolaylaşır. Ancak diğer yandan serbest radikaller oldukça reaktifler ve ortamdan ancak antioksidan maddelerle (glutatyon peroksidaz, süperoksid dismutaz gibi) bu zarar engellenebilmektedir (30,32).

Sonuç olarak, çalışmamızda HBO'nun antiödematöz etkisinin özellikle oküler enflamasyonun başlangıcında daha belirgin olacağı izlenimi alındı. HBO tedavisinin anterior subtenon steroid enjeksiyonu ile kombine edildiğinde ise enflamasyonun bütün klinik seyrini baskı-

yacağını ve özellikle uzun süre yüksek doz kortikosteroid kullanımına olan gereksinimi azaltabileceğini ümit ediyoruz.

KAYNAKLAR

1. The Lancet: Üveit tedavisi, 1991; 8781:1501-1504.
2. De Kozak Y, Solkai J, Thillaye B, Faure JP: S-antigen induced experimental autoimmune uveoretinitis in rats. *Curr Eye Res.* 1981; 1: 327-337.
3. Caspi RR, Roberge FG, Mc Callister CF: T cell lines mediating experimental autoimmune uveoretinitis in the rat. *J. Immunology.* 1986; 136: 928-33.
4. Doyer JM, Richard-Blum S, Kaufman MT, Herbage D: Type IX collagen is a potent inducer of PGE2 and interleukin-1 production by human monocyte macrophages. *FEBS Lett.* 1987; 198: 208-12.
5. Rosenbaum JT, MacDewitt HO, Guss RB, Egbert PR: Endotoxin induced uveitis in rats as a model for human disease. *Nature.* 1980; 286: 611.
6. Bhattacharjee P, Williams RN, Eakins KE: An evaluation of ocular inflammation following the injection of bacterial endotoxin into the rat foot pad. *Invest Ophthalmology Vis Sci.* 1983; 24: 196-202.
7. Csukas S, Paterson Ca, Brown K, Bhatterjee P: Time course of rabbit ocular inflammatory response and mediator release after intravitreal endotoxin. *Invest Ophthalmology Vis Sci.* 1990; 31: 382-7.
8. Herbort CP, Okumura A, Mochizuki M: Endotoxin induced uveitis in the rat. A study of the role of inflammatory mediators. *Graefe's Arch Clin. Exp. Ophthalmology.* 1998; 226: 553-8.
9. Wetzig R, Hooks JJ, Nussenblatt R, Chan CC, Detrick B: Anti-Ig antibody diminishes ocular inflammation in experimental autoimmune uveitis. *Curr Eye Res.* 1988; 7: 809-18.
10. Reissman P, Beiran I, Nachum Z, Scharf J, Miller B, Melamad Y: Hyperbaric oxygen and nifedipine treatment for recent onset central retinal artery occlusion. XVth. Annual Meeting EVBS. On Diving and Hyperbaric Medicine (eds) Bitterman N, Lincoln RE, Sep. 1989; 370-375.
11. Grim PS, Gottlieb LJ, Boddie A, Batson E: Hyperbaric oxygen therapy. *JAMA,* 1990; 263: 2216-2220.
12. Ogura Y, Takayashi M, Honda Y: Hyperbaric oxygen treatment for chronic cystoid macular oedema after branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmology.* 1987; 301-2.
13. Nylander G, Lewis D, Nordstorm H and Larsson J: Reduction of postischemic oedema with hyperbaric oxygen. *Plast. Reconstr. Surg.* 1985; 76: 596.
14. Pfoff DS, Thom SR: Preliminary report on the effect of Hyperbaric oxygen treatment on cystoid macular oedema. *J Cataract Refract Surgery.* 1987; 13: 136-40.

15. Sukoff MH, Rogatz RE: Hyperbaric Oxygenation for the treatment of acute cerebral oedema. *Neurosurgery*. 1982; 10: 29-32.
16. Skyhar MS, Hargens AR, Straws MB, Coershuni DH, Hart GB, Akeson WH: Hyperbaric oxygen reduces oedema and skeletal muscle in compartment syndromes associated with hemorrhagic hypotension. *Journal of Bone Joint Surgery* 68 A .1986; 1218-1224.
17. Nylander G, Nordstrom H, Eriksson E: Effects of hyperbaric oxygen on oedema formation after a scald burn. *Burns*. 1984; 10: 193-196.
18. Çimşit M: Hiperbarik oksijenin kullanım alanları, *Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi*, Hiperbarik Oksijenizasyon özel sayısı. 1984; 2:1, 8-15.
19. Marks N, Datte K, Lahjta K: Prolidase activity in sciatic nerve. *J. Neuro. Chem*. 1970; 17: 53-63.
20. Hammerlund C: The physiologic effects of hyperbaric oxygen, *Hyperbaric Medicine Practice* (ed) Kindwall E, Best Publishing Company, Arizona. 1995; 17-32.
21. Jensen JA, Scheuentuhl H: Effect of lactate, pyruvate and pH on secretion of angiogenesis and mitogenesis factors by macrophages. *Lab. Invest*. 1986; 54:574-578.
22. Nachum Z, Reissman P, Dolberg S, Melamed Y: Hyperbaric Oxygen for purpura fulminans. *Proceedings of the 15th Meeting of the E.U.B.S.* (eds) Bitterman N, Lincoln N. 1989; 251-257.
23. Çimşit M: Hiperbarik Oksijen Tedavisi. *Sendrom*. 1990; 6: 67-69.
24. Hunt TK, Ninikoski J, Zederfeldt BH, Silver IA: Oxygen in Wound Healing Enhancement. *Celluler effect of oxygen, Hyperbaric oxygen therapy*, (eds) Davis JC, Hunt TK, Undersea Medical Society Inc, Maryland, 1977; 111-122.
25. Park MK, Muhvich KH, Myers RA, Marzella R: Effects of Hyperbaric Oxygen in infectious Diseases: Basic Mechanisms. *Hyperbaric Medicine Practice*, (ed) Kindwall EP, Best Publishing Company, Arizona. 1995; 141-171.
26. Miyamoto N, Mandai M, Suzuma I, Kobayashi K, Honda Y: Estrojen protects against cellular infiltration by reducing the expressions of E-selectin and IL-6 in endotoxin-induced uveitis. *J Immunology*. 1999; 63(1): 374-9.
27. Bilgihan K, Bilgihan A, Diker S, Ataoğlu O, Dolapçı M, Akata F, Hasanreisioğlu B, Turkozkan N: Effects of hyper- and hypothyroidism on oxidative stress of the eye in experimental acute anterior uveitis. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996; 4: 41-3.
28. Andenmatten R, Lee CY, Herbort CP: Acute anterior uveitis Para-infectious hypothesis in predisposed individuals: *Klin Monat Augeneheil*. 1992; 20(5): 519-21.
29. Broekhuysse RM, Kuhlman ED, Winkens HJ, Van Vugt AH: Experimental autoimmune anterior uveitis, a new form of experimental uveitis. Induction by a detergent-insoluble intrinsic protein fraction of the retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res*. 1991; 52(4): 465-74.
30. Rao A, Savanian A, Romaro JL: Role of oxygen radicals in experimental allergic uveitis. *Invest. Ophthalmology Vis. Sic*. 1987; 28: 882-886.
31. De Kozak Y, Nordman JP, Faure JP: Effect of antioxidant enzymes on experimental uveitis in rats. *Ophthalmic res*. 1989; 21: 230-234.
32. Rao A, Fernandes AN, Savanian A: Treatment of experimental lens induced uveitis by dimethyl thiourea. *Ophthalmic res*. 1988; 20: 106-111.
33. Libandi T, Corte DM, Rinaldi ER: Vitamin E counteracts the development of rabbit X-irradiation induced cataract in vivo. *International Journal of Ophthalmology*. 1989; 22-28.
34. Zirakadze AN, Makharadze LM: Fetal oxygen supply(ed) piper J: *Oxygen transport to tissue XII*. Ed New York, Plenum Press. 1990; 89-97.
35. Mader JT, Guckian JC, Gkass DI, Reinartz JA: Therapy with hyperbaric oxygen for experimental osteomyelitis due to staphylococcus aerous in rabbits. *J. Infect. Dis*. 1978; 138: 12-318.