

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
SUALTI HEKİMLİĞİ VE HİPERBARİK TIP ANABİLİM
DALI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**METİSİLİNE DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS İÇİN
VANKOMİSİN'İN MİK DEĞERLERİ ÜZERİNDE FARKLI
BASINÇ VE SÜRELERDE UYGULANAN HİPERBARİK
OKSİJENİN ETKİSİ**

DR. HİLAL AK

**DANIŞMAN
PROF.DR.AKIN SAVAŞ TOKLU**

İSTANBUL-2018

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Hilal Ak

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Kendisi ile çalışma fırsatı bulamadığım için üzgün olduğum, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nın kurucusu değerli hocam Prof. Dr. Maide Çimşit'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen, içinde bulunduğu zor döneme rağmen tez çalışmama olan katkıları nedeniyle, tez danışmanım Prof. Dr. Akın Savaş Toklu'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimdeki katkıları, tez çalışmamın başlangıç aşamasındaki önerileri ve desteği için, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Salih Aydın'a teşekkür ederim.

Eğitim sürem boyunca verdiği bilimsel katkıların yanında, mesleğimizi nasıl icra edeceğimize dair sohbetleri, önerileri için Prof. Dr. Şamil Aktaş'a teşekkür ederim.

Arkadaşlığı ve sabrı için Uzm. Dr. Bengüsu Mirasoğlu'na teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm hekim arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Tez çalışmamın deneylerindeki emekleri için Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan hekim arkadaşım Dr. Akın Akgül'e çok teşekkür ederim.

Hayatımı güzelleştirdiği ve mükemmel hale getirdiği için Özcan Akyüz' e

Ve elbette aileme, herşey için sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hilal Ak

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	ii
İTHAF.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Enfeksiyon	2
2.2. Enfeksiyon etkenleri	3
2.3. Staphylococcus Aureus.....	4
2.3.1. Mikrobiyolojik özellikleri.....	4
2.3.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3.3. Stafilokokların virülans ve patojenite etkenleri	6
2.3.4. Patogenez	8
2.3.5. Klinik hastalıklar.....	8
2.3.6. Antibiyotik direnci	9
2.4. Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus	10
2.5.Vankomisin.....	11
2.6.Minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK)	13
2.7. Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi	13
2.7.1. Tarihçe	15
2.7.2. HBO tedavisinin etki mekanizmaları.....	17
2.7.3. Fizyolojik etkileri.....	19
2.7.3.1. Kardiyovasküler etkiler.....	20
2.7.3.2. Antitoksik etki.....	21
2.7.3.3. Antibakteriyel etki	21
2.7.3.4. Yara iyileşmesine olan etki.....	22
2.7.3.5.Antiödem	23

2.7.4. HBO tedavisinin endikasyonları	24
2.7.5. HBO tedavisinin yan etkileri ve komplikasyonları.....	28
2.7.6. HBO tedavisinin kontrendikasyonları	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Besiyerlerinin hazırlanması	30
3.1.1. Mueller-Hinton agar (MHA) besiyeri	30
3.1.2. Mueller-Hinton buyyon (MHB) besiyeri	30
3.2. Suşların tanımlanması	31
3.3. Vankomisin MİK değerlerinin saptanması	31
3.4. Deneysel prosedür	31
3.5. Hiperbarik oksijen uygulaması	32
3.6. Deney grupları	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Kontrol grubu MİK değerleri.....	35
4.2. Deney grubu A MİK değerleri.....	35
4.3. Deney grubu B MİK değerleri	36
4.4. Deney grubu C MİK değerleri	36
4.5. Deney grubu D MİK değerleri.....	37
4.6. Deney grubu E MİK değerleri	37
4.7. Deney grubu F MİK değerleri	38
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ.....	44
KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	52

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. S. Aureus'un neden olduğu enfeksiyonlar

Tablo 2. UHMS endikasyon listesi

Tablo 3. Sağlık Bakanlığı endikasyon listesi

Tablo 4. ECHM endikasyon listesi

Tablo 5. HBO tedavisinin göreceli kontraendikasyonları

Tablo 6. Çalışmanın sonunda saptanan tüm gruplardaki MİK değerleri



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Dünya genelinde MRSA prevelansı

Şekil 2. Tek kişilik basınç odası

Şekil 3. Çok kişilik basınç odası

Şekil 4. Plazmada çözünen oksijenin basınç artışı ile olan ilişkisi

Şekil 5. Deney basınç odası

Şekil 6. Suşların MİK değerlerinin farklı basınç ve sürelerle göre değişimi

Şekil 7. Suşların Vankomisin MİK değerleri ortalamalarının farklı HBO basınç Ve sürelerine göre değişimi

Şekil 8. M2 suşu kontrol grubu gradyan test sonucu

Şekil 9. M2 suşu grup A gradyan test sonucu

Şekil 10. M2 suşu grup B gradyan test sonucu

Şekil 11. M2 suşu grup C gradyan test sonucu

Şekil 12. M2 suşu grup D gradyan test sonucu

Şekil 13. M2 suşu grup E gradyan test sonucu

Şekil 14. M2 suşu grup F gradyan test sonucu

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AHA	American Heart Association
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
ATA	Atmosfer absolute - Mutlak atmosfer basıncı
CDC	Centers for Disease Control and Prevention - Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CLSI	Clinical & Laboratory Standards Institute
CO	Karbonmonoksit
CO ₂	Korbondioksit
DNA	Deoksiribo nükleik asit
ECHM	European Committee of Hyperbaric Medicine - Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
HBO	Hiperbarik oksijen
KNS	Koagülaz Negatif Stafilokok
MDR	Multidrug resistant - Çoklu antibiyotik dirençli
MHA	Mueller-Hinton agar
MHB	Mueller-Hinton buyyon
MIK	Minimum inhibisyon konsantrasyonu
MRSA	Metisilin Resistant Staphylococcus Aureus
MSS	Merkezi sinir sistemi
O ₂	Oksijen
P	Basıncı
PBP	Penisilin Bağlayan Protein
pO ₂	Parsiyel oksijen basıncı
RNA	Ribo Nükleik Asit
T	Sıcaklık
TK-MRSA	Toplum Kökenli Metisilin Resistant Staphylococcus Aureus
UHMS	Undersea and Hyperbaric Medical Society - Sualtı ve Hiperbarik Tıp Birliği
UPTD	Unit pulmoner toksik doz
V	Hacim

ÖZET

Ak, H.(2018). Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus için Vankomisin'in Minumum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) Değerleri Üzerinde Farklı Basınç ve Sürelerde Uygulanan Hiperbarik Oksijenin Etkisi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik tıp Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul

Giriş: S. Aureus tüm dünyada toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açan en önemli etkenlerden biridir. Özellikle yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere metisiline dirençli S. Aureus (MRSA) enfeksiyonları giderek artan oranlarda rapor edilmektedir. Günümüzde bu enfeksiyonların tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar Vankomisin ve Teikoplanin olmak üzere glikopeptid grubu antibiyotiklerdir. Bu antibiyotiklerin uzun süreli ve yüksek doz kullanımı sonucu ototoksikite, böbrek yetmezliği, nötropeni, trombositopeni, agranülositoz gibi yan etkiler görülebilmektedir.

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) antimikrobiyal etkisi nedeniyle özellikle diyabetik ayak olguları başta olmak üzere birçok enfeksiyöz durumda yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadır. MRSA üzerine HBO uygulamasının etkileri çeşitli çalışmalarda incelenmiş olup tam bakteriyel eradikasyon sağlanamasa da tek başına HBO tedavisinin etkinliği gösterilmiştir. Aynı zamanda HBO ile antibiyotiklerin kombine edildiği gruplarda umut vadeci sonuçlar elde edilmiştir.

Yöntem: Bu in vitro çalışmada üç farklı MRSA suşu üzerinde vankomisinin gradyan test yöntemi ile ölçülen MİK değerleri üzerinde normobarik ve %100 oksijenin ve 2 ila 2,8 ATA da 90 ve 300 dakika süreyle uygulanan HBO uygulamasının etkisi araştırılmıştır.

Bulgular ve sonuç: Normobarik oksijen ve hiperbarik oksijen uygulamasının kontrol grubuyla karşılaştırıldığında vankomisinin MİK değerlerini düşürdüğü gözlenmiştir. Ortaya çıkan bu sinerjistik etki, in-vivo çalışmalarla da desteklemesi halinde, oksijen ile birlikte uygulandığında vankomisinin doz ayarlanması yoluyla toksik etkilerinin önlenmesi açısından önemli olabilir.

Anahtar kelimeler: hiperbarik oksijen tedavisi, antibiyotik direnci, vankomisin, MRSA

ABSTRACT

Ak, H. (2018). The Effects of Hyperbaric Oxygen Administered at Different Pressures and Durations on Minimum Inhibitory Concentration (MIC) Values of Vancomycin for MRSA. Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Underwater and Hyperbaric Medicine. Thesis. Istanbul.

Introduction: *S. Aureus* is one of the most important causes of community and hospital-acquired infections worldwide. Methicillin-resistant *S. Aureus* (MRSA) infections, particularly in intensive care units, are increasingly reported. Currently, the most commonly used drugs in the treatment of these infections are antibiotics of the glycopeptide group, including Vancomycin and Teikoplanin. Side effects such as ototoxicity, renal insufficiency, neutropenia, thrombocytopenia, agranulocytosis can be seen after long-term and high dose use of these antibiotics.

Hyperbaric oxygen therapy (HBO) is used as an adjunctive therapy in many clinical conditions with infection, especially in cases of diabetic foot, due to its antimicrobial effect. The effects of HBO application on MRSA have been investigated in several studies and the efficacy of HBO treatment alone has been demonstrated even though complete bacterial eradication is not achieved. At the same time, promising results were obtained in groups in which HBO and antibiotics were combined.

Method: In this *in vitro* study, we investigated the effects of normobaric and %100 Oxygen, HBO at 2 and 2,8 ATA for 90 and 300 minutes, on MIC values of vancomycin measured by gradient method for three species of MRSA.

Result and conclusion: When normobaric oxygen and hyperbaric oxygen administration were compared with the control group, it was observed that the MIC values of vancomycin were lowered by oxygen. If this synergistic effect is supported by *in vivo* studies it may be important to prevent toxic effects of dose adjustment of vancomycin when administered in combination with oxygen.

Key words: hyperbaric oxygen, antibiotic resistance, vancomycin, MRSA

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mikroorganizmalar her ekosistemde bulunabilir ve her türden çok hücreli organizma ile yakından bağlantılıdır. Sağlıklı insan vücudunda normal flora üyesi olarak milyarlarca bakteri yer almaktadır ve hatta bu bakteriler bazı bedensel işlevlerde yardımcı olarak bulunmaktadır [1]. Enfeksiyon; dokularda kolonize olan ya da doğrudan kana inoküle olan mikroorganizmaların konakta bir immun yanıt geliştirmesidir. Enfeksiyon hastalığı ise bu mikroorganizmaların konak dokularında zarar oluşturacak bir takım reaksiyonlara neden olması olarak tanımlanır [2].

S. Aureus insanda nazofarinks, deri, vajina, rektum, perine ve burunda yaygın kolonizasyon gösteren; dış çevre şartlarına, kuruluğa, yüksek tuz konsantrasyonuna dayanıklı; toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açan bir bakteridir [2]. Özellikle yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere MRSA suşları, son yıllarda tüm dünyada hastane enfeksiyonlarında en önemli patojenlerden biri haline gelmiştir [3].

Vankomisin *Streptococcus orientalis*'den türetilen, peptidoglikanların bakteriyel hücre duvarı içindeki polimerizasyonunu inhibe ederek bakterisidal etkisini gösteren bir trisiklik glikopeptit antibiyotiktir. Vankomisin MRSA da dahil olmak üzere gram pozitif bakterilerin neden olduğu çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde ve önlenmesinde kullanılır. Nefrotoksisite, ototoksisite, nötropeni, trombositopeni, agranülostoza sık görülen yan etkilerindendir [4].

HBO antimikrobiyal etkisi nedeniyle özellikle diyabetik ayak enfeksiyonu olguları başta olmak üzere birçok enfeksiyöz durumda yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadır. Enfeksiyon hastalıkları açısından HBO tedavisinin endike olduğu gruplar anaerobik ve karışık bakteriyel enfeksiyonlar, diyabetik ayak lezyonları, pnömatozis sistoides intestinalis, sistemik süreçlere sekonder iyileşmeyen yaralar ve klostridyal miyozit ve miyonekroz (gazlı gangren), intrakranial apse, nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları, osteomyelit gibi hastalıklardır [5, 6]. MRSA üzerine HBO uygulamasının etkileri çeşitli çalışmalarda incelenmiş olup tam bakteriyel eradikasyon sağlanamasa da tek başına HBO tedavisinin etkinliği gösterilmiştir. Aynı zamanda HBO tedavisi ile antibiyotiklerin kombine edildiği gruplarda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir [7].

Bu çalışmada HBO tedavisi ile vankomisinin in vitro MRSA kültürleri üzerindeki Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) değerleri araştırılmıştır. Vankomisin ile HBO tedavisinin MRSA üzerindeki sinerjistik etkisi 3 suş üzerinde farklı basınç ve sürelerde çalışılmış, kombine tedavinin MİK değerleri üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmamızda nefrotoksisite,

ototoksiste, trombositopeni gibi toksik etkileri olan Vankomisin'in HBO tedavisi ile kombine kullanıldığında doz azaltılarak hedeflenen antimikrobiyal etkinin daha düşük dozlarda elde edilip edilemeyeceği araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Enfeksiyon

Tedavi ve korunmada onlarca yıldır sürmekte olan dramatik ilerlemelere rağmen, bulaşıcı hastalıklar dünyadaki milyonlarca insanın yaşam koşullarının kötüleşmesinden sorumludur. Enfeksiyonlar sıklıkla doktorun teşhis becerisine meydan okur ve her organ sistemini etkileyen sendromların ayırıcı tanıları dikkate alınmalıdır. Bazı tıbbi otörler, antimikrobik ajanların ortaya çıkmasıyla bulaşıcı hastalıkların yakında ortadan kaldırılacağına ve yalnızca tarihi kaynaklarda yer bulacaklarına inandılar. Fakat II. Dünya Savaşı'ndan beri geliştirilen, çoğu etkili ve güvenli olan yüzlerce kemoterapötik ajana rağmen, mikropların en iyi silahlarımızdan kurtulma ve yeni hayatta kalma stratejileri ile karşı saldırı yapma kabiliyetleri de eş zamanlı gelişmektedir. Antibiyotik direnci günümüzde endişe verici boyutlara ulaşmıştır [8].

Konak ile mikroorganizmanın ilişkileri neticesinde birbirinden farklı sonuçlar meydana gelebilir. Bu ilişki eğer her iki tarafa da yarar sağlıyorsa simbiyosis, bir tarafın yararına olup diğer tarafa zarar vermeyen durum kommensallik, taraflardan biri diğerinin zararı sonucunda yarar sağlıyorsa bu durum parazitlik olarak tanımlanır. Konak parazit ilişkisi (doğrudan kana inokülasyon şeklinde olmadığı sürece) deri ve müköz membranlarda kolonizasyon ile başlar. Konak parazitten kurtulabilirse geçici kolonizasyon, flora örneğinde olduğu gibi bir simbiyoz yaratan kalıcı kolonizasyon veya enfeksiyon durumları oluşabilir [9]. Enfeksiyon kavramı kolonize olan mikroorganizmaların konakta bir immun yanıt gelişimine sebep olduğu durumda kullanılır. İnfeksiyon gelişimine neden olan mikroorganizmalar konak dokularında bir takım reaksiyonlara neden olup zarar oluşturuyorsa bu durumun tanımlaması artık enfeksiyon hastalığıdır [2].

Konağın savunma mekanizmalarını yapısal doğal yanıt, uyarılan doğal yanıt ve uyarılan özgül yanıt oluşturur. Yapısal doğal yanıt; vücut bütünlüğünü oluşturan deri ve müköz membranlar ile bunların yüzey özellikleri, hareketi, kaplı olduğu salgılar ve mikroorganizmanın yerleşmesinin ve girişini engelleyen normal floradan meydana gelir. Uyarılan doğal yanıt ise; yapısal doğal yanıtı aşan parazitik organizmanın eliminasyonuna yönelik fonksiyonlardan oluşur. Konakçı antijenlerine özgül olmayan bu yanıt antijenle karşılaşma ile başlayan sitokin salınımı, kompleman aktivasyonu, fagositoz gibi basamakları içerir. Lökositlerin yaptığı

fagositer öldürme degranülasyon ve oksidatif faz olmak üzere 2 fazdan meydana gelir. Degranülasyon fazında oksijenden bağımsız olarak öldürme yapılırken bakteri dış membran proteinleri lizozomal enzimlerce parçalanır. Bu fazda daha çok gram negatif ve anaerobik bakteriler öldürülürken oksidatif fazda ise daha çok gram pozitif mikroorganizmalar öldürülür. Oksijene bağımlı olan bu fazda lökositin aldığı ortam oksijeni ile ürettiği süper oksit, hidroksil radikalleri, peroksitler, aldehit hipoklorid ve hipokloritler ile mikrobiyal öldürme oluşur. Eğer ortamdaki oksijen basıncı 30 mmHg altına düşerse öldürme kapasitesi de belirgin olarak azalır. Savunma mekanizmalarının son parçası olan uyarılan özgül yanıtta ise, doğal özgül yanıtta parçalanmış mikroorganizmadan elde edilen ürünlerin T ve B hücrelerine sunulması ile etken özgül olarak tanınıp tekrardan karşılaşma durumunda hızla yanıt verilebilecektir [10].

Sonuç olarak enfeksiyon, konak ile parazit arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak ortaya çıkar ve seyri farklı şekillerde olabilir. Mikroorganizmalar çoğalıp, virülans faktörleri ile konakçı savunmasını alt ederse hastalık tablosu ve sonunda ölüm; mikroorganizma ile konakçı arasında bir tür denge sağlanırsa kronik enfeksiyon; konakçı kendi savunma mekanizmaları veya dışarıdan aldığı yardım ile (antibiyoterapi v.b.) mikroorganizmayı öldürmeyi başarırsa tam iyileşme görülür [11].

2.2. Enfeksiyon etkenleri

Hücresele düzeye göre enfeksiyon etkenlerinin sınıflaması aşağıdaki gibidir [12]:

1) Asellüler

- a. Prionlar
- b. Viroidler
- c. Virüsler

2) Tek hücreliler

- a. Prokaryotikler
 - i. Bakteriler
 - ii. Klamidyalar
 - iii. Mikoplazmalar
 - iv. Riketsiyalar

b. Ökaryotikler

i. Mantarlar (maya)

ii. Protozoonlar

3) Çok hücreliler

a. Mantarlar (küf)

b. Helminthler

c. Artropotlar

Bu çalışmanın konusu olmayan diğer bakteriler ayrıntılı anlatılmayacak olup, *S. Aureus* prokaryotik canlıların bakteri olarak sınıflandırılan grubundandır.

2.3. *Staphylococcus Aureus*

Micrococcaceae ailesinden *Staphylococcus* cinsi bakteriler ilk kez 1878'de Robert Koch tarafından tanımlanmış, 1880'de Pasteur bu bakterileri sıvı besiyerinde üretmiş ve 1881'de İskoçyalı cerrah Alexander Ogston, fare ve kobaylar için patojen olduğunu vurgulamıştır. *Staphylococcus* cinsi bakterilerin mikroskopik görünümüleri; çoğalırken üç boyutta da bölünebilmeleri ve bölündükten sonra tam ayrılmanın olmaması nedeniyle üzüm salkımı şeklindedir. İsimleri de bu yüzden yunanca da üzüm salkımı anlamına gelen 'staphyle' kelimesinden gelmektedir [2, 13].

Bu bakteriler doğada oldukça yaygın olarak bulunmaktadır. Genellikle insan ve hayvanların deri ve mukozalarında bulunurlar. Normal vücut florasında yer almalarına rağmen gerekli şartların oluşması ile basit yüzeysel bir enfeksiyondan hayatı tehdit edici ciddi hastalıklar gibi klinik tablolara neden olabilirler [14].

2.3.1. Mikrobiyolojik özellikleri

Staphylococcus cinsi bakteriler hareketsiz, sporsuz, katalaz pozitif, kapsülsüz veya az miktarda kapsül içeren, 0.5-1.5 µm çapında gram pozitif koklardır. Çoğu fakültatif anaeroptur. Dış çevre şartlarına, kuruluğa, yüksek tuz konsantrasyonlarına dayanıklıdır. İnsandan insana hava yolu ya da direkt temas ile bulaşabilirler. Kanlı agarda ve basit besiyerinde kolayca ürerler. Kolonileri düz, opak ve konvektir. Yirmi dört saat inkübasyonda koloni çapı 1-3 mm olur. *S. Aureus* β-hemoliz yapar. Koloni rengi genellikle krem rengi ile altın sarısı arasındadır. Kapsüllü suşlar mukoid koloni yapabilir [2].

Enfeksiyon etkeni olarak çoğunlukla *S. Aureus* izole edildiği için çalışmalar daha çok bu bakteri üzerinde yoğunlaşmıştır. Koagülaz testinin pozitifliği *S. Aureus*'u insan da bulunan diğer stafilokok türlerinden ayırır ve bunun dışında kalan stafilokok alt grupları genel bir isimlendirmeye koagülaz negatif stafilokok (KNS) olarak adlandırılmışlardır [2].

Birçok stafilokok türünden daha öldürücü olan *S. Aureus*, cerrahi yara enfeksiyonlarının en sık etkenidir ve primer bakteriyemilerin ikinci sıradaki etkenidir. Çok sayıda etkin antistafilokokal antibiyotik bulunmasına rağmen günümüzde hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. *S. Aureus* hem toksin aracılı hem de toksin aracılı olmayan mekanizmalar yoluyla hastalığa neden olan pluripotent bir patojendir [15].

2.3.2. Epidemiyoloji

S. Aureus normal insan florasının bir parçasıdır. Doğumdan itibaren göbek, perine ve deriye kolonize olur. Daha sonraki yıllarda özellikle burunda yerleşir. İnsanların yaklaşık %20'si sürekli taşıyıcı durumunda iken, %30'u ara ara burunlarında *S. Aureus* taşırlar, %50 kadarı ise hiçbir şekilde *S. Aureus* ile kolonize olmazlar. Kolonizasyon oranı, insülin enjeksiyonu olan diyabet hastaları, kronik hemodiyaliz ve devamlı ayaktan periton diyalizi hastaları, kronik dermatolojik hastalıkları olanlar, IV ilaç alışkanlığı olanlar, alkol bağımlıları ve HIV pozitif olan hastalar arasında daha yüksektir. Taşıyıcılar travma, cerrahi ve diğer riskli durumlarda taşıyıcı olmayanlara göre çok daha fazla enfeksiyon riski altındadırlar [2, 15].

MRSA suşları ise 1970'li yıllardan beri yaygın olarak tespit edilmeye başlanmış ve bu bakteriler; penisilinaza dirençli (antistafilokoksik) penisilinler olarak bilinen metisilin, nafsilin, oksasilin gibi ilaçlarla beraber başka ilaç gruplarına da direnç göstermeye başlamışlardır [16]. 1980'li yılların başlarından itibaren hastanelerde sporadik MRSA suşlarının izolasyonu artmış ve 1982 yılının başında hastane enfeksiyonu etkeni olan epidemik MRSA suşları ortaya çıkmıştır [17].

MRSA suşları, hastane enfeksiyonlarının önemli etkenlerinden olmakla beraber, son yıllarda toplum kökenli MRSA (TK-MRSA) enfeksiyonları giderek önem kazanmaya başlamıştır. TK-MRSA enfeksiyonları altta yatan bir hastalığı olmayan, sağlıklı kişilerde özellikle çocuk ve genç erişkinlerde görülür. Hastane kökenli ve toplum kökenli MRSA'ların bulaşındaki risk faktörleri genellikle kötü hijyenik koşulları, yakın teması, kirlenmiş materyali ve hasar görmüş cildi içerir. Hastaların başka nedenlerle antibiyotik almaları kolonizasyon ve enfeksiyon riskini artırır. Korunmadaki en etkili yöntem el yıkamadır. yeni doğan, yoğun bakım, nöroloji, beyin cerrahisi ve hemodiyaliz servisleri gibi duyarlı hastaların bulunduğu yerlerde hastaların MRSA

susları ile kolonize olmasının önlenmesi, eğer kolonize olurlarsa da dekolonizasyonu kritik önemdedir [2, 15].

2.3.3. Stafilokokların virulans ve patojenite etkenleri

S. Aureus türü en yüksek virulansa sahip olan stafilokok türüdür. Ancak enfeksiyon olup olmaması mikroorganizmanın virulansı ile konak savunma sisteminin oluşturacakları dengeye bağlıdır. Stafilokokların virulansında rol oynayan faktörler kapsül, hücre duvar yapıları, yüzey proteinleri, enzimler ve toksinleridir.

1. Hücre yüzeyi bileşenleri

Kapsül: Stafilokokların %90'dan fazlasında bulunan polisakkarit kapsül bakteriyi fagositozdan koruduğu gibi, aşı çalışmalarında da bu özellikten yararlanılmaktadır.

Peptidoglikan ve teikoik asit: *S. Aureus* hücre duvarında bulunan peptidoglikan, birden fazla tabakadan oluşmuş dayanıklı ve kompleks bir yapıdır. Stafilokokların hücre duvarının kuru ağırlığının yaklaşık %50'sini meydana getirirken aynı zamanda bakteriye şekli verir ve ozmotik basınçtan korur. Çok sayıdaki çapraz bağ içeriği sayesinde hücre duvarının sağlamlığını artırarak konak savunmasına katkı yapar ve farklı fiziksel koşullarda canlı kalabilmesine yardımcı olur [18]. Aynı zamanda bu tabaka endotoksin benzeri bir özellik göstererek; monositlerden interlökin-1 salınımını, kompleman aktivasyonunu, opsonik antikorların üretimini indükler. Makrofajlardaki toll-like reseptörlerle etkileşime girerek fagositik hücrelerden proenflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır [2].

Hücre duvarının kalan %50'lik ağırlığının büyük bir kısmını oluşturan ikinci kısmı olan teikoik asit de kompleman aktivasyon ve mukozal hücrelere yapışmada rol oynar. Peptidoglikan ve teikoik asitin stafilokokların patogeneğinde indirekt rol aldıkları düşünülmektedir [2].

Yüzey adezinleri: *S. Aureus*'un deri ve mukozal yüzeylere kolonize olması, bakteri yüzeyinde bulunan MSCRAMM (microbial surface component reacting with adherence matrix molecules)'lerin konak proteinlerine yapışması ile meydana gelir. Bunların başlıcaları; clumping factor, fibronektin bağlayan protein, kollajen bağlayan protein ve protein A'dır [2].

Sadece *S. Aureus*'ta bulunan Protein A, peptidoglikan yapının en dışında bulunan hücre duvarı bileşenidir. En önemli özelliği, bakteriyi fagositoza karşı korumak için IgG3 dışındaki tüm IgG ve IgA2 ile bazı IgM'lerin Fc reseptörleri ile birleşmesini sağlamaktır [19].

Biofilm: Slime, bazı stafilokoklar tarafından oluşturulan polisakkarit yapılı ekstrasellüler bir maddedir. Biofilm, yabancı yüzeyde kendi oluşturduğu slime tabakası içinde gömülü vaziyette bulunan bakteri topluluğudur. Daha çok koagülaz negatif stafilokok (KNS)'lar tarafından oluşturulur ve kateter vb yabancı cisim enfeksiyonlarının patogeneğinde rol oynar [2].

2.Enzimler

Stafilokoklar; Katalaz, Koagülaz, Hyaluronidaz, Stafilokinaz, Deoksiribonükleaz (DNaz), Lipaz ve Penisilinaz (β -laktamaz) gibi birçok enzim üretir [20].

Katalaz, fagosit edilmiş bakterinin oksijen radikalleri ile öldürülmesini engelleyerek konak savunma mekanizmalarını bozar. Koagülaz, trombinle bağlanarak onu aktif hale getirir ve fibrinojenden fibrinin polimerizasyonunu sağlar. Hyalüronidaz hücreler arası matrikste bulunan hyaluronik asidi parçalar. Penisilinaz (β -laktamaz), plazmidle kodlanır ve antibiyotik direncinden sorumludur. Deoksiribonükleaz (DNase) enzimleri nukleik asitleri 3'fosfomononukleotidlere parçalar. Lipaz yağları hidrolize ederek vücudun lipid içeren bölgelerinde bakterilerin yaşamasını ve yüzeysel dokuları invaze ederek fronkül ve karbonkül gibi enfeksiyonlar oluşmasına neden olur [2, 21, 22].

Hemolizinler (α - β - γ - δ) hücre membranını etkileyen sitotoksinlerdir ve hemolizden sorumludurlar. β -hemolizin ayrıca sfingomyelinaz aktivitesine sahiptir. Panton Valentine lökositini (PVL) bir tür γ -hemolizin olup, türler arasında bakteriyofaj aracılığı ile aktarılabilir. Lökosit membranında porlar açarak lisisine neden olur. S. Aureus suşlarının %2'sinde bulunur ve özellikle çocuk ve genç erişkinlerdeki cilt enfeksiyonları ve pnömonilerde ve TK-MRSA enfeksiyonlarının tamamına yakınında saptanır [2].

S. Aureus tarafından oluşturulan bir toksin olan Lökositin'in polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar üzerine litik etkisi bulunur. Diğer hücreleri etkilemez. Hücre zarında potasyum ve diğer katyonlara karşı geçirgenliği artırıcı gözeneklerin açılmasını sağlayarak etkili olur [13].

Eksfoliyatif toksin A ve B daha çok yenidoğanlarda görülen haşlanmış deri sendromuna yol açar. Derinin stratum granulozum tabakasında hücreler arası desmozomları parçalayarak etki gösterir. Dokuya spesifik bir serin proteaz enzimidir ve süperantijen olarak kabul edilir [2].

Toksik şok sendrom toksini (TSST) ateş, deskumasyonlu deri döküntüleri, hipotansiyon ve çoklu organ yetmezliği ile seyreden toksik şok sendromuna yol açar [2].

Enterotoksinler ısıya dirençli, 100°C'ye 30 dakika dayanabilen, polipeptit yapısında maddelerdir. Özellikle yüksek CO₂'li atmosfer ortamında karbonhidratlı ve proteinli

besiyerlerinde üreyen stafilokoklar tarafından oluşturulurlar [13]. Serolojik olarak birbirinden farklı 15'den fazla enterotoksin bulunur. Bunlar stafilokokal besin zehirlenmesinden sorumludur. İnsanda en sık rastlananlar enterotoksin A, B ve C'dir [2].

2.3.4. Patogenez

Enfeksiyon oluşumunu etkileyen faktörler başlıca; mikroorganizmanın sayısı ve virülansı, insanın bağışıklık sisteminin durumu, deri ve mukoza bütünlüğünün bozulmasıdır. Bunların yanısıra yanık ve travma da hazırlayıcı faktörlerdir [23].

S. Aureus enfeksiyonundan önce bakterinin konak hücrelerine kolonizasyonu gereklidir. Kolonizasyon teikoik asit ve diğer ligandlarla bakterinin burun mukoza hücrelerine yapışmasıyla olur [2]. Burunda stafilokok taşıyanlar önemli enfeksiyon kaynağıdır. S. Aureus, dolaşım sistemine girdiğinde, bakteriyel endokardit ve yaygın metastatik abselere neden olabilmektedir. Bakteri, hava yolu ve temasla da bulaşabilir [23].

S. Aureus enfeksiyonu diyaliz ve kanser hastalarında, IV ilaç ve alkol bağımlılarında ve HIV enfeksiyonu olanlarda daha sık görülürken, fagositik hücre fonksiyon bozukluğuyla giden kronik granulomatöz hastalıkta, lenfoblastik lösemi, akut ve kronik miyelositik lösemi gibi durumlarda daha ağır seyreder [2].

Mukozalar ve cilt, lokal doku invazyonuna karşı çok etkili bir mekanik bariyer oluştururlar. Eğer bu bariyer travma ya da cerrahi gibi herhangi bir sebeple bozulursa, S. Aureus alttaki dokuya girebilir ve nekrotik doku, fibrin ve çok sayıda canlı ve ölü polimorfonükleer lökositler tarafından oluşan lokal bir abse lezyonuna yol açabilir. Herhangi bir zamanda çoğalan bu bakteriler lokal fagositik mekanizmaları aşabilir ve lenfatik kanallara ve kan dolaşımına girerek stafilokokal bakteriyemiye, metastatik enfeksiyonlara ve hatta hastanın ölümüne neden olabilirler [24].

2.3.5. Klinik hastalıklar

Son yıllarda stafilokokların neden olduğu enfeksiyonlar belirgin şekilde artmış ve hastane enfeksiyonlarına neden olan etkenler arasında ilk sıralarda yer almaya başlamıştır. S. Aureus ile oluşan lokal enfeksiyonlar piyogenik eksuda veya abse şeklindedir. Ekzotoksinlere bağlı besin zehirlenmesi ve toksik şok sendromu gibi klinik tablolar da görülebilir. Ayrıca lokalize enfeksiyonlarda oluşan bakteriyemiler metastatik enfeksiyonların oluşmasına da yol açar [2].

Tablo 1. S. Aureus' un neden olduğu enfeksiyonlar [2].

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
Folikülit
Fonkül
Karbonkül
İmpetigo
Süpüratif hidradenit
Mastit
Yara enfeksiyonları
Erizipel
Sellülit
Nekrotizan fassit
Kemik ve eklem enfeksiyonları
Osteomiyelit
Protez eklem enfeksiyonları
Septik artrit
Septik bursit
Piyomiyozit
Toksine bağlı hastalıklar
Haşlanmış deri sendromu
Toksik şok sendromu
Besin zehirlenmesi
Bakteriyemi / sepsis Endokardit Perikardit
Menenjit
Akciğer enfeksiyonları
Pnömoni
Ampiyem

2.3.6. Antibiyotik direnci

S. Aureus'un klinik kullanıma yeni giren antibiyotiklere bile hızla ve kısa sürede etkin direnç geliştirebilen bir bakteridir. Direnç gelişimindeki major faktörler, antibiyotiklerin

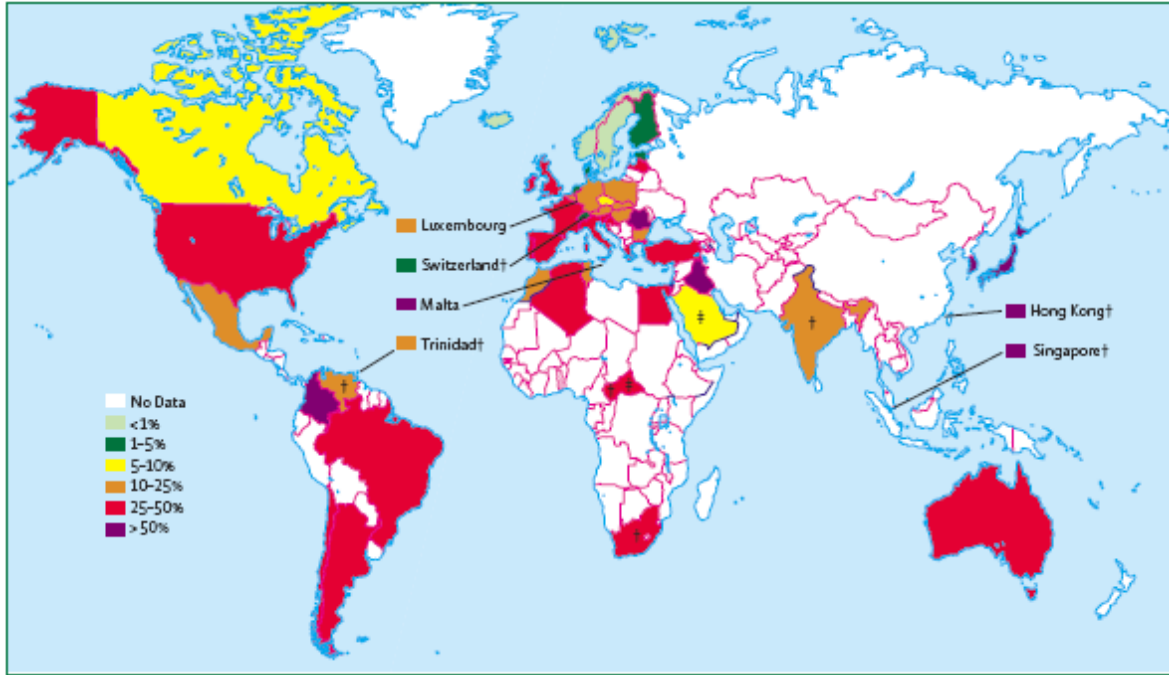
endikasyonları dışında yaygın bir şekilde, uygun olmayan doz ve sürelerde kullanımlarıdır. Antibiyotiklerin yetersiz doz ve sürede kullanılması, bakteri kolonizasyonunu arttırmakta ve dirençli suşların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Penisilinin kullanıma girmesi umut olmakla birlikte penisilin direncinin çok kısa sürede gelişmesi hayal kırıklığı yaratmıştır. Daha sonra geliştirilen metisilinin de kullanıma girmesinden sadece bir yıl sonra bu antibiyotiğe de dirençli ilk suş tanımlanmıştır. Bunu 1970'lerde yaygın kullanılan antibiyotiklere (klindamisin, kloramfenikol, tetrasiklin, makrolidler, rifampin, aminoglikozidler ve trimetoprim sulfametaksazol) direnç gelişmesi ve 1980'lerde kinolon direnci takip etmiştir [25, 26].

Metisilin direnci gösteren bakteriler sefalosporinler de dahil tüm β -laktam antibiyotiklere dirençlidirler. MRSA suşları diğer *S. Aureus* suşlarının sahip olduğu tüm patojenik ve biyokimyasal özelliklere aynen sahiptir ve aynı şekilde virülandır. Bu suşların metisiline direncini sağlayan özellik, metisiline duyarlı stafilokok suşlarında bulunmayan farklı bir penisilin bağlayan protein (PBP) içermeleridir. Bu PBP normal stafilokok suşlarında bulunan PBP-1, 2 ve 3'ten farklıdır ve PBP-2a (PBP-2') olarak adlandırılır. PBP-2a, MRSA suşlarında bulunan *mecA* geni tarafından kodlanır [2].

2.4. Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus

Günümüzde dünyanın birçok bölgesinde yüksek bulaşma özelliği olan klonların yol açtığı epidemiler neticesinde MRSA görülme sıklığı giderek artmaktadır. MRSA prevalansındaki bu hızlı artışın nedeni uygunsuz antibiyotik kullanımı, enfeksiyon kontrol tedbirlerinin yetersiz olması, MRSA suşlarının mutasyon ile ya da direnç genleri yoluyla antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi sayılabilir. *S. Aureus*' a bağlı enfeksiyonların toplam prevalansı yıllar içinde önemli bir artış göstermezken bu enfeksiyonlardaki MRSA payı giderek artış göstermiştir. Günümüzde MRSA tüm dünyada yaygın olarak görülmekte olup, prevalansı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Kuzey Avrupa ülkelerinde MRSA prevalansı %1'in altında iken, Güney Avrupa ülkelerinde, Amerika'da ve bazı Asya ülkelerinde bu oran %50'lere ulaşmıştır. Bu oran Amerika Birleşik Devletleri (ABD) yoğun bakım unitelerinde ise %60'ları aşmıştır [27, 28]. Türkiye ve yakın bölgedeki Romanya, Yunanistan, İtalya, Kıbrıs gibi ülkelerde ise bu oran % 25 ve üzerinde tespit edilmiştir [29].

Şekil 1 Dünya genelinde MRSA prevalansı [30].



Metisiline dirençli stafilokokların yaygın görüldüğü hastanelerde glikopeptidler ilk seçilecek ilaçlardır. MRSA'nın etken olduğu bakteriyemi ve endokarditlerde vankomisin veya daptomisin kullanılması, protez kapak varlığında buna rifampin eklenmesi, osteomyelitte vankomisin veya daptomisin ile birlikte rifampin verilmesi, pnömonide ise vankomisin, linezolid veya klindamisin kullanılması önerilmektedir [2].

2.5. Vankomisin

Vankomisin ilk olarak 1956 yılında Borneo topraklarında yer alan *Amiclotopsis orientalis* (ilk olarak *Streptomyces orientalis*, daha sonra da *Nocardia orientalis* ismiyle anılan) mikroorganizmasının fermentasyonu sonucu elde edilmiş ve 1958 yılında klinik kullanıma girmiştir [31]. Vankomisin bakterisidal etkilidir. Bakterisidal etkisini penisilinler gibi bakteri hücre duvarının sentezini önleyerek gösterir. Ancak etki mekanizmaları farklıdır. Vankomisin peptidoglikan tabakanın amino açıl D-alanil-D-alanin ucuna bağlanarak transglikozilasyon reaksiyonunu ve peptidoglikan zincirinin sentezini bloke ederek hücre duvarı sentezini bozan glikopeptid yapılı bir antibiyotiktir [32].

Esas olarak gram pozitif koklar (*S. Aureus* ve *S. Epidermidis*) ve clostridiumlara etkilidir. MRSA ve çoklu dirençli stafilokok suşları üzerinde güçlü bir etki gösterir [32]. Vankomisin *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Erysipelothrix* ve *Pediococcus* hariç diğer gram pozitif bakterilerin oluşturduğu endokarditin, osteomyelit ve eklem enfeksiyonlarının, cilt ve yumuşak doku

enfeksiyonlarının, diyabetik ayak enfeksiyonunun, peritonitin, pnömoni ve diğer alt solunum yolu enfeksiyonlarının, sepsisin, intraabdominal enfeksiyonların ve bazı menenjit olgularının tedavisinde kullanılabilir [31].

Vankomisin oral yoldan alındığında absorbe olmaz ve damar içi uygulamalarda da sindirim yoluna hemen hiç ulaşmaz. Bu yüzden sadece *Clostridium difficile*'nin aşırı düzeyde üremesine bağlı olarak ortaya çıkan psödomembranöz enterokolit gibi gastrointestinal enfeksiyonların tedavisinde oral yoldan kullanılır. Kas içi uygulamaları ise nekroz ve ağrıya neden olduğu için sistemik enfeksiyonlarda kullanımı IV uygulamalarla sınırlıdır. Damar içi uygulamaları yavaş infüzyonla yapılmalıdır [31].

Normal renal fonksiyonlu bir erişkinde uygulanacak vankomisin dozu 2 g/gün'dür. Bu doz 12 saat ara ile günde 2 kez 1 gr (15 mg/kg) veya 6 saat ara ile günde 4 kez 500 mg (6,5-8 mg/kg) olarak verilebilir. Ağır enfeksiyonlarda ve obez kişilerde doz günde 3 grama çıkarılabilir. Diyaliz hastalarında haftada 1 kez 1 gram uygulama yeterli olmaktadır [31, 32]. Vankomisin konsantrasyonu minimal inhibisyon konsantrasyonu değerinin altına düşse bile, vankomisinin antibakteriyel etkisi (postantibiyotik etki) 2 saat kadar devam eder. Metisiline dirençli suşlar da dâhil vankomisine duyarlı olan mikroorganizmalar ilaca 1-5 µg/ml'lik konsantrasyonlarda bile duyarlıdır [31]. Vankomisin aminoglikozid grubu antibiyotiklerle kombine olarak kullanıldığında metisiline dirençli mikroorganizmalara karşı sinerjik bakterisidal etki görülür, fakat bu kombinasyon toksisite olasılığının artmasına neden olur [31, 33].

En sık olarak karşılaşılan yan etkiler IV kullanımla alakalıdır. Kırmızı adam sendromu (red man syndrome), %3,4-47 olguda infüzyon hızına bağlı olarak gelişen baş, yüz, ense ve göğsün üst kısmında eritematöz flaş ile birlikte nadiren tehlikeli olabilen hipotansiyon tablosudur. İnfüzyon kesilirse bu tablo kısa sürede geriler. Vankomisinin bolus tarzında verilmesi sonucunda kardiyak arrest gelişebilir. Şimik flebit %5-13 hastada görülebilir. Ateş, titreme ve makülopapüler döküntü olabilir. Vankomisinin seyrek görülen hematolojik yan etkileri arasında nötropeni, trombositopeni veya eozinofili sayılabilir. Vankomisinin en önemli yan etkileri ototoksisite ve nefrotoksisitedir. Ototoksisite, daha çok yüksek doz kullanım, renal yetmezlik, ototoksik başka bir ilaçla birlikte kullanım, dehidratasyon varlığında saptanmıştır. Kohlear (tinnitus, işitme kaybı) veya vestibüler (ataksi, vertigo, nisagmus, bulantı, kusma) toksisite şeklinde kendini gösterebilir. Tinnitus ve yüksek tonlarda işitme kaybı ile başlayarak ilerler. Kalıcı ve ilerleyici olabilir [31, 32]. Gene yüksek doz kullanımına bağlı olarak gelişebilecek yan etkilerden diğeri de nefrotoksisitedir. Bu yan etkisi nedeniyle plazma konsantrasyonları ve hastaların renal fonksiyonları monitörize edilmelidir [34]. Nefrotoksisite

özellikle aminoglikozid gibi diğer nefrotoksik ilaçlarla beraber kullanıldığında ortaya çıkmaktadır. Vankomisin pek çok ilaçla etkileşebileceğinden ayrı bir yoldan uygulanmalıdır [31].

Vankomisin, MRSA enfeksiyonları için kabul gören standart tedavi olmuştur. MRSA enfeksiyonlarına karşı etkinliği kanıtlanmış daha yeni ajanlar (örneğin, linezolid, kinupristin-dalfopristin, daptomisin ve tigesiklin) mevcuttur, ancak vankomisin ile karşılaştırıldığında daha yüksek ilaç alım maliyetleri ve klinik deneyimin eksikliği nedeniyle bu ilaçlar rutin olarak kullanılmamaktadır. Bununla birlikte, MRSA enfeksiyonları için vankomisinin tedavi başarısızlıkları literatürde giderek artmaktadır. Bu nedenle günümüzde alternatif ilaçlar, kombinasyon terapileri yada yüksek doz vankomisin kullanımı ve bunlara bağlı gelişebilecek yan etkiler tartışılmaktadır [35].

2.6. Minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK)

Mikroorganizmanın üremesini engelleyen en düşük antibiyotik konsantrasyonu MİK olarak tanımlanmaktadır. Klinik uygulamada özellikle etkenin kullanımda olan antibiyotiklere direnç gösterme olasılığı söz konusu olduğunda MİK saptanması hayati önem taşımaktadır. Direnç sürveyansı ve yeni ilaçların kıyaslanması için çeşitli yöntemlerle MİK saptamak mümkün olabilmektedir. Bunların en başında makrodilüsyon (tüp) ve mikrodilüsyon gibi yöntemlerden oluşan sıvı dilüsyon yöntemleri gelmektedir. Diğer yöntemlere göre daha güncel olan gradyan test yönteminin ise kullanımı daha pratiktir ve aynı anda birden çok antibiyotiğin MİK değerini saptamaya olanak tanımaktadır [36, 37].

2.7. Hiperbarik oksijen tedavisi

Hiperbarik Oksijen tedavisi, hastanın deniz seviyesinden (1 ATA = 1 Bar = 760 mmHg) daha yüksek basınçlarda, kapalı bir ortam içinde , %100 Oksijen (O₂) veya belirli orandaki O₂ karışımları solunması esasıyla uygulanan medikal bir tedavidir [38]. Tedavi sırasındaki basınç değeri ve tedavinin süresi hastalığa ve hastalığın şiddetine göre değişkenlik gösterir. Vücudun belli bir bölgesini %100 oksijene maruz bırakmak (topikal oksijen) veya deniz seviyesi basıncında (1 ATA) çeşitli yöntemlerle %100 oksijen solunması (normobarik oksijen) HBO tedavisi olarak kabul edilemez.

HBO tedavisi için ülkemizde ve dünyada 2 tip basınç odası kullanılmaktadır. Bunlar ortamın genellikle %100 O₂ ile basınçlandırıldığı ve hastanın doğrudan ortamdaki soluduğu, tek bir hastanın tedavi edildiği tek kişilik basınç odaları ile (**Şekil 1**); hava ile basınçlanıp, belirli bir basınca

ulaşıldıktan sonra hastaların aralıklı olarak maske, başlık veya endotrakeal tüp yardımı ile %100 oksijen soludukları, aynı anda birden çok hastanın tedaviye alınabildiği çok kişilik basınç odalarıdır. (**Şekil 2**) Günümüzde daha yaygın olarak kullanılan çok kişilik basınç odalarıdır [39].



Şekil 1 Tek kişilik basınç odası



Şekil 2 Çok kişilik basınç odası

2.7.1. Tarihçe

HBO tedavisi ile ilgili ilk bilgilerimiz, Henshaw'ın 1662 yılında yaptığı ilk basınç odası olarak kabul edilebilecek olan “Domicilium” isimli sisteme dayanmaktadır. Bu sistemde körük yardımıyla kapalı bir odaya yüksek basınçlı hava veriliyordu ve sadece hava tedavisi uygulanıyordu. Bu bilinen ilk basınç odasında akut hastalıklara yüksek basınçta, kronik hastalıklarda ise daha düşük basınçta hastalara hava solutuluyordu [40, 41]. Hiperbarik tıp otörleri sadece hava ile yapılan bu tedavilerde çıkılan hava basıncının 1,3 ATA civarında olduğunu tahmin etmektedirler [42].

Oksijen 1772'de Carl Wilhelm Scheele tarafından, 1774'de ise Joseph Priestly tarafından birbirlerinin çalışmalarından bağımsız olarak keşfedildi. 1830'lu yıllara gelindiğinde Cochrane tarafından ilk kez keşfedilerek patenti alınmış, Junod ve Pravaz tarafından hiperbarik hava ile çeşitli hastalıklar tedavi edilmiştir. Her ne kadar kez Cochrane tarafından keşfedilse de 1841'de Triger ilk defa basınçlı tünel çalışmalarında kullanmıştır. Triger uzun süre tünellerde çalışan işçilerde eklem ağrıları ve merkezi sinir sistemi semptomları tariflemiştir. Dekompresyon hastalığında rekompresyon tedavisinin bilinen ilk kullanımı 1847 de Pol ve

Wattelle tarafından uygulanmış, yaptıkları tedavi ile bir işçide rekompresyon ile semptomatik rahatlama sağlamışlardır [43].

1878 yılına gelindiğinde ise belki de hiperbarik oksijen tedavisi tarihinin dönüm noktası olan “*La Pression Barometrique: Recherches de Physiologie Experimentale*” kitabı Fransız fizyolog Paul Bert tarafından yayınlanmıştır. Bert kitabında oksijenin merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki akut toksik etkilerini tanımlamış ve bu etki literatüre Paul Bert etkisi olarak geçmiştir. Kezon havasındaki nitrojenin dekompresyon patolojilerinin sebebi olduğunu belirlemiştir. Yeniden basınç altına almanın ne şekilde tedavi edici etkiye sahip olduğunu da açıklamış, nitrojenin atılımının artacağını ve bulguların da azalacağını ortaya koymuştur. Ayrıca Paul Bert gelişmiş dekompresyon hastalığı tedavisinde rekompresyon ve normobarik O₂ kullanımını, bulguları azalttığını belirterek önermiştir [44].

Hiperbarik oksijenin tıpta ilk kullanımı 1937’de Behnke ve Shaw’ın dekompresyon hastalarını tedavi etmeleri ile başlamış, bunu 1938’de Brezilya’da Almeida ve Costa’nın HBO’yu lepra tedavisi için kullanmaları ve ABD’de End ve Long’un 1942’de hayvanlarda oluşturulan CO zehirlenmesini HBO ile tedavi etmeleri izlemiştir [40]. Boerema’nın 1956’da ilk kez kardiyak cerrahi sırasında HBO tedavisini kullanması modern hiperbarik tıbbında temellerini oluşturmuştur. Ayrıca Boerama 1960 da hemoglobin değerleri düşük olan domuzları basınç odasında yaşatmış ve bu çalışmasını yayınlarak büyük ilgi toplamıştır [45]. Bu çalışmaların sonucunda Amsterdam’da büyük bir basınç odasının içine tam teşekküllü bir ameliyathane kurulmuştur [40]. İngiliz ve Amerikan donanmaları 1930’lu yıllarda dekompresyon hastalığının tedavisi için oksijenle yapılan tedavi tabloları kullanılmaya başlanmıştır [44].

1960’dan sonra çalışmalar hız kazanmış, çeşitli üniversite ve tıp merkezlerinde basınç odaları açılmaya başlanmıştır. Bunun sonucu olarak birçok kronik hastalık hiperbarik oksijenasyonun yararlı olabileceği düşünülerek tedaviye alınmış fakat bilimsel veri, organizasyon ve standardizasyon eksikliği nedeniyle olumsuz sonuçlar elde edilmiştir ve bu süreç hiperbarik oksijen tedavisinin gerilemesine neden olmuştur [40]. HBO kullanım raporları sonrasında uluslararası hiperbarik tıp ile ilgili ilk toplantı 1963’te Amsterdam’da gerçekleştirilmiştir. 1970’lerin sonunda ise bilimsel temele dayalı olmayan tedavilerin önüne geçmek için Sualtı ve Hiperbarik Tıp Cemiyeti (Undersea & Hyperbaric Medical Society-UHMS) HBO tedavisinin temel ilke ve prensipleri yayınlanmıştır. Davis ve Hunt editörlüğünde 1977’de yayınlanan “*Hyperbaric Oxygen Therapy*” adlı kitap kanıta dayalı yüksek bilimsel kalitesi olması nedeniyle hiperbarik oksijen tedavisine yeni bir soluk getirmiştir [40]. Sonraki yıllarda bilimsel temele dayanan çok sayıda çalışma yapılmış, uluslararası toplantılar düzenlenmiş, HBO

tedavisinin endikasyonları ve tıbbi alandaki yeri belirlenmiştir. Avrupa’da 1990 yılında kurulan Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi’de (European Committee for Hyperbaric Medicine- ECHM) 1994’te ilk konsensus bildirisini yayınlarak HBO tedavisinin endikasyonlarının netleşmesini sağlamıştır [46].

HBO tedavisi ülkemizde, birçok ülkede olduğu gibi, ilk olarak donanmada dekompresyon hastalığının tedavisinde kullanılmış, sonraki yıllarda Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA)’nde ve kliniğimizde dalış hastalıkları dışındaki diğer endikasyonların tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. 1976’da ve 1979’da İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı ve Deniz Kuvvetleri Komutanlığı arasında yapılan protokollerle İstanbul Tıp Fakültesi’nde Deniz ve Sualtı Hekimliği bölümünün temelleri atılmış, 1983’de İstanbul Üniversitesi bünyesinde Deniz ve Sualtı hekimliği bölümü kurulmuş ve 1989’da anabilim dalı olmuştur. 2002’de yayınlanan Tıpta Uzmanlık Tüzüğü’nde kabul edilmesi ile uzmanlık alanının ismi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp olarak değiştirilmiştir. Günümüzde birçok büyük şehirde Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp hizmeti sunulmakta ve gün geçtikçe de merkezlerin varlığı yaygınlaşmaktadır [40].

2.7.2. HBO tedavisinin etki mekanizmaları

HBO tedavisi kapalı bir sistem içerisinde basıncın artırılması ile oksijen solunarak yapılan bir tedavi yöntemi olduğu için etki mekanizmalarını daha iyi anlayabilmek adına basınç, hacim, sıcaklık, çözünürlük değişkenlerinin gazların davranışını nasıl belirlediğini belli gaz kanunlarını gözden geçirerek değerlendirmek gerekir.

Boyle gaz kanunu (1662)

Sabit sıcaklıkta, belirli bir kütledeki gazın hacmi, basınç ile ters orantılıdır. Boyle Gaz Kanunu aşağıdaki formülle ifade edilir:

$$P.V = k \text{ (T sabit) } P: \text{ Basınç } V: \text{ Hacim } k: \text{ Sabit}$$

Boyle Kanununa göre basınç arttıkça gaz kabarcıklarının hacminde küçülme meydana gelir. Arteriyel gaz embolisi ve dekompresyon hastalığının tedavisi bu esasa dayanmaktadır. Ayrıca HBO tedavisin bir yan etkisi olabilen barotravmalar da yine bu kanun ile açıklanabilmektedir [47].

Charles ve Gay-Lussac gaz kanunları (1787)

Basınç sabit tutulduğunda, gazların sıcaklıkları arttıkça hacimleri de orantılı olarak artar. Yani hacim ve sıcaklık arasında doğru bir orantı vardır (J. Charles). Sabit hacimli bir gazın, basıncı ile sıcaklığı doğru orantılıdır (L. Gay-Lussac). Her iki kanun da aşağıdaki gibi ifade edilir:

$$P_1 / T_1 = P_2 / T_2 \text{ (V:sabit) } P: \text{ Basınç } V: \text{ Hacim } T: \text{ Sıcaklık}$$

Basınç odalarında hızlı bir kompresyon yani basıncın hızlı bir şekilde arttırılması ortam sıcaklığının da hızlı bir şekilde artmasına neden olur. Bu yüzden hiperbarik sistemlerde sıcaklığı kontrol altına alacak klima sistemlerine ihtiyaç vardır [48].

Henry gaz kanunu (1803)

Bu yasaya göre sabit sıcaklıkta bir sıvı içerisinde çözünen gaz miktarı ile o gazın parsiyel basıncı doğru orantılıdır. Her bir gazın, farklı sıvılar için çözünürlük kat sayısı farklıdır ve sıcaklıkla değişir.

Normal sağlıklı bir insanda oksijen %97-98 oranında hemoglobin proteinine bağlı, %2-3 ise plazmada çözünerek dokulara taşınır. Deniz seviyesinde arteriyel oksijen saturasyonu %97,5'dur. 1 gram hemoglobin 1,34 ml oksijen bağlayabilir. Hemoglobin değeri sağlıklı bir insanda yaklaşık 15 gr/dl kabul edilirse, 100 ml kanda 19,5 ml oksijen taşınabilir. Kapiller seviyede oksijen saturasyonu %75'e düşer. Dolayısıyla taşınan oksijen miktarı 100 ml kanda 14,5 ml'ye düşer; yaklaşık 5 ml oksijen dokulara iletilir. HBO tedavisi ile hemoglobin ile taşınandan bağımsız olarak plazmada çözünen oksijen miktarı arttırılır. Örneğin 2,8 ATA'da %100 oksijen solunarak yapılan tedavide, 100 ml kanda çözünen oksijen miktarı 6 ml olmaktadır. Ulaşılan bu değer oksijenin hemoglobinden bağımsız olarak plazmada çözünen miktarıyla, dokuların oksijen ihtiyacını karşılamaya yetecek düzeydedir. Sonuç olarak HBO tedavisi sırasında çözünmüş oksijenin artmasıyla hemoglobin hiç oksijen taşımasa bile dokuların oksijen ihtiyacını karşılayacak seviyelere erişilmiş olunur. Ayrıca Henry Gaz Kanunu dekompresyon hastalığının fizik temelini oluşturan gaz kanunlarından biridir [48].

Dalton gaz kanunu (1801)

Bir gaz karışımının toplam basıncı, karışımdaki her bir gazın kısmi basınçlarının toplamına eşittir. Aşağıdaki formülle ifade edilir:

$$P_T = P_1 + P_2 + P_3 + \dots + P_n$$

P_T : Gaz karışımının toplam basıncı

$P_1 + P_2 + P_3 + \dots + P_n$: Karışımdaki gazların kısmi basınçları toplam

Atmosfer havasının yaklaşık %21'ini oksijen, %78'ini nitrojen, %1'ini diğer gazlar oluşturur. Yerküre ve tüm canlılar, atmosfer tarafından uygulanan bir basınç altındadır. Deniz seviyesinde, atmosfer tarafından uygulanan basınç değeri, 1 kg/cm², 760 mmHg ya da 1 ATA'ya eşittir. Kanununa göre havadaki oksijenin parsiyel basıncı $21/100 \times 760 \text{ mmHg} = 159,6 \text{ mmHg}$ (yaklaşık 160 mmHg) veya 0,2 ATA olmaktadır. Örneğin ortam basıncı 2 katına çıkarılırsa oksijenin parsiyel basıncı da doğru orantılı olarak artar ve 320 mmHg veya 0,4 ATA olur [48].

2.7.3. Fizyolojik etkileri

HBO tedavisinin organizmada oluşturduğu temel etkiler esas olarak iki basamağa dayanmaktadır. İlki basıncın artışına bağlı olarak oluşan mekanik etki, diğeri de pO₂ artışına bağlı olarak ortaya çıkan etkilerdir.

Basıncın doğrudan etkileri

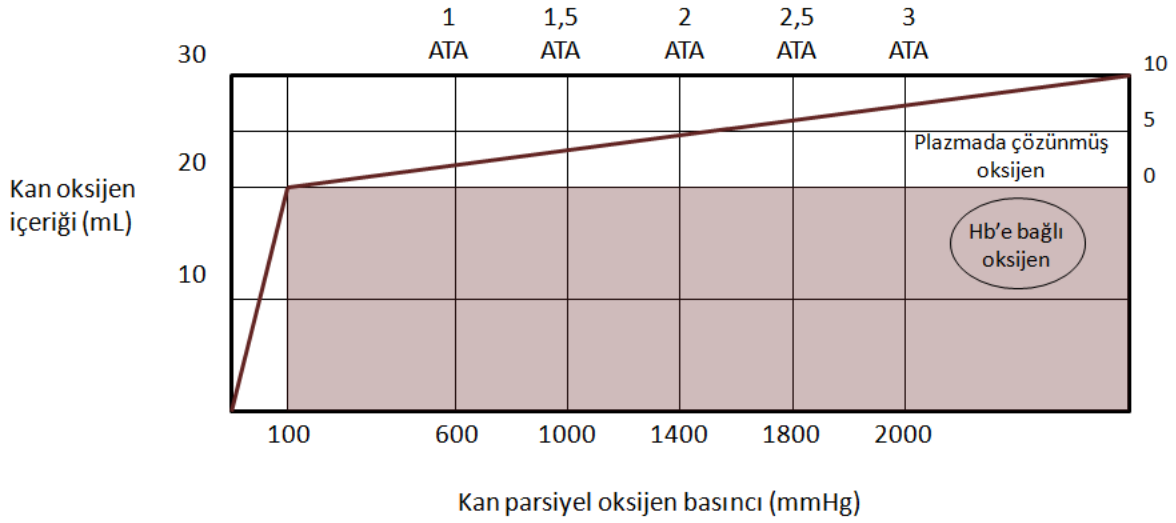
Boyle gaz kanununca basınç arttıkça gazların hacimleri küçülür. Dekompresyon hastalığı, arteriyel gaz embolisi gibi ana patolojinin doku içerisinde gaz kabarcıklarının olduğu hastalıkların tedavisinde bu etkiden faydalanılır. Bu mekanik bir etkidir, gaz kabarcığının hacmi küçülerek tıkanıklığa, basıya, iskemiye neden olduğu alanda semptomların ortadan kalkması hedeflenmektedir. Boyutu küçüldükçe yüzey gerilimi artan kabarcık kritik bir çapa ulaştığında artmış yüzey geriliminin de etkisiyle kollabe olur. Aynı şekilde HBO tedavisinde görülebilecek olan barotravmalar da basınç değişimlerine bağlı gelişen bir komplikasyondur [49].

Parsiyel oksijen basıncının artışı sonucu ortaya çıkan etkiler

Sağlıklı bir insanda oksijeni bağlayarak dokulara taşıyan hemoglobin %97-98 oranında oksijen ile satüre durumdadır. Bundan dolayı normobarik ortamda %100 oksijen solutmak ve hemoglobine bağlı oksijeni %100'e çıkarmak organizmanın oksijenizasyonunu anlamlı ölçüde arttırmazken dokuların oksijenlenmesinde de bir değişiklik yaratmaz. Bu nedenle doku oksijenizasyonunu arttırmak için kritik olay plazmada çözünmüş olan oksijenin miktarının arttırılmasıdır.

Henry gaz kanununda da belirtildiği gibi ortam basıncının artışıyla oksijenin plazmada çözünürlüğü ve kanın oksijen taşıma kapasitesi artar (**Şekil 4**). Normal sağlıklı 1 ATA'da hava soluyan bir insan için 100 ml kan 0,3ml çözünmüş oksijen taşınmaktadır. Bu değer 2 ATA'da hava solunduğunda 0,8 ml'ye, 1 ATA'da %100 oksijen solunmasıyla 2 ml'ye, 2 ATA'da %100

oksijen solunmasıyla 4 ml'ye çıkmaktadır. Oksijenlenme açısından değerlendirildiğinde HBO tedavisinin odaklandığı nokta tam da burasıdır [49].



Şekil 4. Basınç artışıyla oksijen çözünürlüğü ilişkisi [48].

CO zehirlenmesi gibi hemoglobinin oksijenle bağlanması ciddi güçlük söz konusu olduğunda, bu etki oldukça önemli yarar sağlar. Plazmada çözünmüş oksijenin artışı ile doku hipoksisi azalır ve toksikasyon bulguları geriler. Benzer şekilde derin anemilerde, kan transfüzyonunun gecikmesi ya da dini inanışlar gibi transfüzyonun mümkün olamadığı durumlarda çözünmüş oksijenin artışı ile doku hipoksisi azaltılabilmektedir [49].

Kanda çözünmüş olan oksijen miktarının artışı çeşitli dokulara ve biyokimyasal süreçlere etki edebilir. Lökositlerde antimikrobiyal etkinlikte artış, kapiller duvarda lökosit adezyonunda azalma, hipoksik olmayan dokuda vazokonstriksiyon, gazlı gangrende alfa toksin üretiminde baskılanma, fibroblast çoğalmasında ve süperoksitdismutaz aktivitesinde artış bunlardan bazılarıdır [49].

2.7.3.1. Kardiyovasküler etkiler

Hiperbarik oksijen tedavisinin kardiyovasküler sistemdeki en dikkat çekici etkisi bradikardi ve buna bağlı olarak gelişen kardiyak outputun azalmasıdır. Fakat çözünmüş oksijenin artmasıyla dokulara ulaştırılan oksijen arttırıldığından oluşan bu durum herhangi bir olumsuzluk yaratmaz. Aynı sebeple, dokular gerekli olan oksijeni daha az miktarda kandan alabildiğinden periferik vazokonstriksiyon görülür ve periferik direnç artar. Kan basıncında da minimal bir artış olur. Oluşan vazokonstriksiyon HBO tedavisinin antiödem etkisini ortaya çıkartır. Ayrıca, kapiller

geçirgenliği bozan hipoksik ortam, oksijenlenme ile düzelir ve damar dışına kaçak azalır. Bu da ödemin azalmasında etkilidir. Normal dokuda vazokonstriksiyon oluşturan HBO tedavisi, hipoksik dokuda bu etkiyi göstermez [50, 51].

2.7.3.2. Antitoksik etki

HBO tedavisi toksinlerin etki mekanizmasını bozmak veya üretimini doğrudan inhibe ederek antitoksik özellik gösterir. Gazlı gangren, *Clostridium perfringes* bakterisinin neden olduğu myonekrotik bir enfeksiyondur. Bu bakterinin ürettiği alfa toksin hücre membranlarına zarar vererek kapiller geçirgenliği arttırmaktadır. HBO tedavisi bu toksinin üretimini inhibe ederek anti toksik etki gösterir [52]. HBO tedavisi ile cerrahi tedaviye destek olarak başarılı şekilde tedavi edilen gazlı gangren günümüzde HBO tedavisinin endikasyon listesinde bulunmaktadır [53].

2.7.3.3. Antibakteriyel etki

HBO uygulamasının antimikrobiyal etkisi üzerine literatürdeki ilk çalışma Ozorio de Almeida'nın leismaniaziste HBO tedavisi ile kür sağlamayı denediği çalışmadır. HBO tedavisinin antimikrobiyal etkisi hakkında yapılan en geniş kapsamlı derleme ise 1971 de Gottlieb tarafından yapılmıştır [54, 55]. HBO tedavisi bakterilere doğrudan etki ederek, savunma sisteminin bakterilere yanıtını değiştirerek veya antibiyotiklerin etkilerini arttırarak antibakteriyel etki gösterir. HBO tedavisinin fizyolojisi düşünüldüğünde antimikrobiyal etkinin en etkili olduğu durumun anaerobik enfeksiyonlar olması şaşırtıcı değildir. Tedavi sırasında artan süper oksit dismutaz, katalaz, peroksidaz gibi serbest oksijen radikallerine karşı antioksidan savunma sistemi olmayan bakterilerin DNA (Deoksiribo Nükleik Asit), RNA (Ribo Nükleik Asit) dizileri ve membran lipitleri hasar görür. Böylece metabolik aktivitesi bozulan bakteriler önce fonksiyonlarını ardından da canlılıklarını yitirirler [52, 56].

HBO tedavisi aerob bakterilere ise bifazik etki gösterir. Bu etkide 1.5 ATA'ya kadar %100 oksijen uygulaması ile bakterilerin çoğalmasına yardımcı olunurken, 1.5 ATA'dan daha yüksek basınçlarda %100 oksijen uygulandığında, bakteriyostatik etki ortaya çıkar ve bakteriler inhibe olur [52]. Metisilene duyarlı *S. Aureus*, metisiline dirençli *S. Aureus*, , *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* gibi aerobik bakteriler üzerinde de HBO tedavisinin etkileri çeşitli çalışmalarda incelenmiş olup tam bakteriyel eradikasyon sağlanamasa da tek başına HBO tedavisinin etkinliği gösterilmiştir [7, 57].

Lökositlerin mikroorganizmaları öldürmek için oksijen bağımlı olan ve oksijen bağımlı olmayan iki yolağı vardır. Polimorfonükleer lökositlerin ve makrofajların antibakteriyel etkileri hipoksiden etkilenir. Hipoksik dokuda enfeksiyon riski artar ve lökositlerin oksijen bağımlı öldürme mekanizmalarına ihtiyaç duyulur. Fagozom membranları üzerinde yer alan fagozomal oksidazın oksijeni substrat olarak kullanıp ROS oluşturması, oksijen bağımlı öldürme mekanizmasının temelidir. Lökositlerin oksidatif öldürme mekanizmaları, pO_2 30 mmHg'nın altına indiğinde çalışmaz. HBO tedavileriyle bu değer 30–1200 mmHg aralığında değişen şekilde seyredir. Böylece konağın savunma sisteminin aktivitesi artırılmış olur. HBO tedavisi ile doku pO_2 0 mm/Hg olduğu osteomyelit gibi hastalıklarda bile, gerekli pO_2 ye ulaşarak lökositlerin oksidatif öldürme mekanizmalarının düzgün çalıştığı saptanmıştır [52, 55, 56].

Ayrıca HBO bazı antibiyotiklerle sinerjistik veya additif etki gösterir. Örneğin aminoglikozidlerin hücre duvarından geçişi oksijene bağlı gerçekleşmektedir. HBO tedavisi bakteri hücresi içine geçişi sağlayarak etki eder ve aminoglikozidlerin postantibiyotik etkisini uzatır. Protein sentezini bloke ederek etkili olan vankomisin ve teikoplanin gibi antibiyotiklerin minimal inhibitör ve minimal bakterisid konsantrasyonları HBO tedavisi ile düşüp etkinlikleri artar [52, 58, 59].

2.7.3.4. Yara iyileşmesine olan etki

Yara doku bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanır. Yara iyileşmesi; inflamasyon, proliferasyon ve rejenerasyon/maturasyon olmak üzere üç evreden oluşur. Yaranın oluşmasıyla başlayan enflamasyonda, damar bütünlüğünün bozulduğu yerde önce fibrin tıkaç oluşur. Takip eden süreçte kemotaktik faktörlerin etkisiyle bölgeye nötrofil göçü olur. HBO nötrofillerin hem oksidatif hem de non-oksidatif fonksiyonlarını artırır. Daha sonra bölgede makrofaj hakimiyeti başlar ama nötrofillerin görevi de devam eder [60].

Proliferasyonda ise ön planda olan fibroblastlar ve endotel hücreleri vardır ve bu evredeki esas görevleri ise doku matriksi üretimi ve neovaskülarizasyondur. Bu ikisi birlikte gerçekleşir. Matriksin ana elemanı olan kollajen vaskülarizasyon olmadan yapılamaz. Kollajen olmaksızın da damar duvarını oluşturan endotel hücrelerine destek doku oluşturulamaz. Kollajendeki üçlü helikal yapının oluşması ve hücreden salınması için pirolin hidroksilasyonu; stabilizasyonu içinse lizin hidroksilasyonu gereklidir. Bu reaksiyonların hepsi oksijen bağımlıdır ve gerçekleşebilmeleri için en az 30-40 mmHg parsiyel oksijen basıncına ihtiyaç vardır. Fakat yara dokusu hipoksiktir ve yaradaki parsiyel oksijen basıncı 20 mmHg'nin altındadır [61]. Parsiyel

oksijen basıncı 20 mmHg'nin altına düştüğünde hücre bölünmesi durur. Fibroblast proliferasyonu ve migrasyonu, protein sentezi, büyüme faktörlerinin sentezi, angiogenez gibi yara iyileşmesinin fazlarında hipoksi uyarıcı bir etkenken, kronik hipoksi durumunda yara iyileşmesi inhibe olur. DNA replikasyonu, sitokinlerin yapımı ve kollajen sentezi azalır. HBO tedavisi ile dokuda hiperoksi oluşturulur ve hipoksiye sekonder yavaşlayan yara iyileşmesi hızlanır [62].

Hücrel hipoksiye baktığımızda ise buradaki belirleyici faktörler parsiyel oksijen basıncındaki düşüş ve oksijenin kapiller dolaşımdan hücre içine ve mitokondrilere geçişi sırasındaki difüzyon mesafesidir. Parsiyel oksijen basıncı 100 mmHg olduğunda difüzyon mesafesi 64 μ m iken, 2000 mmHg olduğu zaman ise 246 μ m'dir [63]. HBO tedavisi hücre kültüründe fibroblast proliferasyonunu artırır, aynı zamanda hem yara dokusundan hem de normal dokudan edinilen fibroblastlarda proteoglikan ve hyaluronik asit sentezini artırır, endotelial hücre proliferasyonunu da HBO tedavisi altında hızlanır [64, 65].

İyileşmeyen yaralardaki temel problem hipoksi, ödem ve bu zeminde hızlı ilerleyen enfeksiyon varlığıdır. HBO tedavisi ise yara iyileşmesinde hipoksiyi düzelterek etkisini gösterir. HBO tedavisi; fibroblastik aktivite, kollajen sentezi ve çapraz bağ oluşumu, epitelizeasyon, angiogenez gibi yara iyileşmesinin hemen hemen tüm fazlarında etkindir [66].

Kollajen son aşama olan yeniden yapılanma fazında, yara yerinde yeniden düzenlenir. Kollajen lifler arasında çapraz bağlar oluşur ve oluşan bu çapraz bağlarla bağ dokusu güçlendirilir. Bu çapraz bağların oluşabilmesi için gerekli olan pO_2 20–60 mmHg'dir [67]. HBO tedavisi ile oksijenizasyonun artışı bu evreye de etki etmektedir. Bu aşamalardan sonra yaranın üzerinin epitelyum ile kapatılması (reepitelizeasyon) evresi gelir. Epitel hücrelerinin granülasyon dokusu üzerinde ilerlediği bu evrede de oksijen gerektirmektedir [68]. Tüm bunlara ek olarak HBO tedavisi ödemi azaltıp, enfeksiyonla mücadeleyi artırarak da yara iyileşmesine katkı sağlar.

2.7.3.5. Antiödem etki

HBO tedavisi parsiyel oksijen basıncını arttırarak vazokonstriksiyona neden olur. Ayrıca hipoksi nedeniyle bozulmuş adenosin trifosfat (ATP) üretimini yeniden arttırarak doku ödeminin gerilemesine yardımcı olur. Ödemli bölgede artan oksijen ve meydana gelen vazokonstriksiyon ödemin azalmasına yardımcı olur. Vazokonstriksiyon aynı zamanda damar geçirgenliğinin düzenlenmesi ve doku ödeminin de azalmasını sağlar. Vazokonstriksiyon

oluşmasına rağmen, HBO tedavisi ile artan çözünmüş oksijenin miktarı dokulara yeterli oksijenin ulaşmasını sağlar [69].

2.7.4. HBO tedavisinin endikasyonları

Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan endikasyonlar ülkeler arası büyük farklılıklar göstermektedir. Bazı ülkelerde etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış hastalıkların bile ancak bir kısmında kullanılırken (örn. İngiltere), bazı ülkelerde (örn. Latin Amerika, Singapur, Çin) kontrendikasyonlar dışında kalan nerdeyse tüm hastalıklarda uygulanmaktadır.

Çeşitli kurumlarca endikasyonlar listeleri belirlenmiştir. UHMS en son 2014 yılında kesinleşmiş HBO tedavisi endikasyonlar listesini yayınlamıştır [5]. Bu liste **Tablo 2**'de verilmiştir.

Tablo 2 UHMS tarafından belirlenen endikasyon listesi [5].

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1.Hava veya gaz embolisi 2.Karbonmonoksit intoksikasyonu / siyanür intoksikasyonu 3.Klostridyal miyozit ve miyonekroz (Gazlı gangren) 4.Crush yaralanması, kompartıman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler 5.Dekompresyon hastalığı 6.Arteriyel yetmezlikler <ol style="list-style-type: none"> a.Santral retinal arter oklüzyonu b.Seçilmiş problemlili yaralarda yara iyileşmesine destek 7.Ciddi anemi 8.İntrakranial apse 9.Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları 10.Osteomyelit (refrakter) 11.Gecikmiş radyasyon hasarı (yumuşak doku ve kemik nekrozu) 12.Tutması şüpheli greftler ve flepler 13.Akut termal yanıklar 14.Ani idiyopatik sensörinöral işitme kaybı |
|--|

Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı'nın özel hiperbarik oksijen merkezleri için kabul ettiği endikasyon listesi mevcut olup, bu liste **Tablo 3**'te verilmiştir [53].

Tablo 3 Sağlık Bakanlığı endikasyon listesi [53]

1.Dekompresyon hastalığı (vurgun)
2.Hava ve 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 osteomiyelit
9.Aşırı kan kaybı
10.Radyasyon nekrozları
11.Tutması şüpheli deri flepleri ve greftleri
12.Termal yanıklar
13.Beyin absesi
14.Anoksik ensefalopati
15.Ani işitme kaybı
16.Retinal erter oklüzyonu
17.Kafa kemikleri, sternum ve vertebraların akut osteomiyelitleri

Ülkemizde sağlık giderleri Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından ödenmektedir [70]. Sağlık Uygulama Tebliği'nin (SUT) kapsam maddesinde tanımlanan endikasyonlar esas alınarak bu ödemeler yapılmaktadır. HBO tedavisi ile ilgili olarak SUT'ta yayınlanan kısımda acil durumlar haricinde HBO tedavisi için, ikinci veya üçüncü basamak sağlık kurumları tarafından sağlık kurulu raporu düzenleneceği bildirilmektedir. Bu raporda; tanı ile beraber uygulanması istenilen seans sayısı da yer almalıdır. Raporda belirtilen seans sayısı, SUT Eki "Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulama Listesi"nde belirtilen "İlk sevkte seans sayısı" sütununda yer alan seans sayısını geçemez. Bu seans sayılarını aşan seanslarda tedavinin devamını gerektiren hallerde, SUT listesinde belirtilen "Maksimum toplam seans sayısı" sütunundaki seans sayıları aşılmamak koşuluyla, ikinci bir sağlık kurulu raporu düzenlenmesi gerekmektedir. 21.01.2012 tarih ve 28180 no'lu Resmi Gazete'de yayınlanan SUT değişikliğiyle "Kemikğin İdiopatik Aseptik Nekrozu" da SGK ödeme kapsamına alınmıştır [71].

Bundan başka Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi'nin (European Committee of Hyperbaric Medicine - ECHM) 2017'te güncellediği endikasyon listesi bulunmaktadır. ECHM HBO tedavi endikasyonlarını “Kuvvetle önerilen”, “Önerilen”, “Opsiyonel” olmak üzere 3 gruba ayırmıştır. Bu liste Tablo 4’de verilmiştir. Bu üç gruptaki endikasyonlar “kanıta dayalı tıp” kuralları esas alınarak derecelendirilmiş, 1.derece kanıt sahip olanlar A, 2.derece kanıt bulunanlar B, 3.derece kanıtlara dayananlar C, sadece kontrolsüz çalışmalarla desteklenmiş ve üzerinde fikir birliğine varılmamış durumlar D olarak kabul edilmiştir. D gurubu olan endikasyonlar kabul edilmeyenle grubunda incelenmiştir. HBO kullanılmaması yönünde kanıtların bulunduğu durumlar da kanıt düzeyine göre gruplanmıştır [72].

Tablo 4 ECHM endikasyon listesi [6, 72].

<i>Durum</i>	<i>Kanıt düzeyi</i>			<i>Uzlaşım düzeyi</i>
	B	C	D	
Tip 1 Endikasyonlar				
CO zehirlenmesi	X			Güçlü uzlaşım
Crush yaralanmasıyla birlikte açık kırıklar	X			Güçlü uzlaşım
Diş çekimi sonrası osteoradyonekrozun önlenmesi	X			Güçlü uzlaşım
Osteoradyonekroz (Mandibula)	X			Güçlü uzlaşım
Yumuşak doku radyonekrozu (sistit, proktit)	X			Güçlü uzlaşım
Dekompresyon hastalığı		X		Güçlü uzlaşım
Gaz embolisi		X		Güçlü uzlaşım
Anaerobik veya karışık bakteriyel enfeksiyonlar		X		Güçlü uzlaşım
Ani işitme kaybı	X			Güçlü uzlaşım
Tip 2 Endikasyonlar				
Diyabetik ayak lezyonları	X			Güçlü uzlaşım
Femur başı nekrozu	X			Güçlü uzlaşım
Riskli cilt greftleri ve muskulokutanöz flepler		X		Güçlü uzlaşım
Santral retinal arter oklüzyonu (CRAO)		X		Güçlü uzlaşım
Kırık olmayan crush yaralanmalar		X		Uzlaşım
Osteoradyonekroz (Mandibula haricindeki diğer kemikler)		X		Uzlaşım
Yumuşak doku radyonekrozu (sistit ve proktit dışındakiler)		X		Uzlaşım
Radyasyon almış dokularda cerrahi veya implant (koruma tedavisi)		X		Uzlaşım

İskemik ülserler	X	Uzlaş1
Refrakter kronik osteomyelit	X	Uzlaş1
Yanıklar (>2. derece veya %20 den geniş)	X	Uzlaş1
Pnömatozis sistoides intestinalis	X	Uzlaş1
Evre IV nöroblastoma	X	Uzlaş1
Tip 3 Endikasyonlar		
Seçilmiş hastalarda beyin hasarı (akut veya kronik travmatik beyin hasarı, kronik inme, post anoksik ensefalopati)	X	Uzlaş1
Larinks radyonekrozu	X	Uzlaş1
Radyasyona bağlı santral sinir sistemi lezyonları	X	Uzlaş1
Damar girişimi sonrası reperfüzyon sendromu	X	Uzlaş1
Ekstremitte replantasyonu	X	Uzlaş1
Sistemik süreçlere sekonder iyileşmeyen yaralar	X	Uzlaş1
Orak hücre anemisi	X	Uzlaş1
İnterstisyel sistit	X	Uzlaş1
HBOT için kabul edilmeyen endikasyonlar		
Poststernotomi mediastiniti	X	Uzlaş1
Malign otitis eksterna	X	Uzlaş1
Akut miyokart enfarktüsü	X	Uzlaş1
Retinitis Pigmentosa	X	Uzlaş1
Yüz Felci(Bell Paralizi)	X	Uzlaş1
HBOT kullanılmaması gereken endikasyonlar		
Otizm spektrum bozulduğu	X	Uzlaş1
Plesental yetmezlik	X	Uzlaş1
Multipl skleroz	X	Uzlaş1
Serebral palsi	X	Uzlaş1
Tinnitus	X	Uzlaş1
İnme akut fazı	X	Uzlaş1

Rusya’da HBO tedavisi için 60’tan fazla kabul edilmiş endikasyon bulunmakta olup; kardiyoloji, göğüs hastalıkları, gastroenteroloji, hepatoloji, nefroloji, hematoloji, onkoloji, endokrinoloji, romatoloji, allerji ve immünoloji, enfeksiyon hastalıkları, acil tıp, dalış tıbbı, genel cerrahi, ortopedik cerrahi, termal yaralanmalar, nöroloji, nöroşirurji, kadın hastalıkları ve

doğum, neonatoloji ve pediatri, otolarenoloji, klinik toksikoloji, oftalmoloji, üroloji, psikiyatri gibi birçok dalda kullanım alanı bulmaktadır.

2.7.5. HBO tedavisinin yan etkileri ve komplikasyonları

Barotravmalar bu tedavinin en sık karşılaşılan yan etkisidir. Barotravmaların oluşmasındaki temel patolojik süreç vücut içindeki hava dolu boşlukların, basınç değişikliğine bağlı olarak hasarlanmasına dayanmaktadır. Hastalarda ve tedaviye refakat eden sağlık personelinde en sık karşılaşılan orta kulak barotravmasıdır. Boyle Gaz Kanununa dayanarak tedaviye başlandığında, dış ortam basıncının artmasıyla iç ortam basıncının yani orta kulağın içindeki basıncın eşitlenememesi sonucu oluşur. Yutkunma, valsalva manevrası gibi yöntemlerle östaki tüpünden orta kulağa hava girişi sağlanarak barotravma oluşumu engellenebilmektedir. Hastaya bu manevraların uygun şekilde anlatılmasıyla bu komplikasyonun gelişmesinin önüne geçilebilmektedir ve birçok hasta bu duruma uyum sağlayabilmektedir. Ancak östaki disfonksiyonu ve üst solunum yolu enfeksiyonları varlığında basınç eşitlemesi yapılamayabilir. Buna rağmen orta kulak barotravması HBO tedavisi için kesin kontrendikasyon oluşturmaz ve tedavinin uygulanmasına acil durumlarda karar verilebilir. HBO tedavisinin ertelenemeyeceği durumlarda miringotomi veya kulak zarına ventilasyon tüpleri takılarak yine tedavi gerçekleştirilebilmektedir.

Benzer şekilde barotravmalar içi hava ile kaplı diğer organlarda da gerçekleşebilmektedir. Sık görülmemesine rağmen en tehlikeli barotravma akciğerde gerçekleşebilmektedir. Akciğerde kist, kavern, bül, blep gibi içi hava dolu lezyon varlığı barotravma gelişmesi için risk oluşturur. Akciğer barotravması tedavinin sonunda çevre basıncının azalması sırasında meydana gelebilmekte ve pnömotoraks, pnömomediastinum, cilt altı amfizem veya gaz embolisine neden olabilmektedir. Bu komplikasyonun önlenmesi için risk oluşturabilecek hastalıklar (Geçirilmiş akciğer tüberkülozu gibi...) göz önünde bulundurulmalı, hasta seçimi dikkatli yapılmalıdır (54). Paranazal sinüslerde mukoza ödemi veya mukosel gibi kitle varlığında benzer mekanizma ile barotravma oluşabilmektedir. Yine dolgu altında hava kalması dental barotravmalara neden olabilmektedir. Gastrointestinal sistemde barotravma nadir de olsa gerçekleşebilmektedir.

HBO tedavisinin bir diğer önemli yan etkisi oksijen toksisitesidir. 3 ATA ve üzerinde uygulandığında MSS oksijen toksisitesi görülebilmektedir. Mevcut HBO tedavi protokolleri bu basınç değerinin altında ve aralıklı oksijen kullanılmasıyla gerçekleşmektedir. Ancak oksijen

toksisitesine yatkınlığı olan hastalarda nadiren de olsa MSS oksijen toksisitesi görülebilmektedir.

Uzun süreli oksijen kullanımında karşılaşılan ve trakeal irritasyon bulguları ile başlayıp akut solunum yetmezliğine kadar ilerleyebilen pulmoner toksisite bir başka yan etkidir. Başlangıç semptomları geliştiğinde oksijen verilmeye devam edilirse durum daha da ağırlaşabilir (55). Tedavinin aralıklı uygulanmasıyla bu komplikasyonun da önüne geçilebilmektedir (56). Ayrıca uzun dönem uygulanan HBO tedavileri sonucunda geri dönüşlü miyopi olabilmektedir. Tedavi kesildikten sonra kendiliğinden düzelmektedir (54, 57).

2.7.6. HBO tedavisinin kontrendikasyonları

HBO tedavisi için kontrendikasyonlar kesin ve göreceli olarak iki grupta incelenir. Tek mutlak kontrendikasyon tedavi edilmemiş pnömotorakstır. Tedavi sırasındaki basınç değişiklikleri dolayısıyla tansiyon pnömotoraksa dönüşerek hayati tehlikeye yol açabileceği nedeniyle bu durum mutlak kontrendikasyon olarak kabul edilir. Eğer pnömotoraksı olan bir hastanın kesin olarak HBO tedavisi görmesi gerekiyorsa, hastaya basınç odasına alınmadan önce göğüs tüpü takılmalıdır. Hastanın kliniği ve tedavinin sağlayacağı fayda değerlendirilerek klinisyen tarafından karar verilen göreceli kontrendikasyonların listesi ise **Tablo 6**'da verilmiştir [73, 74]. Bu durumların varlığında hastanın klinik durumuna ve tedaviden alacağı fayda değerlendirilerek karar verilir.

Tablo 5 HBO tedavisinin göreceli kontrendikasyonları [73, 74].

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1.Üst solunum yolu enfeksiyonu 2.Obstruktif akciğer hastalığı 3.Grafide asemptomatik akciğer lezyonu, hava hapsine yol açabilecek bül-blep gibi lezyonlar 4.Göğüs ya da 29ülah cerrahisi öyküsü 5.Kontrolsüz yüksek ateş 6.Hamilelik 7.Klostrofobi 8.Nöbet geçirme |
|---|

Bu listede yer almamasına rağmen konjestif kalp yetmezliği, spontan pnömotoraks, hereditör sferositoz gibi bazı hastalıkların da rölatif kontrendikasyonlar arasında olduğu

düşünülmektedir. Bu hastalıkların varlığı söz konusu olduğunda, hastanın HBO tedavisine alınması gerekliyse, gelişebilecek komplikasyonlara yönelik önlemler alınarak, çok kişilik basınç odasında ve müdahale yapabilecek bir sağlık personelinin gözetiminde tedavi uygulanmalıdır [74].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 3 farklı MRSA suşu için Vankomisin'in MİK değerlerine HBO uygulamasının etkisi araştırılmıştır. 2017 yılı Eylül-Ekim ayları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. Bakterioloji Laboratuvarında çalışılan doku kültürü örneklerinden vankomisin duyarlı 3 adet MRSA suşu saklanmıştır. Çalışmada incelenen tüm suşlarının ekildiği petrilere grubun adını gizleyecek kodlar verilmiştir. Rastgele isimlendirilen petriler deneyleri yapacak kişi tarafından kod tablosu yardımıyla ayrılıp deneyler yapılmıştır. İnkübasyonu tamamlanan petriler kod tablosuna sahip olmayan bir Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanı tarafından alınıp MİK değerleri okunmuştur.

3.1. Besiyerlerinin hazırlanması

MRSA gibi bakterilerde gradyan test yapmak için Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından önerilen Mueller-Hinton agar (MHA) ve Mueller-Hinton buyyon (MHB) besiyerleri kullanılmıştır. Bu besiyerlerinin tavsiye edilmesinin nedenleri; tekrar edilebilir deney sonuçları elde edilmesi, kolay üreyebilen bakteriler için yeterli üremeyi sağlayabilmeleri ve bu besiyerleri için yapılmış duyarlılık deneyleri için yeterli bilgi birikimi bulunmasıdır [75].

3.1.1. Mueller-Hinton agar (MHA) besiyeri

MHA besiyeri (BioMérieux, France) ticari olarak hazır petri şeklinde bulunmaktadır. Besiyerleri üretici firmanın önerisi doğrultusunda 4–8°C'de saklanıp kullanılmıştır [75].

3.1.2. Mueller-Hinton buyyon (MHB) besiyeri

MHB besiyeri (Oxoid, England) ve katyon ayarlı Mueller-Hinton buyyon (CAMHB) besiyeri (Oxoid, England) ticari olarak dehidrate toz olarak bulunmaktadır. Besiyerinin hazırlanmasında üretici firmanın önerileri doğrultusunda önerilen miktarda dehidrate besiyeri tartılarak manyetik karıştırıcı yardımıyla ısı bloğunda distile su içinde eriyinceye kadar ısıtılmıştır. Besiyerinin, pH'sı pH metrede 7,2–7,4 olacak şekilde ayarlandıktan sonra, tüplere ve balonlara

uygun hacimlerde bölünmüş ve 121°C’de 15 dakika otoklavda steril edilmiştir. Besiyerleri soğuduktan sonra 4–8°C’de saklanmıştır [75].

3.2. Suşların tanımlanması

Çalışmada kullanılan suşlar; konvansiyonel yöntemlerle gram boyama, hareket, spor, katalaz aktivitesi, koagülaz aktivitesi gibi özelliklerine göre değerlendirilmiştir [2]. Laboratuara gönderilen örneklerden yapılan kültürlerde üreyen stafilokok şüpheli kolonilerden öncelikle Gram boyası yapıldı. Gram boyamada üzüm salkımı şeklinde kümeler oluşturmuş Gram pozitif koklara katalaz testi yapıldı. Katalaz pozitif olanlara tüp koagülaz testi uygulandı. Katalaz, DNaz ve koagülaz testi pozitif olan suşlar tür düzeyinde *S. Aureus* olarak kabul edildi.

Metisiline direnç durumunu saptamak amacıyla CLSI önerilerine uygun olarak sefoksitin (30 µg,) diskleri kullanılarak disk difüzyon testi yapıldı. Sefoksitin zon çapı *S. Aureus* için 22 mm ≤ olanlar ise dirençli kabul edildi [75].

3.3. Vankomisin MİK değerlerinin saptanması

Linezolid, vankomisin, daptomisin ve teikoplanin için duyarlılık Etest (AB Biodisk, İsveç) yöntemiyle araştırılmaktadır. Gittikçe artan konsantrasyonlarda antibiyotik içeren plastik şeritlerle yapılan bu testte inhibisyon zonunun antibiyotik şeritlerini kestiği noktadaki konsantrasyon minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerini verir [76].

CLSI ve EUCAST (Avrupa antimikrobiyal duyarlılık testleri komitesi) kriterlerine göre MİK değeri ≤ 2 µg/ml arasında olan suşlar vankomisine duyarlı, ≥ 8 µg/ml düzeyinde olan suşlar ise dirençli olarak değerlendirilmiştir [76]. Çalışmada incelenen tüm suşların saf kültüründen MHA besiyerine ekim yapılarak taze kültürler elde edildi. Taze kültürlerden alınan koloniler, Mueller-Hinton buyyonda süspanse edilerek kullanıldı. Kontrol ve çalışma gruplarını oluşturmak için kod verilmiş her suş süspansiyonu gruplar belli olmayacak şekilde petrilere kodlar yazılarak 7’şer adet MHA besiyeri yüzeyine yayıldı. Yayılan kültürün üzerine vankomisin gradyan test (bioMérieux, France) şeritleri yerleştirildi. Suşların vankomisin MİK değerlerini araştırmak üzere kullanılan vankomisin gradyan testleri ile 0,016 µg/ml–256 µg/ml arasındaki konsantrasyonlar karşılaştırılıp değerlendirildi. Tedavi modeline göre 90 dakika ya da 300 dakika sonrasında petriler 35°C’de 24 saat etüvde inkübe edildi.

3.4. Deneysel prosedür

Hiperbarik oksijen uygulamaları İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği Anabilim Dalı'nda 0.022 m3 hacmindeki bir deney basınç odası (Şekil 5) kullanılarak gerçekleştirildi.

Şekil 5 Deney basınç odası



Çalışılan her 3 suş için ayrı ayrı kontrol ve deney grupları oluşturuldu. Tüm gruplar için ortam sıcaklığı 24°C olarak belirlendi. Rastgele isimlendirilen petriler kod tablosu yardımıyla ayrıldı. Kontrol grubu oda havasında atmosferik basınçta tutulurken, A ve B gruplarına atmosferik basınçta sırasıyla 90 dakika ve 300 dakika %100 oksijen, diğer 4 gruba (Grup C,D,E,F) da 2 ve 2,8 ATA basınçlarda 90 ve 300 dakika sürelerle %100 oksijen uygulanarak deney gerçekleştirildi. Tüm çalışma grupları ve kontrol grupları uygulanan prosedürün hemen ardından İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda bulunun etüvde 35°C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyonun ardından kodlanmış petrilerde gradyan test yöntemi ile MİK değerleri ölçülerek grupların anlaşılmayacağı şekilde kodlanan petriler bir mikrobiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

3.5. Hiperbarik oksijen uygulaması

HBO uygulamalarının tümünde deney basınç odasının %100 oksijen ile ventilasyonu yapılarak iç ortamda %100 oksijen konsantrasyonu elde edildi. Ardından hedeflenen basınç değerine 10 feet/dakika hızla %100 oksijen ile kompresyon uygulandı. Dekompresyon ise HBO uygulamasının bitiminde 5 feet/dakika hızla sağlandı.

3.6. Deney grupları

Çalışmada 1'er suşun ekili olduğu MHA besiyerlerine antibiyotik gradyan test şeritleri yerleştirilen yedişer adet petri aşağıda belirtilen şekilde gruplandı.

3.6.1 Kontrol grupları

Besiyerleri sabit oda sıcaklığında (24°C), atmosferik basınçta (1 ATA), oda havası şartlarında (%20,9 oksijen), 90 dakika bekletilip etüve alındı.

3.6.2 Çalışma grubu A

Besiyerleri sabit oda sıcaklığında (24°C), atmosferik basınçta (1 ATA), %100 oksijen içeren ortamda, 90 dakika bekletilip etüve alındı.

3.6.3 Çalışma grubu B

Besiyerleri sabit oda sıcaklığında (24°C), atmosferik basınçta (1 ATA), %100 oksijen içeren ortamda, 300 dakika bekletilip etüve alındı.

3.6.4 Çalışma grubu C

Besiyerleri sabit oda sıcaklığında (24°C), %100 oksijenle 2 ATA'ya basınçlanmış deney basınç odası içinde 90 dakika bekletildikten sonra etüve alındı.

3.6.5 Çalışma grubu D

Besiyerleri sabit oda sıcaklığında (24°C), %100 oksijenle 2,8 ATA'ya basınçlanmış deney basınç odası içinde 90 dakika bekletildikten sonra etüve alındı.

3.6.6 Çalışma grubu E

Besiyerleri sabit oda sıcaklığında (24°C), %100 oksijenle 2 ATA'ya basınçlanmış deney basınç odası içinde 300 dakika bekletildikten sonra etüve alındı.

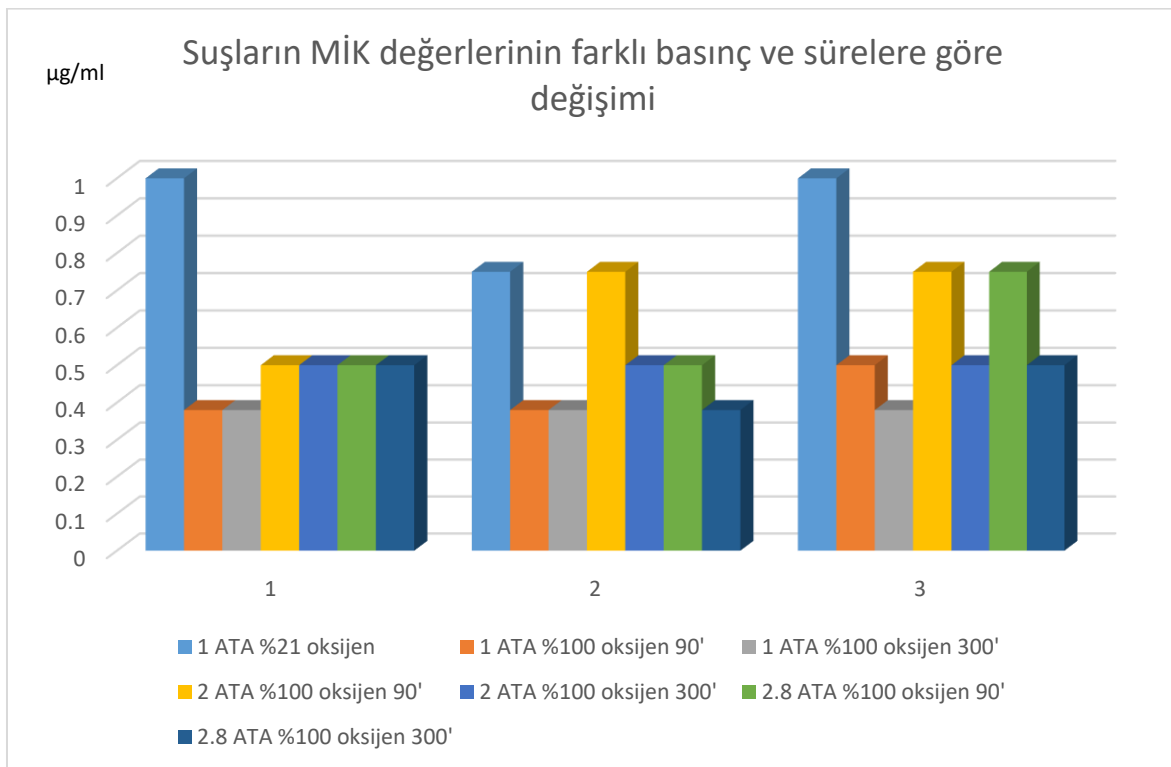
3.6.7 Çalışma grubu F

Besiyerleri sabit oda sıcaklığında (24°C), %100 oksijenle 2,8 ATA'ya basınçlanmış deney basınç odası içinde 300 dakika bekletildikten sonra etüve alındı.

4.BULGULAR

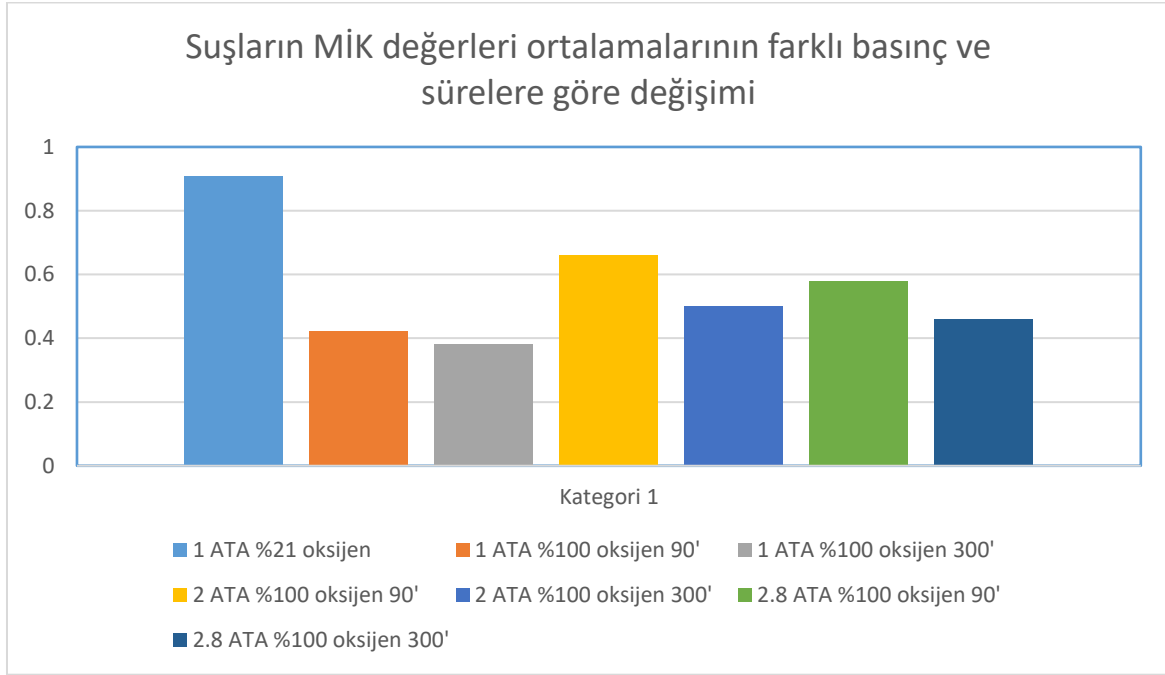
Çalışma sonunda tüm gruplarda saptanan MİK değerleri Şekil 6'da gösterilmiştir.

Şekil 6 Suşların MİK değerlerinin farklı basınç ve sürelerle göre değişimi



Grupların MİK değerleri ortalamasının değişim grafiği Şekil 7'de gösterilmiştir.

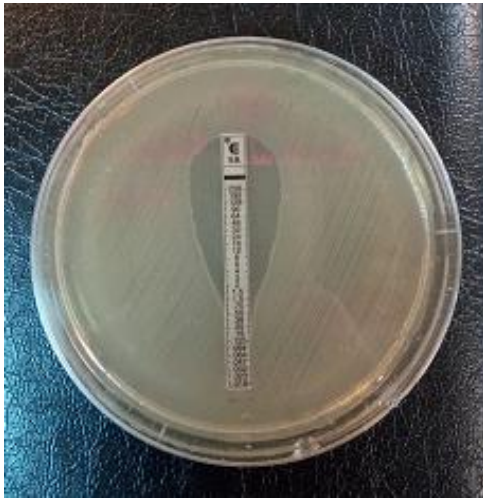
Şekil 7 Suşların vankomisin MİK değerleri ortalamalarının farklı HBO basınç ve sürelerine göre değişimi



Her bir suş için ayrı ayrı değerlendirildiğinde;

4.1. Kontrol grubu MİK değerleri

Üniversitemiz hastanesi doku kültürlerinden elde edilen üç MRSA suşunun isimlendirilmeleri rastgele yapılmış olup; deney grupları için belirlenen kontrol gruplarında MİK değerleri M1 suşu için 1 µg/ml, M2 suşu için 0,75 µg/ml, M3 suşu için 1 µg/ml olarak saptanmıştır.



Şekil 8 M2 suşu kontrol grubu gradyan test sonucu

4.2. Deney grubu A MİK değerleri

M1 suşu için MİK değeri 0,38 µg/ml, M2 suşu için 0,38 µg/ml, M3 suşu için 0,5 µg/ml, olarak saptanmıştır.



Şekil 9 M2 suşu grup A gradyan test sonucu

4.3. Deney grubu B MİK değerleri

M1 suşu için MİK değeri 0,38 µg/ml, M2 suşu için 0,38 µg/ml, M3 suşu için 0,38 µg/ml, olarak saptanmıştır.



Şekil 10 M2 suşu grup B gradyan test sonucu

4.4. Deney grubu C MİK değerleri

M1 suşu için MİK değeri 0,5 µg/ml, M2 suşu için 0,75 µg/ml, M3 suşu için 0,75 µg/ml, olarak saptanmıştır.



Şekil 11 M2 suşu grup C gradyan test sonucu

4.5. Deney grubu D MİK değerleri

M1 suşu için MİK değeri 0,5 µg/ml, M2 suşu için 0,5 µg/ml, M3 suşu için 0,5 µg/ml, olarak saptanmıştır.



Şekil 12 M2 suşu grup D gradyan test sonucu

4.6. Deney grubu E MİK değerleri

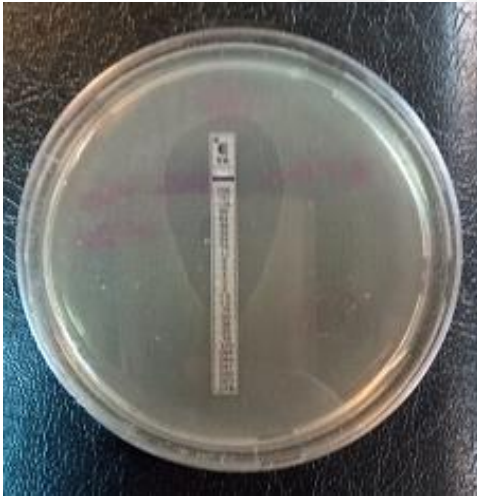
M1 suşu için MİK değeri 0,5 µg/ml, M2 suşu için 0,5 µg/ml, M3 suşu için 0,75 µg/ml, olarak saptanmıştır.



Şekil 13 M2 suşu grup E gradyan test sonucu

4.7. Deney grubu F MİK değerleri

M1 suşu için MİK değeri 0,5 µg/ml, M2 suşu için 0,38 µg/ml, M3 suşu için 0,5 µg/ml, olarak saptanmıştır.



Şekil 14 M2 suşu grup F gradyan test sonucu

5.TARTIŞMA

S. Aureus normal vücut florasında yer almasına rağmen gerekli şartlar oluştuğunda basit yüzeysel cilt enfeksiyonundan sepsis ve ölüme kadar gidebilen hastalık tablolarına yol açan fırsatçı bir patojendir [2, 14]. Fakültatif anaerop olan *S. Aureus* özellikle burunda kolonize olup hava yolu ve temasla da bulaşabilir [23]. *S. Aureus* enfeksiyonu diyaliz ve kanser hastalarında, IV ilaç ve alkol bağımlılarında ve HIV enfeksiyonu olanlarda daha sık görülürken, fagositik

hücre fonksiyon bozukluğuyla giden kronik granulomatöz hastalıkta, lenfoblastik lösemi, akut ve kronik miyelositik lösemi gibi durumlarda daha ağır seyreder [2].

S. Aureus klinik kullanıma yeni giren antibiyotiklere bile hızla ve kısa sürede etkin direnç geliştirebilen bir bakteridir. Penisilinin kullanıma girmesi umut olmakla birlikte penisilin direncinin çok kısa sürede gelişmesi hayal kırıklığı yaratmıştır. Daha sonra geliştirilen metisilinin de kullanıma girmesinden sadece bir yıl sonra bu antibiyotiğe de dirençli ilk suş tanımlanmıştır. Bunu 1970'lerde yaygın kullanılan antibiyotiklere (klindamisin, kloramfenikol, tetrasiklin, makrolidler, rifampin, aminoglikozidler ve trimetoprim sulfametaksazol) direnç gelişmesi ve 1980'lerde kinolon direnci takip etmiştir [25, 26].

Günümüzde dünyanın birçok bölgesinde MRSA görülme sıklığı giderek artmaktadır. MRSA prevalansındaki bu hızlı artışın nedeni uygunsuz antibiyotik kullanımı, enfeksiyon kontrol tedbirlerinin yetersiz olması, MRSA suşlarının mutasyon ile ya da direnç genleri yoluyla antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi sayılabilir. S. Aureus' a bağlı enfeksiyonların toplam prevalansı yıllar içinde önemli bir artış göstermezken bu enfeksiyonlardaki MRSA payı giderek artış göstermiştir [27, 28]. Yapılan bir çalışma da Türkiye ve yakın bölgedeki Romanya, Yunanistan, İtalya, Kıbrıs gibi ülkelerde MRSA prevalansı % 25 ve üzerinde tespit edilmiştir [29].

Metisiline dirençli stafilocokların yaygın görüldüğü bölgelerde glikopeptidler ilk seçilecek ilaçlardır [2]. Vankomisin peptidoglikan zincirinin sentezini bloke ederek hücre duvarı sentezini bozan glikopeptid yapıli bakterisidal etkili bir antibiyotiktir. Esas olarak gram pozitif koklar (S. Aureus ve S. Epidermidis) ve clostridiumlara etkilidir. MRSA ve çoklu dirençli stafilocok suşları üzerinde güçlü bir etki gösterir [32]. Vankomisin, MRSA enfeksiyonları için kabul gören standart tedavi olmuştur. MRSA enfeksiyonlarına karşı etkinliğı kanıtlanmış daha yeni ajanlar (örneğin, linezolid, kinupristin-dalfopristin, daptomisin ve tigesiklin) mevcuttur, ancak vankomisin ile karşılaştırıldığında daha yüksek ilaç alım maliyetleri ve klinik deneyimin eksikliğı nedeniyle bu ilaçlar rutin olarak kullanılmamaktadır. Bununla birlikte, MRSA enfeksiyonları için vankomisinin tedavi başarısızlıkları literatürde giderek artmaktadır. Bu nedenle günümüzde alternatif ilaçlar, kombinasyon terapileri yada yüksek doz vankomisin kullanımı ve bunlara bağıli gelişebilecek yan etkiler tartışılmaktadır [35]. Biz de bu nedenle çalışmamızda vankomisin tedavisi ile eş zamanlı olarak farklı süre ve basınçlarda HBO tedavisi uygulayarak; MRSA 'nın MİK değeri üzerine etkisi olup olmayacağını gözlemledik.

HBO tedavisinin antibakteriyel etkinliği bakterilere doğrudan etki ederek, savunma sisteminin bakterilere yanıtını değiştirerek veya antibiyotiklerin etkilerini arttırarak görölmektedir ve tedavinin fizyolojisi düşünöldüğünde antimikrobiyal etki en fazla anaerobik enfeksiyonlara karşı gözlenmektedir. Tedavi sırasında artan süper oksit dismutaz, katalaz, peroksidaz gibi serbest oksijen radikallerine karşı antioksidan savunma sistemi olmayan bakterilerin DNA (Deoksiribo Nökleik Asit), RNA (Ribo Nökleik Asit) dizileri ve membran lipidleri hasar görür. Böylece metabolik aktivitesi bozulan bakteriler önce fonksiyonlarını ardından da canlılıklarını yitirirler [52, 56]. Clostridium perfringes'in neden olduğu gazlı gangrende HBO tedavisi bu bakterinin toksin üretimini inhibe ederek cerrahi tedaviye yardımcı olmaktadır [52].

HBO tedavisi aerob bakterilere ise bifazik etki gösterir. Bu etkide 1.5 ATA'ya kadar %100 oksijen uygulaması ile bakterilerin çoğalmasına yardımcı olunurken, 1.5 ATA'dan daha yüksek basınçlarda %100 oksijen uygulandığında, bakteriyostatik etki ortaya çıkar ve bakteriler inhibe olur [52]. MSSA, MRSA, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii gibi aerob bakteriler üzerinde de HBO'nun etkileri çeşitli çalışmalarda incelenmiş ve tam bakteriyel eradikasyon sağlanamasa da tek başına HBO tedavisinin etkinliği gösterilmiştir [7, 57].

Konakta polimorfonökleer lökositlerin ve makrofajların antibakteriyel etkileri hipoksiden etkilenir. Lökositlerin oksidatif öldürme mekanizmaları, pO₂ 30 mmHg'nın altına indiğinde çalışmaz ve enfeksiyon riski artar. HBO tedavisiyle bu değer 30–1200 mmHg aralığında değişen şekilde seyreder ve oksijen bağımlı öldürme mekanizmaları aktive olur. Böylece de konağın savunma sisteminin aktivitesi arttırılmış olur [52, 55, 56].

Bakteri költürleri sıvı ve katı besiyerlerinde yapılabilmekte olup MİK ölçümleri sıvı besiyerlerinde dilüsyon yöntemleri ile katı besiyerlerinde ise disk difüzyon veya gradyan testler ile yapılmaktadır [77]. Çalışmamızda katı besiyeri ile yapılan költürleri tercih etmemize neden olan birkaç sebep mevcuttur. Bunların en başında sıvı besiyerinde oksijenin çözünürlüğü ve difüzyonu ile ilgili verilerin birçok faktörle değişmesi gelmektedir. Besiyerinde çözünecek gaz miktarı gazın çözünürlüğü, kısmi basıncı ve temas süresi ile doğru orantılı, sıvı sütununun uzunluğu ve yüzey-hacim oranı ile ters orantılıdır. Ayrıca sıvı sütunlarının uzunluğu tüm besiyerlerinde eşit olamayacağı için besiyerlerinin O₂'ne doyması için gereken süre de farklı olacaktır. Sıvı sütunlarının uzunlukları ihmal edilebilir seviyede az farklı olsa bile sıvı sütununun alt kısımlarına difüzyon süresi daha uzun olduğundan ve O₂'nin bir kısmı difüzyon sırasında kullanılacağından, pO₂ besi yerinin üst kısımlarda daha yüksek olacaktır. Bu sorunu

çözmek için ise besiyerini karıştırarak oksijenin çözünme işlemi hızlandırılmaya çalışılsa bile oluşan girdap akım nedeniyle sıvı besi yerinde oksijen homojen olarak çözünmeyecektir.[55]

Tüm bu nedenlerden dolayı çalışmamızda MHB besiyerlerinde hazırlanmış MRSA kültürlerinde standart vankomisin gradyan testleri ile MİK değer ölçümleri yapıldı.

MRSA suşlarında bugüne kadar yapılan çalışmalar ele alındığında vankomisin MIC değerlerini, MRSA üzerine HBO tedavisinin etkisini, vankomisin dozu ile HBO tedavisinin ilişkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda vankomisin MIC değerlerinde zaman içerisinde gelişen yükselmeler dikkati çekmektedir. Wang ve arkadaşlarının yapmış oldukları 5 yıllık bir çalışmada 2000 yılında suşların sadece %19,9 'unun vankomisin MIC değerlerini >1 mcg/ml olarak bulmuşken bu oranın 2004 yılında %70,9'a ulaştığını belirtmişlerdir [78]. Steinkraus ve arkadaşları ise 662 MRSA suşu ile yaptıkları çalışmada vankomisin ortalama geometrik MIC değerlerinde 1,5 kat artış olduğunu belirtmişlerdir [79]. Ho ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise vankomisin MIC değeri 1 mcg/ml olan suşların oranı 1997-1999 arasında %10,8 bulunurken bu oranın 2006-2008 yıllarında %38,3'e yükseldiği tespit edilmiştir [80]. Bu durum göstermektedir ki günümüzde ve ilerleyen zamanlar da MRSA'nın etkin tedavisi için daha yüksek dozda ve daha uzun süreli vankomisin kullanımı gerekecektir. Buda vankomisine bağlı yan etkilerin görülme sıklığında artışa ve tedavi maliyetlerinin yükselmesine neden olacaktır. MRSA tedavisinde vankomisin ile beraber uygulanan HBO tedavileri incelendiğinde ise sonuçlar umut vadetmektedir. Kurt ve arkadaşları, sıçan modelinde MRSA mediastinitisi üzerinde yaptıkları çalışmada Vankomisinle beraber uygulanan HBO tedavisinin MRSA enfeksiyonu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana getirdiğini tespit etmişlerdir [7] Bumah ve arkadaşlarının yaptığı in vitro çalışmada 420 nm dalga boyundaki ışıkla beraber uygulanan HBO tedavisinin MRSA eliminasyonu için en etkili kombinasyon olduğu tespit edilmiştir [81].

Çalışmamızda HBO'nun MRSA tedavisinde yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerin en başında yer alan vankomisin ile sinerjistik bir etki gösterip göstermediği MİK değerleri üzerinden araştırıldı. A grubundaki 90 dakika süreyle 1 ATA'da %100 oksijen uygulanan suşların MİK değerlerini incelediğimizde; M1, M2, M3 suşlarının MİK değerleri kontrol grubuna kıyasla sırasıyla 1 μ g/ml'den 0,38 μ g/ml'ye, 0,75 μ g/ml'den 0,38 μ g/ml'ye, 1 μ g/ml'den 0,5 μ g/ml'ye düşmüş olarak izlenmiştir. B grubundaki 300 dakika süreyle 1 ATA'da %100 oksijen uygulanan suşların MİK değerlerini incelediğimizde ise; M1, M2, M3 suşlarının MİK değerleri kontrol grubuna kıyasla sırasıyla 1 μ g/ml'den 0,38 μ g/ml'ye, 0,75 μ g/ml'den 0,38 μ g/ml'ye, 1 μ g/ml'den 0,38 μ g/ml'ye düşmüş olarak izlenmiştir. A ve B grupları için

sonuçlar değerlendirildiğinde normobarik %100 oksijenin MRSA üzerinde vankomisin ile anlamlı sinerjistik etki gösterdiği fakat birbirleriyle kıyaslandığında sürenin artmasının MİK değerleri üzerine etkisinin olmadığı rahatlıkla söylenebilir.

Tek kişilik basınç odalarında hastalar için yaygın kullanılan tedavi protokolüne benzer biçimde uygulanan HBO uygulamasının söz konusu olduğu C grubu için MİK değerlerini incelediğimizde; kontrol gruplarına kıyasla M1 ve M3 suşları sırasıyla 1 $\mu\text{g/ml}$ 'den 0,5 $\mu\text{g/ml}$ 'ye, 1 $\mu\text{g/ml}$ 'den 0,75 $\mu\text{g/ml}$ 'ye düşmüştür, M2 suşunun ise MİK değeri değişmemiştir.

2 ATA'da 300 dk HBO uygulanan D grubunun sonuçlarına baktığımızda ise tüm grupların MİK değerleri 0,5 $\mu\text{g/ml}$ 'ye düşmüş olarak izlenmiştir. Sonuçlar kontrol grubuna kıyasla değerlendirildiğinde C grubundaki M2 suşu hariç diğer sonuçlar anlamlıdır fakat 1 ATA'da %100 oksijen içeren protokollerle karşılaştırıldığında basınç artışının MRSA'nın MİK değerleri üzerine bir etkisinin olmadığı grlmektedir.

2,8 ATA'da 90 dakika %100 oksijen uygulaması günlük pratikte tolere edilebilir maksimum pO_2 'nin kullanıldığı protokoldür. Bu tedavi şemasına göre düzenlenen E grubundaki suşların MİK değerlerini incelediğimizde; M1 suşunun MİK değeri: 1 $\mu\text{g/ml}$ 'den 0,5 $\mu\text{g/ml}$ 'ye, M2 suşunun MİK değeri: 0,75 $\mu\text{g/ml}$ 'den 0,5 $\mu\text{g/ml}$ 'ye, M3 suşunun MİK değeri: 1 $\mu\text{g/ml}$ 'den 0,75 $\mu\text{g/ml}$ 'ye düşmüştür.

Çalışmamızda en yüksek basınç değerinin ve en uzun tedavi sresinin seçildiği F grubu için MİK değerleri kontrollerine kıyasla tüm suşlar için azalmıştır. 2,8 ATA'da 300 dakika %100 oksijen uygulamasının ardından MİK değerleri M1 suşu için: 1 $\mu\text{g/ml}$ 'den 0,5 $\mu\text{g/ml}$ 'ye, M2 suşu için: 0,75 $\mu\text{g/ml}$ 'den 0,38 $\mu\text{g/ml}$ 'ye, M3 suşu için: 1 $\mu\text{g/ml}$ 'den 0,5 $\mu\text{g/ml}$ 'ye düşmüştür. 2,8 ATA'da ki sonuçlar toplu olarak incelendiğinde M1 suşu için HBO uygulaması MİK değerleri üzerine etkin olmakla beraber sürenin artması herhangi bir farklılığa yol açmamıştır. M2 ve M3 suşları için HBO uygulamasının yanısıra süre artışı da MİK değerleri üzerine olumlu etki yapmıştır. Fakat sonuçlar 1 ATA'da uygulanan %100 oksijen ile kıyaslandığında anlamlı değildir.

Tüm gruplardaki sonuçlar değerlendirildiğinde normobarik %100 oksijen uygulamasının suşların her birinde vankomisinin MİK değerlerini azaltmaya yönelik etki gösterdiği söylenebilir. Ancak uygulama sresinin 90 dakikadan 300 dakikaya çıkarılması sadece M3 suşunun MİK değerinde düşüşe neden olmuş M1 ve M3 suşu için anlamlı herhangi bir değişikliğe yol açmamıştır. Hiperbarik ortamda %100 oksijen içeren protokollere baktığımızda

ise hemen hemen tüm gruplarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalma izlenmiştir. M1 suşunun MİK değerleri HBO uygulamasıyla azalmış olup basıncın daha da artırılmasından ya da sürenin 300 dakikaya çıkarılmasından etkilenmemiştir. Normobarik oksijen uygulamasıyla kıyaslandığında ise MİK değerlerinin, hiperbarik ortamda normobarik ortama göre daha yüksek seyrettiği tespit edilmiştir. M2 suşunun MİK değerlerinin 2 ATA'DA 90 dakikalık HBO uygulamasıyla değişmezken süre ya da basınç arttırıldığında MİK değerlerinin azaldığı saptanmıştır. Fakat normobarik %100 oksijen uygulamasında alınan sonuçlara ancak 2,8ATA'da 300 dakikalık HBO uygulamasıyla ulaşılabilmektedir. M3 suşuna baktığımızda ise basınç artışından bağımsız olarak süre artışının MİK değerlerini düşürdüğü söylenebilir. Fakat bu suşta da en etkin sonuçlar normobarik şartlarda alınmıştır. Tüm sonuçlara toplu olarak bakıldığında normobarik şartlarda oksijen uygulaması hiperbarik ortamda oksijen uygulanmasından daha etkin sonuç vermiştir.

Literatürde HBO ve MRSA üzerine yapılan çalışmaları incelediğimizde; Turhan ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı deneysel mediastinit modelinde HBO tedavisi antibiyotik tedavisinin etkinliğini arttırmış olarak tespit edilmiştir [82]. Chen ve arkadaşlarının retrospektif olarak refrakter femur osteomyelitinde yaptıkları çalışmada en sık üreyen mikroorganizma S. Aureus olarak tespit edilmiş ve HBO tedavisi ile nükslerin önüne geçildiği bildirilmiştir. Uygun cerrahi ve uygun antibiyotik tedavisine ek olarak HBO tedavisi etkili ve güvenli bir yardımcı tedavi olarak değerlendirilmiştir [83]. Mader ve arkadaşlarının tavşan deneysel osteomyelitinde HBO ve sefalotinin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında HBO uygulamasının antibiyotik tedavisi kadar etkin olduğu görülmüştür [84].

HBO uygulaması ile MRSA için vankomisin MİK değerinde değişiklik olup olmadığını araştırdığımız bu in-vitro çalışmamızda, %100 oksijen uygulamanın MİK değerlerini azalttığı, artan basınç ve uzayan maruziyet sürelerinin MİK değerlerini etkilemediği gözlenmiştir. Literatürle kıyaslandığında sonuçların farklı olması çalışmamızın in-vitro yapılmış olmasına bağlanabilir. Tartışmada yer verdiğimiz çalışmalar çoğunlukla deneysel hayvan modelleri üzerinde veya retrospektif olarak yapılan insan çalışmalarıdır. HBO tedavisi canlılarda savunma sisteminin yanıtını değiştirerek, serbest oksijen radikallerini arttırarak, lökositlerin oksidatif öldürme mekanizmalarını aktive ederek çalışır [52, 56]. İn-vitro ortamda bu mekanizmalar devreye girmediği için sonuçları olumsuz olarak etkilediği düşünülmektedir. Benzer bir çalışma hayvan modelinde yapıldığında sonuçların farklı olacağı öngörülmektedir. Çalışmamızın zayıf yönlerini değerlendirdiğimizde tüm deney gruplarındaki suşların vankomisine duyarlı olarak seçilmesi, diğer orta duyarlı ya da dirençli suşlar hakkında yorum

yapmayı kısıtlamaktadır. Ayrıca maliyet nedeniyle her grupta ancak bir besiyerinde MİK değerlerinin bakılabilmesi ve örneklem sayısının az olması istatistiksel değerlendirme yapılabilmesini kısıtlamıştır. Benzer bir çalışmayı aynı suşlar için daha fazla besi yeri hazırlayarak yapmak, orta duyarlı ve dirençli suşları dahil etmek, deneysel hayvan modelinde benzer bir protokolle çalışmak değerli sonuçlar verecektir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, MRSA'ların etken olduğu toplum ve hastane kökenli enfeksiyonların artışı ve MRSA kökenlerinin birçok antibiyotiğe dirençli olmaları nedeniyle, bu bakteriler ile oluşan enfeksiyonlarda tek tedavi seçeneği olarak çoğu kez vankomisin kullanılmaktadır. Vankomisin kullanımıyla birlikte duyarlılık sınırları içinde MIC değerlerinde anlamlı artış tespit edilmektedir ve bunun sonucu olarak daha yüksek dozlarda vankomisin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Tüm bu sebeplerden ötürü alternatif arayışlar mevcuttur. HBO uygulamasının antibakteriyal etkisi, bu tedaviyi antibiyotik direnci ile mücadelede değerli bir yöntem olarak değerlendirmemize sebep olmaktadır. Çalışmamızda HBO uygulamasının normobarik %100 oksijen uygulamasına üstünlüğü bulunmamış olmakla beraber, yan etkileri fazla olan ilaçların kullanımında doz düşürmek için antibiyoterapi ile birlikte kullanılmak üzere farklı protokollerde çalışmalar planlanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Harvey R, Cornelissen S, Fisher B. Introduction to Microbiology. In: Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiology Third Ed. Wolters Kluwer Company Philadelphia, 2013; pp 1-7.
2. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Stafilokoklar. In: Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 4. Basım Nobel Tıp Kitabevleri 2017; pp 1084-1812.
3. Yavuz S, Kocagöz S, Göktaş P, Ünal S. Hastane Enfeksiyonu Etkeni Olan Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus Suşlarının “Arbitrarily Primed-Polymerase Chain Reaction (AP-PCR)” Yöntemi ile Epidemiyolojik İncelemesi. Flora 2001; 6(4):231-239.
4. Patel S, Bernice F. Vancomycin. A Service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. Stat Pearls Publishing; 2017.
5. Weaver LK. UHMS Hyperbaric Oxygen Therapy Indications. 13th Ed. Best Publishing Company; 2014.

6. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: Recommendations For Accepted and Non-Accepted Clinical Indications and Practice of Hyperbaric Oxygen Treatment. *Hyperb Med*. 2017;47(1):24-32.
7. Kurt T, Vural A, Temiz A, Ozbudak E, Yener AU, Sacar S, et al. Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy or Alone Antibiotherapy? Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* Mediastinitis in a Rat Model. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2015;30(5):538-43.
8. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci. Introduction to Infectious Diseases. In: HARRISON'S Infectious Diseases. Derived from Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Ed. 2010; pp 2-9.
9. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Normal Vücut Florası ve Konak Parazit İlişkisi. In: Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 4rd Ed. Nobel Tıp Kitabevleri, 2017; pp 36-54.
10. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon ve Bağışık Yanıt. In: Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3rd. Ed. Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; pp 57-98.
11. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005.
12. Stratton CW, Rinaldi MG. Attributes of Infectious Agents. In: Hoeprich PD JM, Ronald AR, Editor. Infectious Diseases. Philadelphia: JB lippincott; 1994.
13. Waldvogel FA. *Staphylococcus Aureus* (Including *Staphylococcal Toxic Shock*). Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone, 2000; 2069- 2092.
14. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E. W, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. Gram-Positive Cocci. In: Washington C. Winn Jr. (ed). Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6rd Ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 623-671.
15. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci. *Staphylococcal Infections* In: HARRISON'S Infectious Diseases, Derived from Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Ed. 2010; pp 386-399.
16. Ayliffe GAJ. The Progressive Intercontinental Spread of Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus*. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 74–79.

17. Duckworth GJ, Lothian JL, Willams JD. Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus*: Report of an Outbreak in a London Teaching Hospital. *J Hosp Infect* 1988; 11: 1-15.
18. Joklik WK, Willet HP, Amos DB, Wilfet C. *Zinsser Microbiology*, 20rd Ed., Appleton and Lange, 1992; 401-416.
19. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E. W, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. Gram-Positive Cocci. In: Washington C. Winn Jr. (ed). *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 6rd Ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; pp 623-671.
20. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. *Staphylococcus Aureus: Mikrobiyoloji, Patogenez ve Epidemiyoloji*. In: *Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonları*, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004; pp 9-68.
21. Waldvogel FA. *Staphylococcus Aureus (Including Staphylococcal Toxic Shock)*. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, 2000; pp 2069- 2092.
22. Koneman EW. The Gram-positive Cocci Part I: Staphylococci and Related Organisms. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds). *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5rd Ed. Lippincott Company, Philadelphia, 1997; pp 539-576.
23. Tevfik CA. Stafilokoklar. Ustaçelebi Ş. (ed) *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003; pp 339-348.
24. Que A, M Philippe *Staphylococcus Aureus (Including Staphylococcal Toxic Shock)*. In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th. Ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010; pp 2543–2579.
25. Ünal S. *Staphyococcus Aureus: Direnç mekanizmaları*. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Editörler). *Önemli ve Sorunlu Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları'nda*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004; pp 23-38.
26. Maranan MC, Moreira B, Vavra SB, Daum RS. Antimicrobial Resistance İn *Staphylococci*. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 813-849.
27. Shorr AF. Epidemiology Of *Staphylococcal Resistance*. *Clin Infect Dis* 2007; 45(3): 171-6.

28. Hawkey PM. The Growing Burden Of Antimicrobial Resistance. J Antimicrob Chemother 2008; 62.
29. Sancak B. MRSA Direnç Mekanizmaları: Dünyada ve Türkiye’de Epidemiyolojisi. ANKEM Derg, 2012; 26(2):38-47.
30. Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and Resurgence of Meticillin-Resistant Staphylococcus Aureus as a Public-Health Threat. Lancet, 2006; 368(9538):874-85.
31. Leblebicioglu H, Usluer G, Ulusoy S, Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2005; pp 293-311.
32. Kayaalp SO, Akova M. Aminoglikozidler. Kayaalp SO. (ed) Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe Taş Kitabevi, 2002; pp 270-279.
33. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002; pp 252-259, pp 1497-1516.
34. Parfitt K. Antibacterials. In: Martindale The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press Published, USA, 32nd Ed. 1999; pp 114
35. Hidayat L, Hsu D, Quist R, Shriner K, Beringer A. High-Dose Vancomycin Therapy for Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Infections Efficacy and Toxicity. Arch Intern Med. 2006; 166(19):2138-2144.
36. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Tıbbi Mikrobiyoloji. 7th Ed. Pelikan Yayınları, 2016.
37. Söyletir G, Ülger N. Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, Editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3rd Ed. Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; pp 115-45.
38. Çimşit M. Hiperbarik Oksijenin Kullanım Alanları, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi, Hiperbarik Oksijenizasyon Özel Sayısı. 1984; 2 (1):8-15.
39. Çimşit M. Basınç Odaları. Çimşit M (Editör) Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama. Eflatun Yayınevi, 1. Baskı, Ankara, 2009; 13-22.
40. Çimşit M. Hiperbarik Tedavinin Tarihçesi. Çimşit M (Editör). Hiperbarik Tıp 1. Basım. Ankara, Eflatun Yayınevi, 2009; pp 1-12.

41. Kindwall EP, Whelan H. Hyperbaric Medicine Practice. 2nd Ed. Flagstaff, AZ: Best Publishing Company, AZ, USA. 2002; pp 1- 16. .
42. Stewart J. Exploring the History of Hyperbaric Chambers, Atmospheric Diving Suits and Manned Submersibles: The Scientists and Machinery: Xlibris US; 2011.
43. Acott C. A Brief History of Diving and Decompression İllness. SPUMS Journal Volume 29, 1999; 2: 98-109.
44. Jain K. History Of Hyperbaric Medicine. In: Jain KK (ed). Textbook Of Hyperbaric Medicine. Hogrefe&Huber Publishers. Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, 3rd Ed. 1999; pp 2-10.
45. Boerema I, Meyne NG, Brummelkamp WH, Bouma S, Mensch MH, Kamermans F, et al. Life Without Blood. Ned Tijdschr Geneeskd. 1960 May 07; 104:949-54.
46. Kindwall EP. A History of Hyperbaric Medicine. In: Kindwall EP (ed). Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Company. USA, 1995.
47. Kindwall EP. Contradictions and Side Effects to Hyperbaric Oxygen Treatment. In: Kindwall EP and Whelan EP (eds). Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Company. USA, 2nd Revised Ed. 2002; pp 84-96.
48. Jain KK. Physical, Physiological and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. In: Jain KK, Editor. Textbook of Hyperbaric Medicine. Cham: Springer International Publishing, 2017; pp 11-22.
49. Hammurland C. The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In: Kindwall EP and Whelan EP (eds). Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Company. USA, 2nd Revised Ed. 2002; pp 37-68.
50. Bergo GW, Tyssebotn I. Cardiovascular Effects of Hyperbaric Oxygen With and Without Addition of Carbon Dioxide. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1999; 80(4): 264-75.
51. Çimşit M. Diyabetik Ayak İnfeksiyonu Olan Hastada Hiperbarik Oksijen Tedavisi. 9. Ulusal İç Hastalıkları Sempozyumu, Antalya, 5-9 Eylül 2007, Program ve Özet Kitabı: pp 76.
52. Park M. Effects of Hyperbaric Oxygen in Infectious Diseases: Basic Mechanisms. In: Kindwall EP ve Whelan HT (eds). Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Company. USA, 2nd Revised Ed. 2002; pp 205-244.

53. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Merkezleri Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete, Tarih 1 Ağustos 2001, Sayı:24480.
54. De Almeida AO. Treatment of Leprosy by Oxygen Under High Pressure Associated With Methylene Blue. *Rev Bras Leprol.* 1938; 6:237-65.
55. Gottlieb SF. Effect of Hyperbaric Oxygen on Microorganisms. *Annu Rev Microbiol.* 1971; 25(1):111-52.
56. Kaide CG, Khandelwal S. Hyperbaric Oxygen: Applications in Infectious Disease. *Emerg Med Clin North Am.* 2008; 26(2):571-95.
57. Bumah VV, Whelan HT, Masson-Meyers DS, Quirk B, Buchmann E, Enwemeka CS. The Bactericidal Effect of 470-Nm Light and Hyperbaric Oxygen on Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA). *Lasers Med Sci.* 2015; 30(3):1153-9.
58. Çimşit M. Kronik Yaralarda Hiperbarik Oksijen Tedavisi ve Diğer Yardımcı Tedaviler. 2. Ulusal Yara Bakım Kongresi. 29 Kasım-01 Kasım 2007. Özet Kitabı. İstanbul 2007; pp 9-12.
59. Marzella L, Vezzani G. Effect of Hyperbaric Oxygen on Activity of Antibacterial Agents. In: Oriani G, Marroni A, Wattel F (eds). *Handbook on Hyperbaric Medicine.* Springer-Verlag. Milano, 1996; pp 699-713.
60. Conway PK, Harding GK. Wound Healing in the Diabetic Foot. In: Bowker HJ, Pfeifer AM (eds). *The Diabetic Foot.* Mosby Elsevier. Philadelphia, USA, 7th Ed. 2008; pp 319-28.
61. Sheffield P. Tissue Oxygen Measurements With Respect to Soft Tissue Wound Healing With Normobaric and Hyperbaric Oxygen. *Hyper Oxygen Rev.* 1985; 6:18-46.
62. Uzun G, Yıldız Ş, Aktaş Ş. Hyperbaric Oxygen Therapy in The Management of Nonhealing Wounds in Patients With Critical Limb Ischemia. *Future Medicine.* 2008; 5(1): 99-108.
63. Sheffield PJ. Tissue Oxygen Measurements. In: Davis JC and Hunt TK (ed). *Problem Wounds: the Role of Oxygen.* Elsevier. New York, USA, 1988; pp 17-52.
64. Tompach PC, Lew D, Stoll JL. Cell Response to Hyperbaric Oxygen Treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 26: 82-86.

65. Roberts GP, Harding KG. Stimulation of Glycosaminoglycan Synthesis in Cultured Fibroblasts by Hyperbaric Oxygen. *Br J Dermatol.* 1994; 131(5): 630-633.
66. Tandara AA, Mustoe TA. Oxygen in Wound Healing-More Than a Nutrient. *World J. Surg.* 2004; 28: 294-300.
67. Silver IA. Physiology of Wound Healing. In: Hunt TK, Editor. *Wound Healing and Wound Infection: Theory and Surgical Practice.* New York: Appleton-Century-Crofts, 1980; pp 11-31.
68. Tunalı G. Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Yara İyileşmesinde Hiperbarik Oksijen ve PRP (Platelet Rich Plasma) Etkilerinin Histolojik ve İnce Yapı Arastırması. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi; 2007.
69. Mader JT. Hyperbaric oxygen therapy: A Committee Report. Undersea and Hyperbaric Medical Society, Maryland, USA, 1989.
70. Sosyal Güvenlik Kurumu, Sağlık Uygulama Tebliği. Resmi Gazete: 27532 (mükerrer). Tarih: 23 Mart 2010.
71. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ. Resmi Gazete: 28180, Tarih: 21 Ocak 2012.
72. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Correction to Mathieu d, Marroni a, Kot j: Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: Recommendations For Accepted and Non-Accepted Clinical Indications and Practice Of Hyperbaric Oxygen Treatment. *Diving Hyperb Med.* 2017; 47(1):24-32.
73. Kindwall EP. Contradictions and Side Effects to Hyperbaric Oxygen Treatment. In: Kindwall EP, Whelan HT (ed). *Hyperbaric Medicine Practice.* 2nd Rev. Ed. Best Publishing Company; 2008; pp 84-96.
74. Jain KK. Indications, Contraindications, and Complications of HBO Therapy. In: Jain KK, Editor. *Textbook of Hyperbaric Medicine.* Cham: Springer International Publishing; 2017; pp 79-84.
75. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th Ed. CLSI Supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute 2017.

76. T.C.Sağlık-Bakanlığı. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları. MİK Saptama Yöntemleri 2015.
77. Murray PR. The Clinician and the Microbiology Laboratory. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2015; pp 191-223. .
78. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased Vancomycin MICs for Staphylococcus Aureus Clinical Isolates From a University Hospital During a 5-Year Period. J Clin Microbiol 2006; 44: 3883-3886. .
79. Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC Creep in Non-vancomycin Intermediate Staphylococcus Aureus (VISA), Vancomycin-susceptible Clinical Methicillin-resistant S. Aureus (MRSA) Blood Isolates From 2001-05. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 788-794.
80. Ho PL, Lo PY, Chow KH, Lau EH, Lai EL, Cheng VC, Kao RY. Vancomycin MIC Creep in MRSA Isolates From 1997 to 2008 in a Healthcare Region in Hong Kong. J Infect, 2010; 60:140-5.
81. Bumah V, Whelan H, Meyers D, Quirk B, Buchmann E, Enwemeka C. The Bactericidal Effect of 470 nm Light And Hyperbaric Oxygen on Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA). Lasers Med Sci. 2015; 30(3): 1153–1159.
82. Turhan V, Sacar S, Uzun G, Sacar M, Yildiz S, Ceran N et al. Hyperbaric Oxygen as Adjunctive Therapy in Experimental Mediastinitis. J Surg Res. 2009; 155(1):111-5.
83. Ce C, Ko JY, Fu TH, Wang CJ. Results of Chronic Osteomyelitis of the Femur Treated With Hyperbaric Oxygen: A Preliminary Report. Chang Gung Med J. 2004; 27(2):91-7.
84. Mader JT, Guckian JC, Glass DL, Reinartz JA. Therapy With Hyperbaric Oxygen for Experimental Osteomyelitis Due to Staphylococcus Aureus in Rabbits. J Infect Dis. 1978; 138(3):312-8.

ÖZGEÇMİŞ ve İLETİŞİM BİLGİLERİ

1989 yılında Manisa’da doğdum. Naciye Evren İlköğretim Okulu’ndan 2003, T.C. Ziraat Bankası Balıkesir Fen Lisesi’nden 2007 yılında mezun oldum ve aynı yıl İstanbul Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimime başladım. 2013 yılında tıp doktoru olarak mezun oldum. 2013-2015 yılları arasında Manisa’ya bağlı Soma ilçesinde acil hekimi olarak çalıştım. 2015 Ağustos ayından bu yana İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı’nda tıpta uzmanlık öğrencisi olarak eğitimime devam etmekteyim.

e-mail: hilalak89@gmail.com

