

**KLİNİK ARAŞTIRMA****HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN DİYABETİK AYAK YARALARINDA DAMARLANMA ÜZERİNE ETKİSİ****THE EFFECT OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY ON THE VASCULARISATION OF DIABETIC FOOT ULCERS**

**Tunay ATAMAN  
Cem KARAALİ  
Ragıp KAYAR  
Osman GÜNGÖR  
Cem BÜYÜKÇAKIR  
Ümit BAYOL**

**ÖZET**

**AMAÇ:** Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisinin diyabetik ayak yaralarındaki damar yapısına etkisini araştırmak.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya diyabetik ayak yarası nedeniyle Mart-Ağustos 2009 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniklerine yatmış olgular arasından Wagner sınıflamasına göre 2, 3 ve 4. evredeki diyabetik ayak yaraları alınmıştır. Diyabetik ülser alanı ve komşu sağlam dokudan alınan biyopsilerde vaskülarizasyon düzeyi hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi öncesi ve sonrası kıyaslanmıştır. Patolojik değerlendirme, ülser ve ülsere komşu epitelde vaskülarizasyon; hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirilmiştir. Olgular hiperbarik oksijen tedavisini 4 atm basınç altında, en az 120 dakika ve 40 seans olmak üzere ve pazar günleri hariç haftanın 6 günü ortalama 2 ay almıştır.

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 15.0 for windows programında Fisher'in kesin testi ile değerlendirildi.

**BULGULAR:** HBO tedavisi almayı kabul eden 14 hasta çalışmaya alındı. Hastalardan 2'si alınan biyopsilerin yetersiz olarak değerlendirilmesi nedeniyle çalışma dışı kalmıştır. Yaş ortalaması 60.30±14.50 olan 8 erkek 4 kadın toplam 12 hastanın diyabet yılı ortalaması, 19.30±7.2 yıl olarak saptanmıştır.

Damar Endotel Yoğunluğu (DEY=damarlanma) düzeyi tedavi öncesi 5 hastada hafif, 5 hastada orta, 2 hastada yoğun olarak gözlenirken, tedavi sonrası 9 hastada orta vaskülarizasyon, 3 hastada ise yoğun vaskülarizasyon olduğu saptanmıştır. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

**SONUÇ:** Çalışmamızda; HBO tedavisinin Wagner derecesi 2 ila 4 arasında olan diyabetik ayak ülserli hastalarda vaskülarizasyonu arttırmada yararlı olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Diyabetik ayak, Hiperbarik oksijen tedavisi, Vaskülarizasyon.

**SUMMARY**

**AIM:** To compare the vascularisation in diabetic foot ulcers before and after the hyperbaric oxygen treatment.

**1. Cerrahi Kliniği**

(Doç. Dr. R. Kayar, Klinik Şefi, Op. Dr. O. Güngör, Op. Dr. C. Karaali, Dr. T. Ataman)

**Patoloji Laboratuvarı**

(Doç. Dr. Ü. Bayol, Lab. Şefi)

**Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 35120 İZMİR**

(Uz. Dr. C. Büyükçakır, Hava ve Uzay Hekimliği Uzmanı)

**Can Hiperbarik Oksijen Tedavi Merkezi, Buca İZMİR**

**Yazışma:** Op. Dr. C. Karaali

**MATERIAL AND METHOD:** Among the patients admitted to our hospital for diabetic foot ulcers, 14 of them with Wagner-2 to degree 4 ulcer were included for our prospective study. Tissue biopsies were taken from the margin between ulcer and healthy tissue under local anesthesia so that the vascularisation can be compared both in ulcer and normal tissue. The vascularisation was evaluated by a single pathologist as mild, moderate and dense vascularisation. The biopsy specimens taken from two patients were inadequate for evaluation of vascularisation and they have been excluded.

Biopsies were performed in each case before and after hyperbaric oxygen treatment. An informed consent was taken in each patient. Hyperbaric oxygen treatment was applied in a private center, 6 sessions a week (Sundays off), totally 40 sessions in each case. Duration of each session was minimal 120 minutes and the pressure was about 2,4 ATA. Data were analysed statistically by Fisher's exact test in SPSS 15.0 for windows.

**FINDINGS:** The average age was 60.3 + 14.5 in twelve patients. 4 of them was female and 8 male. The average duration of diabetes mellitus was 19.3 + 7.2 years of the 12 patients.

Vascular endothelial density was mild in 5 patients, moderate in other 5 patients and dense in two before hyperbaric oxygen treatment. After treatment, vascular endothelial density was moderate in 9 patients and dense in 3 patients. The difference was statistically significant ( $p < 0,05$ ). Clinical follow-up revealed that improvement of wound healing was observed in 9 patients, while no change was in a case and a second case did not change. Finger amputation was needed only in one patient.

**CONCLUSION:** Our study has confirmed that the hyperbaric oxygen treatment has increased the vascularisation of diabetic foot ulcers-and improved wound healing process.

**Keywords:** Diabetic foot, Hyperbaric oxygen treatment, Vascularisation.

## GİRİŞ

Diyabetik ayak, doku ve organ kayıplarına yol açabilmesi, infeksiyon gelişimi gibi nedenlerle hasta için uzun ve sıkıntılı bir süreç, hasta yakınları ve toplum içinde ekonomik yükü ağır olan ayrıcalıklı bir sorundur (1,2).

Diyabetik ayağın tedavisi güç ve maliyeti yüksektir. Ancak diyabetik ayak, diyabetin kontrol altına alınabilen bir komplikasyonudur (3). Diyabetik ayağın tedavisi temel olarak tıbbi ve cerrahidir. Hiperbarik oksijen tedavisinin (HBO) diyabetik ayaklı hastalarda amputasyon oranını ve/veya amputasyon seviyelerini düşürdüğü, hastaların evresine bağlı olarak % 30-90 arasında değişen bir iyileşme sağladığı ve iyileşme süresini kısalttığı bildirilmektedir (4).

Yara iyileşmesi yarada ekstraselüler matriks birikmesi, anjiyogenez, yeni doku oluşumu, epitelizasyon gibi bir dizi yeni olayı içerir. Bu olayların her biri doku oksijen düzeyine bağlıdır. Hipoksik dokuda kollajenin fibrinleşerek stabilizasyonu ve bağ dokusunu oluşturabilmesi ya çok yavaştır ya da mümkün değildir. Öte yandan yara kenarındaki sağlam kapilerlerden tomurcuklanma ile başlayan yeni damarlanma ancak bağ dokusu oluşmuş ise bunun üzerinde ilerleyebilir ve yara dokusu granülasyon ile dolar (5,6). Yeni damarlanma için sağlam doku ve yaralı doku arasında bir oksijen farkı gerekir. Bu fark yara kenarındaki sağlam kapilerlerden, genellikle de venöz kılcal damarlardan tomurcuklanmayı uyaran faktördür. Bu fark makrofajların yaraya yönelmesine ve burada

anjiyogenezis faktör ve büyüme faktörü salınımına neden olur. Son yıllarda yapılan çalışmalar anjiyogenezin uyarılmasında anahtar rolü olan Damar Endoteli Büyüme Etkeni (DEBE) [Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)] nin de hiperbarik oksijen ile arttığını göstermiştir (7-8). Bu nedenle çalışmamız HBO tedavisi alan hastalarda, tedavi öncesi ve sonrasında yaradan ve sağlam dokudan biyopsi alınarak, bu dokulardaki vaskülarizasyon değişikliklerini incelemek amacıyla planlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya diyabetik ayak yarası nedeniyle Mart-Ağustos 2009 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. 2. ve 3'ncü Genel Cerrahi Kliniklerine yatmış Wagner sınıflamasına göre 2-4. evredeki diyabetik ayak yaralı hastaların Dahiliye, Kalp Damar Cerrahisi ve Ortopedi konsültasyonları yapıp bunlardan hiperbarik oksijen tedavisi için, primer damar hastalığı bulunmayan hastalardan onay verenler çalışmaya alınmıştır. Yaraların değerlendirilmesinde Wagner sınıflandırması kullanılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Wagner Sınıflaması

0	Deri lezyonu yok
1	Yüzeysel yara var ve klinik olarak infekte değil
2	Derin yara var sıklıkla infekte ancak osteomyelit yok
3	Derin yara var. Apse ve osteomyelit de var
4	Ayak parmak uçları ve tabanda yerel gangren
5	Tüm ayak gangreni

Hastanemize yatışı yapılan olguların 16'sı HBO tedavisini kabul etmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden 16 hastadan 2'sinden biyopsi onamı alınmaması, 2'sinden ise alınan biyopsilerin yetersiz olarak değerlendirilmesi nedeniyle toplam 4 hasta çalışma dışı kalmıştır. 12 hastadan HBO tedavisi öncesi ve sonrası diyabetik ülserden alınan biyopsilerde vaskülarizasyon düzeyi kıyaslandı.

Hastalar ortalama 2 ay boyunca HBO tedavisi almıştır. Yaralardaki biyopsiler alınırken ülser zemini ile sağlam doku arasından kama şeklinde biyopsi alınıp hastanemiz Patoloji Laboratuvarında değerlendirilmiştir. Patolojik Değerlendirme tek bir patoloji uzmanı (ÜB) tarafından yapılmış olup, ülser ve ülser komşu epitelde vaskülarizasyon hafif, orta ve şiddetli olarak tanımlanmıştır.

*HBO tedavi protokolü:* 2.4 atm basınç altında, en az 120 dakika ve 40 seans olmak üzere ve pazar günleri hariç haftanın 6 günü HBO tedavisi tek bir özel merkezde uygulanmıştır.

#### İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 15.0 for windows programında Fisher'in kesin testi kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### BULGULAR

Çalışmamıza alınan 8 erkek 4 kadın toplam 12 hastanın diyabet yılı ortalaması,  $19.30 \pm 7.2$  yıl, yaş ortalaması ise  $60.30 \pm 14.50$  olarak bulundu. Wagner sınıflamasına göre HBO tedavisi alan hastalarımızın

2'si Wagner 2

8'i Wagner 3

2'si Wagner 4 olarak saptandı.

HBO tedavisi alan hastaların her birinde periferik nabızlar (a. dorsalis pedis, a.tibialis posterior, a. poplitea) ele geliyordu.

HBO grubunda tedavi sonrasında 12 hastanın, birinde değişiklik yoktu, birine parmak amputasyon yapıldı (%8.33), 10'unda ise iyileşme (%83.33) olduğu gözlemlendi.

Damar Endotel Yoğunluğu (DEY) düzeyi açısından değerlendirildiğinde tedavi öncesi 5 hastada hafif, 5 hastada orta, 2 hastada yoğun olarak bulunurken,

tedavi sonrası 9 hastada orta derecede vaskülarizasyon, 3 hastada ise yoğun vaskülarizasyon olduğu saptandı. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.01$ ).

#### TARTIŞMA

Yara iyileşmesinde basınçlı oksijenin rolü deneysel olarak araştırılmıştır (5,6).

Bir fare çalışmasında, denekler 3 gruba ayrılmış, bunlardan ilk 2 grup adjuvan madde olarak DEBE (VEGF) ve anti-DEBE (anti VEGF) almışlardır. 3. gruba ise hiç bir ek madde verilmemiştir. Bu 3 gruptaki hayvanlar 4 farklı oksijen basınçlı ortama 7 gün boyunca aralıklarla konmuştur. Deney sonunda hiperoksik ortamda bulunan hayvanlarda yeni damarlanmanın diğer gruplara göre anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. Bu da angiyojenез için oksijen gerektğini ve aralıklı oksijen tedavisinin iskemik dokunun oksijen gereksinimini karşılayabileceğini göstermektedir (8,9).

Muhonen ve arkadaşları cerrahi olarak ayrıştırılmış tavşan mandibulası üzerinde radyasyonun ve HBO'nun osteoblastik aktivite ve yeni damarlanma üzerine etkilerini araştırmışlardır. İki gruba radyasyon tedavisi vermişler bunlardan ilkinde radyoterapi ve HBO birlikte verilmiş ikincisine ise yalnızca radyoterapi verilmiştir. 3.ncü gruba ise hiçbir tedavi yapılmamıştır. Çalışmanın sonucunda radyoterapi ve HBO'yu birlikte alan grupta osteoblastik aktivitede artış görülmüş. HBO alan grupta ise yeni damarlanma belirgin olarak artmıştır (10). HBO'nin yol açtığı oksijen düzeyi artışını kemik iliğinden endotel kök hücre serbestleşmesini hızlandırarak damar endotelinin işlev ve sayısını arttırdığı gösterilmiştir (11).

Çalışmamızda literatür verilerine uygun bir şekilde, HBO alan hastalarda damar endotel yoğunluğunun anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir.

Baroni ve arkadaşları 18'i HBO tedavisi alan, toplam 28 hasta üzerindeki çalışmalarında HBO tedavisi alan grupta 16 hastada iyileşme, kontrol grubunda ise 1 hastada iyileşme olduğunu belirtmişlerdir (12). Aynı grubun daha büyük olgu sayısı ile gerçekleştirdikleri diğer çalışmada ise 1990-1993 seneleri arasında izlenen diyabetik ayak serilerinde 115 hastanın (HBO tedavisi alan 54, almayan 61 hasta) ampütasyona gidis durumu incelenmiştir. Sonuçta HBO grubunda 7, kontrol grubunda ise 20 hastada ampütasyon gerektiği

bildirilmiştir (13). Faglia'nın 86'sı HBO ile tedavi edilen, 55 olguluk kontrol grubunda ise toplam 141 diyabetik ayak tedavi edilmiştir. Ampütasyon HBO grubunda % 10.7 iken, kontrol grubunda % 21.6'ya yükselmiştir (14). Kaya ve arkadaşları çalışmalarında toplam 184 hastayı standart tedavi yaklaşımlarına ek olarak HBO ile tedavi etmişlerdir. Bu hastalardan 115'i tamamen iyileşmiş, 31'inde ilerleme olmamış, 38'i ise amputasyona gitmiştir. Bu çalışmada büyük amputasyon oranının % 5'in altında olduğu belirtilmiştir (15). Düzgün ve arkadaşlarının çalışmasında da yukarıdaki çalışmaya benzer olarak standart tedavinin yanı sıra HBO tedavisinin yara iyileşmesini arttırdığı ve ampütasyon oranını azalttığı bildirilmektedir (16). Yine ülkemizden bir çalışmada 30 diyabetik ayaklı hastada HBO uygulaması 20 olguluk kontrol grubu ile kıyaslanmış yara iyileşmesinde 6 kat artış, amputasyonda 2.5 kat azalış bildirilmiştir (17). Goldman, HBO tedavisine ilişkin yayınlanmış serileri incelemiş, tedavinin amputasyonu %76 azalttığını, yara iyileşmesinin 10 kat arttığını göstermiştir (18).

Gerek deneysel gerek klinik temelde elde edilmiş olan bu veriler HBO tedavisinin yara iyileşmesini ve anjiyogenezi olumlu yönde etkileyerek diyabetik ayak yaralarında etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda HBO uygulamasının damar endotel yoğunluğunu arttırdığı ve bunun da yara iyileşmesini hızlandırdığı Wagner 2 ila 4 düzeyindeki diyabetik ayak yaralarının tedavisinde, standart tedaviye ek olarak dikkate alınması gerektiği sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39(7): 885-910.
- Mark P, Sloven Ki. Foot problems in diabetes. *Med Clin North Am.* 1998; 82 (4): 949-71.
- Ertuğrul M, Baktıroğlu S, Aksoy M, Çalangu M. Diabetik ayak ve enfeksiyonu, klinik dergisi. 2004; 17(1): 3-12.
- Albuquerque E, Sousa J. Long term evaluation of chronic diabetic foot ulcers non-healed after hyperbaric oxygen therapy. *Poit Cir cardiorac Vasc.* 2005; 12 (4): 227-36.
- Hunt TK, Pai MP. The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg Gynecol Obstet.* 1972; 135: 561-7.
- Asano T, Kaneko E, Shinozaki S, Imai Y, Shibayama M, Chiba T, et al. Hyperbaric oxygen induces basic fibroblast growth factor expression, and enhances blood perfusion and muscle regeneration in Mouse ischemic hind limbs. *Circ J.* 2007; 71 (3): 405-11.
- Sheikh AY. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch Surgery.* 2000; 135: 135: 1293-7.
- Fok TC, Jan A, Peel SA, Evans AW, Clokie CM, Sandor GK. Hyperbaric oxygen results in increased vascular endothelial growth factorprotein expression in rabbit calvarial critical-sized defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 105 (4): 417-22.
- Hopf HW, Gibson JJ, Angeles AP, Constant JS, Feng JJ, Rollins MD. Hyperoxia and angiogenesis. *Wound Repair Regen.* 2005; 13 (6): 558-64.
- Muhonen A, Haaparanta T, et al. Osteoblastic activity and neoangiogenesis in distracted bone irradiated rabbit mandible with or without hyperbaric oxygen treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 33 (2): 173-8.
- Liu ZJ, Velazquez OC. Hyperoxia, endothelial progenitor Cell mobilization and diabetic wound healing, *Antiox Redox Signal* 2008; 10: 1869-82.
- Baroni G, Porro T, Faglia E, Pizzi G, Mostropasqua A, Oriani G, et al. Hiperbaric oxygen in diabetic gangrene treatment. *Diabetes Care* 1987; 10(1): 81-6.
- Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Barbano P, et al. Change in major amputation rate in a center dedicated to diabetic foot care during the 1980s: prognostic determinants for major amputation. *J Diabetes Complications* 1998; 12 (2): 96-102.
- Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diab Care* 1996; 19(12): 1338-43.
- Kaya A, Aydın F, et al. Can major amputation rates be decreased in diabetic foot ulcers with hyperbaric oxygen therapy? *International Orthopaedics (SICOT)* 2009; 33: 441-6.
- Düzgün AP, Satır HZ, Özorun O, Saylan B, Kùlah B, Coşkun F, et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. *The Journal of Foot & Ankle Surgery* 2008; 47(6): 515-19.
- Ay H, Yıldız Ş. HBO tedavisi uygulama diyabetik ayaklarda TcPO2 ve TcPCO2 ölçümünün kriter olarak değerlendirilmesi. *Gùlhane Tıp Derg* 2004; 46: 20-4.
- Goldman RJ. HOT for wound healing and Limb salvage. *PMR* 2009; 1: 471.

## İLETİŞİM

Op. Dr. Cem Karaali  
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
1.Genel Cerrahi Kliniği İZMİR  
Tel: 0533.7370009  
e-posta: ckaraali@myynet.com

Başvuru : 14.01.2010

Kabul : 11.08.2010