

# Yumuşak doku radyonekrozunda hiperbarik oksijen tedavisi deneyimi: Olgu sunumu

The experience of hyperbaric oxygen therapy in soft tissue radionecrosis: a case report

Şefika KÖRPİNAR,<sup>1</sup> Akın Savaş TOKLU,<sup>1</sup> Didem KARAÇETİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı;  
<sup>2</sup>Şişli Etfal Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Geç dönem radyasyon hasarları organ ve dokularda ciddi yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açabilir. Yirmi yılı aşkın süredir radyonekrozların tedavisinde kullanılan "Hiperbarik Oksijen Tedavisi", Undersea Hyperbaric Medical Society (UHMS) ve European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) gibi Hiperbarik Tıp alanındaki çok önemli iki bilimsel kuruluşun endikasyonlar listesinde yer almaktadır. Bu yazıda nadir bir klinik prezentasyon olarak meme üst dış kadran yerleşimli enfekte yumuşak doku radyonekrozu olgusunda tek başına hiperbarik oksijen tedavisi ile elde edilen sonuçlar sunuldu. Tedavinin etkinliği LENT/SOMA cetveli ile takip edildi. Başlangıçta 23/1.642 olan LENT/SOMA skoru (LENT skoru 1/2), tek kişilik basınç odasında 2 ATA (atmosfer absolut) basınçta, 90 dakika süreyle uygulanan toplam 40 seanslık tedavinin ardından 12/0.857 ve altı ay sonunda 4/0.285 olarak belirlendi.

**Anahtar sözcükler:** Hiperbarik oksijen; radyoterapi; radyasyon hasarı; yumuşak doku radyonekrozu.

Radiation's late effects may lead to complex and potentially devastating complications in normal tissue. In many cases, resulting radionecrotic lesions seriously impair form and function which may be life-threatening and more devastating than primary malignant disease. Hyperbaric oxygen therapy is being used for treatment of radionecrosis for the last twenty years and is included in indication list of two important scientific committees, Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) and European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM). In this report, we present an upper outside quadrant of the breast-soft tissue radionecrosis case which treated with HBO. The efficacy of hyperbaric oxygenation was followed by LENT/SOMA scoring. After 40 sessions of daily 90 minutes of HBO therapy at 2.0 ATA (atmosphere absolute) in a monoplace pressure chamber, the LENT/SOMA scoring which was 23/1.642 (LENT score 1/2) on admission found to be 12/0.857 by the end of the therapy and 4/0.285 on sixth month control examinations.

**Key words:** Hyperbaric oxygen; radiotherapy; radiation injury; soft tissue radionecrosis.

Radyoterapinin amacı, çevre sağlam dokuya en az zarar verecek biçimde hesaplanmış radyasyon dozunun belirlenen tümör dokusuna verilmesidir. Bu sayede en az morbidite ile tümör eradikasyonu, yüksek yaşam kalitesi, uzamış sağkalım süresi, ağrı gibi kansere bağlı pek çok semptomun önlenmesi, luminal devamlılık, kemik bütünlüğü ve organ fonksiyonunun korunması sağlanabilir. Ancak iyonizan radyasyon, geliştirilen tüm yeni tekniklere rağmen uygulama alanında tümör dokusuyla bir-

likte normal dokularda da hasara neden olabilir. Baş-boyun bölgesi kanserlerinde kemik yapılar ve larenksin, pelvis bölgesi malignitelerinde mesane, vajen duvarı, rektum ve ince bağırsakların ya da radyasyon portalı içine giren yumuşak dokuların radyasyon hasarına uğrayabildiği bilinmekte, tedavinin planlama ve uygulama safhalarında birçok organ için tolerans eğerileri kullanılmaktadır.<sup>(1)</sup> Radyasyonun etkileri kronolojik olarak *akut* (ilk 6 ay), *subakut* (ikinci 6 ay) ve geç (gözleendiği zamana

İletişim (Correspondence): Dr. Şefika Körpınar, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, 34390 Çapa, İstanbul, Turkey.

Tel: +90 - 212 - 414 20 00 / 31250 Faks (Fax): +90 - 212 - 414 20 32 e-posta (e-mail): sefikorpınar@yahoo.com

bağlı) olmak üzere üçe ayrılır. Akut hasarlar doğrudan sellüler toksisiteye bağlı olarak gelişir. Genel olarak akut reaksiyonların görülme sıklığı ve şiddeti ile geç etkilerin görülme sıklığı ve şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Bununla birlikte, şiddetli erken reaksiyonları ciddi geç dönem etkiler izleyebilir. Bu durum deri, yumuşak doku ya da kemik dokusunda ve özellikle baş-boyun bölgesi tümörlerinde ciddi mukozal reaksiyonların sonrasında gelişir.<sup>[2,3]</sup> Gecikmiş komplikasyonlar ise karakteristik olarak radyasyon uygulamasını takip eden bir latent periyodun sonunda ortaya çıkar. Erken dönem reaksiyonların aksine geri dönüşsüz, genellikle progresif seyirli ve dokularda yarattığı ciddi yapısal ve fonksiyonel bozukluklar nedeniyle, kimi zaman malignitenin kendisinden çok daha yıkıcıdır. Bir başka deyişle, tanı sonrası sarsılmış, prognoz nedeniyle endişeli ve korkmakta olan bir kanser hastasını, radyoterapi sonrasında iyileşmeyen kronik bir yara, hayatı tehdit eden kanamalar, kimi zaman dayanılmaz hale gelen ağrı, dışkı ve idrar inkontinansı, fistüller, kötü kokulu akıntı, doku bütünlüğünün bozulmasına bağlı şekil ve fonksiyon bozuklukları, kısaca kötü bir yaşam kalitesi bekliyor olabilir. İnsidans ve şiddete etki eden faktörler total doz, fraksiyon dozu, tedavi süresi, ışınlanan volüm, kemoterapi, hormonoterapi, cerrahi ve hipertermi ile kombinasyon varlığı, yaş, cinsiyet, tütün kullanımı, alkol tüketimi, anemi, ateroskleroz, kollojen-vasküler hastalıklar, enfeksiyonlar, fonksiyonel hastalıklar, genetik sendromlar gibi tedavi şekliyle ya da hastayla ilişkilidir.<sup>[3-5]</sup>

Radyasyon kökenli doku hasarının patofizyolojisinde yer alan değişiklikler sellüler deplesyon, vasküler dansite ve kapiller yoğunluğunda azalma, fibrozis ve atrofidir. Patofizyolojik süreç doku düzeyinde kronik hipoksiyle sonuçlanır.<sup>[6]</sup> Bu nedenle radyonekroz tedavisinde amaç; hasarlı dokuda revaskülarizasyonu sağlamak, fibroblastik aktiviteyi geliştirmek olmalıdır. Kapalı bir basınç odası içinde tümüyle basınç altına alınan hastaya 1 ATA'dan (atmosfer absolut=760 mmHg) daha yüksek basınçlarda aralıklı olarak %100 oksijen solutulması esasına dayanan "Hiperbarik Oksijen Tedavisi"nin (HBOT) radyonekrozlardaki etkinliği de, yüksek basınç ortamında yapılan %100

oksijen solunumu nedeniyle vücut sıvı ve dokularında yüksek oranda çözünen oksijenin sağladığı etkilere dayanmaktadır.<sup>[7]</sup> Hiperbarik oksijenizasyonun radyasyon onkolojisi pratiğine girmesi ve mandibular osteoradyonekrozda elde edilen olumlu sonuçlar diğer anatomik lokalizasyonlar için de kullanılmaya başlanmasına neden olmuştur.<sup>[6,8-11]</sup> Ancak bu lokalizasyonlarla ilgili klinik tecrübelerin azlığı, 2001 yılında, Lizbon'da, ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) ve ECHM'yi (European Committee for Hyperbaric Medicine) bir araya getirmiş ve konferans sonucunda ortaya çıkan konsensus metni ile birlikte mandibuler osteoradyonekroz dışındaki anatomik lokalizasyonlar için de araştırma ve olgu çalışmalarına gereksinim olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>[12,13]</sup>

Sunduğumuz olgu, bu gereksinim çerçevesinde radyasyon hasarının yerleşimi, konvansiyonel yöntemlere yanıtızsızlığı ve cerrahi tedavi uygulanamaması nedeniyle tek başına HBOT ile sağlanan tam iyileşme açısından önemlidir.

## OLGU SUNUMU

Elli bir yaşında kadın hasta, iki yıl önce sağ memede palpabl kitle nedeniyle Haseki Devlet Hastanesi Genel Cerrahi kliniğine başvurdu. "Trucut" biyopsi sonrasında invaziv duktal karsinom tanısı aldı. Değerlendirme sonrası T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> olarak evrelenen hastaya genişletilmiş eksizyon ve 2. seviye aksiller küretaj uygulanarak Şişli Etfal Hastanesi Onkoloji kliniğine sevk edildi. Altı kür kemoterapi [5 Fluorouracil (850 mg), Adriamycin (85 mg) ve Cyclophosphamide (850 mg)] tamamlandıktan sonra radyoterapi Co60 teleterapi cihazı ile göğüs duvarı ve periferik lenfatiklere 4800 cGy/24 fr'da uygulandı. Hastada tedavinin son seanslarında radyoterapi alanında belirgin nekroz ortaya çıktı. Takiplerinde nekroz bölgesinde enfeksiyon gelişmesi üzerine günlük pansuman ve antibiyoterapiye başlandı; dört ay süren bu tedaviden fayda görmeyen hastanın plastik ve rekonstrüktif cerrahi konsültasyonunda olası komplikasyonları nedeniyle ameliyat uygun görülmedi. Hiperbarik oksijen tedavisi için Temmuz 2004'te kliniğimize sevk edilen hastanın fizik muayenesinde;



**Şekil 1.** Hiperbarik oksijen tedavisi öncesinde sağ aksillada enfekte, ülser, yumuşak doku radyonekrozunun görünümü.



**Şekil 2.** Tedavi seyrinde enfeksiyonda gerileme, granülasyon dokusu artışı ve epitelizasyonda ilerleme izleniyor.

sağ aksillada yaklaşık 5x5 cm ebatlarında akıntılı, kokulu, enfekte, ülser lezyon saptandı (Şekil 1).

Laboratuvar incelemelerinde anemisi bulunan hastanın, hsCRP: 5.2 mg/L, sedimentasyon: 14 mm/saat, CA 15-3: 24 U/mL, CA 125: 13.93 U/ml, lezyon çevresinde transkutanöz oksijen basıncı ölçümü (TcPO<sub>2</sub>): 42 mmHg, transkutanöz karbondioksit basıncı ölçümü (TcPCO<sub>2</sub>): 56 mmHg olarak saptandı. Yara alanından alınan kültür materyalinde *Pseudomonas aeruginosa* ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* üredi. Mevcut bulgularla hastanın LENT/SOMA (Late Ef-

fects Normal Tissue/Task Force Subjective, Objective, Management, and Analytic) cetvelinde LENT 1 skoru 23, LENT 2 skoru 1.642 olarak saptandı. HBOT için herhangi bir engeli olmayan hastaya, kliniğimizde bulunan tek kişilik basınç odasında, 2 ATA basınçta, 90 dakika, %100 oksijen solunumu şeklinde, günde bir seans, haftada beş gün HBOT uygulanmaya başlandı. Enfeksiyona yönelik antibiyoterapisi Ceftazidime (3x1 g) (i.v.), Amikacin (1x1 g) (i.v.) ve Sulfamethoxazole ve Trimethoprim (1x500 mg) (oral) şeklinde verildi. Hastanın günde iki kez olmak üzere yapılan pansumanları sırasında enfekte ve nekrotik alanlar temizlendi. Tedavi seyrinde yara alanında belirgin granülasyon, yara kenarlarında kontraksiyon ve epitelizasyon gelişimi ile enfeksiyonun gerilediği gözlemlendi (Şekil 2). Bu gelişmeler, toplam 40 seans HBOT tedavisinin ardından Şişli Etfal Hastanesi Onkoloji kliniğince tekrarlanan LENT/SOMA değerlendirmesinde elde edilen skora LENT 1: 12, LENT 2: 0.857 şeklinde yansdı. Hiperbarik oksijen tedavisinin tamamlanmasının ardından poliklinik takibine alınan hastanın yarası tamamen kapandı (Şekil 3). Altı ay sonrasında yapılan kontrol



**Şekil 3.** Hiperbarik oksijen tedavisi sonrası yara alanında tam iyileşme görülüyor.

değerlendirmesinde LENT 1 skoru 4, LENT 2 skoru 0.285 olarak belirlendi.

## TARTIŞMA

Radyasyon hasarı dokuların anatomik ve fizyolojik özelliklerini değiştirir. Etkilenen alanda yer alan fibroblastlar, endotel hücreleri, kas ve sinir dokusu hücreleri farklı büyüme paternlerine sahiptir. Üstelik bu non-tümöral hücrelerin radyasyona duyarlılığı, bir başka deyişle hasardan etkilene dereceleri de farklıdır. İyonizan radyasyon, uygulandığı alanda yalnızca hücre ölümü ile sınırlı kalmayıp, yeni somatik hücre oluşumu ya da DNA transkripsiyonu gibi fonksiyonlar açısından defektif hücreler de yaratmaktadır. Sellüler depresyon, vasküler dansite ve kapiller yoğunluğunda azalma, fibrozis, atrofi ve doku hipoksisi şeklinde ortaya çıkan geç dönem radyasyon hasarı patofizyolojisi, 3-H dokusu (Hipoksik, Hipovasküler, Hiposellüler) olarak tanımlanır.<sup>[6]</sup> 3-H dokusunun klinik görünümü ülserasyon, pigmentasyon değişiklikleri, endürasyon, doku elastikiyetinin kaybı, lokal eritem ve duyarlılık artışı şeklinde ortaya çıkar.<sup>[14]</sup> Bu doku, hücre ve matriks kaybı nedeniyle kendiliğinden veya cerrahi, travma gibi etkilerle iyileşmeyen, kronik bir yara oluşturmaya ve hızla nekroza gitmeye adaydır. Nekroza gidişin 3-H dokusunun yapısal özelliğinden kaynaklandığı, enfeksiyon gelişiminin de nekrotik dokuların kontaminasyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı ileri sürülmektedir.<sup>[6,7]</sup> Herhangi bir travma öyküsü olmayan hastamızda, kliniğimize başvuru nedeni olan kronik, enfekte yaranın oluşumu da bu görüş ile uyumlu idi.

Hiperbarik oksijen, radyasyona maruz kalmış dokularda anjiogenez, fibroblast ve osteoblast proliferasyonu, kollajen oluşumunu stimüle eder, hücrel oksijen düzeyini artırır. Tedavi sırasında plazmada çözünen oksijen, dokuların metabolik gereksinimini karşılayabilecek düzeye kadar çıkarak doku hipoksisi nedeniyle bozulan fonksiyonların iyileşmesine yardımcı olur. Doku hidroksiprolin, ATP ve fosfokreatinin düzeylerinde sağlanan artışla, bir yandan neovaskülarizasyon için gerekli fibroblast-kollajen matriks desteği sağlanmış olurken, öte yandan lökositlerin bakterisidal

aktiviteleri artırılarak yara iyileşmesi için optimum koşullar sağlanmaktadır. Normal yaralarda, santraldeki 0-5 mmHg'lık düşük parsiyel oksijen basıncı değerlerine karşılık, perfüzyonu normal çevre dokuda 50-60 mmHg düzeyinde değerler sözkonusudur. Bu yüksek oksijen gradyanı ile yara iyileşmesi sürecindeki kapiller tomurcuklanma ve kollajen sentezi stimülasyonu sağlanır. Oysa radyonekrotik bir yara alanında oksijen gradyanı, kemotaktik süreci başlatamayacak kadar düşüktür. HBOT ile ilk altı-sekiz seanslık tedaviyi takiben oksijen gradyanının hızla yükselerek, ortalama yirmi dört HBOT seansı sonrasında 3-H dokusunun transkutanöz oksijenizasyonu normal dokuların %75-85'i düzeyine ulaştığı bildirilmiştir.<sup>[6]</sup> Olgumuzda HBOT öncesi uygulanan konvansiyonel yöntemlere yanıt alınmaması ve olası komplikasyonları nedeniyle cerrahi girişim önerilmemesi de bu patofizyolojik süreçlerin bir sonucudur. Zira toplam 40 seanslık HBOT sürecinde antibiyoterapi ve günlük pansuman dışında herhangi bir tedavi uygulanmamış, rekonstrüktif cerrahi yöntemlere ihtiyaç duyulmamıştır.

Radyoterapinin geç dönem komplikasyonlarının takibinde en geniş kullanım alanına sahip olanlar, RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer) ve LENT/ SOMA cetvelleridir.<sup>[15]</sup> Olgumuzda tedavinin etkinliği LENT/SOMA cetveli ile takip edildi.

Konvansiyonel tedavi yöntemleri ile sonuç alınamayan ülsere, enfekte yumuşak doku radyonekrozlarının tedavisinde hiperbarik oksijenizasyonun yararlarını bildiren diğer yayınlarda olduğu gibi, sunulan bu olgu da, HBOT'nin etkin bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):123-35.
2. Fowler JF. Fractionation and therapeutic gain. In: Steel GE, Adams GE, Peckham MT, editors. *Biological basis of radiotherapy*. Amsterdam: Elsevier Science; 1983. p. 181-94.
3. Pasquier D, Hoelscher T, Schmutz J, Dische S,

- Mathieu D, Baumann M, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues: a literature review. *Radiother Oncol* 2004;72(1):1-13.
4. Baumann M. Impact of endogeneous and exogeneous factors on radiation sequelae In: Dunst J, Sauer R, editors. *Late sequelae in oncology*. Berlin: Springer Verlag; 1995. p. 3-12.
  5. Baumann M, Bentzen SM. Clinical manifestation of normal tissue damage. In: Steel GG, editor. *Basic clinical radiobiology*. 3rd ed. London: Arnold; 2002. p. 105-19.
  6. Marx RE. Radiation injury to tissue. In: Kindwall EP, Whelan HT, editors. *Hyperbaric medicine practice*. 2nd ed. Flagstaff, AZ: Best Publishing; 2002. p. 665-724.
  7. Feldmeier JJ. The hyperbaric oxygen therapy committee report UHMS. In: Feldmeier JJ, editor. *Hyperbaric oxygen 2003. Indications and results*. Kensington, Maryland: 2003. p. 87-100.
  8. Bevers RF, Bakker DJ, Kurth KH. Hyperbaric oxygen treatment for haemorrhagic radiation cystitis. *Lancet* 1995;346(8978):803-5.
  9. Woo TC, Joseph D, Ozer H. Hyperbaric oxygen treatment for radiation proctitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(3):619-22.
  10. Williams JA Jr, Clarke D, Dennis WA, Dennis EJ 3rd, Smith ST. The treatment of pelvic soft tissue radiation necrosis with hyperbaric oxygen. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(2):412-5.
  11. Feldmeier JJ, Heimbach RD, Davolt DA, Brakora MJ. Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for severe laryngeal necrosis: a report of nine consecutive cases. *Undersea Hyperb Med* 1993;20(4):329-35.
  12. Unpublished Report (Long Version): Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues. 5th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine; October 19-20, 2001; Lisbon, Portugal.
  13. Feldmeier J, Carl U, Hartmann K, Sminia P. Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? *Undersea Hyperb Med* 2003;30(1):1-18.
  14. Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(1):28-46.
  15. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, Littbrand B, Mornex F, Bernier J, et al. EORTC Late Effects Working Group. Late Effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1043-7.