

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

**HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN
AÇLIK KAN ŞEKERİ VE PERİFERİK İNSÜLİN DİRENCİNE
ETKİSİ**

Dr. Levent DEMİR

**Danışman
Prof. Dr. Şamil AKTAŞ**

UZMANLIK TEZİ

**İSTANBUL
2013**

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

HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN
AÇLIK KAN ŞEKERİ VE PERİFERİK İNSÜLİN DİRENCİNE
ETKİSİ

Dr. Levent DEMİR

Danışman
Prof. Dr. Şamil AKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve deneyimini benimle paylaşıp, tavsiyeleri ve eleştirileriyle beni yönlendiren, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim sayın hocam Prof. Dr. Maide CİMŞİT'e teşekkür ederim.

Eğitimim süresince birikimini bizlerle paylaşıp yenilik ve araştırmaya yönlendiren, yanında çalışmaktan onur duyduğum tez danışman hocam Prof. Dr. Şamil AKTAŞ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımıyla bizlere örnek olan, bilgisini ve deneyimlerini her zaman cömertçe bizlerle paylaşan Prof. Dr. Akın Savaş TOKLU'ya teşekkür ederim.

Engin tecrübelerini her an bir espriyle bağdaştırıp sunarak öğretmekte ustalığıyla hatırlayacağım Prof. Dr. Salih AYDIN'a teşekkür ederim.

Yoğun iş yüküne rağmen bana da ayıracak zaman bulan ve tezimin planlanmasında ve sürdürülmesinde yol gösterici olan Prof. Dr. İlhan SATMAN'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli uzmanlarım Bengüsu Mirasoğlu ve Nurdan Gül'e teşekkür ederim.

Bu çalışmanın hayata geçirilmesine bizzat katkıda bulunup, sonsuz emek harcayan başta Ayşe, Vildan, Fatma, Tuğba, Füsun, Sema, Zeynep'e ve diğer tüm kıymetli hemşirelerimize teşekkür ederim.

Son üç yılımı birlikte geçirdiğim, çalışmaktan büyük keyif aldığım Selçuk Tatar'a, Hasan H. Gürbüz'e ve diğer asistan arkadaşlarım Abdullah, Nihal, Hayriye, Furkan, İzzettin, Aslıcan, Erdal, Eylem, Emin, Selim, Hasan, Yavuz'a gösterdikleri arkadaşlık, sevgi, yardım ve sabırları için teşekkür ederim.

Bitmeyen enerjisiyle çalışıp deneyimlerini, yardımını ve dostluğunu bizlerden hiçbir zaman esirgemeyen fizyoterapist Ali ÇELİK'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığımız Cengiz abimize, Mahir ve Harun'a teşekkür ederim.

Bana maddi manevi her türlü desteği veren gönüllerin başkanı Ünal Tombulel'e teşekkür ederim.

Destek, sevgi ve yardımlarından dolayı Melek Alvuroğlu'na teşekkür ederim.

Varlıkları bana bir hediye olan anneme, babama ve abime her şey için teşekkür ederim.

Dr. Levent DEMİR

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
ABSTRACT	2
I. GİRİŞ	3
II. GENEL BİLGİLER	5
A. DİABETES MELLİTUS	5
1. Tanım	5
2. Diyabet Prevalansı	5
3. Klinik Tanı ve Sınıflama	6
4. İnsülin Direnci	11
B. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ	21
1. Tanım	21
2. Tarihçe	22
3. Fiziksel Temel	25
4. Oksijen Toksisitesi	27
5. HBO'nun Fizyolojik etkileri	28
6. Endikasyonlar	31
7. Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar	35
C. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ VE İNSÜLİN DİRENCİ	37
III. AMAÇLAR	40
IV. GEREÇ VE YÖNTEM	41
A. ÇALIŞMA GRUPLARI	41
B. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	43
C. İNSÜLİN DİRENCİ DEĞERLENDİRİLMESİ: "HOMA"	44
D. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	45
V. BULGULAR	46
VI. TARTIŞMA	56
VII. SONUÇ	60
VIII. KAYNAKLAR	63
EKLER	67
ÖZGEÇMİŞ	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İnsülin reseptörü.

Şekil 2. insülinin vasküler etkileri.

Şekil 3. Tek kişilik basınç odası.

Şekil 4. Çok kişilik basınç odası.

Şekil 5. Basınç artışıyla oksijen çözünürlüğü ilişkisi.

Şekil 6. Homa2-IR yazılımı.

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizması bozukluğunun tanı kriterleri.

Tablo 2. Diabetes Mellitusun etiyolojik sınıflandırması.

Tablo 3. Sağlık Bakanlığı endikasyon listesi.

Tablo 4. UHMS tarafından belirlenen endikasyon listesi.

Tablo 5. ECHM'nin belirlediği endikasyon listesi.

Tablo 6. Göreceli kontrendikasyon listesi.

Tablo 7. Hastaların özellikler ve tanıları.

Tablo 8. Hastalara ait parametrelerin ortalamaları, bunlara ait standart sapmalar ve p değerleri.

Tablo 9. Çalışma gruplarının tekrarlayan ölçümlerde elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri.

Tablo 10. Çalışma gruplarının her bir basamak ölçümde elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri.

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Açlık kan şekeri ortalamaları.

Grafik 2. Non-diyabetiklerde insülin düzeyi ortalamaları

Grafik 3. Diyabetiklerde C-peptid düzeyi ortalamaları.

Grafik 4. HOMA_IR değeri ortalamaları.

Grafik 5. CRP ortalamaları

Grafik 6. HBA1C ortalamaları.

Grafik 7. Glukometre ile açlık kan şekeri ortalamaları.

Grafik 8. 1. saat tokluk kan şekeri ortalamaları.

Grafik 9. 2. saat tokluk kan şekeri ortalamaları

KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- ACTH:** :Kortikotropin
- ADA:** Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association)
- AKŞ:** Açlık kan şekeri
- Anti-GAD:** Anti glutamik asit dekarboksilaz
- APG:** Açlık plazma glukoz
- ATA:** Atmosfer Absolut
- BAG:** Bozulmuş açlık glukozu
- BGM:** Bozulmuş glukoz metabolizması (BAG, BGT, BAG/BGT)
- BGT:** Bozulmuş glukoz toleransı
- BKİ:** Boy-kilo indeksi
- CİGMAY:** Continuous Infusion of Glucose With Model Assesment
- CO:** Karbonmonoksit
- DİDMOAD:** Diabetes insipitus, diabetes mellitus, optik atrofi, sağırılık (Wolfram sendromu)
- EHCM:** European Committee for Hyperbaric Medicine
- EUBS:** European Underwater and Baromedical Society
- FFA:**Serbest yağ asidleri (free faty acids)
- GDM:** Gestasyonel diabetes mellitus
- GLUT:** Glukoz taşıyıcı protein (glucose transporter)
- HBO:** Hiperbarik Oksijen
- HECT:** Hiperinsulinemik öglisemik klemp testi
- HLA:** İnsan lökosit antijenleri (human lococyte antigen)
- HOMA:** Homeostasis Model Assesment
- HPA aks:** Mipotalamo-pitüiter-adrenal aks
- IAA:** İnsülin oto antikoru
- IA-2:** Anit tirozin fosfataz antikoru
- IA-2 β :** Anti fogrin antikoru
- ICA:** Adacık sitoplazmik antikoru
- IL:** İnterlöklin
- IRS:** İnsülin rezistans sendromu
- İTT:** İnsülin Tolerans Testi
- İ.Ü:** İsatnbul Üniversitesi
- İVGTT :** İntravenöz glukoz tolerans testi

MİNMOD: Minimal Model

ND DG: Amerikan Ulusal Diyabet Veri Toplama Grubu (National Diabetes Data Group)

NEFA: Non-esterifiye yağ asitleri

PI-3 kinaz: Fosfatidil inozitol 3-kinaz (phosphatidyl inositol 3-kinase)

PKO: Polikistik over

Rad: Diyabetle ilişkili ras (ras associated with diabetes)

TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırması

UHMS: Undersea and Hyperbaric Medicine Society

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

ÖZET

Amaçlar: Hiperbarik oksijen diyabetik hastalarda iyileşmeyen yaraların tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Diyabetik hastalarda HBO maruziyetinin kan şekerinde düşüşe neden olduğu bilinmektedir. Ancak bu düşüşün hangi mekanizma ile gerçekleştiği net değildir. Çalışmamızın amacı HBO tedavisinin kan şekeri düzeyine, insülin direncine, kan şekeri kontrolüne etkilerini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda Ekim 2012 – Ocak 2013 tarihleri arasında herhangi bir endikasyonla yatarak veya ayakta 2,4 ATA'da, 120 dk, günde bir seans ve haftada beş gün olmak üzere HBO tedavisine alınan 15 non-diyabetik, 12 diyabetik hasta dahil edildi. Hastalardan HBO tedavisine başlamadan önce, 10. seans sonrasında ve 20. seans sonrasında en az 8 saat açlık sonrası alınan kanlarda glikoz, insülin veya c-peptid, CRP, HBA1C, 1.saat tokluk kan şekeri, 2.saat tokluk kan şekeri ölçüldü. İnsülin direnci, Homeostasis Model Assessment (HOMA) yöntemi ile hesaplandı.

Bulgular: İnsülin, c-peptid ve HOMA-IR değerlerinde her iki grupta da anlamlı düşüş saptandı ($p<0,05$). Açlık kan şekeri, HBA1C ve CRP ortalamalarında diyabetik grupta anlamlı düşüş saptanırken non-diyabetiklerde bu parametrelerde anlamlı düşüş saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamız HBO tedavisinin diyabetiklerin yanı sıra non-diyabetiklerde de insülin direncini anlamlı bir şekilde düşüğünü göstermesi bakımından bir ilktir. Çalışmanın bu yönü düşüşün HBO tedavisine bağlı olduğu kanaatini de güçlendirmektedir. Diyabetiklerde ilk iki ölçüm arasındaki anlamlı farklılık dışında her iki grupta da CRP değerlerinde belirgin farklılık yoktu, oysa insülin direncinde her iki grupta da anlamlı düşüşün gösterilmesi düzelmenin infeksiyon varlığına değil HBO tedavisine bağlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Hiperbarik Oksijen, Homeostasis Model Assessment

ABSTRACT

Objectives: The use of hyperbaric oxygen is common in the treatment of diabetic wounds to heal. HBO is known to cause a reduction in blood glucose levels in diabetic patients. But the mechanism of this decrease is not clear. The aim of this study was to determine the effects of HBO on blood glucose levels, insulin resistance and blood sugar control.

Materials and Methods: 15 non-diabetic, 12 diabetic patients were included who cared for any indication of HBO, inpatient or outpatient, in our department between october 2012 - january 2013. HBO protocol was 100% oxygen at 2.4 absolute atmospheres for 2 h, five sessions per week. Patients were at least 8 hours after fasting blood samples were taken starting on HBO, after 10 sessions and after 20 sessions. Glucose, insulin and c-peptide, CRP, HbA1C, 1 hr post-prandial blood glucose and 2 hr post-prandial blood glucose was measured. Insulin resistance was calculated by the Homeostasis Model Assesment (HOMA).

Results: Insulin, c-peptide, and HOMA-IR values were significantly decreased in both groups ($p < 0.05$). Fasting blood glucose, HbA1c, and CRP was significantly decreased in the diabetic group.

Conclusion: This is the preliminary study that shows the HBO therapy significantly decreased insulin resistance in diabetics as well as non-diabetics. This aspect of the study supports the opinion of HBO therapy decreased insulin resistance. CRP levels in both groups did not differ significantly except of the first two measuring in diabetics. The significant decrease of insulin resistance in both groups showing improvement in insulin resistance due to HBO therapy, not the presence of infection.

Key words: Hyperbaric Oxygen, Homeostasis Model Assessment

I. GİRİŞ

Diabetes mellitus insülin hormonu sekresyonunun, etkisinin veya her ikisinin de bozukluğu sonucunda ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden kronik bir metabolizma hastalığıdır. Ülkemizde 2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Araştırması (TURDEP-II) sonuçlarına göre Türkiye’de erişkin (20 yaş ve üzeri) popülasyonun diyabet prevalansı %13,7 bulunmuştur. Bu oran 1998 yılında yapılan TURDEP çalışmasında %7,2’dir. Bu çalışmalara göre Türkiye’de 12 yılda diyabet sıklığı %90, obezite sıklığı %44 artmıştır (8). Bu hastaların yaklaşık %15’inde diyabetik ayak ülserleri gelişmektedir (55).

Hiperglisemi yara iyileşmesinde gecikmeye, infeksiyon sıklığında artışa ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Hayatı tehdit eden durumları ve ağır hastalıkları bir stres faktörü olarak algılayan bedenimiz, bu durumlara adaptasyon için çeşitli hormonal ve metabolik cevaplar verir. Infeksiyona bağlı interlökin (IL)–1, IL–6 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi çeşitli mekanizmalarla hiperglisemik etkiye neden olan proinflamatuvar sitokinlerin düzeyleri belirgin olarak artar. IL-6’nın CRH ve ACTH salınımına neden olduğu ve nöroendokrin sistem ve sitokinlerin arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir (35). Ayrıca TNF- α ’nın stres hormonlarından kortizol, epinefrin, norepinefrin ve glukagon düzeylerini artırdığı da gösterilmiştir (36). O halde proinflamatuvar sitokinlerin hiperglisemi mekanizmalarından birisi de stres hormonları üzerinden glikoz metabolizmasındaki değişikliklerdir. TNF- α ’nın insülin reseptörü ve sinyal yolağı aracılığıyla özellikle periferik insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (37)

Hiperbarik Oksijen (HBO) tedavisi kapalı bir sistem içinde 1 atmosfer absoluttan (1 ATA = 1 Bar = 760 mmHg) daha fazla bir basınçta aralıklı %100 oksijen solunması ile yapılan medikal bir tedavi yöntemidir (40). HBOT günümüzde arteriyel gaz embolisi, karbonmonoksit (CO) zehirlenmeleri, dekompresyon hastalığı, diyabetik ayak gibi iyileşmeyen problemli yaralarda, radyasyon nekrozu, nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları, gazlı gangren ve dirençli osteomyelitlerde ana veya yardımcı tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (59).

HBO diyabetik hastalarda iyileşmeyen yaraların tedavisinde tüm dünyada yaygın olarak kullanılır. Hiperbarik oksijen tedavi merkezlerinden gelen anekdot niteliğindeki kanıtlara dayanarak HBO maruziyetinin diyabetik hastalarda hipoglisemi geliştirme eğilimi yarattığı düşünülmüş, yapılan araştırmalarda insülin bağımlı diyabetik hastaların bazılarında veya tamamında HBO’nun açlık kan şekeri düzeylerinde düşüşe neden olduğunu gösterilmiştir (62).

Çeşitli olasılıklar öne sürülse de HBO sırasında gelişen hipogliseminin mekanizması bilinmemektedir. Mekanizma ne olursa olsun hipogliseminin klinik etkileri önemlidir ve HBO'nun fizyolojik etkilerini maskeleyebilir ya da merkezi sinir sistemi oksijen toksisitesiyle karıştırılabilir (65).

HBO'nun hipoglisemik etkisini açıklamak için en akla yatkın mekanizma insülin direncindeki düşüş olduğu düşünülmektedir. İnsülin bağımlı diyabetiklerde insülin reseptör sayısının belirgin şekilde insülin kullanmayan diyabetiklerden daha fazla olması ve HBO'nun kan şekerini düşürücü etkisinin insülin kullanan hastalarda daha belirgin olması bu görüşü desteklemektedir (65).

Bu çalışma, HBO tedavisinin açlık kan şekeri ortalamalarına ve periferik insülin direncine etkilerini aydınlatmayı amaçlamaktadır. Elde edilen verilerin, HBO'nun hipoglisemik etkisinin ortaya konmasında ve anlaşılmasında bir basamak olması beklenmektedir.

II. GENEL BİLGİLER

A. DİABETES MELLİTUS

1. Tanım

Diabetes mellitus insülin hormonu sekresyonunun, etkisinin veya her ikisinin de bozukluğu sonucunda ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden kronik bir metabolizma hastalığıdır. Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açar. Diabetes mellitus'un en önemli semptomları poliüri, ağız kuruluğu ve polidipsidir. Olguların bir kısmında ise hastalık, açıklanamayan kilo kaybının yanı sıra bazen polifaji, halsizlik, çabuk yorulma, görme bulanıklığı ve enfeksiyonlara eğilim ile ortaya çıkar. Kronik hiperglisemi birçok organın, özellikle göz, böbrek, sinirler, kalp ve damarların hasarına, fonksiyonlarının bozulmasına veya yetersizliğine neden olur. Akut ve kontrolsüz diyabette ketoasidoz ve nonketotik hiperozmolar sendrom gelişerek hayatı tehdit eder. Diabetes mellitusun insülin eksikliği ile sonuçlanan otoimmün β -hücre yıkımından, insülin direncine kadar değişen birçok klinik formu vardır (1).

2. Diyabet Prevalansı

Diyabet prevalansı tüm dünyada hızla artmaktadır. WHO'nun son tahminlerine göre tüm dünyada diyabetli sayısı 2025 yılında 300 milyon olacaktır. Ülkemizde 2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Araştırması (TURDEP-II) sonuçlarına göre Türkiye'de erişkin (20 yaş ve üzeri) popülasyonun diyabet prevalansı %13,7 bulunmuştur. Bu oran 1998 yılında yapılan TURDEP çalışmasında %7,2'dir. Bu çalışmalara göre Türkiye'de 12 yılda diyabet sıklığı %90, obezite sıklığı %44 artmıştır (8). ABD'de 18,2 milyon diyabetli, genel erişkin toplumun %6,3'ünü oluşturmaktadır. Bunun 13 milyonu bilinen diyabetlidir; bunların 5,2 milyonu, neredeyse üçte biri diyabetli olduğunu bilmemektedir (1). Aynı kaynağa göre ABD'de 41 milyon kişi prediyabetlidir. TURDEP çalışması sonuçlarına göre ülkemizde 6,5 milyon kişinin diyabetli olduğu tahmin edilmektedir. Bu kişilerin %45'i diyabetinin farkında değildir. Aynı çalışmada BGT prevalansı %28,7 bulunmuştur ve bu rakam Türkiye'de 13,8 milyon kişinin diyabet adayı (prediyabetik) olduğunu düşündürmektedir.

3. Klinik Tanı ve Sınıflama

İdeal diyabet sınıflamasının hem klinik tanımlayıcı kriterlere dayanan diyabet evrelerini hem de etiyolojik gruplamayı içermesi gerekir. Diabetes mellitus için ilk önemli tanı kriterleri, 1979 yılında “Amerikan Ulusal Diyabet Veri Toplama Grubu” (National Diabetes Data Group: NDDG) tarafından yayınlanmıştır. Buna göre diyabetin en spesifik ve en sık rastlanan komplikasyonlarından retinopatinin glukoz yüklemesinden sonraki 2. saatte plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl ile yakın ilişkili olması ve bunun açlıkta 140 mg/dl’ye karşılık gelmesi nedeniyle diyabet tanısı; toklukta ≥ 200 mg/dl ve açlıkta 140 mg/dl olarak kabul edilmiştir (2). Bu kriterler, 1980 yılında WHO tarafından bazı değişikliklerle kabul edilmiş ve bu kriterler ışığında diyabet sınıflaması yapılmıştır (3). 1985 yılında WHO’nun revize ettiği tanı kriterlerine göre diyabet tanısı için açlık plazma glukozu (APG) ≥ 140 mg/dl olması veya oral glukoz toleran testi (OGTT)’nin 2. saat (2. saat PG) düzeyinin ≥ 200 mg/dl olması gerekmekte idi. 2. saat PG’nin 140-199 mg/dl olması ise bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak kabul edilmiştir (4). Daha sonra 1997 yılında “Amerikan Diyabet Birliği” (American Diabetes Association: ADA)’nin önderliğinde toplanan Diyabet Ekspertler Komitesi ve 1998 yılında WHO tarafından son 20 yılın çalışma sonuçlarına göre diyabet ve glukoz metabolizması bozuklukları ile ilişkili tanı kriterleri yeniden düzenlenmiş ve halen geçerli olan diyabet tanı ve sınıflaması belirlenmiştir (5,6). Son olarak 2003 yılında yeniden gözden geçirilen diyabet tanı kriterleri Tablo 1’de, diyabetin etiyolojik sınıflaması ise Tablo 2’de gösterilmiştir (7). Son yıllarda BGT ve BAG kategorileri “prediyabet” olarak kabul görmektedir.

Diabetes Mellitus	
1. Diyabet semptomlarına (poliüri, polipsi, polifaji ve/veya açıklanamayan kilo kaybı) ek olarak günün herhangi bir zamanında ölçülen plazma glukoz düzeyi	≥ 200 mg/dl
2. APG (8 st’ik açlığı takiben)	≥ 126 mg/dl
3. 75 g glukoz ile OGTT 2. st PG düzeyi	≥ 200 mg/dl
Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)	
OGTT’de 2. st PG	140-199 mg/dl
Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)	
Açlık plazma glukoz düzeyi	100-125 mg/dl
(APG=Açlık plazma glukozu, 2.st PG= 2.st plazma glukozu, OGTT= Oral glukoz tolerans testi)	

Tablo 1. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizması bozukluğunun tanı kriterleri

I. Tip 1 diyabet (genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β- hücre harabiyeti) A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik II. Tip 2 diyabet (ağırlıklı olarak insülin direncinin neden olduğu relatif insülin noksanlığı) III. Diğer spesifik tipler A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti 1. Kromozom 12, HNF-1α (MODY3) 2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY2) 3. Kromozom 20, HNF-4α (MODY1) 4. Kromozom 13, insulin promoter faktör-1 (IPF-1; MODY4) 5. Kromozom 17, HNF-1β (MODY5) 6. Kromozom 2, <i>NeuroD1</i> (MODY6) 7. Mitokondriyal DNA 8. Diğer B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler 1. Tip A insülin direnci 2. Leprechaunism 3. Rabson-Mendenhall sendromu 4. Lipoatrofik diyabet 5. Diğer C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları 1. Pankreatit 2. Travma/pankreatektomi 3. Neoplazi 4. Kistik fibroz 5. Hemokromatoz 6. Fibrokalkülöz pankreatopati 7. Diğer D. Endokrinopatiler 1. Akromegali 2. Cushing sendromu 3. Glukagonoma 4. Feokromositoma 5. Hipertiroid 6. Somatostatinoma 7. Aldosteronoma 8. Diğer	E. İlaç veya kimyasal ajanlar 1. Vacor 2. Pentamidin 3. Nikotinik asit 4. Glukokortikoidler 5. Tiroid hormonu 6. Diazoksit 7. β-adrenerjik agonistler 8. Tiyazidler 9. Dilantin 10. α-İnterferon 11. Diğer F. Enfeksiyonlar 1. Konjenital rubella 2. Sitomegalovirus 3. Diğer G. İmmün aracılıklı diyabetin az rastlanır formları 1. "Stiff-man" sendromu 2. Anti-insulin reseptör antikolları 3. Diğer H. Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar 1. Down sendromu 2. Klinefelter sendromu 3. Turner sendromu 4. Wolfram (DIDMOAD) sendromu 5. Friedreich tipi ataksi 6. Huntington korea 7. Laurence-Moon-Biedl sendromu 8. Miyotonik distrofi 9. Porfiriya 10. Prader-Willi sendromu 11. Diğer IV. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)
---	--

Tablo 2. Diabetes Mellitusun etiyolojik sınıflandırması

a. Tip 1 Diabetes Mellitus

Bu diyabet tipi tüm diyabetlilerin %5-10'unu oluşturur. Tip 1 diyabet, pankreas β -hücrelerinin progresif yıkımı ile karakterize insülinin yokluğu ile ortaya çıkan otoimmün, metabolik bir hastalıktır. Sonuçta mutlak insülin noksanlığı geliştiği için bu hastalar ketoasidoza eğilimlidir. Tedavide insülin kullanılması yaşamsal önem taşır. β -hücrelerinin immün yıkımını gösteren belirteçleri; adacık hücre sitoplazmik otoantikorları (ICA), insülin otoantikoru (IAA), glutamik asit dekarboksilaza karşı gelişen (Anti-GAD) otoantikoru, ve tirozin fosfataz'a karşı oluşan IA-2 ve fognin'e karşı meydana gelen IA-2 β 'dir. Tanı konulanların %85-90'ının serumunda bu otoantikorlardan bir veya genellikle birkaçı bulunur. İmmün aracılıklı diyabet, genellikle çocukluk çağında ve adolesanlarda görülmektedir. Bununla beraber herhangi bir yaşta, hatta yaşamın 8. dekadında bile görülebilir (1).

Bu hastalıkta HLA 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan MHC genleri ile güçlü bir ilişki saptanmıştır. Sınıf-2 HLA genlerinden DQA ve DQB grupları ile birliktelik gösterir. HLA-DQA*1 0301-0302 ve DQB*1 0501-0201 diyabet gelişimi açısından yüksek risk; HLA DQA*1/B*1 gruplarından 0301-0302/0301-0302, 0501-0201/0501-0502; 0301-0302/0401-0402 grupları orta derecede risk; 0102-0602 grupları ise direnç oluşturmaktadır (9).

Yıkıma uğrayan β -hücre oranı kişiden kişiye değişkenlik gösterir. Olguların çok azı obezdir, diğer otoimmün hastalıklardan Graves, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo, çölyak hastalığı, otoimmün hepatit, miyastenia gravis ve pernisiyöz anemi tip 1 diyabete eşlik edebilir veya hastalık klinik olarak bulunmasa da, hastaların serum örneklerinde hastalıklara ait antikörler bulunabilir (1).

Tip 1 diyabetin dört klinik evresi vardır:

- 1- Preklinik evre (otoimmün β -hücre yıkımının başlamasından klinik semptomların ortaya çıkışına kadar geçen süreç)
- 2- Erken klinik dönem (klinik semptomların ortaya çıktığı ve β -hücre rezervinin tamamına yakınının yıkımına kadar geçen süreç)
- 3- Klinik dönem (tüm klinik semptomların oturduğu ve otoantikör titrelerinin düşmeye başladığı süreç)

4- İleri klinik dönem (otoimmün belirteçlerin iyice düştüğü ve kronik komplikasyonların gözlemlendiği süreç).

b. İdiyopatik Diyabet

Bazı tip 1 diyabet formlarının etiyolojisi bilinmemektedir. İnsulinopenili ve ketoasidoza eğilimlidir, ancak otoimmün belirteçleri taşımazlar. Tüm tip 1 diyabetlilerin çok azını oluştururlar, HLA ile ilişkisi yoktur. Bazı ilaçlara (örneğin vacor, pentamidin) maruz kalındığında veya nadir görülen bazı sendromların seyrinde otoimmün olmayan β -hücre hasarı görülebilir. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık ile seyreden DIDMOAD (Wolfram) sendromunda otoimmünite ile ilişkisi gösterilemeyen bir mutlak insülin eksikliği söz konusudur (1).

c. Gestasyonel Diyabet (GDM)

GDM, ilk kez gebelik esnasında ortaya çıkan ve doğumla birlikte, genellikle düzelen diyabet formudur. Gebeliğin 24.-28. haftasında yapılan tarama testleri sonucunda tanı konulur. Bu gebelerde tedavi için diyet ve diyabetin diyet ile kontrol edilemediği olgularda insülin kullanılır. Çeşitli popülasyon çalışmaları tüm gebelerin %1-14'ünde GDM görüldüğünü göstermektedir. ABD'de her yıl gebelerin %4'ünü (yaklaşık 135.000) etkilemektedir. GDM daha sonraki gebeliklerde tekrarlama eğilimi gösterir. GDM tanısı konulmuş kadınlarda tip 2 diyabet riski 15-20 yıl sonunda %50'ye kadar yükselmektedir (1).

d. Tip 2 Diabetes Mellitus

Bu tip diyabet, tüm diyabetlilerin yaklaşık olarak %90–95'ini oluşturur. Bu kişilerde insülin direnci ve genellikle rölatif insülin yetmezliği vardır. Tip 2 diyabetlilerin büyük çoğunluğunda başlangıçta insülin tedavisine ihtiyaç yoktur. Spesifik etiyolojisi bilinmemektedir. Monozigot ikizlerde %90 oranında konkordans göstermesi hastalığın güçlü bir genetik yatkınlık zemininde geliştiğini düşündürmektedir. Genetik yatkınlığı hazırlayan genetik mutasyonlar, anormal genler ya da bu genlerin çeşitli polimorfizmleri söz konusudur. Ek olarak her biri genetik kontrol altında olan insülin sensitivite ve sekresyonunda çeşitli bozukluklar vardır (1). Bu hastaların çoğu normal kilonun üzerinde veya obezdir, obezitenin kendisi çeşitli derecelerde insülin direncine neden olur. Obez olmayanların da genellikle abdominal yağ oranları yüksektir. Ketoasidoz çok nadirdir, ya başka bir hastalığın stresi sonucunda veya infeksiyon esnasında gelişebilir. Pek çok hastada klinik tanıdan çok önce (5-15 yıl önce) glukoz metabolizmasının çeşitli derecede

bozuklukları (reaktif hipoglisemi, bozulmuş açlık glisemisi BAG, BGT) bulunmaktadır. Bunlarda β -hücre fonksiyonları normalken insülin düzeyleri normal veya yüksektir. En önemli risk faktörleri; ileri yaş, obezite ve fiziksel aktivite azlığıdır. Bu kişilerin çoğunda ailede diyabet, GDM, makrozomik bebek sahibi olmak, hipertansiyon, dislipidemi veya polikistik over sendromu (PKO) gibi risk faktörleri vardır (1).

(1). Normal Glukoz Metabolizması

Sağlıklı insanlar açken karaciğerde glukojenez ve glukojenoliz üzerinden gerçekleşen glukoz yapımı glukoz kullanımı ile aynı orandadır. Bu plazma glukoz düzeylerinin kontrol altında tutulmasını sağlar. Yemek yenildiğinde karaciğerde glukoz çıkışıyla dokular tarafından alınıp kullanılan glukoz miktarı arasındaki denge bozulur ve pankreas β -hücrelerinden salgılanan polipeptid yapıdaki insülin, glukoz homeostazının devamını temin eder.

Sağlıklı insanda insülin salgılanması üç fazda gerçekleşir; ilki erken faz insülin salgısıdır. İntravenöz glukoz tolerans testi (İVGTT)'nde, intravenöz glukoz verilmesinden hemen sonra başlayarak glukozun plazmada belirmesinden 3-5 dk sonra, insülin en yüksek düzeye çıkar ve yaklaşık 10 dk devam eder. Bu fazda önceden sentezlenip insülin sekresyon granüllerinde salgılanmaya hazır halde bekletilen insülin kana verilir, yani endojen insülin rezervini yansıtır. Bu fazı izleyen 10 dk içinde ikinci faz insülin salgısı başlar ve plazma glukozu normale dönene kadar devam eder. İkinci faz insülin salgısı postprandial glisemiye kontrol eder. Bunların dışında, bir de bazal insülin salgısı mevcuttur. Bu sayede postprandial dönemde ve bazal şartlarda dolaşımda bulunan belirli düzeydeki insülin ile glukoz homeostazının sürdürülmesi mümkün olur (10-14).

(2). Tip 2 Diyabetin Fizyopatolojisi

Tip 2 diyabet patogeneğinde insülinin karaciğerde, yağ dokusunda ve kaslardaki etkisinin kusurlu (az) olması (insülin direnci) ve pankreas β -hücrelerinin, yükselen glisemi karşısındaki duyarlılıklarının azalması (insülin salgısının aksaması) söz konusudur. Tip 2 diyabette karaciğerde yapılan glukoz miktarının artması, hem glukojenolizin uyarılması hem de glukoneogenezin artması sonucu gerçekleşir (10-14).

4. İnsülin Direnci

İnsülin kas ve yağ dokusu tarafından glukozun alınımı (tutulmasını, uptake)'nı artırır. Hepatik glukoz yapımını inhibe eder, böylece kan glukoz konsantrasyonunun regülasyonunu sağlar. Hücre büyümesi ve farklılaşmasında rol oynar. Yağ, karaciğer ve kasta lipogenez ile uyarılan yağ depolanmasına neden olur. Lipolizi, glukojenolizi ve protein yıkımını inhibe eder (10-14).

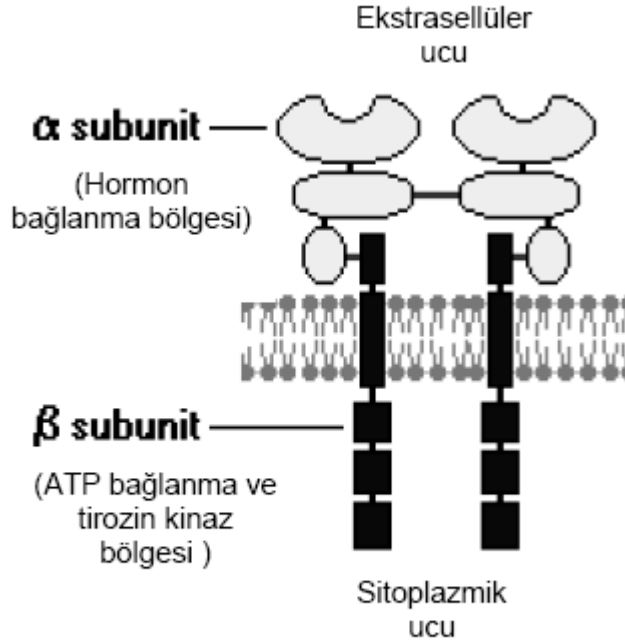
İnsülin direnci, belirli bir konsantrasyondaki insülinin glukoz tutulmasını uyarma etkisinin azalmasıdır. Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde, insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz baskılanması bozulur. İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas β -hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan intersisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye geçmesi gerekmektedir. İnsülin reseptörü ile birleşen insülin internalize edilerek sonuçta hormonun etkisini gerçekleştirecek bir seri postreseptör olayı tetikleyecektir. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama, organizmanın insüline subnormal yanıt vermesiyle sonuçlanacaktır (10-18).

İnsülin direnci fizyolojik durumlarda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite), bazı endokrin, metabolik veya genetik hastalıklarda (obezite, prediyabet, tip 2 diabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, polikistik over, akromegali, Cushing sendromu, Rabson-Mendenhall sendromu vb.) ve ilaç alımlarında (kortikosteroidler, bazı oral kontraseptifler, diüretikler) görülebilen bir durumdur (10-17).

a. İnsülin Reseptörü

İnsülin reseptörü tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir. Tetramerik bir proteindir; 2 α ve 2 β subünitten oluşur (Şekil-1). α subunit 135 kilodalton (kD) allosterik enzim gibi davranıp β subunitin (95 kD) tirozin kinaz aktivitesini inhibe eder. İnsülin α subünite bağlanır, α subunit β subüniti uyarır. β subunitindeki tirozin kinaz aktive olarak kendi kendisini fosforilize eder ve β subunit transfosforile olur, konformasyonel değişiklik meydana gelir ve kinaz aktivitesi artar. İnsülin reseptörüne bağlandıktan sonra hücre içi sinyal kaskadı ile ilişkili bir seri olay sonucunda glukoz yıkımı gerçekleşir ve enerji açığa çıkar. Diğer taraftan

sinyal yolları bir yandan aterojen etkilere neden olurken diğer taraftan sinyal yolağının karşı yönden etkin olması insülinin antiaterojen etkilerini güçlendirir (Şekil-2) (12-15).



Şekil 1. İnsülin reseptörü

b. İnsülin Direnci Oluşum Mekanizmaları

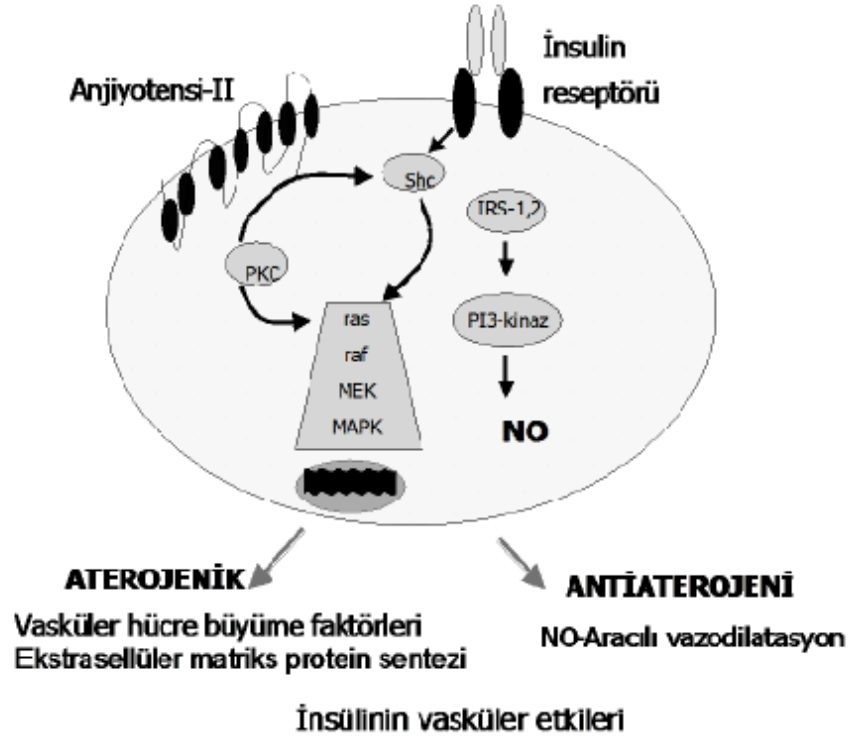
İnsülin direnci; prereseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere üç düzeyde gerçekleşebilir (17,19).

(1). Prereseptör Düzeyde İnsülin Direnci

İnsülin direncinin bu formu aşağıda anlatılan üç mekanizma ile görülebilir.

(a). Anormal β -hücre Salgı Ürünleri

İnsülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu oluşan defektif ürünlerdir. Proinsülin-insülin dönüşümünün tam olmaması gibi defektler nedeniyle oluşan insülin kullanılamaz (16).



Şekil 2. İnsülinin vasküler etkileri

(b). Dolaşan İnsülin Antagonistleri

Kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolaminler, serbest yağ asitleri, anti insülin antikorları gibi kanda dolaşan insülin antagonistleri insülin direncine neden olabilir (11-17).

(c). Kas

Prereseptör düzeydeki insülin direncinden asıl sorumlu olan patoloji iskelet kası morfolojisi ve fizyolojisindeki değişikliklerdir (11-17). İnsüline duyarlı hedef dokuların fonksiyonel kan gereksinimindeki bozukluklar da insülin etkisi için önemli sayılmaktadır. Kan akımındaki artış daha önce kapalı olan vasküler yatağın açılmasına, yeni kas fibrillerinin devreye girmesine ve kas glukoz kullanımının artmasına neden olur. İnsülinin vasküler endotelial hücrelere taşınmasında önemli bir bozukluk gösterilmemiştir (18).

(2). Reseptör Düzeyindeki İnsülin Direnci

İnsülinin biyolojik etkilerini gösterebilmesi için hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanması gerekmektedir. İnsülin reseptörü birbirlerine disülfid bağları ile bağlanan iki ekstrasellüler α ve iki transmembran β alt ünitesinden oluşur. β alt ünitesi hücre içinde protein tirozin kinaz aktivitesine sahiptir, insülin bağlandığında kendi kendisini fosforilleyerek aktive olur. İnsülin reseptöründe meydana gelen mutasyonlar; reseptör fonksiyonlarında spesifik defektler veya insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin bozulması ile ilişkili olabilir. İnsülin reseptör sayısında azalma ve bu reseptör mutasyonları insülin direncinden sorumlu olabilir (11-17).

(3). Post-reseptör Mekanizmalar

Tip 2 diyabetteki en temel etiyopatogenetik sorunlardan birisi postreseptör düzeydeki insülin direncidir.

(a). İnsülin Reseptör Tirozin Kinaz Aktivitesinin Azalması

Tip 2 diyabetlilerde, reseptör tirozin kinaz aktivitesinin, reseptör sayı ve bağlanmasıdaki azalmalardan bağımsız olarak azaldığı gösterilmiştir. Hipergliseminin normoglisemik düzeylere çekilmesi ile tirozin kinaz aktivitesi normale yaklaşır. Kilo verme ve diğer tedavi yöntemleri ile insülin direncinde sağlanan düzelmenin tirozin kinaz aktivitesini normalleştirilmesi, tirozin kinaz aktivitesinin edinsel bir patolojiden kaynaklandığını; dolayısı ile insülin direncinin nedeni değil, sonucu olabileceğini düşündürmektedir (11-15).

Sonuç olarak, tip 2 diyabette insülinin reseptör tirozin kinaz aktivitesini uyarması bozulmuş ve buna bağlı olarak reseptördeki kinazın otofosforilasyonu da azalmıştır (11-15).

(b). Reseptör Sinyal İletimindeki Anomaliler

İnsülin reseptöre bağlandıktan sonra oluşan uyarıların iletiminde insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) en önemli rolü oynar, diğerleri fosfatidil inozitol 3-kinaz (PI-3 kinaz) ve rad (ras associated with diabetes)'tır. İnsülinin reseptöre bağlanması ile insülin reseptöründeki tirozin kinaz aktive olarak IRS-1'deki spesifik tirozin kinaz kalıntılarını fosforlar ve bunun sonucunda da insülin sinyalleri oluşur. Oluşan sinyaller hedef hücre membranlarında glukozun transportu için gerekli uyarıyı sağlar. Tip 2 diyabetlilerde bu uyarı bozulmuştur (11-15).

(c). Glukoz Transportunda Azalma

Glukoz transporter GLUT adı verilen spesifik proteinler insülinin reseptörüne bağlanması ile oluşan uyarıyı sitozolden membrana hareket ettirir. İnsülin direncinde bu spesifik proteinlerin azalmasına bağlı olarak glukoz transportu bozulmuştur (20). En az 14 farklı GLUT tanımlanmıştır. GLUT-1; eritrositlerde glukoz transporunda görev alır, kan-beyin bariyeri boyunca bulunur. GLUT-2, karaciğer ve pankreas hücrelerinde bulunur. GLUT-3 nöronlarda bulunur. GLUT-4, kas ve yağ dokusunda bulunur ve insülin tarafından regüle edilir. GLUT-5, barsakta ve testiste fruktozu taşır. Önceleri bir pseudogen GLUT-6 olarak isimlendirilmiş, yakın zamanda GLUT-9, GLUT-6 olarak yeniden isimlendirilmiştir. GLUT-6 beyin, dalak ve lökositlerde yüksek oranda eksprese edilir (yaklaşık %45 oranında GLUT-8'e benzerdir). GLUT-7, karaciğer ve diğer glukoneogenetik dokularda da bulunur, glukozun endoplazmik retikulum membranından geçişini sağlar. GLUT-8 (%30 oranında GLUT-1'e benzer) yetişkin testisinde ve plasentada bulunur. GLUT-9 (%45 oranında GLUT-5'e, %38 oranında GLUT-1'e benzerdir), böbrekte ve karaciğerde bulunur, ayrıca plasentada, akciğerde, kan lökositlerinde, kalpte ve iskelet kasında da bulunur. GLUT-10 (%30-35 oranında GLUT-3'e benzer) tip 1 diyabete duyarlılıkta aday genlerden biri olarak tanımlanmıştır. En çok karaciğer ve pankreasta eksprese olur. GLUT-11 (%41 oranında GLUT-4'e benzer) kalp ve iskelet kasında eksprese olur. GLUT-12 (%29 GLUT-4'e ve %40 oranında da GLUT-10'a benzer) iskelet kası, adipoz doku ve ince barsakta eksprese olur. GLUT-13 veya H⁺ miyo-inozitol transporter (GLUT-8'le %36 benzerdir) ağırlıklı olarak beyinde eksprese olur. GLUT-14'ün, GLUT-3'ün duplikasyonu ile oluştuğu belirtilmektedir, (GLUT-3'e %94,5 oranında benzerdir) testis dokusunda GLUT-3'ten 4 kat fazla eksprese olur (20). İnsülin direncinde glukoz transport aktivitesinde azalma vardır. Hem yağ ve hem de kas dokusunda major transporter olan GLUT-4'ün ekspresyonundaki azalma insülin direncine neden olmaktadır (21). İn vivo şartlarda insülin ile yönlendirilen glukoz kullanımının %5-20'sinden yağ dokusu, %80'inden iskelet kası sorumlu olduğundan iskelet kasında GLUT-4'ün önemi açıktır. Tirozin kinaz aktivitesindeki defekt sonucu sinyal peptidlerindeki azalmanın glukoz transportunun bozulmasından kısmen sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (21-23).

(d). Glukoz Fosforilasyonunda Azalma

Glukoz, hücre içi transportu sonrası heksokinaz izoenzimleri ile glukoz 6 fosfata dönüşür. Tip 2 diyabette bu dönüşüm bozulmuştur. Heksokinaz-II'nin aracılık ettiği glukoz fosforilasyonundaki bozulma insülin için hız kısıtlayıcı bir adımdır (21-23).

(e). Glikojen Sentetaz Aktivitesinde Bozulma

Glukoz hücre içinde oksidasyon ve glikojen oluşumu yolu ile iki şekilde kullanılır. Tip 2 diyabette ve insülin direncinde glikojen sentezi bozulmuştur. Bu durum tip 2 diyabette saptanan en erken defektir. Tip 2 diyabette glikojen sentetaz aktivitesi azalmıştır (12-15,19).

(f). Glukoliz ve Glukoz Oksidasyonunda Defektler

İnsülin aracılığı ile glukoz kullanımındaki major yol glukoliz/glukoz oksidasyonu olup bu yol diyabetiklerin çoğunda bozulur, bir kısmında ise sağlam kalır. İnsülin direncine katkısı azdır. FFA/lipid oksidasyonuna sekonder olarak edinilmiş olduğu düşünülmektedir (12-15,19,24).

c. İnsülin Direncinin Anatomopatolojik Sınıflaması

İnsülin direnci iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerde olmak üzere, başlıca üç dokuda oluşur (17,19);

Kastaki insülin direnci postreseptör düzeydedir (12-17,19). Yağ dokusunda lipoliz insülin tarafından baskılanır. İnsülin, hüclerde lipogenezi hızlandırırken diğerleri adrenalin, noradrenalin ve kortizon lipolizi aktive ederler. Artan nonesterifiye yağ asitleri (NEFA) konsantrasyonu insülin ile uyarılmış glukoz tutulmasını azaltmaktadır ve NEFA artışı insülin direnci ile ilişkilidir. Azalan fiziksel aktivite ve/veya artan beslenme ile fazla enerji visseral ve subkutan yağ depolarında birikir ve plazma NEFA düzeyleri artar. Tip 2 diyabette NEFA artışı olur. Artan NEFA bazal insülin sekresyonunu %30-50 oranında artırır, karaciğer ve kasta insülin direncine neden olur. Yağ dokusu, insülin direnci gelişimine katkısı olan TNF α , IL-6, IL-8, plazminojen aktivatör inhibitör gibi inflamatuvar proteinler ve resistin, leptin adiponektin gibi peptidler için de bir kaynaktır. Bu nedenle artan visseral yağ dokusu, NEFA artışı dışında dolaylı olarak da insülin direnci gelişimine neden olabilir. (22-24).

Açlık durumunda insülin direncinin primer yeri karaciğerdir. Karaciğerde de insülin direnci postreseptör mekanizmalarla ilişkilidir (15,17,22,).

Ayrıca, tip 2 diyabette adacıklarda β -hücre kütlesinde %30-40 oranında azalma meydana gelmektedir. Zamanla adacıkların %96'sında amiloid birikimi meydana gelir. Bir süre sonra, β -hücrelerinde de hafif azalma görülmekle beraber, önceleri insülin eksikliğine rağmen glukagonda artış olur. İnsülin tedavisi ile hiperglukagonemi düzelmez. Bu durumun β -hücresinin insüline olan direnci nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (11-15,19).

d. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

(1). İnsülin Glikoz ve C-peptit Oranları: Klinikte pratik günlük kullanımda, geniş vaka gruplarını içeren popülasyon çalışmalarında hastadan elde edilen açlık insülin, C-peptit ve glikoz değerlerini birbiriyle oranlayarak periferik insülin rezistans varlığı hakkında fikir edinilebilir. Oranlar “altın standart” olan hiperinsulinemik öglisemik klemp testi (HECT) ile karşılaştırıldığında güçlü bir korelasyon gösterir ($p < 0.01$). İnsülin(pm)/glisemi oranı > 22 insülin(pm)/C-peptit(pm) oranı > 0.1 bulunması insülin rezistansını gösterir (25).

(2). İnsülin Tolerans Testi (ITT): 12 saatlik açlık sonrası bazal kan örneği alınıp, 0.05-0.1 IU/kg dozunda kısa etkili insülin i.v verildikten sonra 0, 3, 6, 9, 12 ve 15 dakikalarda alınan glikoz değerlerinden glukoz yarılanma zamanı ($T_{1/2}$) Least Square Analysis yöntemi ile bulunur. KITT: $0.693/T_{1/2}$ (%dk-1) olarak hesaplanır (26).

(3). Homeostasis Model Assesment (HOMA): Bireyden alınan glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımıyla beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. 10 saat mutlak açlık sonrası 5 dakika arayla alınan 3'er kan örneğinin ortalaması glikoz mmol/l, insulin mU/ml, C-peptit mmol/L birimlerine dönüştürülerek yapılan hesaplamalarla beta hücre fonksiyonlarında azalma (%b), insülin direnci(R) hakkında bilgi verir. HOMA, HECT ile normal bireylerde ($r: 0.83$, $p < 0.0000$) ve diyabetik hastalarda ($r: 0.92$, $p < 0.00001$) güçlü korelasyon gösterir. Testin en önemli dezavantajı, varyasyon katsayısının yüksek oluşudur (%31) (27). Bizim çalışmamızda da insülin direnci HOMA yöntemiyle değerlendirilmiştir.

(4). Continuous Infusion of Glucose With Model Assesment (CIGMAY): Glikoz intoleransı, insülin rezistansı ve beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir. 10 saatlik açlık sonrası en geç saat 10:00'da bitecek şekilde teste başlanır. Kan örneklerinin alınacağı ven arteriyelize edilir (60°C sıcaklıktaki sıvı olmayan ortamda 30 dakika

bekletilerek). Diğer koldan 5 mg/ideal kilo dozunda glikoz infüzyonu başlatılır. Testin 50, 55 ve 60. dakikalarında kan örnekleri alınır. Bu 3 değerin ortalamasından elde edile rakamlar (glikoz mmol/l, insülin mu/l, C-peptit mmol/l birimlerine dönüştürülerek) hastanın beta hücre fonksiyonunu, insülin direncini değerlendirmek amacıyla kullanılır. CICMAY ile HECT arasında oldukça güçlü bir korelasyon vardır (normal bireylerde $r:0.79, p<0.0002$: diyabetik hastalarda $r:0.91, p<0.0002$) (28).

(5). Minimal Model: İntravenöz glikoz tolerans testi yapılarak elde edilen glikoz ve insülin (veya C-peptit) değerlerinden glikoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. Test sabah 8.00'de 10 saatlik açlık sonrası başlatılır.-15,-10,-5,-1 ve 0.dakikalarda kan örnekleri alındıktan sonra 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100,120, 160 ve 180. dakikalarda kan örnekleri tekrar alınır. Bergman ve ark. Tarafından geliştirilen bir bilgisayar programı (MINMOD) yardımıyla glikoz duyarlılığı ve beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi edinilir. Minimal model test sonuçlarının oldukça duyarlı olması, yapılımlı için çok kompleks donanım ve özel eğitim görmüş kişi gerektirmemesi nedeniyle özellikle bilimsel çalışmalarda yaygın kullanılan değerli bir testtir (29).

(6). Hyperinsulinemic Euglysemic Clamp Testi (HECT): Periferik Insulin direncini belirlemede “altın standart” olarak kabul edilir. Testin temel prensibi hiperinsulinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glikozun kullanılma hızını saptamaya dayanır. Diğer testlerde olduğu gibi 10 saatlik açlık sonrası teste başlanır. Eğer hasta insülin kullanıyorsa 24 saat öncesinden orta etkili insülinler kesilir, normoglisemi insülin infüzyonu ile sağlanır, testten 2 saat sonra infüzyona son verilir. Kan örneklerinin alınacağı ven, o kolun 60 santigrad derecede 30 dakika tutulmasıyla arteriyalize edilir, bu damara retrograd yönde 18-20 numara musluklu anjiokat takılır. Diğer damardan hem insülin, hem de glikoz infüzyonu yapılacak şekilde sistem hazırlanır ve testin ilk 10 dakikasında 127.6 mU/m^2 'den başlayıp 1 dakikalık azalan periyotlar halinde 40 mU/ml dozunda sabit kalacak şekilde insülin infüzyonu başlatılır. Testin 4. dakikasında glikoz infüzyonu 2 mg/kg/dk hızında başlatılır. Onuncu dakikadan sonra test bitimine kadar insülin hızı sabit kalır, ancak 5-10 dakikalık periyotlarla hastadan glisemi ölçümü yapılarak normoglisemi sağlanacak şekilde glikoz infüzyon miktarı gerektiğinde değiştirilir. Test süresi 120-180 dakikadır. Normal bireylerde glikoz kullanım hızı $4,7-8,8 \text{ mg/kg/dk}$ olarak bulunmuştur. Periferik insülin rezistansı olan bireylerde glikoz kullanım hızı azalmış olarak

bulunur. İnvaziv, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden rutinde değil araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir (30).

e. İnfeksiyon ve İnsülin Direnci

Hiperglisemi yara iyileşmesinde gecikmeye, infeksiyon sıklığında artışa ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Hayatı tehdit eden durumları ve ağır hastalıkları bir stres faktörü olarak algılayan bedenimiz, bu durumlara adaptasyon için çeşitli hormonal ve metabolik cevaplar verir. Bilindiği gibi herhangi bir nedene bağlı strese cevap olarak başta artmış hipotalamo-pitüiter-adrenal aks (HPA aks) aktivitesi olmak üzere çeşitli hormonlar ve sitokinler salgılanır. Vücuttaki bu değişikliklerin amacı vücudu alarm durumuna geçirmek ve mevcut patolojik değişiklikleri dengelemeye çalışmaktır (31). Yani bu adaptif değişiklikler sonucu oluşan ürünler zararlı olmaya başlar ki bunun en sık görülen örneği infeksiyonlara bağlı hiperglisemidir. Stres sırasında adrenal bezden kortizol salgısının artışı ön hipofizden kortikotropin (ACTH) salgısının artmasına bağlıdır. ACTH ise kortikotropi salıncı hormon, sitokinler ve noradrenerjik sistemin etkisiyle uyarılır (32). Artmış olan kortizol karbonhidrat, lipid ve yağ metabolizmasında, hayati organlar için en önemli yakıt olan glikoz düzeyini artırmak üzere, değişiklikler yapar. Kortizol temel olarak karaciğerde aktive ettiğı glukoneogenez yoluyla plazma glikoz düzeyini artırır (33). Glukoneogenez sırasında alanin, laktat ve gliserol gibi nonkarbonhidrat substrat moleküller glikoza çevrilir. Kortizolün stres sırasında bir diğer bilinen etkisi de protein yıkımıdır ki, bunun sonucu olarak ortaya çıkan başta alanin olmak üzere çeşitli substratlar glukoneogenez yoluyla glikoza çevrilir.

Epinefrin, norepinefrin ve glukagon gibi diğer konturregülatuar hormonlar da stres durumunda salgılanır ve adaptasyonda önemli rol oynarlar. Epinefrin ve norepinefrinin başlıca karaciğer ve iskelet kasından glukojenoliz (depolanmış glikojenin yıkımı) yoluyla erken dönemde hiperglisemiye neden olduğudur (34).

İnfeksiyona bağlı interlökin (IL)–1, IL–6 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi çeşitli mekanizmalarla hiperglisemik etkiye neden olan proinflamatuvar sitokinlerin düzeyleri belirgin olarak artar. IL-6'nın CRH ve ACTH salınımına neden olduğu ve nöroendokrin sistem ve sitokinlerin arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir (35). Ayrıca TNF- α 'nın stres hormonlarından kortizol, epinefrin, norepinefrin ve glukagon düzeylerini artırdığı da gösterilmiştir (36). O halde proinflamatuvar sitokinlerin hiperglisemi mekanizmalarından birisi de stres hormonları üzerinden glikoz metabolizmasındaki değişikliklerdir. Ancak TNF- α 'nın insülin reseptörü ve sinyal yolağı aracılığıyla özellikle

periferik insülin direncine de yol açtığı gösterilmiştir. TNF-a bu etkiyi PI-3-kinaz ve tirozin kinaz fosforilizasyonunu inhibe ederek yapmaktadır. Böylelikle periferik dokularda glikoz kullanımı ve glikojen sentezi bozulur (37). Periferik insülin direncinin oluşum mekanizmaları ve patofizyolojisi konusunda halen moleküler düzeydeki bilgiler yeterli değildir ve bu konuda çalışmalar sürmektedir (38). Yeni aday moleküllerin bulunması sadece fizyolojiyi anlamak için değil ileride yeni tedavi hedefleri belirleyebilmek için de önemlidir.

Sonuç olarak; artmış stres hormonları ve aktive olmuş HPA aksı, artmış sitokin düzeyleri ve periferik insülin direncinin ortak etkileriyle şiddetli infeksiyonlarda hiperglisemi görülmektedir. Adaptif mekanizma olan bu durum, kontrolsüz hipergliseminin hücresel ve metabolik düzeyde yaptığı istenmeyen etkilerden dolayı zamanla zararlı hale gelmekte ve infeksiyon seyrini kötü yönde etkilemektedir. Deneysel çalışmalar göstermiştir ki, insülin direnci ve hiperglisemi mitokondri hasarına, hücrelerde oksidatif strese bağlı hasara, endotel hasarına ve kardiyak potasyum kanal disfonksiyonuna neden olmaktadır. İnsülin verilerek hipergliseminin düzeltilmesinin immün fonksiyonu ve hücre hasarını düzelttiği deneysel olarak gösterilmiştir (38, 39).

B. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

1. Tanım

Medikal bir tedavi yöntemi olan Hiperbarik Oksijen (HBO) tedavisi kapalı bir sistem içinde 1 atmosfer absoluttan ($1 \text{ ATA} = 1 \text{ Bar} = 760 \text{ mmHg}$) daha fazla bir basınçta aralıklı %100 oksijen solunması ile yapılır (40). 1 ATA'da yani normobarik ortamda ya da bölgesel uygulanan %100 oksijen HBO tedavisi olarak kabul edilmez.

İsimlerinden de anlaşılacağı gibi, bu sistem, bir seansta bir hasta tedavi ediliyorsa tek kişilik basınç odası (Şekil 3), birden fazla sayıda hasta tedavi ediliyorsa çok kişilik basınç odası olarak adlandırılır (Şekil 4). Tek kişilik basınç odasında oksijen, odanın doğrudan bu gaz ile basınç altına alınması ile ya da odanın hava ile basınç altına alınıp maskeden oksijen verilmesi ile hastaya ulaştırılır. Çok kişilik basınç odasında ise, oda hava ile basınç altına alınıp oksijen maske, endotrakeal tüp ya da başlıktan verilir. Tedavi süre ve basınçları hastalığa göre farklılık gösterir (41).



Şekil 3. Tek kişilik basınç odası



Şekil 4. Çok kişilik basınç odası

2. Tarihçe

Bir İngiliz rahip Henshaw 1662 yılında ‘İyi bir fikre benziyor’ diyerek inşa ettiği ve ‘Domicilium’ adını verdiği tarihte bilinen ilk basınç odasında akut hastalıklara yüksek basınçta, kronik hastalıkları daha düşük basınçta hava tedavisi uyguluyordu (42,43). 19. yy’da Avrupa’da kurulan Pnömatik Enstitülerde 10 hasta birden 2 atmosferin üzerindeki basınçlarda tedavi edilebiliyordu (42). Yüksek basınçta solunum ve sindirimin düzenlendiğine inanılıyordu. (44) 1879 yılında Fransız cerrah Fontaine taşınabilir basınç odası inşa etmiş ve 2 atmosferde yirminin üzerinde operasyon gerçekleştirmiştir. Bu ameliyatlarda daha derin anestezi sağlanabildiğini ve anestezi sonrası hastaların siyanotik görünmediklerini gözlemlemiştir.

Amerika kıtasındaki uygulamalar 1880’lerde bir nörolog olan J.L.Corning’in Hudson nehri tüneli inşaatı sırasında paralitik dekompresyon hastalarının basınçlı hava ile iyileştiklerini gözlemlemesinin ardından dekompresyon ilişkisiz beyin ve spinal korda hastalıklarında basınçlı hava kullanması ile başlamıştır (42,43,44).

Bir anestezi profesörü olan Orville J. Cunningham kalp ve dolaşım sistemi hastalıklarında yüksek irtifada hastaların kötüleştiği, deniz seviyesinde iyileştiklerinden yola çıkarak daha yüksek basınçların daha faydalı olabileceğini düşünmüştür. Cunningham 1918’de influenza salgını sırasında hipoksik kriz nedeniyle ölmek üzere olan genç bir doktoru hayvan deneyleri yaptığı basınç odasında başarılı bir şekilde tedavi etmesinin ardından 3 metre çapında 27 metre uzunluğunda bir basınç odası inşa etmiş, hipertansiyon, diyabet, anemi ve kanser gibi birçok hastalıkta kullanmıştır. Bir hastasının minnettarlık ifadesi olarak inşa ettiği 19,5 metre çapında küre şeklindeki basınç odası ‘steel ball hospital’ bugüne kadar yapılmış en büyük basınç odasıdır. 1930’da kendisinden istenen bilimsel açıklamaların alınamamasının ardından Amerikan Tıp birliği tarafından çalışmaları durdurulmuş, steel ball hospital ise ikinci dünya savaşı sırasında hurdaya ayrılmıştır (42).

a. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Oksijenin 1774'te Priestley tarafından keşfinden sonra 1878'de Paul Bert yüksek basınçlı oksijenin jeneralize nöbetlere neden olduğunu bu yüzden vurgun hastalarında normobarik oksijen uygulanması gerektiğini düşünmüştür. J.Lorian Smith ise 1899'da uzun süre oksijen solumanın akciğerlere zarar verdiğini ortaya koymuştur (43).

Hiperbarik oksijenin tıpta ilk kullanımı 1937'de Behnke ve Shaw'ın dekompresyon hastalarını tedavi etmeleri ile başlamış, bunu 1938'de Brezilyada 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 (42).

Bilimsel anlamda Hiperbarik oksijenin modern tıpta kullanımı 1955'de Churchill-Davidson'un kanserli hastalarda radyoterapinin etkisini arttırmak amaçlı kullanımıyla başlamıştır. Aynı yıl Amsterdam'da cerrahi profesörü olan Boerema kardiyak cerrahide olumlu sonuçlar almış, 1960'ta domuzlar üzerinde yaptığı 'life without blood' isimli çalışmada basınç odası içinde kan olmadan hayatın sürdürülebileceğini kanıtlamıştır (45). Yine aynı üniversiteden W.H.Brummercamp HBO ile tedavi ettiği gazlı gangren olgularını yayınlamıştır (43).

Bu çarpıcı gelişmelerden sonra bilimsel çalışmalar hız kazanmış, ilki 1963'te olmak üzere uluslararası kongreler organize edilmeye başlanmıştır. Basınç odalarının sayıları giderek artmış, bazı merkezlerde bilimsel bir temele dayanmadan amfizem, yaşlılık, inme, artrit gibi endikasyonlarda HBO uygulanmış, buda hiperbarik oksijen tedavisinin bilimsel gelişiminde gerilemeye yol açmıştır (42).

Bu sebeple 1967'de Amerika'da dalgıç-deniz altıcı doktorların kurduğu Undersea & Hyperbaric Medical Society 1970'lerin sonunda hiperbarik oksijen tedavisinin temel kural ve prensiplerini yayınlanmıştır. Bilimsel temeli olan çalışmalar yapılmış, uluslararası toplantılar düzenlenerek bu bilgiler paylaşılmış ve dergiler yayınlanmıştır. Tüm bunların sonucunda, HBOT'nin endikasyonları ve tıp alanındaki yeri daha kesin sınırlarla belirlenmiştir (42,43).

Avrupa'da da benzer örgütlenmeler gerçekleşmiş, 1965'te European Undersea Bomedical Society kurulmuş, 1990'da kurulan Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (ECHM) 1994'te ilk konsensus bildirisini yayınlanmıştır (42).

HBO tedavisi, ülkemize de, diğer birçok yerde olduğu gibi, ilk olarak donanmada dekompresyon hastalığı tedavisinde kullanılmasıyla girmiştir. 1976'da yapılan protokolle İstanbul Tıp Fakültesi'nde Deniz ve Sualtı Hekimliği bölümünün ilk adımları atılmıştır.

Bölümde çalışmalar ve araştırmalar devam ederken 1981 yılında Sağlık Bakanlığı Uzmanlık Tüzüğünde o zamana kadar ‘‘Deniz Tababeti’’ olarak anılan uzmanlık dalının adı ‘‘Deniz ve Sualtı hekimliği’’ olarak değiştirilmiştir. 1983 yılında İstanbul Üniversitesi bünyesinde ‘‘Deniz ve Sualtı Hekimliği’’ bölümü kurulmuştur. 1989 yılından itibaren Anabilim Dalı olarak hizmet vererek ülkemizin hiperbarik tıp konusundaki ilk kliniği İstanbul Tıp Fakültesinde açılmış, hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmaya başlanmıştır. Sonraki yıllarda GATA’da ve kliniğimizde daha yoğun olarak dalış hastalıkları haricindeki hastalıkların tedavisi yapılmaya başlanmıştır. 1990’lı yıllarda özel HBO merkezlerinin artması ile tedavi iyice yaygınlaşmış ve tanınmıştır. 1993 yılında branşımızın uzmanlık derneği kurulmuştur. Şu an birçok büyük şehirde basınç odası vardır ve tedavi uygulanmaktadır. 2002 yılında kabul edilen Tıpta Uzmanlık Tüzüğü ile Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı olarak ismi değiştirilmiştir. Bölüm 1994 ve 2010 yıllarında bölüm EUBS (European Underwater and Baromedical Society) tarafından düzenlenen uluslararası kongrelere ev sahipliği yapmıştır. Öğretim üyeleri EHCM (European Committee for Hyperbaric Medicine) ve EDTC (The European Diving Technology Committee) gibi uluslararası komitelerde yönetim kurulu üyeliğine devam etmektedirler.

İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, Sualtı Hekimliği ve HBO tedavisi hastalarına ayrılmış iki ayrı polikliniği, yirmi bir yataklı servisi, çok kişilik ve iki adet tek kişilik basınç odaları ile ideal bir yapılanmaya sahiptir.

Günümüzde HBOT uygulaması ile ilgili eğitim disiplinlerinin geliştirilmesi, bilimsel temeli olan birçok çalışmanın yapılması ve paylaşılması ile endikasyonlar ve HBOT’nin tıp alanındaki yeri net olarak belirlenmiştir.

3. Fiziksel Temel

HBOT kapalı bir sistem içerisinde basıncın arttırılması ile oksijen solunarak yapılan bir tedavi yöntemi olduğundan, etkilerinin anlaşılabilmesi için bazı gaz kanunlarının hatırlanması gereklidir. Gaz kanunları, gazların sıcaklık, basınç ve hacim ilişkilerini açıklayan bazı kanunlardır.

a. İdeal Gaz Kanunu

İdeal gaz kanunu; gazların hacim, termodinamik sıcaklık ve basınçları arasındaki ilişkiyi açıklayan kanundur. Boyle gaz kanunu (1662), Charles gaz kanunu (1787-1802) ve Gay-Lussac gaz kanunu (1809) birleşerek toplam gaz kanununu oluştururlar. Bu kanuna Avogadro yasası da (1811) eklenerek ideal gaz kanunu oluşturulmuştur. Avogadro yasası, eşit hacim, sıcaklık ve basınçtaki gazların aynı sayıda parçacık veya molekül içerdiğini savunur. Bu yasaya göre, ideal gaz sabitinin tüm gazlar için aynı olduğu sonucuna varılır. İdeal gaz kanunu aşağıdaki formül ile ifade edilir.

$$P.V = n.R.T$$

P: Basınç (paskal) , V: Hacim (m³), n: Gazın mol sayısı , T: Sıcaklık (Kelvin: 0K), R: Gaz sabiti (8,3145 J/mol 0K)

b. Boyle Gaz Kanunu

Sabit sıcaklıkta, belli bir kütledeki gazın hacmi ile basıncı ters orantılıdır. Boyle gaz kanunu aşağıdaki gibi ifade edilir.

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

Arteriyel gaz embolisi ve dekompresyon hastalığı gibi HBOT gerektiren bazı patolojilerin tedavisi bu kanuna dayanır. Artan basınç ile gaz kabarcıklarının hacminde küçülme sağlanır. Ayrıca HBOT'nin yan etkilerinden biri olan barotravmalar, Boyle gaz kanunu ile açıklanır (46).

c. Charles ve Gay-Lussac Gaz Kanunları

Sabit hacimli bir gazın, basıncı ile sıcaklığı doğru orantılıdır (L. Gay-Lussac). Sabit basınç altında, gazların hacimleri, sıcaklıkları ile doğru orantılıdır (J. Charles). Her iki kanunda aşağıdaki gibi ifade edilmektedir.

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

Basınç odalarında, basınç hızlı bir şekilde arttırılırsa ortam sıcaklığı artar (47). Hacmi sabit olan basınç odalarında, sıcaklık artışı da basıncın artışına sebep olur. Bu nedenle hiperbarik sistemlerde sıcaklığın kontrol altında tutulması gerekmektedir.

d. Henry Gaz Kanunu

Sabit sıcaklıkta bir sıvı içerisinde çözünen gaz miktarı, o gazın parsiyel basıncı ile doğru orantılıdır. Her bir gazın, farklı sıvılar için çözünürlük kat sayısı farklıdır ve sıcaklıkla değişir. Oksijen, normal koşullar altında, akciğerlerden %97'si hemoglobine bağlı, %3'ü ise plazmada çözünerek dokulara taşınır. Deniz seviyesinde arteriyel oksijen saturasyonu %97,5'dur. 1 gram hemoglobin 1,34 ml oksijen ile bağlanır. Hemoglobin değeri 15 gr/dl (100 ml) olan normal bir insanda, 100 ml kanda 19,5 ml oksijen taşınabilir. Kapiller seviyede oksijen saturasyonu %75'e, parsiyel oksijen basıncı 40 mmHg' ya düşer. Dolayısıyla taşınan oksijen miktarı 14,5 ml'ye düşer; 100 ml kan ile yaklaşık 5 ml oksijen dokulara transfer edilir (47). HBOT ile plazmada çözünen oksijen miktarı artar. 2,8 ATA'da %100 oksijen solunmasıyla, 100 ml kanda çözünen oksijen miktarı 6 ml olmaktadır. Bu değer, tek başına hemoglobinden bağımsız olarak dokuların oksijen ihtiyacını karşılamaya yetecek düzeydedir. Ayrıca Henry gaz kanunu, dekompresyon hastalığı oluşum mekanizmasını da açıklamaktadır.

e. Dalton Gaz Kanunu

Bir gaz karışımının basıncı, karışımdaki her bir gazın kısmi basınçlarının toplamına eşittir. Aşağıdaki formül ile 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 toplamı

Soluduğumuz havanın yaklaşık %21'ini oksijen, %78'ini nitrojen, kalan %1'ini diğer gazlar oluşturur. Yerküre ve tüm canlılar, atmosfer tarafından uygulanan bir basınç altındadır. Bu basınç değeri deniz seviyesinde 1 kg/cm², 760 mmHg ve 1 ATA'ya eşittir. Dalton gaz 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 çıkarıldığında oksijenin parsiyel basıncı da doğru orantılı olarak artar ve 320 mmHg veya 0,4 ATA olmaktadır (47).

4. Oksijen Toksisitesi

Dünyada en fazla bulunan element olan oksijen, atom numarası 8 olan, renksiz, kokusuz, tatsız yanıcı bir gazdır. Neredeyse tüm aerop canlılar için yaşamsal olan bu gazın normal atmosferik şartlarda toksik etkileri antioksidan defans mekanizmaları ile önlenmektedir. Ancak parsiyel basıncı yaklaşık olarak 0,5 ATA'yı geçtiğinde antioksidan mekanizmalar aşılır, insanlar için oksijenin toksik özellikleri ortaya çıkar.

Oksijen toksisitesi parsiyel basınca, maruz kalınan süreye ve kişisel duyarlılığa bağlıdır. Akut denilebilecek MSS toksisitesi 2 ATA ve üzeri basınçlarda oksijen solunurken görülür. Uyuşma, karıncalanma, kas seğirmesi gibi hafif olabilir. Ancak en tehlikeli klinik bulgu grand mal konvülziyondur. Oksijen solunmasına ara verildikten bir süre sonra geriler. Günümüzde, yapılan tedavilerde 3 ATA üzerinde oksijen verilmemektedir. Ayrıca tedaviler genellikle 20-30 dakika oksijen, 5-10 dakika hava soluma düzenine göre yapılmaktadır. Daha geç dönemde ortaya çıkan şekli olan pulmoner toksikasyon ise daha düşük basınçta uzun süre oksijen solunması ile oluşur. İlk zamanlarda sadece trakeal irritasyon hissi oluşturur. Zaman geçtikçe akut solunum yetmezliğine kadar ilerler. Solunum sıkıntısı geliştiği için oksijen verilmeye devam edilirse durum daha da ağırlaşır. 0,5 ATA'dan biraz yüksek basınçlarda toksisitenin gelişimi günler alırken, daha yüksek basınçlarda çok daha çabuk olur (40, 48).

5. HBO'nun Fizyolojik Etkileri

Esas olarak HBO'nun iki temel etkisi vardır: Basıncın doğrudan etkisi ve oksijenin parsiyel basıncının yükselmesi ile oluşan metabolik etkiler.

a. Basıncın Doğrudan Etkileri

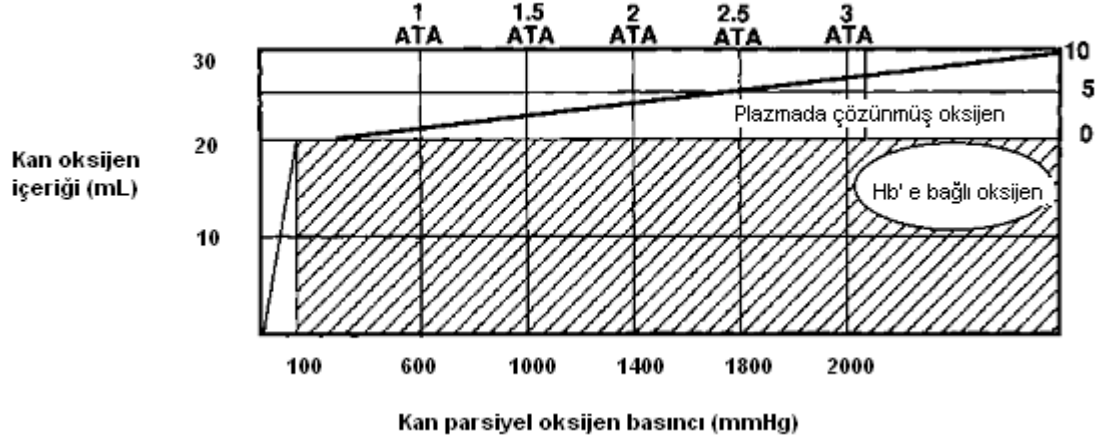
Bu etkilerin en başında kabarcık boyutunun küçülmesi gelir. Bu etki Boyle yasasına bağlıdır. Bununla anlatılmak istenen, gaz dolu boşluğun hacminin basıncın artışı ile ters orantılı olarak azalmasıdır. Bu etki daha çok dekompresyon hastalığı, gaz embolisi gibi hastalıkların tedavisinde önemlidir. Damar içinde ve dokuda oluşan kabarcıkların boyutu küçülürken bir yandan da oksijen nitrojenle yer değiştirerek bu küçülmeye katkıda bulunur. Boyutu küçüldükçe yüzey gerilimi artan kabarcık kritik bir çapa ulaştığında artmış yüzey geriliminin de etkisiyle kollabe olur. Benzer şekilde gazlı gangrende de doku içinde bulunan gazın hacminin küçülmesini sağlar. Hastalığın olduğu bölgede bası azalır, bu da dolaşımda rahatlatma sağlar. Ayrıca hem basıncın azalması hem de perfüzyonun düzelmesi ağrının da gerilemesine yardımcı olur (49).

Tedavilerin fizyopatolojisinde olduğu gibi tedavinin komplikasyonu olan barotravmaların ortaya çıkmasında da bu etki ön plandadır.

b. Parsiyel Oksijen Basıncının Artışının Yarattığı Etkiler

Oksijeni bağlayarak dokulara taşıyan Hb normal şartlarda neredeyse tamamen doymuş durumdadır. Dolayısıyla normobarik ortamda %100 oksijen solutularak Hb'e bağlı oksijeni arttırmaya çalışmak dokulara ulaştırılan oksijeni arttırmak açısından çok anlamlı bir fark oluşturmaz. Bunun için plazmada çözünmüş olan oksijenin artması gerekir (49).

Daha önce Henry yasası anlatılırken söz edildiği gibi basıncın artışıyla birlikte oksijenin hemoglobinden bağımsız olarak plazmada çözünürlüğü ve oksijen taşıma kapasitesi artar. Hava solunması sırasında 100 ml'de çözünmüş oksijen 1 ATA'da 0,3 ml, 2 ATA'da 0,8 ml iken %100 oksijen solunarak parsiyel basınç arttığında 1 ATA'da 2 ml, 2 ATA'da 4 ml dir.



Şekil 5. Basınç artışıyla oksijen çözünürlüğü ilişkisi (50)

Hiperbarik oksijenin bu etkisinden en çok CO intoksikasyonunda faydalanılır. CO'nin oksijen bağlama kapasitesi çok fazla olduğundan dokulara bu oksijeni bırakamaz ve hipoksi gelişir. Çözünmüş oksijenin artışı ile doku hipoksisi azalır. Benzer şekilde derin anemilerde de kullanılabilir (49).

(1). Kardiyovasküler etkiler:

Bu sistemdeki en belirgin etkisi bradikardi ve buna bağlı olarak kardiyak outputun azalmasıdır (51). Ancak dokulara ulaştırılan oksijen miktarı artmış olduğundan bu durum bir olumsuzluk yaratmamaktadır. Aynı nedenle, dokular gerekli oksijeni daha az miktarda kandan alabileceğinden periferik vazokonstriksiyon görülür. Bu periferik direncin artışına yol açar. Kan basıncında da minimal bir artış olur.

Oluşan vazokonstriksiyon HBO Tedavisinin *antiödem etkisini* ortaya çıkartır. Ayrıca, hipoksik ortamda bozulan kapiller geçirgenliği hiperoksijenizasyon ile düzelir ve damar dışına kaçak azalır; bu da ödemin azalmasında etkilidir (52).

Bir diğer ayrıntı da HBO'nun normal dokularda vazokonstriksiyon oluşturup, hipoksik durumda olan dokularda oluşturmamasıdır (51).

(2). Antitoksik etki:

Gazlı gangren, *Clostridium perfringes* bakterisi ile oluşan myonekrotik bir enfeksiyondur. Bu bakterinin ürettiği alfa toksin, hücre membranlarına zarar verip, kapiller geçirgenliği arttırarak etki eder. HBO, bu toksinin üretimini inhibe ederek anti toksik etkinlik gösterir (53).

Ayrıca ödemi azaltarak ve daha önce de bahsedildiği gibi mevcut gazların hacimlerini küçültüp zaten perfüzyonu bozulmuş olan dokularda basıyı ortadan kaldırarak da iyileşmeye yardımcı olur.

(3). Antibakteriyel etki:

HBO bu etkisini bazı bakterilere doğrudan etki ederek, savunma sisteminin bakterilere yanıtını değiştirerek ve antibiyotiklerin etkilerinin artmasına sebep olarak gösterir.

HBO, süperoksit dismutaz gibi antioksidan savunma sisteminden yoksun anaerob bakteriler için bakterisitiktir. Tedavi sırasında artan serbest radikallere karşı kendilerini koruyamayan bakterilerin DNA ve RNA dizileri hasar görür. Böylece bakteride tüm metabolik aktivite bozulur ve canlılığını sürdüremez.

Polimorfonükleer lökositlerin (PNL) ve makrofajların antibakteriyel fonksiyonları hipoksiden etkilenir. Lökositlerin oksijene bağlı öldürme mekanizmaları oksijen parsiyel basıncı 30 mmHg altında olduğunda çalışamaz (53). HBO tedavilerinde bu değer 30-1200 mmHg arasında değişir. Böylece konağın savunma sisteminin aktivitesi artmış olur.

Ayrıca HBO bazı antibiyotiklerle sinerjistik ya da additif etki gösterir. Örneğin aminoglikozidlerin hücre duvarından geçişi oksijene bağlıdır. Hipoksik koşullarda hücre duvarından geçişi azalacağından etkinliği de azalır. HBO ile hipoksi ortadan kaldırılır. Benzer mekanizmalarla Florokinolon, Vankomisin, Teikoplanin gibi antibiyotiklerin de etkinliği artırılır (53, 54).

(4). Yara iyileşmesine etkisi:

Yara doku bütünlüğünün bozulmasıdır ve yara iyileşmesinin üç evresi vardır. Bunlar inflamasyon, proliferasyon ve yeniden yapılanma/maturasyon evreleridir. Yaralanmanın olması ile başlayan inflamasyonda önce damar bütünlüğünün bozulduğu yerde fibrin tıkaç oluşur. Sonrasında kemotaktik faktörlerin etkisiyle bölgeye nötrofil göçü olur. Nötrofiller damar dışına çıkarak bölgede debridman yaparlar. Daha önce de bahsi geçtiği gibi HBO nötrofillerin hem oksidatif hem de non-oksidatif fonksiyonlarını artırır. Ardından bölgede makrofaj hakimiyeti başlar ve nötrofillerin görevi devam ettirilir (55).

Proliferasyonda ise fibroblastlar ve endotel hücreleri ön plandadır. Karakteristik görevler de doku matriksi üretimi ve neovaskülarizasyondur. Bu ikisi birlikte gerçekleşmek zorundadır. Damarlanma olmadan matriksin ana elemanı olan kollajen yapılamaz. Kollajen olmadan da damar duvarını oluşturan endotel hücrelerine destek olan doku gelişimi olmaz. Kollajen fibroblastlarda üretilir. Üçlü heliks yapısının oluşması ve hücreden salınması için

pirolin hidroksilasyonu; stabilizasyonu için lizin hidroksilasyonu gereklidir. Bu reaksiyonlar oksijene bağımlı olaylardır ve fibroblastların bu işlevlerini yapabilmeleri için en az 30-40 mmHg olması gerekmektedir. Ancak yara dokusu hipoksiktir, parsiyel oksijen basıncı 20 mmHg'nin altındadır (56). HBO etkisi ile dokuda hiperoksi oluşur ve kollajen yapımı hızlanır. Bir yandan da yaradaki hipoksik durum neovaskülarizasyonu tetikler. Böylece günde 2-4 saat HBO tedavisi sırasında sayesinde kollajen sentezi artarken, geri kalan zamanda bu kollajenin de kullanıldığı vasküler proliferasyon gerçekleşir.

Son aşama olan yeniden yapılanma, oluşturulan kollajenin yara yerinde düzenlenmesidir. Bunun için kollajen lifler arasında çapraz bağlar oluşur ve bağ dokusu güçlendirilir. Bu çapraz bağların oluşması için de gerekli oksijen parsiyel basıncının 20-60 mmHg olduğu gösterilmiştir (57). Tedavi sırasında oksijenizasyonun artışı bu evreye de etki etmektedir.

Bu esas aşamalardan sonra yaranın üstünün epitelyum ile kapatılması yani re-epitelizasyon evresi gelir.

Fizyopatolojiye doğrudan etkileri dışında HBO, bölgede ödemi azaltıp, infeksiyonla mücadeleyi arttırarak da yara iyileşmesine katkı sağlar.

6. Endikasyonlar

Hiperbarik oksijen tedavisi kimi ülkelerde etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış hastalıkların bile bir kısmında kullanılırken kimi ülkelerde kontredikasyonlar dışında kalan neredeyse tüm hastalıklarda denenmektedir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı'nın özel hiperbarik oksijen merkezleri için kabul ettiği endikasyon listesi Tablo 3'te verilmiştir (58).

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

Tablo 3. Sağlık Bakanlığı endikasyon listesi (58).

Sualtı ve Hiperbarik Tıp Birliği (Undersea and Hyperbaric Medicine- UHMS) de 2003 yılında kesinleşmiş Hiperbarik Oksijen Tedavisi endikasyon listesi yayınlamıştır. Bu liste de Tablo 4’te verilmiştir (59).

Bunun dışında Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi’nin (European Committee of Hyperbaric Medicine - ECHM) 2004’te belirlediği endikasyon listesi bulunmaktadır (60). ECHM endikasyonları 3 tipe ayırmıştır. Tip 1’deki endikasyonlar HBO’nun mutlaka uygulanması önerilen hastalıklardır. Tip 2 endikasyonlar HBO uygulanmasının iyi olacağı, tip 3 endikasyonlar ise tedavinin opsiyonel olduğu hastalıkları içerir. Ayrıca tüm endikasyonlar, tedavinin yararlılığını inceleyen yayınlara göre A, B, C, D, E, F gruplarından birine dahil edilirler. 1. derece kanıta dayalı öneriler *Derece A*, 2. derece kanıta dayalı öneriler *Derece B*, 3. derece kanıta dayalı öneriler *Derece C* olarak kabul edilmiştir. Sadece kontrollü olmayan çalışmalarla desteklenmiş ve konsensusun uzman görüşü olmayan

durumlar *Derece D*, fayda sağlanacağına dair kanıt bulunmayan yada yanlış yorum veya metodolojilerin sonuca varmayı engellediği durumlar *Derece E*, HBOT kullanılmaması yönünde kanıtların bulunduğu durumlar *Derece F* olarak verilmiştir. Liste Tablo 5’te verilmiştir.

1. Hava veya gaz embolisi
2. Karbondioksit intoksikasyonu/ siyanür intoksikasyonu
3. Gazlı gangren
4. Akut travmatik iskemiler (crush yaralanması / kompartman sendromu)
5. Dekompresyon hastalığı
6. Seçilmiş problemlili yaralarda yara iyileşmesine destek
7. Aşırı kan kaybı (anemi)
8. İntrakranial abse
9. Nekrotizan yumuşak doku infeksiyonları
10. Osteomyelit (dirençli)
11. Geç radyasyon hasarı (yumuşak doku ve kemik nekrozu)
12. Tutması şüpheli greftler ve flepler
13. Termal yanıklar

Tablo 4. UHMS tarafından belirlenen endikasyon listesi (59)

DURUMLAR	KABUL EDİLEN			KABUL EDİLMEYEN		
	Kanıt Seviyesi			Kanıt Seviyesi		
Tip 1 (Kuvvetle Önerilen)	A	B	C	D	E	F
Karbonmonoksit zehirlenmesi		X				
Crush yaralanması		X				
Diş çekimi sonrası osteoradyonekrozun önlenmesi		X				
Osteoradyonekroz (mandibula)		X				
Yumuşak doku radyonekrozu (sistit)		X				
Dekompresyon hastalığı			X			
Gaz embolisi			X			
Anaerobik veya miks bakteriyel anaerobik enfeksiyonlar			X			
Tip 2 (Önerilen)						
Diyabetik ayak lezyonları		X				
Riskli deri grefti ve muskulokutan flep			X			
Osteoradyonekroz (diğer kemikler)			X			
Radyasyona bağlı proktit/enterit			X			
Radyasyona bağlı yumuşak doku lezyonları			X			
Radyon uygulanmış dokularda cerrahi ve implantasyon (işlem öncesi)			X			
Ani işitme kaybı			X			
İskemik ülser			X			
Refrakter kronik osteomyelit			X			
Nöroblastom evre 4			X			
Tip 3 (Opsiyonel)						
Post-anoksik ensefalopati			X			
Larinks radyonekrozu			X			
Radyasyona bağlı santral sinir sistemi lezyonu			X			
Vasküler girişim sonrası reperfüzyon hasarı			X			
Uzuv reimplantasyonu			X			
Yüzey alanı %20'yi ve 2. dereceyi geçen yanıklar			X			
Akut iskemik oftalmolojik hastalıklar			X			
İnflamatuvar sürece sekonder iyileşmeyen yaralar			X			
Pnömatosis sistoides intestinalis			X			
Diğer Endikasyonlar						
Post sternotomi mediastinit				X		
İnme				X		
Orak hücreli anemi				X		
Malign otitis eksterna				X		
Akut miyokard infarktüsü				X		
Femur başı nekrozu				X		
Retinitis pigmentosa					X	
Tinnitus					X	
İnterstisyel sistit					X	
Fasial paralizi					X	
Serebral palsi						X
Multipl skleroz						X
Fetoplasental yetmezlik						X

Tablo 5. ECHM'nin belirlediği endikasyon listesi (60)

7. Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar

Boyle yasasının açıkladığı gibi gaz dolu boşluklarda, basınçla hacim değişimi oluşması barotravmaların patolojik temelidir. Tedaviye başlarken basıncın artışı sırasında dış ortam basıncı ile iç basıncının eşitlenememesi sonucu oluşur. Hiperbarik oksijen tedavisinin en sık karşılaşılan komplikasyonudur ve bunların arasında da en sık orta kulak barotravması görülür.

Yine benzer şekilde sinüs ağızlarının tıkalı olup dış ortamla iç ortam basıncının eşitlenememesi ile paranasal sinüs barotravmaları, dolgu altında hava kalıp bunun basıncının eşitlenememesi ile de dental barotravmalar oluşabilir.

Barotravmalar arasında sık görülmemesine rağmen en tehlikelisi pulmoner barotravmadır. Basıncın azalması sırasında nefes tutulursa oluşabilir ve akciğer dokusu hasar görür.

Genel olarak bakıldığında en tehlikeli olabilecek yan etki ise oksijen toksisitesidir. Bunun da, daha önce belirtildiği gibi, uygun basınç ve sürelerde tedavi uygulanarak önüne geçilebilir.

Ayrıca geçici miyopi, kıllanmada artış gibi yan etkiler de görülebilir.

Kontrendikasyonlar ise kesin ve göreceli olarak iki grupta incelenir. Tek kesin kontrendikasyon tedavi edilmemiş pnömotoraktır. Tedavi sırasındaki basınç değişiklikleri ve olayın tansiyon pnömotoraksa dönüşerek yaratabileceği hayati tehlike nedeniyle bu durum mutlak kontrendikasyon olarak kabul edilir. Pnömotoraksı olan bir hastanın mutlaka HBO tedavisi görmesi gerekiyorsa hastaya basınç odasına almadan önce göğüs tüpü takılmalıdır.

Göreceli kontrendikasyon listesi ise Tablo 6’te verilmiştir. Bu durumlarda hastanın kliniği ve tedavinin sağlayacağı fayda değerlendirilerek karar verilir (61).

Göreceli Kontrendikasyonlar

1. Üst solunum yolu enfeksiyonu
2. Obstrüktif akciğer hastalıkları
3. Grafide asemptomatik akciğer lezyonu— hava hapsine yol açabilecek bül-blep gibi lezyonlar.
4. Göğüs ya da kulak cerrahisi öyküsü
5. Kontrolsüz yüksek ateş
6. Hamilelik
7. Klostrofobi
8. Nöbet geçirme

Tablo 6. Göreceli kontrendikasyon listesi (61)

Bu listede yer almayan konjestif kalp yetmezliği, spontan pnömotoraks, herediter sferositoz gibi hastalıkların da rölatif kontrendikasyonlar içinde yer aldıkları düşünülmektedir. Bu durumlarda hasta HBO tedavisine alınacaksa gelişebilecek komplikasyonlara yönelik önlemler alınarak, çok kişilik basınç odası içinde ve müdahale yapabilecek bir sağlık elemanının gözleminde tedaviye alınmalıdır (61).

C. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ VE PERİFERİK İNSÜLİN DİRENCİ

HBO diyabetik hastalarda iyileşmeyen yaraların tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Hiperbarik oksijen tedavi merkezlerinden gelen anekdot niteliğindeki kanıtlara dayanarak HBO maruziyetinin diyabetik hastalarda hipoglisemi geliştirme eğilimi yarattığı düşünülmüş, yapılan araştırmalarda insülin bağımlı diyabetik hastaların bazılarında veya tamamında HBO'nun açlık kan şekeri düzeylerinde düşüşe neden olduğunu gösterilmiştir (62).

Hayvan çalışmalarında da hiperbarik oksijen tedavisinin plazma glikoz seviyesindeki artışı engellediği gösterilmiş (63) ancak tip 1 diyabetik ratlarda yapılan bir çalışmada non diyabetik kontrol grubuna göre plazma glikoz seviyelerinde anlamlı artış gösterilmiştir (64). Klinik çalışmaların hemen hepsinde HBO'nun insülin bağımlı ya da insülin bağımsız diyabetik hastalarda AGD ve HBA1C'yi anlamlı bir şekilde düşürdüğü saptanmış böylece tokluk kan şekeri düzeylerine de HBO'nun etkili olduğu düşünülmüştür (65).

Çeşitli olasılıklar öne sürülse de HBO sırasında gelişen hipogliseminin mekanizması bilinmemektedir. Mekanizma ne olursa olsun hipogliseminin klinik etkileri önemlidir ve HBO'nun fizyolojik etkilerini maskeleyebilir ya da merkezi sinir sistemi oksijen toksisitesiyle karıştırılabilir (65).

Öne sürülen bazı mekanizmalar şunlardır;

- 1) Doku oksijeninde ve aerobik metabolik enerji üretiminde (oksidatif fosforilasyon) artışa bağlı gelişen glikoz tüketimi,
- 2) Pankreas ada hücrelerinde artan aerobik metabolizma sonucu uyarılan insülin sekresyonu,
- 3) Anti-insülin hormonların inhibisyonu (somatotropin, glukagon),
- 4) Karaciğerde glukoz üretiminde azalma,
- 5) Doku insülin duyarlılığında artış (66).

Bazı çalışmalarda HBO'nun diyabetik hastalarda glukagon sekresyonunu arttırdığı ve buna rağmen plazma glikoz seviyesini düşürdüğü, sağlıklı kontrol grubunda ise plazma glikoz düzeyini arttırdığı saptanmış, insülin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. (66-67) Ayrıca birçok çalışmada insülin bağımlı hastalarda HBO

tedavisinin AKŞ'ni daha belirgin düşürdüğü gösterilmiştir. Bu bulgular HBO'nun AKŞ'ni insülin sekresyon artışı dışında bir mekanizma ile düşürdüğünü düşündürmüştür.

HBO tedavisiyle oksidatif yolların aktive olmasına bağlı metabolizma ve glikoz kullanımında artış sonucu kan şekerinin azaldığını belirten çalışmalar mevcuttur. Kakhnovskii 120 diyabetik hastada HBO tedavisiyle glikoz, laktat, piruvat, malat dehidrogenaz ve laktat dehidrogenaz çalışmış, doku metabolizması ve glukolizin arttığını göstermiştir (68). Efuni başka bir seride aynı sonuca varmıştır (69). Bu çalışmalar oksidatif kapasitenin artışı ile birlikte glukonejenik enzimlerin aktivasyonu sonucu kan şekerinin düştüğünü iddia etmektedirler.

HBO tedavisinin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi olarak kardiyak out-putu %30'a kadar azalttığı ve periferik vazokonstriksiyon oluşturduğu bilinmektedir. İnsanlarda bilinmese de, hayvanlarda HBO'nun splanknik kan akımını azalttığı gösterilmiştir (70). HBO sırasında splanknik kan akımının azalması barsaklardan besinlerin emilimini azalmasına, karaciğer kan akımındaki azalmanın da glukoneogenez ve glukojenolizi etkileyerek AKŞ'de düşüşe neden olacağı düşünülebilir.

Bir diğer yeni mekanizma hiperoksinin karotis cisimciği üzerine olası etkisidir. Karotis cisimciğinin oksijen basıncına duyarlı olduğu bilinmektedir ve son hayvan çalışmaları kan şekeri düzenlemesinde önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir. Karotis cisimciği çıkarılan köpek modellerinde glukagon düzeyinin anlamlı azalarak hipoglisemi geliştiği gözlenmiştir (71). HBO bu mekanizma ile karotis cisimciğini etkileyerek hipoglisemiye neden olabilir.

HBO'nun hipoglisemik etkisini açıklamak için en akla yatkın mekanizma insülin direncindeki düşüş olduğu düşünülmektedir. İnsülin bağımlı diyabetiklerde insülin reseptör sayısının belirgin şekilde insülin kullanmayan diyabetiklerden daha fazla olması ve HBO'nun kan şekerini düşürücü etkisinin insülin kullanan hastalarda daha belirgin olması bu görüşü desteklemektedir.

HBO'nun açlık kan şekerini en az %20 azalttığı ve HBA1C, CRP, insülin direnci parametrelerinde de düşüşe neden olduğu savunulmaktadır (72). İnsülin direncindeki azalma HBO'nun kan şekerini düşürücü etkisini açıklayacak bir mekanizmadır. HBO tedavisi sırasında kan ve dokulara oksijen transportu 10 kattan daha fazla artar. Spekülatif olarak HBO tedavisinin adipoz dokunun dokuda hipoksiyi önleyerek ve inflamasyonu azaltarak periferik insülin direncini düşürdüğü düşünülebilir (73). Obezite ve Tip 2 diyabetin adipoz doku disfonksiyonu, artan adipozit hücre boyutları ve lokal doku hipoksisi ile karakterize olduğu kabul edilmektedir. Adipoz doku hipoksisi endoplazmik retikulum stresine ve düşük

dereceli kronik inflamasyona neden olur ve her ikisi de insülin sinyal kaskadını inhibe etmektedir (74). Son zamanlarda HBO tedavisi ile C-reaktif protein düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (72). Buna bağlı olarak da düşük dereceli kronik inflamasyonun HBO tedavisiyle gerilediği düşünülebilir.

1,25 atmosferde %36 oksijen soluyan sıçanlarda mitokondriyal biyogenezin ana düzenleyicisi olan peroxisome proliferator activated receptor-1 alpha (PGC1 α) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (63). Tip 2 diyabetlilerde ya da ailesinde tip 2 diyabet öyküsü olanlarda PGC1 α düzeyinin düştüğü buna bağlı olarak kas dokusunda lipid birikiminin arttığı ve insülin cevabının azaldığı göz önüne alındığında yine spekülatif olarak HBO'nun mitokondriyal biyogenezi stimüle ederek insülin direncini düşürebileceği düşünülebilir (73).

III. AMAÇLAR

HBO'nun kan şekerini düşürücü etkisi üzerine yapılan çalışmalar yeterli gibi görünse de bu etkinin mekanizmasını ve açlık kan şekeri ortalamalarına etkisini aydınlatacak çalışmalar az sayıda ve yetersizdir. Çalışma sayısının azlığı yanında sonuçları da çeşitli mekanizmalar öne sürmektedir.

Bu çalışma, HBO tedavisinin açlık kan şekeri ortalamalarına ve hipoglisemik etkisini açıklamak için bir mekanizma olarak öne sürülen periferik insülin direncine etkilerini aydınlatmayı amaçlamaktadır.

Çalışmamızda ayrıca HBO tedavisinin diyabetiklerin yanı sıra non-diyabetiklerde de insülin direncinin düştüğünü göstermek, insülin direncindeki düşüşün infeksiyon stresinin azalmasına değil, HBO tedavisine bağlı olduğunu ortaya koymak amaçlanmıştır.

Çalışmamızda tedavi süresince HBA1C ve tokluk kan şekerleri ölçümleri de yapılarak HBO tedavisinin glisemik kontrole etkisini ortaya koymak da amaçlanmıştır.

Elde edilen verilerin, HBO'nun hipoglisemik etkisinin ortaya konmasında ve anlaşılmasında bir basamak olması beklenmektedir.

IV. GEREÇ VE YÖNTEM

A. ÇALIŞMA GRUPLARI

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 12.09.2012 tarih ve 1425 sayılı toplantısında onay alınan çalışmaya (**Ek 1**), İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda Ekim 2012 – Ocak 2013 tarihleri arasında herhangi bir endikasyonla yatarak veya ayaktan HBO tedavisine alınan hastalar dahil edildi.

Çalışmaya katılmadan önce tüm hastalara çalışmayı tarifleyen, çalışanın amaçlarını açıklayan ve çalışmada karşılaşılabilecek olumsuzlukların ayrıntılı bir biçimde anlatıldığı form dağıtıldı. Bu formla ilgili soruları yanıtlandı ve çalışmaya katılmaları için istekli olduklarına yönelik imzaları alındı. Çalışma onam formu **Ek 2**'de yer almaktadır.

Çalışmaya 37 hasta ile başlandı. 5 hasta tedaviye devam edemediği için, 2 hasta tedaviye uyumsuzluk nedeniyle, 1 hasta klostrofobi nedeniyle, 1 hasta çalışma sırasında ex olduğu için, 1 hasta da çalışmadan çıkmak istediğini belirttiği için çalışma dışı bırakıldı. 27 hasta değerlendirmeye alındı.

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, boy uzunluğu ve vücut ağırlığına ait bilgiler kaydedildi. Boy kilo indeksleri hesaplandı. BKİ, kişinin kg cinsinden ayakta duruş vücut ağırlığının, metre cinsinden boyunun karesine bölünmesiyle bulunan rakam olarak kabul edildi. BKİ 20,0-24,9 arasında olanlar normal, 25,0-29,9 kg/m² arası kilolu (overweight), BKİ $\geq$ 30,0 kg/m² ise obezite olarak derecelendirildi.

Hastalar non-diyabetik ve diyabetik olarak iki gruba ayrıldı. 15 hasta non-diyabetik, 12 hasta diyabetikti. Non-diyabetiklerin 5'i kadın, 10'u erkekti. Diyabetiklerin 3'ü kadın, 9'u erkekti. Non-diyabetiklerin yaş ortalaması 38,67 $\pm$ 18,3 yıl, BKİ ortalaması 26,8 $\pm$ 4,84 kg/m², diyabetiklerin yaş ortalaması 61,42 $\pm$ 13 yıl, BKİ ortalaması 25,87 $\pm$ 3,95 kg/m² idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri ve tanıları **Tablo 7**'de gösterilmiştir. Diyabetik hastalar non-diyabetiklerden istatistik olarak anlamlı düzeyde daha yaşlı (P=0,001), daha kısa (P=0,021) ve daha hafif olarak (P=0,044) ölçüldü. İki grup arasında beden kitle indeksi ve cinsiyet dağılımı açısından fark bulunmuyordu (P>0,05).

Non-diyabetik hastaların 8'i İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda yatarak tedavi görmekte iken 7'si ayaktan, diyabetik hastaların ise 10'u yatarak 2'si ayaktan tedavi görmekteydi. Diyabetik hastaların 11'i insülin biri ise OAD kullanmaktaydı.

	İSİM	GRUP (ND/D)	YAŞ (yıl)	CİNSİYET (E/K)	BOY (cm)	KİLO (Kg)	BKİ (kg/m ²)	TANI
1.	EA	ND	28	E	167	100	35,9	VÜ
2.	MÇ	ND	45	E	178	85	26,8	AVN
3.	DS	ND	73	K	155	75	31,2	RS
4.	FY	ND	28	E	184	69	20,4	KROM
5.	MY	ND	76	E	178	88	27,8	VÜ
6.	ÇK	ND	26	E	176	70	23,3	VÜ
7.	MM	ND	18	E	187	100	28,6	KROM
8.	HD	ND	32	E	181	76	23,2	AVN
9.	AY	ND	47	K	164	99	36,9	KROM
10.	HO	ND	36	E	177	80	25,5	AVN
11.	MB	ND	26	E	175	80	26,6	KROM
12.	EK	ND	18	K	168	67	23,7	AVN
13.	MY	ND	29	E	180	80	24,6	AVN
14.	PO	ND	60	K	164	72	26,8	KROM
15.	FA	ND	38	K	176	64	20,7	BUERGER
	ORT±SD	15	38,67±18,3	5 K – 10 E	174±8,66	80,34±11,9	26,8±4,84	
16.	BT	D	55	K	157	83	33,7	DA
17.	EÇ	D	46	E	170	88	30,4	DA
18.	AK	D	52	E	177	77	24,6	DA
19.	MSE	D	79	E	172	69	23,3	PVH
20.	SS	D	58	K	153	70	29,9	DA
21.	RK	D	71	E	172	68	23	KROM
22.	NÇ	D	66	E	168	84	29,7	DA
23.	BÇ	D	77	E	157	58	23,5	DA
24.	ZA	D	45	K	155	53	22	DA
25.	HŞ	D	44	E	168	70	24,8	DA
26.	MÇ	D	68	E	173	70	23,4	DA
27.	CŞ	D	76	E	170	64	22,1	DA
	ORT±SD	12	61,42±13	3 K – 9 E	166±8,17	71,17±10,4	25,87±3,95	
	<i>P</i>		0,001	0,650	0,021	0,044	0,586	

Tablo 7. Hastaların özellikler ve tanıları. (ND:Non-diyabetik, D:Diyabetik, VÜ:Venöz Ülser, AVN:Avasküler Nekroz, KROM:Kronik Refrakter Osteomyelit, DA:Diyabetik Ayak, PVH:Periferik Vasküler Hastalık)

B. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

1) 18 yaş altı, 80 yaş üstü, sistemik steroid tedavisi alan, bilinen hipertiroidi, akromegali, cushing sendromu, feokromasitoma tanısı olan ve son 6 ay içinde hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

2) 2,4 ATA'lık basınçta, her seansı 120 dakika, günde bir seans ve haftada beş gün olmak üzere Hiperbarik Oksijen tedavisine alınan hastalar tedaviye yedi günden fazla ara vermeleri durumunda çalışma dışı bırakıldı.

3) Çalışmaya katılan diyabetik ve non diyabetik hastalardan (1) Hiperbarik Oksijen tedavisine başlamadan önce, (2) 10. seans sonrasında ve (3) 20. seans sonrasında en az 8 saat açlık sonrası venöz kan alındı.

4) Alınan kanlarda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında;

- non-diyabetik hastalarda plazma glikoz, insülin ve CRP düzeyi,
- diyabetik insülin kullanan hastalarda plazma glikoz, c-peptid ve CRP düzeyi,
- diyabetik insülin kullanmayan hastalarda plazma glikoz, insülin ve CRP düzeyi

çalışıldı.

5) Sonuçlara göre insülin direnci, Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi ile hesaplandı.

6) Tüm hastalardan (1) çalışma öncesi ve (2) sonrası İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında HBA1C düzeyleri çalışıldı.

7) Ayrıca tüm hastaların (1) HBO tedavisine girmeden önce, (2) 10. seans ve (3) 20. seans sonrasında glukometre ile kapiller açlık, normal bir öğünden sonra 1. saat tokluk ve 2. saat tokluk kan şekerleri ölçüldü.

a. Basınç odası

Çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda bulunan Hipertech Zyron marka çok kişilik basınç odası kullanılmıştır. Basınç odası 7 metre uzunluğundadır ve iç çapı 2,2 metredir. Basınç odasının maksimum çalışma basıncı 6,5 ATA'dır.

b. Glukoz

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Roche-Modular D analizöründe mg/dl cinsinden ölçüldü.

c. İnsülin

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Roche-Modular Analytics E170 analizöründe µU/ml cinsinden ölçüldü.

d. C-peptid

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Roche-Modular Analytics E170 analizöründe ng/ml cinsinden ölçüldü.

e. hs-CRP

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Roche-Modular DPP analizöründe mg/L cinsinden ölçüldü.

f. HBA1C

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Roche-Modular P analizöründe % cinsinden ölçüldü.

g. Glukometre

Hastaların kapiller açlık, 1.saat tokluk ve 2.saat tokluk kan şekerleri Okmeter-Optima marka glukometre ile mg/dl cinsinden ölçüldü.

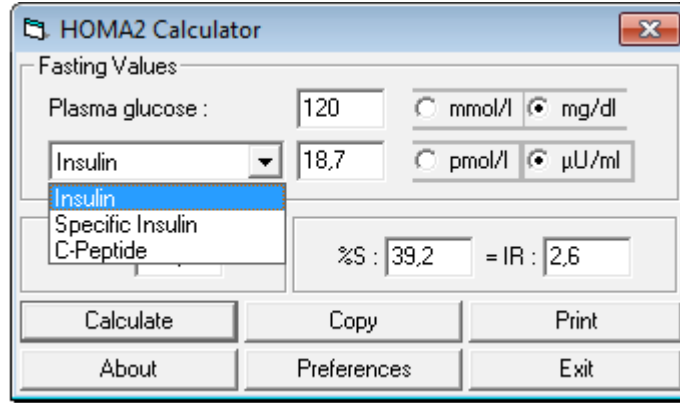
C. İNSÜLİN DİRENCİ DEĞERLENDİRİLMESİ: “HOMA”

İlk defa 1985 yılında Oxford grubu tarafından geliştirilen test, en az 8 st açlık sonrası sabah 5'er dk arayla alınan 3'er kan örneğinde glukoz ve insülin veya glukoz ve c-peptid ölçülerek yapılır ve her parametre için matematiksel işlemde kullanılmak üzere bu 3 örneğin ortalaması alınır. “HOMA-IR indeksi” normalde aşağıdaki formüle göre hesaplanır (75).

$$\text{HOMA-IR} = [\text{İnsülin} \times (\text{Glukoz}/18)] / 22.5$$

Bilgisayar ortamında Oxford üniversitesi diyabet araştırmaları birimi adresinden (www.dtu.ox.ac.uk/homa) ücretsiz indirilebilen HOMA version 2 yazılımı klinisyenler ve araştırmacılar tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bu yazılım insülin kullanan hastalarda açlık kan şekeri ve c-peptid düzeyi ile insülin direncini hesaplamaya olanak tanımaktadır (76).

Çalışmamızda tek kan örneğinden glukoz, insülin veya c-peptid düzeyleri ölçüldü. İnsülin direncini hesaplamak için de www.dtu.ox.ac.uk/homa adresinden indirilen HOMA2-IR (şekil 6) yazılımı kullanıldı.



Şekil 6. Homa2-IR yazılımı

D. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Deneklerden elde edilen veriler Microsoft Office Excel 2007 veri tabanı programına kaydedildi. Bu veriler daha sonra SPSS 17.0 istatistik programına aktarıldı. Değerler ortalama ve standart sapma olarak elde edildi. Grupların karşılaştırılmasında parametrik verilerin değerlendirmesine olanak tanıyan bağımsız gruplarda T testi kullanıldı. Grupların kendi içlerinde karşılaştırılmasında ise değerlerin parametrik olmasına bakılmaksızın hasta sayısı kısıtlı olduğundan, tekrarlayan ölçümlerde, eşleşmiş gruplarda non parametrik incelemeye olanak tanıyan “Friedman Testi” kullanıldı. Farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu saptamak için ise eşleşmiş gruplarda non parametrik test yöntemi olan “Wilcoxon Testi” kullanıldı. P değerinin 0,05’den küçük olması halinde farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

V. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen non-diyabetik ve diyabetik hastalara ait parametrelerin ortalamaları, bunlara ait standart sapmalar ve iki grup arasında bu parametrelerin istatistiksel karşılaştırılma sonucu **Tablo 8**'de gösterilmektedir.

	NON-DİYABETİK (15)		DİYABETİK (12)		P
	ORT.	SD.	ORT.	SD.	
AKŞ 1	89,87	6,85	167,50	50,69	0,000
AKŞ 2	89,27	8,67	110,25	25,61	0,000
AKŞ 3	87,47	8,35	109,91	40,67	0,085
INS 1	11,65	7,17	8,4(n:1)	-	-
INS 2	10,18	4,39	8,2(n:1)	-	-
INS 3	8,94	3,91	11,8(n:1)	-	-
C-pep. 1	-	-	2,32	1,63	-
C-pep. 2	-	-	1,71	1,34	-
C-pep. 3	-	-	1,57	0,88	-
HOMA 1	1,5	0,88	2,02	1,37	0,242
HOMA 2	1,3	0,54	1,38	1,12	0,826
HOMA 3	1,14	0,53	1,21	0,61	0,731
CRP 1	19,46	26,94	64,44	77,39	0,045
CRP 2	15,04	25,98	8,59	6,59	0,411
CRP 3	20,43	39,07	10,04	11,46	0,383
HbA1C 1	5,44	0,31	8,67	1,52	0,000
HbA1C 3	5,30	0,32	7,31	1,03	0,000
SAKŞ 1	94,93	13,33	153,58	33,17	0,000
SAKŞ 2	91,87	6,91	127,75	30,05	0,000
SAKŞ 3	90,80	7,28	118,25	39,19	0,000
1sT 1	119	24,01	219,75	58,37	0,000
1sT 2	122,87	29,59	167,75	37,15	0,002
1sT 3	121,80	22,7	192,50	57,951	0,000
2sT 1	103,13	19,18	232,91	59,48	0,000
2sT 2	102,20	16,79	166,08	41,35	0,000
2sT 3	101	18,75	188,41	59,69	0,000

Tablo 8. Hastalara ait parametrelerin ortalamaları, bunlara ait standart sapmalar ve p değerleri. (AKŞ: Açlık kan şekeri (AKŞ1:1.ölçüm, AKŞ2:2.ölçüm...) SAKŞ: Glukometre ile ölçülen açlık kan şekeri, 1sT;1.saat tokluk kan şekeri, 2sT:2.saat tokluk kan şekeri. İnsülin düzeyi diyabetik grupta yalnızca bir hastada ölçüldüğünden, C peptid de non-diyabetik grupta ölçülmediğinden karşılaştırılmamıştır.)

Tekrarlanan ölçümlerde elde edilen verilerde görülen değişimlerin anlamlı olup olmadığı **Tablo 9**'da; eğer varsa anlamlılığın hangi ölçümler arasında olduğu **Tablo 10**'da gösterilmiştir.

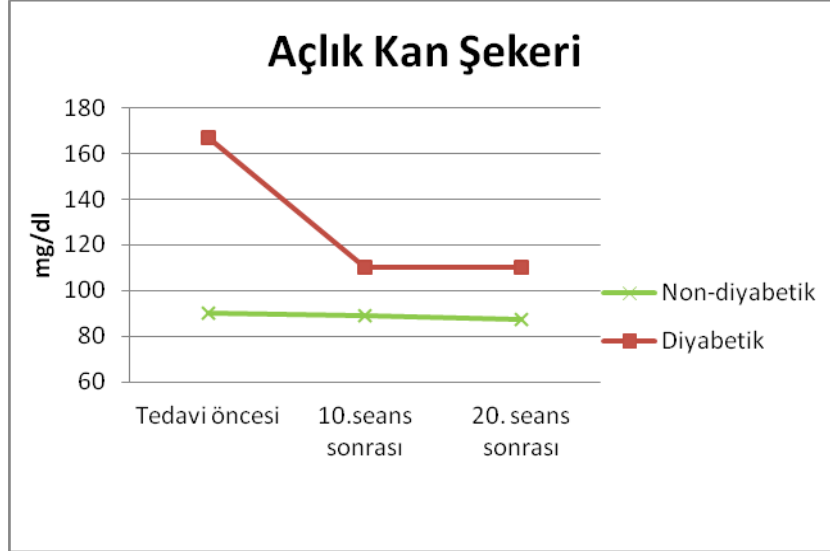
	NON- DİYABETİK(<i>p</i>)	DİYABETİK(<i>p</i>)
AKŞ	0,458	0,002
İNSÜLİN	0,007	-
C-PEPTİD	-	0,045
HOMA	0,015	0,034
CRP	0,282	0,002
SAKŞ	0,880	0,018
1sT	0,721	0,105
2sT	0,854	0,005

Tablo 9. Çalışma gruplarının tekrarlayan ölçümlerde elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri.

ÖLÇÜM	NON-DİYABETİK (p)	DİYABETİK (p)
AKŞ 1-2	<i>0,700</i>	<i>0,004</i>
AKŞ 2-3	<i>0,216</i>	<i>0,722</i>
AKŞ 1-3	<i>0,248</i>	<i>0,003</i>
INS 1-2	<i>0,280</i>	-
INS 2-3	<i>0,047</i>	-
INS 1-3	<i>0,041</i>	-
C-PEP 1-2	-	<i>0,033</i>
C-PEP 2-3	-	<i>0,878</i>
C-PEP 1-3	-	<i>0,063</i>
HOMA 1-2	<i>0,145</i>	<i>0,041</i>
HOMA 2-3	<i>0,080</i>	<i>0,593</i>
HOMA 1-3	<i>0,041</i>	<i>0,041</i>
CRP 1-2	<i>0,334</i>	<i>0,004</i>
CRP 2-3	<i>0,865</i>	<i>0,929</i>
CRP 1-3	<i>0,057</i>	<i>0,004</i>
HBA1C 1-3	<i>0,160</i>	<i>0,002</i>
SAKŞ 1-2	<i>0,509</i>	<i>0,019</i>
SAKŞ 2-3	<i>0,834</i>	<i>0,388</i>
SAKŞ 1-3	<i>0,198</i>	<i>0,012</i>
1sT 1-2	<i>0,490</i>	<i>0,028</i>
1sT 2-3	<i>0,950</i>	<i>0,028</i>
1sT 1-3	<i>0,570</i>	<i>0,433</i>
2sT 1-2	<i>0,955</i>	<i>0,003</i>
2sT 2-3	<i>0,470</i>	<i>0,099</i>
2sT 1-3	<i>0,701</i>	<i>0,031</i>

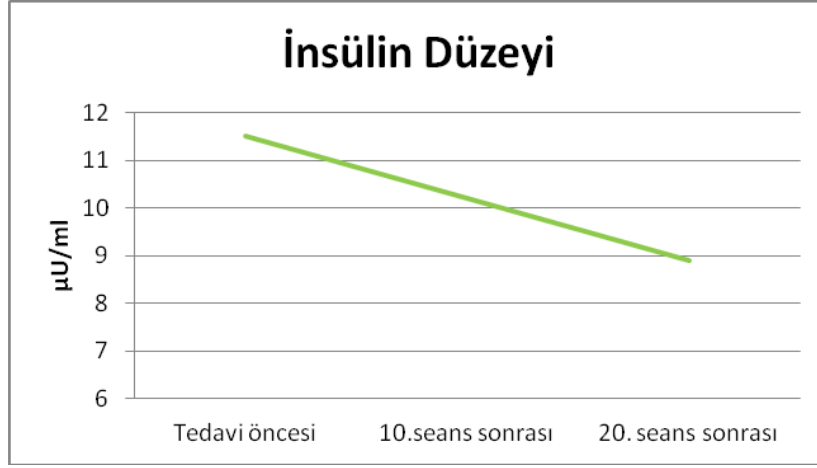
Tablo 10. Çalışma gruplarının her bir basamak ölçümde elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri. (Her veri için tekrarlayan ölçümler ikili grup halinde karşılaştırılmıştır. Örn: AKŞ 1-2 Açlık kan şekeri 1. ölçüm ve 2. ölçüm karşılaştırması gibi)

Çalışmamızda değerlendirilen her bir parametrenin farklı zamanlarda yapılan ölçümlere göre değişiklikleri **Grafik 1-9**'da gösterilmiştir.



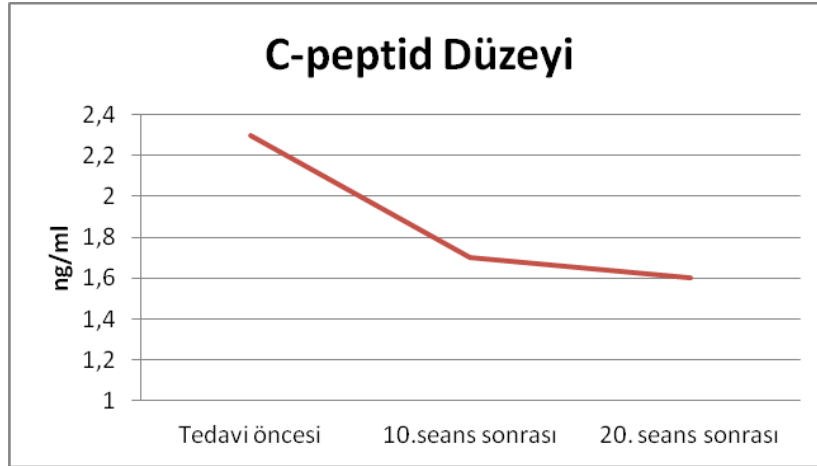
Grafik 1. Açlık kan şekeri ortalamaları.

Açlık kan şekeri değerleri diyabetiklerde her üç ölçümde de daha fazlaydı. Ancak istatistik olarak yalnızca iki ölçümde non-diyabetiklerden anlamlı düzeyde yüksekti ($P=0,000$). Üçüncü ölçümde iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamını yitirmişti ($P=0,085$). Non-diyabetik grupta ilk iki ölçümde tekrarlanan ölçümlerde açlık kan şekeri ortalamalarında düşüş saptandı. Ancak bu düşüş istastiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,458$). Diyabetiklerde tekrarlanan ölçümlerde açlık kan şekeri ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($P=0,002$). Ölçümler kendi arasında değerlendirildiğinde 1. ölçüm ile 2. ölçüm ($P=0,004$) ve 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasında ($P=0,003$) istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanırken, 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmadı ($P=0,722$).



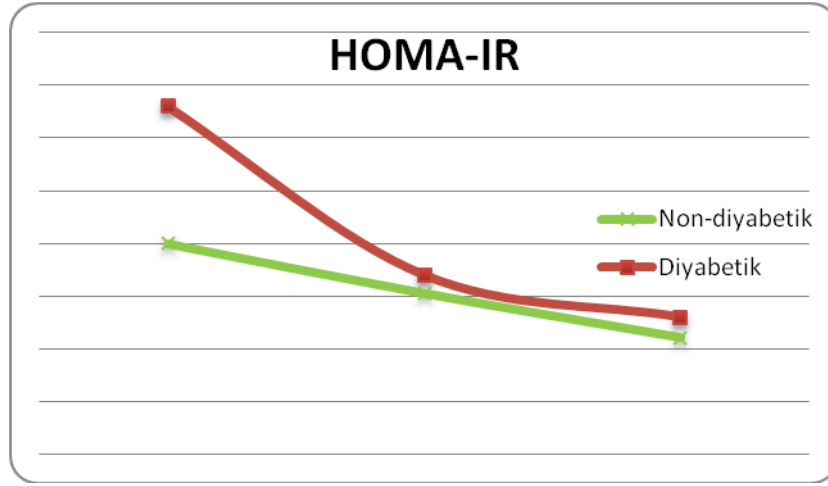
Grafik 2. Non-diyabetiklerde insülin düzeyi ortalamaları.

Non-diyabetiklerde tekrarlanan ölçümlerde insülin düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($P=0,007$). Ölçümler kendi arasında değerlendirildiğinde 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasındaki azalma istatistiksel olarak anlam kazanmazken ($P=0,280$), 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasında ($P=0,047$), ve 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasında ($P=0,041$), istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı.



Grafik 3. Diyabetiklerde C-peptid düzeyi ortalamaları.

Diyabetiklerde tekrarlanan ölçümlerde C-peptid düzeyi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($P=0,045$). Ölçümler kendi içlerinde değerlendirildiğinde 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanırken ($P=0,033$), 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasında ($P=0,878$) ve 1. ile 3. ölçüm arasında ($P=0,063$), saptanan düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi.

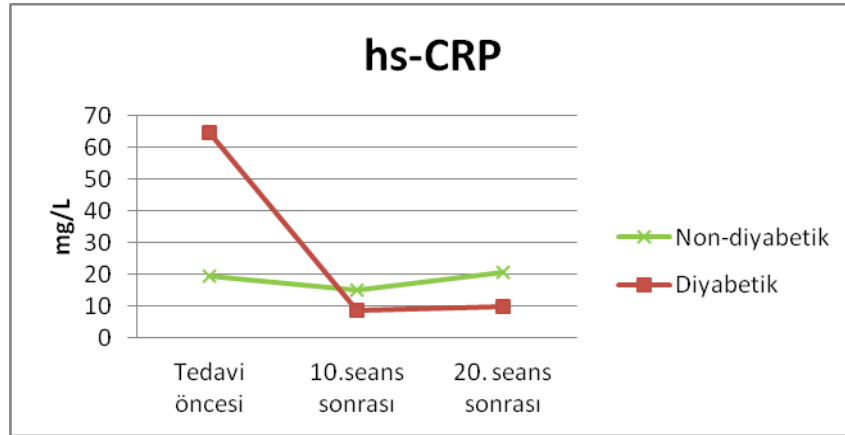


Grafik 4. HOMA_IR değeri ortalamaları.

İki grup arasında HOMA-IR değerleri arasında her üç ölçümde de istatistik olarak bir fark bulunmuyordu ($P>0,05$).

Non-diyabetiklerde tekrarlanan ölçümlerde hesaplanan HOMA-IR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($P=0,015$). Ölçümler kendi arasında değerlendirildiğinde 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında ($P=0,145$) ve 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasında ($P=0,080$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P=0,047$).

Diyabetiklerde de tekrarlanan ölçümlerde hesaplanan HOMA-IR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($P=0,034$). Ölçümler kendi arasında değerlendirildiğinde 1 ölçüm ile 2. ölçüm arasında ($P=0,041$) ve 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki ($P=0,041$) düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken, 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,593$).

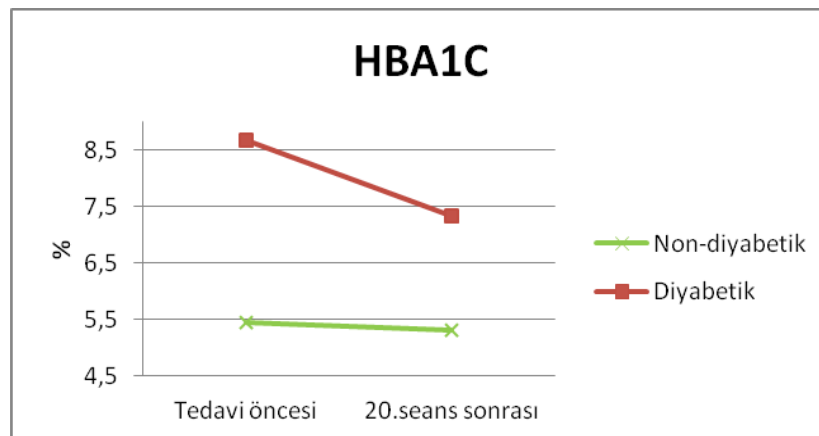


Grafik 5. CRP ortalamaları.

Diyabetik grupta başlangıçta, ilk ölçümde CRP düzeyleri non-diyabetik gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (0,045). Oysa ikinci ve üçüncü ölçümlerde diyabetik grubun CRP değerleri non-diyabetik grubun da altına düşmüştü, ancak istatistik olarak her iki grup arasında da fark bulunmuyordu.

Non-diyabetiklerde tekrarlanan ölçümlerde CRP düzeyi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı (P=0,282).

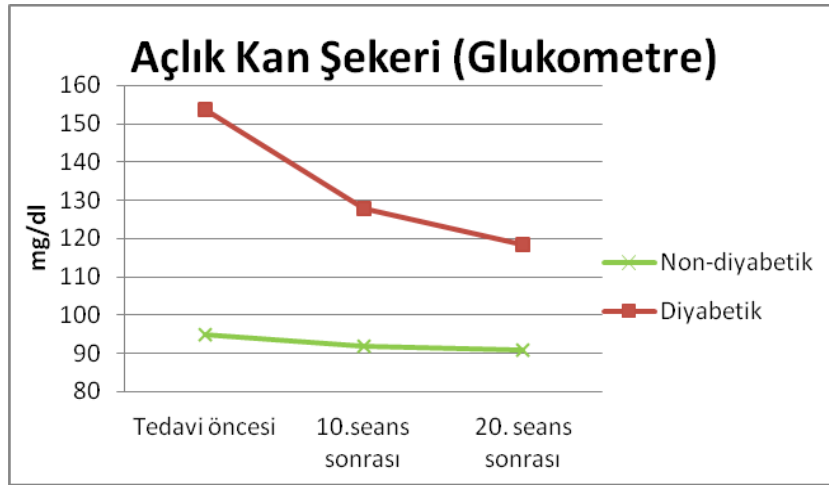
Diyabetiklerde tekrarlanan ölçümlerde CRP düzeyi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (P=0,002). Ölçümler kendi arasında değerlendirildiğinde 1. ölçüm ile 2. ölçüm (P=0,004) ve 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasında (P=0,004) istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanırken, 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmuyordu (P=0,929).



Grafik 6. HBA1C ortalamaları.

HBA1C değerleri diyabetik grupta her iki ölçümde de non-diyabetiklerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($P=0,000$).

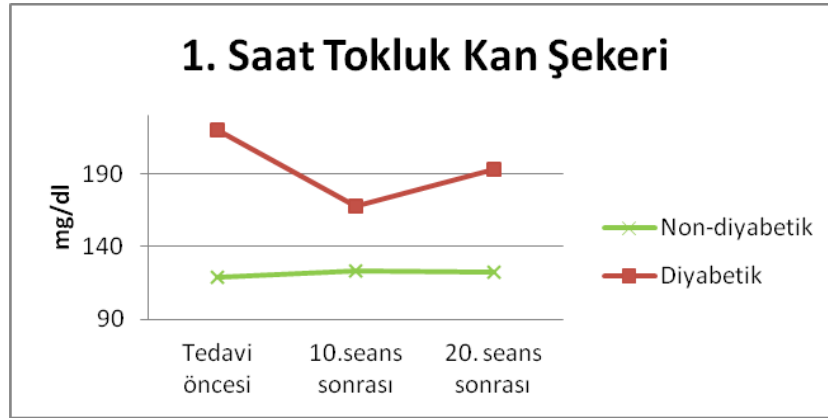
Non-diyabetiklerde tedavi öncesi ve sonrası HBA1C değeri ortalamalarında çok hafif bir düşüş saptandı. Ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,160$). Oysa diyabetiklerde tedavi öncesi ve sonrası HBA1C değeri ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görüldü ($P=0,002$).



Grafik 7. Glukometre ile açlık kan şekeri ortalamaları.

Diyabetik grupta açlık kan şekeri değerleri tüm ölçüm basamaklarında non-diyabetik gruptan daha yüksekti ($P=0,000$).

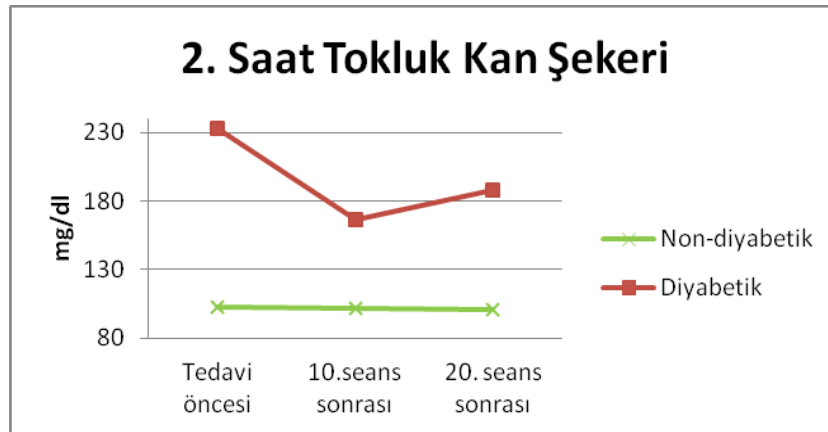
Non-diyabetiklerde tekrarlanan ölçümlerde glukometre ile ölçülen açlık kan şekeri ortalamalarında minimal bir düşüş izlendi. Ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,880$). Diyabetiklerde ise tekrarlanan ölçümlerde glukometre ile ölçülen açlık kan şekeri ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($P=0,018$). Ölçüm basamakları tek tek ele alınıp değerlendirildiğinde; 1. ölçümle 2. Ölçüm ($P=0,019$) ve 1. Ölçümle 3. Ölçüm ($P=0,012$) arasındaki anlamlı farklılık 2. Ölçümle 3. Ölçüm arasında bulunmadı ($P=0,388$).



Grafik 8. 1. saat tokluk kan şekeri ortalamaları.

Diyabetiklerde 1. Saat tokluk kan şekeri ortalamaları non-diyabetik gruba göre her ölçüm basamağında daha yüksekti ($P=0,000$).

Non-diyabetiklerde ve diyabetiklerde tekrarlanan ölçümlerde glukometre ile ölçülen 1. saat tokluk kan şekeri ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($P=0,721$, $P=0,105$). Ancak diyabetik grupta 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasındaki düşüş ($P=0,028$) ve 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki yükseliş ($P=0,028$) istatistiksel olarak anlamlıydı.



Grafik 9. 2. saat tokluk kan şekeri ortalamaları.

Diyabetiklerde 2. Saat tokluk kan şekeri ortalamaları non-diyabetik gruba göre her ölçüm basamağında daha yüksekti ($P=0,000$).

Non-diyabetiklerde tekrarlanan ölçümlerde glukometre ile ölçülen 2. saat tokluk kan şekeri ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($P= 0,854$). Diyabetiklerde ise tekrarlanan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı

($P=0,005$). Ölçümler kendi aralarında değerlendirildiğinde 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasındaki ($P=0,03$) ve 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki ($P=0,031$) düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki yükseliş istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,099$).

VI. TARTIşMA

Günlük yaşamda geleneksel besinlerin yerini enerjisi yoğun, hızlı tüketilen besinlerin alması ve azalan fiziksel aktivite tüm dünyada obezitenin prevalansında bir artışın yanı sıra insülin direnci gelişimi de dahil olmak üzere birçok metabolik bozukluğa yol açmıştır. İnsülinin hedef dokularda (iskelet kası, karaciğer) glikoz ve lipid metabolizması üzerindeki etkilerini oluşturmada bozukluk olarak nitelendirilen insülin direnci Tip 2 diyabetin gelişimini öngörmeye en iyi belirteç olarak kabul edilir. Buna rağmen insanlarda insülin direncinin nedeni belirsizliğini korumaktadır.

Bugüne kadar yapılan iki çalışmada HBO tedavisinin insülin direnci üzerine etkisi incelenmiş, diyabetik hastalarda insülin direncini anlamlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (72,73).

Klinik uygulamalarda HBO tedavi merkezlerinden gelen anekdot niteliğindeki gözlemlere dayanarak HBO maruziyetinin diyabetik hastalarda hipoglisemi geliştirme eğilimi yarattığı düşünülmüştür. Bu durumu ortaya koyma amacına yönelik yapılan ön ölçümlerde gerçekten de insülin bağımlı diyabetik hastaların bazılarında HBO'nun plazma glikoz düzeylerinde düşüşe neden olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle HBO tedavisinin kan şekeri düzeyine, insülin direncine, kan şekeri kontrolüne etkilerini ortaya koymak amacıyla bu tez çalışması planlandı. Çalışmamızda HBO tedavisinin bu parametreler üzerine etkileri yalnızca diyabetik hastalarda değil, diyabetik olmayan grupta da araştırıldı. Grupların farklı özelliklerinin, bazı etkileri yorumlamakta yardımcı olacağı düşünüldü. Çalışmamız uzun takip süresi gerektiğinden hasta sayısı arzu ettiğimiz kadar yüksek olmadı. Ancak non-diyabetik sayısının daha fazla olması ve çalışma sonucunda non-diyabetiklerde de bazı etkinin gösterilmiş olması çalışmayı güçlendirmiştir.

Ölçümler, tek kişilik basınç odasına oranla daha fazla hareket serbestisi ve daha hızlı adapte olabilme olanağı sağlayan Hipertech Zyron marka çok kişilik basınç odasında HBO tedavisine alınmadan önce, 10. ve 20. seanstan bir gün sonra gerçekleştirilmiştir. Böylece piskojenik faktörlerin kan şekeri üzerindeki etkisi en aza indirilmeye çalışılmıştır.

Çalışmamızın birinci hedefi HBO tedavisinin açlık kan şekeri ortalamalarına etkisini ortaya koymaktı. Çalışmamızda non-diyabetiklerde HBO tedavisi uygulamasının açlık kan şekeri düzeylerine bir etkisinin olmadığı gösterildi. Bununla birlikte diyabetik hastalarda açlık kan şekeri ilk on seans içinde hızlı bir biçimde düştü ve bu düzeyde 30. seansa kadar düşük olarak korundu.

Trytko B ve arkadaşları 27 diyabetik hastada 10 seans öncesinde ve sonrasında yaptıkları ölçümlerde insülin kullanan hastalarda daha belirgin olarak HBO tedavisinin kan şekerini düşürdüğünü göstermişlerdir (65). Yazarlar insülin reseptörü sayısının insülin kullanan hastalarda insülin kullanmayanlara göre daha fazla olduğunu göz önünde bulundurarak bu durumu açıklayacak en olası mekanizmanın insülin reseptör duyarlılığının artışı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Çalışma dizaynı bakımından bizim çalışmamızdan farklı olsa da bizim çalışmamızda da diyabetik hastalarda açlık kan şekeri ortalamalarında belirgin düşüş saptanmıştır.

Hayvan çalışmalarında da HBO tedavisinin plazma glikoz seviyesindeki artışı engellediği gösterilmiştir (63,64). Ancak tip 1 diyabetik sıçanlarda yapılan bir çalışmada non diyabetik kontrol grubuna göre plazma glikoz seviyelerinde anlamlı artış saptanmıştır (16).

Yasuda K ve arkadaşları, dört hafta boyunca 1,25 ATA'da %36 oksijen uyguladıkları beş non-diyabetik, beş diyabetik sıçanda yaptıkları kontrollü çalışmada her iki grupta da HBO tedavisiyle açlık kan şekerlerinde kontrol gruplarına göre anlamlı düşüş saptamışlardır (64). Bu çalışmada insülin seviyelerinde diyabetik grupta anlamlı düşüş saptanırken non-diyabetik grupta anlamlı düşüş görülmemiştir. Araştırmacılar insülin direncine katkıda bulunan yavaş oksidatif kas liflerinde azalma, insülin direncini azaltan hızlı oksidatif kas liflerinde ise her iki grupta da artma kaydetmişlerdir.

Çalışmamızın asıl hedefi HBO tedavisinin insülin direncine etkisini ortaya koymaktır. Bu amaçla non-diyabetiklerde ölçülen insülin ve diyabetiklerde ölçülen c-peptid düzeylerinde çalışma süresinde anlamlı düşüş sağlanmıştır. Bu sonuçlardan yararlanılarak hesaplanan ve periferik insülin direncini gösteren HOMA-IR değerlerinde de her iki grupta anlamlı düşüş saptanmıştır.

Ekanayake L ve arkadaşları beş diyabetik beş non-diabetik hastanın HBO tedavisi sırasında sekiz kez kan şekeri ve insülin düzeylerini ölçtükleri çalışmalarında sadece diyabetiklerde kan şekerinin anlamlı düştüğünü, her iki grupta insülin seviyelerinde ve non-diyabetiklerde kan şekerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadığını ortaya koymuşlardır (66). Bu çalışmanın da dizaynı farklıdır. Bizim çalışmamızda diyabetiklerde insülin düzeyi değerlendirmeye alınmamış olsa da c-peptid düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmış, non-diyabetiklerde ise insülin düzeyinde 10. seansta düşüş saptanmış ve 20. seans sonrasında istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmıştır.

Takahashi H ve arkadaşlarının HBO tedavisinin endokrin sistem ve metabolizma üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında HBO tedavisinin diyabetiklerle birlikte sağlıklı bireylerde de kan şekerini düşürebileceği gösterilmiştir. 17 diyabetik hasta ve altı sağlıklı

kontrolde HBO tedavisi sırasında plazma glikoz, FFA, gliserol, pirüvat, laktat, insülin ve glukagon seviyelerini kontrol etmişler, diyabetiklerde plazma glikoz ve glukagon seviyesinin anlamlı düştüğünü saptamışlardır (67). Araştırmacılar sağlıklı kontrollerde plazma laktat düzeyinin anlamlı olarak arttığını, glukagondaki azalmanın ve plazma glikoz düzeyindeki artışın anlamlı olmadığını, diğer parametrelerde ise bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Yazarlar çalışma sonucunda HBO tedavisinin plazma glikoz seviyesini diyabetiklerde düşürdüğünü, sağlıklı bireylerde ise yükseltebileceğini düşünmüşler, bu değişikliklerden insülin direnci veya karaciğer glukoneogenez mekanizmalarının sorumlu olduğunu fikrini savunmuşlardır.

Wilkinson DC ve arkadaşları 5 diyabetik, 5 non-diyabetik hastada HBO'nun periferik insülin direncini üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında hiperinsülinemik öglisemik klamp testini kullanmışlar ve bütün hastalar değerlendirildiğinde 3. seansta insülin direncinin anlamlı bir şekilde düştüğünü ve 30. seansa kadar da bunun devam ettiğini saptamışlardır (73). Bu çalışmada gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde diyabetiklerde insülin direnci düşüşünün istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen non-diyabetiklerde bu düşmenin anlamlı olmadığı saptanmıştır. Tasarım olarak bu çalışmaya benzeyen çalışmamızda her iki grupta insülin direncinin HBO tedavisi ile düştüğü, bu çalışmadan farklı olarak non-diyabetiklerde de düşüşün anlamlı olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da non-diyabetiklerde HBO tedavisi ile açlık kan şekeri düzeyindeki düşüşün anlamlı olmadığı saptanmıştır. Ancak insülin düzeylerinin anlamlı bir şekilde düştüğü saptanmıştır.

Çalışmamızın bir diğer hedefi de insülin direncindeki düşüşün infeksiyon stresinin azalmasına değil, HBO tedavisine bağlı olduğunu ortaya koymaktır. Çalışmaya katılan diyabetiklerin çalışma öncesi CRP ortalamaları 64,4 mg/dl non-diyabetiklerin 19,4 mg/dl idi. Bu fark istatistiksel olarak da farklıydı. İlk on seansta diyabetiklerin CRP düzeylerinde belirgin bir düşüş gerçekleşti ve istatistik olarak farklı olmasa da çalışmanın sonraki bölümlerinde non-diyabetiklerden daha düşük olarak seyretti. Bu durumun muhtemel açıklaması, diyabetik grupta bulunan hastaların diyabetik ayak gibi infeksiyonla ilişkili bir tanı ile başvurması, oysa non-diyabetik grupta her zaman CRP artışına yol açacak bir hastalığın bulunmayışı olabilir. Nitekim ilk on seans içinde infeksiyonun kontrol altına alınmasıyla diyabetik grupta da CRP değerleri hızlı bir düşüş göstermiştir. Diyabetlerde ilk iki ölçüm arasındaki anlamlı bu farklılık dışında her iki grupta da CRP değerlerinde belirgin farklılık yoktu, oysa insülin direncinde her iki grupta da anlamlı düşüşün gösterilmesi düzelmenin infeksiyon varlığına değil HBO tedavisine bağlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Karadurmuş ve arkadaşları diyabetik ayak tanılı yirmi sekiz hastada HBO'nun ateroskleroz ve glisemik kontrole faydalarını araştırdıkları çalışmada açlık kan şekeri ortalamasının ve insülin direncinin HBO tedavisiyle anlamlı şekilde azaldığını ortaya koymuşlardır (72). Bu çalışmada CRP'nin de tedavi sürecinde AKŞ ve insülin direnci ile korele biçimde düştüğü gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da diyabetiklerde benzer bulgular saptanmıştır. Ancak çalışmamızdaki non-diyabetik grup göz önünde bulundurulduğunda CRP'de bir değişiklik olmadan insülin direncinin azaldığının gösterilmesi insülin direnci düşüşünün HBO üzerinden olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda HBO tedavisinin glisemik kontrole etkisini ortaya koymak için tedavi süresince HBA1C ve tokluk kan şekerleri ölçümleri de yapılmıştır. Ortalama bir aylık takipte diyabetiklerde HBA1C düzeylerinde anlamlı düşüş ortaya konurken, non-diyabetiklerde istatistik olarak anlamlı olmayan minimal bir azalma gözlenmiştir. 1. saat ve 2. saat tokluk kan şekeri seviyelerinde non-diyabetiklerde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Diyabetiklerde ise 1. saat tokluk kan şekeri ortalamalarında anlamlı değişiklik saptanmazken 2. saat tokluk kan şekerlerinde anlamlı düşüş saptanmıştır.

HBA1C düzeyinin non-diyabetiklerde anlamlı olarak düştüğü saptanan bir çalışmada açlık kan şekeri ve insülin düzeylerinde her iki grupta da anlamlı bir düşüş saptanmamıştır (73). Bizim çalışmamızda non-diyabetiklerde HBA1C düzeyinde anlamlı bir düşüş saptanmamıştır. Bu durumun nedeni olarak çalışmamızda HBO seans sayısının daha az olması gösterilebilir. Yine bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda diyabetiklerde açlık kan şekeri, c-peptid ve HBA1C düzeylerinde HBO tedavisi ile anlamlı bir düşüş saptanmıştır.

Çalışmamıza göre hem diyabetik hem de non-diyabetiklerde 10. seans sonrasında parametrelerde düzelme sağlanması metabolik anlamda yanıt alınabileceği anlamına gelmekte ve bu yanıtın diyabetiklerde daha belirgin olduğu gözlenmektedir.

Çalışmamız HBO tedavisinin diyabetiklerin yanı sıra non-diyabetiklerde de insülin direncini anlamlı bir şekilde düştüğünü göstermesi bakımından bir ilk çalışmadır. Çalışmanın bu yanı aynı zamanda önceki çalışmalarda diyabetiklerde saptanan düşüşün HBO tedavisine bağlı olduğu kanaatini de güçlendirmektedir. Non-diyabetiklerde metabolik bir bozukluk olmadığı için insülin direncindeki düşüşün daha yavaş olduğu ve açlık kan şekeri etkisinin belirgin olmadığı, diyabetiklerde ise metabolik bozukluk zaten tedavi edildiği için metabolik parametrelerdeki düzelmenin erken dönemde daha belirgin olduğunu düşünmekteyiz. Son olarak HBO'nun diyabet sürecinde insülin direncini azaltarak hipergliseminin yara iyileşmesine olumsuz etkisini düşürdüğü düşünülebilir.

VII. SONUÇ

Bu tez çalışması HBO tedavisinin kan şekeri düzeyine, insülin direncine, kan şekeri kontrolüne etkilerini ortaya koymak amacıyla planlandı

Çalışmamızda non-diyabetiklerde HBO tedavisi uygulamasının açlık kan şekeri düzeylerine bir etkisinin olmadığı gösterildi. Diyabetik hastalarda açlık kan şekeri ilk on seans içinde hızlı bir biçimde düştü ve bu düzeyde 30. seansa kadar düşük olarak korundu.

Çalışmamızın asıl hedefi HBO tedavisinin insülin direncine etkisini ortaya koymaktı. Çalışmamızda HBO tedavisiyle periferik insülin direncini gösteren parametrelerde her iki grupta da anlamlı düşüş saptanmıştır. Çalışmamız hiperbarik oksijen tedavisinin diyabetiklerin yanı sıra non-diyabetiklerde de insülin direncini anlamlı bir şekilde düşüğünü göstermesi bakımından bir ilk çalışmadır. Çalışmanın bu yanı aynı zamanda önceki çalışmalarda diyabetiklerde saptanan düşüşün HBO tedavisine bağlı olduğu kanaatini de güçlendirmektedir.

Çalışmamızın bir diğer hedefi de insülin direncindeki düşüşün infeksiyon stresinin azalmasına değil, HBO tedavisine bağlı olduğunu ortaya koymaktı. Diyabetlerde ilk iki ölçüm arasındaki anlamlı bu farklılık dışında her iki grupta da CRP değerlerinde belirgin farklılık yoktu, oysa insülin direncinde her iki grupta da anlamlı düşüşün gösterilmesi düzelmenin infeksiyon varlığına değil HBO tedavisine bağlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamız uzun takip süresi gerektiğinden hasta sayısı arzu ettiğimiz kadar yüksek olmadı. HBO'nun kan şekeri düzeyine ve insülin direncine etkisini net olarak ortaya koymak için mutlaka çok merkezli prospektif çalışmalar yürütülerek, geniş hasta popülasyonları oluşturulmalıdır.

VIII. KAYNAKLAR

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 2005;28, supplement 1:s37-42.
2. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. Diabetes. 1979; 28:1039-57.
3. World Health Organization Expert Committee on Diabetes Mellitus: Second Report on Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Organization, 1980 (Tech. Rep. Ser. 646)
4. World Health Organisation Expert Commity on Diabetes Mellitus: WHO Technical Report Series. Geneva, 1985; 727.
5. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 0:1183–1197,
6. WHO Consultation Group: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, WHO, 1999. WHO/NCD/NCS/99.2.
7. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow- up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26:3160– 3167.
8. I. Satman, Y. Tutuncu, S. Gedik, N. Dinccag, K. Karsidag, T. Yilmaz, B. Omer, S. Kalaca, A. Telci, B. Cakir, Tuomilehto, The TURDEP-II Study Group, Diabetes epidemic in Turkey: results of the second population based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II), Diabetologia, 54 (Suppl. 1) (2011), p. 2498
9. Bain SC, Mijovic CH, Barnett A. The genetic factors in IDDM. In: Text Book of Diabetes. Pickup JC, Williams G. (eds). second edition Oxford, Blackwell Scientiffic Publications. Vol. 1; 1997.
10. Dinneen S, Gerich J, Rizza R. Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1992; 327 (10): 707-13.
11. Kahn SE. Regulation of beta-dell function in vivo: from health and disease. Diabetes Rev 1996; 4(4):372-89.
12. Olefsky JM, Nolan JJ. Insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus: cellular and molecular mechanisms. Am J Clin Nutr. 1995;61(4 Suppl):980S-986S.
13. Kahn S: The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology. Diabetologia 2003; 46:3.19.

14. Kellerer M, Lammers R, Haring H-U: Insulin signal transduction: Possible mechanisms for insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107(2):97-106
15. Le Marchand-Burstel Y: Molecular mechanisms of insulin action in normal and insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107(2):126-132.
16. Pedersen O: Genetic components of insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107(2): 113-118.
17. Stumvoll M, Jacobs S: Multiple sites of insulin resistance: Muscle, liver and adipose tissue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107(2):107-110.
18. Feener EP, King GL. Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Lancet*. 1997;350 Suppl 1:SI9-13.
19. Altuntaş Y: İnsülin direnci ve ölçüm metodları. Yenigün M. (edt) Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitab Evi, 2001.
20. Wu X, Freeze HH GLUT14, a duplicate of GLUT3, is specifically expressed in testis as alternative splice forms *Genomics*. 2002; 80(6):553-7.
21. Uysal KT, Wiesbrock SM, Hotamisligil GS. Functional analysis of tumor necrosis factor (TNF) receptors in TNF- α -mediated insulin resistance in genetic obesity. *Endocrinology*. 1998 Dec;139(12):4832-8.
22. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91(11):4854-8.
23. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999 Jul 22;341(4):248-57
24. Boden G. Free Fatty acids and insulin secretion in humans. *Curr Diab Rep*. 2005; 5(3):167-70.
25. Caro JF: Insulin Resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endoc and Metab*. 73 (4):681-95, 1991.
26. Bergman RN, Finegood DT, Ader M: Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endoc Rev* 6 (1):45-85, 1985.
27. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 28:412-19, 1985.
28. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS et al: Continuous infusion of glucose with model assessment: *Diabetologia*. 28:401-11, 1985.

29. Sholji T, Emoto M, Nishizawa Y: HOMA Index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron* 2001;89: 348-349.
30. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R: A glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237(3): E214-2233, 1979.
31. Tanriverdi F, Karaca Z, Unluhizarci K, Kelestimur F. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress* 2007;10:13-25.
32. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351-62.
33. Khani S, Tayek JA. Cortisol increases gluconeogenesis in humans: Its role in the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2001;101:739-47.
34. Watt MJ, Howlett KF, Febbraio MA, Spriet LL, Hargreaves M. Adrenaline increases skeletal muscle glycogenolysis, pyruvate dehydrogenase activation and carbohydrate oxidation during moderate exercise in humans. *J Physiol* 2001;534:269-78.
35. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1690-4.
36. Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* 1992;130:43-52.
37. Del Aguila LF, Claffey KP, Kirwan JP. TNF- α impairs insulin signaling and insulin stimulation of glucose uptake in C2C12 muscle cells. *Am J Physiol* 1999;276:849-55.
38. Andreelli F, Jacquier D, Troy S. Molecular aspects of insulin therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:124-30.
39. Robinson LE, van Soeren MH. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: Role of insulin in glycemic control. *AACN Clin Issues* 2004;15:45-62.
40. Çimşit M.: Hiperbarik Oksijenin Kullanım Alanları, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi, Hiperbarik Oksijenizasyon Özel Sayısı, Cilt 2, Sayı 1, 8-15
41. Jain K.K.: Hyperbaric Chambers, Equipment, Technique, And Safety. In: Jain K.K. (edt): *Textbook Of Hyperbaric Medicine* 3th Edition, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, 59-72
42. Çimşit M: Hiperbarik Tedavinin Tarihçesi. In: Çimşit M (ed). *Hiperbarik Tıp* 1. Basım. Ankara, Eflatun Yayınevi, 2009; s:1-12.
43. Kindwall E, Whelan H. *Hyperbaric Medicine Practice*. 2nd ed. Flagstaff, AZ: Best Publishing Company, AZ, USA. 2002: 1- 16.

44. Neuman TS, Thom SRe. Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy. Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier; 2008.
45. Boerema I., Meyne N.G., Brummelkamp W.K., Bouma S., Mensch M.H., Kamermans F., Stern Hanf M., van Aalderen: Life without blood (a study of influence of high atmospheric pressure and hypothermia on dilution of the blood), J Cardiovasc Surg, 1960(1):133-146.
46. Kindwall E.P.: The Physics of Diving and Hyperbaric Pressures. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, p: 21-36, 2002.
47. Jain K.K.: Physical, Physiological, and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Edition, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, p: 9-20, 1999.
48. Myers R.A.M.: Hyperbaric Oxygen Therapy: A Committee Report, Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc., USA, 1986.
49. Hammarlund C. (2002): Chapter 3, The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 37-68
50. Jain K.K. (1999): Chapter 2, Physical, Physiological, and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Edition, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, 9-20
51. Bergö G.W., Risberg J., Tyssebotn I. (1999): Cardiovascular effects of hyperbaric oxygen with and without addition of carbon dioxide, Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 80, 264-75
52. Çimşit M. (2007): Diyabetik Ayak İnfeksiyonu Olan Hastada Hiperbarik Oksijen Tedavisi, 9. Ulusal İç Hastalıkları Sempozyumu, Antalya, 5-9 Eylül 2007, Program ve Özet Kitabı, s:76
53. Park M. (2002): Chapter 10, Effects of Hyperbaric Oxygen in Infectious Diseases: Basic Mechanisms. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 205-44
54. Çimşit M. (2007): Kronik yaralarda hiperbarik oksijen tedavisi ve diğer yardımcı tedaviler, 2. Ulusal Yara Bakım Kongresi, 29 Kasım-1 Aralık 2007, İstanbul, Özet Kitabı
55. Conway P.K., Harding G.K.(2008): Wound Healing in the Diabetic Foot. In Bowker H.J. and Pfeifer A.M. (eds): The Diabetic Foot 7th Edition, Philadelphia, Mosby Elsevier, 319-28
56. Sheffield P.J. (1985): *Tissue oxygen measurements with respect to soft tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen. HBO Review, 1, 18-43*

57. Silver I.A. (1980): *Physiology of wound healing, Wound healing and wound infection: theory and surgical practice*, Hunt T.K.(ed), Appleton-century-crofts, New York, pp 11-31
58. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Merkezleri Hakkında Yönetmelik: Resmi Gazete. Tarih: 01.08.2001, Sayı: 24480
59. Feldmeier J.J.(2003) Hyperbaric Oxygen 2003. Indications and Results. In: Feldmeier J.J.(edt): The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report UHMS. Kensington, Maryland, 87-100
60. ECHM Recommendations for HBOT (2004): European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine, Lille, 3rd-4th Dec,
61. Jain K.K. (1999): Chapter 8, Indications, Contraindications, and Complications of Hyperbaric Oxygen Therapy. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Ed., Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, 73-78
62. O'Malley E, Otto G, Berkowicz L, Suttle K, Kulikovsky M, Cetina S and Fife C. Blood glucose screening in diabetics undergoing hyperbaric oxygen therapy. [Abstract] *Undersea Hyper Med* 1998; 25 (Suppl): 49
63. Yasuda K, Adachi T, Gu N, Matsumoto A, Matsunaga T, Tsujimoto G, Tsuda K, Ishihara A : Effects of hyperbaric exposure with high oxygen concentration on glucose and insulin levels and skeletal muscle-fiber properties in diabetic rats. *Muscle Nerve* 35 : 337-343, 2007
64. Matsunami T, Sato Y, Morishima T, Mano Y, Yukawa M : Enhancement of glucose toxicity by hyperbaric oxygen exposure in diabetic rats. *Tohoku J Exp Med* 216 : 127-132, 2008
65. Barbara Trytko and Michael H Bennett Blood sugar changes in diabetic patients undergoing hyperbaric oxygen therapy South Pacific Underwater Medicine Society (SPUMS) Journal Volume 33 No. 2 June 2003
66. Ekanayake L, Doolette D. Effects of hyperbaric oxygen treatment on blood sugar levels and insulin levels in diabetics. *SPUMS J* 2001; 31: 16–20
67. Takahashi S. Et al.: Effect of HBO on endocrine system and metabolism of dibetic patients. Joint Meeting on Diving and Hyperbaric Medicine, Amsterdam 1990, Abstract Book:54
68. Kakhnovskii IM, Fokina TS, Maksimova IE, Kakhnovskiaia VB. Effect of insulin therapy and hyperbaric oxygenation on the enzyme activity of tissue metabolism in diabetes mellitus. *Problemy Endokrinologii* 1982; 28(6): 11-17

69. Efuni SN, Kakhnovski IM. The role of hyperbaric oxygen in the complex treatment of patients with type 1 diabetes mellitus. *Vestnik Akademii Meditsinskikh Nauk SSSR* 1989; 5: 70-76
70. Torbati D, Parolla D, Lavy S. Organ blood flow, cardiac output, arterial blood pressure and vascular resistance in rats exposed to various oxygen pressures. *Aviat Space Environ Med* 1979; 50: 256-263
71. Koyama Y, Coker RH, Stone EE, Lacy DB, Jabbour K, et al. Evidence that carotid bodies play an important role in glucoregulation in vivo. *Diabetes* 2000; 49: 1434-1442
72. Karadurmus N, Sahin M, Tasci C, Naharci I, Ozturk C, Ilbasimis S et al. Potential benefits of hyperbaric oxygen therapy on atherosclerosis and glycaemic control in patients with diabetic foot. *Endokrynol Pol* 2010; 61: 275–279.
73. Hyperbaric oxygen therapy improves peripheral insulin sensitivity in humans D. Wilkinson, I. M. Chapman and L. K. Heilbronn, *Diabet. Med* 2012; 29, 986–989
74. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–91.
75. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.
76. A calculator for HOMA, R. Holman, G. Hines, I. Kennedy, R. Stevens, D. Matthews, J. Levy *Diabetologia* (2004); 47: Suppl 1: A222

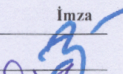
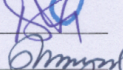
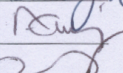
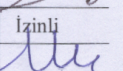
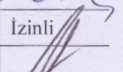
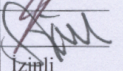
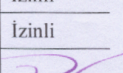
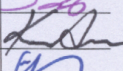
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Hiperbarik oksijen tedavisinin kan şekeri ve periferik insülin direnci üzerine etkisi"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Şamil AKTAŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	---			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
Yüksek Doz Araştırması		☐			
Diğer ise belirtiniz : Klinik Araştırma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☐		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	Belge Adı	☐		Açıklama
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
KARAR BİLGİLERİ	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgular Raporu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:14	Tarih: 31/08/2012		
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalında görevli Prof.Dr. Şamil AKTAŞ 'ın sorumluluğunda ve Dr.Levent DEMİR'in yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir..			

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☒	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Rukiye EKER ÖMEROĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Pınar SAİP	Onkoloji	İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İzinli
Dr. Muhtar ÇOKAR	Deontolog	İstanbul İnsan Kaynağını geliştirme Vakfı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr. Ayşen BULUT	Halk Sağlığı	Emekli	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İzinli
Doç.Dr. Tufan TÜKEK	İç Hastalıkları	Okmeydanı Eğitim ve Araş.Hast.İç Hast.1.Dahiliye Kliniği	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ünal KUZGUN	Ortopedi	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ahmet O. ARAMAN	Eczacılık	İ.Ü. Eczacılık Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İzinli
Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK	Hukukçu	İstanbul Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İzinli
Prof. Dr. Demir TIRYAKI	Biyofizik	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
M. Kerim AKMAN	İİBF iktisat bölümü	Özel (Ekonomist)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Sevda ÖZEL	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile ilişki
** :Toplantıda Bulunma

Bu karar araştırma projesinin etik açıdan değerlendirme sonucunu bildirmektedir. Klinik ilaç araştırması projeleri için, etik kurul onayı sonrasında, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğin 5/a .maddesi gereğince, Sağlık Bakanlığına da başvurulması ve gerekli iznin alınması gerekmektedir.



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1425

Tarih : 12.09.2012

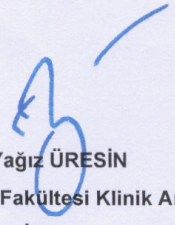
Konu : Prof.Dr. Şamil AKTAŞ hk,

Sayın Prof.Dr. Şamil AKTAŞ
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı

İlgi :Sualtı Hekimliği Anabilim Dalının 24/08/2012 gün ve 346 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr.Levent DEMİR'in yürüteceği 2012/1360-1188 dosya numaralı "Hiperbarik oksijen tedavisinin kan şekeri ve periferik insülin direnci üzerine etkisi" başlıklı tez çalışması kurulumuzun 13.08.2012 tarihli 14 sayılı toplantısında uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN AÇLIK KAN ŞEKERİ VE PERİFERİK İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNE ETKİSİ ÇALIŞMASI

GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR (RIZA) FORMU

GİRİŞ VE AMAÇ

Sizden bilimsel bir araştırmaya denek olarak katılmanız istendi. Bu form araştırma hakkında bilgilendirilmeniz ve olası sorularınıza cevap bulabilmeniz için hazırlandı.

Bu çalışma " HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN AÇLIK KAN ŞEKERİ VE PERİFERİK İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNE ETKİSİ" adını almıştır. Araştırma İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp A.D. tarafından bir uzmanlık tez çalışması olarak yürütülmektedir.

Bu çalışmaya katılımınız tamamen kendi isteğinize bağlıdır. Çalışmaya sizinle beraber 60 hastanın alınması planlanmaktadır. Çalışma süresince sizden en az 8 saat açlık sonrası kolunuzdaki bir toplardamardan kan alınacaktır. Alınan kanlarda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında açlık kan şekeri ve insülin hormonu, CRP, C-peptid ve HbA1C düzeylerine bakılacaktır. Elde edilen sonuçlarla yapılan hesaplamalarla dokularınızın insülin hormonuna yeteli cevap verip vermediği (periferik insülin direnci) ortaya konacak ve Hiperbarik Oksijen Tedavisinin insülin direncine etkisi araştırılacaktır.

YÖNTEM

Çalışmaya katılmayı kabul edip tüm sorularınız cevaplandırıldıktan sonra bir değerlendirmeye tabi tutulacaksınız. Bu değerlendirmenin amacı sizin çalışmaya katılma kriterlerine uyup uymadığınızı ve bu çalışmaya katılmaya sağlık açısından bir engelinizin olup olmadığını belirlemektir.

Katılımınız onaylandığında çalışma süresince sizden Hiperbarik Oksijen Tedavisine girmeden önce, 10. seans sonrası ve 20. seans sonrası olmak üzere toplam 3 kez 1 tüp (yaklaşık 2 çorba kaşığı) kan alınacaktır.

Sizden ileride ilişki kurmak amacıyla yaş, cinsiyet, boy uzunluğu ve vücut ağırlığına ait bilgiler de istenecek ve bunlar kaydedilecektir.

YAN ETKİ ve RİSK

Bu çalışmaya katılmış olmanızdan dolayı ortaya çıkabilecek risk minimaldir. Kan alımı bu konuda deneyimli kişiler tarafından yapılmaktadır, steril malzemeler kullanılmakta ve iğne uçları kullanım sonrası sizin yanınızda özel bir alette imha edilmektedir, bu yüzden herhangi bir hastalık bulaşması söz konusu değildir

.Olası yan etkiler ve riskler;

Kan alımı azda olsa acıya sebep olabilir. Kan alma riskleri arasında acı, huzursuzluk, kan alınan yerde morarma, muhtemel baş dönmesi, bayılma ve olası enfeksiyon yer almaktadır. Herhangi ilgili kanama, basınç uygulanarak tedavi edilecektir; bu bölge geçici olarak morarabilir. Herhangi bir enfeksiyon durumunda tıbbi müdahale gerekecektir.

ÇALIŞMANIN YARARLARI

İnsülin direnci diyabet, kalp hastalıkları, hipertansiyon, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, polikistik over ve uyku apnesi gelişme olasılığını arttırmaktadır. Böylece bu hastalıklar açısından risk altında olup olmadığınız ortaya konarken, Hiperbarik Oksijen Tedavisi sırasında gözlenen kan şekeri düşüşlerinin mekanizmasının anlaşılmasında da bilime katkınız olacaktır. İleri sürdüğümüz verileri elde etmemiz halinde bunu tüm tıp camiasına duyuracağız.

ÇALIŞMAYA KATILIP KATILMAMA

Bu çalışmaya katılıp katılmamanız tamamen isteğinize bağlıdır. Eğer çalışmaya katılmak istemezseniz size daha önceden planlanmış olan Hiperbarik Oksijen Tedavisinde herhangi bir değişiklik yapılmayacak, yararlanmakta olduğunuz olanaklardan aynı şekilde yararlanmaya devam edeceksiniz. Çalışmaya katılmanız halinde istediğiniz an vazgeçme hakkına sahip olacaksınız. Ayrıca çalışmaya uyumsuz olmanız veya ölçümlerin yan etkisinin görülmesi hallerinde çalışma dışı bırakılabileceksiniz. Hangi nedenden olursa olsun Hiperbarik oksijen tedavisine yedi günden fazla ara vermeniz halinde çalışma dışı bırakılacaksınız.

HASTA HAKLARI

Bu çalışmaya katılmanız halinde kimliğiniz saklı tutulacaktır. Ancak bilimsel amaçlı çalışmalarda kayıtlarınız kullanılacaktır. Çalışma süresince gelişmelerden haberdar olacaksınız. Ayrıca bu bilgilendirme formunun bir kopyası dosyanıza eklenecektir.

Çalışma süresince size bir kod numarası verilecek ve sadece bu çalışmayı yürütenler sizin isminizi bilecektir. Bu çalışmadan sonra yapılacak yayınların hiç birinde isminiz geçmeyecektir. Sadece yayın hazırlanırken kayıtlarınız değerlendirilecektir.

Bu çalışmaya katılmanız halinde istediğiniz an fikrinizi değiştirebilir ve araştırmadan çekilebilirsiniz. Çalışmaya katılmama kararınız hiçbir şekilde çalışmayı yürütenler ve Hiperbarik Oksijen Tedavisini sürdürenler ile ilişkinizi etkilemeyecek, herhangi bir şekilde cezalandırılmayacak ve önceden planlanmış tedaviniz aynen devam edecektir.

Yürütülen çalışma, içerdiği riskler, çalışmanın yararları konularında daha fazla bilgi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalında Dr. Levent Demir'den alınabilir.

KATILIM SÖZLEŞMESİ

Sayın Dr. Levent Demir tarafından İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda'da uzmanlık tezi amaçlı tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Levent Demir'i, aşağıdaki telefon ve adresten arayabileceğimi biliyorum.

Adres: İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD.

İş tel: 0212 414 22 34

Cep tel: 0532 322 02 40

e-posta: drldemir@yahoo.com

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum..

TARİH: / / 20...

Gönüllünün Adı	İmzası	Adresi (Varsa telefon no, faks no.)
----------------	--------	-------------------------------------

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı _____ İmzası _____

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı	İmzası	Görevi
-----	--------	--------



ÖZGEÇMİŞ

İsim: Levent DEMİR

Doğum tarihi: 15. 07. 1985

Doğum yeri: Mersin

Medeni hali: Bekar

İş adresi: İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hek ve Hiperbarik Tıp. AD, 34390-Çapa, İstanbul.

Tel: 0212-414 22 34

Faks: 0212-414 20 32

Ev adresi: Zeynep Kamil mah. Balcılar ykş. Sok No:61/9 Üsküdar/İstanbul.

Tel: 0216-553 49 10

GSM: 0532-322024

E-mail: drldemir@yahoo.com

EĞİTİM:

İlk Okul: , 1991-1996 Cumhuriyet İlkokulu, Ağrı.

Orta Okul: 1996-1999, 19 Mayıs İlköğretim Okulu, Mersin.

Lise: 1999-2003, Mehmet Adnan Özçelik Anadolu Lisesi, Mersin.

Tıp Fakültesi: 2003-2009, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıpta Uzmanlık: 2010, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı

Akademik ünvan: Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp alanında Uzmanlık Öğrencisi

Dil: Türkçe, İngilizce

İŞ YAŞAMI:

Zorunlu hizmet: 2009-2010, Sağlık Bakanlığı Erzincan Üzümlü Devlet Hastanesi

