



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ
SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
SUALTI HEKİMLİĞİ VE HİPERBARİK TIP ANABİLİM DALI

HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN DİYABETES MELLİTUS
TANILI HASTALARDA MYOKARDİYAL REPOLARİZASYON
PARAMETRELERİNE ETKİSİ: ELEKTROKARDİYOGRAFİK
BİR ÇALIŞMA

Dr.Tubanur Balta

İSTANBUL/2022



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ

**SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ**

SUALTI HEKİMLİğİ VE HİPERBARİK TIP ANABİLİM DALI

**HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN DİYABETES MELLİTUS
TANILI HASTALARDA MYOKARDİYAL REPOLARİZASYON
PARAMETRELERİNE ETKİSİ: ELEKTROKARDİYOGRAFİK
BİR ALIřMA**

Dr. Tubanur Balta

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Selin Gamze Smen

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, tez çalışmamın yapımı ve yazılmasında bizzat katkısı olan tez danışmanım, değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Selin Gamze Sümen'e çok teşekkür ederim.

Katılmış olduğum bilimsel toplantılarda ve çevrimiçi eğitimlerde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Şamil Aktaş'a, Prof. Dr. Salih Aydın'a, Prof. Dr. Akın Savaş Toklu'ya ve Doç. Dr. Bengüsu Mirasoğlu'na çok teşekkür ederim.

Tez sürecinde beraber çalışmaktan onur duyduğum paylaşımlarını esirgemeyen Kardiyoloji Kliniğinden kıymetli hocam Prof. Dr. Mehmet Uzun'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlığım süresince birlikte çalıştığım, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitim sürecime katkıları olan Dr. Öğr. Üyesi. Yavuz Aslan, Uzm. Dr. Zehra Yazıcı Mutlu, Uzm. Dr. Uğur Can Akyol, Uzm. Dr. Kutay Külahçı, Uzm. Dr. Ayşegül Ercengiz ve Uzm. Dr. Ertuğrul Kerimoğlu'na teşekkür ederim.

Aynı yolda yürümekten keyif aldığım, paylaşımcı birer çalışma arkadaşı olan asistan arkadaşım Dr. Ramazan Tezcan ve kardiyoloji kliniğinden birlikte çalıştığım asistan arkadaşım Dr. Şahhan Kılıç'a teşekkür ederim.

Güzel bir ekiple çalışma imkânı sağlayan değerli çalışma arkadaşlarım; hemşirelerimiz Emel Demir, Betül Ateş, Canan Akbaş, Buket Topaloğulları, Ülkü Tevkin operatörlerimiz Ömer Yalçın, Ali Koç, Burak Baydoğan personellerimiz Elmas Yalçın, Sultan Dinçer ve adını sayamadığım, yolu Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kliniğinden geçen tüm personele teşekkür ederim.

Benimle her zaman gurur duyan, bugünlere gelmemde emeği olan çok sevdiğim aile üyelerime bilhassa anneme, babama, ablama ve küçük kardeşime çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Tanı	6
2.1.4. Sınıflandırma	8
2.1.5. Komplikasyonlar	10
2.1.5.1. Akut Komplikasyonları	10
2.1.5.1.1. Diyabetik ketoasidoz	11
2.1.5.1.2. Hiperglisemik hiperozmolar durum	11
2.1.5.1.3. Laktik asidoz	11
2.1.5.1.4. Hipoglisemi	11
2.1.5.2. Kronik Komplikasyonlar	12
2.1.5.2.1. Makrovasküler komplikasyonlar	12
2.1.5.2.1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar	12
2.1.5.2.1.2. Periferik Arter Hastalıkları	13

2.1.5.2.1.3.Serebrovasküler Hastalıklar	13
2.1.5.2.2.Mikrovasküler komplikasyonlar	14
2.1.5.2.2.1.Nefropati.....	14
2.1.5.2.2.2.Retinopati	14
2.1.5.2.2.3.Nöropati.....	14
2.1.5.2.3.Diğer komplikasyonlar	15
2.2.ELEKTROKARDİYOGRAFİ	16
2.2.1.Temel Elektrokardiyografi	16
2.2.2. Elektrokardiyografide ventriküler repolarizasyon indeksleri	18
2.3. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ	20
2.3.1. Tanım	20
2.3.2. Tarihçe.....	22
2.3.3. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etki Mekanizmaları .	25
2.3.3.1.Fiziksel Temeller.....	25
2.3.3.1.1.Boyle Gaz Kanunu	25
2.3.3.1.2.Henry Gaz Kanunu.....	26
2.3.3.1.3.Charles ve Gay-Lussac Gaz Kanunları	26
2.3.3.1.4. Dalton Gaz Kanunu	27
2.3.3.2.Fizyolojik Etkileri	27
2.3.3.2.1.Basıncın Doğrudan Mekanik Etkileri.....	27
2.3.3.2.2.Parsiyel Oksijen Basıncının Artışıyla Oluşan Metabolik Etkiler	27
2.3.4. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Endikasyonları.....	31
2.3.5. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Kontrendikasyonları	34

2.3.6. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Komplikasyonları ve Yan Etkileri	35
2.3.7. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Kardiyolojide Kullanımı	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	64
7. KAYNAKLAR	65
8. EKLER	72
9. ÖZGEÇMİŞ	86

KISALTMALAR

AGE	Arteriyel Gaz Embolisi
APG	Açlık Plazma Glukozu
AVN	Avasküler nekroz
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
CO	Karbonmonoksit
DH	Dekompresyon Hastalığı
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECHM	European Committee for Hyperbaric Medicine
EKG	Elektrokardiyografi
EUBS	European Underwater and Baromedical Society
Hb	Hemoglobin
HBO	Hiperbarik Oksijen
HBOT	Hiperbarik Oksijen Tedavisi
HHD	Hiperglisemik Hiperozmolar Durum
ICAM	Hücreler Arası Adezyon Molekülleri
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KH	Karbonhidrat
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
Mİ	Myokard İnfarktüsu
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAH	Periferik Arter Hastalığı
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans
UHMS	Undersea and Hyperbaric Medical Society
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Dünya Sağlık Örgütü Küresel Ölüm Nedenleri
Tablo 2.	Modifiye Diyabet Tanı Kriterleri
Tablo 3.	Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması
Tablo 4.	Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen HBOT endikasyon listesi
Tablo 5.	UHMS, HBOT endikasyon listesi (2019)
Tablo 6.	ECHM tarafından önerilen kabul edilmiş HBOT endikasyon listesi
Tablo 7.	ECHM tarafından önerilen kabul edilmemiş HBOT endikasyon listesi
Tablo 8.	ECHM tarafından uygulanmaması önerilen HBOT endikasyon listesi
Tablo 9.	Hiperbarik oksijen tedavisi kesin ve görece kontrendikasyonlar listesi
Tablo 10.	Demografik Özellikler
Tablo 11.	Hastalara ait laboratuvar tetkik sonuçları istatistiği
Tablo 12.	EKG parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler
Tablo 13.	RR intervali ortalama değerleri
Tablo 14.	Kalp hızı ortalama değerleri
Tablo 15.	RR intervali, Kalp hızı, QT dispersiyonu, QTc dispersiyonu, Tp-e dispersiyonu, Tp-e slope dispersiyonu, QT ortalaması, QTc ortalaması, Tp-e ortalaması, Tp-e slope ortalaması parametrelerinin tedavi alınmayan 10 günlük dönemde karşılaştırılması
Tablo 16.	RR intervali, Kalp hızı, QT dispersiyonu, QTc dispersiyonu, Tp-e dispersiyonu, Tp-e slope dispersiyonu, QT ortalaması, QTc ortalaması, Tp-e ortalaması, Tp-e slope ortalaması parametrelerinin HBOT öncesi ve sonrasında karşılaştırılması
Tablo 17.	Bağımlı örneklem t-testi korelasyon istatistiği
Tablo 18.	10.seans HBOT sonrası kalp hızında azalma olan hastalar ile koroner arter hastalığı tanısı olan hastalar arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1. Standart EKG Kâğıdı
- Şekil 2. EKG dalga, aralık ve segmentleri
- Şekil 3. Bazett formülü
- Şekil 4. Tp-e intervali ve Tp-e teğet
- Şekil 5. Tek kişilik basınç odası, dıştan görünümü
- Şekil 6. Çok kişilik basınç odası, dıştan görünüm
- Şekil 7. Çok kişilik basınç odası, içten görünüm
- Şekil 8. Cerrahi taşınabilir basınç odası
- Şekil 9. Dr. Orville Cunningham hiperbarik hastanesi, 1928
- Şekil 10. Dräger Basınç odası, 1917
- Şekil 11. Türkiye’de basınç odası bulunan iller (Mavi ile belirtilen iller)
- Şekil 12. HBO soluyan insanlarda oksijen eğrisi
- Şekil 13. EKG cihazı
- Şekil 14. Kafein ve dobutamin stimülasyonuna diyabetik sıçanlar ve kontrol grubu sıçanların cevabı

ÖZET

Amaç

Bu çalışmada Hiperbarik Oksijen Tedavisinin (HBOT) diyabetes mellitus tanılı hastalarda aritmi riskinin öngörülmesinde önem taşıyan elektrokardiyografik repolarizasyon parametrelerine yönelik orta vadeli etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Prospektif kohort çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Uygulama Hastanesine Haziran 2021- Kasım 2021 tarihleri arasında başvurmuş Diyabetes Mellitus (DM) tanısı olan, HBOT endikasyonu bulunup çalışma sürecince en az 10 ardışık tedaviye devam eden ve çalışmaya katılmayı kabul eden 18-80 yaş aralığındaki 45 hasta dahil edildi. Tüm hastaların tedaviye başlamadan 10 gün önce rutin olarak bakılan elektrokardiyografi (EKG) tetkiki, rutin bakılan kanda biyokimyasal belirteçler değerlendirildi. Hiperbarik oksijen tedavisi başlamadan önceki gün elektrokardiyografi tetkiki tekrarlandı ve ardışık 10 seans HBOT aldıktan sonra tekrarlanan EKG'ler için ayrı ayrı kardiyak repolarizasyon parametreleri hesaplandı.

Çalışmada elde edilen istatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 ve MS-Excel 2013 programları kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil olan hastaların %24.4'ü (n=11) kadın, %75.6'sı (n=34) erkektir. Çalışmaya katılan tüm hastaların DM tanısı varken HBOT'ye alınma tanıların ise %86.7'si (n=39) diyabetik ayak, %2.2'si (n=1) malign otitis eksterna, %6.6'sı (n=3) kemiğin idiyopatik avasküler nekrozu (AVN), %4.4'ü (n=2) diyabete bağlı ayak dışındaki uzuvlarda iyileşmesi gecikmiş yara olduğu saptanmıştır.

RR intervallerinin HBOT öncesi ve 10 seans HBOT sonrası iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($Z=-3.292$, $p=0.001$). Kalp hızı ortalamalarının HBOT öncesi ve 10 seans HBOT sonrası iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($t=3.746$, $p=0.001$). Kalp hızı düşüşü ve koroner arter hastalığı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir bağ ilişkisi bulundu ($p=0.022$).

QT dispersiyonu, QTc dispersiyonu, Tp-e dispersiyonu, Tp-e slope dispersiyonu, QT ortalaması, QTc ortalaması, Tp-e ortalaması, Tp-e slope ortalaması parametreleri arasında HBOT öncesi ve 10 seans HBOT sonrası iki ölçüm karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi ($p>0.05$).

Sonuç

Hiperbarik oksijen tedavisinin DM tanılı hastalarda kalp hızı ve RR intervali üzerine etkisinin tedavi seansı sonrasında bir süre daha devam ettiği saptandı. Kalp hızı düşen hastalar ile koroner arter hastalığı varlığı arasında anlamlı bir bağ olduğu saptandı. HBOT'nin kalp hızını düşürücü bu etkisi DM'li hastalarda kalp hızının artışıyla ilişkili olan malign ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm gibi komplikasyonların azalmasını sağlayabilir. Ayrıca HBOT, ventriküler repolarizasyon parametrelerinin yeni belirteçleri ile değerlendirildiğinde anlamlı bir değişiklik olmaması HBOT'nin diyabetli hastalarda ek bir stres faktörü oluşturmadığını düşündürülebilir.

Anahtar Kelimeler: Hiperbarik Oksijen Tedavisi, Diyabetes Mellitus, Elektrokardiyogram, Aritmi

THE EFFECT OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY ON MYOCARDIAL REPOLARIZATION PARAMETERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: AN ELECTROCARDIOGRAPHIC STUDY

Aim

In this study, it was aimed to investigate the medium-term effects of Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) on electrocardiographic repolarization parameters, which are important in predicting the risk of arrhythmia in patients with diabetes mellitus.

Materials and methods

Study participants who were admitted and diagnosed with diabetes to the department of Underwater and Hyperbaric Medicine at the Istanbul Sultan 2. Abdulhamid Han Training And Research Hospital Underwater and Hyperbaric Medicine between June 2021 and November 2021 with an indication for HBOT were included in this prospective cohort study. Forty-five study participants between the ages of 18-80 years who were diagnosed with Diabetes Mellitus (DM), had HBOT indication, at least 10 completed study treatment sessions, and agreed to participate in the study were included. Electrocardiography (ECG) examination, which was routinely checked 10 days before the start of study treatment, and biochemical markers in routine blood were evaluated in all patients. The electrocardiographic examination was repeated the day before the start of the hyperbaric oxygen therapy, and the cardiac repolarization parameters were calculated separately for the repeated ECGs after receiving 10 consecutive sessions of HBOT.

IBM SPSS Statistics 21.0 and MS-Excel 2013 programs were used for statistical analyzes and calculations obtained in the study.

Results

Of the patients included in the study, 24.4% (n=11) were female and 75.6% (n=34) were male. While all patients included in the study had a diagnosis of DM, 86.7% (n=39) of the diagnoses of HBOT were diabetic foot, 2.2% (n=1) malignant otitis externa, 6.6% (n=3) idiopathic avascular necrosis of bone (AVN) and 4.4% (n=2) delayed healing wounds on limbs other than the foot due to diabetes.

When the two measurements of RR intervals before HBOT and after 10 sessions of HBOT were compared, a statistically significant difference was found between both measurements ($Z=-3.292$, $p=0.001$). When the two measurements of the mean heart rate before HBOT and after 10 sessions of HBOT were compared, a statistically significant difference was found between both measurements ($t=3.746$, $p=0.001$). A statistically significant correlation was found between decrease in heart rate and coronary artery disease ($p=0.022$). When the parameters of QT dispersion, QTc dispersion, Tp-e dispersion, Tp-e slope dispersion, QT mean, QTc mean, Tp-e mean, Tp-e slope mean parameters before HBOT and after 10 sessions of HBOT were compared, no significant change was observed between the two measurements ($p>0.05$).

Conclusion

It was determined that the effect of hyperbaric oxygen therapy on heart rate and RR interval in DM patients continued for a while after the treatment session. It was found that there was a significant correlation between the patients with decreased heart rate and the presence of coronary artery disease. This heart rate-lowering effect of HBOT may reduce complications such as malignant ventricular arrhythmias and sudden cardiac death, which are associated with increased heart rate in patients with DM. In addition, the absence of a significant change when HBOT was evaluated with new markers of ventricular repolarization parameters may suggest that HBOT does not create an additional stress factor in diabetic patients.

Keywords: Hyperbaric Oxygen Therapy, Diabetes Mellitus, Electrocardiogram, Arrhythmia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), 1 ATA'dan yüksek basınçlarda basınçlandırılmış bir kapalı oda içinde hastalara aralıklı olarak %100'e yakın oksijen solutularak gerçekleştirilen bir tedavi yöntemidir (1). HBOT, hiperoksijenizasyon ve gaz hacminin küçültülmesi etkileri dolayısıyla primer olarak kullanılırken diğer tedavilere yardımcı olarak vazokonstriksiyon, anjiyogenez, fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi artışı ve artmış lökosit oksidatif öldürme fonksiyonunu gibi sekonder etkilerle de kullanımı mevcuttur (2).

Diyabetes Mellitus (DM) tedavi edilmediğinde hiperglisemi ile karakterize kronik, sistemik ve metabolik bir hastalıktır. DM ile ilişkili komplikasyonlar arasında diyabetik hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. DM; oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, aterogenez ve vasküler remodellinge etki ederek kardiyovasküler sistemi etkileyebilmektedir (3).

Diyabetes mellituslu hastalarda endotel disfonksiyonu dışında, aritmik olayların da arttığına ve bu artışın nedeninin repolarizasyon anormalliklerinin olduğuna dair çalışmalar da vardır (3). Bu nedenle, DM'li hastalarda aritmi öngördürücülerinin araştırılması önemlidir. Aritmi öngördürücü olarak daha önce QT ve QT intervali ve kalp hızı değişkenliği ile ilgili parametreler kullanılmıştır (4). EKG'de T dalgasının pik noktası ile sonu arasındaki süre olan Tp-e intervali ve bu segmentin eğimi olan Tp-e teğet eğimi ventriküler repolarizasyon anormalliklerinin öngörülmesinde son zamanlarda daha sık kullanılmaya başlanmıştır (5,6).

Diyabetli hastalarda miyokard fonksiyonu ve QT dispersiyonu gibi aritmiyi değerlendirmeye yardımcı olan parametrelerin kısa süreli HBOT'ye maruz kalınması ile değişimi araştırılmıştır. Fakat ventriküler repolarizasyonun yeni belirteçleri ile hiperbarik hiperoksiye maruz kalma arasındaki ilişkinin daha önce orta vadede incelenmediğini tespit ettik.

Biz de HBOT'den 10 gün önce, 1.seans HBOT öncesi ve 10 seans HBOT sonrasında diyabetik hastalarda mortalite ve morbiditeye yol açan kardiyovasküler komplikasyonlardan olan aritminin, yeni öncülleri kabul edilen ventriküler repolarizasyon parametreleri QT dispersiyonu, QTc dispersiyonu, Tp-e dispersiyonu, Tp-e slope dispersiyonu, QT ortalaması, QTc ortalaması, Tp-e ortalaması, Tp-e slope

ortalaması, RR intervalı ve kalp hızı ortalama değerlerini inceleyerek DM’li hastalarda HBOT’nin ventriküler repolarizasyon parametreleri üzerine etkisinin daha net gösterilmesini planladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1.Tanım ve Tarihçe

Diyabetes Mellitus (DM), vücutta insülinin hiç üretilmediği, yetersiz üretildiği veya üretilen insülinin etkin bir şekilde kullanılmadığı durumlarda organizmanın karbonhidrat (KH), protein ve yağlardan yeterli düzeyde yararlanamadığı, kronik bir metabolizma bozukluğudur (7).

Diyabetes mellitus kronik ve progresif seyirli bir hastalık olup birçok organ ve sistem DM'den etkilenmektedir. DM, akut evrede diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar hiperglisemik durum ile ciddi hipoglisemi ve nöroglükopeni gibi hayatı tehdit eden sorunlara sebep olurken kronik evrede mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonlar ile retinal, renal, nöral, kardiyovasküler hastalıklara yol açan ciddi bir morbidite ve mortalite sebebidir (8).

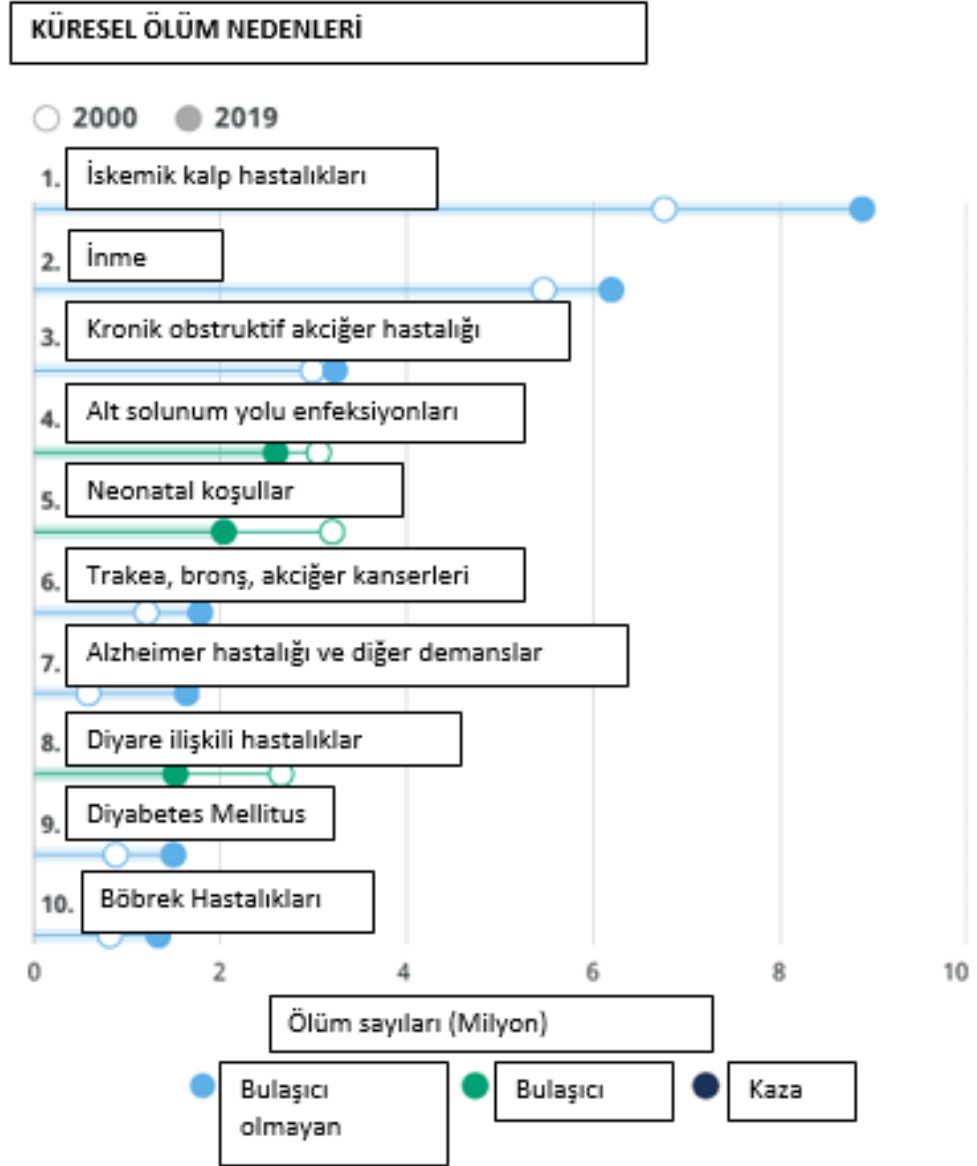
Milattan önce 1500'lü yıllarda Mısır el yazmalarında ilk kez bahsedilen DM için fazla miktarda idrar yapılan ve idrar yolu ile şeker kaybedilen bir hastalık tanımı yapılmıştır. Daha sonra Hintli hekimler diyabetik hastaların şekerli idrarının karıncaları çekmesinden dolayı hastalığa “ballı idrar” (madhumeha) ismini vermişlerdir. Hastalığa “Diabetes” ismi milattan 200 yıl sonra Kapadokyalı Areateus tarafından verilirken, “tatlı” veya “ballı” anlamlarını taşıyan “Mellitus” kelimesi ise 1700'lü yıllarda William Cullen tarafından eklenmiştir (9).

İdrardaki bu şekerin glukoz olduğunu 1815 yılında Chevreul tanımlarken yine 19.yüzyılda Paul Langerhans, “Langerhans adacıkları” hücrelerini tanımlamış ve V.Mering Minkowski pankreatektomi sonrası diyabetin oluştuğunu ortaya koymuştur. Banting ve Best isimli iki bilim insanı 1922'de insülini keşfederek DM hastalığının tedavisi ile ilgili yeni bir gelişmeye imza atmışlardır (10). Başlarda sığır ve domuz pankreasından elde edilen insülin 1981 yılında Arthur D. Riggs tarafından bakterilerde ilk biyosentetik insan insülini olarak üretildi (11). 20.yüzyılın ikinci yarısında ilk pankreas transplantasyonu denenmiş olup günümüzde diyabet tedavi ve izlemine dair güncel cerrahi ve gen terapisi çalışmaları halen devam etmektedir.

2.1.2.Epidemiyoloji

Diyabet, yol açtığı morbidite ve mortaliteleri nedenleriyle bugün dünyada önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2019 yılı verilerine göre dünyada 463 milyon kişinin diyabetli olduğu ve bu sayının 2030'da 578 milyona, 2045 yılına kadar 700 milyona ulaşacağı ve 20-79 yaşları arasındaki 4 milyondan fazla insanın diyabete bağlı nedenlerden öleceği tahmin edilmektedir (12). Dünyadaki nüfus artışı, yaşlanma, şehir hayatının getirmiş olduğu yaşam tarzı değişiklikleri sonucu obezite ve fiziksel inaktivitenin artması bu durumun başlıca sebeplerinden sayılabilir. Ülkemizde yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans (TURDEP-I) çalışmasının sonuçlarına göre 1997-1998 yılları arasında Tip 2 diyabet prevalansı %7,2'dir. Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) sıklığı ise %6,7 iken Tip 2 diyabet sıklığının 2013 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında önemli derecede arttığı ve %13,7'ye ulaştığı görülmüştür (13,14). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün küresel ölüm nedenleri arasında sırasıyla iskemik kalp hastalığı, inme, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), alt solunum yolu enfeksiyonları, yenidoğan koşulları, trakea-bronş-akciğer kanserleri, Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar ve diyare ile ilişkili hastalıklardan sonra 9.sırada DM yer almaktadır (Tablo 1) (15).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Küresel Ölüm Nedenleri (15)



2.1.3.Tanı

Diyabetes mellitus; ağızda kuruluk, polidipsi, polifaji, poliüri, kilo kaybı, genitoüriner enfeksiyonlar, görmede bulanıklık, ayak tabanında yanma ve karıncalanma hissi gibi semptomlardan biri ya da birden fazlası ile kendini gösterebilir.

Diyabetes mellitus tanısı için Uluslararası Diyabet Federasyonu ve Amerikan Diyabet Derneği'nin belirlemiş olduğu kriterlere göre dört farklı yöntemden biri kullanılır (Tablo 2). Bu yöntemler ile tanı, aşağıda maddeler halinde bahsedilen bulgulardan herhangi birinin, iki ayrı ölçümde saptanması ile konulmaktadır:

1. En az 8 saatlik tam açlık sonrası açlık plazma glukoz (APG) değerinin en az 2 ardışık ölçümde 126 mg/dl'ye eşit ya da daha büyük olması.
2. Polidipsi, poliüri, polifaji ve/veya açıklanamayan kilo kaybı semptomları ile birlikte günün herhangi bir saatinde öğüne bakılmaksızın ölçülen iki ayrı rastgele ölçümde plazmadaki glukozun 200 mg/dl'ye eşit ya da daha büyük olması.
3. Standardize metodlarla ölçülen HbA1c değerinin %6.5'e (ya da 48 mmol/mol) eşit ya da daha büyük olması.
4. 75 gr'lık standart Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'nin 2. saatindeki kan şekeri değerinin 200 mg/dl'ye eşit ya da daha büyük olması (Tablo 2).

Tanı koymadan önce yöntemin tercihen aynı veya farklı bir yöntemle doğrulanması ve sonuç yine diyagnostik ise diyabet tanısı konulması önerilir. Tanı için tercih edilen yöntemlerden 75 g glukoz standart OGTT, APG'ye göre daha sensitif ve spesifiktir. Fakat OGTT testi aynı kişide günden güne değişkenlik gösterebilir. OGTT uygulanacak kişinin en az üç gün karbonhidrat kısıtlaması olmadan (en az 150 gr/gün) beslenmesi, testin tercihen sabah erken saatlerinde başlaması ve test günü 10-12 saat açlıkla teste gelmesi gerekmektedir. Testin sakın bir ortamda sigara ve kahve içmesine izin verilmeyecek, karbonhidrat toleransını bozan ilaçların kullanılmadığı, inaktivite ve akut ya da kronik enfeksiyonun olmadığı bir dönemde, glikoz toleransını bozabilecek ilaçların (oral hipoglisemikler, beta blokerler, tiyazid grubu diüretikler, nikotinik asid türevleri, dilantin) eğer kullanılıyorsa en az bir hafta önce kesilmiş olduğu bir dönemde yapılması uygundur.

Açlık plazma glukozunun kolay uygulanabilirliği ve ucuz olmasının yanında OGTT'nin emek gerektirmesi, maliyetli oluşu ve değişkenliği bu testin rutin kullanımını zorlaştırmaktadır (8,16).

Tablo 2.Modifiye Diyabet Tanı Kriterleri

	DİYABET tanı için BİR YA DA DAHA FAZLA kriter karşılanmalı	BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI (BGT) tanı için İKİ KRİTER BİRLİKTE karşılanmalı	BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU (BAG) tanı için ilk ya da her iki kriter birlikte karşılanmalı
AÇLIK PLAZMA GLUKOZU	≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL)	< 7.0 mmol/L (126 mg/dL)	6.1–6.9 mmol/L (110–125mg/dL)
	veya	ve	ve eğer ölçüldüyse
İKİNCİ SAAT PLAZMA GLUKOZU 75g oral glukoz yükleme sonrası oral glukoz tolerans testi(OGTT))	≥ 11.1 mmol/L (200mg/dL)	≥ 7.8 and < 11.1 mmol/L (140–200mg/dL)	< 7.8 mmol/L (140mg/dL)
	veya		
HbA1c	≥ 48 mmol/mol (%6.5'a eşdeğer)		
	veya		
RASTGELE PLAZMA GLUKOZ hiperglisemi semptomları varlığında	> 11.1 mmol/mol (200mg/dL)		

2.1.4.Sınıflandırma

Hiperglisemi patogenezinin göre genel itibariyle DM üçü primer biri sekonder olmak üzere 4 sınıfa ayrılmaktadır. Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet primer olarak; diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet tipleri ise sekonder diyabet formları olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 3) (17).

Tablo 3. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması

1.Tip 1 DM
Genellikle mutlak insülin yokluğuna sebep olan otoimmün beta hücre harabiyeti vardır
A. İmmün aracılı
B. İdiyopatik
2.Tip 2 DM
İnsülin direncine bağlı insülin sekresyonunda progresif bozulma veya desensitizasyon ile karakterizedir
3.Gestasyonel diyabet (GDM)
Gebeliğin 2-3. trimesterinde tanı almış, gebelik öncesinde aşikar diyabeti olup olmadığı bilinmeyen ve genellikle doğumla birlikte düzelen DM
4.Diğer spesifik diyabet tipleri
“Maturity-onset diabetes of the young” (MODY), ekzokrin panreas hastalıkları, ilaç ilişkili diyabet vb.
A.β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
D. Endokrinopatiler
E. İlaç veya kimyasal ajanlar
F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
H. Enfeksiyonlar

2.1.4.1.Tip 1 DM

Tüm diyabet olgularının %5-10'unu oluşturan Tip 1 DM'nin mutlak insülin eksikliği ile seyreden formu olup hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10'unda ise non-otoimmün (Tip 1B) beta hücre yıkımı söz konusudur. Tip 1 DM'li hastaların çoğunda görülen otoimmün tipte diyabete neden olabilecek bazı genler; otoimmüniteyi tetikleyecek virüsler, toksinler, emosyonel stres gibi çevresel tetikleyici faktörler suçlanmaktadır. Otoimmünitenin tetiklemesiyle başlayan ilerleyici β -hücre hasarı sonucu β -hücre rezervi %80-90 oranında azaldığında diyabetin klinik semptomları ortaya çıkar. Hastalığın az sayıda kısmını oluşturan non-otoimmün tipte ise otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği gelişir (8).

Tip 1 DM; klinik herhangi bir yaşta ortaya çıkabilse de okul öncesi, puberte ve geç adolesan dönem olmak üzere 3 dönemde pik yapar ve genellikle 30 yaş öncesinde görülür. Hiperglisemi semptom ve bulguları aniden ortaya çıkar ve hastaların %25'i diyabetik ketoasidoz tablosu ile acil servise başvurur. Bazen erişkinlerde çok yavaş ilerleyen beta hücre harabiyeti ağır hiperglisemi veya ketoasidoz tablosunun yıllarca görülmemesine yol açabilir ve bu hastalar Tip 1 DM olup LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) olarak adlandırılırlar. LADA olarak sınıflanan bu form obez olmayan, 40 yaşın altında, ailesinde diyabet öyküsü olmayan hastalarda düşünülmesi gereken bir formdur (8,18,19).

2.1.4.2.Tip 2 DM

Tip 2 DM, tüm diyabetli hastaların %85-90'lık bölümünü oluşturan ve erişkinlerde en sık görülen diyabet formudur. 30 yaş sonrasında ortaya çıkan bu formda genetik yatkınlık önemli bir rol oynar. Ebeveynlerde Tip 2 DM prevalansını ortaya koyan bir çalışmada, ileri yaşta DM tanısı alan bireylerin %35'inin iki ebeveynden birinde, %3.6'sında ise her iki ebeveynde DM tanısı olduğu rapor edilmiştir (20).

Tip 2 DM patofizyolojisinin temelinde ise insülin direnci ve insülin sekresyonunda azalma yer almaktadır. Bunlardan en erken saptanan ise insülin duyarlılığında değişiklik olan vücudun, insüline yanıt verme yeteneğindeki bozulmadır. Genetik mutasyonlar, obezite, serbest yağ asitleri, glukokortikoidler ve niasin gibi çeşitli ilaçlar, vitaminler ve inflamatuvar durumların sonucu olarak sıklıkla

reseptör sonrası yolaktaki bozukluklara bağılı olduğu düşünölmektedir. İnsüline yanıtta bozulma sonrası insülinin periferik dokular olan kas doku ve yağ dokusunda glukozun hücre içine alınmasını sağlama ve enerji kaynağı olarak kullanılması, karaciğerde glukoz üretiminin baskılama gibi etkilerine direnç oluşur (21). Direnç sonucunda insülinin azalan etkisi pankreastan insülin sekresyonunun artmasına yol açar ve kompanse hiperinsülinemi gelişir. Bu sayede glukoz seviyesi normal aralıkta kalır fakat beta hücrelerinin fonksiyonu zamanla azalır ve bozulmuş glukoz toleransı sonrasında aşıkâr diyabet gelişir (22). Diyabetin en sık görölen semptomları hiperglisemiye bağılı oluşın semptomlardır; kan glukoz seviyesinin 170 mg/dl olan renal eşiğı geçmesi ile glukozüri meydana gelir ve osmotik diürez ile poliüri, noktüri oluşur. Bunun sonucunda gelişen hipovolemi de ağız kuruluğı ve polidipsiye yol açar. Hipergliseminin yol açtığı diğör semptomlar; el ve ayaklarda karıncalanma, sık mantar enfeksiyonları, yara iyileşmesinde gecikme, bulanık görme ve kilo kaybı gibi durumlardır ve çoğı zaman hastalar bu semptomları önemsememekte ve kan glukoz seviyesi yüksekliğı tespit edildikten sonra fark etmektedir (21). Sedanter yaşam, glisemik indeksi yüksek ve satüre yağdan zengin beslenme şekli, vücut yağının dağılımı, visseral yağlanma artışı (bel çevresi veya bel kalça oranı ile değeriendirilir) Tip 2 DM riskini artırmaktadır. Özellikle genç ve orta yaşlarda pankreatik beta hücrelerin glukozu olan duyarlılığının azalmasına ve periferik dokularda insülin ilişkili glukoz alımına direnç gelişmesine neden olan obezite de insülin direncini arttırmasının mekanizması tam aydınlatılmamış olsa da Tip 2 diyabet için önemli risk faktörlerinden biridir (23).

2.1.5.Komplikasyonlar

Diyabet yalnızca bir hastalık değil son ortak yolu hipergliseminin birbirinden farklı metabolik düzensizliklere yol açtığı bir hastalıklar grubudur. DM’li bireylerde mortalitenin artması ve genel olarak yaşam kalitesinin düşmesine neden olan bu komplikasyonlar akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere iki alt gruba ayrılır (24).

2.1.5.1.Akut Komplikasyonlar

Diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperglisemik hiperozmolar durum (HHD), laktik asidoz ve hipoglisemi diyabetin büyük ölçüde önlenebilir ancak yine de diyabetli kişilerde yüksek morbidite ve mortaliteden sorumlu olan diyabetin akut komplikasyonlarını oluştururlar (25).

2.1.5.1.1.Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz, insülinin mutlak eksikliği nedeniyle lipolizin baskılanamaması sonucu ketonemi ve ketonüri oluşumuna sebep olarak hayatı tehdit eden metabolik bir bozukluktur. Tip 1 DM'li hastalar DKA'ya daha meyillidir, %20-25 vakada yeni başlayan Tip 1 DM hazırlayıcı faktördür. Bununla birlikte ciddi enfeksiyon, travma, kardiyovasküler aciller gibi katabolik strese yol açan durumlarda Tip 2 DM hastalarında da görülebilir (26). Halsizlik, bulantı, kusma, karın ağrısı, kilo kaybı gibi semptomlar ile başvuran bu hastalarda dehidratasyon, taşikardi, müköz membranlarda kuruluk, takipne, ağızda keton kokusu izlenebilir. Hiperglisemik bir acil olan DKA'nın tedavisinde uygun hidrasyonun sağlanması, elektrolit dengesizliğinin ve hiperglisemi düzeltilmesi gerekmektedir. Diğer eşlik eden komorbiditelerin tedavisi sağlanmalı ve DKA'yı tetikleyen sebep ortadan kaldırılmalıdır (8).

2.1.5.1.2.Hiperglisemik Hiperozmolar Durum

Dehidratasyonun ön planda olduğu, insülin eksikliği ve artan karışık düzenleyici hormonların rol aldığı, patogenezi olarak DKA ile aynı klinik tabloya sebep olan metabolik bozukluktur (27). Az miktarda insülin bulunması ile lipolizin baskılanması fakat keton cisimleri oluşumu gerçekleşmemesi yönünden DKA'dan ayrılır. Genelde 50 yaşın üzerinde, daha önce tanı almamış Tip 2 diyabetli hastalarda görülür ve DKA ile karşılaştırıldığında plazma glukoz düzeyi ve ozmolaritesi çok daha yüksek saptanır. DKA ile benzerlik gösteren tedavide replasman sıvısının seçimi ve verilme hızına dikkat edilmelidir (8).

2.1.5.1.3.Laktik Asidoz

Diyabetin diğer akut komplikasyonlarla karşılaştırıldığında nadir görülen, kandaki laktat konsantrasyonunun artışı ile seyreden, anyon açıklı bir asidoz durumudur. Akut gelişen ağır laktik asidozun prognozu genellikle kötüdür, altta yatan kolaylaştırıcı faktörün ortadan kaldırılmalı ve yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmelidir (8).

2.1.5.1.4.Hipoglisemi

Hipoglisemi, kanda glukoz seviyesinin normal değerlerden düşük olmasına verilen isim olmakla birlikte diyabetik ve non diyabetik bireylerde hipoglisemi kabul edilen kan şekeri eşik değeri farklılık göstermektedir. Diyabeti olmayan bireylerde

hipoglisemi tanısı 50 mg/dL den düşük olması, kan şekeri düşüklüğü ile uyumlu semptomlar ve kan şekeri düşüklüğü tedavi edildiğinde bulguların ortadan kaybolmasını oluşturan ‘Whipple triadı’ ile konulur. Diyabeti olan hastalarda ise özellikle glisemik kontrolün iyi olmadığı ve uzun süre hiperglisemik kalmaya bağlı 50 mg/dL nin altına inmeyen plazma glukoz düzeylerinde de semptomların hissedilmesi ve tedavi ihtiyacı söz konusu olabilir. Bu sebeple Amerikan Endokrin Cemiyeti diyabetli hastalar için hipoglisemi sınırını 70 mg/dL’nin altı olarak kabul etmektedir (8). İyatrojenik hipoglisemi hastalarda daha sık görülür ve insidansı diyabet süresiyle artmaktadır. Sempatoadrenal aktivite artışına bağlı oluşan hipogliseminin farkında olmama durumu ve hipoglisemi ilişkili otonomik fonksiyon bozukluğu morbidite ve potansiyel mortalite riskini önemli ölçüde artırır (28).

2.1.5.2.Kronik Komplikasyonlar

2.1.5.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

2.1.5.2.1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü oluşturur ve kardiyovasküler hastalıklar DM’li bireylerde en yaygın ölüm nedenidir. Diyabetin süresinin artmasıyla Koroner Arter Hastalığı (KAH), periferik vasküler hastalık ve karotis arter hastalığı daha yaygın hale gelmektedir (29). DM’de kardiyovasküler hastalıklar en yaygın olarak Periferik Arter Hastalığı (PAH) %16,2 ve kalp yetmezliği %14,1 olarak kendini gösterir, bunu stabil anjina ve ölümcül olmayan Myokard İnfarktüsleri (Mİ) izlemektedir (30). Diyabeti olan bireylerde diyabeti olmayan bireyler ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler etiyolojilerden kaynaklanan ölüm oranları, Mİ sonrası mortalite oranı, iskemik kalp hastalığı riski daha fazladır. Diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında güçlü bir ilişki izlenmekle birlikte KVH risk eşdeğeri olarak kabul edilip edilemeyeceği hâlâ tartışma konusudur (29).

Diyabet hastalarının kalp dokusunda glikoliz ve glukoz oksidasyonunun stimülasyonunda primer bir defekt vardır (31). Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler kardiyak miyositlerin substrat temini ve kullanımının, bu spesifik kalp kası hastalığının patogenezindeki primer hasar olabileceğini düşündürmektedir. Diyabetik kardiyopati ilk olarak 1972 yılında Rubler ve arkadaşları tarafından hipertansiyon, miyokardiyal iskemi, konjenital veya kalp kapak hastalığı olmayan diyabetiklerde kalp

yetmezliği olarak tanımlanmıştır. Günümüzde ise Bugger ve Abel tarafından 2014'te koroner arter hastalığı veya hipertansiyon yokluğunda ventriküler disfonksiyon olarak tanımlanmıştır (32). Bununla birlikte diyabetik kardiyomiyopatinin gelişiminde metabolik bozukluklar, miyokardiyal fibrozis, küçük damar hastalığı, otonomik disfonksiyon ve insülin direnci gibi multifaktoriyel süreçlerin yer alması muhtemeldir (33). Bu patolojilerden biri olan kardiyak otonom nöropati DM'nin önemli komplikasyonlarından biridir. Kardiyovasküler sistemin periferik otonomik lifleri (sempatik ve parasempatik) etkilendiğinde ortaya çıkar ve bu sebeple nörohumoral regülasyon bozukluklarına neden olur. Sempatik-vagal denge (hem tonik hem de fazik), kardiyovasküler sistemin yapısının 3 temel fonksiyonunu modüle eder. Bu dengenin düzenlediğı fonksiyonlar: Sinüs düğümü (kalp hızı), ventriküller (sistol sonu ve diyastol sonu hacimler) ve mikrosirkülasyon (total periferik direnç) olarak özetlenebilmektedir. Otonom sinir sistemi sempatik ve vagal tonus arasındaki etkileşim yoluyla kardiyovasküler sistemin dinamiklerinin modülasyonunda kilit bir rol oynar ve fizyolojik koşullarda negatif feedback oluşturur (34).

2.1.5.2.1.2. Periferik Arter Hastalığı

Diyabeti olan hastalarda sık görülen makrovasküler komplikasyonlardan biri olan PAH hem kardiyovasküler hastalıklar hem de serebrovasküler iskemik olayların bağımsız bir prediktörüdür. Majör risk faktörü kabul edilen DM dışında sigara, obezite, yüksek kan basıncı, hiperkolesterolemi, yaş ve aile öyküsü de PAH gelişiminde rol oynamaktadır. Diyabeti olmayan hastalarla karşılaştırıldığında DM olan hastalarda tibial ve peroneal arterler gibi distal alt ekstremitte arterleri periferik arter hastalıklarından daha yaygın etkilenir ve hastalık daha hızlı progrese olur (35). Hastalığın patofizyolojisinde hipergliseminin neden olduğı oksidatif stresin endotel disfonksiyonu üzerinde olumsuz etkiler oluşturacak vasküler hasarlara neden olduğı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır (36) .

2.1.5.2.1.3. Serebrovasküler Hastalık

Diyabetes mellitus kardiyovasküler hastalıklar dışında serebrovasküler hastalıklar için de inme riskini artırmaktadır ve diyabeti olan hastalarda ayrıca inme sonrası prognoz diyabeti olmayan hastalara göre daha kötü olmakla birlikte morbiditeyi de artırmaktadır (37,38). Kümülatif tekrarlayan inme riskinin majör belirleyicilerinden biri de DM'dir (39).

2.1.5.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Kronik intraselüler hiperglisemi ve genetik predispozan faktörler mikrovasküleriteyi etkileyerek çoğunlukla böbreklerde nefropati, gözlerde retinopati ve sinir sisteminde nöropati gibi komplikasyonlara yol açar.

2.1.5.2.2.1.Nefropati

Erişkin yaştaki DM’li hastaların en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olan diyabetik böbrek hastalığı klinik olarak hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir. Erken dönemde nefropati araştırması sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranına bakılarak yapılan mikroalbuminüri ölçümü ve glomerüler filtrasyon hızı hesaplanması ile yapılır. Tip 1 DM’li erişkinlerde diyabet tanısı aldıktan 5 yıl sonra, Tip 2 DM’li erişkinlerde tanı anında başlayarak diyabetik nefropati taraması yapılmalı ve yılda bir kez tekrarlanmalıdır. Nefropatinin en önemli sonucu son dönem böbrek yetmezliğine sebep olmasıdır. Bu nedenle erken dönemde yoğun diyabet tedavisi ile glisemi kontrolü sağlanmalı, renal fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri olan antidiyabetik ajanlar kullanılmalı, optimal kan basıncı kontrolü sağlanmalı, günlük protein alımı azaltılması gibi beslenme önerilerinde bulunulmalıdır (8).

2.1.5.2.2.2.Retinopati

Retinadaki mikrovasküler ağın uzun süreli hiperglisemiye bağlı hasarlanması sonucu gelişen retinopati, diyabeti olan hastalarda başlıca körlük nedenidir. Tanı aldıktan 20 yıl sonra Tip 1 DM’li hastaların büyük çoğunluğunda, Tip 2 DM’li hastaların ise yarısından fazlasında retinopati gelişir. Tip 1 DM hastalarında tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 DM hastalarında ise tanı anında göz dibi değerlendirmesi yapılarak retinopati taraması başlatılmalı ve yılda bir tekrarlanmalıdır (40). Retinopati, artmış glukoz seviyeleri ve yüksek kan basıncı ile ilişkilidir bu sebeple retinopati komplikasyonunun gelişimi ve ilerlemesini önlemek için uygun glisemik kontrol ve kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır (41).

2.1.5.2.2.3.Nöropati

Diyabetik nöropati, ayak ülserleri, charcot nöroartropatisi ve ayak ampütasyonu için majör risk faktörünü oluşturan, hastanın yaşam kalitesi ve beklentisi üzerine olumsuz etkisi olan bir komplikasyondur (42). En sık görülen belirtileri ayaklarda karıncalanma, uyuşma ve ağrı şikâyetiyken kardiyovasküler otonom

nöropati kliniğe egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi olarak yansıyabilir. Bunun yanında sessiz Mİ ve aritmiye bağlı mortalitede artış bu hastalarda karşılaşılan diğer sorunlardandır (40).

Tip 1 DM’li hastalarda tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 DM’lilerde ise tanı anında başlayarak yılda bir kez fizik muayenenin yanında 10 gramlık monofilaman ve diyapozon gibi klinik testlerle nöropati taraması yapılması önerilmektedir. Diyabetik nöropatinin en yaygın görülen tipi hastaların yarısına yakınında asemptomatik olan periferik distal polinöropati, ilerleyici bir klinik tablo gösterebilir. Tanı öykü, fizik muayene ve gerekirse elektrofizyolojik çalışmalar ile doğru bir şekilde konulduktan sonra semptomlara yönelik tedavi yapılması hastanın yaşam kalitesi yükseltir. Glisemi kontrolü otonom ve periferik nöropati riskini azaltarak bazı hastalarda nöropati gelişim sürecini yavaşlatırken, yaşam tarzı değişikliklerinin sağlanması ve ayak bakımı diyabetik nöropati için diğer önleyici tedbirlerdendir (8,42).

2.1.5.2.3. Diğer Komplikasyonlar

Diyabetin diğer komplikasyonları arasında gastrointestinal sistemde mide boşalmasında gecikme, konstipasyon, diyare, gastroparezi; genitoüriner sistemde erektil disfonksiyon; diyabetik sensorimotor nöropati sonucu oluşan diyabetik ayak ülserleri; otonom sudomotor disfonksiyon ile ter bezlerinin sempatik aktivitesinin azalması sonrası cilt kuruluğu ve psikiyatrik sorunlar sayılabilir (40).

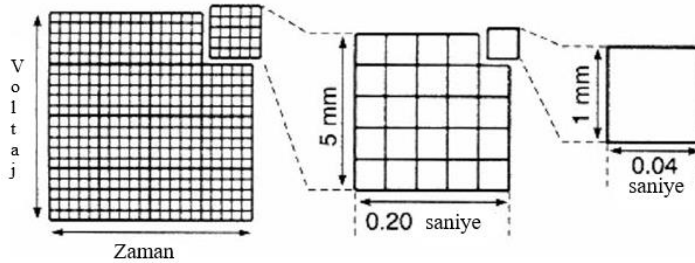
2.2. ELEKTROKARDİYOĞRAFI

2.2.1 Temel Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi (EKG), invaziv olmayan, ucuz, kolay uygulanabilir ve ulaşılabilir olan, kalpte meydana gelen elektriksel değişimlerin kâğıt üzerine kaydedilmesi esasına dayanan bir tanı aracıdır. İlk defa 1903 yılında Hollandalı bilim adamı Willem Einthoven tarafından geliştirilen EKG, kardiyovasküler hastalıklardan ritim ve ileti bozukluklarının tanısında kullanılan değerli bir yöntemdir.

Elektrokardiyografi esnasında kablolar aracılığıyla kollara, bacaklara ve göğüs duvarı üzerindeki belirli bölgelere yerleştirilen elektrodlar EKG aletinin hareketli metal iğnesiyle elektriksel değişiklikler olan potansiyel farkları ısıya duyarlı ve dönen bir kâğıda kaydeder. Dönme hızı genellikle saniyede 25 mm'ye ayarlanan bu kâğıtta 1x1 mm'lik küçük ve beş adet küçük karenin birleşmesiyle oluşan 5x5 mm'lik büyük kareler yer alır (Şekil 1).

Şekil 1. Standart EKG Kâğıdı

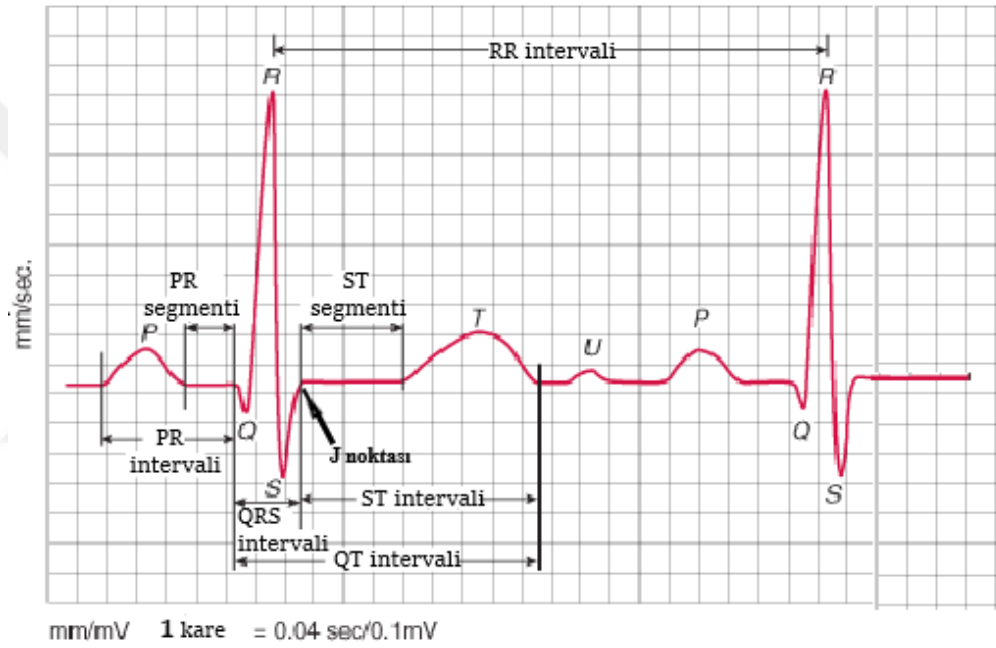


Metal iğnenin hareketi 1 mV'luk uyarı dikey planda 10 mm'lik defleksiyon oluşturacak şekilde, yatay planda ise her 1 mm 0.04sn'ye denk gelecek biçimde ayarlanır ve bu şekilde 12 derivasyondan gelen bilgiler standart bir EKG oluşturmak üzere birleştirilir (43,44).

Elektrokardiyografi trasesinin bazal çizgisine izoelektrik hattı adı verilmektedir ve bu hat istirahat membran potansiyellerini gösterir. Bu hattın defleksiyonlar alfabetik olarak sırayla harflendirilir ve daha sonra trase normale döner. Normal bir elektrokardiyogramda kalpte uyarının ilerlemesi ile her atımda bir P dalgası, bir QRS kompleksi ve bir T dalgası oluşur. İlk sapma P dalgasıdır ve atriumdaki kas hücrelerinin depolarizasyonunu temsil etmektedir. PR aralığı ise atrial kas

depolarizasyonu ile başlar ve ventrikül depolarizasyonunun başlamasıyla sona erer. İkinci sapma ventriküler depolarizasyonu temsil eden QRS kompleksidir. Atriyal repolarizasyon ve ventrikül depolarizasyonu aynı anda gerçekleşir fakat ventrikül depolarizasyonu ile karşılaştırıldığında kaydedilemeyecek kadar düşük amplitüdde olan atriyal repolarizasyon EKG üzerinde izlenmez. Ventriküler kasın depolarizasyonu takiben oluşturduğu üçüncü sapmayı ise ventrikül kasının repolarizasyonu oluşturur ve bu dalga T dalgası olarak isimlendirilir (45) (Şekil 2).

Şekil 2. EKG dalga, aralık ve segmentleri



2.2.2. Elektrokardiyografide Ventriküler Repolarizasyon İndeksleri

QT aralığı, QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar ölçülür ve referans değerlerle karşılaştırabilmek için kalp hızı ile korele edilerek düzeltilmelidir. Kalp hızından kaynaklanan bu değişiklikleri ortadan kaldırmak için Bazett formülü ile düzeltilmiş QT mesafesi (QTc) hesaplanması önerilmektedir (Şekil 3).

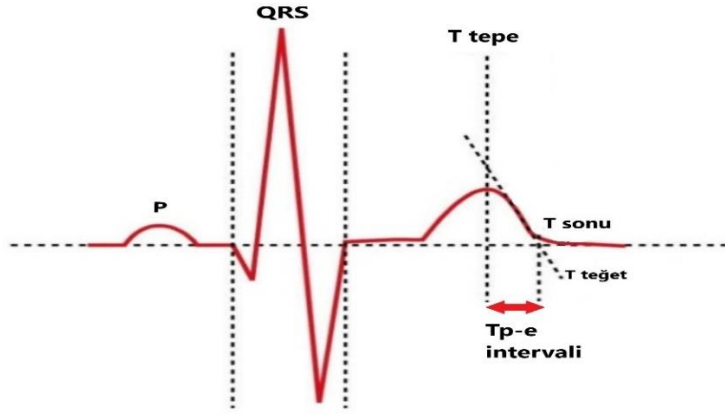
$$QTc = \frac{QT \text{ INTERVALİ (SN)}}{\sqrt{RR \text{ INTERVALİ (SN)}}}$$

Şekil 3. Bazett formülü

QT aralığı, hem QRS kompleksini hem de J-T aralığını kapsadığı için kardiyak depolarizasyon ve repolarizasyon kombinasyonunun bir ölçüsü olarak kabul edilmekte, benzer şekilde ventriküler ileti gecikmesi de sıklıkla QT aralığının uzamasıyla ilişkili bulunmaktadır (46).

QT dispersiyonu (QTd), en uzun QT mesafesi ile en kısa QT mesafesi arasındaki fark alınarak hesaplanan bir parametredir. Eğer bu fark hesaplanırken QT mesafesi yerine düzeltilmiş QT mesafesi kullanılırsa düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) elde edilmiş olur (4). Hem uzamış QTc hem de uzamış QTcd'nin ventriküler aritmilerle ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (47).

Tp-e aralığı, T dalgasının peak noktasından sonlandığı yere kadar olan intervalin ölçülmesiyle elde edilen ve ventriküler repolarizasyonun transmural dağılımının bir yansıması olarak kabul edilen bir parametredir (Şekil 4). Yapılan çalışmalar uzamış Tp-e aralığının ventriküler repolarizasyonun anormal dağılımını yansıttığı ve artmış ventriküler aritmi riski ile ilişkili olduğu yönünde kanıtlar öne sürmektedir (48). Bununla birlikte Tp-e'nin repolarizasyonun transmural dispersiyonu ile korele olmadığı fakat repolarizasyonun total dispersiyon indeksi olabileceği yönünde raporlanan çalışmalar da mevcuttur (49).



Şekil 4. Tp-e intervali ve Tp-e teğet

Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları ise total repolarizasyon süresine göre repolarizasyonun dağılımının tahminini sağladığı için kardiyak aritmileri öngören yeni belirteçlerdendir. Tp-e/QT oranı ventriküler repolarizasyonun transmural (Tp-e) ve boyutsal dağılım (QT) değerlerini içermesi durumu söz konusudur ve vücut ağırlığından etkilenmekle birlikte Tp-e/QT oranı 0,17 ile 0,23 arasında çok dar bir değer aralığında nispeten sabit kalır. Kalp atış hızının değişkenliği ve QT aralığının bireyler arası varyasyonundan etkilenmesi etkisini ortadan kaldırabildiği için daha hassas bir aritmogenez indeksi görevi görür (50). Tp-e, maksimum repolarizasyon dağılımının bir indeksini sağlarken, en büyük ve en küçük Tp-e değerleri arasında fark olan Tp-e dispersiyonu, ventriküler miyokardın farklı bölgeleri arasında repolarizasyonun transmural dağılımının varyasyonunu yansıtır (51).

Elektrokardiyografide iki R dalgası arasındaki mesafe RR intervali olarak isimlendirilir ve 1500 bu mesafedeki küçük kare sayısına bölünerek dakikadaki kalp atım sayısı hesaplanır. Aritmileri değerlendirirken doğru bir elektrokardiyografik tanı elde etmek, aritmi sırasında hastanın hemodinamik durumunu değerlendirmek ve altta yatan primer kalp hastalığının olup olmadığını belirlemek önemlidir (52).

Sinüs aritmisinde özellikle çocuklarda değişen RR aralıkları, QTc aralığında fazla varyasyona neden olduğunda hatalı uzamış QT tanısı olasılığı artar. Benzer durum muhtemelen kısa RR aralıklarının uzamış QTc değerleriyle sonuçlandığı atriyal fibrilasyon için de geçerlidir. Bu nedenle, QTc tercihen stabil sinüs ritmi sırasında belirlenir ve aritmili EKG'lerden elde edilen QTc değerleri dikkatle yorumlanmalıdır.

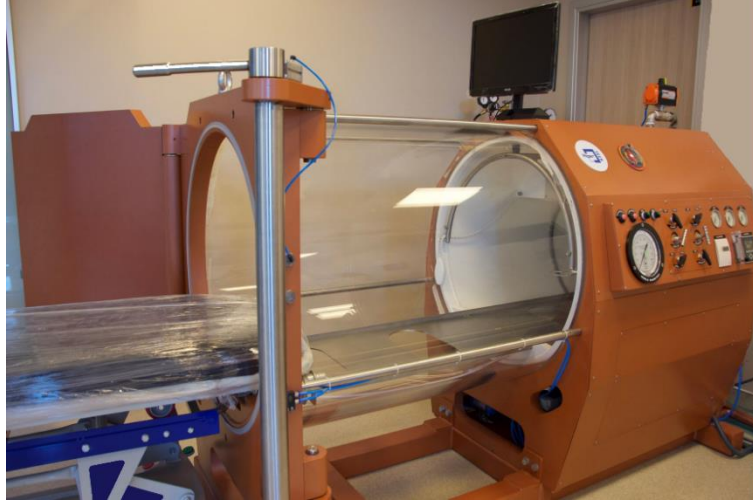
(46)

2.3. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

2.3.1. Tanım

Amerikan Sualtı ve Hiperbarik Tıp Cemiyeti (Undersea and Hyperbaric Medical Society; UHMS), hiperbarik oksijen tedavisini hastanın deniz seviyesinden daha yüksek bir basınçta (1 atmosfer absolute =1 ATA= 1 Bar= 14,5 Psi= 760 mmHg) basınçlandırılmış bir kapalı oda içindeyken aralıklı olarak %100'e yakın oksijen soluduğu bir tedavi yöntemi olarak tanımlamaktadır. Tedavi klinik amaçlı kullanılacak ise yaklaşık %100 oksijen solutulan basıncın 1,4 ATA'ya eşit veya 1,4 ATA'dan daha fazla olması gerekmektedir. Tedavi basınçları ve tedavi süreleri hastalık durumuna göre değişkenlik göstermekte fakat 1 ATA'da oksijen solutulması ya da oksijenin vücudun bir bölümüne topikal olarak uygulandığı yöntemler hiperbarik oksijen tedavisi olarak kabul edilmemektedir. Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi, Kompres Gaz Derneği, Ulusal Yangın Koruma Derneği A Sınıfı tıbbi olarak sınıflandırılacak oksijenin hacimce %99'dan az olamayacağını belirlemiştir. Hiperbarik oksijen tedavisi bazı hastalıklarda temel tedavi modalitesi olurken bazı hastalıklarda ise cerrahi veya farmakolojik müdahalelere ek olarak kullanılan destek tedavi mahiyetindedir (1).

Basınç odaları boyutu, şekli, klinik kullanımı, basınç kapasitesine göre çeşitli sınıflara ayrılabilir. Hiperbarik oksijen tedavisi insanlarda klinik kullanımda tedaviye alınan hasta sayısına göre çok kişilik ve tek kişilik olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (53). Tek kişilik (Şekil 5) basınç odalarında basınçlandırma hava ya da %100 oksijen ile olmak üzere iki şekilde yapılabilir. Hava ile basınçlandırma yapıldığında hastalar %100 oksijeni maske ile oksijenle basınçlandırıldığında ise ortamda doğrudan solumaktadır. Çok kişilik basınç odaları (Şekil 6,7) ise ortam basıncı hava ile artırılır ve hastalar ağız ve burnu kaplayan yüz maskesi, başlık veya endotrakeal tüp aracılığıyla %100 oksijen solutulur (54).



Şekil 5. Tek kişilik basınç odası, dıştan görünümü
(Aytunç Yur'un arşivinden)



Şekil 6. Çok kişilik basınç odası, dıştan görünüm



Şekil 7. Çok kişilik basınç odası, içten görünüm

2.3.2. Tarihçe

Hiperbarik tedavinin kullanımına ilişkin ilk raporlar Henshaw isimli İngiliz bilim insanı tarafından 1662 yılında kendi icadı olan “Domicilium” ismini verdiği bir odada basınçlı hava ile yapılan tedavilere aittir. Henshaw iç basıncının ayarlanabildiği bu silindir ile akut hastalıklarda yüksek basınçla, kronik hastalıklarda ise düşük basınçlarla tedavi uygulamıştır. John Priestly isimli bilim insanının 1775’te oksijeni keşfetmesi hiperbarik tıp alanında önemli bir gelişme olarak izlenmiştir (55).

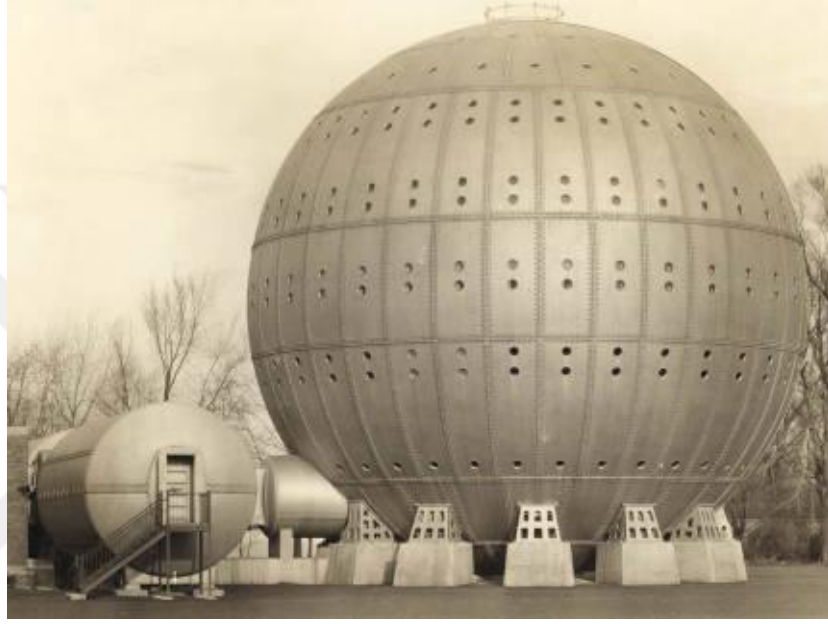
Oksijenin medikal olarak kullanımının yaygınlaşması sonrasında Lavoisier ve Seguin tarafından 1789 yılında konsantre oksijenin oluşturduğu ilk toksik etkiler raporlandı. 19.yüzyılın ilk yarısında Fransız Junod basınç odası kurarak 2 ila 4 ATA’da pulmoner hastalıkları tedavi etmeye çalışmış, yine aynı yüzyılda Fransa Lyon’da Pravaz o zamanın en büyük basınç odasını inşa ederek çeşitli rahatsızlıkları bu odada tedavi etmiştir. Fransız cerrah Fontaine ise 1877 yılında ilk mobil hiperbarik ameliyathaneyi geliştirmiş ve ona “cerrahi basınç odası” ismini vermiştir (Şekil 8) (56).



Şekil 8. Cerrahi taşınabilir basınç odası

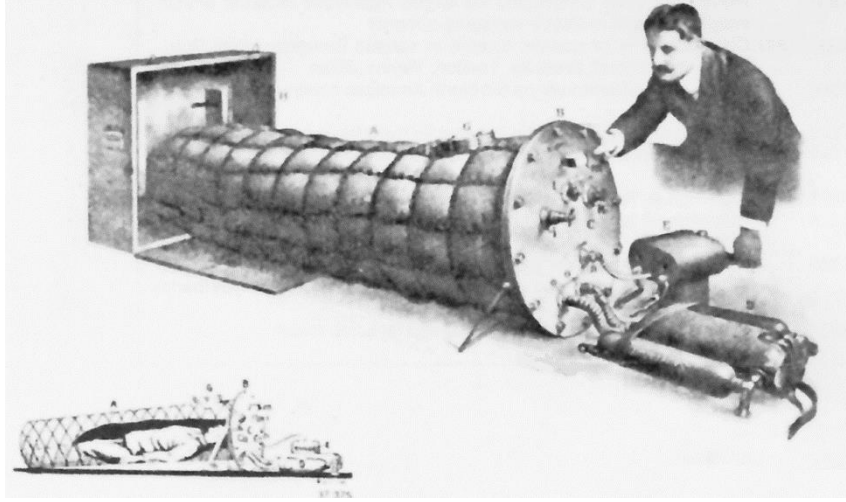
1878 yılında ise Paul Bert tarafından “*La Pression Barometrique: Recherches de Physiologie Experimentale* (Barometrik Basınç: Deneysel Fizyoloji Araştırması)” isimli kitabında oksijenin merkezi sinir sistemi üzerine toksik etkiler oluşturabileceği ve nöbet oluşumunu tetikleyebileceği ortaya konduktan sonra hiperbarik oksijen tedavisi kullanımı ile ilgili tereddütler artmıştır. Bu süre zarfında Kuzey Amerika’da ilk hiperbarik ünite inşa edilmiştir. Hayvanlarda ise hiperbarik oksijen 1887 yılında Valenzuela çalışmasında tavşanlar üzerinde kullanılmıştır (57). Basınç odasını en aktif

kullananlardan biri de Kansas City’li bir doktor olan Dr. Orville Cunningham’dır. Cunningham, 1. Dünya Savaşının son günlerinde Amerika Birleşik Devletleri’ni çok ciddi etkileyen İspanyol gribine yakalanan hastaları tedavi etmek için bu odayı kullanmış ve siyanotik, komada olan hastalarda kayda değer bir iyileşme sağlandığını iddia etmiştir. Daha sonra 1928’de 5 katlı, aynı anda 40 hastanın tedaviye alınabildiği büyük bir hiperbarik hastane inşa ettirmiştir (Şekil 9) (56).



Şekil 9. Dr. Orville Cunningham’ın hiperbarik hastanesi, 1928

Dekompresyon hastalığı tedavisi için basınç altında oksijen kullanımının potansiyel faydaları olacağını 1917 yılında Dräger fark etmiş ve 1937 yılında Behnke ve Shaw tarafından hiperbarik oksijen tedavisi bu hastalarda başarı ile kullanılmıştır (Şekil 10). Bunu 1938’de lepra tedavisinde hiperbarik oksijen (HBO) kullanan Ozorio de Almeida ile Costa ve 1942’de hayvanlarda oluşturulan CO intoksikasyonunu HBO ile tedavi eden End ve Long izlemiştir (55).



Şekil 10. Dräger Basınç odası, 1917

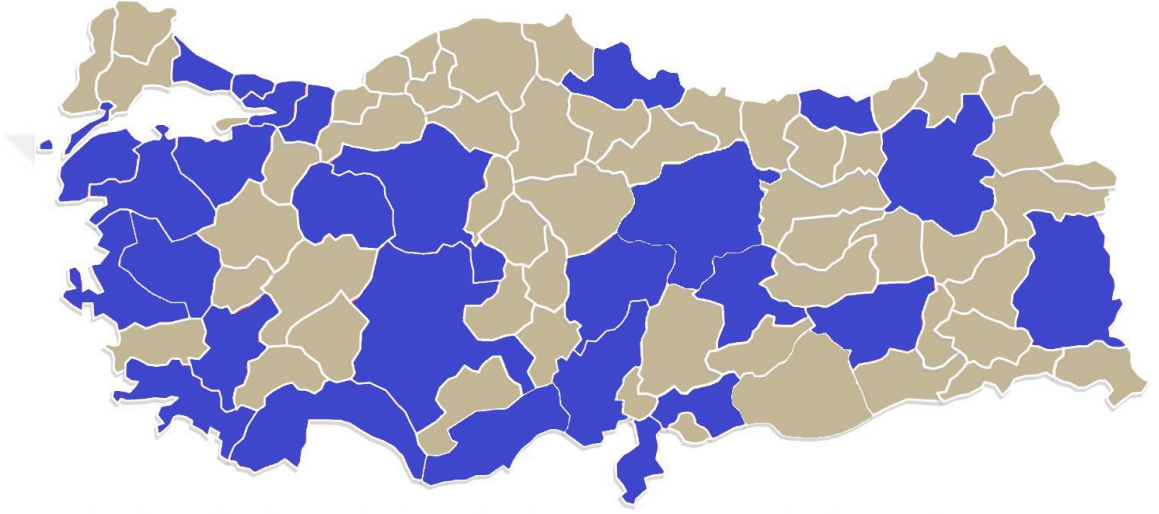
1956’da hiperbarik tıbbın babası olarak tanınan Ite Boerema Amsterdam Üniversitesi’nde kalp cerrahisi gerçekleştirirken operasyon sürelerini uzatmak amaçlı intraoperatif hiperbarik oksijen kullanımını açıklamış ve düşük hemogloblin seviyelerine rağmen basınç odasında yaşayan domuzlar için “Life Without Blood (Kansız yaşam)” isimli çalışmayı yayınlamıştır (58).

20.yüzyılda hiperbarik tıp alanında ilk toplantı Amsterdam’da Boerema başkanlığında 1963 yılında düzenlenmiştir. 1987 yılında ise Sualtı ve Hiperbarik Tıp Cemiyeti (Undersea and Hyperbaric Medical Society-UHMS) adını alan bu kurum, HBOT endikasyon ve uygulamalarında standardizasyon getirmek için önemli çalışmalar gerçekleştiren bilimsel bir organizasyon olarak bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nin yanında Avrupa’da da klinisyenler bilimsel platformlar oluşturarak 1990 yılında kurulmuş olan Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (European Committee for Hyperbaric Medicine, ECHM) ve Avrupa Sualtı ve Hiperbarik Tıp Birliği (European Underwater and Baromedical Society, EUBS) tarafından belirlenmiş, ECHM 1994 yılında HBOT endikasyonlarının yer aldığı ilk uzlaşma raporunu yayınlamıştır (55).

Ülkemizde 1962 yılında Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp uzmanlık alanı ilk kez ayrı bir uzmanlık dalı olarak tanımlanmıştır. 1976 yılında İstanbul Tıp Fakültesi’nde Deniz ve Sualtı Hekimliği bölümü ve ardından 1984 yılında da o zamanki adı Gülhane Askeri Tıp Akademisi içinde ayrı bir Anabilim Dalı kurularak

ülkemize hizmet vermeye başlamıştır. 2002 yılında ise Tıpta Uzmanlık Tüzüğü ile bölümün adı Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı olarak değiştirilmiştir (55).

Günümüzde HBOT 26 şehirde ve çok sayıda basınç odasında medikal tedavi amaçlı uygulanmakta ve bu merkezlerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır (Şekil 11) .



Şekil 11. Türkiye’de basınç odası bulunan iller (Mavi ile belirtilen iller)

2.3.3. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etki Mekanizmaları

2.3.3.1. Fiziksel Temeller

Hiperbarik oksijen tedavisi, basıncı artırılmış kapalı bir ortamda oksijen soluma esasına dayanan bir tedavi olduğu için etki mekanizmalarını açıklamak için gazların basınç, sıcaklık, hacim, çözünürlük ilişkilerini açıklayan gaz kanunlarını incelemek gerekmektedir.

2.3.3.1.1. Boyle Gaz Kanunu

Sıcaklık sabit tutulduğunda belirli kütledeki gazın basınç ve hacmi ters orantılıdır. Boyle gaz kanunu aşağıda belirtilen formülle tanımlanmaktadır.

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

Bu gaz kanununa göre gaz kabarcıklarının basıncı arttıkça hacminde küçülme olur ve bu prensip Arteriyel Gaz Embolisi (AGE) ve dekompresyon hastalıkları gibi

bazı hastalıkların HBOT ile tedavi edilmesinde etkilidir. Hava ile dolu boşlukların basınç değişikliklerine bağlı oluşan hacimsel farklılıklarını açıklayan bu kanun HBOT ve dalış esnasında gerçekleşen barotravma komplikasyonlarını da açıklamaktadır (59).

2.3.3.1.2. Henry Gaz Kanunu

Sıvıların içerisindeki gazın konsantrasyonu yalnızca basınçla değil aynı zamanda gazın çözünürlük katsayı ismi verilen kavram ile de belirlenmektedir. Henry gaz kanunu çözünmüş bir gazın konsantrasyonunun basınç ve çözünürlük katsayısı ile orantılı olduğunu yani sabit bir sıcaklıkta çözünen gaz miktarının o gazın kısmi basıncıyla doğru orantılı olduğunu ifade eder. Çözünürlük katsayısı farklı sıvılar için değişkenlik gösterebilir, sıcaklığa bağlıdır ve gazların çözünürlüğü sıcaklıkla ters orantılıdır (59).

Henry yasası bir gazın sıvı sistemde fiziksel olarak çözünen gaz miktarının sistemdeki gazın basıncıyla doğru orantılı olduğunu belirtir yani oda havasında saf oksijen solunduğunda %21 olan oksijen yüzdesi nerdeyse %100'e yani yaklaşık 5 katına çıkar. Bu da basıncın 160 mmHg'dan 760 mmHg'ya yükselmesi anlamına gelir. Basıncın beş kat yükselmesi hacimce %0.5'ten %2.5'e yükselen kan konsantrasyonuna yansır. HBOT ile ortam basıncının da iki katına çıkarılmasıyla plazmadaki kan oksijen içeriği de iki katına çıkar yani hacimce %5 oksijen plazmada fiziksel olarak çözünür. Transfüzyonlar hemoglobin sayısını artırmak suretiyle kanın oksijen taşıma kapasitesini artırırken hiperbarik ortamda solunan oksijen bu yükselişi plazmadaki artan konsantrasyona bağlı çözünürlüğü artırarak gerçekleştirmektedir (60).

2.3.3.1.3. Charles ve Gay-Lussac Gaz Kanunları

Charles kanunu; basınçları eşit olan gazların sıcaklık ve hacmi arasında doğru orantı olduğu, Gay-Lussac kanunu; hacimleri sabit olan gazların sıcaklık ve basınçları arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu belirten iki kanundur.

$$V_1 / T_1 = V_2 / T_2 \text{ (P sabit) P: Basınç V: Hacim T: Sıcaklık (Charles)}$$

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

Hiperbarik sistemlerde hızlı kompresyona ve dekompresyona bağlı ortam sıcaklığı değişimi olması bu kanunla açıklanabilmektedir. Ortam sıcaklığı ve basınç arasındaki bu ilişkisi nedeniyle hem güvenlik hem de hasta konforu açısından hiperbarik ünitelerde iklimlendirme büyük öneme sahiptir (61).

2.3.3.1.4. Dalton Gaz Kanunu

Bir gaz karışımının toplam basıncı, o gaz karışımındaki her bir gazın parsiyel basınçlarının toplamına eşit kabul edilmektedir ve aşağıda belirtilen formülle ifade edilmektedir.

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

P_T : Gaz karışımının toplam basıncı

$P_1 + P_2 + P_3 + \dots + P_n$: Karışımındaki gazların kısmi basınçları toplamı

Atmosferin içerisinde hacimce %20.94 oksijen, %78.08 nitrojen, %0.04 CO₂ ve eser miktarda diğer gazları içeren bir gaz karışımı olması dalton gaz kanununa en iyi örneklerden biridir. Atmosferik hava olarak isimlendirdiğimiz bu karışımın deniz seviyesindeki toplam basıncı 1 ATA= 760 mmHg'dır. Bu toplam basıncın yaklaşık %21 i oksijen olacağından dalton gaz kanununa göre oksijenin kısmi basıncı $760 \times 21/100 = 160$ mmHg veya 0,2 ATA olarak hesaplanmaktadır (59).

2.3.3.2. Fizyolojik Etkileri

Hiperbarik oksijen tedavisinin oluşturduğu iki temel fizyolojik etki söz konusudur. Bunlardan ilki basıncın doğrudan oluşturduğu mekanik etkiyken diğeri parsiyel oksijen basıncının artmasına bağlı oluşan fizyolojik etkilerdir.

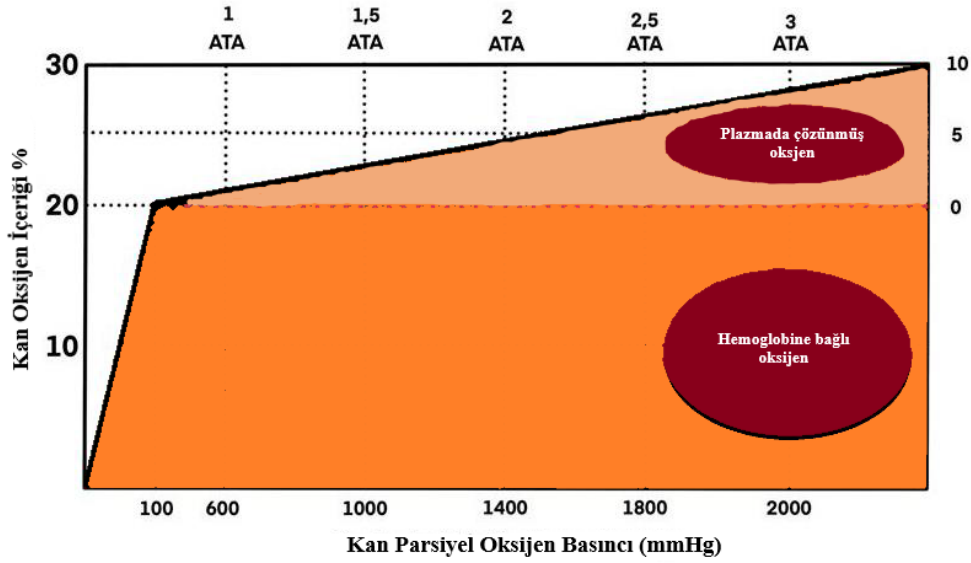
2.3.3.2.1. Basıncın Doğrudan Mekanik Etkileri

Basıncın hacim ilişkisinin açıklayan Boyle Gaz Kanunu'na göre basıncın artışı gazın hacminin küçülmesine yol açmaktadır. HBOT bu kanunda bahsedilen etki yoluyla gaz kabarcıklarında küçülmeye yol açar ve doku içerisinde, vasküler yapılarda gaz kabarcıkları ile seyreden hastalıkların tedavisinde kullanılır. Aynı zamanda kabarcığın boyutundaki küçülme yüzölçümünü de artırarak küçülen kabarcığın belirli bir çapın altına düştükten sonra kollabe olmasına sebep olur. Öte yandan basınç değişimlerine bağlı olarak vücuttaki orta kulak boşluğu, sinüsler gibi kapalı alanlarda ve gastrointestinal sistem, solunum sistemi gibi gaz hacmine sahip ortamlarda basınç etkisiyle barotravmalar oluşabilmektedir (62).

2.3.3.2.2. Parsiyel Oksijen Basıncının Artışıyla Oluşan Metabolik Etkiler

Artan çevre basıncının etkisiyle kan içerisinde çözünmüş olan oksijenin parsiyel basıncı da artmaktadır (Şekil 12). Çözünürlük katsayısı ve sıcaklık gibi diğer faktörler gazın sıvı fazda çözünme süresini etkiler. Normal şartlar altında atmosfer

havasını soluyan bir insanda kanda oksijen %97 oranında Hemoglobin (Hb) ile 100 ml kanda yaklaşık 0,3 ml ise çözünerek taşınmaktadır. Normobarik ortamda oksijen solumak zaten %97 oranında oksijenle satüre olan hemoglobine bağlı oksijen miktarında belirgin bir artış sağlamadığından dokuların oksijenlenmesinde anlamlı bir fark ortaya çıkarmaz. Dokuların daha fazla oksijenlenmesi için plazmada fiziksel olarak çözünerek taşınan oksijen miktarında artış sağlanmalıdır.



Şekil 12. HBO soluyan insanlarda oksijen eğrisi

Plazmadaki fiziksel olarak çözünen oksijen $\%0,003 \text{ hacim/mmHg} \times \text{ppO}_2$ (mmHg) formülüne göre solunan ortamdaki oksijenin kısmi basıncıyla doğru orantılı olarak artmaktadır. Ortam basıncı 2 katına çıktığında plazmadaki çözünen oksijen hacimce $\%4,6$ ($1520 \text{ mmHg} \times \%0,003 \text{ hacim/mmHg}$) oranında taşınır. Bu oran 3 ATA'ya çıkarıldığında ise $\%6,8$ 'e yükselmektedir ve solunan ortamdaki oksijen basıncındaki her mmHg artışta plazmaya hacimce $\%0,003$ oksijen eklenmektedir (60). Hiperbarik ortamda oksijen solunduğunda Hb'den bağımsız olarak plazmadaki çözünen oksijen miktarı artırılarak oluşan etkiden faydalanılır. Bu artışa bağlı doku ve organlarda gerçekleşen bazı biyokimyasal değişiklikler izlenmektedir:

Antiödem Etki

Ciltte, yağ dokuda ve damarlarda oluşan kimyasal değişiklikler sebebiyle bozulan Na/K pompası ve serbest radikal artışının eşlik ettiği perivasküler dokudaki inflamasyon sebebiyle oluşan ödem mikrovasküleritede lümenin daralmasına yol

açabilir. HBOT kandaki parsiyel oksijen basıncını artırarak vazokonstriksiyon yapar ve total perfüzyonda azalmaya yol açar (63). HBOT doku hipoksisinin yol açtığı kapiller geçirgenliği düzenleyerek ekstrasvasküler kompartmana sıvı geçişini önleyerek doku ödemi azaltır ve vazokonstriksiyona rağmen çözünmüş parsiyel oksijen basıncının artmasıyla dokulara oksijen talebi karşılanmış olur (64). Sıçanlarda yapılan bir çalışma, karagenan ile indüklenen pençe ödeminin HBO tedavisi ve nonsteroid anti-enflamatuar ilaç grubuna ait bir ilaç olan diklofenak sodyum uygulanıp karşılaştırıldığında, her iki grupta da ödemin azaldığı ve HBOT'nin diklofenakla karşılaştırılabilir bir anti- enflamatuar etkisi olduğunu göstermektedir (65).

Antibakteriyal Etki

Hiperbarik oksijen tedavisi enfeksiyonların iyileşmesini doğrudan bakteriyostatik veya bakterisidal etkilerle, immün sistemde antimikrobiyal etkilerin artırılması yoluyla ve bazı antimikrobiyal maddelerle birlikte ilave veya sinerjistik etkiler ile enfeksiyonların iyileşmesini destekler. Alternatif bir tedavi olarak HBOT'nin amacı, bakterilerin aerobik metabolizmasını indüklemek ve oksijen ile tükenmiş enfekte dokuları yeniden oksijenlendirmek ve böylece antibiyotiklere karşı mikrobiyal duyarlılığı arttırmaktır.

Hiperbarik oksijen tedavisinden sonra artmış olan oksijen, nötrofillerin bakteriyel öldürme kapasitesini belirgin şekilde arttırmaktadır. Nötrofil yapışması, endotel yüzeyinde hücreler arası yapışma molekülleri (ICAM) ile beta-integrin etkileşimi aracılığıyla gerçekleşir. HBOT, nötrofil beta-2 integrin aktivitesini, vasküler endotel üzerindeki nötrofile karşı ligand ICAM-1 ile baskılar ve nötrofilin inflamasyon bölgesine nötrofil göçünün izin verilmesine yardımcı olabilir (66).

Antitoksik Etki

Hiperbarik oksijen tedavisi karbonmonoksit (CO), siyanid, hidrojen sülfid, karbontetraklorid, methomoglobinemi yapan bazı ilaçlarla oluşan zehirlenmeler gibi bazı intoksikasyonlarda primer ya da yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadır.

Karbonmonoksit intoksikasyonu ile hemoglobine bağlanan CO karboksihemoglobin oluşumuna yol açarak oksijenin dokulara transportunu bozar. Aynı zamanda hücresel solunum zincirinde sitokrom a₃ oksidaz ve sitokrom P-450 ile bağlanarak hücrede hipoksiye de yol açar. HBO tedavisiyle hem CO'nun

hemoglobinden ayrılması hızlandırılır hem de dokuların ihtiyacı olan oksijen plazmada çözünerek taşındığı için sağlanmış olur. Hiperbarik oksijen tedavisi siyanid zehirlenmelerinde siyanid antidot kitine yardımcı olarak, hepatositler ile kovalent bağlar oluşturan karbontetrakloridin ise hepatotoksik etkisini azaltarak yardımcı tedavi olarak kullanılır (64).

Hiperbarik oksijenin bir diğer antitoksik etkisi bakteriyel ekzotoksinler üzerinedir. Gazlı gangrenin etkeni olan anaerob bir bakteri olan Clostridium türlerinin gelişmesi için hipoksik ortam gerekmektedir. Clostridium'un yayılmasını sağlayan ekzotoksinlerin klinik olarak en önemlilerinden biri olan alfa toksinin üretiminin HBOT ile kolayca sağlanan 250 mmHg'lık bir parsiyel oksijen basıncı olduğunda tamamen durduğu gösterilmiştir (67).

Yara iyileşmesi üzerine Etkisi

İyileşmesi gecikmiş yaraların etyolojisi çeşitli olmakla birlikte bu yaralar tipik olarak hipoksik, hipoglisemik, hiperkalemik, hiperkarbiktir. HBOT iyileşmesi gecikmiş yaralarda oksijene bağımlı olan fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırarak anjiogenezi geliştirir. Ek olarak muhtemelen anjiyogenez ve yara iyileşme sürecinin diğer mediatörlerini içeren büyüme faktörleri, özellikle vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) uyarır. HBOT ayrıca doğrudan ve dolaylı olarak antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Sistemik vazokonstriksiyon vasıtasıyla azalan ödemle oksijen ve glukozun dokulardan daha iyi diffüze olmasını sağlarken çevre dokular ve damarlar üzerine yapılan basıncı azaltarak ayrıca hücre içi oksijen bağımlı lökosit öldürme mekanizmalarının fonksiyonunu iyileştirerek de yara iyileşmesine katkı sağlamaktadır (68).

Kardiyovasküler Etkiler

Hiperbarik oksijen tedavisi ile yükselen en az 2 ATA'lık parsiyel oksijen basıncına maruz kalmak arteriolar vazokonstriksiyonu indükler ve sistemik vasküler direnci artırır. Oluşan vasküler etkiye nitrik oksit radikallerinin oksidasyonunun artmasına neden olarak vazorelaksan etkinin kaybolması, prostaglandin gibi vazodilatatör bileşenler ve hiperoksinin sempatik sinir sistemi uyarması gibi merkezi vazoregülasyon mekanizmalarının neden olduğu düşünülmektedir. HBOT, parasempatik aktiviteye yol açarak vagal aktiviteyi uyarır ve sinüs bradikardisine yol açar. Hiperoksik özellikler bradikardiye başlatmaktan ve sürdürmekten sorumlu ana faktör olarak bilinse de artan ortam basıncı ile ilişkili ölçülebilir oksijen bağımlı

olmayan bir bradikardi de söz konusudur. Bu sebeple HBOT ilişkili bradikardi için hem artan oksijen hem de artan basıncın bir sonucu olduğu yorumu yapılmaktadır (69).

Hiperbarik oksijen tedavisinde oluşan bradikardi ile kalp atım hacmi azalması ve hafifçe azalmış kardiyak kontraktilite sebebiyle kardiyak outputta %10-20 oranında bir düşüş meydana gelir. Tedavi esnasında kan basıncı ise çoğu hastada değişmeden kalır (69,70).

2.3.4. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Endikasyonları

Hiperbarik oksijen tedavisi dünyada bazı ülkelerde yaygın kullanılan bir tedavi olmakla birlikte, tıbbi komisyonlarca belirlenen endikasyonların kapsamı ülkeden ülkeye değişmektedir. Ülkemizde HBOT endikasyonları Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenmekte, geri ödemeleri ise Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)’ne göre yapılmaktadır. HBOT endikasyon listesi Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından 01.08.2001 tarihinde 24480 sayılı Resmî Gazete’de Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Kuruluşları Hakkında Yönetmelik EK-5 ile yayımlanarak yürürlüğe girmiştir (Tablo 4). 2013 yılında yapılan değişikliklerle bu endikasyon listesinin dışında kalan avasküler nekroz SUT ödeme listesine girmiştir, aşırı kan kaybı ise SUT ödeme listesinden çıkarılmıştır.

Tablo 4. Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen HBOT endikasyon listesi

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Dekompresyon hastalığı2. Hava veya gaz embolisi3. Karbonmonoksit, siyanid zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu4. Gazlı gangren5. Yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonları (derialtı, kas, fasya)6. Crush yaralanmaları, kompartıman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler7. Yara iyileşmesinin geciktiği durumlar (diyabetik ve non-diyabetik)8. Kronik refrakter osteomyelit9. Aşırı kan kaybı10. Radyasyon nekrozları11. Tutması şüpheli deri flepleri ve greftleri12. Termal yanıklar13. Beyin absesi14. Anoksik ansefolapati15. Ani işitme kaybı16. Retinal arter oklüzyonu17. Kafa kemikleri, sternum ve vertebraların akut osteomyelitleri |
|---|

Amerika Birleşik Devletleri'nde çeşitli tıbbi komisyonlarca bir araya gelen UHMS'nin 2019 yılında 14.baskı ile yayınladığı güncel HBOT endikasyon listesi Tablo 5'de gösterilmektedir.

Tablo 5. UHMS, HBOT endikasyon listesi (2019)

1. Hava veya gaz embolisi
2. Dekompresyon hastalığı
3. Arteriyel yetmezlikler
 - a. Santral retinal arter oklüzyonu
 - b. Seçilmiş problemlili yaralar
4. Karbonmonoksit zehirlenmesi
5. Klostridial miyonekroz (gazlı gangren)
6. Tutması riskli greftler ve flepler
7. Akut travmatik iskemiler
8. Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları
9. Ani sensorinöral işitme kaybı
10. İntrakraniyal apse
11. Refrakter Osteomyelit
12. Aşırı kan kaybı (ağır anemi)
13. Gecikmiş radyasyon hasarı (yumuşak doku ve kemik nekrozu)
14. Akut termal yanıklar

Avrupa'da ise ECHM tarafından 2016 Nisan ayında düzenlenen Avrupa Hiperbarik Tıp Konsensus Konferansı'nda yapılan araştırmalar sonucunda bilimsel komitelerce kabul edilen HBOT endikasyon listesi Tablo 6'da gösterilmiştir (71). Konsensusta kanıta dayalı tıp metodolojisine göre klinik uygulamalar için endikasyonları kanıt düzeyi, kanıtın yorumlanması ve önerilen uygulamanın gücü bileşenlerinden oluşur. Tıbbi uygulamalar tavsiye düzeylerine göre 3 seviyede incelenmiş. Seviye 1 kanıt, HBOT'nin uzmanların büyük çoğunluğu tarafından önerildiği kuvvetli öneri düzeyini oluşturan tip 1 güçlü öneri düzeyini; Seviye 2 kanıt uzmanların çoğu tarafından önerildiği fakat bazı çekincelerin olduğu düşük öneri düzeyini oluşturan tip 2 öneri düzeyini oluşturmaktadır. Seviye 3 kanıt ise uygun durumlarda doğru kabul edilebilecek tarafsız öneri düzeyi tip 3 opsiyonel durumu oluşturmaktadır.

Kanıtları ayrıca derecelendirme sistemi ile A'dan F'ye kadar harflendirilerek ayırmaktadır. Derece A = İleri düzeyde kanıt, Derece B = Orta düzeyde kanıt, Derece C = Düşük düzeyde kanıt olan seviyeler endikasyon olarak kabul edilmiştir. Derece Çok düşük düzey kanıtların olduğu sadece kontrolsüz çalışmalarda desteklenmiş çalışmalar olan derece D, fayda sağlayacağına dair kanıt bulunmayan Derece E ve HBOT kullanılması yönünde kanıt gösterilemeyenler çalışmalar olarak isimlendirilen Derece F ise endikasyon listesine dahil edilmemiştir (Tablo 7 ve Tablo 8).

Tablo 6. ECHM tarafından önerilen kabul edilmiş HBOT endikasyon listesi

	Kanıt seviyesi		
	A	B	C
Tip 1 (Kuvvetli öneri düzeyi)			
Karbonmonoksit zehirlenmesi		X	
Crush yaralanması olan açık kırıklar		X	
Diş çekimi sonrası osteoradyonekrozun önlenmesi		X	
Osteoradyonekroz (mandibula)		X	
Yumuşak doku radyonekrozları (sistit, proktit)		X	
Dekompresyon hastalığı			X
Gaz embolisi			X
Anaerobik veya miks bakteriyel enfeksiyonlar			X
Ani işitme kaybı		X	
Tip 2 (Öneri düzeyi)			
Diyabetik ayak lezyonları		X	
Femur başı nekrozu		X	
Riskli deri greftleri ve muskulokutan flepler			X
Santral retinal arter tıkanıklığı (CRAO)			X
Kırığın olmadığı crush yaralanması			X
Osteoradyonekroz (mandibula haricindeki kemikler)			X
Radyasyon kaynaklı yumuşak doku lezyonları			X
Radyasyon uygulanmış dokularda cerrahi ve implantasyon (önleyici tedavi)			X
İskemik ülserler			X
Refrakter kronik osteomyelit			X
Yüzey alanı %20' den fazla olan 2. Derece yanıklar			X
Pnömatosis sistoides intestinalis			X
Nöroblastom, evre 4			X
Tip 3 (Opsiyonel)			
Beyin yaralanması (akut ve kronik travmatik beyin hasarı, post anoksik ensefalopati, kronik inme)			X
Larinksin radyasyon kaynaklı lezyonları			X
Radyasyon kaynaklı santral sinir sistemi lezyonları			X
Vasküler girişim sonrası reperfüzyon hasarı			X
Ekstremitte replantasyonu			X
Sistemik süreçlere sekonder iyileşmeyen yaralar			X
Orak hücreli anemi			X
İnterstisyel sistit			X

Tablo 7. ECHM tarafından önerilen kabul edilmemiş HBOT endikasyon listesi

	D	E	F
Sternotomi sonrası gelişen mediastinit	X		
Malign otitis eksterna	X		
Akut miyokard enfarktüsü	X		
Retinitis pigmentosa	X		
Fasiyal (Bell) paralizi	X		

Tablo 8. ECHM tarafından uygulanmaması önerilen HBOT endikasyon listesi

	A	B	C
Otizm spektrum bozukluğu		X	
Plasental yetmezlik			X
Multiple skleroz		X	
Serebral palsy		X	
Tinnitus		X	
İnmenin akut fazı			X

2.3.5. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Kontrendikasyonları

Hiperbarik oksijen tedavisinin kontrendikasyonları kesin ve göreceli olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Günümüzde hiperbarik oksijen tedavisinin tek bir mutlak kontrendikasyonu vardır, o da tedavi edilmemiş pnömotoraktır. Kapalı bir odada basınç değişimleri sonucunda tedavi çıkışı esnasında hayati risk taşıyan bir tansiyon pnömotoraks meydana gelebilir. Pnömotorakslı bir hasta için HBOT planlanıyorsa mutlaka tedaviden önce pnömotoraksı (muhtemelen tüp torakostomi ile) tedavi ettirilmeli ve dikkatli bir şekilde tedaviye alınmalıdır. Göreceli kontrendikasyonlarda (Tablo 9) HBOT uygulama kararı hastanın tedaviden göreceği faydalar ve buna karşı oluşabilecek riskler göz önüne alınarak ilgili hekim tarafından verilmelidir (72).

Tablo 9. Hiperbarik oksijen tedavisi kesin ve görece kontrendikasyonlar listesi

Kesin kontraendikasyonlar	Göreceli kontraendikasyonlar
Tedavi edilmemiş pnömotoraks	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı Astım Üst solunum yolu enfeksiyonları ve şiddetli sinüs enfeksiyonları Gebelik Yüksek ateş veya epilepsi Kulak/sinüs eşitleyememe Östaki borusu disfonksiyonu Klostrofobi Spontan pnömotoraks öyküsü Akut hipoglisemi Konjenital sferositoz Nikotin kullanımı/bağımlılığı ve kafein kullanımı Göz ameliyat öyküsü Akciğer grafisinde asemptomatik akciğer lezyonları İmplant edilen cihazlar (basınçlı ortama uyumsuzluk sebebiyle) Epidural ağrı pompaları olan hastalar (basınçlı ortama uyumsuzluk sebebiyle)

2.3.6. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Komplikasyonları ve Yan Etkileri

Hiperbarik oksijen tedavisi, hem artan basınç ve hiperoksi sebebiyle hem de oksidatif stres nedeniyle bazı yan etkilere yol açabilmektedir. Artan basıncın etkisiyle Boyle Gaz Kanunu doğrultusunda ortam basıncı değiştiğinde gaz hacimleri de değişmekte ve orta kulak, paranazal sinüsler, patolojik diş boşlukları ve akciğerdeki amfizematöz hava hapsi lezyonları dahil olmak üzere vücuttaki tüm hava boşluklarında hacimsel değişiklikler olmaktadır (73). HBOT'nin en sık görülen yan etkisi kompresyon sırasında kulak eşitlemede zorluk yaşanmasıyla ortaya çıkan orta kulak barotravmasıdır. Orta kulakta hava eşitlemesinin gerçekleşmesi için orta kulağı nazofarenkse bağlayan östaki borusunun açık ve fonksiyonel olması gerekmektedir. Basınç artışı sırasında basınç odasına kıyasla düşük olan orta kulak basıncı negatif basınç etkisiyle östaki borusunun kapanmasına neden olur. Açılamaması sonrasında orta kulak mukozasında ödem, kılcallarda dilatasyon ve orta kulak boşluğuna sıvı ekstravazasyonu meydana gelir. Müdahale edilmezse hastanın kulak ağrısı artar önce kan damarında rüptür sonucu hemotimpanium ve sonrasında timpanik membranda perforasyon gelişebilir. Ender de olsa hastanın başarısız kulak eşitlemesi esnasında kuvvetli valsalva manevrası yapması sonucu yuvarlak veya oval pencere rüptürü oluşabilir. Rüptür sonucu iç kulak fonksiyonunun bozulması, vertigo ve sensörinöral işitme kaybı meydana gelebilir (74).

Üst solunum yolu enfeksiyonları veya alerjik rinit durumunda nadir olarak da sinüslerin havalanmasını engelleyen polip, osteoma gibi patolojilerde mukozal yüzeylerin enflamasyonu ile sinüs ve osteal açıklıkların tıkanması sonucu kompresyon fazında oluşan negatif basınç gradyanı nedeniyle sinüs barotravması görülebilir. Paranasal sinüslerin barotravması en yaygın olarak frontal sinüsler üzerinde hissedilir ve barsinüzite neden olan bir basınç hissi ile karakterizedir. Mukozada oluşan ödem sinüsler içinde kapalı bir hava boşluğu oluşturabilir ve dekompresyon sırasında havanın hacminin artmasıyla paradoksal bir ağrı oluşturabilir ve maalesef bu ağrıdan kurtulmak mümkün değildir.

Atmosferik basınç değişimine bağlı ortaya çıkabilecek bir diğer durum dental barotravmadır. Diş dolgusu altında sıkışan hava kabarcıkları dekompresyon sırasında genişleyerek maksiller sinüsteki nosiseptörlerin uyarılması ile ağrı oluşturabilir ve hatta diş kırılmasına yol açabilir (73).

Tedavi basıncından çevre basıncına gelirken akciğerlerde sıkışan gazın ekspansiyonuyla pulmoner barotravma oluşabilir. Respiratuvar ve vasküler dokuda eşzamanlı hasar oluşması pulmoner vane gaz geçişine izin verebilir (75). Normal akciğerleri olan ve glottisi açık hastalarda pulmoner barotravma riski yoktur. KOAH, astım, büllöz akciğer hastalığı, mukus tıkaçı, aktif bronkospazm gibi hava hapsi riski olan hastalarda ve uzun süreli kapalı glottisi olan hastalarda akciğer ekspansiyonuna bağlı barotravma potansiyeli mevcuttur. Dekompresyon sırasında fazla havalanma artışına bağlı akciğer parankiminin hasar görmesine bağlı pnömomediastinum, cilt altı amfizem, intrapulmoner hemoraji, basit pnömotoraks ve tansiyon pnömotoraks görülebilir. Pnömomediastinum ve intrapulmoner kanama genellikle kendi kendini sınırlar ve rezolüsyonu için oksijen takviyesi ile konservatif tedavi yeterli olmaktadır. Bununla birlikte, pnömotoraks özellikle basınç odasında dekompresyon sırasında basit pnömotorakstan yaşamı tehdit eden tansiyon pnömotoraks oluşturma potansiyeline sahip olduğundan ciddi bir fenomendir. Tansiyon pnömotoraks, torakostomi tüpü yerleştirilmesiyle hızlı bir şekilde tedavi edilmezse hızla kardiyovasküler kollapşa ve ölüme yol açabilen komplikasyonlardan biridir (73).

Hiperbarik oksijen tedavisinin dikkat edilmesi gereken komplikasyonlarından biri de oksijen toksisitesidir. Oksijenin klinik uygulamalar açısından merkezi sinir sistemi, solunum sistemi ve vizüel değişiklikler olmak üzere temel olarak üç

sistemdeki toksisitesi önem taşımaktadır. Oksijen toksisitesinde özellikle bireysel oksijen toleransının belirleyici olduğu kişisel farklılıklar söz konusudur. Yüksek oksijen basıncı preterm infantlarda prematüre retinopatisiyle, yetişkinlerde akciğer hasarıyla, konvülsiyonlarla, eritrosit supresyonu ve görme defekti, miyopi, katarakt ile ilişkili vizüel semptomlarla karakterizedir. Oksijenin normal havadaki parsiyel basıncı yaklaşık 0,2 ATA'dır. Merkezi sinir sisteminde toksik etkiler için eşik değeri 1.5 ATA üzeri, pulmoner eşik değeri ise 0.55 ATA üzeri olarak tanımlanmıştır. Oksijen toksisitesine bağlı oluşan semptomlardan en çok bildirilenleri: Yüz kaslarında seğirme, huzursuzluk hissi, terleme, konvülsiyon, bulantı, kusma, sersemleme, baş dönmesi, çınlama, görme alanının azalması (tünel görüş), göz kamaşması, ağız kenarının çekilmesi, hıçkırık, parestezi (özellikle parmaklarda), halüsinasyon ve konfüzyondur. Her zaman olmamakla birlikte özellikle gözler, ağız ve alın etrafında lokalize kas seğirmeleri konvülsiyondan önce ortaya çıkar. Bu sebeple hastalar basınç odasında dikkatle izlenmelidir.

Hiperbarik tedavi sırasında muhtemelen lensin kristal yapısının etkilenmesine bağlı miyopik değişiklikler oluşmakta fakat bu miyopik değişim genellikle birkaç hafta sonra geri dönmektedir fakat birkaç ayı da alabilmektedir. Hiperbarik ortama maruz kalma sonrası geri dönüşü olmayan lens opasiteleriyle karakterize katarakt oluşumu ise daha çok 100 seansı aşan uzun süreli maruz kalmalardan sonra bildirilmiş bir komplikasyondur (76).

Tedavinin etki mekanizmaları nedeniyle oluşabilecek komplikasyonların yanında kapalı bir ortamda yapıldığı için klostrifobik sorunların oluşabileceği de gözden kaçırılmamalıdır.

2.3.7. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Kardiyolojide Kullanımı

Hiperbarik oksijen tedavisinin kardiyolojideki kullanımında Boerema ve arkadaşlarının "Life without blood" isimli çalışması da önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada normal atmosferik basınç altında yaşamla bağdaşmayan hemoglobin seviyelerine sahip domuzların yüksek basınçlı ortamda 3 atmosfer basınçla oksijen soluduğunda 45 dakika hayatta kaldığını gözlemlenmiştir (77). İnsan çalışmalarında ciddi anemide HBOT kullanımı ile ilgili en önemli yayınları ise Hart gerçekleştirmiştir. Hart ayrıca hasta seçimi, HBO endikasyonları için biriken egzersiz kaynaklı vücut dokularında geçici oksijen ihtiyacı ve çoklu organ yetmezliğine gidiş için daha güncel

kriterler sunmuştur. Hart, artan bu oksijen ihtiyacını azaltmak için yeterli oksijeni sağlamak, semptomatoloji veya iskemi bulgularının giderilmesi için HBOT'yi önermektedir (78). Ciddi anemi ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Tablo 4'de belirtilen 17 endikasyondan biri olarak yer almaktadır.

Koroner arter stenozu ve oklüzyonunun en önemli sebeplerinden biri aterosklerozdur. Hipoksi, aterosklerozun nedenlerinden biridir. Yeni Zelanda Beyaz Tavşanları'nda, düşük yüzdeli oksijen solunmasıyla elde edilen hipoksinin diyetle bağlı ateroskleroz gelişimi üzerinde arttırıcı bir etkisi olduğu ve bunun HBO uygulanmasıyla tersine çevrildiği gösterilmiştir (79). Daha sonra yine Kudchodkar ve arkadaşları bir ateroskleroz modelinde, apoE nakavt faresinde HBOT'nin ateroskleroza karşı koruyucu etkisine dahil olabilecek mekanizmaları araştırarak günlük HBOT'nin (5 ve 10 hafta boyunca) antioksidan savunma mekanizmasının bileşenleri; kan, karaciğer ve aort dokularındaki redoks durumu üzerindeki etkilerini incelemiş ve bunları tedavi edilmemiş apoE nakavt farelerinininkiyle karşılaştırarak HBOT'nin, aort kolesterol içeriğinde önemli bir azalma ve yağlı çizgi oluşumunun azalmasıyla sonuçlandığını gözlemlemiştir. Bu değişikliklere, oksidatif olarak modifiye edilmiş LDL 'ye karşı otoantikorlarda önemli bir azalma ve karaciğer ile aort dokularının redoks durumundaki derin değişiklikler eşlik etmiş, 10 haftalık bir tedavi, hepatik tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri ve oksitlenmiş glutatyon düzeylerini önemli ölçüde azaltırken; indirgenmiş glutatyon, glutatyon redüktaz, transferaz, selenyuma bağlı glutatyon peroksidaz ve katalaz düzeylerini önemli ölçüde artırmıştır. Bu gözlemler, HBOT'nin ilgili dokuların redoks durumu üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğuna ve oksidasyon engelleyen bir ortam ürettiğine dair kanıt sağlamıştır. HBOT'nin, aort kolesterol içeriğinde önemli bir azalma ve yağlı çizgi oluşumunun azalmasıyla sonuçlanması anti-oksidan yanıt, HBOT'nin anti-aterojenik etkisinin kilit noktası olabileceğini ortaya koymuştur (80).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 04.04.2021 tarihli toplantıda görüşülen 2021.04.04- 39 karar no ile onay alınmıştır (**EK 1,2**). 23.06.2021 evrak tarihli çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Uygulama Hastanesi olan Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalında Haziran 2021- Kasım 2021 tarihleri arasında tek merkezli olarak yürütülmüştür.

Prospektif kohort çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Uygulama Hastanesine Haziran 2021- Kasım 2021 tarihleri arasında başvurmuş Diyabetes Mellitus tanısı olan, HBOT endikasyonu bulunup çalışma sürecince en az 10 ardışık tedaviye devam eden ve çalışmaya katılmayı kabul eden 18-80 yaş aralığındaki 45 hasta dahil edilmiştir. Effect size/etki büyüklüğü Gpower versiyon 3.1.6.9. programı kullanılarak 0.05 hata, 0.95 güç ile her iki grupta 45 hasta alınması istatistiksel olarak hesaplanmıştır.

Her bir hastanın hiperbarik oksijen tedavisine başlamadan 10 gün önce rutin olarak bakılan elektrokardiyografi tetkiki kardiyoloji hekimi tarafından değerlendirilmiştir. Hastaların rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında alınan kandan açlık kan glukozu, Na, K, Ca, Mg, Cl elektrolitleri, TSH, lipid profili, üre, kreatinin, hemoglobin A1c düzeyleri değerlendirilmiştir. Rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyalleri Sultan 2.Abdulhamid Han EAH biyokimya laboratuvarında yapılmıştır.

Hiperbarik oksijen tedavisi başlamadan önceki gün elektrokardiyografi tetkiki tekrarlanmış ve ardışık 10 seans HBO tedavisi aldıktan sonra tekrar EKG ölçümü yapılmıştır. HBOT sonrası tekrarlanan EKG ölçümleri en erken 60 dk sonra, en geç ise 2 gün sonra kaydedilmiştir. Her bir hasta için ayrı ayrı çalışma şartlarına uygun 3 elektrokardiyografi kaydı çalışmaya dahil edilmiş ve tüm EKG kayıtları aynı kardiyoloji hekimi tarafından kör olarak değerlendirilmiştir. 12 derivasyonlu EKG kayıtları optimum analiz için 25 mm/sn ve 10 mm/mV da Kenz-Cardico 1210 Elektrokardiyograf (Suzuken Co.,Nagoya) ile toplanmıştır (Şekil 13).

Hastalar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi uygulama hastanesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kliniğinde Galeazzi Co., Livorno, Italy marka çok kişilik (13+4) basınç odasında tedaviye alınmıştır. Tedavi protokolü 20 dk süresince 2.4 ATA'ya (45 fsw) komprese edildikten sonra hastaların ağız ve burnu içine alan bir maskeyle üç oksijen periyodu (her biri 25 dk) boyunca %100 oksijen soluması sonrasında 15 dk dekomprese edilmesi şeklinde gerçekleştirilmiştir. Oksijen periyotlarının aralarında her biri 5 dk olan iki hava molası verilmiştir. Her bir HBOT seansı 120 dk sürmüştür. Hastalar HBO tedavisini pazartesten cumaya olacak şekilde günde bir kez almıştır. HBOT öncesinde hastaların rutin kullanmakta olduğu ilaçlarda herhangi bir değişiklik yapılmamıştır.

Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı ve sözel olarak bilgilendirme sonrası imzalı bilgilendirilmiş onam **(EK 3)** alınmıştır.

Gönüllülerin dahil edilme kriterleri:

Diyabetes mellitus tanısı olması

Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonu bulunması ve çalışma süresince en az ardışık 10 seans tedaviye devam etmesi

Çalışmaya katılmayı kabul etmesi

Gönüllülerin dahil edilmeme kriterleri:

Hiperbarik oksijen tedavisi kontrendikasyonu olması

Elektrokardiyografide QRS süresi > 100 mm/sn olması

Elektrokardiyografide kronik Mİ bulgusu olması

Elektrokardiyografide repolarizasyon bozukluğu bulgusu olması

Atrial fibrilasyon

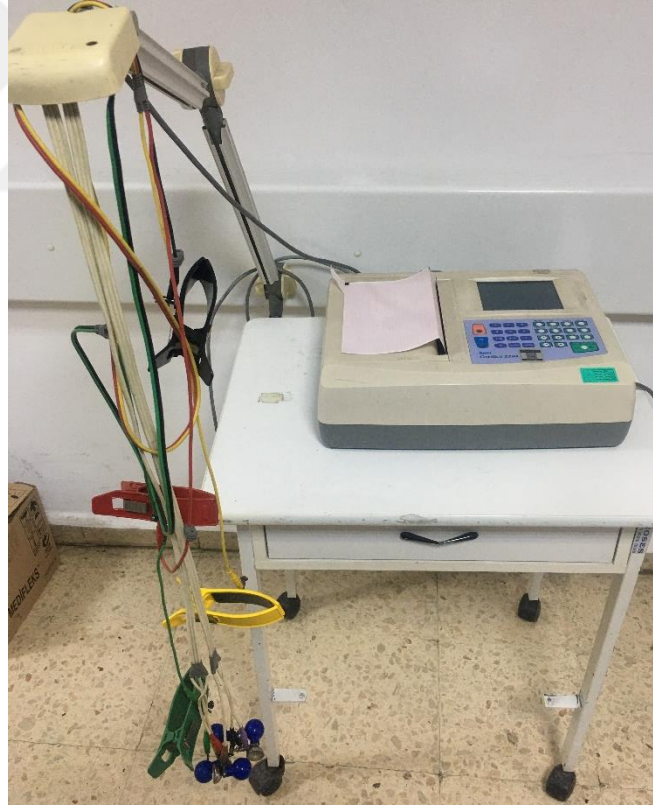
Kardiyomiyopati olması

Sınıf I ve sınıf III antiaritmik ilaç kullanımı olması

Biyokimyasal parametrelerinde Na, K, Mg, Cl, Ca elektrolit bozukluğu olması

Tiroid fonksiyon testlerinin anormal olması olarak belirlenmiştir.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2013 programları kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ile yüzde, sayısal değişkenler için minimum değer, maksimum değer, ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sürekli değişkenler için normal dağılan parametrelerin ikili grup olarak karşılaştırılmasında bağımlı örneklem t-testi ve normal dağılmayan ikili grup verilerinin karşılaştırılmasında ise Wilcoxon sıralı işaret testi kullanıldı. Bağımlı örneklem t-testi korelasyon değerleri verildi. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan niteliksel verilerde bağımsız iki değişken arasındaki bağ ilişkisinin ortaya konulmasında ki-kare testi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için minimum değer, maksimum değer, ortalama, medyan, standart sapma şeklinde sunuldu ve kategorik verilerse frekans ve yüzde olarak sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.



Şekil 13. EKG cihazı

5. BULGULAR

Çalışmaya dahil olan hastaların %24.4'ü (n=11) kadın, %75.6'sı (n=34) erkektir. Çalışmaya katılan tüm hastaların DM tanısı varken buna ek olarak %55.6'ünde (n=25) hipertansiyon, %28.9'ünde (n=13) koroner arter hastalığı ve %62.2'inde (n=28) ise bu hastalıklar dışında ek diğer hastalıklar mevcuttur. HBOT'ye alınma tanılarının ise %86.7'sinde (n=39) diyabetik ayak, %2.2'si (n=1) malign otitis eksterna, %6.6'sı (n=3) kemiğin idiopatik avasküler nekrozu (AVN), %4.4'ü (n=2) diyabete bağlı ayak dışındaki uzuvlarda iyileşmesi gecikmiş yara olduğu saptanmıştır.

Hastaların %84.4'ü (n=38) ilk defa HBOT almakta iken %15.6'sı (n=7) daha önce HBOT almıştır. HBOT alan hastalara son 6 ay içerisinde HBOT uygulanmamıştır. Ayrıca bireylerin %31.1'inin (n=14) sigara içmediği, %28.9'unun (n=13) sigara içtiği, %40'ının (n=18) ise daha önce sigara içmiş bırakmış olduğu belirlenmiştir (Tablo 10).

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 57.1 ± 9.0 yıl, boy ortalaması 169.7 ± 8.2 cm, vücut ağırlığı ortalaması 82.2 ± 9.0 kg, vücut kitle indeksi 28.5 ± 4.8 tespit edilmiştir. Tedavi öncesinde yapılan rutin kan tetkik sonuçları istatistiği ise Tablo 11'de verilmiştir.

HBOT'ye başlamadan 10 gün önce bakılan EKG ölçümlerinde RR intervali ortalaması 0.66 ± 0.12 , HBOT 1.seans öncesi RR intervali ortalaması 0.67 ± 0.09 , 10 seans HBOT alındıktan sonra RR intervali ortalaması 0.71 ± 0.10 olarak ölçülmüştür (Tablo 12). RR intervallerinin tedavi verilmeyen dönemde, 10 günlük arayla alınan iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($Z=-0.085$, $p=0.933$). RR intervallerinin HBOT öncesi ve 10 seans tedavi sonrası iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($Z=-3.292$, $p=0.001$) (Tablo 13).

Tablo 10. Demografik Özellikler

Cinsiyet	N(%)
Kadın	11(24.4)
Erkek	34(75.6)
DM'a Eşlik Eden Hastalıklar	
Hipertansiyon	25(55.6)
Koroner Arter Hastalığı	13(28.9)
Diğer ek hastalıklar	28(62.2)
HBOT Alınma Tanıları	
Diyabetik ayak	39(86.7)
Kemiğin idiyopatik avasküler nekrozu	3(6.6)
İyileşmesi gecikmiş yara (ayak dışı)	2(4.4)
Malign otitis eksterna	1(2.2)
Sigara	
Sigara içiyor	13(28.9)
Sigara içmiyor	14(31.1)
Sigara içmiş bırakmış	18(40.0)
HBOT Öyküsü	
HBOT öyküsü yok	38(84.4)
HBOT öyküsü var	7(15.6)
Toplam	45(100)

Tablo 11. Hastalara ait laboratuvar tetkik sonuçları istatistiği

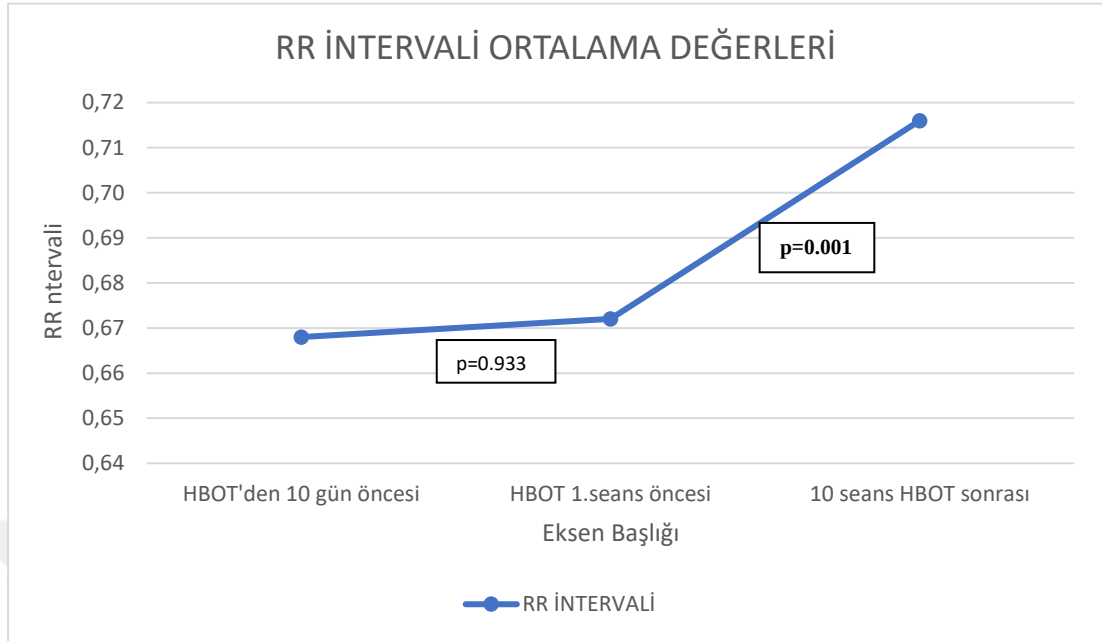
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Hemoglobin	5.6	14.6	8.3	2.1
A1c%				
Açlık kan şekeri (mg/dL)	75	430	146.9	58.2
Sodyum (mEq/L)	134	145	138.9	2.8
Potasyum (mEq/L)	3.5	5.7	4.6	0.4
Kalsiyum (mEq/L)	8.2	10.8	9.5	0.5
Magnezyum (mEq/L)	1.2	2.3	1.9	0.2
Klor (mEq/L)	94.2	107.7	100.7	2.8
Trigliserid (mg/dL)	74	563	185.1	102.4
Total kolesterol (mg/dL)	98	266	172.5	38.7
LDL (mg/dL)	45	196	97.7	29.7
HDL (mg/dL)	23	71	41.8	11.2
Üre (mg/dL)	6	96	36	17.7
Kreatinin (mg/dL)	0.48	2.32	0.92	0.36

Tablo 12. EKG parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler

Parametreler	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Medyan	Standart
		değer	değer			Sapma
-10: RR intervali	45	0.47	0.99	0.67	0.63	0.12
0:RR intervali	45	0.53	1.05	0.67	0.66	0.09
+10 RR intervali	45	0.55	0.94	0.72	0.70	0.10
-10:Kalp hızı	45	60.4	128.6	92.6	95.8	15.8
0: Kalp hızı	45	57.3	113.3	90.9	90.9	12.3
+10:Kalp hızı	45	63.9	110.0	85.7	85.3	13.1
-10:QT dispersiyonu	45	34.0	146.8	73.7	70.8	25.4
0:QT dispersiyonu	45	33.3	144.1	67.6	68.1	22.4
+10:QT dispersiyonu	45	31.2	102.3	65.7	65.3	20.2
-10:Qtcdispersiyonu	45	40.6	172.5	90.5	91.4	29.7
0:Qtcdispersiyonu	45	39.2	166.1	82.9	83.0	27.5
+10:Qtcdispersiyonu	45	38.6	133.7	78.2	74.4	24.8
-10:TpE dispersiyonu	45	32.4	120.0	62.2	61.5	19.1
0:TpE dispersiyonu	45	33.7	107.2	56.9	52.7	18.7
+10:TpE dispersiyonu	45	16.7	87.7	53.0	52.9	18.5
-10:TpeSlope dispersiyonu	45	46.7	259.7	104.5	94.4	41.3
0:TpeSlope dispersiyonu	45	37.5	238.2	103.8	98.6	47.0
+10:TpeSlope dispersiyonu	45	43.3	177.5	97.7	94.6	30.6
-10:QT ortalaması	45	275.6	422.2	344.6	342.2	36.1
0:QT ortalaması	45	294.4	429.6	345.0	340.4	27.8
+10:QT ortalaması	45	297.2	398.8	351.1	350.2	25.5
-10:Qtc ortalaması	45	369.1	519.7	423.5	419.5	30.0
0:Qtc ortalaması	45	382.5	496.7	421.1	419.0	25.0
+10:Qtc ortalaması	45	345.2	470.3	416.9	418.4	25.4
-10:Tpe ortalaması	45	46.4	138.4	75.1	72.2	16.6
0:Tpe ortalaması	45	52.5	105.7	75.0	76.0	11.5
+10:Tpe ortalaması	45	54.2	97.6	75.4	75.6	10.4
-10:TpE slope ortalaması	45	3.5	58.2	29.1	29.2	12.3
0:TpE slope ortalaması	45	7.1	64.6	27.9	26.2	13.0
+10:TpE slope ortalaması	45	7.1	53.3	26.7	25.6	10.3

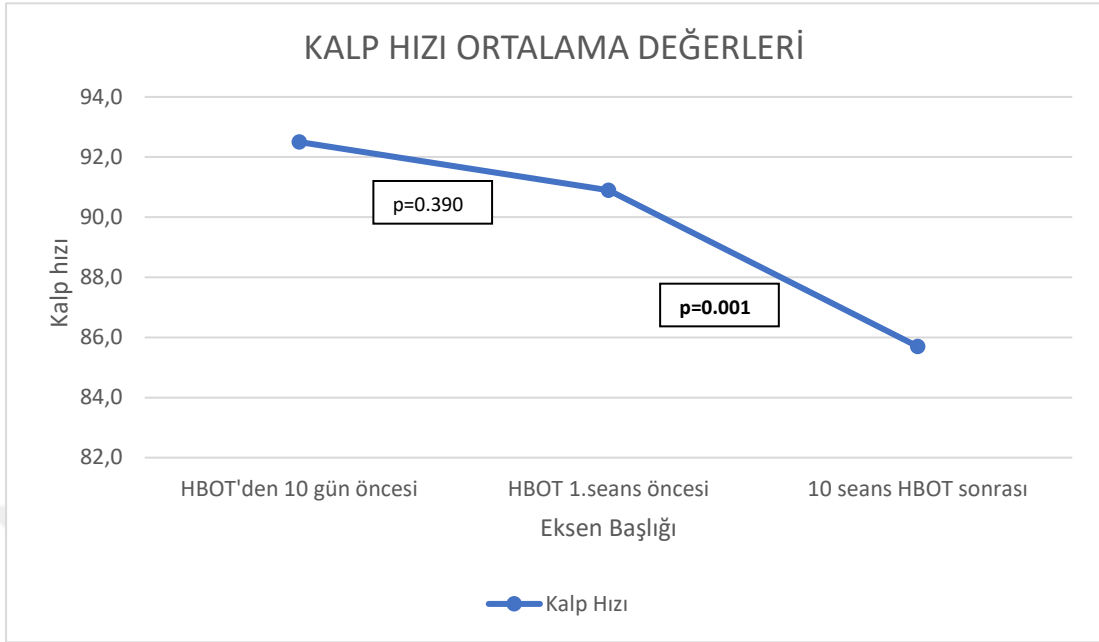
-10: HBOT başlamadan 10 gün önce, 0: HBOT 1.seans öncesi, +10: 10 seans HBOT alındıktan sonra

Tablo 13. RR intervali ortalama değerleri



Hiperbarik oksijen tedavisine başlamadan 10 gün önce bakılan EKG ölçümlerinde Kalp hızı ortalaması 92.5 ± 15.7 , HBOT 1.seans öncesi Kalp hızı ortalaması 90.9 ± 12.2 , 10 seans HBOT alındıktan sonra Kalp hızı ortalaması 85.7 ± 13.1 olarak ölçülmüştür. Kalp hızı ortalamalarının tedavi verilmeyen dönemde, 10 günlük arayla alınan iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($t=0.869$, $p= 0.390$). Kalp hızı ortalamalarının HBOT öncesi ve 10 seans tedavi sonrası iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($t=3.746$, $p=0.001$) (Tablo 14).

Tablo 14. Kalp hızı ortalama değeri



Hiperbarik oksijen tedavisinin başlamadan 10 gün önce QT dispersiyonunun ortalama değeri 73.6 ± 25.4 , HBOT 1.seans öncesi QT dispersiyonunun ortalama değeri 67.6 ± 22.3 , 10 seans HBOT alındıktan sonra QT dispersiyonunun ortalama değeri 65.7 ± 20.2 olarak ölçülmüştür. QT dispersiyonunun ortalama değerlerinin tedavi verilmeyen dönemde, 10 günlük arayla alınan iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($Z = -1.259$, $p = 0.208$) (Tablo 15). QT dispersiyonunun ortalama değerlerinin HBOT öncesi ve 10 seans tedavi sonrası iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($Z = -0.491$, $p = 0.623$) (Tablo 16).

Hiperbarik oksijen tedavisinin başlamadan 10 gün önce QTc dispersiyonunun ortalama değeri 90.5 ± 29.7 , HBOT 1.seans öncesi QTc dispersiyonunun ortalama değeri 82.8 ± 27.5 , 10 seans HBOT alındıktan sonra QTc dispersiyonunun ortalama değeri 78.2 ± 24.7 olarak ölçülmüştür. QTc dispersiyonunun ortalama değerlerinin tedavi verilmeyen dönemde, 10 günlük arayla alınan iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($t = 1.374$, $p = 0.176$) (Tablo 16). QTc dispersiyonunun ortalama değerlerinin HBOT öncesi ve 10 seans tedavi sonrası iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($t = 1.009$, $p = 0.318$).

Tablo 15. RR intervali, Kalp hızı, QT dispersiyonu, QTc dispersiyonu, Tp-e dispersiyonu, Tp-e slope dispersiyonu, QT ortalaması, QTc ortalaması, Tp-e ortalaması, Tp-e slope ortalaması parametrelerinin tedavi alınmayan 10 günlük dönemde karşılaştırılması

Parametreler	N	Test İstatistiği	
		p	
-10: RR intervali 0:RR intervali	45 45	Z= -0,085	0,933
-10:Kalp hızı 0: Kalp hızı	45 45	t= 0,869	0,390
-10:QT dispersiyonu 0:QT dispersiyonu	45 45	Z= -1,259	0,208
-10:Qtcdispersiyonu 0:Qtcdispersiyonu	45 45	t= 1,374	0,176
-10:TpE dispersiyonu 0:TpE dispersiyonu	45 45	Z= -1,326	0,185
-10:Tpe slope dispersiyonu 0:Tpe slope dispersiyonu	45 45	Z= -0,536	0,592
-10:QT ortalaması 0:QT ortalaması	45 45	t= -0,076	0,940
-10:Qtc ortalaması 0:Qtc ortalaması	45 45	Z= -0,119	0,906
-10:Tpe ortalaması 0:Tpe ortalaması	45 45	Z= -0,547	0,584
-10:TpE slope ortalaması 0:TpE slope ortalaması	45 45	t= 0,651	0,518

Z: Wilcoxon sıralı işaretler test istatistiği, t: Bağımlı örneklem t-testi istatistiği, -10: HBOT başlamadan 10 gün öncesi, , 0: HBOT 1.seans öncesi,

Tablo 16. RR intervali, Kalp hızı, QT dispersiyonu, QTc dispersiyonu, Tp-e dispersiyonu, Tp-e slope dispersiyonu, QT ortalaması, QTc ortalaması, Tp-e ortalaması, Tp-e slope ortalaması parametrelerinin HBOT öncesi ve sonrasında karşılaştırılması

Parametreler	N	Test İstatistiği	
		Z	p
0: RR intervali +10:RR intervali	45 45	Z= -3,392	0,001
0:Kalp hızı +10: Kalp hızı	45 45	t= 3,746	0,001
0:QT dispersiyonu +10:QT dispersiyonu	45 45	Z= -0,491	0,623
0:Qtcdispersiyonu +10:Qtcdispersiyonu	45 45	t= 1,009	0,318
0:TpE dispersiyonu +10:TpE dispersiyonu	45 45	Z= -0,751	0,453
0:Tpe slope dispersiyonu +10:Tpe slope dispersiyonu	45 45	Z= -0,514	0,608
0:QT ortalaması +10:QT ortalaması	45 45	t= -1,596	0,118
0:Qtc ortalaması +10:Qtc ortalaması	45 45	Z= -0,830	0,407
0:Tpe ortalaması +10:Tpe ortalaması	45 45	Z= -0.028	0,977
0:TpE slope ortalaması +10:TpE slope ortalaması	45 45	t= 0,607	0,547

Z: Wilcoxon sıralı işaretler test istatistiği, t: Bağımlı örneklem t-testi istatistiği, 0: HBOT öncesi, +10: 10 seans HBOT sonrası

Hiperbarik oksijen tedavisine başlamadan 10 gün önce Tp-e dispersiyonunun ortalama değeri 62.2 ± 19.0 , HBOT 1.seans öncesi Tp-e dispersiyonunun ortalama değeri 56.8 ± 18.7 , 10 seans HBOT alındıktan sonra Tp-e dispersiyonunun ortalama değeri 53.0 ± 18.5 olarak ölçülmüştür. Tp-e dispersiyonunun ortalama değerlerinin tedavi verilmeyen dönemde, 10 günlük arayla alınan iki ölçümü karşılaştırıldığında

her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($Z=-1.326$, $p=0.185$). Tp-e dispersiyonunun ortalama değerlerinin ortalama değerlerinin HBOT öncesi ve 10 seans tedavi sonrası iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($Z=-0.751$, $p=0.453$).

Hiperbarik oksijen tedavisine başlamadan 10 gün önce Tp-e slope dispersiyonunun ortalama değeri 104.5 ± 41.2 , HBOT 1.seans öncesi Tp-e slope dispersiyonunun ortalama değeri 103.8 ± 46.9 , 10 seans HBOT alındıktan sonra Tp-e slope dispersiyonunun ortalama değeri 97.7 ± 30.6 olarak ölçülmüştür. Tp-e slope dispersiyonunun ortalama değerlerinin tedavi verilmeyen dönemde, 10 günlük arayla alınan iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($Z=-0.536$, $p=0.592$). Tp-e slope dispersiyonunun ortalama değerlerinin HBOT öncesi ve 10 seans tedavi sonrası iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($Z=-0.514$, $p=0.608$).

Hiperbarik oksijen tedavisine başlamadan 10 gün önce QT ortalamaları 344.5 ± 36.0 , HBOT 1.seans öncesi QT ortalamaları 344.9 ± 27.7 , 10 seans HBOT alındıktan sonra ortalamaları 351.0 ± 25.5 olarak ölçülmüştür. QT ortalamaları değerlerinin tedavi verilmeyen dönemde, 10 günlük arayla alınan iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($t=-0.076$, $p=0.940$). QT ortalamaları değerlerinin HBOT öncesi ve 10 seans tedavi sonrası iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($t=-1.596$, $p=0.118$).

Hiperbarik oksijen tedavisine başlamadan 10 gün önce QTc ortalamaları 369.1 ± 30.0 , HBOT 1.seans öncesi QTc ortalamaları 421.1 ± 24.9 , 10 seans HBOT alındıktan sonra QTc ortalaması değerinin ortalaması 416.8 ± 25.4 olarak ölçülmüştür. QTc ortalamaları değerlerinin tedavi verilmeyen dönemde, 10 günlük arayla alınan iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($Z=-0.119$, $p=0.906$). QTc ortalamaları değerlerinin HBOT öncesi ve 10 seans tedavi sonrası iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($Z=-0.830$, $p=0.407$).

Hiperbarik oksijen tedavisine başlamadan 10 gün önce Tp-e ortalamaları 75.0 ± 16.6 , HBOT 1.seans öncesi Tp-e ortalamaları 75.0 ± 11.4 , 10 seans HBOT

alındıktan sonra Tp-e ortalamaları 75.4 ± 10.3 olarak ölçülmüştür. Tp-e ortalamalarının tedavi verilmeyen dönemde, 10 günlük arayla alınan iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($Z = -0.547$, $p = 0.584$). Tp-e ortalamalarının HBOT öncesi ve 10 seans tedavi sonrası iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($Z = -0.028$, $p = 0.977$).

Hiperbarik oksijen tedavisine başlamadan 10 gün önce Tp-e slope değerinin ortalaması 29.09 ± 12.2 , HBOT 1.seans öncesi Tp-e slope değerinin ortalaması 27.9 ± 12.9 , 10 seans HBOT alındıktan sonra Tp-e slope değerinin ortalaması 26.7 ± 10.3 olarak ölçülmüştür. Tp-e slope ortalama değerlerinin tedavi verilmeyen dönemde, 10 günlük arayla alınan iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($t = 0.651$, $p = 0.518$). Tp-e slope ortalamalarının HBOT öncesi ve 10 seans tedavi sonrası iki ölçümü karşılaştırıldığında her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($t = -0.607$, $p = 0.547$).

Bağımlı örneklem t testi yapılan parametrelerin korelasyon değerleri Tablo 17’de özetlenmiştir.

10.seans HBOT sonrası ile HBOT 1.seans öncesi arasında hastaların %73.3’ünde ($n = 33$) kalp hızında azalma tespit edilmiş, %26.7’sinde ($n = 12$) ise kalp hızında azalma olmamıştır. Çalışmaya katılan hastaların %28.9’ünde ($n = 13$) koroner arter hastalığı tanısı mevcut olmakla birlikte bu hastalardan %13.3’ünde ($n = 6$) kalp hızında azalma olmuş %15.6’sında ($n = 7$) ise kalp hızında azalma olmamıştır. KAH tanısı olmayan grupta ise %60 ($n = 27$) hastada kalp hızında azalma olmuş, %11.5’inde ($n = 5$) ise kalp hızında azalma olmamıştır (Tablo 18). 10.seans HBOT sonrası ile HBOT 1.seans öncesi arasında hastaların kalp hızındaki azalmaları ile bağına bakıldığında koroner arter hastalığının kalp hızı azalan hastalarla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konmuştur ($P = 0.022$)

Tablo 17. Bağımlı örneklem t testi korelasyon istatistiği

Parametreler	N	r	p*
0: Kalp hızı +10: Kalp hızı	45	0,733	0,001
0: Qtcdispersiyonu +10: Qtcdispersiyonu	45	0,306	0,318
0: QT ortalaması +10: QT ortalaması	45	0,543	0,118
0: TpE slope ortalaması +10: TpE slope ortalaması	45	0,382	0,547

r: Bağımlı örneklem t-testi korelasyon katsayısı, *p**: Bağımlı örneklem t-testi istatistiği,

0: HBOT öncesi, +10: 10 seans HBOT sonrası

Tablo 18. 10.seans HBOT sonrası kalp hızında azalma olan hastalar ile koroner arter hastalığı tanısı olan hastalar arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

		10.seans HBOT sonrası kalp hızında azalma n(%)		p
		var	yok	
Koroner arter hastalığı	var	6(13.3)	7(15.6)	0.022
	yok	27(60.0)	5(11.1)	

5. TARTIŞMA

Tip 2 DM tanılı 45 hastada hiperbarik oksijen tedavisinin myokardiyal repolarizasyon parametrelerine etkisinin araştırıldığı çalışmamızda tedavi öncesinde değerlendirilen EKG tetkikleri ile tedavi sonrası EKG'leri karşılaştırıldığında, hastaların RR intervalinde artış ve kalp hızlarında düşüş tespit edilmiştir.

Kardiyak ve vasküler komplikasyonların büyük oranda nedenlerinden biri de endotel disfonksiyonudur (81). Bununla birlikte, DM'li hastalarda endotel disfonksiyonu dışında aritmik olayların da arttığına ve bu artışın nedeninin repolarizasyon anormalliklerinin olduğuna dair çalışmalar da vardır (3). Bu nedenle, DM'li hastalarda aritmi öngördürücülerinin araştırılması önemlidir. Bu öngördürücülerin arasında QT intervali parametreleri, kalp hızı değişkenliği ve son zamanlarda kullanımı gittikçe artan Tp-e intervali sayılabilir.

DM'li hastalarda HBOT, iskemik değişiklikler söz konusu olduğunda, hipoksiyi gidermek için başvurulmuş konvansiyonel oksijen tedavileri istenen sonucu vermediğinde kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir (82). Bunun yanında HBOT'nin ventriküler repolarizasyon anormalliklerine de yararı olduğuna dair bazı çalışmalar vardır (4). Bu çalışmalarda QT, QTc intervali ve kalp hızı değişkenliği ile ilgili parametreler kullanılmıştır (4). EKG'de T dalgasının pik noktası ile sonu arasındaki süre olan Tp-e intervali ve bu segmentin eğimi olan Tp-e teğet eğimi ventriküler repolarizasyon anormalliklerinin öngörülmesinde son zamanlarda daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Turan ve arkadaşlarının aortik sklerozu olan hastalar arasında total kardiyak repolarizasyonu değerlendirdiği çalışmasında standart parametreler olan QT ve QTc her iki grupta benzerken yeni tanımlanan Tp-e teğet ve Tp-e kuyruk değeri aortik sklerozu olan hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında uzamış olarak bulunmuştur (83). Bu parametrelerin kalp hızından nispeten bağımsız olması sebebiyle QT ile ilgili parametrelere bir üstünlüğünün olabileceği değerlendirilmektedir (5).

Literatür incelendiğinde HBOT'nin DM'li hastalarda repolarizasyon üzerine etkisini T dalga parametreleri üzerinden gösteren bir yayın saptayamadık. Çalışmamızı HBOT'nin T dalga parametrelerine etkisinin gösterilmesi DM'li hastalarda bu tedavinin ventriküler repolarizasyon üzerine etkisinin daha net gösterilmesini

sağlayabileceğini düşünerek gerçekleştirdik. Tedaviden önce 10 gün aralıklarla iki EKG olarak çalışmaya katılan hastaların tedavi dışı faktörler sebebiyle oluşabilecek kardiyak etkilenmelerini dışlamayı amaçladık. Hiçbir parametrede tedaviden 10 gün önce alınan ve tedavi başlangıcında alınan EKG'ler arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Hiperbarik oksijen tedavisi hem yüksek basınçlı ortam hem de hiperoksijenizasyon sebebiyle çok sayıda kardiyovasküler etkiye sahiptir. En az 2 ATA'lık kısmi oksijen basıncına maruz kalmak nitrik oksit üretimini azaltarak vazorelaksan etkinin kaybolması ve sempatik sinir sisteminin uyarılması teorilerinin sağlıklı kan damarlarında vazokonstriksiyonunu başlatırken sistemik vasküler direnci de arttırdığı bilinmektedir. Sistemik vasküler dirençteki artma doku ödeminde azalmaya ve vazokonstriksiyon ile kan akışı azalsa da genel bir kazanç ile doku oksijenizasyonunun artmasına neden olmaktadır (69).

Hiperbarik oksijen tedavisinin kardiyovasküler etkilerinin hayvan modellerinde incelendiği çok sayıda çalışma mevcuttur. Bunlardan biri hiperbarik koşullar altında anestezi uygulanmış köpeklerde kardiyovasküler değişiklikler üzerine yapılan deneysel çalışmalardır. 3 ATA'da solunan havanın fizyolojik parametreler üzerinde çok az etkisi olduğunu gösterilirken buna karşın 3 ATA'da oksijen solumanın Doppler flowmetre tarafından belirlenen kalp atış hızını düşürdüğünü ve iliak kan akışını azalttığını gösterirken ortalama kan basıncı üzerinde çok az etkisi olduğu rapor edilmiştir. 5 ATA'da hava solunması ise tüm hayvanlarda kan basıncını arttırdığı ve kalp hızının yanı sıra iliak arter akışını da azalttığı ifade edilmiştir (84).

Hiperbarik oksijen esnasında bradikardi ve artan afterload nedeniyle kalp debisinde azalma olduğu bilinen bir etkidir (85). Nukleus solitarius'un dorsal motor çekirdeğindeki nöronların uyarılmasıyla vagal aktivite uyarılır ve hiperbarik sinüs refleksi bradikardisi oluşur. Çalışmamızda da HBOT sonrası EKG'de RR intervalinde artış ve kalp hızında düşüş tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuçlar HBOT'nin vücut fizyolojisine etkileriyle uyumlu olarak parasempatik aktiviteye yol açtığı ve vagal aktiviteyi artırdığı şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca kalp hızının yavaşlamasına neden olan başka bir faktörün de kalbin nitrojene bağımlı beta blokajında bozukluk sonucu olduğu öne sürülmüştür (69).

Diyabetik kalp çalışmasında Tip 2 DM’li hastalarda istirahat kalp hızının mortalite üzerindeki prediktif etkisi araştırıldığında istirahat kalp hızının mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu ve kalp hızının düşürülmesinin Tip 2 DM için faydalı olacağı da belirtilmektedir (86). Zhang ve arkadaşları istirahat kalp hızı ve kardiyovasküler mortalite ile ilgili yaptığı meta-analiz sonuçlarında, yüksek istirahat kalp hızı sinyalinin vagal ve sempatik sistem arasındaki dengedeki otonomik sinir sistemi aktivitesi disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (87). Sürekli yüksek istirahat kalp hızları stresli durumlarda, kronik hastalıklarda, fiziksel hareketsizlikte vb. görülebilir ve bunların tümü genel popülasyonda daha yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmektedir (86). Araştırmamız sonucunda elde ettiğimiz bir veri olan HBOT ile kalp hızı düşüşünün DM’li hastaların otonom sinir sistemi aktivitesindeki disfonksiyon nedeniyle artmış olan istirahat kalp hızına etkisi diyabetli hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi azaltabilir. Ek olarak glisemi kontrolünün optimasyonun diyabetes mellitusta kardiyak performansın, nöronal ve vasküler bozulmanın tedavisinin bir parçası olduğu düşünülmektedir (88). Öte yandan Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması, Tip 1 DM’li genç hastalarda yoğun glisemi kontrolü ile kardiyovasküler olaylarda anlamlı bir azalma göstermediğini; Duckworth ve arkadaşları Tip 2 DM tanılı hastalarda yoğun glisemi kontrolü yaptığı hastalarda kardiyovasküler olay oranında herhangi bir değişiklik saptamadığını göstermektedir. Buna karşın Diyabet Müdahaleleri ve Komplikasyonlarının Epidemiyolojisi çalışması ise glisemi kontrolü ile gecikmiş bir fayda olabileceğini göstermiştir. Her iki grubun benzer glikolize hemoglobin seviyelerine ulaşmasından on yıl sonra, önceki yoğun tedavi grubundaki hastalarda standart tedavi grubundaki hastalardan önemli ölçüde daha az kardiyovasküler olay görüldüğünü ortaya koymuştur (89).

Kardiyoloji alanında HBOT’nin endikasyonları kısıtlı olup daha ziyade bazı istenmeyen etkiler ve komplikasyonları konusunda çekince oluşabilmektedir. Bu istenmeyen etkiler yüksek oksijen seviyelerine bağlı ya da artan basınç değişikliklerine bağlı gelişebilmektedir.

Normal oksijen basıncı altında barorefleksi; aortik ark ve karotis sinüslerindeki gerilme reseptörlerini uyaran tansiyon arteriyeldeki artışlara yanıt verir. Bu mekanik uyarının iletimi, afferent yollardan nükleus traktus solitarius ve ventrolateral

medullaya iletilen uyarıların frekansını arttırmayı sağlar ve bu sinyaller diğer beyin bölgelerinde daha fazla işlenir (90). Bu girdilerin merkezi entegrasyonu, otonomik dengeyi kaydırır böylece kalp hızı, kardiyak output ve sistemik vasküler direnç düşer. Kan basıncını uyarılma öncesindeki seviyelerine döndürür. Bu etkiler, kalp hızı ve kardiyak outputta vagal aracılı bir azalmayı ve periferik dirençte adrenerjik aracılı bir düşüşü içermektedir (91). 2.5 veya 3 ATA'da hiperbarik hiperoksiye kardiyovasküler tepkiler; vazokonstriksiyon, arteriyel hipertansiyon, bradikardi ve azalmış kardiyak outputun ise barorefleks aracılı bir mekanizma ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, majör arteriyel baroreseptörlerin seçici veya tam deafferentasyonu, hipertansiyonu önemli ölçüde arttırdığı ve bu basınçlarda genellikle hiperoksiye eşlik eden bradikardiyi azaltır veya tersine çevirebilir bulunmuştur (92). Demchenko ve arkadaşları da araştırmalarında HBOT'ye verilen kardiyovasküler tepkilerin, arteriyel baroreseptör geri besleme döngüsü yoluyla kalp atış hızını ve çıktısını azaltmak için benzer şekilde çalıştığını ortaya koymuştur. Ayrıca tansiyon arteriyelin ilk yükselişinden sonra düştüğünü ancak bazal seviyelerine geri dönmediğini belirtmişlerdir (92).

Hiperbarik oksijen tedavisinin oluşturduğu hiperoksinin sebep olduğu hemodinamik değişikliklerin hiperbarik etkilenme sonrası dönemde normoksiye döndüğü ve dolayısıyla kardiyovasküler, otonomik değişikliklerin de normale döndüğü varsayılır. Bizim çalışmamızda tedavi sonrası EKG'ler tedaviden en erken 60 dk sonra çekilmesine rağmen HBOT'nin kalp hızına olan etkisinin tedavi sonrası en az 60 dk sonra da devam ettiği gözlenmiştir. Gole ve arkadaşları 10 sağlıklı gönüllüde yaptıkları çift kör çalışmada, hiperoksiye maruz kalmış ve bu etkilenmeden 10, 30, 60 ve 90 dk sonra yapılan ölçümlerde hiperoksinin kalp hızını önemli ölçüde azalttığını, kalp hızı değişkenliğinin yüksek frekans gücünü arttığını saptamışlardır. Hiperoksi esnasında kardiyak barorefleks eğiminin azaldığını ve bu sebeple vagal aktivitede bir kemorefleks artışı olduğunu düşündürmüştür. Hiperoksinin aynı zamanda sistemik vasküler direncini artırıp ve kan basınç değişkenliğinin düşük frekans gücünü de azaltması ise hiperoksik vazokonstriksiyonun vasküler sempatik stimülasyondaki artışla desteklenmediğini düşündürmüştür. Hiperoksik etkilenme sonrasında ise kalp hızı değişkenliğinin güç spektral dağılımının artan kardiyak sempatik aktivite modeline doğru kayması, temel

otonomik dengenin yeniden başlamasını yansıtmış ve 30 dakika sürmüştür. Hiperoksi sırasında kalp debisi ve atım hacminin önemli ölçüde azaldığı ve kalp hızından daha sonra başlangıç değerlerine döndüğü ve sonuç olarak, normoksik solunuma dönüş sırasında hiperoksi etkilerinin devam ettiği ancak kardiyak ve vasküler parametrelerin iyileşme zamanlarının farklı olduğu sonucuna varılmıştır (93).

Araştırmamızın ana bulgusu olarak biz de yapılan birçok çalışma gibi 10 seans HBOT sonrası kalp hızında azalma saptadık. Hiperoksik periferik vazokonstriksiyon plazma noradrenalin değerlerine göre sempatik vasküler tonustaki bir artış ile sistemik vasküler direnci artırır. Hiperoksiye bağlı kalp hızında azalma, kan basıncında herhangi bir değişiklik olmaksızın, kardiyak barorefleks duyarlılığının düşmesiyle birlikte meydana gelebilir. Kardiyovasküler fonksiyonda hiperoksiye bağlı değişiklikler ve otonomik kontrol, hiperoksik solunumun sonundan sonra devam edebilir ve hiperoksiye kalp hızı yanıtı, hiperoksinin vasküler etkileriyle doğrudan bağlantılı olmayabilir (93). Kalp hızındaki azalmanın Gole ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi hiperoksiye bağlı kardiyak barorefleks duyarlılığının düşmesiyle meydana gelmiş olabileceği yorumu yapılabilir. Diğer yandan HBOT ilişkili bradikardinin, artan oksijenden bağımsız olarak artan basıncın bir sonucu olduğu da düşünülmektedir (69).

Diyabetes mellitus, insidans ve prevalansı artarak hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır. Tip 2 DM olan ve olmayan kişiler karşılaştırıldığında mortalite ve morbidite oranı diyabetik kişilerde sağlıklı olanlara göre iki kat daha fazla bulunmaktadır (94). Diyabetik hastaların ölüm nedenlerinin önemli bir kısmını oluşturan, komorbid kardiyak ve renal hastalıklarla ilişkili olan otonomik disfonksiyondur. Kardiyak otonom nöropati DM'nin önemli komplikasyonlarından biridir. Diyabet kardiyovasküler hastalıkları kolaylaştırmanın yanında diyabetik kardiyomiyopati olarak adlandırılan ve diğer kardiyak risk faktörlerinin yokluğunda bile anormal diyastolik ve sistolik fonksiyonla sonuçlanan karmaşık bir miyokardiyal disfonksiyona neden olur. Diyabetin aktif iskemi yokluğunda sol ventrikül yapısı ve fonksiyonunda değişikliklerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hipergliseminin, dolaşımdaki artan yağ asitleri ve triaçilgliserollerin, hiperinsülineminin, artan inflamatuvar sitokinler gibi diyabetle ilişkili metabolik ortamın, kardiyomiyosit içinde kardiyak kontraktileti bozan ve

miyosit disfonksiyonu hasar ve hücre ölümünü artıran çoklu moleküler yolları değiştirdiği düşünülmektedir (95). Ayrıca, Kardiyovasküler Sağlık çalışması ve Strong Heart çalışması, diyabetin sol ventrikül kütlesi ve duvar kalınlığındaki artış ile diyastolik ve sistolik işlevlerde bozulma arasındaki ilişki doğrulanmıştır (96,97). Diyabetik kardiyomiyopati gelişimini açıklayan mekanizmalar arasında kardiyak insülin direnci; anormal serbest yağ asitleri metabolizması ve lipotoksiste ile metabolik remodeling; artan reaktif oksijen türleri üretimi ile mitokondriyal disfonksiyon; gelişmiş glikasyon son ürünleri ve kollajen birikimi; kalsiyum kullanımındaki anormallikler; proinflamatuvar yanıtlardır. Ayrıca artan sempatik aktivite ile renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve otonom nöropati aktivasyonu da bu mekanizmalara dahil edilebilir (32).

Hiperbarik oksijen tedavisi esnasında arteriyel oksijen basıncı genellikle 2000 mmHg'yı aşar ve dokularda 200-400 mmHg olur (98). Hiperbarik oksijen ortamının kardiyak fonksiyon üzerindeki etkisi çoğunlukla tek bir etkilenme sırasında ve sonrasında değerlendirilmiş ve akut negatif hemodinamik etkilerden bahsedilmiştir. Moleant ve arkadaşları sağlıklı gönüllülerde 6 saatlik bir hiperbarik seans sırasında ekokardiyografi ve doppler çalışması yapmış ve kalp hızının hiç değişmediğini ortaya koymuşlardır. Kardiyak outputun ise 15 dk sonra değişmediği fakat 5 saat sonra azaldığını, sol ventrikül sistolik performansının ve sol ventrikül önyükünün 15 dk sonra azaldığını 15 dk ile 5 saat arasında ise daha fazla değişmediğini rapor edilmiştir (99). Aparci ve arkadaşları sağ ve sol ventrikülü değerlendirdikleri 30 diyabetik hastanın verilerini 10 HBOT seansı sonrası sonuçlarıyla karşılaştırdıkları çalışmalarında sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp hızı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları değişmemiştir. Bunun yanında mitral kapak akımının E dalgası deselerasyon zamanı ve triküspit kapak E dalgası zirve kan akımı hızı azalmıştır. Bu bulgularla HBOT'nin erken diyastolde diyastolik emişi artırarak diyastolik fonksiyonu iyileştirdiği ortaya konmuştur (100).

Wunderlich ve arkadaşları hiperoksinin diyastolik miyokardiyal ve arteriyel endotelial fonksiyonunu araştırmak için 51 erkek ile yaptığı çalışmada hiperbarik hiperoksi sonrası diyastolik kompiyansın özellikle genç gönüllülerde iyileştiğini gözlemlemiştir (101). 56 Wistar sıçanda D-galaktoz tarafından indüklenen yaşlanmanın sıçanlarda kardiyak mitokondriyal fonksiyonu bozarak kardiyak

disfonksiyonun kötüleşmesine neden olduğu duruma HBOT'nin etkisi araştırılmıştır. 2 ATA'da 60 dakika boyunca günde 1 kez %100 oksijen alan grupta azalmış inflamasyon ve apoptoz yoluyla D-galaktoz kaynaklı bilişsel bozulmanın azaldığı ve HBOT'nin kardiyak fonksiyonun iyileşmesine neden olduğu ortaya konmuştur (102).

Uzamış hiperbarik oksijen tedavisiyle ilgili 31 hastanın 60 seans HBOT alındığı Leitman ve arkadaşlarının araştırmasında kısa süreli hiperbarik etkile periferik vazokonstriksiyon, artmış art yük, bradikardi, azalmış kardiyak debi ve azalmış sol ventrikül fonksiyonu ile ilişki bulunmuştur. Uzamış HBOT protokolü özellikle apikal segmentlerle sol ventrikül fonksiyonu ve sağ ventrikül sistolik fonksiyon gelişimi ve daha iyi bir kardiyak performansla ilişkili bulunmuştur (103). Gözledikleri sistolik fonksiyondaki iyileşme miyositlerin mitokondrilerine oksijenin daha iyi ulaşması ve HBOT tarafından başlatılan kasılma sürecinin daha kolay olması olarak açıklanabilir.

Mekanik anormalliklerin yanı sıra, diyabetik miyokard kardiyak elektriksel remodelling ile diyabetik hastalarda QT aralığının uzaması gibi EKG'de görülen ventriküler repolarizasyon anormallikleri ile birlikte seyreder. Sodyum, potasyum, kalsiyum değişiklikleri; hücresel düzeydeki temel mekanizmalar, kardiyak iyon kanallarındaki ve bunlarla ilişkili düzenleyici proteinlerin ekspresyonu ile aktivitesinde değişiklikler meydana gelir (32). Repolarizasyonda oluşan gecikme değişiklikleri hayatı tehdit eden ventriküler aritmiler ve ani ölüm gelişim riskini artırabilir.

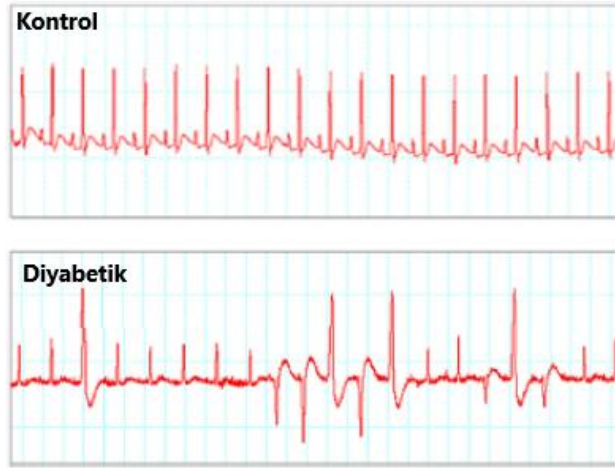
Miyokardiyal repolarizasyon, QT intervalı, QTc, QT dispersiyonu ve repolarizasyonun transmural dispersiyonu ile değerlendirilebilir. QT aralığı ve QT dispersiyon ölçümlerinin DM'de ventriküler aritmogenezin önemli bir elektrokardiyografik öngördürücüsü olduğu gösterilmiş olsa da, bunların prognostik önemi bazı çalışmalarda riski tahmin etmede başarısız olmuştur (104). EKG'de T dalgasının tepe noktası ile sonu arasındaki aralık olan Tp-e, ventriküler repolarizasyonun transmural dispersiyonunun bir indeksi olarak kabul edilmekte benzer şekilde Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları da ventriküler aritmogenezin elektrokardiyografik indeksi olarak kullanılmaktadır (5,6).

Turan ve arkadaşlarının aortik sklerozu olan hastalar arasında total kardiyak repolarizasyonu değerlendirdiği çalışmasında standart parametreler olan QT ve QTc her iki grupta benzerken yeni tanımlanan Tp-e teğet ve Tp-e kuyruk değeri aortik

sklerozu olan hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında uzamış olarak bulunmuştur (83). Bu veriler ışığında Tp-e gibi yeni parametrelerinin QT ve QTc'te kıyasla kardiyak repolarizasyon hakkında daha fazla bilgi verdiğini söylenebilir. Tokatli ve arkadaşları 86 hasta ile yaptığı çalışmasında 43 Tip 2 DM'li ve 43 sağlıklı kontrol katılımcının P dalgası süresi, RR aralığı, PR aralığı, QRS süresi, QT aralığı ve Tp-e aralığı manuel olarak ölçülmüştür. Diyabetik grupta Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (3). Tip 2 DM'de artmış Tp-e aralığı, Tp-e/QT oranı ve Tp-e/QTc oranına ilişkin bu sonuçlar artmış ventriküler repolarizasyon heterojenitesini göstererek artan ventriküler aritmi prevalansının patofizyolojik mekanizmalarını aydınlatılabilir.

Kardiyak aksiyon potansiyeli süresindeki homojen olmama, elektriksel kararsızlığa yol açarak aritmilere neden olur. Bu durum elektrofizyoloji laboratuvarında monofazik aksiyon potansiyeli haritalaması ile gösterilebilir ve QT dispersiyonu indirekt olarak bu aritmogenezisi yansıtabilir (105). QT süresi, miyokardın elektriksel heterojenitesini ortaya çıkarmak için en sık kullanılan non-invaziv yöntemdir ve miyokardın homojen olmama durumunu ölçmek için QT süresine ek olarak 2001 yılında repolarizasyonun transmural dispersiyonu tanıtılmıştır (106). Öte yandan Brugada sendromunda, uzun QT sendromlarında, hipertrofik kardiyomiyopatide, obstrüktif uyku apnesinde ve Mİ nedeniyle primer perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda Tp-e aralığının uzamasının mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (107–110).

Diyabetes mellitus; koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve kalp yetmezliğinden bağımsız olarak sempatik otonom sinir sistemi aktivitesini artırır ve malign ventriküler aritmilerle ve ölümlerle ilişkilidir (104). Diyabetik kalplerde sağlıklı kalplerle karşılaştırıldığında medikal tedavilere verilen kardiyak elektriksel yanıtlar farklı olabilmektedir. Şekil 14'de Gallego ve arkadaşlarının kafein ve dobutamin ile stimule edilmiş 2 grup sıçanın EKG tepkilerini kaydettikleri çalışmasının verileri paylaşılmıştır. Kontrol grubu sıçanlar ve Tip 2 DM'li sıçanlar karşılaştırıldığında sadece diyabetik hayvanlarda kardiyak zorluk altında aritmi gelişimi izlendiği görülmektedir (Şekil 14) (32).



Şekil 14.Kafein ve dobutamin stimulasyonuna diyabetik sıçanlar ve kontrol grubu sıçanların cevabı (32)

Çalışmamızda Tip 2 DM’li hastalarda orta vadede hiperbarik oksijen etkilenme sonrası hiperoksi ve hiperbarik ortama verilen cevapların elektrokardiyografik bir çalışma ile ortaya koyulması amaçlanmıştır. Yeni kardiyak repolarizasyon belirteçlerinden olan Tp-e ortalaması, Tp-e dispersiyonu, Tp-e slope ortalaması, Tp-e slope dispersiyonu değerlerinin HBOT ile değişmediğini gözlemledik. Fagher ve arkadaşlarının 75 hastayla yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında diyabetik ayak ülseri olan hastalara 40 seans HBOT sonrası HBOT’nin uzun vadeli etkileri incelenmiştir. Kardiyovasküler risk faktörleri açısından benzer olan bu grupların QTc süresinde bizim çalışmamızla benzer şekilde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Buna ek olarak tedaviden 2 yıl sonra QTc aralığını tekrar karşılaştırdığında plasebo grupta QTc aralığının uzadığını fakat HBOT grubunda bu uzama anlamlı olarak saptanamamıştır. Çalışmamızda HBOT’nin orta vadeli etkisi değerlendirilmiş olup uzun vadede hastaların ventiküler repolarizasyon parametrelerine olan etkisi bilinmemektedir. Fagher ve arkadaşları 40 seans HBOT sonrası QTc’de anlamlı değişiklik olmamasına rağmen 2 yıl sonra değerlendirdikleri EKG’lerde QTc aralığının HBOT grubunda uzamasının önlenmesi sonuçlarıyla, HBOT’nin uzun vadede QTc intervalinin uzamasını önlemede koruyucu etki gösterebileceğini düşünmüştür (4).

Gawthrope ve arkadaşları HBO esnasında EKG ile ölçümler yaptığı çalışmasında 243 kPa’lık hiperbarik oksijen tedavisinin bilinen kalp hastalığı olmayan hastalarda ve gönüllülerde kalp fizyolojisinin HBO koşullarından olumsuz

etkilenmediğini göstermiştir (85). HBO ile gözlemlenen kalp hızındaki düşüşün ise kardiyak debideki düşüşü tetiklediğini bu sebeple kalp hastalığı olan bireylerde HBO'nun etkilerinin daha fazla araştırılması gerektiğini bildirmektedir. Araştırmamızda RR mesafesinde artış ve dolayısıyla kalp hızındaki düşüşü anlamlı bulmamıza rağmen hastalarımızda kardiyak debi düşüşünün hastaların kliniğine yansıyan semptomatik bulgulardan herhangi birine rastlamadık.

Miyokardiyal elektriksel aktivite indeksleriyle ilgili diyabetik hastalarda yapılmış bir diğer araştırma da Kardeşoğlu ve arkadaşlarının 30 diyabetik hastada 2.5 ATA'da 10 seans HBOT sonrası kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, potasyum, açlık kan glukozu, HbA1c konsantrasyonu, minimum ve maksimum QTc süreleri, ortalama QTc anlamlı olarak değişmezken QTc dispersiyonunun tedavi sonrası anlamlı bir şekilde azaldığı çalışmadır (111). İskemik miyokardın muhtelemeden repolarizasyonun intrakardiyak homojenite olmayışı kaynaklı aritmik izlendiği ve iskemik kalpte dispersiyon değişiminin egzersizden daha fazla olduğu izlenmektedir. QT intervali cevabı egzersize bağlı kalp hızı değişiklikleri ile belirlenmektedir. Egzersizle QT intervali kısalması sadece kalp hızı artışına bağlı değil aynı zamanda bağımsız olarak katekolamin aktivite düzeyi ile de ilişkilidir. Roukema ve arkadaşları çalışmalarında kalp hızının artmasıyla QT intervali azalmasına rağmen iskemik hastalarda QT intervalinin kısalma derecesinin değişken olduğunu gözlemlemiştir. Bu sonuç iskeмиyle indüklenen bölgesel farklılıkları ve miyokardın dolaşımdaki katekolaminlere farklı cevabı kaynaklı olabileceği şeklinde yorumlanabilir. İskemik kaynaklı miyokardiyumun egzersizde katekolamin salınımına yanıtı QT intervali kısalmasının azalmasını açıklayabilir (112). Çalışmamızda tedavi ile azalan kalp hızı iskemik miyokardiyumda hiperoksik etkilenme sonrası katekolamin salınım yanıtını azaltarak QT intervalinin uzamasını engelleyebileceği de göz önünde bulundurulabilir.

Kalp hızında azalma tespit ettiğimiz hastaların komorbid durumlarıyla arasındaki ilişkiye baktığımızda koroner arter hastalığı tanısı olup olmama ile aralarında anlamlı bir ilişki olduğunu tespit ettik. Kalp hızı azalan hastalar değerlendirildiğinde koroner arter hastalığı olmayan hastaların kalp hızlarında azalmanın, koroner arter hastalığı tanısı olanlara göre daha fazla sayıda ve anlamlılıkta olduğunu gösterdik. Sınıf I ve sınıf III antiaritmik ilaç kullanımı sorgulaması dışında kalp hızını etkileme potansiyeli olan ilaçlar gruplarını sınıflandırmadık ve hastaların

HBOT öncesinde rutin kullandıkları ilaçlarda herhangi bir değişiklik yapmadık. Sorgulama yapmasak bile koroner arter hastalığı tanısı olan hastaların vazoaktif ilaç kullandığı var saymaktayız zira bu grup hastalar betablokerler, kalsiyum kanal blokerleri gibi kalp hızına etkili ajanların rutin kullanıldığı hasta grubudur. Yu ve Mcneill'in bilinçli diyabetik sıçanlarda farklı vazoaktif ajanlara karşı verilen kan basıncı ve kalp hızı cevabının gözlemlendiği çalışmada diyabetik sıçanlarda norepinefrin, asetilkolin ve nitroprussid'e karşı azalmış bir vasküler yanıt olduğunu, hem kan basıncı hem de refleks bradikardinin diyabetik grupta azaldığını göstermiştir (113). Araştırmamızda bulguları koroner arter hastası olan hastaların kalp atım hızında koroner arter hastası olmayanlarla karşılaştırıldığında daha minimal bir azalma olduğunu gözlemledik. Refleks bradikardiyi azaltan bu mekanizmanın koroner arter hastalığı tanısı olan hastalarda vazoaktif ilaç kullanımına bağlı azalmış vasküler refleks bradikardi yanıtının sebep olabileceği ihtimalinin de göz ardı edilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız 10 seanslık orta vadede HBOT'nin repolarizasyon parametrelerine olan etkisini incelediğinden Tip 2 DM'li kardiyak aritmogenezin yeni belirteçleri olan Tp-e ortalaması, Tp-e dispersiyonu, Tp-e slope ortalaması, Tp-e slope dispersiyonu parametreleri ile uzun vadeli etkilerinin değerlendirileceği kapsamlı çalışmaların yapılmasını tavsiye ediyoruz.

6. SONUÇLAR

Hiperbarik oksijen tedavisi iskemi ve hipoksi başta olmak üzere birçok hastalıkta primer ya da yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadır. HBOT'nin hiperoksi ve hiperbarik etkilenme sonrası kardiyovasküler sistemde bir takım fizyolojik etkilere yol açtığı bilinmekle birlikte HBOT sonrası bu değişikliklerin devam edip etmediği konusunda yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Diyabetes Mellitus'un en sık ölüm nedenlerinden biri olan kardiyovasküler hastalıklar ve komplikasyonları; mortalite, morbidite ve yaşam kalitesi üzerine etkisi dolayısıyla bilim dünyasının sık araştırma yaptığı konulardan biridir.

Biz de çalışmamızda hiperbarik oksijen tedavisinin DM hastalarında sağlıklı grup ile farklı bulunan aritmi öncülleri kabul edilen ventriküler repolarizasyon parametrelerine etkisini inceledik. Tedaviden önce 10 gün arayla aldığımız EKG tetkiklerini ile tedavi dışındaki faktörlerin etkisini dışladıktan sonra aynı hasta grubunda 10 seans HBOT sonrası EKG tetkiklerini değerlendirerek HBOT'nin 10 seans tedavi sonrasında RR intervalini uzattığı ve kalp hızını düşürdüğü gözlemlendi. Kalp hızı düşen hastalar ile koroner arter hastalığı varlığı arasında anlamlı bir bağ olduğu saptandı. Yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında kalp hızında tespit ettiğimiz azalmanın, DM'li hastalarda otonom sinir sistemi disfonksiyonuna bağlı azalan parasempatik yanıtın, hiperoksi ve hiperbarik etkilenme sonrası artırımına bağlı olduğunu yorumladık. Sempatik sistem aktivitesinin azalmasını sağlayan bu değişikliğin diyabetik hastalarda kalp hızı düşürülmesiyle mortalite üzerine azaltıcı etkisi bilinmektedir. Bu etki HBOT'nin kalp üzerinde koruyucu etki oluşturması yönünden araştırılabilir.

Tedavi ile ventriküler repolarizasyon parametrelerinde ise bir değişiklik saptamadık. Bu durum bize hiperbarik oksijen tedavisinin kardiyak aritmi üzerine olumsuz bir etkisi olmadığını ve hiperbarik oksijen tedavisinin aritmi parametreleri üzerine ek bir yük oluşturmadığını düşündürdü.

Çalışmamızın kısa-orta vadede 10 seanslık bir etki üzerine yapılmış olması sebebiyle diyabetik hastalarda HBOT'nin ventriküler repolarizasyon parametreleri üzerine etkisinin daha uzun seans sayılarıyla ve daha geniş bir örneklem grubunda araştırılması önerilir.

7. KAYNAKLAR

1. Moon RE. Hyperbaric oxygen: Definition. Undersea and Hyperbaric Medical Society Hyperbaric Oxygen Therapy Indications 14 th Edition. 2019. x.
2. Ozan F, Altay T, Kayalı C. Hiperbarik oksijen tedavisi. TOTBID Derg. 2017;16(3):187–95.
3. Tokatli A, Kiliçaslan F, Alis M, Yiginer O, Uzun M. Prolonged Tp-e interval, Tp-e/QT ratio and Tp-e/QTc ratio in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrinol Metab. 2016;31(1):105–12.
4. Fagher K, Katzman P, Löndahl M. Hyperbaric oxygen therapy reduces the risk of QTc interval prolongation in patients with diabetes and hard-to-heal foot ulcers. J Diabetes Complications. 2015;29(8):1198–202.
5. Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. J Electrocardiol. 2008;41(6):575–80.
6. Zabel M, Klingenheden T, Franz MR, Hohnloser SH. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: Results of a prospective, long-term follow-up study. Circulation. 1998;97(25):2543–50.
7. Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2014 Jul;122(7):384–6.
8. Salman S, Satman İ, Yılmaz C, İmamoğlu Ş, Dinççağ N. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2020. 15 p.
9. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. Sultan Qaboos Univ Med J. 2013 Aug;13(3):368–70.
10. Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ, Cordell B, Tischler E, Goodman HM. Sequence of the human insulin gene. Nature. 1980;284(5751):26–32.
11. Rodbard HW, Rodbard D. Biosynthetic Human Insulin and Insulin Analogs. Am J Ther. 2020;27(1):E42–51.
12. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2019;157:107843.
13. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169–80.
14. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25(9):1551–6.
15. WHO. The top 10 causes of death - Factsheet. WHO reports. 2020;(December 2020):1–9.

16. Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB, DeFronzo RA, Drash A, Gabbe SG, et al. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183–97.
17. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(January):S15–33.
18. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993;42(2):359–62.
19. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(7):2034–54.
20. Klein BEK, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care*. 1996;19(8):827–30.
21. Smith RJ. Diabetes Mellitus, Hypoglycemia. In: *Cecil Essentials of Medicine*. Elsevier; 2021. p. 662–77.
22. Stumvoll M, Goldstein BJ, Haeften TW Van. Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365:1333–46.
23. Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61(5):917–25.
24. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(7):377–90.
25. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3–16.
26. Turan T, Karahan İ, Güngüneş A. Diagnostic and therapeutic approach to diabetic ketoacidosis. *J Heal Sci Med*. 2018;2(3):92–8.
27. Yared Z, Chiasson JL. Ketoacidosis and the hyperosmolar hyperglycemic state in adult diabetic patients: Diagnosis and treatment. *Minerva Med*. 2003;94(6):409–18.
28. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American diabetes association and the endocrine society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384–95.
29. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(4):1–8.
30. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: A cohort study in 1·9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):105–13.
31. Mokuda O, Sakamoto Y, Ikeda T, Mashiba H. Effects of anoxia and low free fatty acid on myocardial energy metabolism in streptozotocin-diabetic rats. *Ann Nutr Metab*. 1990;34(5):259–65.

32. Gallego M, Zayas-Arrabal J, Alquiza A, Apellaniz B, Casis O. Electrical features of the diabetic myocardium. Arrhythmic and cardiovascular safety considerations in diabetes. *Front Pharmacol.* 2021;12(July):1–12.
33. Zhi YF, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: Evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2004;25(4):543–67.
34. Rolim LCDSP, De Sá JR, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: Risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(4):23–31.
35. Yang SL, Zhu LY, Han R, Sun LL, Li JX, Dou JT. Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus. *J Diabetes.* 2017;9(2):133–40.
36. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflugers Arch Eur J Physiol.* 2010;459(6):923–39.
37. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Suwaidi J Al, Khalil CA. Macrovascular complications in patients with diabetes and prediabetes. *Biomed Res Int.* 2017;2017.
38. Jia Q, Zhao X, Wang C, Wang Y, Yan Y, Li H, et al. Diabetes and poor outcomes within 6 months after acute ischemic stroke: The China national stroke registry. *Stroke.* 2011;42(10):2758–62.
39. Van Wijk I, Kappelle LJ, Van Gijn J, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: A cohort study. *Lancet.* 2005;365(9477):2098–104.
40. Gümüş E, Satman I, Yetkin İ, Hatun Ş, Çakır B. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. 2014;1–66.
41. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR, et al. United kingdom prospective diabetes study, 30: Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(3):297–303.
42. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;18(2):117–24.
43. Ghaffar A. Clinical electrocardiography. *Pak J Health.* 1953;3(1):6–12.
44. Mcstay S. Recording a 12-lead electrocardiogram (ECG). 2018;756–9.
45. Becker DE. Fundamentals of electrocardiography interpretation. *Anesth Prog.* 2006;53(2):53–64.
46. Campbell RWF, Gardiner P, Amos PA, Chadwick D, Jordan RS. Measurement of the QT interval. *Eur Heart J.* 1985;6(SUPPL. D):81–3.
47. Güney AY, Şap F, Eklioğlu BS, Oflaz MB, Atabek ME, Baysal T. Investigation of the effect of epicardial adipose tissue thickness on cardiac conduction system in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(6):713–20.
48. Castro-Torres Y. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in

- clinical practice. *World J Clin Cases*. 2015;3(8):705.
49. Opthof T, Coronel R, Wilms-Schopman FJG, Plotnikov AN, Shlapakova IN, Danilo P, et al. Dispersion of repolarization in canine ventricle and the electrocardiographic T wave: Tp-e interval does not reflect transmural dispersion. *Heart Rhythm*. 2007;4(3):341–8.
 50. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol*. 2008;41(6):567–74.
 51. Rosenthal TM, Stahls PF, Abi Samra FM, Bernard ML, Khatib S, Polin GM, et al. T-peak to T-end interval for prediction of ventricular tachyarrhythmia and mortality in a primary prevention population with systolic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2015;12(8):1789–97.
 52. Oyama MA. Perioperative monitoring of heart rate and rhythm. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract*. 2015;45(5):953–63.
 53. K.K.Jain. Hyperbaric chambers: Equipment, technique and safety. In: *Textbook of Hyperbaric Medicine*. Springer International Publishing; 2017. p. 61–6.
 54. Kirby JP, Snyder J, Schuerer DJE, Peters JS, Bochicchio G V. Essentials of hyperbaric oxygen therapy: 2019 review. *Mo Med*. 2019;116(3):176–9.
 55. Çimşit M. Hiperbarik Tedavinin Tarihçesi. In: *Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama*. 1st ed. Ankara: Eflatun Yayınevi; 2009. p. 1–12.
 56. Jain KK. The history of hyperbaric medicine. In: *Textbook of Hyperbaric Medicine*. 2017. p. 3–9.
 57. Edwards ML. Hyperbaric oxygen therapy. Part 1: History and principles. *J Vet Emerg Crit Care*. 2010;20(3):284–8.
 58. Hajhosseini B, Kuehlmann BA, Bonham CA, Kamperman KJ, Gurtner GC. Hyperbaric oxygen therapy: Descriptive review of the technology and current application in chronic wounds. *Plast Reconstr Surg - Glob Open*. 2020;1–8.
 59. K.K.Jain. Physical, physiological and biochemical aspects of hyperbaric oxygenation. In: *Textbook of Hyperbaric Medicine*. Springer International Publishing; 2017. p. 11–21.
 60. Whelan, Harry T.; Kindwall EP. Blood oxygen content and Henry's law. In: *Hyperbaric Medicine Practice*. 4th ed. North Palm Beach, FL 33408: Best Publishing Company; 2017. p. 393–5.
 61. Jones MW, Wyatt HA. Hyperbaric, physics. *StatPearls*. 2019;1–8.
 62. Levett DZH, Millar IL. Bubble trouble: A review of diving physiology and disease. *Postgrad Med J*. 2008;84(997):571–8.
 63. Jain KK. HBO Therapy in Wound Healing, Plastic Surgery, and Dermatology. In: *Textbook of Hyperbaric Medicine*. Springer International Publishing; 2017. p. 183–205.
 64. Çimşit M. Hiperbarik oksijenin etki mekanizması. In: *Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama*. Ankara: Eflatun Yayınevi; 2009. p. 35–58.
 65. Sümen G, Çimşit M, Eroğlu L. Hyperbaric oxygen treatment reduces carrageenan-induced acute inflammation in rats. *Eur J Pharmacol*. 2001;431(2):265–8.
 66. Memar MY, Yekani M, Alizadeh N, Baghi HB. Hyperbaric oxygen: Applications in

- infectious disease. *Emerg Med Clin North Am.* 2008;26(2):571–95. Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. *Biomed Pharmacother.* 2019;109(August 2018):440–7.
67. Kaide CG, Khandelwal S. Hyperbaric oxygen: Applications in Infectious Disease. *Emerg Med Clin North Am.* 2008;26(2):571–95.
 68. Bhutani S, Vishwanath G. Hyperbaric oxygen and wound healing. *Indian J Plast Surg.* 2012;45(2):316–24.
 69. Chonis T, Cooper JS. Hyperbaric, cardiovascular effects. *StatPearls.* 2018;1–4.
 70. Çimşit M. Hiperbarik oksijenin fiziksel ve fizyolojik esasları. In: *Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama.* Ankara: Eflatun Yayınevi; 2009. p. 23–34.
 71. McLaughlin PR. CCS consensus conferences. *Can J Cardiol.* 1995;11(4):24–32.
 72. Gawdi R, Cooper JS. Hyperbaric contraindications definition / introduction. *NCBI Bookshelf A Serv Natl Libr Med Natl Institutes Heal.* 2020;2–5.
 73. Heyboer M, Sharma D, Santiago W, McCulloch N. Hyperbaric oxygen therapy: Side effects defined and quantified. *Adv Wound Care.* 2017;6(6):210–24.
 74. Çimşit M. İndikasyon, Kontrindikasyon ve Yan Etkiler. In: *Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama.* Ankara: Eflatun Yayınevi; 2009. p. 127–44.
 75. Rivalland G, Mitchell SJ, Van Schalkwyk JM. Pulmonary barotrauma and cerebral arterial gas embolism during hyperbaric oxygen therapy. *Aviat Sp Environ Med.* 2010;81(9):888–90.
 76. Edmonds, Carls; Bennett, Michael ; Lippmann, John; Mitchell SJ. Oxygen toxicity. In: *Diving and Subaquatic Medicine.* fifth. CRC PressTaylor & Francis Group; 2016. p. 229–44.
 77. I. B, Meyne NG, Brummelkamp WH, Bouma S, Mensch MH, Kamermans F, et al. Life without blood. Vol. 104, *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde.* 1960. p. 949–54.
 78. Van Meter KW. A systematic review of the application of hyperbaric oxygen in the treatment of severe anemia: An evidence-based approach. *Undersea Hyperb Med.* 2005;32(1):61–83.
 79. Kudchodkar BJ, Wilson J, Lacko A, Dory L. Hyperbaric oxygen reduces the progression and accelerates the regression of atherosclerosis in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(6):1637–43.
 80. Kudchodkar BJ, Pierce A, Dory L. Chronic hyperbaric oxygen treatment elicits an anti-oxidant response and attenuates atherosclerosis in apoE knockout mice. *Atherosclerosis.* 2007;193(1):28–35.
 81. Avogaro A, Albiero M, Menegazzo L, De Kreutzenberg S, Fadini GP. Endothelial dysfunction in diabetes: The role of reparatory mechanisms. *Diabetes Care.* 2011;34(SUPPL. 2):285–90.
 82. Chandrasekhar Krishnamurti. Historical aspects of hyperbaric physiology and medicine. In: *Diving and Hyperbaric Medicine.* 2012. p. 14.
 83. Turan OE, Ozturk M, Ilter A, Inc M, Karaman K, Kiris G, et al. Assessment of total cardiac repolarization's spatial distribution among patients with aortic sclerosis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(3):4045–51.

84. Jain KK. HBO therapy in cardiovascular diseases. In: Textbook of Hyperbaric Medicine. Springer US; 2017. p. 371–92.
85. Gawthrope IC, Playford DA, King B, Brown K, Wilson C, McKeown B. The cardiac effects of hyperbaric oxygen at 243 kPa using in-chamber echocardiography. *Diving Hyperb Med*. 2014;44(3):141–5.
86. Prasada S, Oswalt C, Yeboah P, Saylor G, Bowden D, Yeboah J. Heart rate is an independent predictor of all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes: The diabetes heart study. *World J Diabetes*. 2018;9(1):33–9.
87. Zhang D, Shen X, Qi X. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: A meta-analysis. *Cmaj*. 2016;188(3):E53–63.
88. Manzella D, Paolisso G. Cardiac autonomic activity and type II diabetes mellitus. *Clin Sci*. 2005;108(2):93–9.
89. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–39.
90. Henderson LA, Richard CA, Macey PM, Runquist ML, Yu PL, Galons JP, et al. Functional magnetic resonance signal changes in neural structures to baroreceptor reflex activation. *J Appl Physiol*. 2004;96(2):693–703.
91. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(5):335–46.
92. Demchenko IT, Zhilyaev SY, Moskvina AN, Krivchenko AI, Piantadosi CA, Allen BW. Baroreflex-mediated cardiovascular responses to hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol*. 2013;115(6):819–28.
93. Gole Y, Gargne O, Coulange M, Steinberg JG, Bouhaddi M, Jammes Y, et al. Hyperoxia-induced alterations in cardiovascular function and autonomic control during return to normoxic breathing. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(6):937–46.
94. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974;34(1):29–34.
95. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*. 2014;57(4):660–71.
96. Lee M, Gardin JM, Lynch JC, Smith VE, Tracy RP, Savage PJ, et al. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: The cardiovascular health study. *Am Heart J*. 1997;133(1):36–43.
97. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function. *Circulation*. 2000;101(19):2271–6.
98. Fosen KM, Thom SR. Hyperbaric oxygen, vasculogenic stem cells, and wound healing. *Antioxidants Redox Signal*. 2014;21(11):1634–47.
99. Molénat F, Boussuges A, Grandfond A, Rostain JC, Sainty JM, Robinet C, et al. Haemodynamic effects of hyperbaric hyperoxia in healthy volunteers: An echocardiographic

- and Doppler study. *Clin Sci*. 2004;106(4):389–95.
100. Aparci M, Kardesoglu E, Suleymanoglu S, Uzun G, Onem Y, Uz O, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves myocardial diastolic function in diabetic patients. *Tohoku J Exp Med*. 2008;214(3):281–9.
 101. Wunderlich T, Frey N, Kahler W, Lutz M, Radermacher P, Klapa S, et al. Influence of hyperoxia on diastolic myocardial and arterial endothelial function. *Undersea Hyperb Med*. 2017;44(6):521–33.
 102. Htay CB, Shwe T, Jaiwongkam T, Kerdphoo S, Pattarasakulchai T, Shinlapawittayatorn K, et al. Hyperbaric oxygen therapy effectively alleviates D-galactose-induced- age-related cardiac dysfunction via attenuating mitochondrial dysfunction in pre-diabetic rats. 2021;13(8):10955–72.
 103. Leitman M, Efrati S, Fuchs S, Hadanny A, Vered Z. The effect of hyperbaric oxygenation therapy on myocardial function. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(5):833–40.
 104. Vinik AI, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. 1st ed. Vol. 117, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2013. 279–294 p.
 105. STATTERS DJ, MALIK M, WARD DE, CAMM AJ. QT Dispersion: Problems of Methodology and Clinical Significance. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5(8):672–85.
 106. Antzelevitch C. Tpeak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(7):555–7.
 107. Topilski I, Rogowski O, Rosso R, Justo D, Copperman Y, Glikson M, et al. The morphology of the QT interval predicts Torsade de Pointes during acquired bradyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(3):320–8.
 108. Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Nagata M, Hayashi K, et al. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin Cardiol*. 2002;25(7):335–9.
 109. Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, Haahr Pedersen S, Graff C, Andersen MP, et al. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2009;42(6):555–60.
 110. Kilicaslan F, Tokatli A, Ozdag F, Uzun M, Uz O, Isilak Z, et al. Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio are prolonged in patients with moderate and severe obstructive sleep apnea. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(8):966–72.
 111. Kardesoglu E, Aparci M, Uzun G, Suleymanoglu S, Uz O, Onem Y, et al. Hyperbaric oxygen therapy decreases QT dispersion in diabetic patients. *Tohoku J Exp Med*. 2008;215(1):113–7.
 112. Roukema G, Singh JP, Meijs M, Carvalho C, Hart G. Effect of exercise-induced ischemia on QT interval dispersion. *Am Heart J*. 1998;135(1):88–92.
 113. Yu Z, McNeill JH. Blood pressure and heart rate response to vasoactive agents in conscious diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 1992;70(12):1542–8.

