

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı

**DİYABETİK NÖROPATİ HASTALARINDA
HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN
KOGNİTİF PERFORMANSA ETKİLERİNİN
OLAYA İLİŞKİN BEYİN POTANSİYELLERİ VE
NÖROPSİKOLOJİK TESTLER İLE İNCELENMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Abdusselam Çelebi

Tez Danışmanları
Prof. Dr. Salih AYDIN
Doç. Dr. Atilla USLU

İSTANBUL
2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince desteğini esirgemeyen, aktardığı engin bilgi ve tecrübeleri ile mesleki gelişimime ve eğitimime katkılar sağlayan tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Salih Aydın'a ve tez çalışmamın her aşamasında desteği, ayırdığı zamanı, bilgi ve birikimi ile katkıda bulunan Fizyoloji Anabilim Dalından tez danışman hocam Sayın Doç. Dr. Atilla Uslu'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince aktardıkları engin bilgi ve tecrübeleri ile beraber her zaman akli üstün tutan yaklaşımları ve yol göstericilikleri ile bilimsel anlamda ufkumun genişlemesine, mesleki gelişimime ve eğitimime katkılar sağlayan hocalarım Sayın Prof. Dr. Şamil Aktaş'a ve Sayın Prof. Dr. Akın Savaş Toklu'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini samimiyetle aktarmasının yanında hoşgörüsü ve yardımseverliği ile desteğini her zaman gösteren ve mesleki gelişimime katkılar sağlayan Sayın Uzm. Dr. Bengüsü Mirasoğlu'ya teşekkür ederim.

Tez çalışmamda uyguladığımız nöropsikolojik test bataryalarının oluşturulmasında engin bilgi ve birikimleri ile katkıda bulunan Nöroloji Anabilim Dalından Sayın Prof. Dr. Hakan Gürvit'e ve bu testlerin uygulanmasında titiz ve özverili çalışmaları nedeniyle Psikolog Sanem Sultan Yörük'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince uyum içinde beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm hekim, hemşire, fizyoterapist, basınç odası operatörü, tıbbi sekreter ve sağlık personeli arkadaşlarıma hastalarımın takip ve tedavisine olan katkıları, emekleri ve bu süreçteki yakın destekleri için teşekkür ederim. Ayrıca tez çalışmama katılımcı olmayı kabul ederek dâhil olan tüm hastalarımın teşekkür ederim.

Varlıkları ile bana güç veren ve bende büyük emekleri bulunan sevgili annem Selma ve babam Mehmet Afi'ye, desteklerini her zaman yakından hissettiğim sevgili kardeşlerim Naciye ve Yusuf'a ve her koşulda yanımda olduğunu bildiğim biricik eşim Nursel'e teşekkür ederim.

Dr. Abdusselam Çelebi

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLOLAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ	viii
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. DİABETES MELLİTUS	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Tanı	5
2.1.4. Sınıflandırma	6
2.1.5. Komplikasyonlar	7
2.1.5.1. Akut komplikasyonlar	7
2.1.5.2. Kronik komplikasyonlar	8
2.1.5.2.1. Diyabetik nöropati	9
2.1.5.2.2. Diyabetik ayak yaraları ve diyabetik ayak enfeksiyonu	15
2.1.5.2.3. Diyabetin kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkileri	16
2.1.5.2.3.1. Diyabette kognitif bozulmalara yol açan etkenler	18
2.1.5.2.3.1.1. Hipoglisemi	19
2.1.5.2.3.1.2. Hiperglisemi	19
2.1.5.2.3.1.3. Vasküler risk faktörleri	21
2.1.5.2.3.1.4. Hiperinsülinemi ve insülin direnci	21
2.1.5.2.3.1.5. Genetik faktörler	23
2.1.5.2.3.1.6. Biyokimyasal faktörler	23
2.1.5.2.3.1.7. Sosyo-demografik faktörler	23
2.1.5.2.3.1.8. Depresyon	23
2.2. KOGNİTİF NÖROBİLİMDE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	24
2.2.1. Olaya ilişkin beyin potansiyelleri	25
2.2.1.1. Oddball paradigması	27
2.2.1.1.1. P50 veya P100	28
2.2.1.1.2. N100	28
2.2.1.1.3. P200	29
2.2.1.1.4. N200	29
2.2.1.1.5. P300	30
2.2.1.2. Sürekli Performans Testi	30
2.2.2. Nöropsikolojik testler	31
2.2.2.1. Geriatrik Depresyon Ölçeği	32

2.2.2.2. Beck Anksiyete Ölçeği	33
2.2.2.3. Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu Sayı Menzili Alt Testi	33
2.2.2.4. Sözel Akıcılık Testi	33
2.2.2.5. Stroop Testi	34
2.2.2.6. İz Sürme Testi	34
2.2.2.7. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi	34
2.2.2.8. Çizgi Yönünü Belirleme Testi	35
2.2.2.9. Benton Yüz Tanıma Testi	35
2.2.2.10. Boston Adlandırma Testi	36
2.2.2.11. Raven Standart Progresif Matrisler Testi	36
2.2.2.12. Londra Kulesi Testi	36
2.2.2.13. Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası	37
2.3. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ	37
2.3.1. Tanım ve tarihçe	37
2.3.2. Fiziksel temelleri	39
2.3.2.1. Boyle gaz kanunu	40
2.3.2.2. Henry gaz kanunu	40
2.3.2.3. Charles ve Gay-Lussac gaz kanunları	40
2.3.2.4. Dalton gaz kanunu	40
2.3.3. Fizyolojik etki mekanizmaları	41
2.3.3.1. Basınca bağlı doğrudan etkiler	41
2.3.3.2. Kısmi oksijen basıncı artışına bağlı etkiler	41
2.3.3.2.1. Kardiyovasküler etkiler ve anti-ödem etki	42
2.3.3.2.2. Anti-toksik etki	42
2.3.3.2.3. Anti-bakteriyel etki	43
2.3.3.2.4. Yara iyileşmesi üzerine etkileri	43
2.3.4. Endikasyonları	44
2.3.5. Kontrendikasyonları	46
2.3.6. Komplikasyonları	46
3. AMAÇLAR	47
4. GEREÇ VE YÖNTEM	48
4.1. Hastaların seçilme kriterleri ve klinik özellikleri	48
4.2. Olaya ilişkin beyin potansiyellerinin kayıt yöntemi	51
4.2.1. İşitsel Oddball Testi	53
4.2.2. Görsel Sürekli Performans Testi	54
4.2.3. Olaya ilişkin beyin potansiyelleri verilerinin analizi	55
4.3. Nöropsikolojik testler	56
4.4. Hiperbarik oksijen tedavisi	56
4.5. İstatistiksel analiz	57
5. BULGULAR	58
5.1. Demografik ve klinik bulgular	58
5.2. Nöropsikolojik testlerin bulguları	59

5.3. Olaya ilişkin beyin potansiyellerinin bulguları	62
6. TARTIŞMA	66
7. SONUÇ	83
8. KAYNAKLAR	84
9. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	102



TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1.** DM ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri
- Tablo 2.** DN'lerin sınıflandırması
- Tablo 3.** Kognitif alanların değerlendirilmesinde kullanılan bazı NPT bataryaları
- Tablo 4.** UHMS tarafından belirlenen endikasyon listesi
- Tablo 5.** ECHM tarafından belirlenen endikasyon listesi
- Tablo 6.** Hastaların çalışmaya dâhil edilme kriterleri
- Tablo 7.** İşitsel Oddball uyaranların özellikleri
- Tablo 8.** Görsel SPT uyaranların özellikleri
- Tablo 9.** Çalışmada uygulanan NPT bataryaları
- Tablo 10.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri
- Tablo 11.** HBOT öncesi ve sonrası NPT sonuçlarının istatistiksel analizi
- Tablo 12.** Hastaların işitsel Oddball ve görsel SPT davranışsal performans sonuçlarının istatistiksel analizi
- Tablo 13.** İşitsel Oddball (Standart/Target) ve görsel SPT (Go/NoGo) ile elde edilen OİP'lerin istatistiksel sonucu

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** DN mekanizmaları
- Şekil 2.** DPN’de kan damarlarında ve sinirlerde oluşan hasar
- Şekil 3.** Diyabetik ensefalopatinin patogenezi
- Şekil 4.** Hipergliseminin MSS’de oluşturduğu pasif (A) ve aktif (B) yanıtlar
- Şekil 5.** Kognitif süreçlerin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerin uzaysal ve zamansal çözünürlük bakımından karşılaştırılması
- Şekil 6.** EEG’nin fizyolojik mekanizması
- Şekil 7.** OİP (ERG) dalgalarının elde edilmesi
- Şekil 8.** Oddball paradigması ile elde edilen kognitif öneme sahip potansiyeller
- Şekil 9.** Tek kişilik ve çok kişilik basınç odaları
- Şekil 10.** HBOT ile oksijen çözünürlüğü eğrisi
- Şekil 11.** Uluslararası 10-20 sistemine göre; kafa, eog, referans ve ground elektrotların yerleşim planı
- Şekil 12.** OİP kayıt odası ve donanımı
- Şekil 13.** İşitsel Oddball Testi (Standard ve Target) ve görsel SPT (Go ve NoGo) uyaranların orta hat (Fz, Cz, Pz ve Oz) büyük ortalamaları

SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ

ADA	: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)
ACE-R	: Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası
AH	: Alzheimer Hastalığı
BAT	: Boston Adlandırma Testi
BYTT	: Benton Yüz Tanıma Testi
ATA	: Atmosfer Absolute (Mutlak atmosfer basıncı)
BGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
ÇYBT	: Çizgi Yönünü Belirleme Testi
DN	: Diyabetik Nöropati
DPN	: Diyabetik Periferik Nöropati
DA	: Diyabetik Ayak
DAİ	: Diyabetik Ayak İnfeksiyonu
DH	: Dekompresyon Hastalığı
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DSPN	: Distal Simetrik Polinöropati
ECHM	: European Committee of Hyperbaric Medicine (Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi)
EEG	: Elektroensefalografi
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HBOT	: Hiperbarik Oksijen Tedavisi
IDF	: International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
LKT	: Londra Kulesi Testi
MMSE	: Mini Mental Durum Muayenesi
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NPT	: Nöropsikolojik Testler
OİP	: Olaya İlişkin Beyin Potansiyelleri
ÖSBST	: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
pO₂	: Kısmi Oksijen Basıncı
RSPM	: Raven Standart Progresif Matrisler Testi
SAT	: Sözel Akıcılık Testi
SPT	: Sürekli Performans Testi
UHMS	: Undersea and Hyperbaric Medicine Society (Sualtı ve Hiperbarik Tıp Cemiyeti)
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans
WMS-R	: Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu

ÖZET

Amaç: Diyabetin kognitif bozulmalara yol açtığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bununla birlikte hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT)'nin diyabetik hastalarda kognitif performansa etkilerini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda diyabetik nöropati (DN) hastalarında HBOT'nin kognitif performansa etkilerinin olaya ilişkin beyin potansiyelleri (OİP) ve nöropsikolojik testler (NPT) ile incelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma diyabetik hastalarda HBOT'nin kognitif performansa etkilerini araştıran ilk çalışmadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza diyabetik ayak komplikasyonları nedeniyle HBOT endikasyonu konulan ve çalışmaya dâhil edilme kriterlerinin tamamını karşılayan 50-60 yaş arasındaki toplam 20 erkek DN hastası dâhil edildi. Hastaların kognitif performansları başlangıçta ve 30 seans HBOT sonrasında NPT uygulanarak ve işitsel Oddball Testi ile görsel Sürekli Performans Testi (SPT)'nde davranışsal performansları ve OİP'leri kayıtlanarak değerlendirildi. HBOT öncesi ve sonrası dönemde testlerden elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı.

Bulgular: NPT bataryalarından Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu Sayı Menzili Alt Testi, İz Sürme Testi, Sözel Akıcılık Testi, Stroop Testi, Boston Adlandırma Testi, Raven Standart Progresif Matrisler Testi, Londra Kulesi Testi, Benton Yüz Tanıma Testi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası, Geriatrik Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği'nde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu. Ayrıca işitsel Oddball Testi'nde ve görsel SPT'de davranışsal performans sonuçlarında ve OİP'lerden N100, N140, P200, N200 ve P300'de istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, DN hastalarında yönetici/yürütücü işlevlerle ilgili kognitif süreçlerde ve yüksek kortikal işlevlerde HBOT'nin kognitif performansları artırma yönünde olumlu etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Kognitif performanslarda artışı yansıtan kaydadeğer bulgular ileride yapılacak olan çalışmalar için umut vericidir. Bununla birlikte HBOT'nin diyabetik beyinde ve diyabetik hastaların kognitif performanslarında gösterdiği etkileri araştırarak olan daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: hiperbarik oksijen tedavisi, diyabet, diyabetik nöropati, kognitif performans, nöropsikolojik testler, olaya ilişkin potansiyeller

ABSTRACT

Objective: Many studies have shown that diabetes leads to cognitive impairment. However, there is no study investigating the effects of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) on cognitive performances in diabetic patients. In our study, we aimed to investigate the effects of HBOT on cognitive performances in patients with diabetic neuropathy (DN) by event-related brain potentials (ERP) and neuropsychological tests (NPT). This study was the first to investigate the effects of HBOT on cognitive performances in diabetic patients.

Materials and Methods: A total of 20 male DN patients between the ages of 50 and 60 who had been indicated for HBOT because of diabetic foot complications and who met all the inclusion criteria were included in our study. Cognitive performances of the patients were evaluated at baseline and after 30 sessions of HBOT by performing NPT and recording behavioral performances and ERP in auditory Oddball Test and visual Continuous Performance Test (CPT). The results obtained from the tests before and after HBOT were compared.

Results: Statistically significant differences were found in Wechsler Memory Scale-Revised Digit Span Test, Trail Making Test, Verbal Fluency Test, Stroop Test, Boston Naming Test, Raven's Standard Progressive Matrices, London Tower Test, Benton Facial Recognition Test, Öktem Verbal Memory Processes Test, Addenbrooke's Cognitive Examination, Geriatric Depression Scale and Beck Anxiety Inventory in NPT batteries. Also, there were statistically significant differences in behavioral performance results and N100, N140, P200, N200, P300 of ERP in auditory Oddball Test and visual CPT.

Conclusion: The results obtained from the tests performed in our study show that HBOT may have positive effects on cognitive performances in cognitive processes related to executive functions and high cortical functions in patients with DN. Significant findings reflecting an increase in cognitive performances within the results of our study are promising for future studies. However, more extensive studies are needed to investigate the effects of HBOT on the diabetic brain and cognitive performances of diabetic patients.

Keywords: hyperbaric oxygen therapy, diabetes, diabetic neuropathy, cognitive performance, neuropsychological tests, event-related potentials

1. GİRİŞ

Diyabet, dünya genelinde sıklığı giderek artmakta olan ve komplikasyonları nedeniyle yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden kronik bir hastalıktır (1, 2). Hastalığın seyri sırasında çeşitli patofizyolojik mekanizmalarla tüm doku, organ ve sistemler etkilenmektedir (3). Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisine yönelik gelişmeler, hastalıkla yaşam süresini uzatmakla beraber mevcut stratejiler ile hedef alınamayan kognitif bozukluklar ve demans gibi yeni komplikasyonların ortaya çıkabileceğini göstermektedir (4, 5).

Diyabetik nöropati (DN) diyabetin en sık görülen komplikasyonu olup periferik sinir sistemi, otonom sinir sistemi ve merkezi sinir sisteminde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açarak otonom, motor ve duysal fonksiyonları değiştirmektedir (6-9). DN ile birlikte diyabetin diğer komplikasyonlarının da katkısıyla alt ekstremitte amputasyonlarının ve mortalitenin en önemli nedenlerinden olan diyabetik ayak (DA) komplikasyonları gelişebilmektedir (1, 6). Diyabetin ayrıca kronik bir komplikasyon olarak kognitif bozulmalara neden olduğu bilinmektedir (4, 5, 10). Diyabetin her iki tipinde de kognitif bozulmalar geliştiği yapılan birçok çalışmada anormal fonksiyonel ve yapısal kanıtlarla gösterilmiştir (11, 12). Diyabette kognitif bozukluklar, hafif bozukluktan genellikle demans olarak adlandırılan ağır bozukluğa kadar geniş bir aralıkta görülebilmektedir (13, 14). Diyabet prevalansının tüm dünyada giderek artması ve yaşam süresinin uzaması ile birlikte diyabette kognitif bozukluklar halk sağlığı açısından daha önemli hale gelmiştir (15).

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), DA komplikasyonlarının da dâhil olduğu karbonmonoksit zehirlenmesi, hava ve gaz embolisi, dekompresyon hastalığı, santral retinal arter oklüzyonu, idiyopatik ani sensörinöral işitme kaybı, nekrotizan yumuşak doku infeksiyonları, akut travmatik iskemiler, refrakter osteomyelit, gecikmiş radyasyon hasarı, sistemik süreçlere sekonder iyileşmeyen yaralar, beyin hasarı olan seçilmiş olgular gibi birçok endikasyonda uygulanmaktadır (16, 17). Diyabetin kognitif bozulmalara yol açtığı birçok çalışma ile gösterilmiş olmasına rağmen literatürde HBOT'nin diyabetik hastalarda kognitif performansa etkilerini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada DA komplikasyonları gelişmiş olan DN hastalarında uygulanan 30 seans HBOT'nin kognitif performansa etkileri HBOT öncesi ve sonrası dönemde olaya ilişkin beyin potansiyelleri (OİP) ve nöropsikolojik testler (NPT) ile incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

Diabetes mellitus (DM) veya kısaca diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki bozukluklar nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeteri kadar yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1). Günümüzde sıklığı ve yarattığı sorunlar nedeniyle önemi giderek artmakta olan ve tüm dünyayı tehdit eden küresel bir sağlık problemidir (1, 2). Özellikle yaşam tarzındaki hızlı değişimle birlikte gelişmekte olan ülkelerde prevalansı hızla yükselmektedir (2).

DM'nin akut komplikasyonları ile ilgili gelişmeler kaydedilmekte ve kontrol altına alınabilmekte iken, kronik ve vasküler komplikasyonları mortalite ve morbiditenin hala önemli nedenidir (2). Kronik ve progresif seyirli bir hastalık olan diyabet tüm organ ve sistemleri etkilemektedir. Diyabete bağlı olarak gelişen kronik hiperglisemi uzun dönemde özellikle göz, sinirler, böbrekler, kalp ve kan damarları gibi birçok organda hasara ve fonksiyon kaybına neden olur (3). Diyabetin uzun dönemde ortaya çıkabilecek kronik komplikasyonları arasında retinopati, nefropati, ampütasyonlara ve ayak ülserlerine yol açabilen diyabetik ayak infeksiyonu (DAİ), nöropati, anjiyopati, kardiovasküler patolojiler, gastrointestinal ve genitoüriner bozukluklara yol açabilecek otonom nöropati ve cinsel fonksiyon bozuklukları sayılabilir (2).

2.1.2. Epidemiyoloji

Diyabet, sıklığı giderek artmakta olan ve tüm dünyayı tehdit eden küresel bir sağlık problemidir (18). Birçok ülkede ölüme neden olan hastalıklar arasında beşinci sırada yer almaktadır (19).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin 2017 yılında yayınladığı 8. Diyabet Atlası verilerine göre 20-79 yaş arası diyabet tanılı hasta sayısının 2017 yılında 425 milyon olduğu tespit edilmiş ve 2045 yılında bu sayının 629 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Aynı raporda 20-79 yaş arası tüm dünyada diyabet prevalansının 2017 yılında % 8.8 iken 2045 yılında % 9.9'a ulaşacağı tahmin edilmektedir (20). Bu rapora göre 2017 yılında dünya çapında her 11 erişkinden 1'inde diyabet mevcuttur. Dünya çapında 212.4 milyon diyabet hastasının ve 20-79 yaş grubundaki diyabet hastalarının ise yarısının (% 50) hastalıklarının farkında olmadığı tahmin edilmektedir. 2017'de 20-79 yaş arası yaklaşık 4 milyon insanın

diyabet nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir ve bu sayı her 8 saniyede 1 ölüme eşdeğerdir. Diyabet, bu yaş grubundaki insanlar arasında dünya genelinde ölümlerin % 10.7'sini oluşturmaktadır. 20-79 yaş grubunda diyabet nedeniyle ölümlerin yaklaşık % 46.1'i 60 yaşın altındaki kişilerdedir. Her 6 canlı doğumdan 1'i gebelikte hiperglisemiden etkilenmektedir. 1 milyondan fazla 20 yaş altı çocuk ve ergende tip 1 diyabet olduğu tahmin edilmektedir (6).

Türkiye'nin diyabet prevalansı kapsamlı olarak ilk kez Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans (TURDEP) I çalışması sonuçlarıyla gösterilmiştir. 1997-1998 yıllarında ülke genelinde gerçekleştirilen ve random olarak seçilmiş 20 yaş üstü 24.788 kişiyi kapsayan TURDEPI'nin sonuçlarına göre Türkiye'de; 20 yaş üzeri kişilerde diyabet prevalansı % 7.2 ve bozulmuş glikoz toleransı (BGT) prevalansı ise % 6.7 olarak tespit edilmiştir (21).

Türkiye'nin diyabet prevalansı 2010 yılında 15 ilden 540 merkezde random seçilmiş 20 yaş ve üzeri 26.499 kişi ile gerçekleştirilen TURDEP II çalışması ile tekrar gözden geçirilmiştir. TURDEP I'de ülkemizde % 7.2 olan diyabet oranı TURDEP II'de % 13.7'ye ulaşmıştır. TURDEP II sonuçlarına göre diyabet sıklığı Türkiye'de 12 yılda % 90 artmıştır (22). IDF'nin 2017 yılında yayınlanan verilerine göre Türkiye'de 20-79 yaş arası erişkinlerde diyabet prevalansı % 12.8 ve BGT prevalansı % 7.4 olup hasta sayısı 6.694.400 kişidir. Türkiye'de her 8 erişkinden 1'inde diyabet olduğu ve bu oranların dünya ortalamasının üstünde olduğu görülmektedir. 2045 yılında ülkemizde 20-79 yaş arası erişkinlerde diyabet prevalansının % 16.5'e ve BGT prevalansının % 8'e ulaşacağı tahmin edilmektedir (6).

2.1.3. Tanı

Diyabet ve glikoz metabolizmasına ait diğer bozukluklar için güncel tanı kriterleri **Tablo 1**'de görülmektedir.

Tablo 1. DM ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (1).

	Aşık DM	İzole BAG ^(**)	İzole BGT	BAG + BGT	DM Riski Yüksek
APG [≥8 st açlıkta]	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C ^(***)	≥%6.5 [≥48 mmol/mol]	-	-	-	%5.7-6.4 [39-46 mmol/mol]

^(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. ^(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve BAG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. ^(***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Bu kriterlere göre diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında tanının daha sonraki bir gün tercihen aynı yöntemle doğrulanması gerekmektedir. Başlangıçta iki farklı test yapılmışsa ve sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkmış olan test tekrarlanmalı ve sonuç yine tanısız ise diyabet tanısı konulmalıdır (1).

Bozulmuş açlık glikozu ve BGT durumları orta düzeyde hiperglisemi veya prediyabet olarak tanımlanır. Prediyabetli kişilerde tip 2 diyabet gelişme riski yüksektir. Prediyabet, insülin duyarlılığının azalması veya insülin direncinin artması ile karakterizedir. Prediyabet risk faktörleri tip 2 diyabet ile aynıdır: aşırı kilo, ileri yaş, yetersiz beslenme, fazla kalorili veya kötü beslenme, fiziksel aktivite eksikliği, sigara ve aile öyküsü (6).

2.1.4. Sınıflandırma

- Tip 1 DM (genellikle insülin eksikliğine yol açan otoimmün β -hücre hasarı nedeniyle)
- Tip 2 DM (sıklıkla insülin direnci zemininde β -hücresi insülin sekresyonunda ilerleyici bir kayıp olması nedeniyle)
- Gestasyonel DM (diyabet tanısı olmayan gebelerde 2. veya 3. trimesterde tanı konulmuş diyabet)
- Monogenik diyabet sendromları (neonatal diyabet ve gençlerde görülen erişkin tipi diyabet [MODY] gibi), ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibroz ve pankreatit gibi), ilaç veya kimyasal maddeler ile meydana gelen diyabet tipleri (glukokortikoid kullanımı, HIV/AIDS tedavisi veya organ transplantasyonu sonrası gibi) (23).

Tip 1 DM, vücudun bağışıklık sisteminin pankreas bezinin adacıklarındaki insülin üreten beta hücrelerine saldırdığı bir otoimmün reaksiyondan kaynaklanır. İnsülinin rölatif veya mutlak bir eksikliği söz konusudur. Bu yıkım sürecinin nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır ancak genetik yatkınlık ile viral enfeksiyon, toksinler veya bazı beslenme faktörleri gibi çevresel tetikleyicilerin birlikteliği ile ilişkilidir. En sık çocuklarda ve ergenlerde görülmekle beraber her yaşta gelişebilir (6).

Tip 2 DM, diyabetin en sık görülen ve tüm diyabet vakalarının yaklaşık % 90'ını oluşturan tipidir. Tip 2 diyabette hiperglisemi, yetersiz insülin üretiminin ve insülin direnci olarak tanımlanan vücudun insüline tam olarak cevap verememesinin sonucudur. Çoğunlukla yaşlı erişkinlerde görülür fakat artan obezite, fiziksel hareketsizlik ve kötü beslenme nedeniyle çocuklarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde giderek daha fazla görülmektedir (6).

Tip 1 ve tip 2 diyabet, klinik başlangıçları ve ilerleme süreçleri bakımından heterojen hastalıklardır. Tip 1 diyabetin daha çok çocuk ve gençlerde akut hiperglisemi veya diyabetik ketoasidoz ile başladığı, buna karşılık tip 2 diyabetin erişkinlerde hafif ve nispeten yavaş seyirli olarak başladığı kabul edilse de tanı sırasında bazı olgular bu ayrıma uymamakta ve bu sebeple kesin olarak tiplendirilememektedir (1).

Tip 1 ve tip 2 diyabette çeşitli genetik ve çevresel faktörler, klinik olarak hiperglisemi ile kendini gösteren β -hücre kütlelerinin ve/veya fonksiyon kaybının ilerlemesine neden olabilir. Hiperglisemi ortaya çıktıktan sonra, kronik komplikasyonların gelişme riski açısından tüm hastalar risk altındadır ancak ilerleme oranları farklılık gösterebilmektedir (23).

2.1.5. Komplikasyonlar

Diyabete bağlı gelişen komplikasyonlar birçok organ ve sistemi etkilemekte olup hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin çoğu bu komplikasyonlar sebebiyle gelişmektedir (24).

2.1.5.1. Akut komplikasyonlar

Tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi edilen hastaların çoğunda akut metabolik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmektedir. Diyabetin akut komplikasyonları:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperozmolar hiperglisemik durum
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

Ağır hiperglisemi ve insülin eksikliği sonucunda ortaya çıkan diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durum, patogenezi ve tedavileri birbirine benzeyen diyabete bağlı iki metabolik bozukluktur. Laktik asidoz ise daha az sıklıkta görülen, genellikle hipoksi ve aşırı laktik asit üretimi ile sonuçlanabilen kardiyovasküler hastalık (akut miyokard enfarktüsü) gibi diyabet ile ilişkili olabilecek diğer durumların varlığında ortaya çıkan komplikasyondur. Diyabetik aciller içinde en mortal olan ve hızla müdahale gerektiren hipoglisemidir. Hipoglisemi, oral antidiyabetiklerle tedavi edilen hastalarda da görülmekle birlikte insülin kullananlarda daha sıktır (25).

2.1.5.2. Kronik komplikasyonlar

Diyabette kronik hiperglisemi özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları olmak üzere bir çok organın uzun süreli hasarı, disfonksiyonu ve bozukluğu ile ilişkilidir (2). Diyabetin kronik komplikasyonları üç başlık altında incelenebilir.

- Mikrovasküler komplikasyonlar: retinopati, nefropati, nöropati (periferik ve otonomik)
- Makrovasküler komplikasyonlar: aterosklerotik kalp hastalıkları, periferik arter hastalığı (PAH), serebrovasküler hastalıklar
- Diğer komplikasyonlar: cilt, diyabetik ayak (DA), eklem, kemik hastalıkları, beyni ilgilendiren sorunlar (demans ve Alzheimer gibi kognitif hastalıklar), psikolojik ve seksüel sorunlar vs.

Diyabet hastalarının önemli bir kısmında klinik tabloya hipertansiyon ve lipid metabolizması bozuklukları da eşlik eder (26). Vasküler komplikasyonlardan sorumlu olan hipergliseminin yol açtığı oksidatif stres olup gelişiminde etkili olan dört ana mekanizma ileri sürülmüştür:

1) Artmış poliol yolağı, 2) Artmış intraselüler glikasyon son ürünleri, 3) Protein kinaz C aktivasyonu ve 4) Artmış hekzozamin yolağı. Bu dört ana mekanizma intraselüler metabolik değişiklikler ve protein modifikasyonları ile plazma ve ekstraselüler matriks protein değişikliklerine neden olarak kronik bir patogenetik süreç başlatır.

Bu değişim süreci çeşitli hücre gruplarından (endotel, mezengial hücreler, monosit/makrofaj hücreleri vs.) birçok mediatörün salınmasına (sitokinler, büyüme faktörleri vs.) neden olur. Patofizyolojik süreç mikroçevrede oluşmaya başlayarak birçok sistem ve dokunun içine katıldığı global bir hale dönüşür. Bu süreçte oksidatif sistemin aktivasyonu sonucunda oluşan ürünler komplikasyonların patogenezinde önemli rol oynar (27-30).

Kronik mikrovasküler komplikasyonlar nefropati, nöropati ve retinopati iken, kronik makrovasküler komplikasyonlar ise anjina veya miyokard enfarktüsüne yol açan koroner arter hastalığı (KAH), inme, diyabetik ensefalopati ve diyabetik ayağa katkıda bulunan PAH'dir. Diyabet ayrıca artan kanser, fiziksel ve kognitif yetersizlik, tüberküloz ve depresyon oranlarıyla da ilişkilendirilmiştir (4, 6, 31).

Diyabetik retinopati tüm dünyada 20-65 arası yaş grubunda görülen önlenabilir körlüğün en önemli nedenidir. Genel popülasyona göre körlük riski 25 kat artmıştır. En önemli risk faktörü hipergliseminin süresidir (32, 33). Hastalık ortaya çıktıktan 20 yıl sonra

tip 1 diyabetlilerin büyük çoğunluğunda, tip 2 diyabetlilerin ise yarısından fazlasında diyabetik retinopati gelişir. Popülasyona ve tanı yöntemlerine göre değişmekle birlikte retinopati prevalansı % 11.4 ile % 45.3 arasında değişmektedir (26, 34). Medikal tedavi ve diyet yoluyla kan glikozunun sıkı kontrolü sonucu diyabetik retinopatinin başlangıcı % 76 oranında önlenir.

Diyabet hastaları arasında görülen kronik böbrek hastalığı gerçek bir diyabetik nefropati olabilir ancak çoğunlukla hipertansiyon ile beraber polinöropatik mesane disfonksiyonu, tekrarlayan idrar yolu infeksiyonu insidansında artış veya makrovasküler anjiyopatiye bağlı olarak diyabet tarafından dolaylı olarak da ortaya çıkabilir. IDF'nin 54 ülkeden toplanan verileri dikkate alındığında son dönem böbrek yetmezliği olgularının % 80'den fazlasının diyabet, hipertansiyon ya da her ikisinin birlikteliği ile ortaya çıktığı görülmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği prevalansı diyabetli kişilerde olmayanlara kıyasla 10 kat daha fazladır (6).

Diyabeti olan hastalar artmış kardiyovasküler hastalıklar (KVH) riski altındadır. KVH; koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve PAH'yi içeren kalp ve kan damarlarının bir grup hastalığıdır. Yüksek kan glikozu seviyeleri kan pıhtılaşma sistemini daha aktif hale getirerek kan pıhtılaşması riskini artırabilir. Diyabet aynı zamanda anjina, KAH, miyokard enfarktüsü, inme, PAH ve konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler komplikasyonların riskini artıran yüksek tansiyon ve kolesterol düzeyleri ile de ilişkilidir (6, 35). Diyabeti olanlarda KVH gelişme ihtimali diyabeti olmayan kişilere kıyasla iki ila üç kat daha fazladır (6, 36, 37). Diyabet hastalarında KVH en önemli morbidite ve mortalite sebebidir (1). Diyabet varlığı koroner arterlerde olduğu gibi intrakraniyal ve ekstrakraniyal (örneğin karotid arter) ateroskleroz riskini arttırarak serebrovasküler dolaşımı olumsuz şekilde etkilemekte ve KAH ile inme riskini 2-4 kat arttırmaktadır (26, 38, 39). Diyabetli hastaların % 60-75'i makrovasküler olaylar sebebiyle kaybedilmektedir (1).

Diyabetin hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonları kan glikoz regülasyonunun sağlanması, kan basıncı ve lipid değerlerinin hedeflenen seviyelere indirilmesi ile büyük oranda önlenir veya geri döndürülebilir (26).

2.1.5.2.1. Diyabetik nöropati

Diyabetik nöropati (DN), yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ve diyabetik hastaların yaşam kalitesini azaltan DM'nin en sık görülen komplikasyonudur (6-8). Diyabetin periferik sinir sistemi, otonom sinir sistemi ve merkezi sinir sistemi (MSS)'nde yol açtığı

yapısal ve fonksiyonel bozukluklar olup otonom, motor ve duysal fonksiyonları değiştirebilir (6, 9). Vücudun herhangi bir sistemini tutabilir (1). Farklı bireylerde farklı sinir liflerinin değişik derecelerde etkilenmesi sonucu gelişir. Bu nedenle oldukça heterojen bir klinik tablo oluşturur (9). Sinir hasarı oldukça önemli olabilir ve yaralanmaların fark edilmeden gelişmesine, ülserasyona, ciddi infeksiyonlara ve bazı durumlarda amputasyonlara neden olabilir (6).

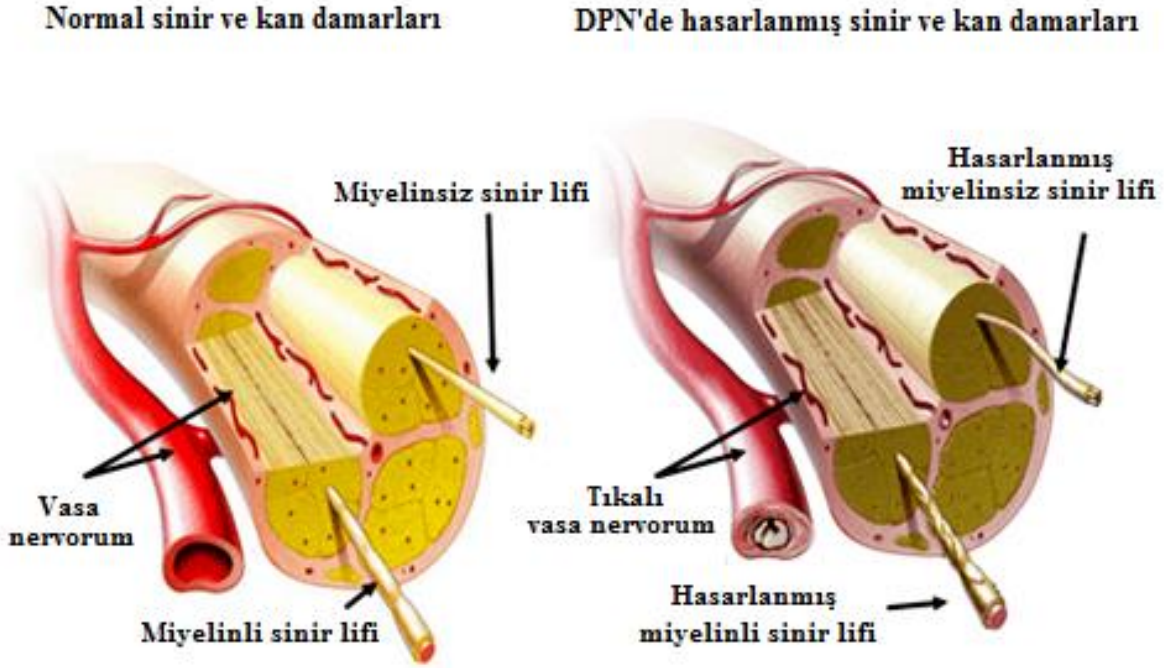
Gelişmiş ülkelerdeki nöropatinin en sık sebebi diyabettir ve DN nontravmatik amputasyonların % 50-75'inden sorumlu tutulmaktadır (40). Diyabetik periferik nöropati (DPN)'nin rapor edilen prevalansı % 16 ile % 66 arasında değişmektedir (1, 6). Yapılan çalışmalar tip 1 veya tip 2 diyabetli tüm hastaların % 50'sinde nöropatinin geliştiğini göstermiştir (8, 41). Nöropatinin bulgu ve semptomları olmaksızın sinir ileti anormallikleri dâhil edildiğinde bu oran % 100'e çıkmaktadır (42).

Deneyisel çalışmalarda DN'nin gelişimine yol açan faktörler tam olarak anlaşılamamakla beraber çoklu hipotezler öne sürülmüştür. Genel anlamda multifaktöriyel bir patogeneze süreci olarak kabul edilmiştir (43, 44). Metabolik, vasküler, genetik, immün faktörler ve nörotropizm gibi birçok faktör patogeneze rol oynamaktadır (45). Nöropati oluşumundaki olası mekanizmalar oksidatif stres, nonenzimatik glikazisasyon, poliol ve heksosamin yolları, protein kinaz C yolağı, poly (ADP-riboz) polimeraz, nörotrofik faktörlerin azalması ve iyon kanallarındaki değişiklikler ile santral eksitatuvar mekanizmalar olarak bilinmektedir. Bu patogenetik faktörlerin nöropati gelişiminde sinerjistik olarak rol aldıkları kabul edilmektedir (43, 46, 47).

Hiperglisemi, sinirlerde intrasellüler glikoz düzeylerinin artışına yol açarak normal glikolitik yolun doygunluğa erişmesi ile fazla glikozun poliol yolağına girerek sorbitol ve fruktozun birikmesine neden olur. Sorbitol ve fruktozun birikmesi ise sinir miyo-inositolünün azalması, membran Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesinin azalması, aksonal transportun bozulması ve sinirlerin yapısal bozulması sonucu anormal aksiyon potansiyelinin oluşmasına yol açar. Benzer şekilde fazla glikozun proteinler, nükleotidler ve lipidler ile non-enzimatik reaksiyonu sonucu oluşturduğu ileri glikasyon son ürünleri, sinir hücresi metabolizmasına ve aksonal transporta etki ederek nöronal bütünlüğü ve onarım mekanizmalarını bozar (43).

Diyabette oksidatif stresin ve üretimi artan serbest radikallerin zararlı etkileri tam olarak anlaşılamamış çeşitli mekanizmalar yoluyla olabilir. Bu mekanizmalar sinir iskemisine yol açan kan damarlarının doğrudan hasarı ile ileri glikasyon son ürünleri reaksiyonlarının kolaylaştırılmasını içerir (43, 48). Bozulmuş bu biyokimyasal sürece bozulmuş gen

DPN’de kan damarlarında ve sinirlerde oluşan hasar **Şekil 2**’de gösterilmiştir.



Şekil 2. DPN’de kan damarlarında ve sinirlerde oluşan hasar (50).

DN için kullanılan iki sınıflama sistemi Thomas sistemi ile simetrik-asimetrik sistemidir. Modifiye edilmiş Thomas sistemi şunları içermektedir: hiperglisemik nöropati, yaygın simetrik polinöropatiler, duysal nöropati, duysal-motor nöropati (kronik, simetrik), otonom nöropati (kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner, sudomotor), fokal ve multifokal nöropatiler (kraniyal nöropati, proksimal motor nöropati (amiyotrofi), torasik veya lomber radikülopatiler, fokal ekstremité nöropatileri (tuzak nöropatileri), superempoze kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP)) (43). Amerikan Diyabet Birliği (ADA)’nin DN’ler için detaylı sınıflandırması **Tablo 2**’de gösterilmiştir (44).

Tablo 2. DN'lerin sınıflandırması (44).**A. Diffüz nöropati****Distal simetrik polinöropati (DSPN)**

- İnce lif ağırlıklı nöropati
- Kalın lif ağırlıklı nöropati
- İnce-kalın lif karışık tipte nöropati (en sık görülen)

Otonomik Nöropati:

- Kardiyovasküler (kalp atım hızı değişiklikleri, taşikardi, ortostatik hipotansiyon, malign aritmilere bağlı ani ölüm)
- Gastrointestinal (diyabetik gastroparezi (gastropati), diyabetik enteropati (diyare), bağırsak hipomotilitesi (konstipasyon))
- Ürogenital (nörojenik mesane, erektil disfonksiyon, kadınlarda cinsel disfonksiyon)
- Sudomotor disfonksiyon (distal hipohidrozis ve anhidrozis, gustatuvar terleme)
- Fark edilmeyen hipoglisemi
- Anormal pupiller fonksiyon

B. Mononöropati

- İzole kraniyal veya periferik sinir tutulumları (3. kraniyal sinir, ulnar, median vb.)
- Mononöritis multiplaks

C. Radikülopati veya poliradikülopatiler

- Radikülopleksus nöropati (lumbosakral poliradikülopati, proksimal motor amiyotrofi)
- Torasik radikülopati

Diyabette sık görülen non-diyabetik nöropatiler:

Sinir basıları, Kronik İnflamatuar Demyelinizan Polinöropati (CIDP), radikülopleksus nöropati, akut ağırlı ince lif nöropatisi.

DPN, ekstremitelerin çoğunlukla da ayakların distal sinirlerini etkileyen en yaygın diyabetik nöropatidir (6). Ayaklarda uyuşma, yanma, karıncalanma, ağrı ve güçsüzlük en sık görülen belirtilerdir (38). Proprioepsiyon ve hafif dokunma duyularının azalması ile ilişkili olarak dengesiz ve ataksik yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük görülür. Ağrı ve ısı duyuları da azalmıştır. Dokunma duyusundaki anormal değişiklikler (alodini, ağrı) sonunda duyu kaybına ilerleyebilir. El ve ayaklarda distalden proksimale doğru 'eldiven-çorap' tarzında tutulum tipiktir (1). Bu belirtiler, diyabetik nöropatilerin % 75'ini oluşturan ve en sık görülen şekli olan DSPN'ye bağlı olarak gelişmektedir (38, 44). Duyusal-motor DSPN genellikle şu temel kriterlere göre tanımlanmaktadır: Hastanın açık bir şekilde ortaya konulmuş diyabet tanısı olmalı, polinöropatinin şiddeti diyabetin süresi ve şiddeti ile orantılı olmalı, duyusal-motor polinöropatinin diğer nedenleri dışlanmış olmalıdır (43).

Özellikle alt ekstremiteleri tutan DSPN, infeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli amputasyon nedenidir (1). Anormal duyu ve ilerleyici duyu kaybı nedeniyle eksternal travma ve/veya iç kemik basıncının anormal dağılımı sonucu diyabetik ayak ülserleri, infeksiyonlar ve nöro-osteo-artropati (Charcot ayağı: eklem erozyonları; farkına varılmamış, tekrarlayan, küçük fraktürler; kemikte demineralizasyon bozukluklarına bağlı ayakta ödem, sıcaklık artışı ve şekil bozuklukları ile karakterizedir) gelişebilir (1, 6).

Fokal DN'ler; ani başlangıçlı, birkaç hafta ya da ay içinde spontan olarak gerileyebilen özelliktedir. Kraniyal mononöropatilerde kafa çiftlerinden en sık 3. sinir tutulmakla birlikte 2., 4., 6. ve 7. sinirler de tutulabilir. Radikülopatilerde sinir köklerinin tutulumuna bağlı olarak bant tarzında yayılım gösteren torakal, abdominal veya trunkal ağrılar görülür. Brakiyal ve lumbosakral pleksusların tutulumunun olduğu pleksopatilerde ise ekstremitelere yayılım gösteren ağrılar görülür (1, 43).

DN periferik duyu ve motor sinirlerin yanında otonom sinir sistemini de etkiler. Vücuttaki tüm sistemlerin otonom nöropatiden etkilenme riski olmakla birlikte kliniğe en fazla kardiyovasküler, gastrointestinal ve genitoüriner sistem tutulumları ile ilgili sorunlar yansır. Kardiyovasküler otonom nöropati kliniğe egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi olarak yansır. Ayrıca bu hastalarda sessiz miyokard infarktüsü ve aritmiye bağlı mortalite de artmıştır (38).

DN taramasının Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanı konulduktan hemen sonra başlamak suretiyle her yıl yapılması önerilmektedir (1, 38). Tarama fizik muayene ile birlikte 10 gram bası yapan monofilaman ve diyapozon gibi basit klinik testlerle yapılmalıdır (1). En sık görülen erken belirtiler küçük liflerin tutulumunu gösteren ağrı ve disestezi (yanma ve karıncalanma gibi duyular) iken, büyük liflerin tutulumu ile hissizlik ve koruyucu duyu kaybı gelişebilir. Koruyucu duyunun kaybı duyusal-motor DSPN varlığını gösterir ve diyabetik ayak ülserasyonu için bir risk faktörüdür (51). Bu basit klinik testlerle ve bulgularla DSPN saptanabilir. Klinik özellik olarak asimmetrik tutulum gösteren, hızlı başlangıçlı veya motor tutulumun duyusal tutulumdan daha fazla olduğu atipik veya tanının belirsiz olduğu durumlar haricinde elektrofizyolojik testlere veya nörolojik muayeneye nadiren gerek duyulur (38, 44, 51).

Diyabetik polinöropati genellikle şu şekilde evrenir (43).

N0 : Nöropati yok.

N1a : *Semptom yok ancak nöropati bulguları mevcut.*

N2a : *Semptomatik hafif diyabetik polinöropati; duysal, motor veya otonom semptomlar; hasta topuk yürüyüşü yapabilir durumda.*

N2b : *Şiddetli semptomatik diyabetik polinöropati; duysal, motor veya otonom semptomlar; hasta topuk yürüyüşü yapamaz durumda.*

N3 : *Sakatlığa neden olan diyabetik polinöropati.*

Hipergliseminin derecesi ve süresi, nöropati gelişimi için bir risk faktörüdür. Primer risk faktörünün hiperglisemi olduğu yapılan çalışmalarla da gösterilmiştir (52). Sıkı glisemik kontrol ile tip 1 diyabetli hastalarda otonom ve periferik nöropati riskinin azaldığı, tip 2 diyabetli bazı hastalarda ise gelişim sürecinin yavaşladığı gösterilmiştir (1). Sıkı glisemik kontrol dışında altta yatan sinir hasarı için spesifik tedavi şu anda mevcut değildir (51).

2.1.5.2.2. Diyabetik ayak yaraları ve diyabetik ayak infeksiyonu

Diyabetik ayak (DA) yaraları ve diyabetik ayak infeksiyonu (DAİ), hastanın yaşam kalitesinin bozulmasına, tedavi maliyetinin ciddi düzeyde yükselmesine, alt ekstremitte amputasyonlarına ve mortalite artışına neden olan diyabetin önemli ve tedavisi güç komplikasyonlarıdır (1, 53). Diyabetlilerde DPN, PAH ve infeksiyona yatkınlık nedeniyle ayak yaraları ve nihayetinde amputasyonlar sık görülür (26).

DA yarası gelişmesinde birçok sebep olmakla birlikte başlıca neden diyabetle ilişkili vasküler hastalık ile en sık neden olan diyabetik duysal-motor nöropatinin kombine etkisidir. Nöropati nedeniyle yürüme biyomekaniği değiştiğinden hiperkeratoz oluşur ve tüm plantar basınç kallusun olduğu noktada yoğunlaşır. Ağrı duyusunun olmaması lezyon üstüne basmamayı yani doğal korunmayı engelleyerek yara gelişmesine yol açabilir. Duyu tutulumu nedeniyle ağrı ve sıcaklık algısı bozulduğundan ayak travmalara açık hale gelir. Doku bütünlüğünü bozan minör bir travma, örneğin uygun olmayan ayakkabı kullanımı, yanıklar, kesiler, böcek sokması gibi nedenler ağrı duyusu kaybı nedeniyle kolayca kronik yara gelişimini tetikler. Otonom nöropati ise anhidroz sonucunda deride kuruluğa ve çatlaklara neden olarak kallus oluşumuna katkıda bulunur. Nöropatiye eşlik eden iskemi, kontrolsüz hiperglisemi ve tekrarlayan biyomekanik travmalar sonucunda ortaya çıkan yüzeysel yara ve infeksiyonlar kısa zamanda derin yerleşimli apse ve osteomyelite ilerler (53). DAİ, diyabetin en sık hastaneye yatış ve en çok hastanede kalışa neden olan komplikasyonudur (1, 53).

Diyabet hastasında yaşam boyu DA yarası gelişme riski oranı % 12-25 olarak bildirilmiştir. Travmatik olmayan ayak amputasyonlarının % 50-70'i diyabete bağlı olarak gelişmekte olup DA komplikasyonları nedeniyle dünyada her 30 saniyede bir ayak kaybı meydana gelmektedir (1, 53). Hastaların % 50'den fazlasında ilk amputasyon sonrası 3-5 yıl içinde diğer bacağı için de amputasyon söz konusu olmaktadır. Ayağında yeni yara saptanan diyabetlilerde rölatif ölüm riskinin yaklaşık 2.5 kat arttığı gösterilmiştir (1).

Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye'de yılda yaklaşık 12.000 amputasyon yapılmakta olup bunların önemli bir kısmını diyabete bağlı amputasyonlar oluşturmaktadır. Türkiye'de yapılan prevalans çalışmasında diyabeti olan hasta sayısının 7 milyon kadar olduğu belirlenmiştir. Bu hastaların bir milyondan fazlasında DA yarası ve yaklaşık 500.000'inde DAİ olduğu tahmin edilmektedir (53, 54).

Yara iyileşmesi ve buna bağlı amputasyonların önlenmesi için multidisipliner bir anlayış içinde hastanın yakın takip ve tedavisi, acil ve agresif debridmanlarla ölü ve enfekte dokuların uzaklaştırılması, uygun antibiyotik tedavisi, metabolik kontrol, ayağın yükten ve basıdan kurtarılması, PAH'nin tanısı ve uygun şekilde tedavisi ile ayağın işlevinin kazandırılması gerekir. DA yarası olan seçilmiş vakalarda hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) bu tedavilerle birlikte bir yardımcı tedavi yöntemi olarak uygulanır. HBOT, DAİ'lerde iyileşme oranlarını artırmakta, iyileşme süresini kısaltmakta ve amputasyon oranlarını düşürmektedir (1, 53).

2.1.5.2.3. Diyabetin kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkileri

Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisine yönelik gelişmeler bu hastalıkla yaşam süresini uzatmakla beraber mevcut stratejiler ile hedef alınamayan yeni komplikasyonların ortaya çıkabileceği anlamı taşımaktadır. Kognitif fonksiyonlarda bozulma ve demans bu yeni komplikasyonlara örnektir. Bu nedenle son yıllarda diyabet ve kognitif bozulmalar arasındaki ilişki önemli ölçüde ilgi çekmeye başlamıştır (4, 5).

Kognitif fonksiyonlar; bellek, öğrenme, zihinsel esneklik, sözel yetenek, algı, dikkat, yürütücü işlevler ve soyut düşünme gibi yüksek beyin faaliyetlerini içerir (13, 55). Diyabette multifaktöriyel mekanizmalarla; psikomotor hız, yürütme fonksiyonu, işleme hızı, karmaşık motor fonksiyonlar, sözel akıcılık ve dikkatte bozulmalar gösterilmiştir. Diyabette olumsuz etkilendiği tespit edilmiş kognitif alanlar; Tip 1'de bilgi işlem fonksiyonlarında yavaşlama, psikomotor yetenek, dikkat, bellek, öğrenme, problem çözme, motor hız, kelime haznesi,

genel zeka, görsel algı, motor gücü, zihinsel esneklik, yürütme yönetme fonksiyonu iken Tip 2’de bellek (sözel bellek, görsel hafıza, çalışma belleği, hemen hatırlama, gecikmeli hatırlama), psikomotor hız, yürütme fonksiyonu, işleme hızı, karmaşık motor fonksiyonlar, sözel akıcılık, dikkat ve depresyondur (10).

Kognitif fonksiyonlardan bir ya da birkaçında meydana gelen kayıp için genelde kognitif fonksiyon bozukluğu terimi kullanılmaktadır (13, 56). Diyabet hastalarında kognitif fonksiyon bozukluğu; günlük aktiviteleri gerçekleştirmede zorluğa neden olmayan hafif kognitif bozukluktan genellikle demans olarak adlandırılan ağır kognitif fonksiyon bozukluğa kadar geniş bir spektrumda görülebilen DM’nin kronik bir komplikasyonudur (13, 14).

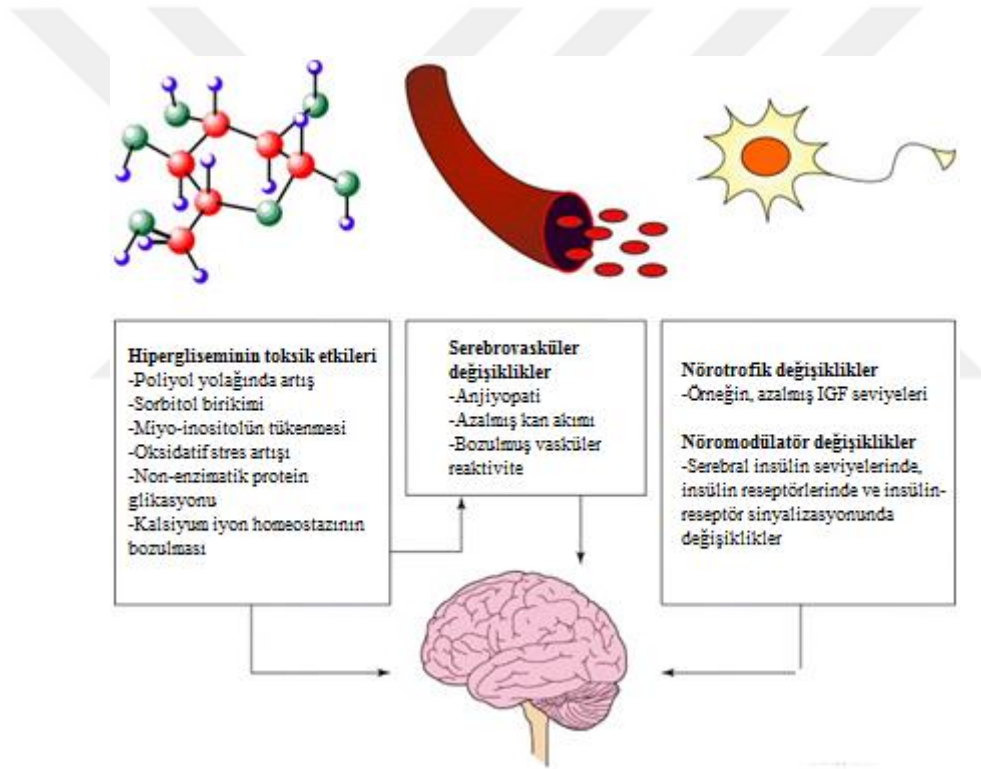
Demans; hastaların bellek, düşünme, davranış ve günlük yaşam aktivitelerini etkileyen bir sendromdur. En sık görülen alt tipi Alzheimer Hastalığı (AH) olup nöritik plaklar ve nörofibriler yumaklarla karakterize primer nörodejeneratif bir hastalık olarak kabul edilir. Vasküler demans ise ikinci en sık alt tipidir ve mikrovasküler hastalık ile seyreden inme ve kronik beyin iskemileri sonrasında görülür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre demans tanısı olan hasta sayısı 2012 yılında 35.6 milyon iken, bu sayının 2030’da 65.7 ve 2050’de 115.4 milyon olması öngörülmektedir. Artan prevalansı ve birçok sistemi etkilemesi nedeniyle diyabet ve buna bağlı demans önemli bir halk sağlığı sorunudur (57).

Diyabet hastalarında kognitif bozukluklar ve demans riskinin arttığı bilinmektedir (58). Diyabet, demansın hem vasküler hem de nörodejeneratif (Alzheimer Hastalığı) tiplerinin gelişmesi için bir risk faktörüdür. Tip 2 diyabet, demans riskinde yaklaşık 1.5-2.5 kat artış ile ilişkilidir (13, 59). Demans prevalansı tip 1 diyabette daha az açık olmakla beraber yapılan çalışmalarda kognitif bozulmalar hem tip 1 hem de tip 2 diyabetle ilişkili bulunmuştur (13, 60-62). Yapılmış olan 18 çalışmanın incelendiği bir meta analizde diyabetin demansın tüm türlerini ortalama 1.7 kat arttırdığı gösterilmiştir (58, 59). Ayrıca demans ve normal yaşlanmanın arasında kabul edilen hafif kognitif bozukluk insidansı da diyabetlilerde artmıştır (5). Yapılan çalışmalarda hastaların miks tip nörodejeneratif ve vasküler patolojileri olması nedeniyle demans alt tipleri net olarak ortaya konamamıştır. Bu nedenle diyabet ve demans arasındaki gerçek bağlantı hâlen tartışmalıdır ve kognitif gerileme etkenleri henüz net olarak anlaşılamamıştır (58, 59).

Genel olarak yaşlanan kişilerde kognitif fonksiyon bozukluğunun etiyolojisi iskemik ve dejeneratif patolojinin birleşimidir (13, 63). Vasküler demansta, diyabet tarafından şiddetlenen küçük damar hastalığı kognitif fonksiyonları etkiler. Ayrıca insülinin merkezi

sinir sistemindeki nöronları düzenlediğine, β -amiloid metabolizmasını etkilediğine ve diğer birçok etkisi ile beraber AH ilişkili patolojide rol oynadığına inanılmaktadır (13, 64).

Diyabette MSS'de hücrel ve moleküler mekanizmalar ile metabolik, serebrovasküler, nörotrofik ve nöromodülatör değişiklikler meydana gelmektedir. Sinaptik plastisitede ve kognitif fonksiyonlarda bozulmalar sonucu diyabetik ensefalopati ortaya çıkmaktadır (65). Beynin yapısal görüntülemeleri diyabetlilerde serebral anatominin kognitif bozukluğa yol açabilecek şekilde bozulduğunu ortaya koymaktadır. Her iki diyabet tipinde nöral yavaşlama, kortikal ve subkortikal atrofi ile beyaz cevherde mikroyapısal anormallikler öne çıkmaktadır (66-68). Diyabetik ensefalopatinin multifaktöriyel patogenezi **Şekil 3**'te özetlenmiştir.



Şekil 3. Diyabetik ensefalopatinin patogenezi (65).

2.1.5.2.3.1. Diyabette kognitif bozulmalara yol açan etkenler

Diyabet ve nörokognitif bozulmalar arasındaki ilişkinin mekanizması henüz net olarak belirlenememiştir. Ancak diyabetle ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri, glikoz toksisitesi, insülin rezistansı ve inflamasyon gibi nedenlerin yanı sıra demografik ve sosyoekonomik

nedenler ile genetik faktörlerin her iki hastalıkta da farklı patolojik süreçleri tetiklediği düşünüldüğünde bu ilişkinin multifaktöryel olduğu düşünülmektedir (69).

2.1.5.2.3.1.1. Hipoglisemi

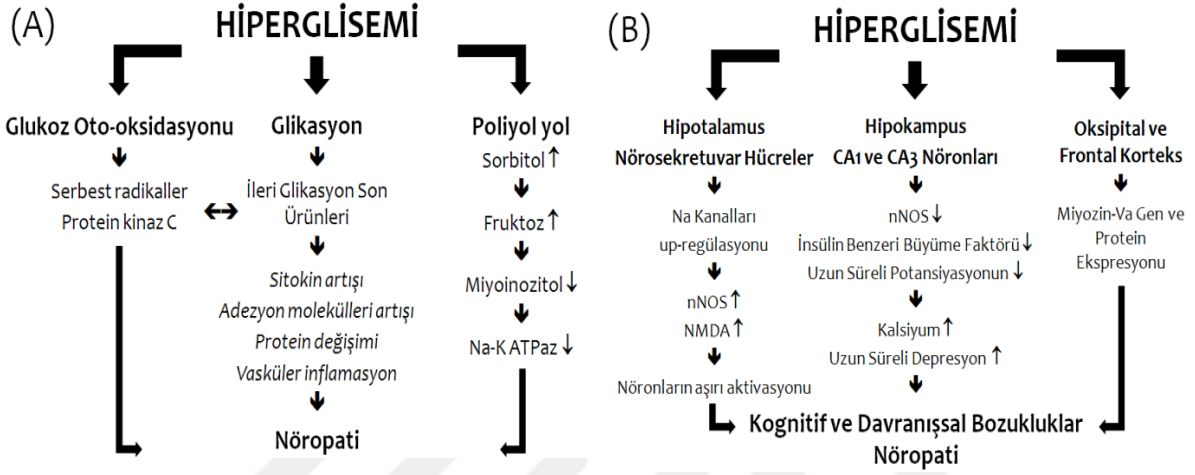
Diyabet tedavisinin bir yan etkisi olan hipoglisemi beyin fonksiyonlarının bozulmasına sebep olur. Tekrarlayan hipoglisemi gelişen hastalarda kognitif yıkım oranının 1.5-2 kat arttığı gösterilmiştir. Şiddetli hipoglisemi hipokampus ve serebral kortekste bulunan öğrenme ve hafıza ile ilgili merkezlerde nöronal hasara yol açabilmektedir (70, 71). Glikoz reperfüzyonu ile aktive olan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz hipogliseminin kendisinden bağımsız olarak nöron hasarından sorumlu tutulmaktadır (72). Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda kognitif bozulmalar ile hipoglisemi riski arasında ilişki görülmüştür (13). Tip 2 diyabeti olan yaşlı hastalarla yapılan bir çalışmada şiddetli hipogliseminin demans riskini arttırdığı saptanmıştır (13, 73).

2.1.5.2.3.1.2. Hiperglisemi

Diyabette hiperglisemi akut ve kronik mekanizmalarla kognitif fonksiyonların azalmasına neden olmaktadır. Akut değişiklikler serebral kan akışını değiştirerek serebral nöronlarda osmotik değişikliklere neden olmaktadır. Glikoz seviyesindeki dalgalanmalar kognitif fonksiyonlarda anlık değişime neden olabilmektedir (74-76). Hipergliseminin derecesi ile kognitif bozulmalar arasında iki yönlü bir ilişki olduğunu gösteren bazı kanıtlar vardır. Kognitif bozukluğun varlığı kötü glisemik kontrol ile ilişkilidir (13, 77). Bu muhtemelen hastaların öz yönetimin çeşitli bileşenlerini yerine getirememesinden kaynaklanmaktadır. Öte yandan hiperglisemi aracılığı ile artan ileri glikasyon son ürünlerinin üretimi ve oksidatif stres, nöronlara ve vasküler endotele zarar vererek kognitif bozulmalara yol açabilecek faktörler olarak gösterilmektedir (13, 78). İleri glikasyon son ürünleri aynı zamanda endotelin-1 aracılığıyla vazokonstriksiyonu arttırarak endotel hasarına ve serbest oksijen radikallerinin artmasına neden olabilir. DM’de serbest oksijen radikallerinin üretiminin artması, antioksidan savunma mekanizmalarının azalması ve lipid peroksidasyonu nedeniyle oksidatif stres artmaktadır (69). Oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve ileri glikasyon son ürünleri üzerinden DM’ye ait mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır (5).

Diyabet hastalarında hipergliseminin MSS’de neden olduğu nöropati ile kognitif ve davranışsal bozuklukların oluşumunda çeşitli metabolik yollar aracılığıyla ortaya çıkan pasif (glikoz oto-oksidasyonu, glikasyon ve poliyol yol) ve aktif (hipotalamik nöronlardaki

değişiklikler, hipokampal nöronlardaki değişiklikler, oksipital ve frontal kortekste nöronal ve glial hücrelerdeki değişiklikler) yanıtların rol oynadığı düşünülmektedir. Bu metabolik yollardan bazıları nöronal aktiviteden bağımsız olarak pasif yanıtların yer aldığı indirekt yolu oluşturur. Ayrıca hipergliseminin gen ekspresyonları ile MSS'deki nöronlarda oluşturduğu aktif yanıtların nöronal hasarda çok önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir (79). Hipergliseminin MSS'de oluşturduğu pasif ve aktif yanıtlar **Şekil 4**'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Hipergliseminin MSS'de oluşturduğu pasif (A) ve aktif (B) yanıtlar (79).

Hiperglisemi beyin dokusundaki metabolitleri değiştirmektedir. Yapılan çalışmalarda hipergliseminin beyin dokusunda taurini azalttığı ve inositolü artırdığı gösterilmiştir. Taurin ve insülin nöronal büyümeyi ve gelişmeyi uyarır. Hiperglisemi, anormal insülin seviyeleri ve hücre içi taurini azaltması ile nöronal büyüme ve olgunlaşmayı bozabilir. Yüksek inositol ise beyin hasarı göstergesi olan gliozisi yansıtır. İnositöl artışı, gliozis ve AH için bir mekanizma olabilen artmış amilin üretimini yansıtabilir (80).

Diyabet hastalarında yapılan çalışmalarda diyabet süresi, kötü metabolik kontrol ve bunun bir göstergesi olarak yüksek hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri ile kognitif bozulmalar arasında ilişki bulunmuştur (13, 81-85). Hiperglisemiye maruziyet uzadıkça diyabetle ilişkili diğer birçok komplikasyonun da görülme sıklığı artacağından hiperglisemi süresini birebir olarak kognitif bozuklukla ilişkilendirmek doğru olmayacaktır (86). Kontrolsüz diyabetlilerde biyobelirteç olarak HbA1c'nin demans ve kognitif fonksiyon bozukluğunu öngörmede potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (67).

Sonuç olarak diyabette kısa süreli ya da uzun süreli hiperglisemi sonucu artan serbest radikal üretimi, vazojenik ödem, serebral kan akımında azalma ve bununla beraber MSS hücrelerinde gen ekspresyonunda meydana gelen değişiklikler nöronal ve endotelyal hasara neden olmaktadır. Bu hasar ensefalopati, kognitif ve davranışsal bozukluklar gibi önemli klinik sorunlara neden olmaktadır (79).

2.1.5.2.3.1.3. Vasküler risk faktörleri

Vasküler kognitif bozukluk, vasküler hafif kognitif bozukluktan başlayarak vasküler demansa kadar kognitif yıkım süreçlerinin geniş bir spektrumunu oluşturur. Vasküler demansın patofizyolojisi karmaşık olup en yaygın patogenezi birden fazla büyük damar infarktı, tek stratejik yerleşmiş infarkt, birden fazla bazal ganglion ve beyaz cevher lakünleri veya geniş periventriküler beyaz cevher lezyonlarıdır (12, 87). Periventriküler beyaz cevher lezyonları en sık radyolojik prezentasyon formudur. Her iki diyabet tipinde beyaz cevherde nöral yavaşlama, kortikal atrofi ve mikroyapısal anormallikler öne çıkmaktadır. Demansların beşte biri serebrovasküler patolojiler ve hastalığın heterojen spektrumlu bir bozukluğu olan vasküler demans nedeniyledir. Vasküler demans AH'den sonra en yaygın ikinci demans bozukluğudur (12, 88, 89).

Vasküler demans gelişiminde DM'ye daha yüksek risk atfedilmektedir (69). Diyabet; iskemik inme, küçük damar hastalığı ve vasküler demans gibi bazı koşullar için bir risk faktörüdür. Diyabet ile ilişkili risk faktörleri obezite, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve inflamatuvar durumlardır (12, 90). Diyabetli hastalarda AH dışındaki diğer demans türlerinin görülme sıklığında artış gösterilmiştir. Diyabetli hastaların beyinlerinde ak maddede görülen hiperintensite ve subkortikal atrofi gibi değişikliklerin küçük damarlarda oluşan dejenerasyona bağlı olabileceği öne sürülmüştür (12). Diyabetin seyrinde birçok mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Çok sayıda çalışma vasküler komplikasyonları diyabetteki kognitif bozuklukların nedeni olarak göstermiştir (66, 91).

2.1.5.2.3.1.4. Hiperinsülinemi ve insülin direnci

Diyabette doku hasarı için mekanizmalar göz önüne alındığında anormal glikoz seviyeleri birincil ajan olarak kabul edilir ancak anormal insülin seviyeleri genellikle göz ardı edilir. İnsülin beyinde çok sayıda hücresel süreci düzenler. Nöronal büyümeyi, farklılaşmayı, sinaptik plastisiteyi, hücresel proliferasyonu ve nörotransmisyonu uyarır (80). Beyinde öğrenme, hafıza, enerji metabolizması üzerine etkileri vardır. İnsülin kognitif fonksiyonlar

için kritik bir nörotransmitter olan asetilkolinin sentezinden sorumlu asetilkolin transferaz enziminin ekspresyonunu düzenler (92, 93).

Beyindeki insülinin kan-beyin bariyerini geçen pankreas kaynaklı insülin olduğu düşünülmektedir (94). İnsülinin beyindeki fonksiyonu insülin reseptörlerinin dağılımı ile ilişkilidir. Araştırmalar beyindeki insülin ve insülin reseptörlerinin özellikle kognitif fonksiyonlar ile ilişkili olan serebral korteks, hipokampus, hipotalamus ve olfaktor bulbusta yoğun olarak bulunduğunu ortaya koymuştur. İnsülin direncinin kognitif bozukluk ve nörodejenerasyonda önemli rol oynadığı görüşü giderek yaygınlaşmaktadır (5, 92, 95).

İnsülin direncinin hafif kognitif bozukluk için bağımsız bir risk olduğu belirlenmiştir. Bu durum sporadik AH nedeni olabilmektedir (96, 97). Birçok çalışma AH ve diyabet ilişkisinde insülin direncine odaklanmıştır. İnsülin direnci insülin sensitivitesinde azalma ve rölatif insülin miktarında artışla beraberdir. Uzun süreli hiperinsülinemi kan-beyin bariyerini ve insülinin aktivitesini bozmaktadır. Uzun süreli insülin direnci sonucunda ise beyine insülin geçişi azalmakta ve beyinde beta amiloid miktarı artmaktadır (98). Diyabet hastalarında AH insidansı sıklığının iki kat fazla olması insülin direnci ve hiperinsülineminin MSS hasarına ve kognitif bozulmalara yol açtığını düşündürmektedir (99). Alzheimer hastalarının plazmasında saptanan hiperinsülinemiye karşın beyin omurilik sıvısında azalmış insülin saptanması bu hastalıkta insülin sinyalizasyonunda bozukluk olduğunu düşündürmektedir (100, 101). AH'nin son yıllarda nöroendokrin bir bozukluk olabileceği düşünülmekte ve beyinde oluşan insülin eksikliği ile insülin direncine dikkat çekmek için tip 3 DM şeklinde tanımı yapılmaktadır (102).

İnsülin direnci ve insülin sinyalizasyonunun bozulması ile AH'de ana patolojik komponentlerden biri olan tau fosforilasyonu artar ve nörofibriler yumaklar oluşur (103). Ayrıca insülin yıkım enziminin aynı zamanda beta amiloidi de yıkan enzim olması nedeniyle hiperinsülinemide beta amiloid yıkımı azalır ve amiloid birikimi olur. Çalışmalar diyabet hastalarında AH gelişiminde oksidatif stresin kilit rol oynadığını düşündürmektedir (104).

Diyabette tau hiperfosforilasyonu, A β birikimi, oksidatif stres ve oksidatif hasar artışı, mitokondriyal disfonksiyon ile AH gelişimine katkıda bulunur (105). İnsülin yıkım enzimi aynı zamanda amiloid β 'yı da yıkmaktadır. Hiperinsülinemide yıkım enzimleri yarışacağından amiloid β protein yıkımı azalır ve amilod birikimi olur (71, 95). Sinaptik plastisite, öğrenme ve hafıza gibi beyin fonksiyonlarında önemli bir faktördür. İnsülin hipokampal sinaptik aktiviteyi etkileyerek öğrenme ve hafıza gibi beyin fonksiyonlarında önemli rol oynamaktadır. İnsülin sinyalizasyonu bozulduğunda kognitif fonksiyonlar da bozulmaktadır (106).

2.1.5.2.3.1.5. Genetik faktörler

Diyabette genetik faktörler kognitif bozulmaya ve demansa katkıda bulunur. Beyin değişiklikleri ve kognitif fonksiyonlarda azalmalar en çok apolipoprotein E4 alleli olan diyabetli hastalarda belirgindir (107). Hiperinsülinemi ve insülin rezistansının özellikle apolipoprotein E4 alel taşıyıcılarında vasküler demans riskini yükselttiği ve AH'deki nöropatolojileri kötüleştirdiği düşünülmektedir (12, 69). Yapılan çalışmalarda 2 saatlik oral glikoz tolerans testi sonrası nöritik plakların arttığı ve bu ilişkinin apolipoprotein E4 alel taşıyıcılarında daha belirgin olduğu gösterilmiştir (108, 109). Ayrıca insülin yıkım enzimidaki genetik mutasyonlar diyabet ve AH için risk olarak saptanmıştır (110).

2.1.5.2.3.1.6. Biyokimyasal faktörler

Dolaşımda bulunan inflamatuvar biyobelirteç seviyeleri ile kognitif bozulmalar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları birbiriyle tamamen uyumlu olmasa da anlamlı ilişkiler bulunmuştur (111, 112). Diyabet hastalarıyla yapılan çalışmada yüksek IL-6 ve TNF- α belirteçlerinin varlığında kognitif fonksiyonların daha kötü olduğu gösterilmiştir (102, 113). Yine plazma viskozitesi ve hematokritin diyabetlilerde kognitif fonksiyonlar ile ilişkisi gösterilmiştir (114). Diyabet hastalarında hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın disregülasyonu ile yüksek kortizol düzeyleri kognitif fonksiyonların bozulması ile ilişkilendirilmiştir (115).

2.1.5.2.3.1.7. Sosyo-demografik faktörler

Yaş, cinsiyet, etnik köken, eğitim düzeyi diyabet ve kognitif bozulmalar ile ilişkili ortak durumlardır. Yapılan çalışmalar özellikle 65 yaş sonrası diyabetiklerde kognitif bozukluğun daha belirgin olduğunu göstermiştir (116).

2.1.5.2.3.1.8. Depresyon

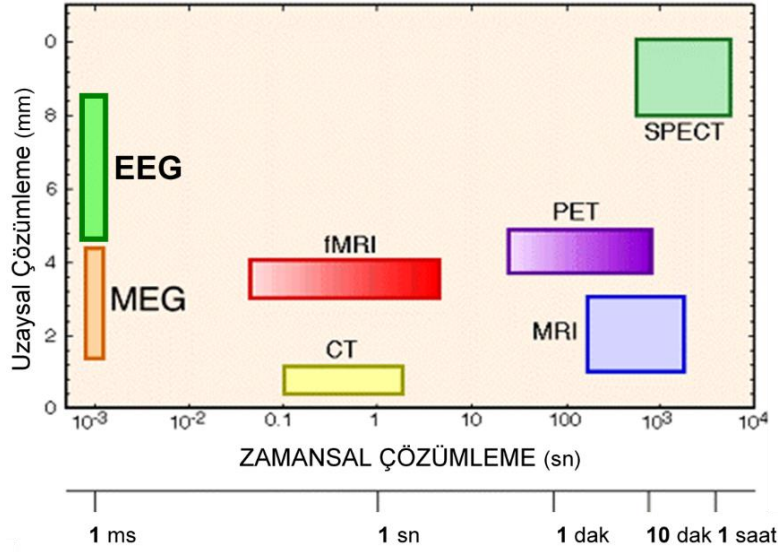
Diyabet hastalarında sıklığı normal popülasyona göre daha fazla olan depresyon kognitif bozulmaların nedenlerindendir. Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi diyabet hastalarında da hastalıkla mücadele kişide depresyona yol açabilmektedir. Ayrıca diyabette meydana gelen metabolik değişiklikler serebral nörotransmitter seviyelerini değiştirerek depresyona yol açabilmektedir. Depresyonun beyindeki vasküler hasara bağlı olabileceği ile ilgili görüşler de mevcuttur (117, 118). Depresyon, diyabet için predispozisyon oluşturmakta olup diyabetle arasında bir neden sonuç ilişkisi olabileceği düşünülmektedir (119).

2.2. KOGNİTİF NÖROBİLİMDE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Kognitif süreçler oldukça geniş bir aralığa sahip olup mental muayene sırasında test edilen inhibisyon, bellek, dikkat gibi çok sayıda zihinsel süreci içerir. Günümüzde kognitif süreçler klinik olarak, kognisyonun alt bileşenlerini olabildiğince izole bir şekilde ölçmeye çalışan NPT ile değerlendirilmektedir. Ancak bu değerlendirme testleri uygulayıcı sağlık çalışanlarının ve uygulanan bireyin özelliklerinden etkilenmektedir (120-123).

Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi aşamasında NPT ile beraber insanlarda çeşitli elektronörofizyolojik ve radyolojik yöntemler beyin yapısal, işlevsel ve metabolik fonksiyonlarının incelenmesi amacıyla kullanılan diğer yöntemlerdir. Elektronörofizyolojik yöntemler elektroensefalografi (EEG) temelli beyin işlevleri kayıtlamalarıdır. Klinik araştırmalarda spontan EEG kayıtları kullanılırken, bilimsel araştırmalarda OİP gibi uyarılmış beyin potansiyellerinden yararlanılır.

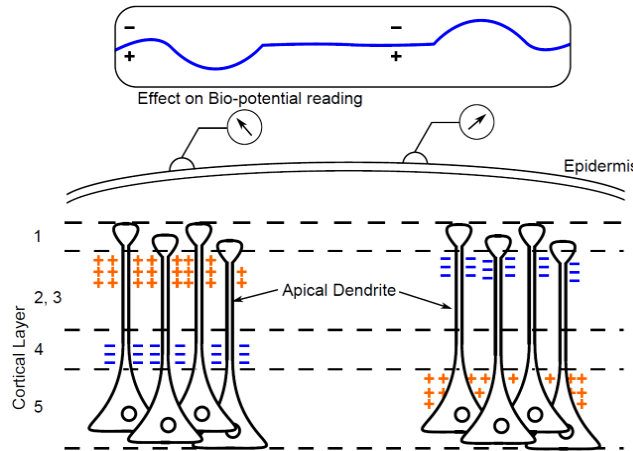
Beynin yapısal olarak görüntülenmesinde bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Fizyolojik, biyokimyasal ve metabolik işlevlerinin araştırılmasında ise magnetoensefalografi (MEG), pozitron emisyon tomografisi (PET), tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT), manyetik rezonans spektroskopi (MRS) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) gibi yöntemler kullanılmaktadır. Beynin yapısal olarak görüntülenmesi amacıyla kullanılan bu gelişmiş yöntemler dolaylı bir bilgi sağlamaktadır. Ayrıca yapısal olarak görüntülenen bozukluklara kognitif bozukluklar her zaman eşlik etmemektedir. EEG temelli bir yöntem olan OİP ise uyaran ile ilişkili bir nöral aktivite indeksidir ve zamansal çözünürlüğü milisaniye (ms)'ler düzeyindedir. Bu nedenle kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde en yeni görüntüleme tekniklerine kıyasla oldukça ileri bir yöntemdir. Kognitif süreçlerin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerin uzaysal ve zamansal çözünürlük bakımından karşılaştırması **Şekil 5**'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Kognitif süreçlerin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerin uzaysal ve zamansal çözünürlük bakımından karşılaştırılması.

2.2.1. Olaya ilişkin beyin potansiyelleri

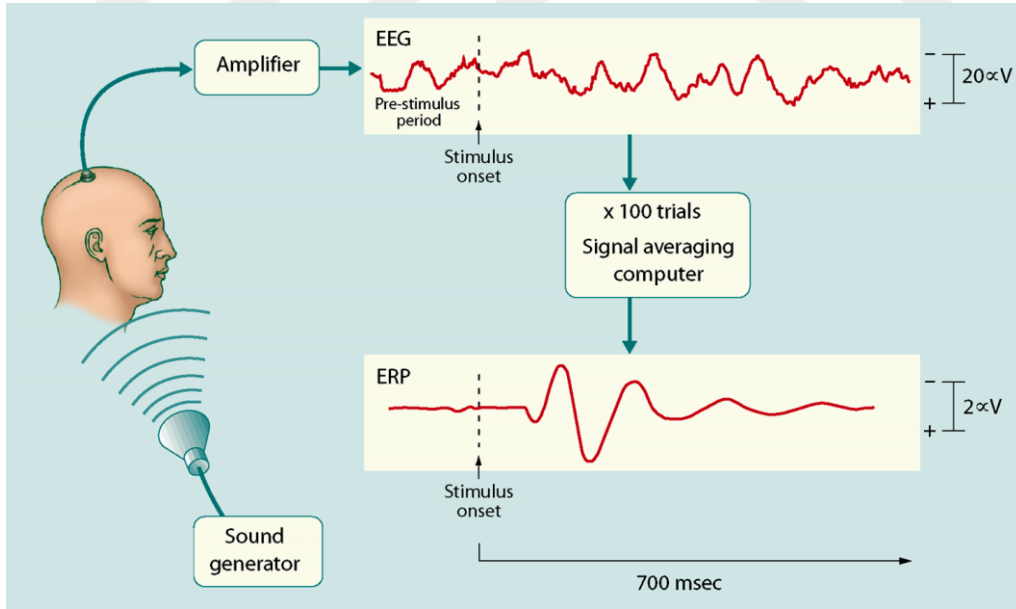
EEG, kafatası yüzeyine dik olarak dizilmiş olan ve serebral kortekste yer alan aktif piramidal hücrelerin apikal dendritlerine ait postsinaptik potansiyelleri yansıtır (**Şekil 6**). Elektrotların saçlı deriye yerleştirilerek beyindeki biyoelektriksel aktivitenin EEG ile kaydedilmesi yöntemi Hans Berger tarafından 1929 yılında keşfedilmiştir. EEG kayıtlama yöntemi beyin araştırma yöntemleri arasında yerini almış ve günümüze kadar önemini korumuştur.



Şekil 6. EEG'nin fizyolojik mekanizması.

EEG'nin sinir bilimindeki yeri, uyarılmış potansiyeller (UP, evoked potentials, EP) ve olaya ilişkin potansiyeller (OİP, event-related potentials, ERP) kavramları ile yeni bir boyut kazanmıştır (124). EEG aktivitesi sırasında uyaranlara yanıt olarak ortaya çıkan zaman bağımlı potansiyel değişimleri uyarılmış potansiyeller olarak adlandırılmaktadır. Sutton ve arkadaşları tarafından 1970'lerde kaydedilen ve kognitif fonksiyonlarla ilişkili uzun latanslı uyarılmış potansiyellere ise OİP adı verilmektedir (125).

Kognitif fonksiyonların iyi bir göstergesi olan OİP, beyin yapılarında belirli olaylara veya uyarılara yanıt olarak üretilen çok küçük voltajlardır. Kognitif işlevler sırasında beyin fizyolojik incelenmesini sağlar ve zamansal işlevi hakkında bilgi verir (124). OİP, herhangi bir uyaran sunumuna karşılık zamansal kilitli olarak kaydedilen EEG dilimlerinin aritmetik ortalamasının alınması ile elde edilmektedir. Bu yöntemde aynı uyarının pek çok defa tekrarlanması ve bu uyarana bağlı olarak ölçülen EEG dilimlerinin ortalamasının alınmasıyla beyin arka plandaki elektriksel etkinliği belirginliğini yitirirken, yinelenen uyaranlara ilişkin etkinlik belirginleşmektedir (126). **Şekil 7'**de tekrarlanan EEG dilimlerinin ortalamalarının alınmasıyla analiz edilecek olan OİP (ERP) dalgalarının elde edilmesi gösterilmiştir.



Şekil 7. OİP (ERP) dalgalarının elde edilmesi.

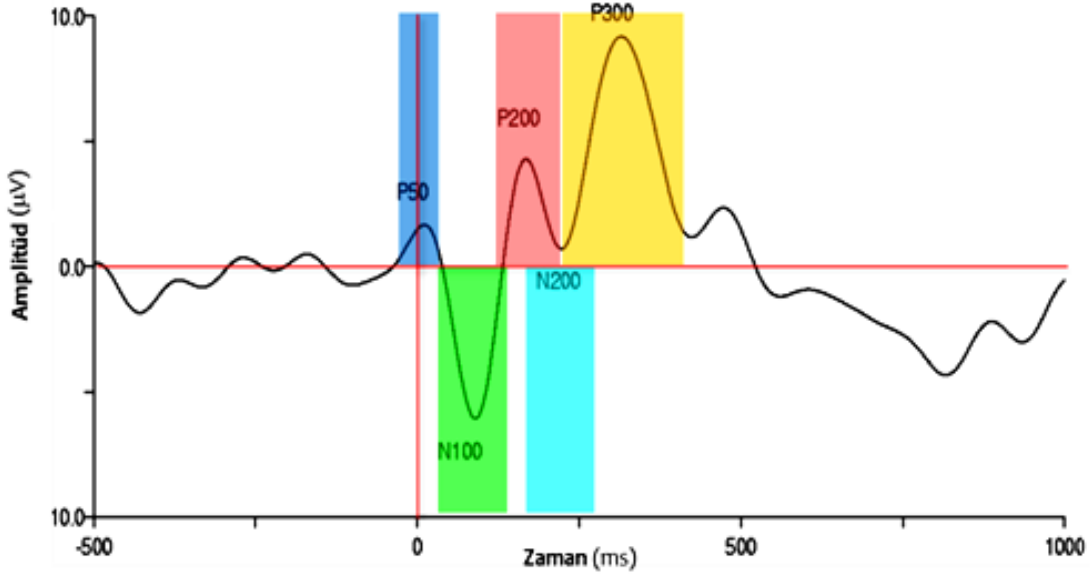
Bir OİP bileşeni; latans (latency), polarite (polarity), genlik (amplitude) ve topografi (topography) olmak üzere başlıca dört değişkenle ifade edilmektedir.

- **Latans**, uyarının sunumu ile potansiyelin oluşumu arasındaki süreyi ifade eder. Birimi genellikle ms (milisaniye) ile gösterilir.
- **Polarite**, OİP bileşeninin pozitif (P) ya da negatif (N) yönde olması ile ilişkili değişkendir.
- **Genlik**, bileşenin yarattığı elektriksel gerilim olup mikrovolt (μV) cinsinden ifade edilmektedir.
- **Topografi** ise OİP'nin kafa yüzeyi üzerindeki mekânsal dağılımını göstermektedir (127).

OİP bileşenleri adlandırılırken başlıca latans ve polarite değişkenleri kullanılmaktadır. Örneğin; P300'ün adlandırılmasında kullanılan "P" bileşenin pozitif polaritede olduğunu, "300" ise bileşenin tepe genliğe uyarının sunumundan yaklaşık 300 ms sonra ulaştığını ifade etmektedir (127).

2.2.1.1. Oddball paradigması

OİP'de kognitif süreçleri aktifleyen uyaran paradigmaları kullanılmaktadır. Bu paradigmalar arasında Oddball paradigması en sık kullanılandır. Oddball paradigmasında herhangi bir fiziksel boyutta birbirinden farklı olan standart ve standart dışı uyaranlar kişiye sırasıyla % 80 ve % 20 olasılıkla rastlantısal olarak uygulanır ve kişiden standart dışı uyarıyla karşılaştığında bir ödev (düğmeye basma gibi) gerçekleştirmesi istenir. Bu koşullar altında N100 (N1), P200 (P2), N200 (N2) ve P300 (P3) gibi potansiyeller elde edilir. Oddball paradigması ile elde edilen ve kognitif önemi olan OİP **Şekil 8**'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Oddball paradigması ile elde edilen kognitif öneme sahip potansiyeller.

İnsan beyninin normal olarak nasıl bilgi işlediği ve nörolojik (AH gibi) veya psikiyatrik bozukluklarda (şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk vs.) bu işlemin ne şekilde ters yönde ilerlediği konusunda OİP önemli bilgiler sağlayabilir (128). OİP kayıtlarında ortaya çıkan erken bileşenlerin (< 100 ms) duyuşal sinirler, beyin sapı ve primer duyuşal korteksten kaynaklanan aktiviteyi yansıttığı, geç bileşenlerin (> 100 ms) ise bilgi işleme yönünü, dikkati, karar vermeyi ve yakın belleği yansıttığı bildirilmiştir (129, 130). P300 yanıtının oluşmasında prefrontal korteksin düzenleyici rolünün etkili olduğu ve karar verme mekanizmasındaki yetersizliğin prefrontal bozukluklarla ilişkili olduğu da bildirilmektedir (131).

2.2.1.1.1. P50 veya P100

Duyuşal bilgi akışının denetiminde ortaya çıkan potansiyellerdir. Birçok psikiyatrik hasta grubunda (şizofreni dâhil) şartlanmalı testlerde P50 büyüklüğünde artış gösterilmiştir. Bu da kapı düzeneğindeki azalmayı yansıtır (132).

2.2.1.1.2. N100

Genellikle ekzojen kökenli olduğu kabul edilen bu potansiyel dikkate alınmayan (hedef olmayan) uyarılarla daha belirgin olarak kayıtlanmaktadır. Frontal ve santral alanlarda daha yüksek genlikte olup uyarının olasılığından etkilenmez (133).

İşitsel uyaranlarla elde edilen N100 (N1) potansiyelinin latansı başlıca akustik faktörler tarafından belirlenmekte ve uyaranlar arasındaki aralık kısaldığında genliği düşmektedir. Özellikle EEG’de Cz elektrodu bölgesinde maksimum değerlere ulaşması nedeniyle verteks potansiyeli olarak da bilinmektedir. Habitüasyon (alışma) gösteren yani uyaranın tekrarlanması durumunda genliği azalan bir potansiyeldir. Uyaranın özelliklerinde herhangi bir değişiklik ile habitüasyon etkisi ortadan kalkar ve genliğinin artmasına yol açar.

N1, seçici dikkat ile ilişkili içsel psikolojiden etkilenen en erken OİP kompleksidir. Hillyard tarafından geliştirilen paradigmanda seçici dikkatin değerlendirilmesi amacıyla iki tondan oluşan uyaranlar, uyaranın sunulduğu kulak ve uyaran tonu rastlantısal olarak değiştirilerek denekten bir kulağa gelen ve diğerine göre daha ince olan sese dikkat etmesi istenir. Hedef sesler ile standartlara kıyaslandığında daha büyük N1 dalgası elde edilir (134).

2.2.1.1.3. P200

P200 (P2) dalgası N1’i takip etmektedir ve farklı uyaran özelliklerine karşı duyarlılıkları kıyaslandığında benzer oldukları görülmüştür. Bununla beraber P2 farklı nöronal üreticilere sahip olabilir. Birçok endojen OİP bileşeni çok sayıda kognitif görevde işlem görebilmekte ve bu da kognitif işlemlerin zenginliğini göstermektedir (132).

2.2.1.1.4. N200

Özellikle P300a (P3a) ile birliktelik gösteren N200 (N2) bileşeni uyaran sonrası 200 ms civarı ikinci büyük negatif defleksiyonu yapar. En iyi bilinenleri N2a veya diğer adıyla mismatch-negativity (MMN) ve N2b olmak üzere 8 alt bileşeni tanımlanabilmiştir.

Mismatch negativity (N2a), katılsız durumlarda yani kişilerden etraftan gelen işitsel uyaranları önemsemeyen verilen dikkat çekici başka bir görevi yerine getirmesi istendiğinde en iyi şekilde gözlemlenir. Uyaran değişikliğine duyarlı serebral işlemlerle üretilebilmekte ve dikkat bağımsız otomatik bir işlem olarak yol göstermektedir. Bu bileşen fronto-sentral dağılıma sahiptir ve temporal bölgelerde ortalara kıyasla daha büyük elde edilir. N2a’nın dikkat artışına paralel olarak artıp artmadığı konusu hâlen tartışmalıdır (124).

N2b, bu bölgede elde edilen bir diğer alt bileşen olup N2a’dan biraz daha geç gözlemlenir. Uyarana ait değişikliğin verilen ödev bakımından anlamlı olduğu ve deneğin dikkatini uyarandaki değişikliğe odakladığı durumlarda görülür. Sınıflama zorluğu ve dikkat gibi ödev ilişkili etmenlere bağlıdır. Bu negatif dalgayı çoğu zaman bir P3a takip etmektedir. Karar verme süresinde N2’nin P3 dalgasına kıyasla daha iyi bir endeks olduğu ileri sürülmüştür. Güncel çalışmalar ise N2’nin öncelikle çatışma ile ilgili etkileri, buna karşılık

P3'ün ise ağırlıklı olarak motor inhibisyonunu yansıttığını göstermektedir (135). Bazı araştırmacılar tarafından N1 hazırlık, N2 motor, P2 ise referans potansiyel olarak adlandırılmaktadır (136).

2.2.1.1.5. P300

Sutton ve arkadaşları tarafından 1965 yılında keşfedilen P300 (P3) dalgası OİP alanında yapılan araştırmaların ana bileşeni olmuştur. Çalışma belleğinin güncellenmesini yansıttığı düşünülmektedir. Latans aralığı 20-70 yaş arası çoğu erişkin için işitsel uyarılara göre 250-400 ms'dir. Gecikmesi genellikle iki olayın birbirinden ayrımından kaynaklanan uyarın sınıflandırması hızı olarak yorumlanır. Kısa gecikmeler uzun gecikmelere göre üstün zihinsel performansı gösterir. P3'ün amplitüdü uyarı bilgilerini yansıtmakta ve daha fazla dikkat daha büyük P3 dalgaları üretmektedir. Bu bileşenin ortaya çıkarılması için en sık Oddball paradigması olmak üzere oldukça çeşitli paradigmlar kullanılmıştır (125, 137).

OİP'nin P3 bileşeni, dikkat ve bellek süreçleri yansıtması nedeniyle yaşla ilişkili kognitif fonksiyon bozukluğunun bilimsel olarak araştırılmasında sıkça kullanılmıştır. Demans, depresyon, kronik alkolizm ve şizofreni gibi nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda anormal P3 bulguları bildirilmiştir (138, 139).

2.2.1.2. Sürekli Performans Testi

Sürekli Performans Testi (SPT), sürekli dikkat ve uyanıklığın ölçülmesi için klinikte en yaygın olarak kullanılan ölçüm araçlarından biridir. Temel amacı seyrek ortaya çıkan uyarana karşı verilen seçici dikkat ve uyanıklık tepkilerinin ölçülmesidir (140).

Kognitif fonksiyonların alt alanlarının incelenmesi amacıyla SPT sırasında gerçekleştirilen OİP çalışmalarında bazı tipik özellikler gözlenmektedir. Basma OİP'de uyarın sonrası 200-400 ms aralığında fronto-sentral maksimum gösteren ve inhibisyon sürecini yansıtan negatif bir defleksiyon (basma-N2) dalgası izlenir (141, 142). Bas ve basma OİP'de görülen diğer tipik özellik P3 topografisi ile ilişkilidir. Tipik olarak; Cz'de maksimum gösteren basma-P3 daha önde ve Pz'de maksimuma ulaşan bas-P3 ise daha posteriora konumlanmıştır (143, 144). Bu etkinin de yine yanıt inhibisyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. P3 topografisindeki bu tipik özellik, Fallgatter ve arkadaşları tarafından "basma öne kayması" (NoGo-anteriorisation) olarak tanımlanmış ve prefrontal/kognitif kontrolün nicel olarak ifade edilmesini sağlayan güvenilir bir parametre olduğu öne sürülmüştür (145, 146).

SPT paradigması kullanılarak bas-basma koşullarına ait bu özelliklerin şizofreni, obsesif kompulsivite, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi farklı hasta gruplarındaki yansımaları birçok çalışmanın konusu haline gelmiştir (145, 147-149).

2.2.2. Nöropsikolojik testler

Kognitif süreçler, sinir sistemine ait fizyolojik ve patolojik olayları yansıtması nedeniyle nöroloji, psikiyatri, fizyoloji gibi birçok bilim alanının konusu olmuştur. Bu nedenle beyin araştırmalarında elektronörofizyolojik yöntemler ile nöropsikolojik testler (NPT) gibi farklı disiplinlere ait araçların birlikte uygulanması klinik pratikte verilerin daha objektif değerlendirilmesine imkan sağlamıştır (150, 151). Nöropsikoloji, zihinsel işlev ve davranışların beyinle olan ilişkisini inceleyen ve kognitif bozulmaları olan hastalarda hangi kognitif fonksiyonların etkilendiğini NPT ile ortaya koyan bilimdir. NPT kişinin yazıyla, hareketle veya sözel olarak ifade edilen ödevleri aynı şekilde yanıtladığı, kişinin yanıtları ile bu sırada sergilediği davranışlarının değerlendirildiği yöntemlerdir (120).

Klinikte sinir sistemi ile uğraşılan alanlarda tanısal olarak objektif testlere duyulan ihtiyaç NPT'nin gelişimini tetiklemiştir. Gelişen radyolojik görüntüleme yöntemleri ile birlikte nöroşirurji alanında nöropsikolojiye duyulan ihtiyaç azalırken nöroloji ve psikiyatri alanlarında rutin klinik yöntem haline gelmiştir. Babcock ile 1930'larda formal test bataryaları ile beyin işlevlerinin çok boyutlu olarak incelenmesi çabası ile başlayan, Wechsler, Halstead, Reitan gibi araştırmacıların bu alanda yaptığı çalışmalar ve Goldstein, Luria, Teuber gibi araştırmacıların klinik gözlemlerinin de katkısıyla NPT 1960'larda kabul gören nörodiagnostik bir yöntem haline gelmiştir (120). NPT, demans gelişmiş olan veya henüz demansa özgü işlevsel ve davranışsal bozulmalar ortaya çıkmamış olan ancak demans gelişme ihtimali olan hastaların erken evrelerindeki kognitif bozulmalarının düzeyini belirlemek amacıyla kullanılmaktadır (152).

NPT ile değerlendirilen kognitif alanlar; öğrenme ve bellek, uyanıklık, dikkat, konsantrasyon, yürütücü işlevler (şema ve kurulumları koruma, değiştirip düzenleyebilme, enterferans direnci yani çeldiricilere karşı koyabilme, uygun olmayan cevabı baskılayabilme, zaman ve mekan üzerinde olayları bütünleştirebilme, kategori değiştirebilme, belleği tarayabilme, bellek izleri üzerinde çalışabilme, stratejiler kurup değiştirebilme, akıl yürütme, soyut düşünme, planlama, sıralama), dil becerileri, hesaplama becerisi, dikkatin mekânsal dağılımı, karmaşık algısal işlevler, yapılandırma ve praksi başlıkları ile özetlenebilir (153-155). Kognitif alanların değerlendirilmesinde kullanılan bazı NPT bataryaları **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Kognitif alanların değerlendirilmesinde kullanılan bazı NPT bataryaları.

KOĞNİTİF FONKSİYONLAR	NPT
Öğrenme ve bellek	• Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) • Wechsler Bellek Ölçeği-Geliştirilmiş (WMS-R) • Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi • California Sözel Öğrenme Testi (CVLT)
Dikkat, uyanıklık, konsantrasyon	• Sayı Menzili Testleri • Görsel Menzil Testi • Geri sayımlar
Perseverans (sebat etme), dikkati sürdürme	• Kelime Listesi Oluşturma Testleri (Kategori Akıcılığı ve Fonemik Akıcılık) Seriler halinde sayma
Yönetici işlevler (Enterferans direnci, cevap inhibisyonu, kategori değiştirebilme)	• İz Sürme (Trail Making) Testi • Alternan Diziler Testi (Luria) • Stroop Testi • Wisconsin Kart Eşleme Testi
Planlama, sıralama (dizileme)	• Saat Çizme Testi • Birbirini İzleyen Ardışık Diziler Testleri
Dil becerileri	• Boston Afazi Tanı Değerlendirmesi (BDAE) • Boston Adlandırma Testi (BAT)
Akıll yürütme, soyutlama becerileri	• Wechsler Yetişkin Zeka Testi (WAIS) • WAIS Muhakeme alt Testi • Raven'in Progresif Matrisler Testleri
Aritmetik	• WAIS Aritmetik alt Testi
Dikkatin mekânsal dağılımı	• Aynı Anda İki Yanlı Uyarı • Harf ve Şekil Ayıklama Testi • Çizgileri Ortadan Bölme
Karmaşık algısal işlevler	• Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi • Yüz Tanıma Testi
Konstrüksiyon (yapılandırma)	• WAIS Küplerle Desen Testi • Çubuk, Küp, Ev, Papatya Kopya Etme • Rey-Osterrieth Karmaşık Şekli Kopya Etme • Saat Çizme
Praksi	• Apraksi Testleri

2.2.2.1. Geriatrik Depresyon Ölçeği

Yesavage ve arkadaşları tarafından özellikle yaşlılarda uygulanmak üzere 1983 yılında depresyonun varlığını tespit etmek için geliştirilmiştir. Azalmış duygulanım, benlik algısında zayıflama, motivasyon zayıflığı, gelecek yerine geçmişe olan yönelim, yaşamdan geri çekilme, kognitif sorunlar, obsesif nitelikler ve ajitasyon gibi alanları kapsayan 30 soru içermektedir. Depresyon lehine verilen cevaplar 1 puan olarak değerlendirilir. Ölçeğin kesme noktası 13 olarak belirlenmiştir. Türkçe geçerlik ve güvenirliği Ertan ve arkadaşları tarafından 1997 yılında yapılmıştır (156-158).

2.2.2.2. Beck Anksiyete Ölçeği

Beck ve arkadaşları tarafından kaygı ve zamana yayılmış korku duygularının kişi üzerindeki etkisine bakılarak kişinin anksiyete düzeyini ölçmek üzere 1988 yılında geliştirilmiş olan bu ölçek toplam 21 sorudan oluşmaktadır. Hastaların sorularda bulunan durumlardan ne kadar etkilendiği hiç (0 puan), hafif düzeyde (1 puan), orta düzeyde (2 puan), ciddi düzeyde (3 puan) şeklinde değerlendirmesi istenir. Elde edilen toplam puan hastanın anksiyete puanıdır. Ölçeğin kesme noktası 17 olarak belirlenmiştir (158, 159).

2.2.2.3. Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu Sayı Menzili Alt Testi

Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R) ilk kez 1945 yılında geliştirilmiş olan testin yeniden düzenlenmiş hali olup bellek ölçümünde kullanılan en kapsamlı ve psikometrik bakımdan en gelişmiş ölçme aracıdır. Basit dikkatin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bu testte hastalardan kendisine söylenen sayıları düz sayı menziliinde aynı sırayla, ters sayı menziliinde ise sondan başa yani geriye doğru tekrarlaması istenir. Hasta kendisine söylenen sayıları doğru söyledikçe uzunluk artırılır ve aynı sayı uzamından iki tanesini yapamadığında test bitirilir. Hasta hangi uzamda kaldıysa bu hastanın menziliini gösterir. Düz sayı menzili ile ters sayı menzili arasındaki farkın 1 ya da 2 olması beklenir. Düz sayı menzili bazı kaynaklarda kısa süreli bellek olarak ifade edilirken ters sayı menzili ise karmaşık dikkat çevresinde ele alınabilmektedir (158, 160, 161).

2.2.2.4. Sözel Akıcılık Testi

Sözel Akıcılık Testi (SAT), hastaların seçilmiş belirli bir harf veya semantik kategori üzerinden belirli bir zaman içerisinde spontan kelime üretmesi ve saymasına dayanmaktadır. İlk versiyonu Talland tarafından geliştirilmiş olan bu testin Benton ve arkadaşları tarafından geliştirilen sonraki versiyonunda F, A, S harfleri ile başlayan fakat özel isim, sayı ve aynı kökten türeyen kelimeler olmayan kelimeler saymaları istenir. Türkçe formu K, A, S harfleri ile uygulanan bu testte dikkati sürdürme performansı ölçülmektedir. Testin uygulanması esnasında hastalardan 1 dakika içerisinde sayabildikleri kadar hayvan ve yine her biri için verilen birer dakika içerisinde K, A, S harfleriyle kelimeler saymaları istenir. Sayılan kelimelerin içinden perseverasyonlar, kategori dışı ve özel isim kelimeler çıkarılarak toplam kelime sayıları bulunur (158, 162, 163). Belirli sayıda kelime üretilmemesi, aynı kelimelerin tekrarlanması, 5 sn'nin üzerindeki duraksamalar ile ilk 15 sn'de çok sayıda kelimenin üretilip sonraki 45 sn'de çok daha az sayıda kelimenin üretilmesi hastada dikkatin sürdürülmesinde zorluk olduğunu gösterir (164).

2.2.2.5. StroopTesti

JR Stroop tarafından 1935 yılında geliştirilmiş olan bu testte hastaların enterferansa direnç gösterebilme ve alışılmış cevabı bastırarak istenilen cevabı verebilme becerileri gibi kognitif (yürütücü) işlevler ölçülmektedir. Testin uygulanması sırasında öncelikle hastanın okuma becerisini görebilme amacıyla beyaz zemin üzerine siyah renkle yazılmış renk isimleri okutulur. Bu aşamadan sonra renkli karelerin renklerini söylemesi istenir ve hastada renk söyleme eğilimi oluşturulur. Daha sonra hastadan farklı renklerle yazılmış olan kelimeleri okuması istenerek hastada okuma eğilimi oluşturulur. Son olarak hastadan yazılı olan renk isimlerinden farklı renkle yazılmış kelimelerin hangi renkle yazılmış olduğunu söylemesi istenir. Burada ise hastadan oluşturulan okuma eğilimini bastırarak renkleri söylemesi beklenir. Eğer kişi mürekkebin rengini söylemiyor ancak kelimeyi okuyorsa bu çeldiricilerle baş edemediğini gösterir. Kelimelerin rengini söylemeyip okuması yanlış olarak sayılır. Bu yanlışını fark ederek düzeltmesi ise spontan düzeltme olarak sayılır. Kelimelerin renklerini söylediği süreden bir önceki kelimeleri okuduğu süre çıkartılarak hastanın enterferansa direnci hesaplanır. Bu sürenin yüksek olması ve hastanın son işlemde yani kelimelerin rengini söylerken çok sayıda hata ve spontan düzeltme yapmış olması hastanın dikkatinde bozulma olduğunu, çeldirici uyaranlar ile baş etmekte güçlük çektiğini düşündürmektedir (158, 164, 165).

2.2.2.6. İz Sürme Testi

İlk olarak 1944 yılında Amerika Birleşik Devletleri ordusu psikologları tarafından geliştirilen bu test ile çalışma belleği, görsel-motor hız, görev değiştirebilme, enterferansa duyarlılık, cevap eğilimini bastırabilme becerileri ve mental esneklik ölçülmektedir. Testin A ve B formu bulunmaktadır. Hastanın öncelikle A formunda dağınık olarak yerleştirilmiş olan sayıları 1'den başlayarak 25'e kadar sırayla çizgiler çizerek birleştirmesi istenir. Daha sonra ise B formunda dağınık olarak yerleştirilmiş olan sayı ve harflerin önce bir sayı sonra bir harf olacak şekilde doğru sıra ile birleştirilmesi istenir. Hata yapılması durumunda hasta uyarılarak en son doğru yaptığı yere yönlendirilir ve buradan devam edilmesi istenir. Her iki form için de süre ve düzeltme sayıları belirlenir. İki formun süre farkına bakılarak enterferans süresi hesaplanır ve norm değerlerine göre değerlendirilir (158, 166, 167).

2.2.2.7. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi

Öktem tarafından 1992 yılında geliştirilmiş olan Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖSBST) ile kişide sözel bellek sorunu olup olmadığı ölçülür. Birbirinden bağımsız 15

kelimeden oluşan liste hastaya öğreninceye kadar veya maksimum 10 kez okunmaktadır. Her okumadan sonra hastadan aklında kalan kelimeleri söylemesi istenir ve hastanın kelimeleri söyleyiş sırası kaydedilir. Bu şekilde hastanın öğrenme şekli ve stratejisi değerlendirilir. Örneğin AH’de hastalar en son kelimeleri ilk olarak söyleme eğilimindedir. Maksimum 10 tekrardan sonra 30-35 dakika beklenir. Hasta dikkatini verebileceği sözel olmayan bir şeye yönlendirilir. Bu süre sonunda ise hastanın öğrenilen kelimeleri geri getirmesi ve yeniden hatırlaması istenerek uzun süreli hatırlama test edilir. Hatırlanamayan kelimeler için çeldiricilerin olduğu çoktan seçmeli kelime listesi okunur. Yanlış hatırlamaların olduğu durumlarda ise zorlamalı seçim yaptırılır ve hedef kelimelerin bulunması istenir. Test sonrasında hastanın ilk tekrarda getirdiği kelime sayısı olan anlık hatırlama miktarı ve tekrarlar sırasında aldığı puanlar toplanarak elde edilen öğrenme puanı hesaplanır ve öğrenme süreci değerlendirilir. Daha sonra uzun süreli bellek için 30 dakika sonra hatırladığı toplam kelime miktarına (serbest hatırlama ve tanıma) bakılır ve norm değerleri kapsamında değerlendirme yapılır (158, 168, 169).

2.2.2.8. Çizgi Yönünü Belirleme Testi

Benton, Hanay ve Varney tarafından 1975 yılında geliştirilen Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT) 1983 yılında son halini almıştır. Karmaşık görsel algı işlevinin ölçüldüğü bu testte hastanın kitapçığın üst kısmında yer alan 180 derece içinde çeşitli yönlerle doğru serpiştirilmiş olan iki çizgiyi, kitapçığın alt kısmında 180 derece içinde 1’den 11’e kadar farklı yöne doğru sıralanmış çizgilerin içinden bulması istenir. Teste başlamadan önce hastadan alıştırma bölümündeki 5 sorudan en az iki tanesini doğru yapması beklenir. Aksi takdirde teste devam edilemez. Bu aşamadan sonra 30 sayfadan oluşan test kısmına geçilir. Testin puanlaması 0 ve 1 puan olarak yapılmaktadır. Test aşamasında hasta kendisine gösterilen iki çizginin ikisini de doğru yaptığında 1 puan alır ve toplam puan hesaplanır. Bu test sağ hemisfer posterior alanlara özellikle de sağ oksipitopariyetal bölgeye duyarlıdır. Bu bölge hareket bilgisinin işlenmesi ile ilgilidir (158, 164).

2.2.2.9. BentonYüz Tanıma Testi

Karmaşık görsel algı işlevinin ölçüldüğü bir diğer test olan Benton Yüz Tanıma Testi (BYTT) ilk olarak 1968 yılında Benton tarafından geliştirilmiş olup sağ oksipitotemporal bölgeye duyarlıdır. Testin alıştırma kısmında öncelikle hastadan kitapçığın üst sayfasında bulunan siyah beyaz insan yüzünün aynısını alt sayfada bulunan 6 adet insan fotoğrafının içinden bulması istenir. Test aşamasında ise alternatif resimler arasından üst sayfadaki insan yüzüne ait olan fakat farklı açılardan çekilmiş ve ışıklandırmasıyla oynanmış resimlerin

tanınması beklenir. Hastanın yaptığı her doğru 1 puan değerindedir. Bu testle durağan obje bilgileri analizinin iletildiği alt ventral yol değerlendirilmektedir (158, 168).

2.2.2.10. Boston Adlandırma Testi

Kaplan ve arkadaşları tarafından 1978 yılında 85 maddelik bir form halinde yayınlanan Boston Adlandırma Testi (BAT) 1983 yılında 60 madde olarak kısaltılmıştır. Zorluk derecesine göre sıralanmış 60 adet nesne resmi gösterilerek hastanın nesneleri adlandırması istenir. Eğer hasta nesneyi algısal olarak tanıyamazsa semantik, nesneyi tanıır fakat ismini hatırlayamazsa fonemik ipucu verilir. Testte hastanın nesneleri tanıma ve görerek adlandırma becerisi ölçülmektedir. Aynı zamanda anlamsal nitelikteki bilgiyi işleme yeteneğini de yansıttığı kabul edilmekte ve klinikte sıklıkla kullanılmaktadır (158, 170).

2.2.2.11. Raven Standart Progresif Matrisler Testi

Akıl yürütme testi olan Raven Standart Progresif Matrisler Testi (RSPM)'nde; analitik irdeleme, problem çözme, düzenli düşünme, soyutlama, görsel-mekansal algılama, görselleştirme, çalışma belleği, genel yetenek gibi kognitif fonksiyonlar ölçülmektedir. RSPM, her biri kendi içinde giderek artan zorlukta maddeleri içeren beş setten oluşmaktadır. Her sette kişinin anlamsız şekilleri kavraması, verilen ilişkiler sistemini tamamlayacak şeklin özelliklerini tespit etmesi, desenlerin gösterdiği değişimin mantığını kavraması, şeklin eksik olan kısmını buna göre tamamlaması ve sistematik bir irdeleme yaklaşımı geliştirmesi gerekmektedir. RSPM sağ serebral hemisfer ve parietal lobun hasarlarına duyarlıdır ancak bir genel yetenek testi olarak RSPM performansı beyinde yaygın alanların işlevselliğini gerektirmektedir (158, 165, 171).

2.2.2.12. Londra Kulesi Testi

Londra Kulesi Testi (LKT), 1982 yılında Tim Shallice tarafından geliştirilen, özellikle planlama ve problem çözme becerileri ile davranışsal inhibisyon, impuls kontrolü, kognitif esneklik, muhakeme, kural yönetimli davranış gibi yönetici işlevlere duyarlı bir testtir. Klinikte frontal lob hasarı, AH gibi birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalıkta uygulanmaktadır. Testte bir tanesi en fazla bir boncuk, bir tanesi en fazla iki boncuk ve sonuncusu üç boncuğu da alabilen farklı uzunlukta çubukların olduğu iki eş kule bulunmaktadır. Bunlardan biri testörün diğeri katılımcının kulesi olur. İkişer tane kırmızı, yeşil ve mavi renklerinde toplam altı boncuk vardır. Katılımcının kulesinde kırmızı, yeşil ve mavi renkli üç boncuk önceden tanımlanmış başlangıç pozisyonuna yerleştirilir. Testör problemleri kendi kulesinde oluşturur. Her problemde katılımcının üç boncuğu en az hamlede

ve iki dakika içinde başlangıç pozisyonundan testörün kulesindeki hedef pozisyonuna getirmesi amaçlanır. Test sonucunda en az hamleyle çözülen problemlerin sayısı, fazladan yapılan hamle sayıları ve süre toplamaları hesaplanarak norm değerlerine göre değerlendirilir (158, 172, 173).

2.2.2.13. Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası

Mini mental durum muayenesi (MMSE) tarama testleri arasında en sık kullanılan testtir. Ancak bu testin amnezinin ön planda olmadığı demans türlerini ayırt etmekte yeterli olmadığı görülerek genişletilmiş versiyonları geliştirilmiştir. Bu versiyonlardan biri olan Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası (ACE-R), MMSE'ye ek olarak frontal yürütücü işlevler ve görsel-uzamsal becerileri içermektedir. Dikkat ve oryantasyon, hafıza (bellek), sözel akıcılık, dil ve görsel-uzamsal beceriler olmak üzere beş bölümden ve 26 maddeden oluşmaktadır. Dikkat ve oryantasyon bölümünden 18, bellek bölümünden 26, akıcılık bölümünden 14, dil bölümünden 26 ve görsel-mekansal beceriler bölümünden 16 olmak üzere toplam 100 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Bu testle hastanın kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlanır. AH ve frontal demansı ayırmak konusunda MMSE ölçeğine kıyasla daha yeterli olduğu görülmüştür (158, 174, 175).

2.3. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

2.3.1. Tanım ve tarihçe

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), kapalı bir basınç odası içerisinde, 1 mutlak atmosfer basıncı (1 atmosfer absolute, 1 ATA, 1 Bar, 760 mmHg)'ndan daha yüksek basınçlarda aralıklı olarak % 100 oksijen solunması prensibine dayanan sistemik bir tedavidir. Tedavi süresi ve basıncı klinik koşullara göre değişkenlik göstermektedir. Normobarik koşullarda (1 ATA) ve daha düşük basınçlarda % 100 oksijen solunması veya oksijenin topikal olarak uygulandığı yöntemler HBOT olarak kabul edilmemektedir. Uygulanan oksijen tedavisinin hiperbarik olarak nitelendirilebilmesi için 1 ATA'dan daha yüksek ortam basıncı gerektiği belirtilmektedir (176, 177).

HBOT, hastaların basınç altında oksijen solumalarına imkan sağlayan tek kişilik ve çok kişilik olmak üzere başlıca iki tür basınç odasında uygulanmaktadır. Tek kişilik basınç odalarında hastanın oksijen solunumu; ortam basıncının genellikle oksijen ile sağlandığı durumda doğrudan ortamdaki hava ile sağlandığı durumda ise bir maske vasıtasıyla sağlanmaktadır. Günümüzde kullanımı daha sık olan çok kişilik basınç odalarında ise ortam

hava ile basınçlanmakta ve hastalar oksijeni maske, başlık veya endotrakeal tüp aracılığıyla solumaktadır (176, 177). **Şekil 9**'da tek kişilik ve çok kişilik basınç odalarının örnekleri görülmektedir.



Şekil 9. Tek kişilik ve çok kişilik basınç odaları.

Tarihte ilk basınç odası modeli 1662 yılında İngiliz bilim adamı Henshaw tarafından tasarlanan hava ile basınç altına alınan ortamda hava ile tedavinin uygulandığı “Domicilium” ismi verilen yapıdır (178). Oksijenin 1774’te Priestley tarafından keşfi hiperbarik tıp alanında sağlanacak olan önemli gelişmelerin başlangıcı olmuştur. Lavoisier ve Sequin 1789’da yüksek oranda oksijen maruziyetinin bazı toksik etkilere sebep olduğunu bildirmişlerdir (179). 1800’lü yılların ortalarında köprü ve sualtı tünellerin yapımında kullanılan basınçlı hava tünellerinde (kezon) çalışan işçilerde daha sonra dekompresyon hastalığı (DH) ile ilişkili olduğu anlaşılan eklem ağrıları ve MSS bulguları gözlenmiştir (180).

Basınç değişikliklerinin fizyolojik etkileri üzerine yaptığı çalışmalar ile bilinen Paul Bert, 1878 yılında yayınladığı “*La Pression Barometrique: Recherches de Physiologie Experimentale*” isimli kitabı ile hiperbarik fizik ve fizyolojisi alanındaki gelişmelerin temellerini atmıştır. Paul Bert, basınç-gaz çözünme ilişkisi, kabarcık oluşumu, hastalık oluşumu gibi birçok konuyu açıklığa kavuşturmuştur. Nitrojenin DH’deki patolojinin sebebi olduğunu, basınç düşürülürken geçen sürenin uzatılması ile nitrojenin vücuttan atılımının artacağını ve hastalık bulgularının azalacağını belirtmiştir. DH tedavisinde rekompresyonu ve oksijen kullanımını önermiştir. Oksijenin MSS üzerine olan toksik etkilerini tanımlamıştır (179).

Drager'in 1917'de DH'de HBOT önermesinin ardından 1937 yılında ilk olarak Behnke ve Shaw ile uygulanmıştır. Bu tarihten sonra İngiliz ve Amerikan donanmaları DH tedavisinde oksijen tedavi tablolarını kullanmaya başlamıştır. HBOT'nin dalış hastalıkları dışında klinik olarak kullanımı 1950'den sonra olmuştur. Churchill-Davidson tarafından kanserli hastalarda radyoterapinin etkisini arttırma amacıyla kullanılmıştır (178, 179). Boerema ise 1959'da kardiyak cerrahide çalışmalar yapmış, yaşamla bağdaşmayan düşük hemoglobin düzeylerine sahip domuzları basınç odasında yaşatarak "Life Without Blood" isimli çalışmasını yayınlamıştır (181). Karbonmonoksit zehirlenmesinde ise ilk kez 1960'da Sharp ve Smith tarafından uygulanmıştır (182).

Hiperbarik tıp alanında yapılan çalışmalar 1960 sonrası hız kazanmış ve 1963 yılında Amsterdam'da ilk hiperbarik tıp kongresi gerçekleştirilmiştir. HBOT'nin çeşitli hastalıklarda kullanımının yaygınlaşması ile 1970'li yılların sonunda Amerika Birleşik Devletleri'nde kurulan Sualtı ve Hiperbarik Tıp Cemiyeti (Undersea and Hyperbaric Medical Society, UHMS) tarafından tedavi ile ilgili kılavuzlar belirlenmiştir. Avrupa'da ise sualtı ve hiperbarik tıp alanında yapılan çalışmalarda iş birliğinin sağlanması ile HBOT ile ilgili ortak kararlar alınmasına Avrupa Sualtı ve Baromedikal Topluluğu (European Underwater and Baromedical Society, EUBS) ve Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (European Committee for Hyperbaric Medicine, ECHM) öncülük etmiştir. 1990 yılında kurulan ECHM tarafından 1994'te ilk konsensus bildirisi yayınlanmıştır (178, 179).

Türkiye'de HBOT ilk olarak DH tedavisinde kullanılmıştır. İstanbul Tıp Fakültesi'nde 1984 yılında bilim dalı olarak kurulan Deniz ve Sualtı Hekimliği, 1989 yılında anabilim dalına dönüştürülmüştür. Bölümün adı 2002 yılında yapılan değişiklikle Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp olarak belirlenmiştir (178).

2.3.2. Fiziksel temelleri

HBOT'nin klinik uygulamalardaki etki mekanizmaları gaz davranışlarının basınç, hacim ve sıcaklık değişkenleri ile olan ilişkisini açıklayan temel fiziksel yasalara dayanmaktadır (176).

2.3.2.1. Boyle gaz kanunu

Sabit sıcaklık altında bir gazın basıncı ile hacmi ters orantılıdır. $P.V = k$ [(T sabit), (P: Basınç), (V: Hacim), (T: Sıcaklık), (k: Sabit)] ile formüle edilen bu kanuna göre artan basınç ile gaz kabarcıklarının hacmi küçülür. Arteriyel gaz embolisi ve DH gibi bazı patolojilerin hiperbarik oksijen ile tedavi prensibi ve HBOT’de basınç değişiklikleri sonucunda yan etki olarak ortaya çıkan barotravmalar Boyle gaz kanunu ile açıklanmaktadır (176, 183).

2.3.2.2. Henry gaz kanunu

Bu kanuna göre sabit sıcaklık altında bir sıvı içerisinde çözünen gazın miktarı ile kısmi basıncı doğru orantılıdır. Ayrıca her bir gazın farklı sıvılar için çözünürlük kat sayısı farklıdır ve çözünürlüğü sıcaklıkla değişmektedir. Oksijen, sağlıklı bir insanda ve normal şartlar altında dokulara % 97-98 oranında hemoglobine bağlı olarak ve % 2-3 oranında ise plazmada çözünerek taşınmaktadır. Hemoglobin ile dokulara taşınan oksijen miktarı sabit olup plazmada çözünmüş olarak dokulara transfer edilen oksijen miktarı HBOT ile arttırılabilmektedir. HBOT’de oksijenin kısmi basıncının artışı ile doğru orantılı olarak çözünen oksijen miktarının artması ve dokuların oksijen ihtiyacının hemoglobinden bağımsız olarak bu şekilde karşılanması Henry gaz kanunu ile açıklanmaktadır (176, 183).

2.3.2.3. Charles ve Gay-Lussac gaz kanunları

Charles kanunu basınç sabit tutulduğunda gazın hacmi ile sıcaklığının, Gay-Lussac gaz kanunu ise hacim sabit tutulduğunda gazın basıncı ile sıcaklığının doğru orantılı olarak değiştiğini ifade eder. HBOT uygulanırken ortam sıcaklığının kompresyon safhasında artması ve dekompresyon safhasında azalması bu şekilde açıklanmaktadır (176, 183).

2.3.2.4. Dalton gaz kanunu

Dalton gaz kanunu, bir gaz karışımının toplam basıncının gaz karışımını oluşturan her bir gazın kısmi basınçlarının toplamına eşit olduğunu ifade eder. Atmosferde bulunan havadaki gaz karışımında oksijen % 21, nitrojen % 78 ve diğer gazlar % 1 oranında bulunmaktadır. Deniz seviyesinde atmosfer tarafından uygulanan basınç 1 ATA (1 kg/cm², 760 mmHg) değerindedir. Oksijenin havadaki oranı göz önüne alındığında oksijenin kısmi basıncı yaklaşık 0.2 ATA (160 mmHg) olmaktadır. Ortam basıncı iki katına çıkarılacak olursa oksijenin kısmi basıncı da doğru orantılı olarak iki katına çıkarak yaklaşık 0.4 ATA (320 mmHg) olacaktır (176, 183).

2.3.3. Fizyolojik etki mekanizmaları

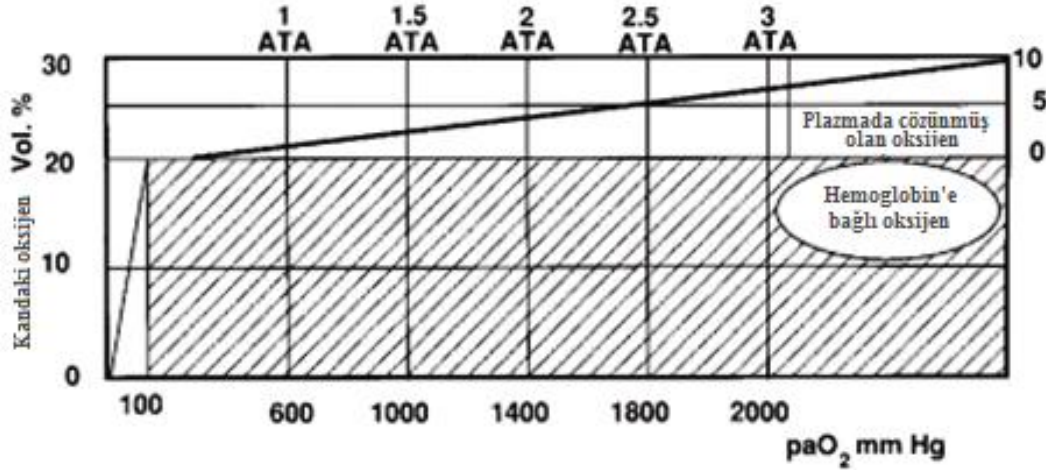
HBOT'nin organizmada oluşturduğu temel etkiler; basıncın doğrudan etkisine bağlı olarak oluşan mekanik etkiler ve oksijenin kısmi basıncının artışı ile ortaya çıkan metabolik etkilerdir (183).

2.3.3.1. Basınca bağlı doğrudan etkiler

Boyle gaz kanununda açıklandığı üzere basınç arttıkça ters orantılı olarak gazların hacimleri küçülmektedir. DH, gaz embolisi, gazlı gangren gibi patolojinin gaz kabarcıklarına bağlı olduğu klinik durumlarda HBOT'nin bu etkisinden yararlanılmaktadır. Basınç artışı ile kabarcığın boyutu küçülmekte ve ters orantılı olarak yüzey gerilimi artmaktadır. Gaz kabarcığı kritik bir çapa kadar küçüldüğünde yüzey gerilimin de etkisiyle kollabe olur. Tedavinin komplikasyonu olarak ortaya çıkan barotravmalar da basınç değişikliklerine bağlı olarak gelişmektedir (176, 183).

2.3.3.2. Kısmi oksijen basıncı (pO₂) artışına bağlı etkiler

Oksijenin dokulara taşınmasında görevli bir molekül olan hemoglobin normal şartlarda oksijenle neredeyse tamamen satüre durumdadır. Sağlıklı insanda hemoglobin ile 100 ml kanda taşınan oksijen miktarı yaklaşık 19.5 ml olup kapiller seviyede bu miktar yaklaşık 14.5 ml'ye düşmektedir. Arteriyel sistemden venöz sisteme geçilirken 100 ml kan ile dokulara yaklaşık 5 ml oksijen transfer edilmektedir. Bu nedenle 1 ATA basınçta yani normobarik ortamda % 100 oksijen tedavisi hemoglobine bağlı oksijen miktarında belirgin bir artışa neden olmazken plazmada çözünen oksijen miktarında ise hafif bir artış sağlar. Dokuların daha fazla oksijenlenmesinin istendiği durumlarda plazmada çözünen oksijen miktarının artırılması gerekmektedir. Bu ise ortam basıncının artırılarak oksijenin plazmadaki çözünürlüğünün ve kanın oksijen taşıma kapasitesinin artırılması ile mümkündür. Normobarik şartlarda (1 ATA) 100 ml kanda çözünmüş oksijen miktarı hava solunması ile 0.3 ml iken % 100 oksijen solunması ile 2 ml'dir. Ortam basıncı 2 ATA'ya çıkarıldığında ise 100 ml kanda çözünmüş oksijen miktarı hava solunması ile 0.8 ml ve % 100 oksijen solunması ile 4 ml olmaktadır (176, 183). Arteriyel kanın oksijen içeriği ile pO₂ arasındaki ilişki **Şekil 10**'da gösterilmiştir.



Şekil 10. HBOT ile oksijen çözünürlüğü eğrisi (176).

HBOT en çok karbonmonoksit zehirlenmesi tedavisinde kullanılmaktadır. Plazmada çözünmüş olan oksijenin artışı sağlanarak doku hipoksisi azalır ve zehirlenme bulguları geriler. Plazmada yüksek oranda çözünen oksijenin çeşitli organ, doku ve biyokimyasal reaksiyonlar üzerinde etkileri görülür (176, 183).

2.3.3.2.1. Kardiyovasküler etkiler ve anti-ödem etki

HBOT ile kardiyovasküler sistemde vazokonstriksiyon, hipertansiyon, bradikardi ve azalmış kardiyak output yanıtları görülür. Kan basıncında minimal artış temelde değişiklik oluşturmaz ve azalmış kardiyak outputa rağmen doku ve organların işlevinde herhangi bir bozulma gerçekleşmez. Bunun nedeni artan pO_2 ile dokulara ulaştırılan oksijen miktarının artmış olmasıdır. Vazokonstriksiyon, sağlıklı organların aşırı pO_2 'ye maruz kalmasına karşı koruyucu bir mekanizma olarak görülebilir. Hipoksik dokularda bu vazokonstriktör cevap genellikle gerçekleşmez (176). Ayrıca oluşan vazokonstriksiyon ve hipoksi nedeniyle bozulmuş olan kapiller geçirgenliğin hiperoksijenizasyon ile düzelmesi sonucunda HBOT'nin anti-ödem etkisi ortaya çıkar (184).

2.3.3.2.2. Anti-toksik etki

Clostridium perfringes bakterisinin neden olduğu miyonekrotik bir infeksiyon olan gazlı gangrende bakteri tarafından üretilen alfa toksin, hücre membranlarında zararlı etkilere ve kapiller geçirgenlikte artışa yol açmaktadır. HBOT alfa toksin üretimini inhibe ederek anti-toksik etki göstermektedir. Ayrıca karbonmonoksit zehirlenmesinde karbonmonoksitin hemoglobin, miyogloblin ve sitokrom-c oksidaz gibi hemoproteinlere bağlanarak ortaya çıkardığı toksik etkiler HBOT ile tersine çevrilebilmektedir (185, 186).

2.3.3.2.3. Anti-bakteriyel etki

HBOT bakterilere doğrudan etki ederek, bağışıklık sisteminin bakterilere yanıtını çeşitli mekanizmalarla güçlendirerek veya antibiyotiklerin etkilerini arttırarak anti-bakteriyel etkinlik gösterir. Antioksidan savunma sisteminden yoksun olan anaerob bakterilere bakterisidal, aerob bakterilere ise 1.5 ATA'dan daha yüksek basınçlarda bakteriyostatik etki gösterir. Lökositlerin ve makrofajların anti-bakteriyel fonksiyonları hipoksiden etkilenmekte ve oksijene bağımlı bakteri öldürme mekanizmaları pO_2 30 mmHg'nin altına düştüğünde çalışamaz duruma gelmektedir. HBOT ile pO_2 değeri 30-1200 mmHg aralığında seyretmekte ve böylece konak savunma sisteminin aktivitesi artmaktadır. Ayrıca HBOT bazı antibiyotiklerle sinerjistik veya additif etki göstermektedir. Hücre duvarından geçişi hipoksik ortamda azalan aminoglikozidlerin bakteri hücrelerine geçişini ve benzer mekanizmalarla florokinolon, vankomisin, teikoplanin gibi anibiyotiklerin etkinliğini arttırmaktadır (185, 187). Yapılan çalışmalarda HBOT'nin mikroorganizmalar tarafından oluşturulan biyofilm üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (188).

2.3.3.2.4. Yara iyileşmesi üzerine etkileri

Yaranın iyileşmesi inflamasyon, proliferasyon ve matürasyon (remodeling) evrelerinden geçmektedir. HBOT, inflamasyon evresinde kemotaktik faktörlerin etkisiyle bölgeye göç eden nötrofillerin oksidatif ve non-oksidatif süreçlerdeki fonksiyonlarını arttırır. Fibroblast ve endotel hücrelerinin ön planda olduğu proliferasyon evresinde ise doku matriksi üretimi ve neovaskülarizasyon gerçekleşir. HBOT; fibroblastların çoğalmasını, yara iyileşmesinde matriksin esas bileşeni olan kollajenin üretimini ve salınmasını arttırır. Çeşitli mekanizmalar üzerinden endotelial kök/progenitör hücrelerin mobilizasyonunu ve hücrel büyüme faktörlerinin ekspresyonunu arttırır. Anjiyogenezi uyatarak neovaskülarizasyonu tetikler. Oksijene bağımlı bu reaksiyonların gerçekleşebilmesi için en az 30-40 mmHg pO_2 gereklidir. Ancak yara dokusu oksijenizasyonun bozulmuş olması nedeniyle hipoksiktir ve pO_2 20 mmHg'nin altındadır. Yaranın yeniden yapılandığı matürasyon evresinde kollajen formasyonunun gelişmesi ve oluşan granülasyon dokusu üzerinde epitelizasyonun gerçekleşmesi aşamalarında da oksijen gereklidir. HBOT, sağladığı hiperoksijenizasyon ve dokudaki pO_2 artışı ile bu aşamalarda olumlu etkilerde bulunur. Aynı zamanda anti-ödem ve anti-bakteriyel etkileriyle yara iyileşmesine katkı sağlar (53, 189-192).

2.3.4. Endikasyonları

HBOT dünyanın her tarafında uygulanmakla birlikte, endikasyonları ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Avrupa’da ECHM ve Amerika Birleşik Devletleri’nde UHMS, bilimsel kanıtlara dayalı olarak HBOT endikasyonlarını belirleyen ve belirli aralıklarla güncelleyen kuruluşlardır. UHMS’nin son olarak 2014 yılında yayınladığı endikasyonlar **Tablo 4**’te gösterilmiştir (17).

Tablo 4. UHMS tarafından belirlenen endikasyon listesi (17).

1. Karbonmonoksit zehirlenmesi
2. Siyanid zehirlenmesi
3. Hava veya gaz embolisi
4. Klostridiyal myozit ve myonekroz (gazlı gangren)
5. Crush yaralanması, kompartman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler
6. Dekompresyon hastalığı
7. Arteriyel yetmezlikler
 - a. Santral retinal arter oklüzyonu
 - b. Seçilmiş problem yaralarda iyileşmenin arttırılması (diyabetik yaralar dâhil)
8. Ağır anemi
9. İntrakraniyal apseler
10. Nekrotizan yumuşak doku infeksiyonları
11. Osteomyelit (refrakter)
12. Gecikmiş radyasyon hasarı (yumuşak doku veya kemik)
13. Riskli greftler veya flepler
14. Akut termal yanıklar
15. İdiyopatik ani sensörinöral işitme kaybı

ECHM ise 2016 yılında 10. Avrupa Hiperbarik Tıp Konsensüs Konferansı ile HBOT için endikasyonları yayınlamıştır. HBOT için endikasyonlar, dayandığı kanıt düzeylerine ve uzlaşma durumuna göre sınıflandırılmıştır. HBOT’nin primer tedavi metodu olarak kuvvetle önerildiği endikasyonlar tip 1, sadece önerildiği endikasyonlar tip 2 ve opsiyonel olarak önerildiği endikasyonlar isetip 3 olarak kategorize edilmiştir. ECHM’nin HBOT için belirlediği endikasyonlar **Tablo 5**’te gösterilmiştir (16).

Tablo 5. ECHM tarafından belirlenen endikasyon listesi (16).**Tip 1 Endikasyonlar**

- Karbonmonoksit zehirlenmesi
- Crush yaralanması ile birlikte açık kırıklar
- Diş çekimi sonrası osteoradyonekrozun önlenmesi
- Osteoradyonekroz (mandibula)
- Yumuşak doku radyonekrozu (sistit, proktit)
- Dekompresyon hastalığı
- Gaz embolisi
- Anaerobik veya miks bakteriyel enfeksiyonlar
- Ani işitme kaybı

Tip 2 Endikasyonlar

- Diyabetik ayak lezyonları
- Femur başı nekrozu
- Riskli deri greftleri ve muskulokutanöz flepler
- Santral retinal arter oklüzyonu
- Kırıkların eşlik etmediği crush yaralanmaları
- Osteoradyonekroz (mandibula haricindeki diğer kemikler)
- Yumuşak doku radyonekrozu (sistit ve proktit dışında)
- Radyasyon almış dokularda cerrahi veya implant (koruyucu tedavi amacıyla)
- İskemik ülserler
- Refrakter kronik osteomyelit
- Yanıklar (% 20'den daha geniş alanı tutan 2. derece)
- Pnömatosis sistoides intestinalis
- Nöroblastoma (Evre 4)

Tip 3 Endikasyonlar

- Beyin hasarı olan seçilmiş hastalarda (akut veya kronik travmatik beyin hasarı, kronik inme, post anoksik ensefalopati)
- Larinks radyonekrozu
- Radyasyona bağlı santral sinir sistemi lezyonları
- Vasküler girişim sonrası reperfüzyon sendromu
- Ekstremitte replantasyonu
- Sistemik süreçlere sekonder iyileşmeyen yaralar
- Orak hücreli anemi
- İnterstisyel sistit

2.3.5. Kontrendikasyonları

HBOT'nin tek mutlak kontrendikasyonu tedavi sırasında basınç değişiklikleri ile ciddi ve hayati tehlike oluşturabilecek olan tedavi edilmemiş pnömotorakstır. Pnömotoraks saptanan bir hastanın HBOT alması elzem ise tedavi öncesinde mutlaka göğüs tüpü uygulanmalıdır (193). Hastanın klinik durumuna göre karar verilmesi gereken rölatif konrendikasyonlar; üst solunum yolu infeksiyonları, obstrüktif akciğer hastalıkları, grafi ile saptanan asemptomatik akciğer lezyonları, geçirilmiş göğüs veya kulak cerrahisi, kontrolsüz hipertermi, gebelik, klostrofobi ve nöbet geçirme durumlarıdır. Ayrıca konjestif kalp yetmezliği, spontan pnömotoraks, hereditör sfersitoz gibi hastalıklar da tedavide göz önüne alınmalıdır. Rölatif kontrendikasyon varlığında HBOT uygulanacak ise sağlık profesyonellerinin gözetiminde, acil müdahalenin mümkün olduğu koşullarda ve mutlaka çok kişilik basınç odası içerisinde uygulanmalıdır (193, 194).

2.3.6. Komplikasyonları

HBOT'nin en sık komplikasyonu barotravmalardır. Oksijen toksisitesi, oftalmolojik komplikasyonlar, pulmoner komplikasyonlar, DH, klostrofobi ve anksiyete reaksiyonları gibi diğer komplikasyonlar da görülebilmektedir. Barotravmalar, vücutta bulunan hava dolu boşlukların basınç değişikliklerine bağlı olarak hasar görmesi sonucunda gelişir. En sık görülen şekli orta kulak barotravmasıdır. Orta kulak basıncı ile dış ortam basıncının tedavinin kompresyon safhasında çeşitli tekniklerle eşitlenmesi ve kompresyon hızının azaltılması ile önlenmektedir. Östaki disfonksiyonu ve üst solunum yolu infeksiyonu varlığı gibi basınç eşitlemenin mümkün olmadığı ancak tedavinin geciktirilemeyeceği durumlarda miringotomi veya timpanik membrana ventilasyon tüpü uygulanarak hasta tedaviye alınabilir. Orta kulak barotravması dışında sinüs, gastrointestinal sistem ve akciğer gibi içinde hava bulunan diğer organlarda da barotravmalar gelişebilmektedir. Nadir görülmekle beraber en ciddi olanı mediastinel amfizem, tansiyon pnömotoraks ve gaz embolisine neden olabilen akciğer barotravmasıdır.

HBOT'nin bir diğer ciddi komplikasyonu nadiren görülen oksijen toksisitesidir. MSS oksijen toksisitesi 2 ATA ve üzerindeki basınçlarda uygulanan HBOT ile akut olarak ortaya çıkan ve genellikle oksijen solunmasına bir süre ara verildikten sonra gerileyen komplikasyondur. Pulmoner oksijen toksisitesi ise uzun süreli oksijen kullanımı sonucunda trakeal irritasyon bulguları ile başlayan ve akut solunum yetmezliğine kadar ilerleyebilen komplikasyondur (193, 194).

3. AMAÇLAR

Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetin kognitif bozulmalara yol açtığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bununla birlikte hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT)'nin diyabetik hastalarda kognitif performansa etkilerini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Diyabette birçok kognitif alanda bozulmalar olduğunu gösteren sonuçlar çalışmamızın ilham kaynağı olmuştur. Bu çalışmada diyabetik nöropati (DN) hastalarında HBOT'nin kognitif performansa etkilerinin olaya ilişkin beyin potansiyelleri (OİP) ve nöropsikolojik testler (NPT) ile incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma ile elde edilecek bulgu ve sonuçların diyabetik beyinde multifaktöriyel mekanizmalarla gelişen kognitif bozulmalarda HBOT'nin rolünü gelecekte araştırarak olan bilimsel çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun (2017/1128) onayı ile Helsinki Deklarasyonu'na uygun şekilde gerçekleştirildi.

Bu Tıpta Uzmanlık Tezi çalışması; İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, Fizyoloji Anabilim Dalı ve Nöroloji Anabilim Dalının Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi ile birlikte Ekim 2017 - Aralık 2018 tarihleri arasında gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmadır.

4.1. Hastaların seçilme kriterleri ve klinik özellikleri

Katılımcılar; İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından Tip 1 ve Tip 2 DM tanısı ile takip ve tedavisi yapılan ve diyabetin kronik komplikasyonları sonucunda gelişen DA komplikasyonları nedeniyle İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve anamnez, fizik muayene, klinik testler, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri sonucunda çalışmaya dâhil edilme kriterlerinin tamamını karşılayan hastalar arasından seçildi. Hastaların çalışmaya dâhil edilme kriterleri **Tablo 6**'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların çalışmaya dâhil edilme kriterleri.

1. En az 10 yıldır Tip 1 veya tip 2 DM tanısının varlığı
2. 50 ile 60 yaş arasında olması
3. Erkek cinsiyet
4. En az ilköğretim mezunu olması ve okuma-yazma engelinin olmaması
5. DPN varlığının fizik muayene ve basit klinik testlerle belirlenmiş olması
6. DPN'nin duysal tutulumun ön planda olduğu distal, simetrik ve polinöropatik tipte olması
7. Hissizlik ve duyu kaybının diyabetin şiddeti ve süresi ile orantılı olması
8. DPN'nin atipik, asimetrik, hızlı başlangıçlı veya belirsiz olmaması ve bu nedenle nörolojik muayene veya elektrofizyolojik testler gerektirmemesi
9. Duyusal-motor DSPN'ye yol açabilen başka bir hastalık tanısının veya klinik özelliğın olmaması
10. DPN ve diyabetin diğer komplikasyonlarının katkısı ile DA komplikasyonlarının gelişmiş olması
11. Gelişmiş olan DA komplikasyonları nedeniyle HBOT endikasyonu olması
12. HBOT'ye kontrendikasyon oluşturan herhangi bir klinik durumun olmaması
13. Daha önce herhangi bir nedenle HBOT almamış olması
14. Kognitif fonksiyonları olumsuz yönde etkileyebilecek endokrinolojik veya metabolik (diyabet dışında), nörolojik, psikiyatrik, serebrovasküler, travmatik vb. hastalık ile sekel veya defisitın mevcut olmaması
15. Kognitif fonksiyonları olumlu veya olumsuz etkileyen ilaç kullanımının olmaması
16. Alkol veya madde bağımlılığının olmaması
17. Sigara ve tütün ürünü aktif içiciliğının olmaması
18. Testlerin uygulanmasına engel oluşturabilecek görme, işitme, oryantasyon ve üst ekstremitelerin kullanımı ile ilgili herhangi bir problemin olmaması
19. Son 2 ay içerisinde hastaya genel anestezi uygulanmamış olması ve çalışma süresi içerisinde genel anestezi altında herhangi bir cerrahi işlemin planlanmamış olması
20. Hastanın çalışmaya katılmak için gönüllü olması ve onamlarının alınmış olması

Polikliniğe DA komplikasyonları ile başvuran hastaların yaş, cinsiyet, eğitim, meslek, iletişim, boy ve kilo bilgileri kaydedildi. Anamnezde şikâyetleri, hikâyesi, diyabet tipi ve tanı yılı, diyabete bağlı gelişen diğer komplikasyonları, eşlik eden hastalıkları, özgeçmiş ve

soygeçmiş bilgileri, kullandıkları ilaçlar ve alışkanlıkları sorgulandı. Fizik muayenede DA yaralarının lokalizasyonu, yaygınlığı, büyüklüğü, derinliği, doku kaybının derecesi, infeksiyon bulguları, doku perfüzyonu ve PAH bulguları, duyu muayeneleri, DA muayenesinde yer alan diğer tüm bulguları değerlendirilerek kaydedildi.

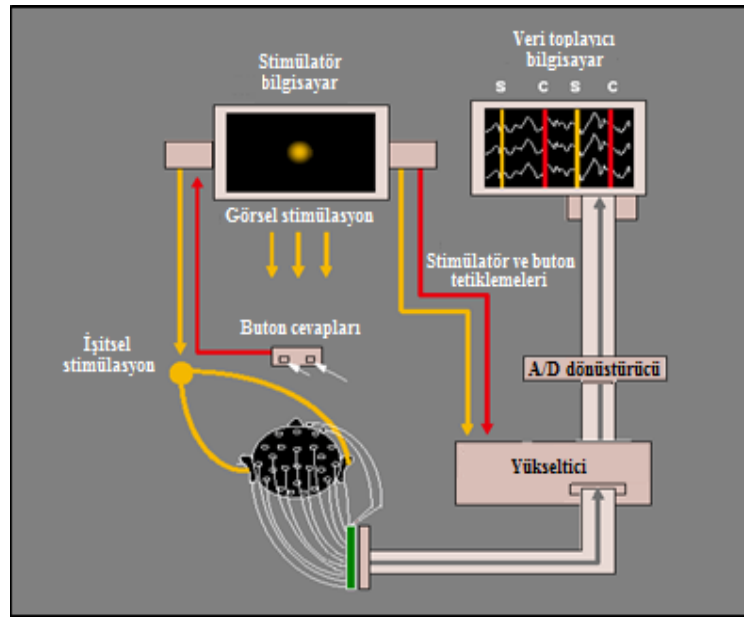
Hastalar başvuru esnasında ve takipte bakılan tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, açlık kan şekeri, HbA1c, CRP (C-reaktif protein), sedimentasyon, lipid profili, doku kültürü ve antibiyogramı, ayak ve ayak bileği üç yönlü direkt grafileri, gerekli görülmesi halinde diğer biyokimyasal parametreler ve ileri görüntüleme tetkikleri sonuçları ile değerlendirildi. Ölü ve infekte dokuların cerrahi olarak uzaklaştırılması gereken hastalarda cerrahi debridmanlar genel cerrahi ve ortopedi kliniklerinde yapıldı. Metabolik ve glisemik kontrolün sağlanması, DAİ nedeniyle uygun antibiyotik tedavisi ve gerekli durumlarda PAH açısından değerlendirilmek üzere hastalar ilgili kliniklerle konsülte edildi. Hastalarda ayağın yükten ve basıdan kurtarılması ile işlevinin kazandırılması amacıyla takipte çeşitli yöntemler uygulandı. Hastalarda özgül yara bakımı ve izlemi klinik takipte sürekli olarak yapıldı. HBOT endikasyonu konulan hastalar HBOT'nin kontrendikasyonları açısından anamnez, fizik muayene bulguları ve standart olarak çekilen iki yönlü akciğer grafileri ile değerlendirildi. Gerekli görülen durumlarda ileri tetkik ve değerlendirilmelere başvuruldu.

Çalışmaya dâhil edilen hastalarda diyabete bağlı periferik DSPN, nöropatinin de katkısıyla gelişmiş olan DA komplikasyonlarının varlığının yanında anamnez, fizik muayene ve basit klinik testlerle belirlendi. Duyu muayenesinde büyük sinir liflerinin tutulumunu gösteren ve DA komplikasyonları için risk oluşturan hissizlik ve koruyucu duyu kaybı varlığı her iki ayağın plantar yüzeyindeki belirli bölgelerde 10 gram bası yapan monofilaman (Semmes-Weinstein 5.07) ile değerlendirilerek saptandı. Ayrıca 128 Hz (Hertz)'lik diyapozon ile her iki ayak başparmağı üzerinde bakılan vibrasyon duyusunun azalmış olduğu veya olmadığı görüldü. Hastalarda ağrı duyusunun kaybı ise fizik muayene, sürekli yara debridmanları ve pansumanları esnasındaki değerlendirmeler ile belirlendi.

Yapılan klinik değerlendirmeler sonucunda çalışmaya dâhil edilme kriterlerinin tamamını karşılayan 20 hasta, Ekim 2017 ile Aralık 2018 tarihleri arasında çalışmaya alındı. Çalışma öncesinde tüm hastalar çalışmanın amacı, içeriği, OİP kaydı ve NPT uygulama prosedürlerinin yanı sıra HBOT süreci ve olası komplikasyonları hakkında detaylı olarak bilgilendirildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalardan imzalanmış bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı.

Saçlı deri ile elektrotlar arasında iletkenliğin sağlanması için Abralyt 2000 Electrolyte Jel kullanıldı. EEG kaydı sırasında göz hareketlerinden kaynaklanabilecek artefaktların izlenebilmesi için elektrookülogram (EOG) kaydı da alındı. Elektrotlardan biri sağ gözün eksternal kantusuna dikey (vertical) (vEOG-), diğeri ise nazyon bölgesine yatay (horizontal) (hEOG +) yerleştirilerek bipolar kayıt alındı. EOG ve referans için Ag-AgCl cup elektrotlar ve Ten 20 Conductive EEG paste kullanıldı. İki kulak memesinin ortalaması referans alınarak unipolar olarak kaydedildi. Sağ kulak memesine toprak elektrot yerleştirildi. Kayıt öncesi tüm elektrot dirençlerinin 10 kΩ altında olmasına dikkat edildi.

EEG ve EOG sinyal kayıtlarında, sürekli ve dijital olarak 32-kanallı kayıt alabilen BrainVision Recorder (Brain Products GmbH, Germany) EEG kayıt sistemi kullanıldı. Kayıtlar 0.1 - 70 Hz aralığında yükseltilerek ve 200 Hz örnekleme hızıyla sayısallaştırılarak bilgisayarın sabit diskine kaydedildi. EEG verilerinin bilgisayar ortamında analiz edilebilmesi için uygun frekans aralığında bir Analog/Sayısal (A/D) dönüştürücü kullanıldı. Uyarın sunumunu yapan bilgisayar ile EEG verilerini toplayan bilgisayar arasında kurulan bağlantı ile test sırasında uyarının sunumunu ve deneğin reaksiyon anıyla zamansal olarak kilitli EEG dilimleri (epoch) belirlenerek uyaran ve/veya yanıt ile ilgili beyin elektriksel yanıtları analiz edildi. Katılımcılar işitsel (Oddball) ve görsel (SPT) uyaran yanıtlarını bir bilgisayar faresinin sol (enter) butonuna basarak verdiler. OİP kayıt odası ve donanımı Şekil 12’de şematize edilmiştir.



Şekil 12. OİP kayıt odası ve donanımı.

4.2.1. İşitsel Oddball Testi

Katılımcıların OİP kayıtları ses ve elektromanyetik etkilerden izole edilmiş Faraday Kafesi olarak da adlandırılan loş olarak aydınlatılmış özel bir odada alındı. Katılımcılar odada bulunan rahat bir koltuğa oturtuldu ve 80 cm uzaklıktaki 15” bilgisayar ekranında dikeyde ve düşeyde 3° 15’ görme açısı içerisindeki gri zeminin merkezinde yer alan beyaz (+) işaretine gözleri ile odaklanmaları istendi. Katılımcılardan kayıt sırasında göz kırpması, gözün sakkadik hareketleri, alnını kırıştırma, burun çekme, öksürme, aksırma, çene sıkma ve güçlü toraks hareketleri gibi OİP kaydını bozan artefaktlara neden olan hareketlerden kaçınmaları istendi.

İşitsel Oddball paradigmasında katılımcıların standart ve hedef uyarıları ayırt edebilmeleri ve öğrenmeleri için önceden sesler bir stereo kulaklık aracılığı ile dinletildi. Öğrendikleri anlaşıldıktan sonra asıl kayda geçildi. Bu test dizisinde standart ve hedef olmak üzere toplam 300 uyarı dizisi art arda ve rastgele (random) gelmekteydi. Her iki uyarıya ait özellikler **Tablo 7**’de gösterilmiştir.

Tablo 7. İşitsel Oddball uyarıların özellikleri.

İşitsel uyarılar	US (%)	UŞ	Frekans	Süre	UAS	Ödev
Standart	240 (% 80)	70 dB	1500 Hz (Pes)	50 ms	2000 ms	NoGo: Basma
Hedef	60 (% 20)	70 dB	2000 Hz (Tiz)	50 ms	2000 ms	Go: Bas

US: Uyarı Sayısı, UŞ: Uyarı Şiddeti, UAS: Uyarılar Arası Süre

Katılımcılardan rastgele ve art arda gelen standart ve hedef uyarılar arasından, hedef uyarı olan sesleri ayırt etmeleri ve duyar duymaz bilgisayar faresinin sol tuşuna basmaları istendi. Davranışsal performans olarak adlandırılan “kaçırdığı (miss, omission), hatalı (false positive, commission) skorları ile reaksiyon süresi (reaction time)” kayıt edildi.

- **Kaçırdığı (miss, omission) skor:** Hedef uyarıda katılımcının basması gerekirken basmamasını yani kaçırmasını gösteren puanlardır.
- **Hatalı (false positive, commission) skor:** Standart uyarı geldiğinde katılımcının basmaması gerekirken basmasını gösteren puanlardır.
- **Reaksiyon süresi (reaction time):** Hedef uyarı ile katılımcının yanıtı arasında ms düzeyinde geçen süredir. Bu süre OİP P3 latansı ile koreledir.

4.2.2. Görsel Sürekli Performans Testi

Uyaranlar katılımcılara oturur pozisyonda iken 80 cm uzaklıkta bulunan 15'' bilgisayar ekranının merkezinde, dikeyde ve düşeyde 3° 15' görme açısı içerisinde yer alacak şekilde 4.5 x 4.5 cm boyutlarında harfler olarak gösterildi. Ekrana gönderilen görsel uyaranlar gri fon üzerinde SPT paradigmasının farklı koşulları ile uyumlu olacak biçimde beyaz harflerden oluşmaktaydı.

Katılımcılardan ekrana 1500 ms arayla ardışık olarak çıkan ve ekranda 200 ms süre ile görünen 10 çeldirici, 1 koşullayıcı [A], 1 hedef [Z] içinden sadece A harfinden sonra gelen Z harfini görür görmez hızlı bir şekilde bilgisayar faresinin sol tuşuna basarak yanıt vermeleri istendi. Görsel uyaranların özellikleri **Tablo 8**'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Görsel SPT uyaranların özellikleri.

Görsel uyaranlar		Süre	UAS	Ödev
Koşullayıcı	% 20 [A] harfi.	200 ms	1500 ms	Basma
Hedef	% 10 [A]'dan sonra gelen [Z] harfi	200 ms	1500 ms	Bas
Çeldirici	% 70 [A]'dan sonra gelen [B,C,D,E,F,G,H,J,K,L] veya [B,C,D,E,F,G,H,J,K,L]'den sonra [A] harfi	200 ms	1500 ms	Basma

UAS: Uyaranlar Arası Süre

İşitsel Oddball paradigmasında olduğu gibi görsel SPT uyaranların kayıtları sonunda davranışsal performanslar ‘‘kaçırdığı (miss, omission), hatalı (false positive, comission) skorları ile reaksiyon süresi (reaction time)’’ kayıt edildi.

4.2.3. Olaya ilişkin beyin potansiyelleri verilerinin analizi

EEG veri kümesinin elde edilmesi ve bilgisayar ortamında analiz edilebilmesi amacıyla uygun frekans aralığında yükseltilmiş EEG verileri Analog/Sayısal (A/D) dönüştürücü kullanıldı. Test sırasında uyarının sunum anı ve deneğin reaksiyon anıyla zamansal olarak kilitli EEG dilimleri (epoklar) belirlenerek uyarın ve/veya yanıt ile ilgili beyin elektriksel yanıtları analiz edildi.

EEG verilerinin analizinde BrainVision Analyzer (Brain Products GmbH, Germany) programı kullanıldı. Ham veriler değerlendirilmeden önce 500 ms uyarın öncesi ve 1000 ms uyarın sonrası zaman noktalarında epoklandı. Artefaktlı epoklar iki aşamada elimine edildi. İlk aşamada 0,1 - 50 Hz arasında bant geçiren filtre kullanılarak $\pm 90 \mu V$ 'u aşan epokların artefaktlı bölgeleri işaretlendi ve otomatik olarak elimine edildi. İkinci aşamada ise daha küçük göz hareketi artefaktları için geri kalan denemeler gözden geçirilerek artefaktlar manuel olarak dışlandı. Doğru yanıt verilen denemelerden pozitif ve negatif problemler ayrı olarak ortalandı.

Artefakt eliminasyonunun ardından uyarıdan 500 ms önce ve 1000 ms sonrası arasında yer alan 1500 ms'lik EEG dilimleri oluşturuldu. Her deney koşulu için EEG dilimlerinin ortalaması alındıktan sonra uyarıdan 100 ms öncesi ile yanıt arasındaki ortalama genlik sinyalden çıkartılarak ve ölçülen potansiyeller izoelektrik çizgiye çekilerek lineer kayma hataları düzeltildi (base-line correction).

Katılımcıların HBOT öncesi ve HBOT sonrası 12 kanallı OİP beyin potansiyellerinin ortalamaları alınarak büyük ortalamalar (Grand Average) elde edildi. Büyük ortalamalarda belirgin pozitif tepeler (P2, P3) ve negatif vadiler (N1, N140, N2) ile bunların yer aldığı zaman pencereleri belirlendikten sonra her iki paradigma için belirlediğimiz (işitsel Oddball: Fz, Cz ve Pz ve SPT: Fz, Cz, Pz ve Oz) potansiyellerin genlik (amplitüd) ve latansları ölçüldü. İşitsel Oddball ve görsel SPT orta hat (Fz, Cz, Pz ve Oz) büyük ortalamaları **Şekil 13**'te görülmektedir.

4.3. Nöropsikolojik testler

Katılımcıların “dikkat, bellek, dil ve yürütücü işlevler” gibi kognitif fonksiyonlarına yönelik hazırlanmış nöropsikolojik test (NPT) bataryaları İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış ve Hareket Bozuklukları Birimi, Nöropsikoloji Test Laboratuvarı’nda klinik psikolog tarafından gerçekleştirildi (**Tablo 9**). Katılımcılardan testlere uykularını almış, dinlenmiş ve tok şekilde gelmeleri istendi.

Tablo 9. Çalışmada uygulanan NPT bataryaları.

- Geriatrik Depresyon Ölçeği
- Beck Anksiyete Ölçeği
- Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R) Sayı Menzili Alt Testi
- Sözel Akıcılık Testi (SAT)
- Stroop Testi
- İz Sürme Testi
- Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖSBST)
- Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT)
- Benton Yüz Tanıma Testi (BYTT)
- Boston Adlandırma Testi (BAT)
- Raven Standart Progresif Matrisler Testi (RSPM)
- Londra Kulesi Testi (LKT)
- Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası (ACE-R)

4.4. Hiperbarik oksijen tedavisi

OİP kayıtları ve NPT’leri yapılan hastalar HBOT’ye alınarak tedavilerine başlandı. HBOT; İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalında bulunan çok kişilik basınç odasında (HyperTech ZYRON 12, 2008) uygulandı. Tedavi öncesinde hastalar tedavinin olası yan etkileri ve komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı.

HBOT; 2.4 ATA (45 ft tedavi derinliği) basınç altında, kompresyon ve dekompresyon süreleri ile beraber her seansın toplamda 120 dakika sürdüğü, ikinci periyot öncesi ve sonrasında 5 dakika hava molalarının verildiği, her biri 30 dakikalık üç periyot halinde hastaların toplamda 90 dakika süre ile % 100 oksijen soluduğu protokol ile uygulandı. Tedavi günde 1 ve haftada 5 seans olacak şekilde sürdürüldü. Çalışma protokolüne göre hastalara 30 seans HBOT uygulandı.

4.5. İstatistiksel analiz

Elde edilen bulguların istatistiksel olarak değerdendirilmesinde IBM SPSS Statistics 21.0 analiz programı kullanıldı. NPT ve davranışsal performans verilerinin normal dağılıma uygunluğu “Shapiro-Wilk Testi” ile kontrol edildi. Normal dağılım göstermeyen NPT verilerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında nonparametrik “Mann-Whitney U Testi” (**Tablo 11**) ve davranışsal performans verilerinin karşılaştırılmasında “Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi” (**Tablo 12**) kullanıldı. OİP bulgularının karşılaştırılmasında ise “tekrarlı ölçümler ANOVA (repeated measures ANOVA)” istatistiksel testleri kullanıldı (**Tablo 13**). Sonuçların $p < 0.05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

5.1. Demografik ve klinik bulgular

Çalışmaya yaşları 50 ile 60 arasında değişen toplam 20 erkek DM hastası alındı. Yaşları ortalaması 55.1 ± 3.09 ve eğitim süreleri ortalaması ise 8.70 ± 3.76 yıl olarak bulundu. Hastaların vücut kitle indeksi 28.3 ± 3.47 kg/m² idi. DSÖ sınıflandırmasına göre; hastaların 2'si normal kilolu (18.5 - 24.9), 14'ü fazla kilolu (25.0 - 29.9) ve 4'ü obez (≥ 30) olarak sınıflandırıldı. Hastaların ortalama diyabet süresi 17.60 ± 5.81 yıl ve ortalama HbA1c (%) değeri 8.78 ± 1.10 olarak belirlendi (**Tablo 10**).

Tablo 10. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Özellikler (n = 20)	Mean $\pm$ SD
Yaş (yıl)	: 55.1 ± 3.09
Boy (cm)	: 175.4 ± 9.59
Ağırlık (kg)	: 87.0 ± 14.6
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	: 28.3 ± 3.47
Eğitim süresi (yıl)	: 8.70 ± 3.76
DM süresi (yıl)	: 17.60 ± 5.81
HbA1c (%)	: 8.78 ± 1.10

Mean = Ortalama, SD = Standart Sapma

Özgeçmişinde daha önce de geçirilmiş DA komplikasyonları ve bu nedenle geçirilmiş cerrahi debridman veya amputasyon öyküsü olan 11 hasta mevcuttu. Tamamında diyabetin diğer mikrovasküler ve/veya makrovasküler komplikasyonları da gelişmiş olan 20 hastanın 6'sında KBH vardı ve 3'ü bu nedenle hemodiyalize bağımlıydı. Hastalarda 30 seans HBOT uygulaması süresince tedaviye bağlı herhangi bir yan etki veya komplikasyon görülmedi.

5.2. Nöropsikolojik testlerin bulguları

Tablo 11. HBOT öncesi ve sonrası NPT sonuçlarının istatistiksel analizi.

NPT Bataryaları		HBOT öncesi	HBOT sonrası	Test istatistikleri	p^a
WMS-R Sayı Menzili Alt Testi (İleri)	<i>Mean ± SD</i>	5.35 ± 0.88	5.90 ± 0.97	-2.251 ^b	0.024*
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	5 (5-6)	6 (5-7)		
WMS-R Sayı Menzili Alt Testi (Geri)	<i>Mean ± SD</i>	4.00 ± 0.97	4.45 ± 1.00	-1.408 ^b	0.159
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	4 (3.3-4)	4 (4-5)		
İz Sürme Testi (A Formu)	<i>Mean ± SD</i>	52.15 ± 20.02	42.40 ± 14.64	-3.240 ^c	0.001**
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	54 (34.3-60)	40 (33.5-44.8)		
İz Sürme Testi (Süre Farkı)	<i>Mean ± SD</i>	89.25 ± 40.85	70.45 ± 37.84	3.292	^b0.004**
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	76 (59-110.8)	64.5 (53.5-89)		
SAT Semantik	<i>Mean ± SD</i>	18.20 ± 4.29	18.35 ± 4.02	-0.182	^b 0.858
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	17 (16-21.5)	18 (15.3-21)		
SAT Semantik (Uygunsuz Cevap)	<i>Mean ± SD</i>	0.95 ± 1.70	0.50 ± 0.89	-0.732 ^c	0.464
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	0 (0-1)	0 (0-1)		
SAT Leksikal	<i>Mean ± SD</i>	28.25 ± 12.3	31.90 ± 10.52	-2.663 ^b	0.008**
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	27 (20-31)	31.5 (25.3-39)		
SAT Leksikal (Uygunsuz Cevap)	<i>Mean ± SD</i>	2.35 ± 2.18	1.95 ± 1.57	-0.777	^b 0.447
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	2 (0-4)	2 (0.3-3)		
Stroop Testi (Yanlış Sayısı)	<i>Mean ± SD</i>	1.40 ± 1.54	0.75 ± 1.33	-1.236 ^c	0.217
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	1 (0-3)	0 (0-1)		
Stroop Testi (Spontan Düzeltme Sayısı)	<i>Mean ± SD</i>	2.90 ± 1.37	1.75 ± 2.00	-2.817 ^c	0.005**
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	3 (2-3.8)	1 (0-2.8)		

Stroop Testi (Enterferans Süresi)	<i>Mean ± SD</i>	59.50 ± 22.58	48.45 ± 15.12	3.334	<i>^b0.003**</i>
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	63 (37-76.5)	48.5 (41.5-53.5)		
BAT (Spontan-Semantik İpucu)	<i>Mean ± SD</i>	28.20 ± 1.96	29.3 ± 1.56	-3.157 ^b	<i>0.002**</i>
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	29 (26.3-30)	29.5 (28-31)		
RSPM (Doğru Sayısı)	<i>Mean ± SD</i>	25.10 ± 6.62	27.00 ± 5.80	-3.110	<i>^b0.006**</i>
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	24.5 (20.3-31.8)	27 (24-32.8)		
LKT (Doğru Sayısı)	<i>Mean ± SD</i>	3.70 ± 2.00	5.50 ± 2.04	-2.841 ^b	<i>0.004**</i>
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	3.5 (2-5)	6 (4-7)		
LKT (Hamle Sayısı)	<i>Mean ± SD</i>	43.15 ± 24.87	32.6 ± 21.50	-2.733	<i>^b0.013*</i>
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	41 (23.5-68.3)	28 (14.3-47.5)		
LKT (Başlama Süresi)	<i>Mean ± SD</i>	37.95 ± 22.12	30.55 ± 17.49	-1.723	<i>^b0.101</i>
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	30.5 (19.3-55)	30 (14.8-39)		
LKT (Toplam Süre)	<i>Mean ± SD</i>	311.50 ± 80.50	263.95 ± 68.47	3.088	<i>^b0.006**</i>
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	308.5 (246.5-375.5)	247 (216.3-303.5)		
LKT (Kural İhlali Toplamı)	<i>Mean ± SD</i>	1.55 ± 1.96	0.30 ± 0.57	-2.430 ^c	<i>0.015*</i>
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	1 (0-2.8)	0 (0-0.8)		
ÇYBT (Doğru Sayısı)	<i>Mean ± SD</i>	17.70 ± 6.76	19.10 ± 4.78	-1.038	<i>^b0.312</i>
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	18.5 (14.3-22.8)	19 (14.5-22)		
BYTT (Toplam Puan)	<i>Mean ± SD</i>	42.95 ± 6.19	46.15 ± 5.79	-4.050	<i>^b0.001**</i>
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	44 (39.3-46.8)	47.5 (43-49)		
ÖSBST (Öğrenme Puanı)	<i>Mean ± SD</i>	106.20 ± 19.86	116.35 ± 22.34	-2.054 ^b	<i>0.040*</i>
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	107 (92.3-123.8)	121,5 (110-124.8)		
ÖSBST (Gecikmeli Serbest Hatırlama)	<i>Mean ± SD</i>	11.50 ± 2.96	12.65 ± 2.92	-1.802 ^b	<i>0.072</i>
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	13 (9-14)	13.5 (12-15)		

ÖSBST (Toplam Hatırlama)	<i>Mean ± SD</i>	14.75 ± 0.44	14.95 ± 0.22	-1.633 ^b	0.102
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	15 (14.3-15)	15 (15-15)		
ACE-R (MMSE)	<i>Mean ± SD</i>	26.60 ± 2.68	27.30 ± 2.15	-1.522 ^b	0.128
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	27 (25-28.8)	28 (27-28.8)		
ACE-R (Toplam Puan)	<i>Mean ± SD</i>	79.25 ± 9.39	84.50 ± 8.15	-3.738	^b 0.001**
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	79 (71.3-87)	87 (76.8-88.8)		
Geriatrik Depresyon Ölçeği (Toplam Puan)	<i>Mean ± SD</i>	5.35 ± 3.66	1.95 ± 2.26	-3.840 ^c	<0.001**
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	4.5 (2.3-8.5)	1.5 (0-3.5)		
Beck Anksiyete Ölçeği (Toplam Puan)	<i>Mean ± SD</i>	4.05 ± 4.35	2.15 ± 2.91	-2.348 ^c	0.019*
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	3.5 (0-6.8)	0 (0-4.5)		

*Mean = Ortalama, SD = Standart Sapma, Median = Ortanca ; * p < 0.05; ** p < 0.01*

HBOT öncesi ve HBOT sonrası NPT bataryalarının sonuçları karşılaştırıldığında şu sonuçlar bulundu: Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R) Sayı Menzili Alt Testi (Geri), Sözel Akıcılık Testi (SAT) Semantik, SAT Semantik (Uygunsuz Cevap), SAT Leksikal (Uygunsuz Cevap), Stroop Test (Yanlış Sayısı), Londra Kulesi Testi (LKT) (Başlama Süresi), Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT) (Doğru Sayısı), Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖSBST) (Gecikmeli Serbest Hatırlama), ÖSBST (Toplam Hatırlama) ve Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası (ACE-R) (MMSE) test bataryaları sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. WMS-R Sayı Menzili Alt Testi (İleri): [$p = 0.024$], İz Sürme Testi (A Formu): [$p = 0.001$], İz Sürme Testi (Süre Farkı): [$p = 0.004$], SAT Leksikal: [$p = 0.008$], Stroop Test (Spontan Düzeltme Sayısı): [$p = 0.005$], Stroop Test (Enterferans Süresi): [$p = 0.003$], Boston Adlandırma Testi (BAT) (Spontan-Semantik İpucu): [$p = 0.002$], Raven Standart Progresif Matrisler Testi (RSPM) (Doğru Sayısı): [$p = 0.006$], LKT (Doğru Sayısı): [$p = 0.004$], LKT (Hamle Sayısı): [$p = 0.013$], LKT (Toplam Süre): [$p = 0.006$], LKT (Kural İhlali Toplamı): [$p = 0.015$], Benton Yüz Tanıma Testi (BYTT) (Toplam Puan): [$p = 0.001$], ÖSBST (Öğrenme Puanı): [$p = 0.040$], ACE-R (Toplam Puan): [$p = 0.001$], Geriatrik Depresyon Ölçeği (Toplam Puan): [$p < 0.001$] ve Beck Anksiyete Ölçeği (Toplam Puan): [$p = 0.019$] test bataryaları sonuçlarında ise HBOT öncesi ve HBOT sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**Tablo 11**).

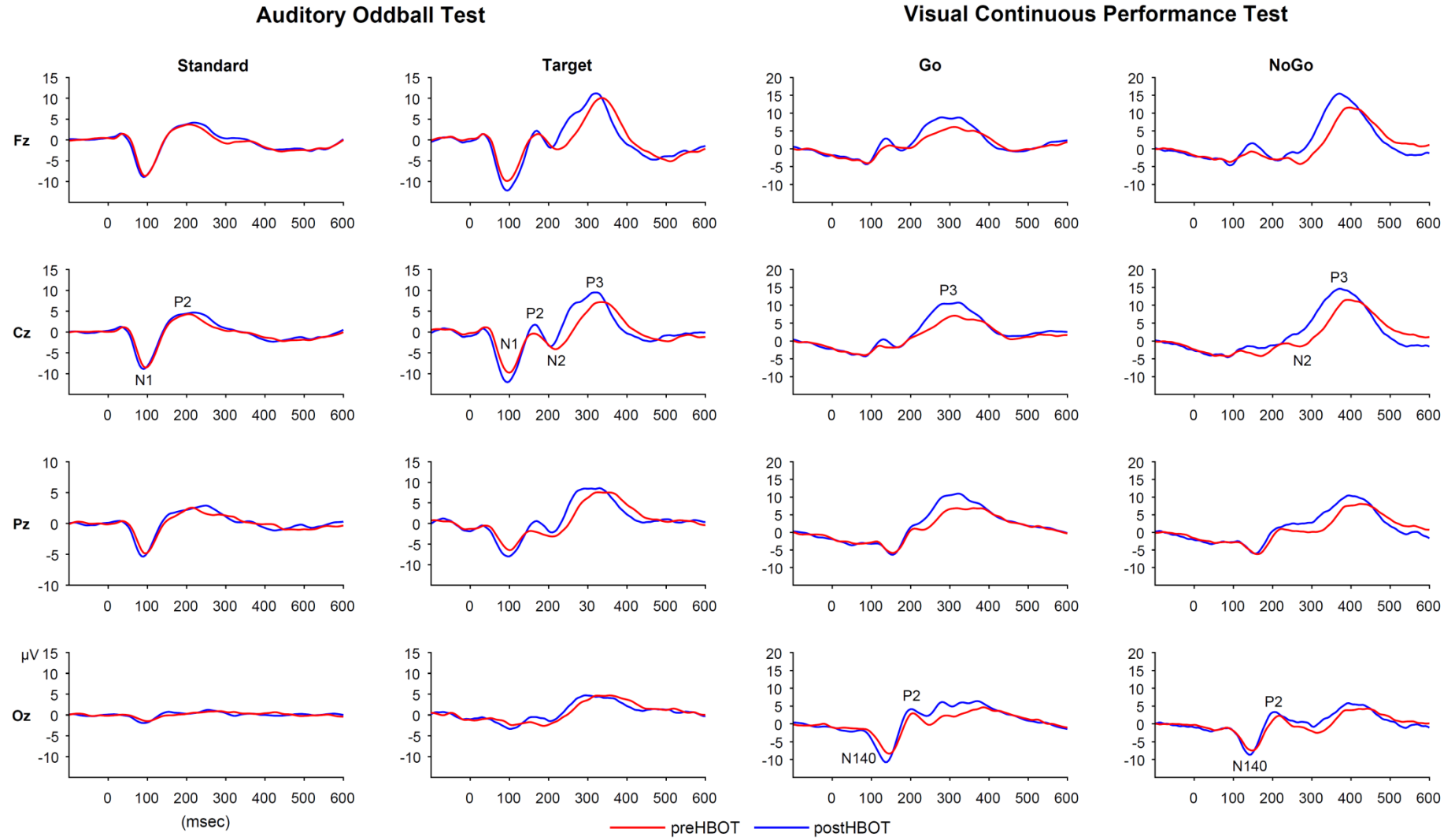
5.3. Olaya ilişkin beyin potansiyellerinin bulguları

Tablo 12. Hastaların işitsel Oddball ve görsel SPT davranışsal performans sonuçlarının istatistiksel analizi.

OİP Paradigmaları		HBOT öncesi	HBOT sonrası	Test istatistikleri	<i>p</i>
İşitsel Oddball Testi					
Kaçırdığı (skor)	<i>Mean ± SD</i>	0.45 ± 0.51	0.30 ± 0.47	1.732	0.083
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	0 (0-1)	0 (0-1)		
Hatalı basma (skor)	<i>Mean ± SD</i>	0.90 ± 0.31	0.55 ± 0.51	2.646	0.008**
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	1.0 (1-1)	1.0 (0-1)		
Reaksiyon süresi (ms)	<i>Mean ± SD</i>	343.4 ± 90.3	324.3 ± 65.5	3.920	0.001**
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	342.5 (337.6-351.0)	322.9 (320.6-328.7)		
Görsel SPT					
Kaçırdığı (skor)	<i>Mean ± SD</i>	0.50 ± 0.51	0.40 ± 0.50	1.414	0.157
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	0.50 (0-1)	0 (0-1)		
Hatalı basma (skor)	<i>Mean ± SD</i>	0.95 ± 0.60	0.65 ± 0.49	2.449	0.014*
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	1.0 (1-1)	1.0 (0-1)		
Reaksiyon süresi (ms)	<i>Mean ± SD</i>	338.2 ± 74.6	320.4 ± 91.3	3.924	0.001**
	<i>Median (Q1-Q3)</i>	339.1 (330.8-342.6)	321.6 (312.2-327.3)		

*Mean = Ortalama, SD = Standart Sapma, Median = Ortanca ; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$*

Gerek işitsel Oddball ve gerekse görsel SPT’lerde elde edilen HBOT öncesi ve HBOT sonrası davranışsal performans sonuçlarından “kaçırdığı (miss, omission) skorlar” karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak “hatalı basma (false positive, comission) skorlarında; hem işitsel Oddball için: [$p = 0.008$] hem de görsel SPT için: [$p = 0.014$] istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Benzer şekilde her iki testte HBOT öncesi ve HBOT sonrası elde edilen “reaksiyon süresi (ms)” karşılaştırıldığında Oddball için: [$p = 0.001$] ve SPT için: [$p = 0.001$] istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**Tablo 12**).



Şekil 13. İşitsel Oddball Testi (Standard ve Target) ve görsel SPT (Go ve NoGo) uyaranların orta hat (Fz, Cz, Pz ve Oz) büyük ortalamaları.

Tablo 13. İşitsel Oddball (Standart/Target) ve görsel SPT (Go/NoGo) ile elde edilen OİP'lerin istatistiksel sonucu.

OİP	Amplitüd (μV)			Latans (ms)					
	HBOT öncesi	HBOT sonrası	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	HBOT öncesi	HBOT sonrası	<i>F</i>	<i>p</i>
Oddball (Standart)									
N1	-7.23 $\pm$ 2.32	-7.37 $\pm$ 2.78	1.19	0.031	0.862	99.2 $\pm$ 11.5	95.9 $\pm$ 10.0	1.540	0.230
P2	3.39 $\pm$ 1.37	3.91 $\pm$ 1.75	1.19	1.605	0.220	205.7 $\pm$ 26.7	200.1 $\pm$ 28.4	0.863	0.364
Oddball (Target)									
N1	-8.22 $\pm$ 2.71	-9.77 $\pm$ 2.23	1.19	5.020	0.037^c	100.6 $\pm$ 17.3	98.9 $\pm$ 14.1	0.236	0.633
P2	-0.17 $\pm$ 3.17	1.78 $\pm$ 3.05	1.19	7.561	0.013^c	166.3 $\pm$ 20.3	165.1 $\pm$ 13.6	0.087	0.771
N2	-3.58 $\pm$ 2.36	-2.68 $\pm$ 2.20	1.19	3.909	0.063	219.0 $\pm$ 20.6	205.3 $\pm$ 16.6	9.487	0.006^c
P3	8.30 $\pm$ 3.06	10.05 $\pm$ 3.13	1.19	6.205	0.022^c	333.9 $\pm$ 28.2	311.8 $\pm$ 31.2	9.492	0.006^c
SPT (Go)									
N140 ^o	-8.44 $\pm$ 1.88	-10.65 $\pm$ 2.49	1.19	9.334	0.007^c	151.7 $\pm$ 9.7	145.1 $\pm$ 10.1	5.785	0.027^c
P2 ^o	3.20 $\pm$ 1.80	4.31 $\pm$ 2.46	1.19	2.361	0.141	204.8 $\pm$ 11.7	200.3 $\pm$ 13.8	1.405	0.251
P3	6.14 $\pm$ 2.20	9.64 $\pm$ 2.67	1.19	25.049	<0.001^a	321.9 $\pm$ 26.4	301.0 $\pm$ 29.1	6.689	0.018^c
SPT (NoGo)									
N140 ^o	-7.42 $\pm$ 2.54	-8.87 $\pm$ 2.25	1.19	4.915	0.039^c	150.6 $\pm$ 13.2	143.9 $\pm$ 8.0	4.119	0.057
P2 ^o	3.28 $\pm$ 2.23	4.29 $\pm$ 2.32	1.19	1.551	0.228	220.7 $\pm$ 21.8	205.2 $\pm$ 12.2	7.840	0.011^c
N2 ^{FC}	-3.16 $\pm$ 3.65	0.30 $\pm$ 2.77	1.19	16.938	0.001^b	262.9 $\pm$ 18.0	271.0 $\pm$ 27.8	1.963	0.177
P3	9.52 $\pm$ 2.90	12.53 $\pm$ 2.88	1.19	18.446	<0.001^a	407.6 $\pm$ 28.8	387.8 $\pm$ 34.6	4.719	0.043^c

^a: $p < 0.001$; ^b: $p = 0.001$; ^c: $p < 0.05$; ^o: Oksipital kanallar; ^{FC}: Fronto-sentral kanallar.

İşitsel Oddball (Standart ve Target):

Standart uyaranlarla elde edilen N1 ve P2 potansiyellerinin amplitüd ve latanslarında HBOT öncesi ve HBOT sonrası dönem karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.

Target uyaranlarla elde edilen N1 ve P2 potansiyellerinin latanslarında HBOT öncesi ve HBOT sonrası dönem karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ancak N1 amplitüd ($F(1,19) = 5.020, p = 0.037$) ve P2 amplitüd ($F(1,19) = 7.561, p = 0.013$) için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Target uyaranlarla elde edilen N2 potansiyellerinin amplitüdlerinde HBOT öncesi ve HBOT sonrası dönem karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ancak N2 latans ($F(1,19) = 9.487, p = 0.006$) için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. P3 potansiyellerinde ise; P3 amplitüd ($F(1,19) = 6.205, p = 0.022$) ve P3 latans ($F(1,19) = 9.492, p = 0.006$) için HBOT öncesi ve HBOT sonrası dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**Tablo 13**).

Görsel SPT (Go ve NoGo):

Go N140 potansiyellerinin amplitüd ($F(1,19) = 9.334, p = 0.007$) ve latanslarında ($F(1,19) = 5.785, p = 0.027$) HBOT öncesi ve HBOT sonrası dönem karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak Go P2 potansiyellerinin amplitüd ve latanslarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Go P3 amplitüd ($F(1,19) = 25.049, p < 0.001$) ve latanslarında ($F(1,19) = 6.689, p = 0.018$) HBOT öncesi ve HBOT sonrası dönem karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

NoGo N140 amplitüdlerinde ($F(1,19) = 4.915, p = 0.039$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken latanslarında anlamlı bir fark bulunamadı.

NoGo P2 latanslarında ($F(1,19) = 7.840, p = 0.011$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken amplitüdlerinde anlamlı bir fark bulunamadı.

NoGo N2 amplitüdlerinde ($F(1,19) = 16.938, p = 0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken latanslarında anlamlı bir fark bulunamadı.

NoGo P3 amplitüd ($F(1,19) = 16.938, p < 0.001$) ve latanslarında ($F(1,19) = 16.938, p = 0.043$) HBOT öncesi ve HBOT sonrası dönem karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**Tablo 13**).

5. TARTIŞMA

Diyabetin beyni etkilediği yüz yıldan uzun süredir bilinmektedir. Mile ve arkadaşları 1922 yılında diyabetli hastaların hafıza ve dikkat ile ilgili kognitif görevleri yerine getirmede düşük performans gösterdiklerini bildirmiştir (195). Diyabet prevalansının tüm dünyada giderek artması ve yaşam süresinin uzaması ile birlikte diyabette kognitif bozulmalar halk sağlığı açısından daha önemli hale gelmiştir (15). Literatürde diyabetin kognitif bozulmalarla olan ilişkisini araştıran birçok çalışma olmakla birlikte hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT)'nin diyabetli hastalarda kognitif performansı ne şekilde etkilediğini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamız HBOT'nin diyabetli hastalarda kognitif performansa olan etkilerini araştıran ilk çalışma özelliği taşımaktadır.

Hem tip 1 hem de tip 2 diabetes mellitus (DM)'un kognitif bozulmalara yol açtığı anormal fonksiyonel ve yapısal kanıtlarla gösterilmiştir (11, 12). Brand ve ark.'nın 2005 yılında yayınladığı bir meta-analizde, tip 1 DM'nin kognitif performans üzerine olan etkilerini inceleyen 33 çalışma incelenmiştir. Çoğunluğu 50 yaş altındaki kişilerden oluşan hastalar diyabetik olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında tip 1 DM'de zekâ, bilgi işleme hızı, piskomotor verimlilik, dikkat, kognitif esneklik ve görsel algılamayı içeren alanlarda kognitif performansta hafif ve orta derecede gerileme bildirmişlerdir (196). Van de Berg ve ark.'nın 2009'da yayınladığı ve 27 çalışmanın incelendiği derlemede tip 2 diyabetli hastalarda işlem hızı, dikkat, hafıza ve kognitif esnekliğin en sık etkilenen alanlar olduğu bildirilmiştir (197). Palta ve ark. 26.137 hastayı içeren bir meta-analizin sonuçlarını 2014 yılında yayınlamışlardır. Kontrollerle karşılaştırıldığında tip 2 diyabetli hastalarda çoğunluğu nöropsikolojik testler (NPT)'le değerlendirilen motor fonksiyon, kognitif fonksiyon, bilgi işleme hızı, sözel bellek ve görsel bellek alanlarında hafif ve orta düzeyde performansta azalmalar bildirmişlerdir (198). Bununla birlikte yapılan çalışmalar diyabetin her iki tipinde de kognitif bozulmaları destekleyen sinirsel yavaşlama, kortikal atrofi ve beyaz cevherde mikroyapısal anormalliklerin ön planda olduğunu göstermektedir (199). Bu bağlamda, HBOT'nin kognitif performansa etkilerini incelemek amacıyla çalışma grubumuzdaki hastaları kognitif bozulmalar geliştiği gösterilen tip 1 ve tip 2 diyabet hastaları arasından seçtik.

Çalışmalarda DN'nin periferik sinir sistemi ile beraber merkezi sinir sistemi (MSS)'nde de tutulmalara neden olduğunu gösteren bulgular elde edilmiştir. Bu bulgular DN'nin tüm sinir sistemini etkileyen bir komplikasyon olduğunu düşündürmüştür (89). Ryan ve ark. 1993 yılında yayınladıkları bir çalışmada, tip 1 diyabet tanılı 142 erişkin hastada

diyabetin kognitif performansa etkilerini araştırmışlardır. Distal simetrik polinöropati (DSPN), retinopati, nefropati ve ağır hipogliseminin bir veya daha fazla komplikasyonu olan hastalar diyabeti olmayan kontrol grubundaki benzer özelliklere sahip 100 kişiyle karşılaştırıldığında diyabetli grupta kognitif performans anlamlı düşük bulunmuştur. Komplikasyonlar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise kognitif performanstaki düşüşte en belirleyici faktörün nöropati olduğu gösterilmiştir (200). Perlmuter ve ark.'nın 1984 yılında yayınladığı ve 55-74 yaş arasında tip 2 diyabetli hastaların benzer özelliklere sahip olan diyabetik olmayanlarla karşılaştırıldığı bir çalışmada periferik nöropatinin diğer komplikasyonlarla beraber düşük kognitif performansla ilişkili olduğu bildirilmiştir (201). Bununla beraber yapılan görüntüleme çalışmaları da diyabetik periferik nöropati (DPN)'de MSS tutulumunu desteklemiştir. Gandhi ve ark.'nın 2008 yılında yayınladığı çalışmada tip 1 diyabet tanılı 110 kişi (DPN olmayan 20, subklinik DPN olan 30, ağrılı DPN olan 30, ağrısız DPN olan 30) ile diyabeti olmayan sağlıklı 20 kişinin yapılan MR spektroskopi sonuçları karşılaştırılmıştır. Tüm grupların karşılaştırıldığı sonuçlarda talamik nöronal disfonksiyon bulguları en fazla ağrısız DPN hastalarında bildirilmiştir (202). Biz de çalışmamıza dâhil ettiğimiz hastaları, diyabette kognitif bozulmaları yansıtabileceği düşüncesiyle DPN'si olan diyabetik hastalar arasından seçtik.

DN'lerin % 75'ini oluşturan ve en sık görülen şekli olan DSPN basit klinik testlerle ve fizik muayene bulguları ile saptanabilmektedir. Klinik olarak atipik ve tanının belirsiz olduğu durumlar haricinde elektrofizyolojik testler veya nörolojik muayene gerekmemektedir (38, 44, 51). Biz de çalışmamıza dâhil edilen hastalarda DPN'nin en sık görülen şekli olan DSPN'yi basit klinik testlerle ve fizik muayene bulguları ile saptadık. Hastaların tamamında diyabetin süresi ve şiddeti ile uyumlu olarak her iki ayak distalinde simetrik duyu kayıpları mevcuttu. Tipik DSPN bulgularını açık bir şekilde saptadığımız hastaların hiçbirinde ileri testlere gerek duymadık.

Öte yandan diyabetik retinopatinin ve diyabetik otonom nöropatinin kognitif bozulmalarla ilişkili olduğu ve retinopati gibi diyabetin vasküler komplikasyonlarının kognitif bozulmaların önemli belirleyicileri olduğu bildirilmiştir (11, 199, 203). Ryan ve ark.'nın 2003'te yayınladığı prospektif çalışmada, tip 1 diyabetli 103 erişkin (ortalama yaşları 40) hasta benzer özelliklere sahip diyabeti olmayan sağlıklı 57 erişkinle karşılaştırılmış ve 7 yıllık izlemde diyabetli hastalarda görülen kognitif bozulmanın proliferatif retinopati, otonom nöropati ve diyabet süresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (91). Ding ve ark.'nın 2010 yılında yayınladığı çalışmada, dijital retinal fotoğraflama yapılan ve 7 kognitif test uygulanan tip 2

diyabetli 60-75 yaş arasındaki 1046 hasta incelenmiştir. Orta-ağır derecede diyabetik retinopatisi olanlarda daha kötü kognitif performans elde edilmiş ve diyabetik retinopatinin diyabette bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür (204). Zaslavsky ve ark.'nın 1995'te yayınlanan çalışmasında; tip 2 diyabetik otonom nöropatisi olan 20 hasta, tip 2 diyabetik olan ancak otonom nöropatisi olmayan 29 hasta ve diyabetik olmayan 34 hasta karşılaştırıldığında görsel hafıza ile ilgili kognitif testlerde otonom nöropatisi olan tip 2 diyabetli hastalar daha kötü performans göstermişlerdir (205). Çalışmamızda diyabetik retinopatiyi ve diyabetik otonom nöropatiyi dâhil edilme kriterleri olarak belirlemedik ve hastaları DPN'si olanlar arasından seçtik. Bununla beraber çalışmaya seçtiğimiz hastalar arasında diyabetik retinopati tanısı olanlar ve bu nedenle daha önce cerrahi geçirenler mevcuttu. Öte yandan bu hastalarda uzun diyabet süresi ile birlikte diyabetik ayak (DA) gibi uzun dönem komplikasyonlarının gelişmiş olduğu göz önüne alındığında diyabetik retinopati ve diyabetik otonom nöropatinin de gelişmiş olması ve ayrıca DA komplikasyonlarının gelişmesinde diyabetik otonom nöropatinin katkısı muhtemeldir.

Diyabette zayıf glisemik kontrolün ve uzun diyabet süresinin kognitif performansta bozulmalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (203, 206). Yüksek HbA1c düzeylerinin daha zayıf kognitif fonksiyonlarla ilişkili olduğu ve kontrolsüz diyabette kognitif fonksiyon bozukluğunun öngörülmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (67, 203). Tekin ve ark.'nın 2009'da yayınlanan çalışmasında, tip 2 diyabetli 75 ve diyabeti olmayan 49 hastada kognitif fonksiyonlar incelenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kognitif fonksiyonların anlamlı olarak daha düşük saptandığı diyabet grubunda; hastalık süresi, HbA1c oranı, retinopati ve hipertansiyon faktörlerinin her biri ile kognitif performanslar arasında negatif korelasyon saptanmıştır. HbA1c oranı > 6.1 olanlarda HbA1c oranı ≤ 6.1 olanlara kıyasla kognitif performanslar anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (203). Yaffe ve ark.'nın 2012'de yayınladığı prospektif kohort çalışmada, başlangıçta diyabeti olan 717, diyabeti olmayan 2352 ve diyabeti olmayan ancak takipte insidental olarak diyabet saptanan 159 kişide 9 yıllık izlemde belirli aralıklarla kognitif testler uygulanmış ve HbA1c ölçümleri yapılmıştır. Başlangıçta diyabeti olan hastalar diyabeti olmayanlarla karşılaştırıldığında başlangıç ve takipte uygulanan kognitif test sonuçlarının anlamlı ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte izlemde insidental olarak diyabet saptanan grupta başlangıçta ve takipte elde edilen kognitif test sonuçlarının diğer iki grubun sonuçları arasında olduğu ancak diyabeti olmayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Ayrıca diyabeti olan hastalar arasında HbA1c düzeyi ile düşük

kognitif sonuçlar arasında anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir (207). Çalışmamıza katılan hastaların başvuruındaki ortalama HbA1c oranı $\% 8.78 \pm 1.10$ ve ayrıca tanı konulduktan sonraki ortalama diyabet süresi 17.60 ± 5.81 yıl bulundu. Öte yandan Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin 2017 verilerine göre dünya çapında 20-79 yaş grubundaki diyabet hastalarının yarısının hastalıklarının farkında olmadığı tahmin edilmektedir (6). Bu veriler ışığında, hastalarımızda tanı konulmadan önce diyabet ile geçirilen süre göz önüne alındığında ortalama diyabet süresinin çok daha uzun olduğu söylenebilir. Hastalarımızda uzun diyabet süresi ve zayıf glisemik kontrolün bir göstergesi olarak yüksek HbA1c oranı ortalaması ile beraber, diyabetin kronik komplikasyonları ve bununla ilişkili olarak DA komplikasyonları da mevcuttu. Bu bulgular, hasta grubumuzdaki klinik özelliklerin diğer çalışmalarda diyabetli hastaların kognitif bozulmalarıyla ilişkili olduğu gösterilen klinik özelliklerle uyumlu olduğunu göstermektedir.

Diyabet ayrıca iskemik inme, mikrovasküler hastalık ve sonuç olarak vasküler demans gibi vasküler kognitif bozukluklar için risk faktörüdür. Vasküler kognitif bozukluklar için diyabetle ilişkili risk faktörleri obezite, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve inflamatuvar durumlardır (12). Çalışmamızdaki hastaların vücut kitle indeksi ortalaması 28.3 ± 3.47 bulundu. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün obezite sınıflandırması göz önüne alındığında bu ortalama fazla kilolu ($25.0 - 29.9$) sınıfına düşmektedir. Hastaların vücut kitle indeksi ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise 4 hasta obez sınıfındaydı. Bununla birlikte hastaların çoğunluğunda diyabete eşlik eden hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kognitif bozukluklar için risk faktörü olan komorbid hastalıklar bulunmaktaydı. Bu bulgular, vasküler nedenli kognitif bozukluklar için risk oluşturan faktörlerin hastalarımızın büyük çoğunluğunda mevcut olduğunu göstermektedir.

Yaşla birlikte hem diyabet hem de kognitif fonksiyon bozukluğu daha sık görülmektedir (199). Birçok çalışmada kognitif bozukluklar ve demans açısından diyabet hastalarının risk altında olduğu bildirilmiştir (49). Biessels ve ark.'nın daha önce yapılmış olan 18 çalışmanın sonuçlarını incelediği ve 2006'da yayınlanan meta-analizinde diyabetin demansın tüm türlerini ortalama 1.7 kat arttırdığı gösterilmiştir (58). Petersen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hafif kognitif bozukluğun yaşa bağlı normal kognitif değişikliklerle demans arasında bir geçiş dönemi olduğu bildirilmiştir (208). Roberts ve ark.'nın 2008'de yayınladığı bir çalışmada ise; 65 yaş öncesi başladığında, süresi 10 yıldan fazla olduğunda, komplikasyonları varlığında ve insülin ile tedavi edildiğinde diyabetin yüksek orandaki hafif kognitif bozukluk ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir (199). Öte yandan Amerikan Diyabet

Birliği (ADA), hafif kognitif bozukluğun veya demansın erken tespiti için 65 yaş üstü diyabet hastalarının yıllık olarak taranmasını, pozitif bulgu saptanan kişilerin ise tanısıl olarak kognitif ve nörofizyolojik açıdan değerlendirilmesini önermektedir (206). Çalışmamıza hastaları daha genç yaş grubu olan 50-60 yaş arasından seçtik ve bu hastaların yaş ortalaması 55.1 ± 3.09 yıl'dı. Böylelikle yaş faktörünün kognitif değişiklikler üzerindeki etkisini azaltmayı ve HBOT'nin olası ağır kognitif fonksiyon bozukluğu gelişmeden önceki dönemde etkilerini saptamayı amaçladık. Ayrıca tamamı insülin tedavisi altında olan hastalarımızda diyabetin erken yaşta başlamış olması, süresinin 10 yıldan uzun olması ve komplikasyonlarının varlığı nedeniyle hafif kognitif bozukluk ile ilişkilendirilmiş tüm risk faktörlerinin olduğu görölmektedir.

Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) ve Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası (ACE-R) kliniklerde en sık kullanılan nöropsikolojik tarama tesleridir. Bu testler klinik sendromların ayrılmasında sınırlı bir özgüllüğe sahiptir ancak hastanın kognitif performansları ile ilgili genel bilgi vermektedir. Güngen ve ark. yaptıkları bir çalışmada MMSE'nin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerli ve güvenilir ideal eşik değerinin 23/24 olduğunu saptamışlardır (209). ACE-R'de klinik uygulama için iki kesme noktası önerilmiştir. Demansın tespit edilmesinde kesme noktası olarak 88 yüksek hassasiyete ancak düşük spesifikliğe sahiptir, kesme noktası 82 alındığında ise bazı demans vakaları atlanabilmektedir ancak demansı olmayan normal kontrolleri tamamı ile ayırt edebilmektedir (174). Bizim çalışmamızda, HBOT öncesinde hastalardan elde edilen ortalama puanlar MMSE'de 26.60 ± 2.68 ve ACE-R (Toplam Puan)'de 79.25 ± 9.39 bulundu. Bu bulgular kognitif alanlar global olarak değerlendirildiğinde, hastalarımızda kognitif bozukluğun gelişmiş olabileceği görölmektedir. HBOT sonrası dönemde MMSE'ye ek olarak frontal yürütücü işlevleri ve görsel-uzamsal becerileri global olarak değerlendiren ACE-R (Toplam Puan)'de elde edilen bulgular, HBOT'nin bu kognitif alanlarla ilişkili performansları arttırdığını göstermektedir.

Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R) Sayı Menzili Alt Testi bellek ve dikkat, İz Sürme Testi çalışma belleği ve karmaşık dikkat gibi yürütücü işlevler, Sözel Akıcılık Testi (SAT) dikkatin sürdürölmesi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖSBST) ise öğrenme ve bellek ile ilgili kognitif alanları değerlendiren NPT'dir (164). HBOT sonrası dönemde WMS-R Sayı Menzili Alt Testi (İleri), İz Sürme Testi, SAT Leksikal ve ÖSBST (Öğrenme Puanı)'de elde edilen bulgular; HBOT'nin basit dikkat, karmaşık dikkat, dikkatin

sürdürülmesi, öğrenme ve bellek ile ilgili yürütücü işlevlerde kognitif performans artışına yol açtığını göstermektedir.

Stroop Testi, frontal bölge faaliyetini yansıtan, başlıca bozucu etki altında algısal kurulum (enterferansa direnç) ile alışılmış cevabı bastırarak tepkiyi değiştirebilme becerisi gibi yürütücü işlevleri değerlendiren nöropsikolojik bir testtir. Testin değerlendirdiği diğer özellikler ise bilgi işleme hızı ve dikkattir. Enterferans süresinin yüksek olması, test sırasında çok sayıda hata ve spontan düzeltme yapılmış olması hastanın dikkatinde bozulma olduğunu ve çeldirici uyaranlar ile baş etmekte güçlük çektiğini düşündürmektedir (158, 164, 210). Frontal lob fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılması konusunda görüş birliği vardır. Perret'in ve ayrıca Kimberg ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda sol frontal hasarı olan hastaların Stroop Testi'nde enterferans aşamasında anlamlı derecede zorlandıkları görülmüştür (211, 212). Malloy ve ark. ise Stroop Testi esnasında sağlıklı insanlarda pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile orbital ve anterior singulat frontal alanların aktive olduğunu bildirmişlerdir (213). Çalışmamızda Stroop Testi'nde HBOT sonrası dönemde spontan düzeltme sayısında ve enterferans süresinde elde edilen bulgular, hastalarda frontal bölge faaliyetini yansıtan dikkat ve çeldirici uyaranlarla baş etme becerisi gibi yürütücü işlevlerde HBOT'nin kognitif performansı arttırdığını ve frontal lobda olumlu yönde etkilerinin olabileceğini göstermektedir.

Boston Adlandırma Testi (BAT) karmaşık düzeyde çoklu kognitif işlemleri gerektiren görsel olarak resimlenmiş nesneleri tanıma ve görerek adlandırma becerisini değerlendiren nöropsikolojik bir testtir. Aynı zamanda anlamsal nitelikteki bilgiyi işleme yeteneğini de yansıttığı kabul edilmektedir (158, 170, 214). Adlandırma testi yaşa bağlı kognitif bozulmanın derecesini değerlendirmede ve normal yaşlanma ile demans gibi kognitif bozuklukları ayırt etmede önemli bir araçtır. Adlandırma, genç yetişkinlerde temporal ve frontal bölgelerle ilişkilidir oysa yaşlı yetişkinlerde nöral bağlantılarda değişiklik olduğu düşünülmektedir (215, 216). Obler ve ark. 56-79 yaş arasındaki 24 kişiye adlandırma testleri uyguladıktan sonra yapısal ve difüzyon MR görüntülemelerini incelemişlerdir. Yapısal MR'da bazı bölgelerde görülen ak ve gri maddenin daha fazla volümünün, ayrıca difüzyon MR'da her iki hemisferin perisylvian ve mid-frontal bölgelerindeki aktivite artışının kognitif performans ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (217). Çalışmamızda HBOT sonrası dönemde spontan ve semantik ipucu ile verilen doğru cevap sayısında elde edilen sonuçlar; hastaların nesneleri tanıma, adlandırma ve anlamsal nitelikteki bilgiyi işleme ile ilgili kognitif performanslarının

arttığını ve HBOT'nin bu kognitif alanlarla ilişkili olarak temporal ve frontal bölgelerde olumlu yönde etkilerinin olabileceğini göstermektedir.

Benton Yüz Tanıma Testi (BYTT), karmaşık görsel algı işlevi ile ilgili kognitif alanları değerlendiren bir test olup sağ oksipitotemporal bölgeye duyarlıdır. Bu testle durağan obje bilgileri analizinin iletildiği alt ventral yol değerlendirilmektedir (158, 168). Çalışmamızda HBOT sonrası dönemde bu testte elde edilen sonuçlar; hastaların karmaşık görsel algı işlevleri ile ilgili kognitif performanslarının arttığını ve HBOT'nin bu kognitif alanlarla ilişkili beyin bölgelerinde olası olumlu etkilerini göstermektedir.

Raven Standart Progresif Matrisler Testi (RSPM) akıl yürütme testi olup analitik irdeleme, problem çözme, düzenli düşünme, soyutlama, görsel-mekansal algılama, görselleştirme, çalışma belleği, genel yetenek gibi kognitif fonksiyonları değerlendirmektedir. Sağ serebral hemisfer ve parietal lobun hasarlarına duyarlı olmakla beraber RSPM performansı beyinde yaygın alanların işlevselliğini gerektirmektedir (158, 165, 171). Çalışmamızda HBOT sonrası dönemde RSPM'de doğru sayısında elde edilen bulgular, HBOT'nin beyinde birçok kognitif alanın işlevselliğini gerektiren bu süreçlerde hastaların kognitif performanslarını arttırdığını göstermektedir.

Londra Kulesi Testi (LKT); planlama ve problem çözme, davranışsal inhibisyon, uygunsuz tepkileri ketleme (impuls kontrolü), kognitif esneklik, muhakeme, kural yönetimli davranış gibi yönetici işlevlere duyarlı nöropsikolojik bir testtir. İlk olarak frontal lob hasarı olan hastalarda kullanılmış olan bu test, travmatik beyin hasarı, AH gibi birçok nöropsikiyatrik hastalıkta yönetici planlama becerilerinin araştırılmasında uygulanmaktadır (158, 172, 218). Çalışmamızda HBOT sonrası dönemde doğru sayısında anlamlı artış, hamle sayısı, toplam süre ve kural ihlali toplamında ise anlamlı bir azalma olduğu görülmektedir. Bu bulgular, HBOT ile hastaların planlama ve problem çözme gibi yönetici işlevlerle ilgili kognitif performanslarında artış olduğunu göstermektedir.

Frontal lob hastaları ile yapılan araştırma sonuçları değerlendirilmiş ve prefrontal korteks işlevleri ilgili teorilerde prefrontal korteksin özellikle kognitif kontrolde yani yönetici işlevlerde merkezi bir rolü olduğu öne sürülmüştür (219, 220). Schall ve ark.'nın 2003'te yayınladığı bir çalışmada, LKT ile eş zamanlı uygulanan PET ve fonksiyonel MR görüntülemelerinde beyinde bilateral dorso-lateral-prefrontal, inferior-parietal korteks ve serebellumda kan oksijenlenme düzeyine bağlı olarak kontrastlanma artışı olduğu gösterilmiştir. Görevdeki zorluğa bağlı olarak prefrontal kortekste ve serebellumda bölgesel

kan akışında artış ve oksijenlenme artışına bağlı olarak kontrastlanmada artış olduğu bildirilmiştir (221). Heuvel ve ark.'nın 22 sağlıklı kişide yaptıkları çalışmada ise, LKT ile fonksiyonel MR'da kan oksijenlenmesine bağlı sinyal artışının kognitif süreçlerde rol alan prefrontal korteks ile bazal ganglionlar arasındaki etkileşimler ile korele olduğu gösterilmiştir (222). Çalışmamızda bu test sonuçları ile elde edilen bulgular, testin değerlendirdiği kognitif alanlarda rol alan prefrontal korteks ve nöral bağlantılarla ilişkili beyin bölgelerinde HBOT'nin olumlu yönde etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir.

Duygudurum değişikliklerini değerlendiren Geriatrik Depresyon Ölçeği ve davranışsal semptomları değerlendiren Beck Anksiyete Ölçeği çalışmamızdaki hastalara NPT bataryaları arasında uygulandı. Çalışmamızda HBOT sonrası dönemde her iki testte de toplam puanlarda anlamlı azalma bulundu. Diyabet ve depresyon ilişkisini araştıran çalışmalarda iki hastalık arasında yüksek komorbidite oranları bildirilmiştir. Roy ve ark.'nın 2012'de yayınlanan bir derlemesinde, diyabetli olmayan popülasyonla karşılaştırıldığında depresyon prevalansının tip 1 DM'de yaklaşık 3 kat, tip 2 DM'de ise yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hem diyabetli popülasyonda hem de diyabetli olmayan popülasyonda kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek prevalans sonuçları elde edilmiştir (223). Depresyonun aynı zamanda kognitif fonksiyonları etkilediği gösterilmiştir (224). Çalışmamıza dâhil ettiğimiz ve tamamı erkeklerden oluşan hastaları, kognitif performansları etkilememesi amacıyla depresyon ve anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik hastalık tanısı olmayan hastalar arasından seçtik. Ayrıca HBOT öncesi uyguladığımız Geriatrik Depresyon Ölçeği'nde kesme noktasını 13, Beck Anksiyete Ölçeği'nde ise kesme noktasını 17 olarak belirledik. Her iki ölçekte de toplam puanlarda HBOT sonrası dönemde azalma olmakla birlikte, sonuçlar incelendiğinde HBOT öncesi toplam puanlarda ortalamanın hem Geriatrik Depresyon Ölçeği için (HBOT öncesi: 5.35 ± 3.66) hem de Beck Anksiyete Ölçeği için (HBOT öncesi: 4.05 ± 4.35) düşük olduğu görülmektedir. HBOT öncesi toplam puan ortalamalarının düşük olmasında çalışmaya dâhil edilen hastaların depresyon veya anksiyete bozukluğu tanısı olmayan hastalar arasından seçilmiş olmasının ve hastaların erkeklerden oluşmasının katkısı olasıdır.

Geriatrik Depresyon Ölçeği'nde ve Beck Anksiyete Ölçeği'nde HBOT sonrası dönemde depresyon ve anksiyete lehine verilen cevapların azalmış olmasında HBOT ile birlikte uygulanan diğer tedavi yöntemlerinin de katkısıyla DA yaralarının iyileşmiş olmasının etkisi göz ardı edilmemelidir. Koźmin-Burzyńska ve ark.'nın DA yarası olan ve 30 seans HBOT uygulanan 50 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, testlerde depresyon lehine puanların yaraların büyüklüğü ve genişliği ile pozitif korelasyon göstererek değiştiği ancak bu

değişikliğin diyabetin süresi, DA yaralarının süresi ve HbA1c ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir (225). Çalışmamız süresince biz de hastalarda DA yaralarının iyileşmesine bağlı olarak yaşam sevincinin arttığını, depresif ve kaygılı duygudurumun azaldığını açık bir şekilde gözlemledik. Hastaların HBOT sonrasında subjektif ifadeleri de bu sonucu destekler nitelikteydi.

Diyabetin uzun dönem komplikasyonlarının depresif semptomlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda DN’de ağrının depresyon ile direkt ilişkisi gösterilmişken DA yaralarının depresyon ile direkt bir ilişkisi bulunamamıştır. Bu bulgular ise, DA yarası gelişmiş olan hastalarda DPN’nin sıklıkla ağrısız olması ile açıklanmıştır (226). Çalışmamızdaki hastaların tamamında DPN ve DA yaraları mevcut olmakla birlikte nöropatilerinin ağrısız olması, nöropatinin şiddeti ile depresyon arasındaki bu ilişkinin bir diğer açıklaması olabilir.

OİP’ler, beyindeki bilgi akışının izlenmesini sağlayan ve kognitif süreçlerde en çok bilgi veren yöntemlerden biridir. OİP’lerde meydana gelen değişiklikler, duysal bilginin alınmasını ve işlenmesini yansıttığı kadar aynı zamanda seçici dikkat, bellek güncelleme, semantik bilgiyi anlama ve diğer kognitif aktiviteleri içeren yüksek kortikal işlevleri yansıtır (227). Çalışmamızda HBOT’nin kognitif performans etkilerini incelemek amacıyla hastalara NPT’lere ek olarak İşitsel Oddball Testi ve görsel SPT uygulandı. Hastaların kognitif performansları; kognitif yetenek, tepki süresi ve becerilerini gösteren davranışsal performanslarıyla ve nörofizyolojik parametrelerdeki değişikliklerle değerlendirildi.

İşitsel Oddball paradigmasında ve görsel Sürekli Performans Testi (SPT)’nde standart ve hedef uyaranlar sırasında elde edilen davranışsal performanslar OİP’ler aracılığıyla değerlendirildiğinde; her iki testte de HBOT sonrası dönemde “hatalı (false positive, comission)” basma skorlarında ve reaksiyon sürelerinde anlamlı sonuçlar bulundu. Test performanslarında hata oranında artış olmaksızın sadece reaksiyon zamanlarında uzama olması genelde katılımcıların doğru yanıt vermek için reaksiyon sürelerini yavaşlattıklarını gösterir. Ancak çalışmamızda her iki testte de HBOT sonrası dönemde hastaların hatalı basma skorlarının azaldığı ve aynı zamanda reaksiyon sürelerinin kısaldığı görülmektedir. Bu bulgular, HBOT ile hastaların işitsel ve görsel motor yanıtın aktif olarak inhibe edilmesi, yürütülmesi ve dikkatle ilgili kognitif becerilerinde ve performanslarında artış olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda Oddball Testi'nde ve SPT'de elde edilen OİP'ler değerlendirildiğinde ise N1, P2, N140, N2 ve P3'lerin amplitüd ve latanslarını içeren bazı OİP parametrelerinde HBOT sonrası dönemde anlamlı sonuçlar elde edildi.

P3 öncesinde oluşan potansiyeller olan N1, P2 ve N2 seçici dikkatin kognitif süreçleriyle ilgili potansiyellerdir (228). N1, uyarandan yaklaşık 100 ms sonra (90-150 ms) ortaya çıkan negatif yönlü bir dalga olup beklenmeyen uyarıcı sunulduğunda oluşmaktadır. Bu yanıt yönlendirme tepkisi ya da eşleştirme işleme yanıtıdır (229). Çalışmamızda işitsel Oddball Testi'nde uyarandan 100 ms sonraki (N1) ve görsel SPT'de uyarandan 140 ms sonraki (N140) OİP'leri değerlendirildi. P2 dalgası ise uyarandan yaklaşık 200 ms sonra (100-250) oluşan ve N1'in ardından görülen ilk pozitif dalgadır. Uyarının tanımlanması, uyarı hakkında karar verilmesi ve farklı uyarıların karşılaştırılması durumlarında gözlenir (230). İşitsel OİP'lerden N1 ve P2 potansiyelleri, korteksin temporal ve parietal alanlarında bulunan primer ve asosiyatif alanlardaki aktiviteyi yansıtır (231). Çalışmamızda HBOT sonrası dönemde işitsel Oddball Testi'nde Target N1 ve P2 potansiyellerinin amplitüdlerinde anlamlı artış olduğu görüldü. Bununla birlikte görsel SPT'de sadece oksipital elektrotlarda analiz edilen Go N140 ve NoGo N140 potansiyellerinin amplitüdlerinde anlamlı artış, Go N140 ve NoGo P2 potansiyellerinin latanslarında ise anlamlı kısalma olduğu görüldü. Bu sonuçlar, hastaların uyarılara karşı dikkatlerinde artış olduğunu ve HBOT'nin hastaların seçici dikkat, seçici yanıt yönlendirme, eşleştirme işleme, uyarı tanımlama, farklı uyarıları karşılaştırma ve karar verme ile ilgili kognitif performanslarını arttırdığını göstermektedir.

N2 potansiyeli fiziksel ayırlama (diskriminasyon) veya semantik ayırlama görevini takiben oluşur (232). Fronto-sentral dağılıma sahip olan N2 potansiyeli ile P3 potansiyeli arasında kuvvetli bir ilişki vardır. N2 ile P3'ün erken komponentlerinin (P3a) aynı nöral olaylardan kaynaklandığı ancak N2'nin görevden bağımsız olarak uyarı olasılığını yansıtırken P3'ün uyarı olasılığı ile görev arasındaki etkileşime bağımlı olduğu belirtilmektedir (132). Çalışmamızda işitsel Oddball Testi'nde Target N2 potansiyellerinin latanslarında anlamlı kısalma ve görsel SPT'de sadece fronto-sentral elektrotlarda analiz edilen NoGo N2 potansiyellerinin amplitüdlerinde anlamlı artış olduğu görüldü. Bu bulgular, HBOT ile hastaların uyarı sonrası karar verme aşamalarında ayırlama görevi gören seçici dikkat ile ilgili kognitif performanslarında artış olduğunu göstermektedir.

Kognitif işlevlerde değişikliğe yol açan birçok klinik bozuklukta P3 amplitüd ve latansında değişiklikler saptanmıştır. Kognitif işlevlere bağlı nöral olayların bir belirteci olan

P3'te değeriendirilen temel parametre amplitüdün artması ve azalması ile latansın uzaması ve kısılmasıdır (233). Sentro-pariyetal bölgede daha yüksek amplitüdlü olarak gözlenen P3'ün seçici dikkat, uyarın bağlamının güncellenmesi ve çalışma belleğı ile ilgili kognitif süreçleri yansıttığı düşünölmektedir (139, 234). P3'ün elde edilmesinde işitsel, görsel, somatosensoryel, semantik, kompleks gibi farklı uyarın modaliteleri kullanılabilirlerdir (235). Biz de çalışmamızda P3 potansiyelini Oddball Testi'nde işitsel ve SPT'de görsel uyarınlarla elde ettik. Kognitif süreçleri en iyi yansıtan potansiyelin P3 olması nedeniyle çalışmamızda özellikle P3 potansiyeli önem taşımaktadır. Nitekim çalışmamızda HBOT sonrası dönemde en büyük değışiklikler P3 dalgasında bulundu.

Çalışmamızda işitsel Oddball Testi'nde elde edilen Target P3 potansiyellerinin HBOT sonrası dönemde amplitüdlерinin anlamlı şekilde arttığı ve latanslarının da anlamlı şekilde kısaldığı görölmektedir. Aynı şekilde görsel SPT'de elde edilen Go P3 ve NoGo P3 potansiyellerinin amplitüdlерinin anlamlı şekilde arttığı ve latanslarının da anlamlı şekilde kısaldığı görölmektedir. P3'ün latansı çoğunlukla bir uyarından diğeriine ayrımlamada uyarın sınıflamasının hızı olarak yorumlanmaktadır (229, 230). Kısa latans, uzun olana göre üst kognitif performans göstermektedir. Çalışmamızda P3 amplitüd ve latanslarında elde edilen bulgular, HBOT ile hastaların yönlendirme, dikkat, uyarın algılaması ve bellek gibi kognitif süreçlerinde performanslarının arttığını göstermektedir.

Kafa derisinden elde edilen potansiyellerin kaynakları çok çeşitli olabilir. Bu nedenle elektrofizyolojik yöntemlerin sağladığı avantaj lokalizasyonla ilgili değil zamanlamasındaki kesinlikle ilişkilidir. P3 potansiyelinin nöral kaynağı ise tartışmalıdır (236). Smith ve ark. intrakraniyal kayıtlamalar yaptıkları bir çalışmada, en yüksek amplitüdlü P3 potansiyellerinin temporal lob elektrotlarındaki hipokampal bağlantılarda lokalize olduğunu ancak potansiyellerin frontal ve pariyetal bölgelerde de farklı karakterlerde izlenebildiğini bildirmişlerdir. Bu bulgular saçlı deriden kayıtlanan P3'ün sentro-pariyetal veya pariyetal bölgede en yüksek amplitüde ulaştığı genel görüşü ile uyumludur. Bununla birlikte saçlı deriden kayıtlanan potansiyeller kognitif işlevleri destekleyen yüksek derecede entegre olmuş kortikal ağıın senkron aktivitesinin bir sonucudur (237). Çalışmamızda elde edilen potansiyellerin topografik dağılımları incelendiğinde; Oddball Testi'nde standart ve target N1 ve P2 potansiyellerinin genel bulgularla uyumlu olarak fronto-sentral bölgede, target N2 potansiyellerinin genel bulgulardan farklı olarak sentro-pariyetal bölgede ve target P3 potansiyellerinin genel bulgulardan farklı olarak fronto-sentral bölgede maksimum olduğu göröldü. SPT'de ise NoGo P3 potansiyellerinin fronto-sentral bölgede ve Go P3

potansiyellerinin sentro-pariyetal bölgede maksimum olduğu görüldü. Bu bulgular, HBOT sonrası dönemde hastaların kognitif performanslarında artış olduğunu gösteren OİP'lerin özellikle maksimum olarak kayıtladığı elektrotlara yansıyan kaynak nöral bölgelerde HBOT'nin olumlu etkilerinin olabileceğini göstermektedir.

Klinikte P3 değişik etiyolojilere bağlı kognitif bozukluklarda kullanılmıştır. Ağır kognitif bozukluğu olan demans hastalarının % 80'inde P3 latansı beklenenden daha uzun bulunmuştur. AH olanların ise % 70'inde amplitüd veya latans bozukluklarının olduğu saptanmıştır (233). Polich ve ark. demansı olan 39 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, kognitif bozukluğun şiddeti ile P3 latansı arasında ilişki olduğunu ve P3'ün demansın seyri ile tedavisinin izleminde kullanışlı bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (235). Literatür taraması yapıldığında klinikte nitrojen narkozu, dekompresyon hastalığı, karbonmonoksit zehirlenmesi, hipoksik iskemik ensefalopati, kognitif bozukluklar gibi birçok hastalıkta ve dalgıçlarda OİP'ler incelenmiştir ancak HBOT'nin kognitif performansa etkisini araştıran ve sonuçlarımızı karşılaştırabileceğimiz çalışma bulunamamıştır. Bununla birlikte birkaç çalışmada HBOT'nin neden olduğu elektronörofizyolojik değişiklikler bildirilmiştir. Wassmann'ın 1980'de yayınlanan, şiddetli serebral ödemi ve hipoksisi olan hastalarda 2 ATA'da HBOT uyguladığı çalışmasında, tedavi esnasında kayıtlanan EEG'de yavaş dalgaların azalma ve alfa aktivitesinin lezyon tarafında artma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (238). Mink ve ark. 10 dakika hipoksi sonrasında global serebral iskemi oluşturdukları 18 tavşanda 2.8 ATA'da HBOT'nin etkilerini incemiş ve HBOT sonrasında kortikal uyarılmış potansiyellerde artış olduğunu bildirmişlerdir (239). Chen ve ark.'nın 2009'da yayınladığı çalışmada, intrauterin hipoksik-iskemik beyin hasarı oluşturulan neonatal farelerde HBOT ile sinaptik transmisyon etkinliğinin arttığı, nöron ölümünün azaldığı ve işitsel uyarılmış potansiyellerde elektrofizyolojik iletim hızının arttığı bildirilmiştir (240). Higgins ve ark.'nın çalışmasında ise transdural yaralanması olan kedilerde HBOT ile spinal kordda uyarılmış potansiyellerde olumlu yönde etkiler gözlenmiştir (241). Çalışmamızda hastalara uygulanan işitsel Oddball Testi'nde ve görsel SPT'de bulunan sonuçlar da HBOT'nin her iki testte, başta P3 olmak üzere, OİP'lerin amplitüd ve latanslarında olumlu yönde elektronörofizyolojik değişikliklere yol açtığını göstermektedir.

Diyabette hafif ve orta düzeyde kognitif bozulmalar Tip 2'de eşlik eden metabolik sendromun da katkısıyla daha net olmakla birlikte her iki tipte de görülmektedir. Diyabette multifaktöriyel mekanizmalarla; psikomotor hız, yürütme fonksiyonu, işleme hızı, karmaşık motor fonksiyonlar, sözel akılcılık ve dikkatte bozulmalar gösterilmiştir. Diyabette olumsuz

etkilendiği tespit edilmiş kognitif alanlar; Tip 1’de bilgi işleme fonksiyonlarında yavaşlama, psikomotor yetenek, dikkat, bellek, öğrenme, problem çözme, motor hız, kelime haznesi, genel zekâ, görsel algı, motor gücü, kognitif esneklik, yürütme ve yönetme fonksiyonu iken, Tip 2’de bellek (sözel bellek, görsel hafıza, çalışma belleği, hemen hatırlama, gecikmeli hatırlama), psikomotor hız, yürütme fonksiyonu, işleme hızı, karmaşık motor fonksiyonlar, sözel akılcılık, dikkat ve depresyondur. Diyabette görülen kognitif bozukluklar görüntüleme yöntemleriyle elde edilen anormal fonksiyonel, yapısal ve metabolik bulgularla da gösterilmiştir (10, 11, 13). Diyabette gelişen kognitif bozulmaların patofizyolojisi komplekstir. Diyabet süresi ve glisemik kontrol kognitif bozulmaya etki eden faktörler olabilir ancak hangi faktörün daha fazla risk oluşturduğu tahmin edilememektedir. Patofizyolojisinde birbiriyle ilişkili olan multifaktöriyel mekanizmalar üzerinde durulmaktadır (11). Çalışmamızda uygulanan testlerde hastalarda kognitif performansların arttığını gösteren bulgular, HBOT’nin diyabette kognitif bozulmalara yol açan kompleks patofizyolojik mekanizmalar üzerinde ve diyabetik beyinde özellikle hücresel düzeyde hipoksiyi azaltarak gösterdiği fizyolojik etkiler ile gerçekleşmiş olabilir.

Mikroanjiyopati nedeniyle ortaya çıkan doku hipoksisi ve iskemik hasar kontrolsüz diyabetin özelliğidir. Diyabet, neden olduğu iskemi ile beyin dokusu hasarını şiddetlendirmektedir ve inme için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Uzun süreli diyabeti olan hastalarda serebral arterlerde gelişmiş olan aterosklerozun yanında serebral kan akışının otoregülasyonu da bozulmuştur (242). Cipolla ve ark.’nın yaptığı deneysel çalışmada, yüksek glikoz konsantrasyonu maruziyeti ile serebral arterlerde endotelial mekanizmalar üzerinden intrinsik bazal tonus kaybı geliştiği ve diyabette vazomotor fonksiyonun bozulması sonucu bölgesel kan akışı regülasyonunun bozularak yetersiz doku perfüzyonu ile sonuçlanabileceği bildirilmiştir (243). Öte yandan diyabetik otonom nöropati ile ortaya çıkan ortostatik hipotansiyonun ve kan basıncı disregülasyonunun kronik ve aralıklı serebral hipoperfüzyona yol açarak kognitif bozulmalara yol açtığı üzerinde durulmaktadır. Sessiz serebral infarktların birikerek beyin görüntülemelerinde saptanan ak madde lezyonlarına yol açtığı ve kognitif bozulmalara yol açan beyin hasarının göstergesi olduğu düşünülmektedir (244). Cui ve ark.’nın 2017’de yayınladığı çalışmada, MR görüntüleme teknikleri ile 41 diyabet hastası ve 41 sağlıklı kişide serebral kan perfüzyonu araştırılmıştır. Diyabet grubunda serebral perfüzyonun anlamlı olarak daha düşük olduğu ve kognitif bozulmaların anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca serebral perfüzyon ile kognitif bozulmalar arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (245). Micarelli ve ark.’nın 2013’te yayınladığı ve 7 sağlıklı kişide

HBOT ile bölgesel serebral kan akışı dağılımını araştırdıkları çalışmada, normobarik normoksik koşullarla karşılaştırıldığında HBOT ile duyusal-motor ve vizüel kortikal alanlarda kan akışı dağılımının arttığı gösterilmiştir (246). HBOT, doku oksijenizasyonunun azalarak metabolik ihtiyaçların karşılanamadığı hipoksik durumlarda kullanılan ve anti-hipoksik etkileri olan bir tedavidir. Arteriyel sistemde ve dokularda pO_2 'yi yükselterek doku oksijenlenmesini artırır ve hasarı azaltır (242). Vasküler açıdan zengin bir doku olan beyinde iskeminin geliştiği durumlarda HBOT, pO_2 artışı ile hasarlı dokulara oksijenin difüzyonunu kolaylaştırır ve iskemiye çevreleyen dokuların oksijenlenmesini sağlayarak korur (247). HBOT, hipoksik bölgede anjiyogenezi uyarak vasküler onarımı başlatabilir ve serebral vasküler akışı iyileştirici etki gösterebilir (248). Çalışmamızda diyabetik hastaların kognitif performanslarındaki artışa HBOT; serebral hipoksiyi ve iskemiye gidererek, serebral mikrosirkülasyonu iyileştirerek ve parsiyel hasara uğramış olan nöral dokuları koruyarak katkıda bulunmuş olabilir.

Diyabette beyinde gelişen nöroinflamasyon ve oksidatif stres nörodejenerasyona yol açarak kognitif bozulmalara neden olmaktadır (11, 249). Diyabetik beyinde proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonundaki artış nöronal hasarda önemli rol oynamaktadır (250). Dinel ve ark.'nın metabolik sendromu olan diyabetik farelerle yaptıkları çalışmada, proinflamatuvar sitokinlerde (IL-1 β , TNF ve IL-6) artışın kognitif bozulmalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (251). HBOT'nin nörolojik patolojilerde kullanıldığı birçok çalışmada oksidatif stresi, inflamasyonu ve nöral apoptozu azaltarak oksijen perfüzyonunda iyileşme sağladığı ve fonksiyonel düzelmede olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (252). Çalışmamızda diyabetik hastaların kognitif performanslarındaki artışa HBOT, anti-inflamatuvar etkileri ile inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltarak nöroprotektif etkileri ile katkıda bulunmuş olabilir.

Bellek, öğrenme ve sinaptik plastisitede etkileri olduğu bilinen insülinin sinyalizasyonundaki anormalliklerin, reseptörlerindeki disfonksiyonun, mitokondriyal metabolizması ile regülasyonundaki defektlerin diyabette kognitif bozulmalarla ilişkili olduğu üzerinde durulmaktadır (11, 253). Beyindeki insülinin kaynağı belirsizdir. Bununla birlikte dolaşımdaki insülinin bir taşıyıcı ile kan beyin bariyerini geçerek beyinde etki ettiği düşünülmektedir (11). Tatar ve ark.'nın yaptığı deneysel çalışmada, HBOT'nin kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini arttırdığı gösterilmiştir (254). Ayrıca inme, travmatik beyin hasarı, hipoksik iskemik ensefalopati gibi bazı nörolojik hastalıklarla yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda HBOT'nin nöral dokunun korunmasına ve apoptozun azalmasına aracılık eden metabolik yolları ve moleküler mekanizmaları modüle ettiği gösterilmiştir (248, 252).

Huang ve ark.'nın 2011'de yayınladığı ve travmatik beyin hasarı olgularında HBOT kullanımı ile ilgili deneysel ve klinik çalışmaları araştırdıkları derlemede, HBOT'nin hücresele düzeyde mitokondriyal mekanizmalar ile apoptotik yolları engelleyebileceği, oksidatif stresi azaltabileceği, nöronlarda ve glial hücrelerde nitrik oksit ve nörotrofinlerin artışını sağlayabileceği bildirilmiştir (255). Efrati ve ark. 2013'te yayınladıkları prospektif randomize kontrollü çalışmada, motor disfonksiyonu olan 74 hastada inme sonrası (6-36 ay) HBOT'nin etkilerini SPECT görüntülemeleri ile araştırmışlardır. Çalışmada HBOT'nin kronik geç evrelerde bile hastalarda aktif olmayan beyin bölgelerinde nöroprotektif etkilerle nöroplastisiteyi aktive ettiği ve nörolojik fonksiyonları geliştirdiği gösterilmiştir (256). HBOT'nin nörolojik sistemde hücresele ve moleküler düzeyde gösterdiği etkiler çalışmamızdaki diyabetik hastaların kognitif performanslarında artışa yol açmış olabilir.

Diyabette gelişen kognitif bozulmaların her iki tipte de demans riskini arttırdığı klinik ve prelinik çalışmalarla gösterilmiştir. Demansın en sık görülen tipi nörodejeneratif tip olan AH, 2. en sık görülen tipi ise vasküler demanstır. Diyabet, demansın her iki tipinin gelişmesi için de risk faktörüdür (11, 13, 49). Son yıllarda yapılan çalışmalar AH'nin beyne özgü bir insülin direnci ile bozulmuş glikoz regülasyonunun nöroendokrin bir formunun sonucu olabileceği düşünülmekte ve tip 3 DM şeklinde tanımlanmaktadır (11, 102). Binnewijzend ve ark.'nın 2013'te yayınladığı hafif kognitif bozukluğu ve AH olan hastalarda serebral perfüzyonu araştırdıkları çalışmada, serebral perfüzyonun erken dönemlerde azalmış olduğu ve hastalığın ilerlemesi ile daha da azaldığı gösterilmiştir (257). Serebral hipoperfüzyonun hipoksiye yol açarak kognitif bozukluğun geliştiği AH'de patofizyolojik mekanizmalarla amiloid birikimine, tau hiperfosforilasyonuna, proinflamatuvar sitokinlerin artışına, mikroglia ve astrogliaların aktivasyonuna ve sonuçta nöron kaybının kolaylaşmasına yol açabileceği düşünülmüştür (258). Çalışmalardan elde edilen bulgular, serebral iskeminin ve hipoksinin demans ve kognitif bozuklukların patolojisinde rolü olduğunu göstermektedir. İskemik inme hastalarında demans riskinin arttığını gösteren sonuçlar da bunu desteklemektedir (259). Shapira ve ark.'nın 2018'de yayınladığı ve AH modeli oluşturulan farelerle yaptıkları bir çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 2 ATA'da her biri 60 dakika süren 14 seans HBOT uygulanan grupta hipoksinin, nöroinflamasyonun, beta amiloid plakların ve tau hiperfosforilasyonunun azaldığı ve davranışsal testlerde performansların arttığı gösterilmiştir. HBOT ile astrogliozis, mikrogliozis ve proinflamatuvar sitokinlerde (IL-1 β ve TNF α) azalma, SR-A (scavenger reseptör A), arjinaz 1 ve anti-inflamatuar sitokinlerde (IL-4 and IL 10) artış ile nöroinflamasyonda gerileme sağlanmıştır (260). Diyabet ve demans ilişkisi ile kognitif

bozulmalara yol açan patofizyolojik mekanizmaların ortak yönleri göz önüne alındığında HBOT'nin AH ile yapılan çalışmalarda gösterdiği benzer etkileri diyabette kognitif bozulmalara yol açan mekanizmalarda da gösterebileceği düşünülebilir.

Literatür taraması yapıldığında HBOT'nin diyabetik hastalarda kognitif performansa olan etkilerini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Ancak HBOT'nin nörolojik sistemdeki etkilerini ve inme, travmatik beyin hasarı, hipoksik iskemik ensefalopati gibi bazı nörolojik hastalıklarda kullanımını araştıran birçok deneysel ve klinik çalışma ile birlikte, sağlıklı insanlarda yüksek konsantrasyonda oksijenin ve HBOT'nin kognitif performansı arttırdığını gösteren birkaç çalışma bulunmaktadır. Vadas ve ark.'nın 2017'de yayınladığı randomize çift-kör kontrollü çalışmada, HBOT'nin motor ve kognitif fonksiyon performanslarına etkisi araştırılmıştır. Çalışmada 22 sağlıklı denek randomize olarak 13 ve 9 kişiden oluşan iki gruba ayrılmış ve basınç odasının içinde uygulanan 45 dakikalık seansların 30. dakikasında nöropsikolojik testler uygulanmıştır. 2 ATA'da HBOT uygulanan 13 denek ile basınç odasında normobarik koşullarda hava solutulan 9 denegin nöropsikolojik test sonuçları karşılaştırıldığında HBOT uygulanan deneklerin motor ve kognitif fonksiyon performanslarında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gösterilmiştir. Denekler 2 hafta aradan sonra randomize olarak çaprazlanıp protokol tekrarlandığında aynı sonuçlar bulunmuştur (261). Yu ve ark.'nın 2015'te yayınladığı çalışmada, 20 yetişkin sağlıklı insanda HBOT'nin kognitif performanslara ve fonksiyonel MR'da spontan beyin aktivitelerine etkileri araştırılmıştır. Plasebo kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 2 ATA'da 80 dakika HBOT seansları uygulanan grupta tekrarlayan tedavi seansları sonrasında kognitif performansların ve fonksiyonel MR'da sol hipomakpüs, sağ alt frontal ve lingual girus korteks bölgelerinde ve subkortikal bağlantılarında beyin aktivitelerinin anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir. Bölgesel beyin aktivitelerindeki artışların kognitif performanslardaki artışlarla korele olduğu görülmüştür (262). Kim ve ark.'nın 2013'te yayınladığı çalışmada, sağlıklı 18 yaşlı hastada normobarik koşullarda % 21 (1 lt/dakika), % 93 (1 lt/dakika) ve % 93 (5 lt/dakika) konsantrasyonlarda oksijen altında uygulanan nöropsikolojik testlerle deneklerin kognitif performansları incelenmiştir. Bu çalışmada yüksek konsantrasyonda oksijenin kognitif performansları arttırdığı gösterilmiştir (263).

Beyin metabolizması, normal sağlıklı koşullarda bile yüksek oranda oksijene ihtiyaç duymaktadır ve gerekli olan bu oksijeni sağlayan serebral kan akışına bağımlıdır. Serebral kan akışının bozulduğu durumlarda hasarlı beyin dokusuna oksijenin yeterince sağlanamaması metabolizmasını ve fonksiyonlarını sınırlamaktadır. Bu nedenle hasarlı beyin dokusunda

HBOT ile doku oksijenizasyonunun artırılması önem taşır (264). HBOT yeterli doku oksijenlenmesi ile hipoksiyi ve serebral iskemiye gidermesinin yanında hücresel ve vasküler onarım mekanizmalarını tetikleyerek serebral vasküler akışı iyileştirebilir. Hücresel düzeyde nöronlarda ve glial hücrelerde mitokondriyal fonksiyonların düzenlenmesine, kan-beyin bariyerinin iyileşmesine, inflamatuvar reaksiyonların, apoptozun ve oksidatif stresin azalmasına, nörotrofinlerin ve nitrik oksit artmasına, aksonal rejenerasyona aracılık edebilir. Aynı zamanda endojen nöral kök hücreleri uyarak nörojenezi ilerletebilir. Vasküler düzeyde ise aksonal rejenerasyon için gerekli olan anjiyogeneze ve hücre proliferasyonunda rol oynayabilir (248). HBOT'nin bu etkileri ve çalışmamızın sonuçları bir arada değerlendirildiğinde, diyabetik nöropatisi olan hastalarımızda uygulanan 30 seans HBOT'nin diyabetik beyinde kognitif süreçleri etkilemesi olasıdır.

Diyabet hastaları diyabetin tipi, süresi, seyri gibi hastalığa ait özellikler ve yaş, eğitim seviyesi, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar gibi hastaya ait özellikler nedeniyle heterojen bir popülasyonu oluşturmaktadır. Kognitif bozulmaları olan diyabet hastalarında HBOT'nin hangi alt grupta ve diyabetin hangi döneminde kognitif performansları ne şekilde etkileyeceği bilinmemektedir. Öte yandan HBOT'nin diyabette kognitif bozulmalara optimum etki gösterebileceği tedavi basıncı, süresi ve sıklığı da bilinmemektedir. Diyabette kognitif bozulmalara yol açan patofizyolojinin temelinde yatan mekanizmaların açıklığa kavuşması, kognitif bozulmalara yol açan beyin hasarının erken dönemde nörobelirteçler ile saptanması ve nörogörüntüleme alanındaki gelişmeler HBOT'nin diyabetik beyinde gösterdiği etkilerin daha iyi anlaşılabilmesine olanak sağlayacaktır.

6. SONUÇ

Çalışmamız hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT)'nin diyabetli hastalarda kognitif performansa etkilerini araştıran ilk çalışmadır. Diyabetik nöropati hastalarının kognitif performanslarını başlangıçta ve 30 seans HBOT sonrasında nöropsikolojik tesler (NPT) ve olaya ilişkin beyin potansiyelleri (OİP) ile inceledik. NPT bataryalarından Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu Sayı Menzili Alt Testi, İz Sürme Testi, Sözel Akıcılık Testi, Stroop Testi, Boston Adlandırma Testi, Raven Standart Progresif Matrisler Testi, Londra Kulesi Testi, Benton Yüz Tanıma Testi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi ve Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası'nda HBOT sonrası dönemde; öğrenme ve bellek, çalışma belleği, basit ve karmaşık dikkat, dikkatin sürdürülmesi, çeldirici uyaranlarla baş etme, bilgi işleme hızı, akıl yürütme, analitik irdeleme, düzenli düşünme, planlama, problem çözme, soyutlama, genel yetenek, davranışsal inhibisyon, kognitif esneklik, muhakeme, nesneleri tanıma, adlandırma, anlamsal nitelikteki bilgiyi işleme, dil becerileri, görsel-uzamsal beceriler, karmaşık görsel algı işlevleri gibi yönetici/yürütücü işlevlerle ilgili kognitif süreçlerde performansların arttığını gösteren olumlu sonuçlar saptadık. Geriatrik Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği'nde ise HBOT sonrası dönemde depresyon ve anksiyete lehine puanların anlamlı olarak azaldığını bulduk. İşitsel Oddball Testi ve görsel Sürekli Performans Testi'nin davranışsal performans sonuçlarında HBOT sonrası dönemde motor yanıtın aktif olarak inhibe edilmesi, yürütülmesi ve dikkatle ilgili kognitif becerilerin ve performansların arttığını gösterdik. Aynı zamanda her iki testte de dikkat ve bellek ile ilgili kognitif süreçleri ve yüksek kortikal işlevleri yansıtan OİP'lerde, başlıca P3'te olmak üzere, kognitif performansların arttığını gösteren sonuçlar saptadık.

Çalışmamızda diyabetik hastalarda kognitif alanların değerlendirilmesinde OİP kayıtlamalarının NPT ile birlikte diğer test yöntemlerine ek bir nörobellek olarak kullanılabileceğini ve bu testlerin değerlendirdiği kognitif alanlarda HBOT'nin kognitif performansları artırma yönünde olumlu etkilerinin olabileceğini gösterdik. Diyabetik hastalarda HBOT'nin kognitif performansa etkilerini araştıran ilk çalışma olması nedeniyle çalışmamızın sonuçlarından kesin bir çıkarımda bulunmak mümkün değildir. Ancak sonuçlar içerisinde kognitif performanslarda artışı yansıtan kaydadeğer bulgular ileride yapılacak olan çalışmalar için umut vericidir. Bununla birlikte HBOT'nin diyabetik beyinde ve diyabetik hastaların kognitif performanslarında gösterdiği etkileri araştırarak olan daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N ve ark. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Bayt Matbaası, Ankara, 9. Baskı, 2017: p232.
2. Cefalu WT, Bakris G, Blonde L, Boulton AJM, de Groot M, Greene EL et al. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, American Diabetes Association, 2014; 37(1): 81-90.
3. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, American Diabetes Association, 2012; 35(1): 64-71.
4. Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. PloS One 2009; 4(1): 41-44.
5. Zhao X, Tan Y, Bao J. Clinical observation on relationship between insulin resistance and mild cognitive impairment. Stroke Nerv Dis. 2009; 16: 155-8.
6. Cho NH, Kirigia J, Mbanya JC, Ogurstova K, Guariguata L, Rathmann W et al. Diabetes Atlas. International Diabetes Federation. 8th edition, 2017: pp 145.
7. Tan E. Diyabetik Nöropatik Ağrı. In: Tan E (ed). Nöropatik ağrı tanı ve tedavi kılavuzu. Cortex. İstanbul, 1. Baskı, 2009: pp 22-26.
8. Zeng L, Alongkronrusmee D, van Rijn RM. An integrated perspective on diabetic, alcoholic, and drug-induced neuropathy, etiology, and treatment in the US. J Pain Res. 2017; 10: 219-228.
9. Said G. Diabetic Neuropathy: An update. J Neurol 1996; 243(6): 431-440.
10. Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. Endocr Rev. 2008; 29(4): 494-511.
11. Zilliox LA, Chadrsekaran k, Kwan JY, Russell JW. Diabetes and Cognitive Impairment. Curr Diab Rep. 2016; 16(9): 87.
12. Yaman A, Vural R, Yaman H. Risk Factors Of Vascular Cognitive Impairment. Euras J Fam Med. 2016; 5: 1-8.
13. Munshi MN. Cognitive Dysfunction in Older Adults With Diabetes: What a Clinician Needs to Know. Diabetes Care 2017; 40(4): 461-467.
14. Kravitz E, Schmeidler J, Schnaider Beerli M. Type 2 diabetes and cognitive compromise: potential roles of diabetes related therapies. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013; 42(3): 489-501.
15. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. Ann N Y Acad Sci. 2015; 1353: 60-71.
16. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth european consensus conference on hyperbaric medicine: Recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. Diving Hyperb Med. 2017; 47(1): 24-32.

17. Weaver LK. UHMS Hyperbaric Oxygen Therapy Indications. 13th ed. Best Publishing Company. Florida, 13th ed, 2014:pp1-241.
18. Keskin Ö, Balci B. Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar. *Kafkas J Med Sci* 2011; 1(2): 81-85.
19. Kebabcılar L. Diabet Epidemiyolojisi. *Ret-Vit Özel Sayı*, 2014; 22: 1-3.
20. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 138: 271-281.
21. Satman I, Yilmaz 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): 1551-1556.
22. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N et al. (TURDEP-II Study Group). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013; 28(2): 169-180.
23. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(1): 13-27.
24. Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Jameson JL (ed). *Harrison's Endocrinology*, McGraw-Hill, New York, 4th ed. 2017: pp 280-317.
25. Tüzün T. Diyabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları. *KSU Tıp Fak Der* 2015; 10(2): 32-36.
26. Çakır B, Satman İ, Yetkin İ, Hatun Ş, Ersoy R, Keskinçilic B ve ark. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. T.C. Sağlık Bakanlığı, Yayın No: 816, 2. Baskı, Ankara, 2014. ISBN: 978-975-590-346-0.
27. Masharani U, German MS. Chapter 17, Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. In: Gardner D, Shoback D (ed). *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*, Hill Companies, 9th ed., 2011.
28. Wright JR, Scism-Bacon JL, Glass LC. Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. *Int J Clin Pract*. 2006; 60(3): 308–314.
29. Giuseppina B, Schmidt AM, Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovascular Research* 2004; 63: 582–592.
30. Gutierrez J, Ballinger SW, Victor M, Landar A. Free Radicals, Mitochondria, and Oxidized Lipids: The Emerging Role in Signal Transduction in Vascular Cells. *Circulation Research* 2006; 99: 924-932.
31. Wong E, Backholer K, Gearon E, Harding J, Freak-Poli R, Stevenson C et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1: 106–14.
32. İnan S. Diabetik Retinopati ve Etiyopatogenezi. *Kocatepe Medical Journal* 2014; 15(2): 207-17.

33. Toka F, Kaderli B, Gelişken Ö, Kıvanç SA, Yıldız M, Yücel AA ve ark. Diabetes Mellitus Hastalarında Sosyoekonomik Durumun Diyabetik Retinopati Gelişimine Etkisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2014; 40(1): 1-6.
34. Cho NH, Whiting D, Guariguata L, Montoya PA, Forouhi N, Hambleton I et al. *Diabetes Atlas*. International Diabetes Federation. 6th edition, 2013: pp 160.
35. Kengne AP, Mbanya JC, Mohan V, Montoya PA, Tuomilehto J, Wild S. *Diabetes and Cardiovascular Disease*. International Diabetes Federation. 2016: pp 14.
36. Danaei G, Lawes CM, Vander HS, Murray CJ, Ezzati M et al. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet* 2006; 368(9548): 1651–1659.
37. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative metaanalysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733): 2215–22.
38. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2011.
39. Cade WT. Diabetes-Related Microvascular and Macrovascular Diseases in the Physical Therapy Setting. *Physical Therapy* 2008; 88(11): 1322–1335.
40. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other Potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25(5):894–9.
41. Pop-Busui R, Lu J, Lopes N, Jones TL, Detre KM, Kelsey SF et al. (BARI 2D Investigators). relevance of diabetic peripheral neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort. *J Peripher Nerv Syst*. 2009; 14(1): 1-13.
42. Younger DS, Bronfin L. Overview of Diabetic Neuropathy. *Seminers in Neurology*. 1996; 16: 107–113.
43. Quan D. Khardori R. Diabetic Neuropathy. Medscape, emedicine, 2018; <https://emedicine.medscape.com/article/1170337-print>.
44. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40(1): 136-154.
45. Terzi M, Cengiz N, Onar MK. Diyabetik Nöropati. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*. 2004; 21(1): 39–49.
46. Charnogursky GA, Emanuele NV, Emanuel MA. Neurological Complications of diabetes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014; 14: 457.
47. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14(8): 473.

48. Figueroa-Romero C, Sadidi M, Feldman EL. Mechanisms of disease: The oxidative stress theory of diabetic neuropathy. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9(4): 301-14.
49. Ünal E, Akan O, Üçler S. Diyabet ve Nörolojik Hastalıklar. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2015; 31(Ek sayı): 45-51.
50. Vinik AI. Diabetic neuropathies: New treatment modalities, *Diabetic Microvascular Complications Today*. 2006; 3(3): 23-26.
51. American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care*, American Diabetes Association, 2018; 41(1): 105–118.
52. Altun BU. Poliklinikte Diyabet Hasta Takibi. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 2010; 27(1): 19-25.
53. Saltoğlu N, Kılıçoğlu Ö, Baktıroğlu S, Oşar-Siva Z, Aktaş Ş, Altındaş M ve ark. Diyabetik Ayak Yarası ve İnfeksiyonunun Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi: Ulusal Uzlaşı Raporu. *Klimik Dergisi* 2015; 28(1): 2-34.
54. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N et al. (TURDEP-II Study Group). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013; 28(2): 169-80.
55. Sauër AM, Kalkman C, van Dijk D. Postoperative cognitive decline. *J Anesth*. 2009; 23(2): 256-9.
56. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2005; 95(1): 82-7.
57. DeKosky ST, Frölich L, Kivipelto M, Prince M, Wimo A. Introduction. In: Dua T, Nichols P, Setoya Y (ed). *Dementia: a public health priority*. WHO Press, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2012; pp 5-11.
58. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; 5: 64-74.
59. Ünal E, Akan O, Üçler S. Diyabet ve Nörolojik Hastalıklar. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2015; 31(Ek sayı): 45-51.
60. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider AL, Coresh J, Albert M, Couper D et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014; 161(11): 785–793.
61. Whitmer RA, Biessels GJ, Quesenberry CP, Liu JY, Karter AJ, Beeri M. Type 1 diabetes and risk of dementia in late life: the Kaiser Diabetes & Cognitive Aging Study. *Alzheimer's and Dementia* 2015; 11: 179-180.
62. Munshi MN, Riddlesworth TD, Chaytor NS. Cognitive dysfunction and hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange. *Diabetes* 2015; 64: A385.
63. Umegaki H. Pathophysiology of cognitive dysfunction in older people with type 2 diabetes: Vascular changes or neurodegeneration?. *Age Ageing* 2010; 39: 8–10.

64. Li L, Holscher C. Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: a review. *Brain Res Rev* 2007; 56: 384–402.
65. Gispen WH, Biessels GJ. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends in Neurosciences* 2000; 23(11): 542-549.
66. Manschot SM, Biessels GJ, de Valk H, Algra A, Rutten GEHM, van der Grond J et al. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 2388–2397.
67. Gupta A, Singh A, Deka RC, Gupta R, Jha R. To Investigate Role of Glycosylated Hemoglobin (HbA1c) as a Biomarker for Prediction of Dementia and Cognitive Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 2018; 8(2): 437.
68. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007; 64: 570-575.
69. Ninomiya T. Diabetes mellitus and dementia. *Curr Diab Rep* 2014;14(5):487.
70. Bree AJ, Puente EC, Daphna-Iken D, Fisher SJ. Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: 194-201.
71. Zhao WQ, Alkon DL. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Mol Cell Endocrinol.* 2001; 177: 125-134.
72. Suh SW, Gum ET, Hamby AM, Chan PH, Swanson RA. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest.* 2007; 117: 910-8.
73. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2009; 301: 1565-72.
74. Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(10): 2335-40.
75. Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Summers KH, McCall A, Grimm KJ et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28(1): 71–77.
76. Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, Boccardi V, Vestini F, Lettieri B et al. Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2169-74.
77. Munshi M, Grande L, Hayes M, Ayres D, Suhl E, Capelson R et al. Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes Care* 2006; 29(8): 1794–1799.
78. Strachan MW. R D Lawrence Lecture 2010. The brain as a target organ in Type 2 diabetes: exploring the links with cognitive impairment and dementia. *Diabet Med.* 2011; 28(2): 141–147.

79. Yorulmaz H. Hiperglisemi ve beyin. *Marmara Medical Journal* 2013; 26(3): 118-21.
80. Malone JI. Diabetic Central Neuropathy: CNS Damage Related to Hyperglycemia. *Diabetes* 2016; 65(2): 355–357.
81. S Maggi, F Limongi, M Noale, G Romanato, P Tonin, R Rozzini et al. Diabetes as a risk factor for cognitive decline in older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009; 27: 24-33.
82. Okereke OI, Kang JH, Cook NR, Gaziano JM, Manson JE, Buring JE et al. Type 2 diabetes mellitus and cognitive decline in two large cohorts of community dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56: 1028-1036.
83. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, Lazar RM, Lovato L, Miller ME et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care* 2009; 32(2): 221–226.
84. Jacobson AM, Ryan CM, Cleary PA, Waberski BH, Weinger K, Musen G et al. (Diabetes Control and Complications Trial/EDIC Research Group). Biomedical risk factors for decreased cognitive functioning in type 1 diabetes: an 18 year follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) cohort. *Diabetologia* 2011; 54(2): 245–255.
85. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol* 2011; 10: 969–977.
86. Raffaitin C, Feart C, Le Goff M, Amieva H, Helmer C, Akbaraly TN et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders: the three-city study. *Neurology.* 2011; 76: 518-25.
87. Ozbabalık D, Arslantaş D, Elmacı NT. The epidemiology of vascular dementia. In: Atwood C (ed). *Geriatrics. InTech, Rijeka, Croatia*, 2012: pp 41-50.
88. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42(9): 2672-713.
89. Selvarajah D, Wilkinson ID, Davies J, Gandhi R, Tesfaye S. Central Nervous System Involvement in Diabetic Neuropathy. *Curr Diab Rep* 2011; 11: 310–322.
90. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron* 2013;80(4):844-66.
91. Ryan CM, Geckle MO, Orchard TJ. Cognitive efficiency declines over time in adults with type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications. *Diabetologia.* 2003; 46(7): 940-8.
92. Park SJ, Chung YH, Lee JH, Dang DK, Nam Y, Jeong JH et al. Growth hormone-releaser diet attenuates cognitive dysfunction in klothomutant mice via insulin-like

- growth factor-1 receptor activation in a genetic aging model. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2014; 29(3): 336-48.
93. Brankatschk M, Dunst S, Nemetschke L, Eaton S. Delivery of circulating lipoproteins to specific neurons in the *Drosophila* brain regulates systemic insulin signaling. *Elife*. 2014; 2: 3.
 94. Spielman LJ, Little JP, Klegeris A. Inflammation and insulin/IGF-1 resistance as the possible link between obesity and neurodegeneration. *J Neuroimmunol*. 2014; 273(1–2): 8–21.
 95. . Neumann KF, Rojo L, Navarrete LP, Farías G, Reyes P, Maccioni RB Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links and clinical implications *Curr Alzheimer Res* 2008; 5: 438–447.
 96. Sasaoka T, Wada T, Tsuneki H. Insulin resistance and cognitive function. *Nihon Rinsho, Japanese Journal of Clinical Medicine*, 2014; 72(4): 633–40.
 97. Ma L, Feng M, Qian Y, Yang W, Liu J, Han R et al. Insulin resistance is an important risk factor for cognitive impairment in elderly patients with primary hypertension. *Yonsei Med J*. 2015; 56: 89–94.
 98. Baker LD, Cross DJ, Minoshima S, Belongia D, Watson GS, Craft S. Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. *Arch Neurol*. 2011; 68(1): 51–7.
 99. Wang F, Song YF, Yin J, Liu ZH, Mo XD, Wang DG et al. Spatial memory impairment is associated with hippocampal insulin signals in ovariectomized rats. *PLoS One*. 2014; 9: e104450.
 100. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease is this type 3 diabetes? *Alzheimers Dis*. 2005; 7(1): 63–80.
 101. Ghasemi R, Dargahi L, Haeri A, Moosavi M, Mohamed Z, Ahmadiani A. Brain insulin dysregulation: implication for neurological and neuropsychiatric disorders. *Mol Neurobiol*. 2013; 47(3): 1045-65.
 102. Erbaş O. Alzheimer hastalığı tip 3 diyabet midir?. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi* 2015; 1(1): 48-51.
 103. Sharma S, Taliyan R. Neuroprotective role of indirubin-3'-monoxime, a GSK β inhibitor in high fat diet induced cognitive impairment in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 452(4): 1009-15.
 104. Butterfield DA, Di Domenico F, Barone E. Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: a key role for oxidative stress in brain. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 1693-1706.
 105. Butterfield DA. Oxidative stress in neurodegenerative disorders. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8: 1971-1973.

106. Feng B, Hu P, Lu SJ, Wang R, Du YF. Effects of APP 5-mer peptide analogue P165 on the synaptic proteins and insulin signal transduction proteins. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7: 549–57.
107. Dore GA, Elias MF, Robbins MA, Elias PK, Nagy Z. Presence of the APOE epsilon4 allele modifies the relationship between type 2 diabetes and cognitive performance: the Maine-Syracuse Study. *Diabetologia* 2009; 52(12): 2551-2560.
108. Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, Hata J, Fujimi K, Matsui Y et al. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: The Hisayama study. *Neurology*. 2010; 75(9): 764-70.
109. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology* 2011; 77(12): 1126-34.
110. Edland SD, Wavrant-De Vriesé F, Compton D, Smith GE, Ivnik R, Boeve BF et al. Insulin degrading enzyme (IDE) genetic variants and risk of Alzheimer's disease: evidence of effect modification by apolipoprotein E (APOE). *Neurosci Letters* 2003; 345(1): 21–24.
111. Rafnsson SB, Deary IJ, Smith FB, Whiteman MC, Rumley A, Lowe GD et al. Cognitive decline and markers of inflammation and hemostasis: the Edinburgh Artery Study. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55(5): 700-7.
112. Schram MT, Euser SM, de Craen AJ, Witteman JC, Frölich M, Hofman A et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55(5): 708–716.
113. Marioni RE, Strachan MW, Reynolds RM, Lowe GD, Mitchell RJ, Fowkes FG et al. Association between raised inflammatory markers and cognitive decline in elderly people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes* 2010; 59: 710–713.
114. Marioni RE, Deary IJ, Strachan MW, Lowe GD, Rumley A, Murray GD et al. Blood rheology and cognition in the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Age Ageing* 2010; 39(3): 354–359.
115. Reynolds RM, Strachan MWJ, Labad J, Lee AJ, Frier BM, Fowkes FG et al. Morning cortisol levels and cognitive abilities in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care* 2010; 33(4): 714–720.
116. Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol* 2008; 7: 184–190.
117. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1069–1078.
118. Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 2006; 49: 837–845.

119. Bruce DG, Casey G, Davis WA, Starkstein SE, Clarnette RC, Foster JK et al. Vascular depression in older people with diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 2828–2836.
120. Lezak MD. Neuropsychological Tests and Assessment Techniques. In: Boller F, Grafman J (ed). *Handbook of Neuropsychology*. Elsevier Science B.V., Amsterdam, Volume 1, 1988: 47-68.
121. Mesulam MM. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. Oxford University Press, New York, 2nd edition, 2000: 121-256.
122. AF Mirsky, CC Duncan. A Nosology of Disorders of Attention. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001;931:17-32.
123. Benton A. Neuropsychology: Past, Present and Future. In: Boller F, Grafman J (ed). *Handbook of Neuropsychology*. Elsevier Science B.V., Hollanda, Vol.1 1988; 3-27.
124. Karagöz M, Alkaç Üİ, Ergen N, Eradaımlar N, Alpkan L. Psikiyatrik Hastalıklarda Elektrofizyolojik (P300) Yöntemler. *Düşünen Adam* 2005; 18(4): 210-216.
125. Sutton S, Braren M, Zubin J, John E. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*. 1965; 150(3700): 1187-1188.
126. Başar E, Gönder A, Özesmi C, Urgan P. Dynamics of brain rhythmic and evoked potentials. *Biological Cybernetics* 1975; 20(3-4): 145-160.
127. Donchin E. Use of scalp distribution as a dependent variable in event-related potential studies: Excerpts of preconference correspondence. In: Otto D (Ed.). *Multidisciplinary perspectives in event-related brain potentials research*. Washington DC, USA, 1978; 501-510.
128. Picton T, Bentin S, Berg P, Donchin E, Hillyard S, Johnson R et al. Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: Recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*. 2000; 37(2): 127-152.
129. Allison T. Recording and interpreting event-related potentials. In: Donchin E(ed). *Cognitive psychophysiology*. ed. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, 1984: pp 1-36.
130. Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol Psychol*. 1995; 41(2): 103-46.
131. Elliott R. Executive functions and their disorders: Imaging in clinical neuroscience. *British Medical Bulletin* 2003; 65(1): 49-59.
132. Solowij N. Event-related potential indices of selective attention. In: Solowij N (ed). *Cannabis and cognitive functioning*. Cambridge University Press, Cambridge, 1st ed., 2006: pp 308.
133. Squires KC, Donchin E, Herning RI, McCarthy G. On the influence of task relevance and stimulus probability on event-related-potential components, *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*. 1977; 42(1): 1-14.

134. Hillyard SA, Luck SJ, Mangun GR. The cuing of attention to visual field locations: Analysis with ERP recordings. In: Heinze HJ, Münte TF, Mangun GR (ed). Cognitive electrophysiology. Birkhäuser, Boston, 1994: 1-25.
135. Enriquez-Geppert S, Konrad C, Pantev C, Huster RJ. Conflict and inhibition differentially affect the N200/P300 complex in a combined go/nogo and stop-signal task. *NeuroImage* 2010; 51(2): 877-887.
136. Ford JM, Roth WT. Event-related potential components and startle. In Dawson ME, Schell AM, Böhmelt AH (Eds.). Startle modification: Implications for neuroscience, cognitive science, and clinical science. Cambridge University Press. New York, 1999: 284-299.
137. Bressler SL, Ding M. Event-Related Potentials. In: Akay M (ed). Wiley encyclopedia of biomedical engineering. Wiley-InterScience, Hoboken, N.J. 2006.
138. Polich J. P300 clinical utility and control of variability. *J Clin Neurophysiol.* 1998; 15(1): 14-33.
139. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol.* 2000; 38(1): 3-19.
140. DuPaul GJ, Anastopoulos AD, Shelton TL, Guevremont DC, Metevia L. Multimethod assessment of attention deficit hyperactivity disorder: the diagnostic utility of clinic-based tests. *Journal of Clinical Child Psychology* 1992; 21: 394–402.
141. Falkenstein M, Hoormann J, Hohnsbein J. ERP Components in the Go/No-Go Tasks and Their Relation to Inhibition. *Acta Psychologica* 1999; 101: 267-291.
142. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev.* 1999 29(2-3): 169-95.
143. Bokura H, Yamaguchi S, Kobayashi S. Electrophysiological Correlates for Response Inhibition in an Go/NoGo task. *Clinical Neurophysiology* 2001; 112: 2224-2232.
144. Bokura H, Yamaguchi S, Matsubara M, Kobayashi S. Frontal Lob Contribution to Response Inhibition Process-an ERP Study and Aging Effect. *International Congress Series*, 2002; 1232: 17-20.
145. Fallgatter AJ. Electrophysiology of the Prefrontal Cortex in Healthy Controls and Schizophrenic Patients: a Review. *Journal of Neural Transmission* 2001; 108: 679-694.
146. Fallgatter AJ, Herrmann MJ. Electrophysiological Assessment of Impulsive Behavior in Healthy Subjects. *Neuropsychologica* 2001; 39: 328-333.
147. Brandeis D, van Kleeuwen TH, Steger J, Imhof K, Steinhausen H. Mapping Brain Functions of ADHD Children. *International Congress Series* 2002; 1232: 649-654.
148. Zillessen KE, Scheuerpflug P, Fallgatter AJ, Strikl WK, Warnke A. Changes of the Brain Electrical Fields During the Continuous Performance Test in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder-Boys Depending on Methylphenidate Medication. *Clinical Neurophysiology.* 2001; 12: 1166-1173.

149. Hermann MJ, Jacob C, Unterecker S, Fallgatter AJ. Reduced Response-Inhibition in Obsessive-Compulsive Disorder Measured with Topographic Evoked Potential Mapping. *Psychiatry Research* 2003; 120: 265-271.
150. D'Arcy RCN, Connolly JF. An Event-Related Brain Potential Study of Receptive Speech Comprehension Using a Modified Token Test. *Neuropsychologia* 1999; 37: 1477-1489.
151. D'Arcy RCN, Connolly JF, Crocker SF. Latency Shifts in the N2b Component Track Phonological Deviations in Spoken Words. *Clinical Neurophysiology* 2000; 111: 40-44.
152. Arnaiz E, Almkvist O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2003; 107(179): 34-41.
153. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press, New York, 3rd edition, 1995: p 1026.
154. Öktem Ö. Nöropsikoloji. *Türk Nöropsikoloji Bülteni*, 1996; 2(4): 26- 30.
155. Karakaş S, Irak M, Bekçi B. Sağlıklı insanda bilgi işleme süreçleri: biliş ve üstbiliş. In: Karakaş S, İrkeç C, Yüksel N (ed). *Beyin ve Nöropsikoloji*, Çizgi Yayınevi, 1. Baskı, Ankara, 2003: 31-53.
156. Ertan T, Eker E, Şar V. Geriatrik depresyon ölçeğinin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1997; 34(1): 62-71.
157. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1983; 17(1): 37-49.
158. Akça Kalem Ş. Demansta nöropsikolojik değerlendirme testleri. In: *Geriatri pratiğinde demans sendromu*. Som Kitap, İstanbul, 1st ed. 2009; 247-271.
159. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56: 893-897.
160. Öktem Ö. Nöropsikolojik Testler ve Nöropsikolojik değerlendirme. *Türk Psikoloji Dergisi*. 1994; 9(33): 33-44.
161. Wechsler D, Stone CP. *The Wechsler memory scale-revised*. The Psychological Corporation. New York, 1987.
162. Ogden JA. *The Neuropsychological Assessment*. In: Ogden JA (ed). *Fractured Minds: A Case-Study Approach to Clinical Neuropsychology*. Oxford University Press, North Carolina, 2nd ed., 2005: 28-46.
163. Golden CJ, Espe-Pfeifer P, Wachsler-Felder J. Neuropsychological Interpretations of Objective Psychological Tests. In: Golden CJ, Espe-Pfeifer P, Wachsler-Felder J (ed). *Critical Issues in Neuropsychology*, Springer US, New York, 2002; 51-238.
164. Öktem Ö. Nöropsikolojik Testler, Tanımı, Kullanım Alanları, Kullanım Amaçları. *İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı*, 2003.

165. Öktem Ö. Klinik nöropsikoloji bakış açısıyla. Karakaş S (ed). Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. Eryılmaz Ofset Matbaacılık, Ankara, 2006: p319.
166. Sánchez-Cubillo I, Periañez JA, Adrover-Roig D, Rodríguez-Sánchez JM, RíosLago M, Tirapu J et al. Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009; 15(3): 438-50.
167. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. İz Sürme Testi'nin Türk yetişkin ve yaşlı örneklemini üzerindeki standardizasyon çalışması. *Turkish Journal of Geriatrics* 2007; 10(2): 73-82.
168. Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)-Bir Önçalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1992; 29(4): 196-206.
169. Öktem Ö. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖKTEM-SBST) El Kitabı. Türk Psikologlar Derneği, İstanbul, 2011: p 97.
170. Straus E, Sherman EMS, Spreen O. General Cognitive Functioning, Neuropsychological Batteries, and Assessment of Premorbid Intelligence. In: Straus E, Sherman EMS, Spreen O (ed). *Compendium of neuropsychological tests-administration, norms and commentary.* Oxford University Pres, New York, 1991: pp 1240.
171. Raven J, Raven J. Raven Progressive Matrices. In: McCallum RS (ed). *Handbook of Nonverbal Assessment.* Springer, Boston, 2003: pp 223-237.
172. Culbertson WC, Zilmer EA. Tower of London Drexel University (TOL-DX): Technical Manual. Toronto MHS. Toronto, 2001.
173. Rainville C, Amieva H, Lafont S, Dartigues JF, Orgogozo JM, Fabrigoule C. Executive function deficits in patients with dementia of the Alzheimer's type: a study with a Tower of London task. *Arch Clin Neuropsychol.* 2002; 17(6): 513-30.
174. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 1078-1085.
175. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR. A Brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and fronto-temporal dementia. *Neurology* 2000; 55: 1613-1620.
176. Jain KK. Physical, physiological and biochemical aspects of hyperbaric oxygenation. In: Jain KK (ed). *Textbook of Hyperbaric Medicine.* Springer International Publishing, Switzerland, 6th edition, 2017: pp 11-22.
177. Çimşit M. Basınç odaları. In: Çimşit M (ed) *Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama.* Eflatun Yayınevi, 1. Baskı, Ankara, 2009: 13-22.
178. Çimşit M. Hiperbarik Tedavinin Tarihçesi. In: Çimşit M (ed). *Hiperbarik Teori ve Uygulama.* Eflatun Yayınevi, 1. Baskı, 2009; 1-12.

179. Jain KK. History Of Hyperbaric Medicine. In: Jain KK (ed). Textbook Of Hyperbaric Medicine. Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe&Huber Publishers, 3rd edition, 1999; 2-10.
180. Butler WP. Caisson disease during the construction of the Eads and Brooklyn Bridges: A review. Undersea Hyperb Med 2004; 31(4): 445-59.
181. Boerema I, Meyne NG, Brummelkamp WH, Bouma S, Mensch MH, Kamermans F ve ark. Life without blood. Ned Tijdschr Geneesk 1960; 104: 949- 54.
182. Kindwall EP. The physiologic effects of hyperbaric oxygenation. In: Kindwall EP, Whelan HT (ed). Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Company. USA, 2nd Revised Edition, 2002: 21-36.
183. Hammarlund C. The physiologic effects of hyperbaric oxygenation. In: Kindwall EP, Whelan HT (ed). Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Company. USA, 2nd Revised Edition, 2002: 37-68.
184. Çimşit M. Diyabetik Ayak İnfeksiyonu Olan Hastada Hiperbarik Oksijen Tedavisi. 9. Ulusal İç Hastalıkları Sempozyumu, Antalya, 2007; 76.
185. Park M. Effects of hyperbaric oxygen in infectious diseases: Basic mechanism. In: Kindwall EP, Whelan HT (ed). Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Company. USA, 2nd Rev. Ed., 2008: pp 205-44.
186. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and Treatment of Carbon Monoxide Poisoning. In: Seifert S (ed). Journal of Toxicology: Clinical Toxicology. Taylor & Francis. 1994; 32(6): 613-629.
187. Çimşit M. Kronik yaralarda hiperbarik oksijen tedavisi ve diğer yardımcı tedaviler. 2. Ulusal Yara Bakım Kongresi, İstanbul, 2007; s12.
188. Sanford NE, Wilkinson JE, Nguyen H, Diaz G, Wolcott R. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy in bacterial biofilm eradication. J Wound Care. 2018; 27(1): 20-28.
189. Sheffield PJ. Tissue oxygen measurements with respect to soft tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen. HBO Review, 1985; 1: 18-43.
190. Conway PK , Harding GK. Wound Healing in the Diabetic Foot. In: Bowker HJ, Pfeifer A (ed). The Diabetic Foot 7th Edition. Philadelphia, Mosby Elsevier, Philadelphia, 2008; 319-28.
191. Thom SR, Bhopale VM, Velazquez OC, Goldstein LJ, Thom LH, Buerk DG. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006; 290(4): 1378-1386.
192. Jain KK. HBO Therapy in Wound Healing, Plastic Surgery, and Dermatology. In: Jain KK (ed). Textbook of Hyperbaric Medicine. Springer International Publishing, Cham, Switzerland, 6th edition, 2017: pp 183-205.
193. Kindwall EP. Contradictions and side effects to hyperbaric oxygen treatment. In: Kindwall EP, Whelan HT (ed). Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Company. USA, 2nd Rev. Ed., 2008: pp 84-96.

194. Jain KK. Indications, Contraindications, and Complications of HBO Therapy. In: Jain KK (ed). *Textbook of Hyperbaric Medicine*. Springer International Publishing, Cham, Switzerland, 6th edition, 2017: pp 79-84.
195. Miles WR, Root HF. Psychologic tests applied to diabetic patients. *Arch Intern Med*. 1922; 30: 767-777.
196. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RP. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005; 28: 726-735.
197. van den Berg E, Kloppenborg RP, Kessels RPC, Kappelle LJ, Biessels GJ. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*. 2009; 1792: 470-481.
198. Palta P, Schneider ALC, Biessels GJ, Touradji P, Hill-Briggs. Magnitude of Cognitive Dysfunction in Adults with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Six Cognitive Domains and the Most Frequently Reported Neuropsychological Tests Within Domains. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2014; 20: 278-291.
199. Saedi E, Gheini MR, Faiz F, Arami MA. Diabetes mellitus and cognitive impairments. *World J Diabetes*. 2016; 7(17): 412-422.
200. Ryan CM, Williams TM, Finegold DN, Orchard TJ. Cognitive dysfunction in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications. *Diabetologia*. 1993; 36(4): 329-34.
201. Perlmuter LC, Hakami MK, Hodgson-Harrington C, Ginsberg J, Katz J, Singer DE ve ark. Decreased cognitive function in aging non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Med*. 1984;77(6): 1043-8.
202. Gandhi R, Selvarajah D, Emery CJ, Wilkinson ID, Tesfaye S. Neurochemical abnormalities within sensory pathways in the brain in diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2008; 51(1): 1-588.
203. Tekin O, Çukur S, Karadağ R, Tunca A, Gökteş O, Özkara A ve ark. Cognitive impairment among type-2 diabetic subjects and its relationship with long-term complications. *Turk J Med Sci*. 2009; 39(5): 661-669.
204. Ding J, Strachan MWJ, Reynolds RM, Frier BM, Deary IJ, Gerald FR ve ark. Diabetic retinopathy and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes*. 2010; 59: 2883.
205. Zaslavsky LM, Gross JL, Chaves ML, Machado R. Memory dysfunction and autonomic neuropathy in non-insulin-dependent (type 2) diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995; 30(2): 101–10.
206. American Diabetes Association. Older adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(1): 119-125.
207. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, Schwartz AV, Simonsick EM, Satterfield S et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch Neurol*. 2012; 69(9): 1170-5.

208. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik JR, Tangalos GE, Kokmen E. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*. 1999; 56: 303-8.
209. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar, Rengin F: Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. *Tür Psikiyatri Dergisi* 2002; 13: 273-281.
210. MacLeod CM. Half a Century of Research on the Stroop Effect: An Integrative Review. *Psychological Bulletin*. 1991; 109(2): 163-203
211. Kimberg DY, D'Esposito M, Farah MJ. Frontal lobes: Cognitive neuropsychological aspects. In: Feinberg TE, Farah MJ (Ed). *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. Mc Graw-Hill, New York, 1997.
212. Perret E. The left frontal of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behavior. *Neuropsychologia*. 1974; 12: 323-330.
213. Malloy PF, Richardson ED. Assessment of frontal lobe functions. In: *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 1994; 6: pp 399-410.
214. Whatmough C, Chertkow H, Murtha S, Hanratty K. Dissociable brain regions process object meaning and object structure during picture naming. *Neuropsychologia*. 2002; 40(2): 174-186.
215. Cotelli M, Manenti R, Brambilla M, Zanetti O, Miniussi C. Naming ability changes in physiological and pathological aging. *Frontiers in Neuroscience*. 2012; 6: 1-13.
216. Brouillette RM, Martin CK, Correa JB, Davis AB, Han H, Johnson WD et al. Memory for names test provides a useful confrontational naming task for aging and continuum of dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011; 23(4); 665-671.
217. Obler LK, Rykhlevskaia E, Schnyer D, Clark-Cotton MR, Spiro A, Hyun J et al. Bilateral brain regions associated with naming in older adults. *Brain and Language*. 2010; 113(3); 113-123.
218. Borkowski JG, Burke JE. Theories, models and measurement of executive functioning: An information processing perspective. In: Lyon GR, Krasnegor NA (Ed). *Attention, memory and executive function*. Paul H. Brooks Publishing Co, Baltimore, 1996: pp 235-262.
219. Shallice T, Evans ME. The Involvement of the Frontal Lobes in Cognitive Estimation. *Cortex*, 1978; 14; 294-303.
220. Miller EK, Wallis JD. The Prefrontal Cortex and Executive Brain Functions. In: Squire LR, Bloom FE, McConnell SK, Roberts JL, Spitzer NC, Zigmond MC (Eds.) *Fundamental Neuroscience*. Second Edition, Academic Press, 2003.
221. Schall U, Johnston P, Lagopoulos J, Jüptner M, Jentzen W, Thienel R et al. Functional Brain Maps of Tower of London Performance: A Positron Emission Tomography and Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *NeuroImage*, 2003; 20: 1154-1161.

222. Heuvel OA, Groenewegen HJ, Barkhof F, Lazeron RHC, Dyrck R, Veltman DJ. Frontostriatal System in Planning Complexity: A Parametric Functional Magnetic Resonance Version of Tower of London Task. *NeuroImage*. 2003; 18: 367-374.
223. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord*. 2012; 142: 8-21.
224. Budson AE, Solomon PR. *Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia: A Practical Guide for Clinicians*. 2nd ed. ,Elsevier, 2016: 145-154.
225. Koźmin-Burzyńska A, Bratek A, Knefel G, Krysta K, Kawecki M, Krupka-Matuszczyk I. The symptoms of depression and anxiety in patients with diabetic foot treated with hyperbaric oxygen-Preliminary results. *PolHypRes* 2016; 54(1): 23-30.
226. Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez JS, Peyrot M, Rubin RR, Ulbrecht JS et al. Diabetic Peripheral Neuropathy and Depressive Symptoms. *Diabetes Care*. 2005; 28(10): 2378-2383.
227. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fischer C, Michie PT, Näätänen R. Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology*, 2009; 120: 1883–1908.
228. Luck SJ, Woodman GF, Vogel EK. Event-related potential studies of attention. *Trends Cogn Sci* 2000; 4: 432–40.
229. Fabiani M, Gratton G, Federmeier KD. Event-related brain potentials: Methods, theory, and applications. In: Cacioppo JT, Tassinary LG, Berntson GG (Eds). *Handbook of psychophysiology*. Cambridge University Pres, New York, 2007: pp 85-120.
230. McPherson DL. Long latency auditory evoked potentials. In: Stein L (Ed). *Late potentials of the auditory system. Evoked potentials series*. Singular Publishing Group, San Diego-London, 1996: pp 7-23.
231. Zani A, Proverbio AM. Cognitive electrophysiology of mind and brain. In: *The cognitive electrophysiology of mind and brain* 2003: pp 3-12.
232. Nicholls ME, Gora J, Stough CK. Hemispheric asymmetries for visual and auditory temporal processing: An evoked potential study. *Int J Psychophysiol*. 2002; 44(1): 37-55.
233. Nuzumlalı D. P300, Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller. In: Yaltkaya K, Nuzumlalı D (Eds). *Klinik Nörofizyoloji. EEG-EMG Dern. Yay. İzmir*, 1994: 22-35.
234. Polich J. P300 in clinical applications: meaning, method, and measurement. *American Journal of EEG Technology*. 1991; 31(3): 201-31.
235. Polich J, Ehlers CL, Otis S, Mandell AJ, Bloom FE. P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. *Electroencephal Clin Neurophysiol*. 1986; 63: 138-144.
236. Zeman A. *Bilinç Kullanım Kılavuzu*. Koca G. (Ed). Metis Yayınları, İstanbul, 2006: pp 109-150.

237. Smith ME, Halgren E, Sokolikade M, Baudenaee P, Musolinoae A, Liegeois-Chauvelae C et al. The intracranial topography of the P3 eventrelated potential elicited during auditory oddball. *Electroencephal Clin Neurophysiol*, 1990; 76: 235-248.
238. Wassmann W. Quantitative Indikatoren des hirnelektrischen Wirkungsverlaufs bei hyperbarer Oxygenierung. *EEG EMG*. 1980; 11: 97–101.
239. Mink RB, Dutka AJ. Hyperbaric oxygen after global cerebral ischemia in rabbits does not promote brain lipid peroxidation. *Crit Care Med*. 1995a; 23(8): 1398-404.
240. Chen J, Chen YH. Effects of hyperbaric oxygen on intrauterine hypoxic- ischemic brain damage in neonatal rats. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2009; 1(5): 380–3.
241. Higgins AC, Pearlstein RD, Mullen JB, Nashold Jr BS. Effect of hyperbaric therapy on long tract neuronal conduction in acute phase of spinal cord injury. *J Neurosurg*. 1981; 55: 501–10.
242. Unfirer S, Kibel A, Drenjancevic-Peric I. The effect of hyperbaric oxygen therapy on blood vessel function in diabetes mellitus. *Med Hypotheses*. 2008; 71(5): 776-80.
243. Cipolla MJ, Porter JM, Osol G. High glucose concentrations dilate cerebral arteries and diminish myogenic tone through an endothelial mechanism. *Stroke* 1997; 28: 405–11.
244. Frewen J, Finucane C, Savva GM, Boyle G, Coen RF, Kenny RA. Cognitive function is associated with impaired heart rate variability in ageing adults: the Irish longitudinal study on ageing wave one results. *Clin Auton Res*. 2013; 23(6): 313-23.
245. Cui Y, Liang X, Gu H, Hu Y, Zhao Z, Yang X et al. Cerebral perfusion alterations in type 2 diabetes and its relation to insulin resistance and cognitive dysfunction. *Brain Imaging and Behav*. 2017; 11(5): 1248-1257.
246. Micarelli A, Jacobsson H, Larsson SA, Jonsson C, Pagani M. Neurobiological insight into hyperbaric hyperoxia. *Acta Physiol* 2013; 209: 69-76.
247. Jain KK. The Use of HBO in Treating Neurological Disorders. In: Jain KK (ed). *Textbook of Hyperbaric Medicine*. Springer International Publishing, Cham, Switzerland, 6th edition, 2017: pp 220-236.
248. Efrati S, Ben-Jacob E. Reflections on the neurotherapeutic effects of hyperbaric oxygen. *Expert Rev Neurother* 2014; 14: 233-6.
249. Tomlinson DR, Gardiner NJ. Glucose neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9(1): 36-45.
250. Gaspar JM, Baptista FI, Macedo MP, Ambrosio AF. Inside the diabetic brain: role of different players involved in cognitive decline. *ACS Chem Neurosci*. 2016; 7(2): 131-42.
251. Dinél AL, Andre C, Aubert A, Ferreira G, Laye S, Castanon N. Cognitive and emotional alterations are related to hippocampal inflammation in a mouse model of metabolic syndrome. *PLoS One*. 2011; 6(9): e24325.

252. Liska GM, Lippert T, Russo E, Nieves N, Borlongan CV. A Dual Role for Hyperbaric Oxygen in Stroke Neuroprotection: Preconditioning of the Brain and Stem Cells. *Cond Med*. 2018; 1(4): 151-166.
253. Heras-Sandoval D, Ferrera P, Arias C. Amyloid-beta protein modulates insulin signaling in presynaptic terminals. *Neurochem Res*. 2012; 37(9): 1879–85.
254. Tatar S, Orhan N, Yilmaz CU, Arican N, Ahishali B, Kucuk M et al. Hyperbaric oxygen therapy for five days increases blood-brain barrier permeability. *Undersea Hyperb Med*. 2017; 44(4): 345-355.
255. Huang L, Obenaus A. Hyperbaric oxygen therapy for traumatic brain injury. *Med Gas Res*. 2011; 1: 21.
256. Efrati S, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Bergan J, Kliakhandler K et al. Hyperbaric oxygen induces late neuroplasticity in post stroke patients--randomized, prospective trial. *PLoS One*. 2013; 8: e53716.
257. Binnewijzend MA, Kuijer JP, Benedictus MR, van der Flier WM, Wink AM, Wattjes MP et al. Cerebral blood flow measured with 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling MR imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a marker for disease severity. *Radiology*. 2013; 267: 221–230.
258. Zhang X, Le W. Pathological role of hypoxia in Alzheimer's disease. *Exp Neurol*. 2010; 223: 299-303.
259. Shapira R, Efrati S, Ashery U. Hyperbaric oxygen therapy as a new treatment approach for Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2018; 13(5): 817-818.
260. Shapira R, Solomon B, Efrati S, Frenkel D, Ashery U. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates pathophysiology of 3xTg-AD mouse model by attenuating neuroinflammation. *Neurobiol Aging*. 2018; 62: 105-119.
261. Vadas D, Kalichman L, Hadanny A, Efrati S. Hyperbaric oxygen environment can enhance brain activity and multitasking performance. *Front Integr Neurosci*. 2017; 11: 25.
262. Yu R, Wang B, Li S, Wang J, Zhou F, Chu S et al. Cognitive enhancement of healthy young adults with hyperbaric oxygen: A preliminary resting-state fMRI study. *Clin Neurophysiol*. 2015; 126(11): 2058-67.
263. Kim HJ, Park HK, Lim DW, Choi MH, Kim HJ, Lee IH et al. Effects of oxygen concentration and flow rate on cognitive ability and physiological responses in the elderly. *Neural Regen Res*. 2013; 8: 264-269.
264. Hadanny A, Efrati S. Oxygen—a limiting factor for brain recovery. *Crit Care*. 2015; 19: 307.

8. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

1984 yılında Diyarbakır'ın Bismil ilçesinde doğdum. İlköğrenimimi Bismil Aralık Köyü İlkokulunda 1995'te tamamladım. 2002 yılında Diyarbakır Nevzat Ayaz Anadolu Lisesinden mezun oldum. Lisans eğitimimi İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesinde 2009 yılında tamamladım. 2009-2012 yılları arasında Diyarbakır İl Ambulans Servisinde tıp doktoru olarak görev yaptım. 2012-2016 yılları arasında Bismil 6 ve 7. Nolu Aile Sağlığı Merkezlerinde pratisyen aile hekimi olarak çalıştım. Şubat 2016'da tıpta uzmanlık öğrencisi olarak başlamış olduğum İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalında eğitimime devam etmekteyim.

Abdusselam Çelebi

e-mail: asclb@outlook.com

Ek 1



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



Sayı : 1177

Konu : Doç. Dr. Atilla USLU hk.

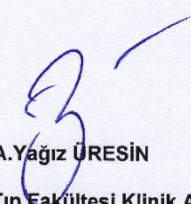
Tarih : 25.10.2017

Sayın Doç. Dr. Atilla USLU
Fizyoloji Anabilim Dalı

İlgi : Fizyoloji Anabilim Dalının 29/09/2017 gün ve 361773 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz 2017/1128 dosya numaralı "Diyabetik Nöropati Hastalarında Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT)'nin Kognitif Performansa Etkilerinin Olaya İlişkin Beyin Potansiyelleri (OLP) ve Nöropsikolojik Testler (NPT) ile İncelenmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 13/10/2017 gün ve 16 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


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

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu