



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EğİTİM ve ARAşTIRMA HASTANESİ

SUALTI HEKİMLİğİ VE HİPERBARİK TIP ANABİLİM DALI

HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN DİYABETİK
RETİNOPATİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Dr. Sinemcan ÇETİNKAYA DULAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**

SUALTI HEKİMLİĞİ VE HİPERBARİK TIP ANABİLİM DALI

**HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN DİYABETİK
RETİNOPATİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

Dr. Sinemcan ÇETİNKAYA DULAY

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Münire Kübra ÖZGÖK KANGAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

‘‘Bizim toplumumuz için ilim ve fen lazım ise, bunları aynı derecede hem erkek hem de kadınlarımızın iktisap etmesi lazımdır.’’ sözüyle de vurgulamış olduğu gibi her zaman kadınların eğitime önem vererek bize bu yolu açtığı için M. Kemal ATATÜRK’e,

Uzmanlık eğitimim süresince sadece mesleki olarak değil her konuda bilgi birikimi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tez çalışmamı yürütürken tavsiye, yönlendirme ve katkıları ile hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, bana bir hocadan her zaman daha fazlası olan, tez danışmanım Doç. Dr. Münire Kübra Özgök Kangal’a,

Hastalara yaklaşımı ve tecrübesi ile mesleki bakış açımında farklı bir pencere açan sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Taylan Zaman’a,

Asistanlığımın bir kısmını beraber geçirdiğim uzmanlığında ise kendi tecrübelerini ve deneyimlerini benden esirgemeyen Dr. Kübra Canarslan Demir’e,

Asistanlık süremiz boyunca aynı odayı paylaştığımız ve birçok farklı tecrübe yaşayarak birbirimizin hayatına dokunduğumuz Dr. Özge Yeşilgül, Dr. Ezgi Uslu İçli, Dr. Ayşegül Aslantaş, Dr. Lale Atlı, Dr. Hayriye Dilara Bedir, Dr. Gözde Büşra Sarıyerli Dursun olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Özverili ve deneyimli bir ekiple çalışmanın bir şans olduğunu eğitimim boyunca her daim bana hissettiren Ayşegül Soydan, Nurhan Özcan, İlkur Tosun ve Sevinç Korucu, Soner Tunca, Ümit Atabey, Burak Baştürk ve Ali Kaya, Seher Tulunay, Gülay Yurdayardım ve Engin Avcı’ ya,

Bana sevgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, hayatımın her noktasında, her zor anımda yanımda olan ve her zaman yanımda olacağını bildiğim, bugünkü kadın olmamda en büyük emeği olan canım annem Aynur Çetinkaya’ya,

Öncelikle Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanma sürecimde sonrasında ise uzmanlık eğitimi sürecimde her zaman yanımda olan tüm kahrımı çeken, bana elinden gelen desteği veren, kötü günümü güzelleştiren, beni daha iyi birisi haline getiren, hayatımdaki en büyük şansım hayat arkadaşım İbrahim Dulay’a,

Beni anne yapan ve tüm hayata bakış açımı değiştiren, daha güçlü bir kadın olmamı sağlayan minik cin cücem Uzay Dulay’a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sinemcan ÇETİNKAYA DULAY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİABETES MELLİTUS	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. DM'un Etyolojik Sınıflaması.....	4
2.1.2. Diyabet Komplikasyonları.....	4
2.1.2.1. Diyabetik retinopati	5
2.2. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ.....	13
2.2.1. Tanım	13
2.2.2. Hiperbarik oksijen tedavisinin etki mekanizmaları.....	14
2.2.2.1. Fiziksel temeller.....	14
2.2.2.2. Fizyolojik etkileri.....	15
2.2.3. HBOT Endikasyonları.....	17
2.2.4. HBOT Kontrendikasyonları	19
2.2.5. HBOT'nin Komplikasyonları.....	20
2.2.6. HBOT ve Oftalmoloji	21
2.2.6.1. Göz anatomisi ve fizyolojisi	21
2.2.6.2. HBOT koşullarında göz fizyolojisi.....	22
2.2.6.3. HBOT'nin oküler yan etkileri.....	23
2.2.6.4. Hiperbarik oksijen tedavisinde oküler kontrendikasyonlar	24
2.2.6.5. HBOT'nin oftalmolojik komplikasyonları	25
2.2.6.6. Göz hastalıklarının tedavisinde HBO	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27

3.1. DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ	28
3.2. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA	29
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR	48
8. ÖZGEÇMİŞ	59
9. EKLER	60
EK 1. ETİK KURUL ONAYI	60
EK 2. ÖZGÜNLÜK RAPORU	61

KISALTMALAR DİZİNİ

ADD	: Amerikan Diyabet Derneği
AGE	: Arteriyal gaz embolisi
AOA	: Amerikan Oftalmoloji Akademisi
ATA	: Atmosphere absolute
CO	: Karbonmonoksit
DAG	: Diaçilgliserol
DH	: Dekompresyon Hastalığı
DM	: Diabetes Mellitus
DMÖ	: Diyabetik makula ödemi
DR	: Diyabetik retinopati
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECHM	: Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (European Committee on Hyperbaric Medicine)
EİDGK	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
ETDRS	: Diyabetik Retinopatinin Erken Tedavisi Çalışma Grubu (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
FFA	: Fundus floresein anjiyografi
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GGŚÜ	: Gelişmiş glikasyon son ürünleri
GİB	: Göz içi basıncı
Hb	: Hemoglobin
HBOT	: Hiperbarik oksijen tedavisi
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktör-1(insülin like growth factor-1)
IRMA	: İntra-retinal mikrovasküler anormallikler
KAH	: Koroner arter hastalığı
KMÖ	: Kistoid maküler ödem

KVH	: Kardiyovasküler hastalık
MÖ	: Maküler ödem
MV	: Maküler volüm
NPDR	: Nonproliferatif diyabetik retinopati
O₂	: Oksijen
OKT	: Optik koherans tomografi
OKTA	: Optik koherans tomografi-anjiyografi
PAH	: Periferik arter hastalığı
PDR	: Proliferatif diyabetik retinopati
PGI₂	: Prostaglandin
PKC	: Protein kinaz C
PO₂	: Parsiyel oksijen basıncı
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
RNFL	: Retina nerve fiber layer OKT
SMK	: Santral Makula Kalınlığı
SVH	: Serebrovasküler hastalık
TMH	: Total Makula Hacmi
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
UHMS	: Sualtı ve Hiperbarik Tıp Derneği (Undersea and Hyperbaric Medical Society)
VEGF	: Vasküler endotel büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. ETDRS DR derecelendirme sistemi	11
Tablo 2.2. UHMS tarafından önerilen HBOT endikasyonları.....	17
Tablo 2.3. ECHM tarafından belirlenen endikasyon listesi.....	18
Tablo 2.4. Sağlık bakanlığı endikasyon listesi	19
Tablo 2.5. HBOT Kontrendikasyonları	20
Tablo 2.6. HBOT Komplikasyonları	21
Tablo 2.7. HBOT'nin oftalmolojik komplikasyonları	25
Tablo 2.8. HBOT Uygulaması Bildirilen Göz Hastalıkları	26
Tablo 4.1. HBOT grubu ve kontrol grubuna ait göz muayene bulgularının karşılaştırılması	36
Tablo 4.2. HBOT grubu ve kontrol grubuna ait göz muayene bulgularının karşılaştırılması	37
Tablo 4.3. DMÖ tespit edilen gözlerin HBOT öncesi ve sonrası SMK değerleri	38
Tablo 4.4. HBOT ve kontrol grubunun değişim farklarının birbiriyle karşılaştırılması	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Hiperbarik koşullar altında kan parsiyel oksijen basıncı ve kan oksijen içeriğindeki değişim.....	16
Şekil 3.1. Çalışma akış diyagramı.....	28
Şekil 3.2. Hastalara uygulanan HBOT protokolü (fsw: feet sea water) (Taratlı alan oksijen soluma periyodunu göstermektedir. Kompresyon hızı 3 feet/dak, dekompresyon hızı 3 feet/dk'dır.).....	30
Şekil 4.1. DM Komplikasyonları	33
Şekil 4.2. HBOT grubundaki hastaların lipid profilleri ve HbA1C değerlerinin normal sınırlarda olup olmamasına yönelik sınıflama.....	34
Şekil 4.3. HBOT ve kontrol grubunda görme keskinliğinin takip sürecindeki değişimi.....	40
Şekil 4.4. HBOT ve kontrol grubunda makula kalınlığının takip sürecindeki değişimi.....	40

ÖZET

Diabetes mellitus, giderek büyüyen küresel bir sağlık sorunudur. Yaşam tarzındaki olumsuz değişikliklerle birlikte diabetes mellitus insidansı artmaktadır. Diyabetik retinopati ise dünyada çalışma çağındaki nüfusta görme bozukluğu ve körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir ve diabetes mellitus hastalarında birincil retinal vasküler komplikasyondur. Hiperbarik oksijen tedavisine alınan hastaların bir bölümünü diabetes mellitus hastaları oluşturmaktadır. Ancak bu kişilerde hiperbarik oksijen tedavisi uygulamasının diyabetik retinopati üzerine olan olumlu veya olumsuz etkilerinin net olarak bilinmemektedir. Bu araştırmada hiperbarik oksijen tedavisinin diyabetik retinopati üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçladık.

Bu çalışma hem retrospektif hem prospektif olarak planlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi-Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda 10/10/2021-28/02/2023 tarihleri arasında diabetes mellitus tanısı olan, herhangi bir endikasyon nedeniyle hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan hastalar değerlendirilmiştir. Kontrol grup olarak hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmayan Göz Hastalıkları'nda diyabetik retinopati tanısıyla takipli olan hastalar alınmıştır. Hastaların göz dibi muayene sonuçları, Optik koherans tomografi (OKT), Retina nerve fiber layer OCT (RNFL), Fundus florecein anjiyografi (FFA) sonuçları çalışma kapsamında incelenmiştir.

Hiperbarik oksijen tedavi grubunda tedavi sonunda görme keskinliğinin anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür($p=0,018$). Kontrol grubunda ise üç aylık takip süresince herhangi bir anlamlı değişiklik olmamıştır. OKT-SMK değerleri incelendiğinde hiperbarik oksijen tedavi grubunda tedavi sonunda anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür($p=0,032$). Kontrol grubunda ise üç aylık takip süresince herhangi bir anlamlı değişiklik olmamıştır. Ayrıca çalışmamızda hiperbarik oksijen tedavi grubundaki dört hastanın altı gözünde hiperbarik oksijen tedavi öncesi diyabetik maküla ödemi tespit edilmiştir. Bu hastaların gözlerinin hiperbarik oksijen tedavi öncesi ve sonrası santral maküla kalınlığı değerlerinde azalma tespit edilmiştir. RNFL değerlerinde ise anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Hiperbarik oksijen tedavisinin diyabetik retinopati üzerine olumlu etkileri olabilir. Ancak hiperbarik oksijen tedavisinin diyabetik retinopati üzerine etkilerinin saptanması için daha kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hiperbarik oksijen tedavisi, diyabetik retinopati

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a growing global health problem. The incidence of diabetes mellitus increases with negative changes in lifestyle. Diabetic retinopathy is one of the leading causes of visual impairment and blindness in the working-age population in the world and is the primary retinal vascular complication in patients with diabetes mellitus. Diabetes mellitus patients constitute a portion of the patients receiving hyperbaric oxygen therapy. However, the positive or negative effects of hyperbaric oxygen therapy on diabetic retinopathy in these people are not clearly known. In this study, we aimed to examine the effects of hyperbaric oxygen therapy on diabetic retinopathy.

This study was planned both retrospectively and prospectively. Patients diagnosed with diabetes mellitus and receiving hyperbaric oxygen therapy for any indication were evaluated at the Department of Underwater Medicine and Hyperbaric Medicine at the University of Health Sciences-Gülhane Training and Research Hospital between 10/10/2021-28/02/2023. Patients who were followed up in Ophthalmology with a diagnosis of diabetic retinopathy and who did not receive hyperbaric oxygen therapy were included as the control group. The patients' fundus examination results, Optical coherence tomography (OCT), Retina nerve fiber layer OCT (RNFL), Fundus fluorescein angiography (FFA) results were examined within the scope of the study.

It was observed that visual acuity decreased significantly at the end of the treatment in the hyperbaric oxygen treatment group ($p = 0.018$). In the control group, there was no significant change during the three-month follow-up. When OCT-CMT values were examined, it was seen that they decreased significantly in the hyperbaric oxygen treatment group at the end of the treatment ($p = 0.032$). In the control group, there was no significant change during the three-month follow-up. Additionally, in our study, diabetic macular edema was detected in six eyes of four patients in the hyperbaric oxygen treatment group before hyperbaric oxygen treatment. A decrease was detected in the central macular thickness values of the eyes of these patients before

and after hyperbaric oxygen treatment. There was no significant change in RNFL values.

Hyperbaric oxygen therapy may have positive effects on diabetic retinopathy. However, more comprehensive and prospective studies are needed to determine the effects of hyperbaric oxygen therapy on diabetic retinopathy.

Keywords: Hyperbaric oxygen therapy, diabetic retinopathy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), giderek büyüyen küresel bir sağlık sorunudur(1). Hemen hemen tüm ülkelerde en yaygın kronik hastalıklardan biridir. Erken ölüm ve sakatlık ile ilişkilidir(2). Yaşam tarzındaki olumsuz değişikliklerle birlikte DM insidansı artmaktadır(3). Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation-IDF)'na göre 20-79 yaş arası erişkinlerde DM prevalansının günümüzde 537 000 000 olduğu, yeterli önlem alınmazsa 2045 yılına kadar 783 000 000 kişinin DM hastası olacağı tahmin edilmektedir. Bu sayı dünya nüfusun yaklaşık %12,2'sine tekabül etmektedir(4). Ülkemizde 2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji çalışmasına göre (TURDEP-II) Türkiye'de yaklaşık olarak 6 500 000 kişinin diyabeti vardır. Bu çalışmada, erişkin popülasyonda DM sıklığının %13,7'ye ulaştığı, 40-44 yaş üzerinde ise nüfusun en az %10'unun DM hastası olduğu görülmüştür(5).

DM olan bireyler, hiperglisemi ve metabolik sendromun bireysel bileşenleri nedeniyle hem mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati ve nöropati gibi) hem de makrovasküler komplikasyonlar (kardiyovasküler komorbiditeler gibi) açısından yüksek risk altındadır(1). Komplikasyonlar DM tanısı olan milyonlarca insan üzerinde önemli bir yük oluşturmaya devam etmektedir(6).

Dünyada çalışma çağındaki nüfusta görme bozukluğu ve körlüğün önde gelen nedenlerinden biri olan diyabetik retinopati (DR), DM hastalarında birincil retinal vasküler komplikasyondur(7). DR etiyojisinin ve teşhisinin karmaşıklığı tedavisini zor ve uğraştırıcı hale getirmektedir(8). DR'nin görme yetisini tehdit eden sonuçlarının gelişmesinden sorumlu iki ana patoloji, mikrovasküler sızıntı ve mikrovasküler oklüzyondür(9). Bu süreçte meydana gelen erken proinflatuar değişiklikler doğrudan retinada hipoksiye neden olabilir. DR'nin tedavisi ise retina hipoksisinin giderilmesine bağlıdır(10).

Retinanın çift dolaşım ağı sayesinde, hiperoksijenasyon durumunda koroidal dolaşım tüm retinanın oksijen ihtiyacını karşılayabilir(11,12). Hiperbarik oksijen tedavisinin (HBOT) retina damarlarında vazokonstriksiyona neden olduğu iyi bilinmektedir(11,12). Saltzman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hiperoksik

koşullar altında retinal vazokonstriksiyon meydana gelirken, retinal damarlarda parlak kırmızı kanlanma görünümünün devam ettiğini ve hiperoksi sırasında oksijen taşınmasındaki artışın, vazokonstriksiyondan kaynaklanan retinal kan akışındaki azalmayı fazlasıyla telafi ettiğini belirtmişlerdir(13). Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HBOT'nin, retinada meydana gelen diyabetik mikroanjyopati üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceği düşünülmüştür(14).

HBOT'nin DR üzerine etkilerinin araştırıldığı yayınlar oldukça kısıtlıdır(15–18). HBOT uygulanan hastaların bir kısmını DM hastalarının oluşturduğu düşünüldüğünde birçok DR vakasının uzun süreçlerde HBOT'ye maruz kaldığı görülmektedir. Ancak bu kişilerde HBOT uygulamasının DR üzerine olan olumlu veya olumsuz etkilerinin net olarak bilinmemesi bilimsel açıdan önemli bir eksikliklerdir. Bu araştırmada HBOT'nin DR üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

DM, hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. Rölatif ya da mutlak insülin eksikliği ile oluşan veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' nedeniyle ortaya çıkan bir hastalıktır. Bir çok organ etkilenerek birden çok sistemin tutulumu ile ilerleyebilir(19). Tüm dünyada hızla artan en yaygın metabolik bozukluklardan biridir(20). DM, öncelikle hiperglisemi, polidipsi ve polifaji ile karakterize bir klinik ile ortaya çıkar(20).

2.1.1. Epidemiyoloji

DM ile ilişkili hastalık yükü, obezite ve sağlıksız yaşam tarzlarının yaygınlığının artması nedeniyle her ülkede yüksektir ve her geçen gün artmaktadır(21). Son bulgulara göre son on yılda DM yükü önemli ölçüde artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) istatistiklerine göre, 2014 yılında dünya genelinde DM tanısı olan 422 000 000'dan fazla yetişkin bulunmaktadır(2). IDF'e göre 20-79 yaş arası erişkinlerde DM prevalansı günümüzde 537 000 000'dur. Eğer yeterli önlem alınmazsa, bu sayının 2040 yılında 783 000 000'a ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu sayı nüfusun %12,2'sine denk gelmektedir(4). Hastalığın asıl yükünü özellikle en tezat nüfus kesimleri olan gençler ve yaşlıların oluşturacağı öngörülmektedir(22). Ülkemizde ise 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasına göre 6 500 000 kişinin DM tanısı vardır. Erişkin nüfusunda DM sıklığının %13,7 olduğu ve 40-44 yaş üzerindeki nüfusun en az %10'unun DM hastası olduğu bildirilmiştir(5).

Bu sonuçlar doğrultusunda DM' nin önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu yadsınamaz bir gerçektir(23). Tüm ülkelerde en yaygın kronik hastalıklardan biri olarak; erken ölüm ve sakatlık ile ilişkilidir(2). Tip 2 DM hastalığının epidemiyolojisi hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenmektedir(23). Yaşam tarzı değişikliği, diyet, aşırı kilo kontrolünün sağlanması ile önlenebilir bir hastalıktır(24).

2.1.2. DM'un Etyolojik Sınıflaması

Amerikan Diyabet Derneği (ADD)'nin sınıflamasına göre dört klinik tip tanımlanmıştır(25). Primer DM tipleri; Tip 1 DM, Tip 2 DM ve gestasyonel DM (GDM)'dir. Spesifik DM tipleri ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir(26).

ADD'ye göre DM Sınıflandırması:

1. **Tip 1 DM:** β - hücre yıkımına bağlı olarak mutlak insülin eksikliğine neden olur.
2. **Tip 2 DM:** İnsülin direncine bağlı olarak ilerleyici insülin sekresyonu defekti vardır.
3. **Gestasyonel DM:** Gebelikte ortaya çıkar, doğumla düzelir.
4. **Diğer Spesifik DM Tipleri:**
 - a. B-Hücre Fonksiyonlarının Genetik Defekti (monogenik diyabet formları)
 - b. İnsülin Etkisindeki Genetik Defektler
 - c. Pankreasın Ekzokrin Doku Hastalıkları
 - d. Endokrinopatiler
 - e. İlaç veya Kimyasal Ajanlar
 - f. İmmün Aracılıklı Nadir Diyabet Formları
 - g. Diyabetle ilişkili Genetik Sendromlar
 - h. Enfeksiyonlar

2.1.2. Diyabet Komplikasyonları

DM, kardiyovasküler hastalık (KVH), görme kaybı, böbrek yetmezliği ve alt ekstremitte amputasyonunun önde gelen nedenlerinden biridir. DM'nin kontrolsüz olması durumunda kalıcı hiperglisemi, hem akut hem de kronik olmak üzere birçok komplikasyonlara neden olabilir(27).

Akut komplikasyonlar

- Hipoglisemi
- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperglisemik hiperosmolar durum

- Hiperglisemik diyabetik koma

Kronik Komplikasyonlar

- Mikrovasküler komplikasyonlar
 - Diyabetik nefropati
 - Diyabetik nöropati
 - Diyabetik retinopati
- Makrovasküler komplikasyonlar
 - Koroner arter hastalığı (KAH)
 - Periferik arter hastalığı (PAH)
 - Serebrovasküler hastalık (SVH)

Hastalık ilerledikçe ciddi komplikasyonlara (retinopati, nöropati, nefropati, kardiyovasküler komplikasyonlar gibi) neden olan doku veya damar hasarı meydana gelir. Uzun süreli Tip 1 DM olan hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara yatkındır(28). Tip 2 DM ise büyük damarlarda ateroskleroz riski taşır ve bu risk genellikle hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL) ve obezite ile ilişkilidir. Tip 2 DM hastalarının çoğu kardiyovasküler komplikasyonlardan ve son dönem böbrek yetmezliğinden ölür(29).

2.1.2.1. Diyabetik retinopati

DM hastalığının birincil retinal vasküler komplikasyonu DR'dir. Önceki büyük ölçekli popülasyon temelli çalışmalar ve meta-analizlere dayanarak, DR hastalığının görme bozukluğu ve tam görme kaybının en yaygın ve önemli nedenlerinden birisi olduğu söylenebilir(30–33). DR gelişme riski, hipergliseminin hem süresi hem de ciddiyetiyle ilişkilidir(34,35).

2.1.2.1.1. Epidemiyoloji

DR birçok ülkede görme kaybının önde gelen nedenlerinden biridir. Makula dejenerasyonu ve glokomdan sonra geri dönüşümsüz görme kaybının en yaygın üçüncü nedenidir. Son meta-analizlere göre 2010 yılında, dünya çapında 32 400 000 görme engelli bireyden 800 000'inin ve 191 000 000 orta ya da ileri derecede görme

bozukluğu olan kişiden 3 700 000'inin nedeni DR'dir. DR ile ilişkili görme engelli oranı 1990 yılında %2,1 iken 2010 yılında %2,6'ya yükselmiştir. Benzer şekilde orta ya da ileri derecede görme kusurlu birey yüzdesi ise %1,3'ten %1,9'a yükselmiştir. DR ile ilişkili görme kaybı ve görme bozukluğu prevalansı yaşlı nüfusa sahip dünya bölgelerinde daha yüksektir. DM olan hastalarda DR prevalansı %34,6, diyabetik makula ödemi (DMÖ) prevalansı ise %6,8 olarak tahmin edilmektedir(33). Dünya genelindeki 285 000 000 DM hastasının üçte birinden fazlasının DR belirtileri olduğu 2010 yılında bildirilmiştir.(36).

2.1.2.1.2. DR risk faktörleri

DR risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır(37–42).

- Uzun süreli DM
- Tip 2 DM
- Zayıf glisemik kontrol (yüksek HbA1c seviyesi)
- Kontrolsüz HT,
- Obezite
- Dislipidemi
- Sigara
- Nefropati
- Hipermetropi
- Etnik ve genetik farklılıklar
- Düşük sosyoekonomik durum

Glisemik kontrol DR'nin insidansını azaltır ve ilerlemesini engeller. Bu nedenle postprandiyal hipergliseminin düzeltilmesi DR'nin önlenmesi için oldukça önemlidir. Ayrıca, HT ve DR arasındaki ilişkiye dair kanıtlar da vardır. Sıkı kan basıncı kontrolünün, retinopatinin ilerlemesini azalttığı bilinmektedir(38). DR ve HL arasındaki ilişkiye dair bilimsel kanıtlar ise farklılık göstermektedir(42).

2.1.2.1.3. DR patofizyoloji

DR, multifaktöriyel bir hastalıktır ve patogenezi son derece karmaşıktır(37,43). DR patofizyolojisine katkıda bulunan temel mekanizmalar hiperglisemi, inflamasyon ve nöronal disfonksiyondur(43,44). DR patofizyolojisi Şekil 2.1’de özetlenmiştir.

DR’ye ait tipik histopatolojik değişiklikler, perisitlerin ve endotel hücrelerinin kaybını ve bazal membranın kalınlaşmasını ve endotel hücre disfonksiyonunu içerir(9,45). Müller ve ganglion hücreleri dahil olmak üzere çoklu retina hücreleri, endotel ve pigment epitel hücreleri bu sürece dahil olurlar(43). Mikroanevrizmalar, yani kapiller duvarın dışı doğru balonlaşma bölgeleri patognomoniktir (45). DR’de meydana gelen mikrovasküler disfonksiyon sonucu kapiller permeabilite ve kapiller obliterasyon gelişir. Sonuç olarak sırasıyla maküler ödem ve retinal neovaskülarizasyona yol açar(43).

DR, retinanın mikroanjiyopatisidir. DR patofizyolojisinde en az bir gözü etkileyen mikroanevrizmalar, vasküler duvardaki ve kanın reolojik özelliklerindeki değişiklikler yer alır(44,46). Bu faktörlerin kombinasyonu kapiller oklüzyona ve böylece retinal iskemi ile anjiyografik olarak gösterilebilen sızıntıya yol açar(44). Mikroanjiyopatinin gelişim mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak ultrastrüktürel, biyokimyasal ve hemostatik süreçlerdeki değişikliklerin bir kombinasyonu ile ilgilidir. Bunlar arasında kılcal bazal membran kalınlaşması, enzimatik olmayan glikozilasyon, muhtemelen artan serbest radikal aktivite, artan poliol yolu akış ve hemostatik anormallikler yer alır. Ana özellik, bu değişikliklerle doğrudan bağlantılı olan ve nihayetinde doku iskemisine neden olan hiperglisemidir. Birçok çalışma, HL ve HT’nin yanı sıra kronik hipergliseminin DR patogeneziye katkıda bulunduğunu göstermiştir. Endotel hücreleri, kan-retina bariyerinin korunmasından sorumludur ve bunlara verilen hasar, damar geçirgenliğinin artmasına neden olur. Mikroanjiyopatinin histolojik özelliği kapiller bazal membran kalınlaşmasıdır. Kapiller bazal membranın kalınlaşması ve ekstraselüler matriks bileşenlerinin birikmesi, retinal kan akışının anormal otoregülasyonu dahil olmak üzere anormal retinal hemodinamiğin gelişmesine katkıda bulunabilir. Bazal membranın kalınlaşmasının ve sızıntı yapmasının kesin mekanizması birkaç

biyokimyasal mekanizmayı içeriyor gibi görünmektedir ve hala tam olarak anlaşılammıştır(9).

DR patofizyolojisinde hiperglisemi ile arasında potansiyel bağlantılara işaret eden bir dizi biyokimyasal yol öne sürülmüştür. Bunlar arasında, artan polioli yolu akışı, diaçilgliserol (DAG)-protein kinaz C (PKC) yolunun aktivasyonu, vasküler endotel büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor-VEGF) gibi büyüme faktörlerinin ve insülin benzeri büyüme faktör-1(insülin like growth factor-IGF-1)'in artan ekspresyonu, hemodinamik değişiklikler, gelişmiş glikasyon son ürünleri (GGSÜ)'nin hızlandırılmış oluşumu, oksidatif stres, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu (RAAS) ve subklinik inflamasyon ve lökostaz vardır(47).

Hipergliseminin bir sonucu, glikasyon ürünleri olarak bilinen modifiye proteinlerin oluşumudur. Karbonhidratlar, geri dönüşümlü enzimatik olmayan Mallard reaksiyonu yoluyla, özellikle yüksek glikoz konsantrasyonunun olduğu yerlerde GGSÜ'nün oluşumuna neden olabilir(9,43). Bu ürünler, bir dizi ara adım yoluyla oluşturulur. HbA1C kan testi ile ölçülen glikozile edilmiş hemoglobin üretimi buna örnek olarak verilebilir. Bu tür ürünler daha sonra GGSÜ'lerle sonuçlanan bir dizi değişikliğe uğrar. GGSÜ'ler bozunmaya dirençlidir ve uzun ömürlü proteinler üzerinde süresiz olarak birikmeye devam eder. Bu nedenle bunlar kapiller bazal membranın kalınlaşmasından sorumlu olabilir. GGSÜ'ler, enzim aktivitesi, düzenleyici moleküllerin bağlanması ve proteinlerin proteolize duyarlılığı gibi işlevleri etkileyebilir. Bu ürünlerin en az bir GGSÜ'ye spesifik hücre reseptörü ile kronik etkileşimi, vasküler dokularda bir proinflamatuvar sinyal sürecini ve pro-aterosklerotik durumu devam ettirebilir. Endotel hücre bazal membranında GGSÜ oluşumu, perivasküler düz kas üzerinde etki ederek vazodilatasyona neden olan endotel kaynaklı nitrik oksidi etkisiz hale getirir. Bu, kan akışının bozulmasına neden olabilir. Vasküler endotel hücreleri de dahil olmak üzere birçok hücre, GGSÜ'ler için reseptörlere sahiptir. GGSÜ'lerin endotel reseptörlerine bağlanması, vasküler geçirgenlikte değişikliklere neden olur ve endotel hücre yüzeyinde trombozu destekler(9).

Ayrıca hiperglisemi, aldoz-redüktaz metabolik yolunu aktive ederek polioli birikimine neden olur(43). Polioli yolu, glikoz gibi heksoz şekerlerini şeker

alkollerine(poliollere) dönüştürür. Örneğin glikoz, aldoz redüktaz enziminin etkisiyle sorbitole dönüştürülebilir. Normal koşullar altında glikoz, heksokinaz yoluyla metabolize edilir. Hiperglisemi varlığında, yüksek glikoz seviyeleri heksokinaz yolunu doyurur ve glikoz daha sonra poliol yolu ile metabolize edilir. Bu daha sonra diğer metabolik süreçler için zincirleme bir etkiye sahiptir. Sorbitol, hücre zarları boyunca kolaylıkla çözünmediğinden, bu, hücresel ozmolariteyi artırır ve sonuçta hücre hasarına yol açar(9). Hiperglisemiye bağlı glukozdan DAG'nin sentezinin artması sonucunda endotel hücrelerde hücresel PKC aktivitesi de artar(9). PKC, artmış vazopermeabilite ve kapiller oklüzyon, proinflamatuvar proteinlerin salınması ve oksidatif stres uyarımı gibi çeşitli süreçlerde yer alır(43).

Erken DR'li hastalarda, endotel hücreleri tarafından üretilen faktör VIII'deki artış nedeniyle mikrotrombüs oluşma olasılığı artar. Normalde endotel hücrelerinde üretilen prostasiklin(PGI2), trombosit agregasyonunu azaltabilen etkiye sahiptir. DM hastalarında PGI2 üretimi azalır. DM hastalarında trombosit fonksiyonu da anormaldir. Trombositlerden salınan Tromboksan A2 DM hastalarında artar. Tromboksan A2 vazokonstriksiyona ve trombosit agregasyonuna neden olur. Bu faktörlerin kombinasyonu, mikrotrombüs oluşumuna ve küçük damar tıkanıklığına yol açar.

Retinal lökostazın da DR patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğine dair kanıtlar vardır. Lökositler, büyük hücre hacimlerine, yüksek sitoplazmik sertliğe, vasküler endotele doğal bir yapışma eğilimine ve toksik süperoksit radikalleri ve proteolitik enzimler üretme kapasitesine sahiptir. DM hastalarında retina endotel fonksiyonunu, retinal perfüzyonu, anjiyogenezi ve vasküler geçirgenliği etkileyen artmış retinal lökostaz vardır. Lökostaz, kapiller perfüzyonsuzluğa, endotel hücre hasarına ve retinal mikrosirkülasyonda vasküler sızıntıya katkıda bulunur.

Retinal iskemiye bağlı olarak VEGF gibi faktörler patolojik bir neovaskülarizasyonu uyarır. Retinal neovaskülarizasyonun kesin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır(9). Bu süreçte yer alan VEGF aslında anjiyogenezi indükleyen ve vasküler geçirgenliği artıran en güçlü vazoaktif faktördür(43). VEGF, yeni damar büyümesine ve vasküler sızıntıya neden olur. Arka plan DR'de bile yükselir. Artan vasküler geçirgenlik ile ilişkilidir. Hastalığın ciddiyeti ile artar ve neovaskülarizasyon

gelişikten sonra vitreusta ve aközde saptanabilir. VEGF üretimi hipoksi ile indüklenir(9).

2.1.2.1.4. DR sınıflandırma

Diyabetik Retinopatinin Erken Tedavisi Çalışma Grubu tarafından özetlenen DR sınıflandırması (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-ETDRS) artık geniş çapta kabul görmektedir. DR, aşağıdaki aşamaları içeren ilerleyici bir hastalıktır ve bu sınıflandırmanın evreleri Tablo 2.1’de verilmiştir(48):

1. Belirgin DR bulgusu yok
2. Nonproliferatif (NPDR)
3. Proliferatif (PDR)

DR'nin ciddiyetini derecelendirmek için altın standart, standart alanlar kullanılarak dilate pupillerden stereoskopik fundus fotoğrafı çekilmesidir. Uluslararası Amerikan Oftalmoloji Akademisi (AOA) sınıflandırmasına göre NPDR hastalığın şiddetine göre aşağıdaki şekilde ayrılmıştır(48):

- hafif
- orta
- şiddetli

Tablo 2.1. ETDRS DR derecelendirme sistemi

Hafif NPDR	En az bir mikroanevrizma, ancak orta derecede NPDR kadar şiddetli değildir.
Orta NPDR	Kapsamlı intra-retinal kanamalar ve/veya mikroanevrizmalar ve/veya atılmış pamuk odakları, venöz boncuklanma veya intra-retinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) kesinlikle mevcuttur, ancak şiddetli NPDR kadar şiddetli değildir.
Şiddetli NPDR	Hepsi en az iki kadranda bulunan atılmış pamuk odakları, venöz boncuklanma ve IRMA; bunlardan ikisi en az iki kadranda mevcuttur ve dört kadranda hepsinde intra-retinal hemorajiler ve mikroanevrizmalar mevcuttur veya her kadranda IRMA mevcut, en az birinde şiddetli ve PDR yok. Bu şu şekilde basitleştirilebilir: Dört kadranda intra-retinal kanamalar İki kadranda venöz boncuklanma Bir kadranda şiddetli IRMA
PDR	Diskin neovaskülarizasyonu Retinanın neovaskülarizasyonu
Erken PDR	Preretinal hemoraji
Yüksek risk kriterlerine sahip PDR	Vitröz hemoraji
İleri diyabetik göz hastalığı içeren PDR	Traksiyonel retina dekolmanı İrisin neovaskülarizasyonu

2.1.2.1.5. DR tanı

Hastalığın erken döneminde DR genellikle asemptomatiktir. Tedavi edilmezse görüşü ciddi şekilde bozabilir ve sonunda total görme kaybı ile sonuçlanabilir(30). DR taramasında en erken klinik bulgu arka kutupta mikroanevrizmaların saptanmasıdır(49). Tanısında oftalmoskopi, fundus fotoğrafı, floresein anjiyografi (FFA), Optik koherans tomografi (OKT), optik koherans tomografi-anjiyografi (OKTA)'den yararlanır(49). En yaygın tanı yöntemi ise oftalmoskopidir(46). FFA, invaziv, maliyetli ve zaman alıcı bir tekniktir ancak yerleşik bir DR sırasında iç ve dış kan retina bariyerinin yırtılmasına bağlı vasküler değişiklikleri saptamak için hassas bir yöntemdir(50). Retinografi veya floresan anjiyogramların aksine OKT, retina katmanları, koroid, vitreus jeli ve vitreoretinal arayüzün yüksek çözünürlüklü görüntülerini sağlar. Bu bağlamda DR tanı, tedavi yaklaşımı, prognoz, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve kontrol için altın standart haline gelmiştir. Diğer tetkiklere göre görüntü elde etme hızı ve uygulama kolaylığı gibi avantajlarından dolayı OKT'nin retinografi ile birlikteliği DR erken tanı/tarama duyarlılığını arttırabilir. OKTA, kırmızı kan hücrelerinin hareketine bağlı olarak lazer ışığının yansımından yararlanarak vasküler yapıları segmente eder, böylece intravasküler boyalara ihtiyacı ortadan kaldırır ve saniyeler içinde anjiyografik görüntülere benzer görüntüler üreten invaziv olmayan görüntüleme tekniğidir(51,52). Foveal avasküler bölgenin doğru bir şekilde tanımlanmasına ve foveal avasküler bölgenin genişlemesi, kapiller nonperfüzyon alanları ve intraretinal kistik boşluklar dahil olmak üzere ince mikrovasküler anormalliklerin saptanmasına izin veren retinal damar ağının oldukça ayrıntılı bir görünümünü sağlar(53). DM hastalarının gözlerinde mikrovasküler değişikliklerin, görünür mikroanevrizmaların varlığından önce tespit edilmesinin gelecekte önemli etkileri olabilir. OKTA hızlı ve girişimsel olmayan bir yöntemdir. DR'deki erken değişiklikleri saptamak için hassastır ve DR'li hastalarda erken tanı ve tedavi kontrolü için çok umut verici bir teknik oluşturur(54–56). Bu anlamda OKTA, retinopati geliştirme riski taşıyan DM olan bireyleri hızlı bir şekilde belirleyebilir(22).

2.1.2.1.6. DR tedavi

DR tedavisinde birçok yöntem vardır. Bunlar Anti-VEGF ilaçlar (pegaptanib, ranibizumab, aflibercept ve endikasyon dışı intravitreal bevacizumab), intravitreal steroid, lazer fotokoagülasyondur.

Son on yılda, intravitreal anti-VEGF ajanları, DMÖ ve PDR için birinci basamak tedavi haline gelmiştir. Ancak klinik pratikte anti-VEGF ilaçların kullanımı, sık enjeksiyon gerekliliği, mali yük ve hasta uyumunun düşük olması nedeniyle sınırlıdır. Aslında, lazer fotokoagülasyon, bir adjuvan tedavi olarak DR tedavisinde hala önemli bir rol oynamaktadır. İntravitreal kortikosteroidler, refrakter DMÖ'nün veya anti-VEGF tedavisine yanıt vermeyen vakaların tedavisinde klinik faydalar göstermiştir. Günümüzde mevcut terapötiklerle ciddi görme kaybı olan hastaların okuma veya sürüş görüşü elde etmesi zor olmaya devam etmektedir. İntravitreal enjeksiyon sayısı, dozu ve süresi ile mevcut tedavilerin ve kombinasyon tedavisi stratejilerinin optimizasyonu, DR'li hastaların yaşam kalitelerini artırmak için büyük önem taşımaktadır(57).

2.2. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

2.2.1. Tanım

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), deniz seviyesinden daha yüksek basınçta (>1 ATA-atmosphere absolute) basınçlandırılmış kapalı bir oda içinde bulunan bir kişinin aralıklı olarak %100'e yakın oksijen (O₂) soluduğu medikal bir tedavi yöntemi olarak tanımlanmıştır(58).

Tedaviler, tek kişilik veya çok kişilik basınç odalarında gerçekleştirilebilir. Tek kişilik basınç odalarında yalnızca bir kişi tedavi olabilirken, çok kişilik basınç odalarında birden fazla hasta aynı anda tedavi olabilir(59). Basınç odaları hava ile basınçlandırılır ve hastalar maske, özel başlık veya endotrakeal tüp aracılığıyla %100 oksijen solurlar. Bunun yanı sıra sıra sıra tek kişilik basınç odalarında ayrıca tüm oda %100'e yakın oksijenle basınçlandırılarak hastanın ortamdan doğrudan oksijeni solması da sağlanabilir(58).

2.2.2. Hiperbarik oksijen tedavisinin etki mekanizmaları

2.2.2.1. Fiziksel temeller

HBOT'nin etki mekanizmaları gazların basınç, hacim, sıcaklık ve çözünürlük ilişkilerini açıklayan gaz kanunları ile açıklanabilir. Bu gaz kanunları Boyle Gaz Kanunu, Charles Gaz Kanunu, Gay-Lussac Gaz Kanunu, Henry Gaz Kanunu ve Dalton Gaz Kanunudur.

Boyle Gaz Kanunu

Bu kanuna göre sabit bir sıcaklıkta basınç arttıkça gaz hacmi küçülür.

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

Charles Gaz Kanunu

Gaz hacmi sabit tutulduğunda, basınç ile sıcaklık doğru orantılıdır(60,61).

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

Gay-Lussac Gaz Kanunu

Basınç sabit tutulduğunda, gazın hacmi ve sıcaklığı doğru orantılıdır(60,61).

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

Henry Gaz Kanunu

Henry Yasası'na göre sabit bir sıcaklıkta, bir sıvıda çözünecek gaz miktarı, gazın sıvı üzerindeki kısmi basıncıyla orantılıdır. Bu yasa, herhangi bir çözeltiye giren ve çıkan her gazın bir denge halinde olduğunu gösterir. Herhangi bir inert gazın yeni bir dengeye ulaşması için geçen süre, gazın dokulardaki çözünürlüğüne ve her bir dokuya sağlanan gaz oranına bağlıdır(62). Bir sıvıdaki gazın konsantrasyonu sadece basınçla belirlenmez. Gazın "çözünürlük katsayısı" ile de belirlenir. Henry yasası bunu şu şekilde formüle eder(61).

$$\text{Çözünmüş bir gazın konsantrasyonu} = \text{basınç} \times \text{çözünürlük katsayısı}$$

Çözünürlük katsayısı sıcaklığa bağlıdır ve farklı sıvılar için değişkenlik gösterir. Çözünürlük ise sıcaklıkla ters orantılıdır(61).

Dalton Gaz Kanunu

Karışımındaki gazların her birinin parsiyel basınçlarının toplamı gaz karışımının toplam basıncına eşit olmalıdır(60,61).

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

$P_1, P_2, P_3, \dots, P_n$ Karışımındaki gazların her birinin parsiyel basıncı

P_T : Gaz karışımının toplam basıncını temsil eder(61).

2.2.2.2. Fizyolojik etkileri

HBOT'nin etkileri iki şekilde açıklanabilir(63);

1. Basıncın doğrudan etkisi
2. Parsiyel oksijen basıncı (PO_2)'nin yükselmesi ile oluşan metabolik etkiler

Basıncın Doğrudan Etkileri

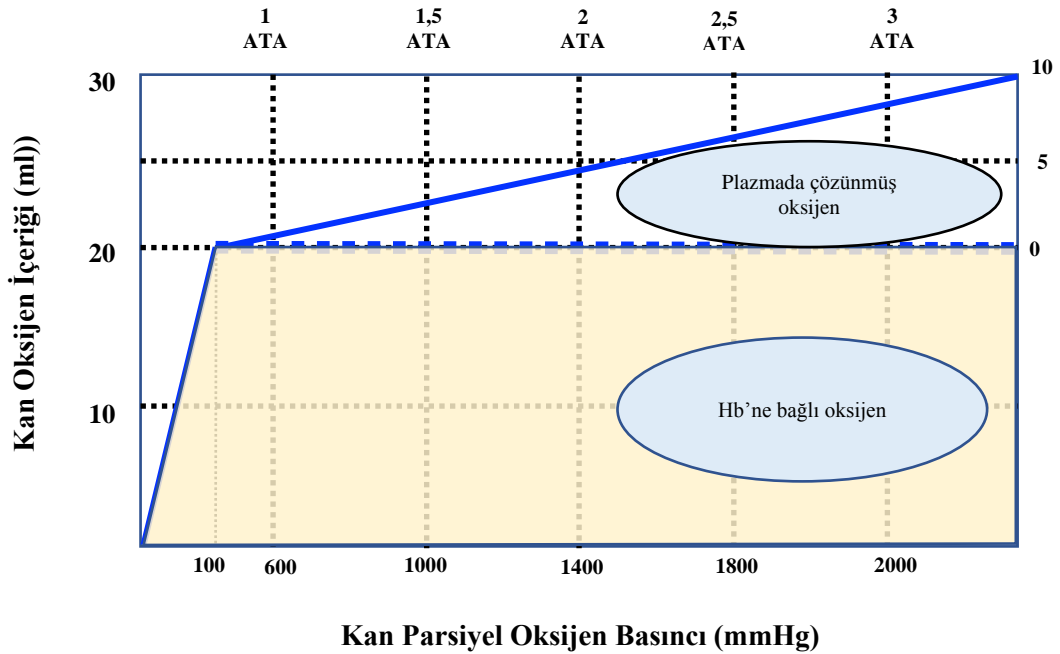
Yukarıda bahsettiğimiz Boyle Kanununa göre basıncın artmasıyla gazların hacmi küçülür. Dekompresyon hastalığı (DH) ve arteriyal gaz embolisi (AGE) gibi hastalıkların HBOT ile tedavisi bu kanuna dayanır. Bu hastalıkların oluşmasında altta yatan ana patoloji doku içerisinde var olan gaz kabarcıklarıdır. HBOT esnasında ortam basıncının artması ile gaz kabarcık boyutu küçülür ve akciğerden elimine edilir. absorbe edilir. Ayrıca HBOT'nin bir komplikasyonu olan barotravmalar da basınç değişikliklerine bağlı olarak benzer şekilde ortaya çıkar(63). Orta kulak barotravmasını ele alacak olursak; basınç odasının kompresyonu sırasında, orta kulak boşluğu içindeki basınç sabit kalır ve artan ortam basıncına kıyasla nispeten daha düşük hale gelir. Örneğin 760 milimetre civa (mmHg) yüzey basıncında başlayan bir kompresyon sırasında orta kulak basıncı 760 mmHg ortam basıncı ile dengede başlar. 3 feet sea water (fsw)'a basınçlandırmanın ardından ortam basıncı 829 mmHg'ye yükselir. Dış kulak yolu ve nazofarenks ortam ile aynı basınçta ancak orta kulak ile ortam arasında 69 mmHg basınç farkı vardır. Bu, timpanik zarın, yuvarlak ve oval pencerelerin orta kulağa doğru çekilmesine neden olur. Yaklaşık 60 mmHg'lik bir fark, hastada kulağında basınç hissi ve ağrıya sebep olur. Ortam basıncı artmaya devam ettikçe kulak eşitlenemezse, orta kulak ve ortam arasındaki basınç farkı da artmaya devam edecektir. Bu durumda kulak zarına ve orta kulağın damar ağına baskı

uygulanarak kan damarlarında sızıntı ve yırtılma meydana gelir. Basınç artışının devam etmesi durumunda kulak zarı yırtılabilir, bu da basıncın çevredeki ortamla eşitlenmesini sağlar(64).

Artan Parsiyel Oksijen Basıncına Bağlı Etkiler

Normal şartlarda Hemoglobin (Hb), O₂ ile %97 oranında doygunluğa ulaşmış haldedir. Bu sebeple, bir kişinin normobarik ortamda %100 O₂ soluması, Hb'e bağlı O₂ miktarında %3'lük bir yükselme sağlar. Plazmada çözünmüş halde bulunan O₂ miktarında ise az bir miktarda yükselmeye neden olur. Sonuç olarak dokuların oksijenasyonunda anlamlı bir değişiklik oluşmaz(63).

Henry Kanununa bağlı olarak hiperbarik koşullar altında O₂'in plazmadaki çözünürlüğü artar. Böylece kanın oksijen taşıma kapasitesinde artış görülür (Şekil 2.1). Atmosfer havası solunduğunda, 1 ATA'da 100 ml kanda 0,32 ml oksijen çözünmüş halde bulunurken, 2 ATA'da bu değer 0,81 ml'dir. Aynı kişi %100 O₂ soluduğunda; 1 ATA'da 100 ml kanda 2.09 ml oksijen çözünmüş halde bulunurken, 2 ATA'da 4,44 ml'dir. Hiperbarik koşullarda kan parsiyel oksijen basıncı ve kan oksijen içeriğindeki değişim Şekil 2.1'de gösterilmiştir(61).



Şekil 2.1. Hiperbarik koşullar altında kan parsiyel oksijen basıncı ve kan oksijen içeriğindeki değişim

Karbonmonoksit (CO) zehirlenmesi gibi Hb'nin O₂ taşıyamadığı durumlarda, HBOT'nin kandaki çözülmüş O₂ miktarını artırmasından faydalanılır. Böylece dokulardaki hipoksi azalır ve zehirlenme bulguları geriler. HBOT'nin bu etkisinden hipoksinin görüldüğü hastalıklarda, ciddi anemilerde ve kan transfüzyonunun geciktiği durumlarda yararlanılabilir(60).

2.2.3. HBOT Endikasyonları

HBOT endikasyonları farklı ülkelerde değişiklik gösterir. Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (European Committee on Hyperbaric Medicine-ECHM) ve Sualtı ve Hiperbarik Tıp Derneği (Undersea and Hyperbaric Medical Society-UHMS) tarafından bilimsel kanıtlara dayalı olarak HBOT endikasyonları belirli aralıklarla güncellenerek bilimsel camiaya sunulmaktadır. UHMS tarafından önerilen HBOT endikasyonları Tablo 2.2'de görülmektedir(65).

Tablo 2.2. UHMS tarafından önerilen HBOT endikasyonları

Hava veya gaz embolisi
Dekompresyon hastalığı
Karbonmonoksit zehirlenmesi ve siyanid zehirlenmesi
Ezilme (Crush) yaralanması, kompartman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler
Klostridial miyonekroz (gazlı gangren)
Santral retinal arter oklüzyonu
Refrakter osteomyelit
Termal yanıklar
Seçilmiş problemlerli yaralarda iyileşmenin artırılması
Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları (deri altı doku, kas veya fasya)
Radyasyon dokusu hasarı (osteoradyonekroz)
İntrakranial apse
Tutması şüpheli deri greftleri ve flepler
İdiyopatik ani sensörinöral işitme kaybı
Kan kaybından kaynaklanan istisnai anemi

Onuncu Avrupa Hiperbarik Tıp Konsensus Konferansı 2016 yılında düzenlenmiştir. ECHM tarafından bu konferansta güncellenen HBOT endikasyon

listesi Tablo 2.3'te gösterilmiştir. Bu listeye göre HBOT'nin kuvvetle önerildiği endikasyonlar tip 1, önerildiği endikasyonlar tip 2 ve opsiyonel olarak önerildiği endikasyonlar ise tip 3 olarak gruplandırılmıştır. Birinci derece kanıt düzeyine sahip olanlar A, 2. derece kanıt düzeyine sahip olanlar B, 3. derece kanıt düzeyine sahip olanlar ise C olarak tanımlanmıştır. En az 2 tane metodolojik yanlılığı olmayan veya çok az olan uyumlu, büyük, çift-kör randomize kontrollü çalışması olanlar A düzeyi; metodolojik kusurları olan sadece küçük örneklemlerle çift kör randomize kontrollü çalışmalar veya sadece bir çalışma B düzeyi; uzmanların fikir birliği görüşü varsa C düzeyi kanıt seviyesine sahiptir(66).

Tablo 2.3. ECHM tarafından belirlenen endikasyon listesi

TANILAR	Kanıt seviyesi		
	A	B	C
Tip 1 Endikasyonlar			
Crush yaralanması ile beraber açık kırıklar		x	
Osteoradyonekroz (mandibula)		x	
Diş çekimi sonrası osteoradyonekrozun önlenmesi		x	
Yumuşak doku radyonekrozu (sistit, proktit)		x	
Karbonmonoksit zehirlenmesi		x	
Ani işitme kaybı		x	
Gaz embolisi			x
Dekompresyon hastalığı			x
Anaerobik veya miks bakteriyel enfeksiyonlar			x
Tip 2 Endikasyonlar			
Femur başı nekrozu		x	
Diyabetik ayak lezyonları		x	
Riskli deri greftleri ve muskulokutanöz flepler			x
İskemik ülserler			x
Refrakter kronik osteomyelit			x
Osteoradyonekroz (mandibula dışındaki diğer kemikler)			x
Yumuşak doku radyonekrozu (sistit ve proktit haricinde)			x
Radyasyon uygulanmış dokularda cerrahi veya implant (koruyucu tedavi amacıyla)			x
Santral retinal arter tıkanıklığı			x
Kırıkların eşlik etmediği crush yaralanmaları			x
Yanıklar (>% 20 alandaki 2. Derece yanıklar)			x
Pnömatosis sistoides intestinalis			x
Nöroblastoma (Evre 4)			x

Tablo 2.3. (devam) ECHM tarafından belirlenen endikasyon listesi

Tip 3 Endikasyonlar			
İnterstisyel sistit			X
Larinks radyonekrozu			X
Radyasyona bağlı santral sinir sistemi lezyonları			X
Vasküler girişim sonrası reperfüzyon sendromu			X
Ekstremitte replantasyonu			X
Sistemik süreçlere sekonder iyileşmeyen yaralar			X
Orak hücreli anemi			X
Beyin hasarı olan seçilmiş olgularda (akut veya kronik travmatik beyin hasarı, kronik inme, post anoksik ensefalopati)			X

Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı tarafından kabul edilen endikasyon listesi Tablo 2.4’te verilmiştir (67).

Tablo 2.4. Sağlık bakanlığı endikasyon listesi

Dekompresyon hastalığı
Hava veya gaz embolisi
Karbonmonoksit/ siyanid zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu
Gazlı gangren
Yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonları (deri altı, kas, fasya)
Crush yaralanmaları, kompartman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler
Yara iyileşmesinin geciktiği durumlar (diyabet ile ilişkili ya da ilişkisiz)
Kronik refrakter osteomyelit
Radyasyon nekrozları
Tutması şüpheli deri flepleri ve greftleri
Termal yanıklar
Beyin absesi
Anoksik ensefolapati
Ani işitme kaybı
Retinal arter tıkanıklığı
Kafa kemikleri, sternum ve vertebraların akut osteomyelitleri
Osteonekroz

2.2.4. HBOT Kontrendikasyonları

HBOT’nin tek mutlak kontrendikasyonu tedavi edilmemiş pnömotoraktır. Pnömotoraksı olan bir hastaya HBOT uygulanması gerekiyorsa HBOT öncesinde

göğüs tüpü takılması gerekmektedir. Rölatif kontrendikasyon varlığında ise hastanın klinik durumu ve tedavinin hastaya olan yararı göz önüne alınarak klinisyen tarafından karar verilir. HBOT için kontrendikasyonlar Tablo 2.5'te gösterilmiştir.

Tablo 2.5. HBOT Kontrendikasyonları

Mutlak Kontrendikasyon
Tedavi edilmemiş tansiyon pnömotoraks
Rölatif Kontrendikasyonlar
Üst solunum yolu enfeksiyonları
Karbondioksit retansiyonunun eşlik ettiği amfizem hastaları
Akciğer grafisinde görülen asemptomatik hava kisti veya blep varlığı
Göğüs veya kulak cerrahisi öyküsü
Kontrolsüz yüksek ateş
Gebelik
Klostrofobi
Epilepsi öyküsü

Tablo 2.5'te belirtilen rölatif kontrendikasyonlara ek olarak spontan pnömotoraks öyküsü, konjestif kalp yetmezliği ve herediter sferositoz gibi bazı hastalıklar da bu grupta kabul edilmektedir. Böyle bir durumda hastanın HBOT alması gerekiyorsa olası komplikasyonlara yönelik gerekli önlemler alınmalıdır. Ayrıca HBOT çok kişilik basınç odasında ve müdahale yapabilecek bir sağlık görevlisinin gözetiminde uygulanmalıdır(68).

2.2.5. HBOT'nin Komplikasyonları

HBOT'nin en sık komplikasyonu barotravmalardır. En sık orta kulak barotravması şeklinde gerçekleşir. Nadir görülen fakat en ciddi olan barotravma pulmoner barotravmadır. Mediastinel amfizem, gaz embolisi ve tansiyon pnömotoraksa neden olabilir. Bunlar dışında içinde gaz bulunan sinüs ve gastrointestinal sistem organlarında da barotravma görülebilir. Diğer ciddi komplikasyon ise oksijen toksisitesidir(65). Merkezi sinir sistem toksisite eşiği 1,5 ATA'nın üzerindedir. Pulmoner sistem toksisite eşiği ise 0,55 ATA'dır(69). Merkezi sinir sistemi toksisitesi akut olarak ortaya çıkar ve bir süre oksijen solunmasına ara

verilmesi ile geriler. Oksijenin pulmoner sistem üzerine toksik etkisi ise uzun süre oksijen solunması ile olur. Trakeal irritasyon bulguları ile başlar, akut solunum yetmezliğine kadar ilerleyebilir. HBOT'nin bazı komplikasyonları Tablo 2.6'da verilmiştir(65).

Tablo 2.6. HBOT Komplikasyonları

Orta kulak barotravması
Sinüs barotravması
Oftalmolojik komplikasyonlar (Tablo 2.7'de detaylandırılmıştır.)
Pulmoner barotravma
Oksijen toksisitesi
Dekompresyon hastalığı
Klostrofobi
Anksiyotik durumlar

2.2.6. HBOT ve Oftalmoloji

Oküler ve perioküler dokular, belirli yaralanmalar veya hastalık durumlarında HBOT uygulamasından fayda görebilirler. HBOT'nin yıllar boyunca göz hastalıklarında çeşitli kullanımları bildirilmiştir(70).

2.2.6.1. Göz anatomisi ve fizyolojisi

Duyusal görme sürecinde ışık, retinaya ulaşmadan önce kornea, ön kamara, pupil, arka kamara, kristal lens ve vitröz gövdeden geçer. Işığı retinaya odaklamak için gereken kırılma gücünün üçte ikisini kornea sağlarken, diğer üçte birini ise lens sağlar. Ön kamara, arka kamara ve vitreus sıkıştırılmayan sıvı ile doludur. Bu sayede göze bitişik (yüz maskesinde olduğu gibi) veya göz içinde (cerrahi prosedürler veya travmaya sekonder) bir gaz boşluğu olmadığı sürece barotravmadan koruma sağlar. Retina dokuz farklı katmandan oluşur. Fotoreseptör hücreler en dıştaki katmanı oluşturur. Retinaya ulaşan ışık fotoreseptör hücreleri uyararak ganglion hücrelerinin uyarılmasına neden olur. Ganglion hücrelerinin afferent kısımlarının (sinir lifi tabakası) birleşimi optik diski oluşturur. Bu hücreler daha sonra optik sinir olarak gözden çıkarlar ve görsel uyarıyı beynin oksipital korteksine geri taşırlar(71,72).

Retina ikili dolaşım ağına sahiptir. Retinal dolaşım, iç retinal katmanları besler; koroid dolaşım ise dış tabakaları besler. Normoksik koşullar altında, retinanın oksijen ihtiyacının yaklaşık %60'ı koroid dolaşımından gelir. Bununla birlikte, hayvan modelleri hiperoksik koşullar altında koroid dolaşımından gelen oksijenin iç retinal katmanlara yeterli miktarda difüze olduğunu ve bunun da retinal kan akışı kesildiğinde bile gangliyon hücre canlılığını ve retinal işlevi koruduğunu ortaya koymaktadır(73,74). Yeterli oküler kan akışı olsa bile, hipobarik hipokside olduğu gibi göze oksijen iletimi bozulursa, retinal damarlar genişleyerek yanıt verir ve oküler kan akışı belirgin şekilde artar(75). Retina damarları, karbonmonoksit zehirlenmesindeki hipoksiye benzer şekilde yanıt verir(76).

2.2.6.2. HBOT koşullarında göz fizyolojisi

Retinanın ikili dolaşım ağından ötürü, hiperoksijenasyon sağlandığında koroidal dolaşım tek başına tüm retinanın oksijen ihtiyacını karşılayabilir. Santral retinal arter tıkanıklıkları genellikle geçici olduğundan, yeterli hiperoksijenasyon sağlandığında, dolaşım tekrar sağlanana kadar retinanın hayatta kalmasını sağlayabilir. Santral retinal arter tıkanıklıkları modellerinde 1 ATA'da %100 oksijen solumanın, görsel uyarılmış yanıtı normale döndürdüğü gösterilmiştir. Normal bir görsel uyarılmış yanıtı, retinanın tüm katmanlarının normal şekilde çalışmasını gerektirir ve iç retinal katmanların yeterince oksijenlendiğini gösterir.

HBOT'nin retina damarlarında vazokonstriksiyona neden olduğu iyi bilinmektedir(11,12). Kısmi oksijen basıncı 2,36 ve 3,7 ATA'ya yükseltildikçe, retinal damarlar giderek daralır(77). Hem retinal arteriyoller hem de venüller etkilenir(78). Hiperoksik maruziyet bittikten 10 dakika sonra, damarlar sırasıyla birincil boyutlarının %94,5'ine ve %89'una geri döner(79).

HBOT esnasında hiperoksik retinal vazokonstriksiyon olması bazı yazarların hiperoksik koşullar altında retinal oksijenasyonda bir azalma olduğunu teorileştirmelerine neden olsa da geçerli olmadığını gösteren çalışmalar vardır(80). Yapılan bir çalışmada; 1 ATA'da beş dakika boyunca oksijen solunduktan sonra retinal venöz oksijen saturasyonunun %58'den %81'e çıktığı ve 2,36 ATA'da ise hava solunduğunda %71 iken beş dakikalık oksijen inhalasyonundan sonra %94 olduğu görülmüştür. Bu, yüksek PO_2 'de hiperoksijenize olan koryokapillarisin retinal vazokonstriksiyonun neden olduğu oksijen kaynağındaki herhangi bir azalmayı

dengelediğini ve yeterli oksijen sağladığı gösterir(77). Dollery ve arkadaşları, hiperoksijenize bir koroidin tüm retinanın oksijen gereksinimlerini karşılayabildiğini doğrulamıştır(81).

HBOT'nin kornea kalınlığı üzerine etkileri net olarak bilinmemektedir. Yapılan birkaç çalışmada hipoksinin tek başına ve irtifaya maruz kalma ile kornea kalınlığını arttırdığı gösterilmiştir(82–84). Ayata ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise hiperbarik oksijenin kornea kalınlığı üzerinde çok hafif bir etkisi olduğu ve HBO tedavisine bir kez maruz kalmanın, diyabetik olmayan kişilerde santral kornea kalınlığını azaltırken, diyabetik kişilerde azaltmadığı görülmüştür. Ancak santral kornea kalınlığındaki değişiklik azdır(85).

2.2.6.3. HBOT'nin oküler yan etkileri

2.2.6.3.1. Retina oksijen toksisitesi

Oksijen, göz dokuları için doğrudan toksik olabilir (Clark ve Thom 2003). Bununla birlikte, 1 ATA'daki oksijenin yetişkin insanlarda olumsuz oküler etkiler ürettiği gösterilmemiştir. Yüksek basınçlarda oksijen solumak tipik olarak göz etkilenmeden önce pulmoner toksisite ile sonuçlanır (Kinney 1985). Yapılan birkaç çalışmada hiperoksiye maruz kalmayla ilişkili olarak periferik görüşte geri dönüşümlü ilerleyici karakterde bir azalma gözlemlenmiştir(86,87). Basınç odasında 3 ATA'da yaklaşık 2,5 saat oksijen soluduktan sonra periferik görüşte bir azalma kaydedildi. Bu azalmanın oksijen solunumu kesilene kadar ilerleyici olduğu görüldü. Görme alanındaki ortalama azalma %50 iken; 45 dakikalık hava solumanın ardından tüm katılımcılarda iyileşme görülmüştür(87).

Retinal oksijen toksisitesi genellikle HBOT'nin bir komplikasyonu olarak bildirilmemektedir. Bununla birlikte, görme alanı muayenesi HBOT sırasında rutin olarak yapılmadığından ve mevcut herhangi bir kusurun normoksiye döndükten kısa bir süre sonra düzeleceğinden insidans eksik bildirilmiş olabilir. Ayrıca, klinik pratikte uygulanan tekrarlayan HBOT seansları sıklıkla 2-2,5 ATA'da ve retinal oksijen toksisitesine neden olduğu bildirilmiş olan sürelerden daha kısa uygulanır(65).

2.2.6.3.2. Lentiküler oksijen toksisitesi

Lentiküler oksijen toksisitesine bağlı yan etkiler hiperoksik miyopi ve kataraktır.

Yapılan birkaç çalışmada HBOT maruziyetinden sonra hipermetropik değişiklikler bildirilmiştir(88,89). Fledelius ve arkadaşları, standart bir HBOT protokolü (30 seans, günde 2,5 ATA'da, >%95 O₂'de, 95 dakika) uygulayarak HBOT ile ilişkili kırılma ve kırılma parametrelerindeki değişiklikleri, refraksiyon, keratometri ve A-scan aksiyal ultrason ölçümü ile sübjektif olarak değerlendirmiştir. HBOT ile ilişkili kırılma değişikliklerinin literatürde daha önce bildirilenden daha küçük olduğu bulunmuştur. Aksiyal göz uzunluğu ölçümlerinde önemli bir değişiklik bulunmamıştır ve keratometri ölçüm değerleri, istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen minimum değişmiştir. Bu nedenle, dahili kırılma indekslerinde veya eğriliklerde lens değişikliklerinin, daha fazla miyop ya da daha az hipermetrop değerlere doğru geçici kaymadan sorumlu olması muhtemeldir(90).

Katarakt oluşumu, Palmquist ve arkadaşları tarafından 2-2,5 ATA'da uzun süreli (150 saat veya daha fazla maruz kalma) günlük HBOT tedavisi gören hastalarda bildirilmiştir. Tedavinin başlangıcında şeffaf lensleri olan 15 hastanın 7'sinde tedavi süresince katarakt gelişimi raporlanmıştır. Bu 15 hastanın 14'ü 300 ile 850 saat arasında toplam HBOT almışlardı. Hastaların tamamında tedavi sırasında miyopi gelişmiştir. Yazarlar, miyopik değişikliği artan nükleer kataraktın erken bir işareti olarak değerlendirmiştir. Belirlenen lens opasitelerinin, HBOT kesildikten sonra tamamen geri dönüşsüz olduğu belirtilmiştir(91). Hiperoksik miyopi ve katarakt oluşumunun, lentiküler oksijen toksisitesinin şiddetinin sürekliliği üzerinde iki noktayı temsil ettiği düşünölebilir. Modern katarakt cerrahisinin yüksek başarı oranı, katarakt oluşumunu HBOT'nin kolayca yönetilebilir bir komplikasyonu haline getirmiştir(92).

2.2.6.4. Hiperbarik oksijen tedavisinde oküler kontrendikasyonlar

Görme bozukluğunun varlığı HBOT için bir kontrendikasyon değildir. Oküler cerrahiden sonra dalış aktivitesinin yeniden başlamasından önce öngörölen nekahat dönemi HBOT için gerekli değildir (boş orbital protez, intraoküler gaz baloncuğu gibi bazı durumlar hariç). Çünkü yüz maskesi barotravması ve oküler ameliyat bölgesine su girişi gibi durumlar hiperbarik odada meydana gelmez(65). Yüksek ortam ve göz

içi basıncının (GİB) varlığına rağmen, glokom da HBOT için bir kontrendikasyon değildir(93). Hatta, oksijenin aslında GİB'i hafifçe düşürdüğü gösterilmiştir(94).

HBOT için kontrendikasyon olan durumlar aşağıda detaylandırılmıştır:

İçi Boş Orbital Protez

10 feet kadar sığ derinliklerde içi boş silikon orbital implantların basınç kaynaklı çökmelerine dair raporlar vardır (95). Bununla birlikte, şu anda kullanılan çoğu oküler implantın içi boş değildir. Dalış veya HBOT için bir kontrendikasyon olarak görülmemelidir. İçi boş orbital protez göreceli bir kontrendikasyondur(92).

İntraoküler gaz baloncuğu

İntraoküler gaz, bazı vakalarda vitreoretinal cerrahlar tarafından kullanılır. Kompresyon sırasında göz içi barotravmaya veya dekompresyon sırasında santral retinal arter oklüzyonuna neden olabilir. Bu nedenle ortam basıncındaki değişikliklere maruz kalınan durumlar için bir kontrendikasyondur(65).

2.2.6.5. HBOT'nin oftalmolojik komplikasyonları

HBOT'nin oftalmolojik komplikasyonları Tablo 2.7'de listelenmiştir. Miyopi, HBOT'ye akut maruziyetin geri dönüşlü bir komplikasyonudur. Katarakt ise kronik uzun süreli maruz kalmanın bir komplikasyonudur. Serbest radikallerdeki artış bu komplikasyonların patogenezinde rol oynayabilir. Bu nedenle HBOT sırasında profilaktik olarak serbest radikal temizleyicilerin kullanılması bu komplikasyonların önlenmesine yönelik stratejilerden biridir(65).

Tablo 2.7. HBOT'nin oftalmolojik komplikasyonları

Keratokonus
Yaşa bağlı makula dejenerasyonu
Katarakt
Miyopi
Retinal oksijen toksisitesi
Retrolental fibroplazi

2.2.6.6. Göz hastalıklarının tedavisinde HBO

Santral retinal arter tıkanıklığı başta olmak üzere bazı göz hastalıklarında HBOT başarıyla uygulanmaktadır. Bu hastalıklar Tablo 2.8'de önerilen endikasyonlar

başlığı altında verilmiştir. Aynı tabloda potansiyel tanılar başlığı altındaki hastalıklarda ise bilimsel kanıtlar daha az güçlü olmakla birlikte umut vericidir. Bu tabloda son bölümde listelenen hastalıklar, HBOT'nin etkinliği için teorik bir temele sahip olabilir, ancak kanıt düzeyi çok zayıftır(70).

Tablo 2.8. HBOT Uygulaması Bildirilen Göz Hastalıkları

<i>Önerilen Endikasyonlar</i>
Oküler belirti ve semptomları olan dekompresyon hastalığı
Oküler belirti ve semptomları olan arteriyel gaz embolisi
Santral retinal arter tıkanıklığı
Oküler gazlı gangren
Orbita/periorbital dokuları tutan nekrotizan yumuşak doku ve mantar enfeksiyonları
Görsel sekeli olan karbonmonoksit zehirlenmesi
Radyasyon optik nöropatisi/retinopatisi
Şüpheli periorbital deri greftleri ve flepleri (konjonktival greft dahil)
Skleral iskemik veya nekroz/tekrarlayan pterijum
<i>Potansiyel Tanılar</i>
Ön segment iskemisi (özellikle ameliyat sonrası)
İskemik optik nöropati
İskemik santral retinal ven tıkanıklığı
Dal retinal arter tıkanıklığı (özellikle merkezi görme kaybı ile birlikte)
Santral retinal ven tıkanıklığı ile birlikte kistoid maküler ödem
Ameliyat sonrası inflamasyon içeren kistoid maküler ödem
İntrinsik inflamatuvar bozukluklarla birlikte olan kistoid maküler ödem
Refrakter psuedomonas keratiti
Orbitanın piyoderma gangrenozumu
<i>Bildirilen Diğer Kullanımlar</i>
Toksik ambliyopi (örneğin, kinin toksisitesi)
Retinitis pigmentosa
Diyabetik retinopati
Üveit
Keratoendotelyosis
Orak hücre hifeması
Retina dekolmanı (orak hücre hastalığı ilişkili)
Glokom

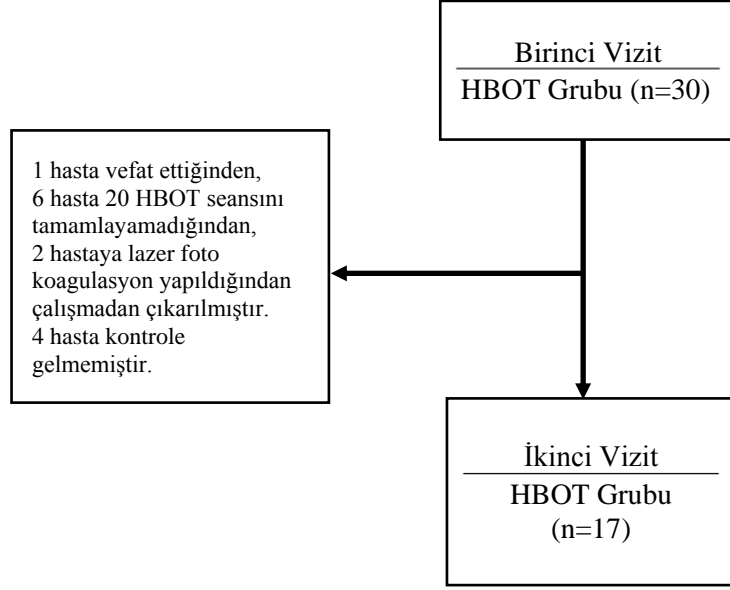
DM hastalarında özellikle retinopati varlığında HBOT'nin etkinliği ile ilgili çalışmalar azdır. Bu tabloda da bu görülmektedir. Bizim bu çalışmadaki asıl amacımız bu konuyu açıklığa kavuşturmadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın protokolü, SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13/12/2022 tarihli toplantısında 2022/35 düzeltme karar numarası ile onaylanmıştır. Çalışmamız hem retrospektif hem prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma için HBOT ve kontrol olmak üzere toplam iki grup oluşturulmuştur.

Çalışmamızda HBOT grubuna SBÜ- Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda 10/10/2021-28/02/2023 tarihleri arasında DM tanısı olan, herhangi bir endikasyon nedeniyle HBOT uygulanan ve DM ilişkili olası retinopati nedeniyle SBÜ- Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları'nda muayene olmuş 30 hastanın dahil edilmesi planlanmıştır. Ancak çalışma boyunca çeşitli sebeplerle HBOT grubuna dahil edilen hasta sayısı 17'ye düşmüştür. Bu sürece ait akış diyagramı Şekil 3.1'de sunulmuştur. HBOT öncesi ve sonrası var olan göz dibi muayene sonuçları, Optik koherans tomografi (OKT), Retina nerve fiber layer OKT (RNFL), Fundus florecein anjiyografi (FFA) sonuçları çalışma kapsamında incelenmiştir. Çalışma nedeniyle hastaların tedavilerinde değişiklik yapılmamıştır.

Kontrol grubu olarak SBÜ-Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğinde 10/10/2021-28/02/2023 tarihleri arasında DR nedeniyle takip edilen 35 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların göz dibi muayene sonuçları, Optik koherans tomografi (OKT), Retina nerve fiber layer OKT (RNFL), Fundus florecein anjiyografi (FFA) sonuçlarının 3 aylık takibi çalışma kapsamında incelenmiştir. Çalışma nedeniyle hastaların tedavilerinde değişiklik yapılmamıştır.



Şekil 3.1. Çalışma akış diyagramı

3.1. DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Çalışmamızda HBOT grubuna dahil etme kriterleri aşağıda sıralanmıştır.

- SBÜ- Gülhane EAH Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kliniğinde en az yirmi seans HBOT alan,
- DM tanısı olan,
- HBOT öncesi Gülhane EAH Göz Hastalıklarında DR şüphesi nedeniyle muayene olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamızda HBOT grubuna dahil edilemeyen hastaların kriterleri aşağıda sunulmuştur.

- FFA ve OKT görüntüleri net olmayan hastalar,
- En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK)'ni ve arka segmentten görüntü (FFA ve OKT) almayı etkileyecek seviyede vitreus içi kanaması olan hastalar,
- Klorokin, etambutol, tamoksifen gibi retinotoksik ilaç kullanım öyküsü olan hastalar,
- Eşlik eden retinal arter oklüzyonu olan olgular

Çalışmamızda kontrol grubuna dahil etme kriterleri aşağıda sunulmuştur.

- Takip sürecindeki göz muayene bulguları eksiksiz olan hastalar,
- Takipleri düzenli olan ve en az 3 aydır takipte olan hastalar

Çalışmamızda kontrol grubuna dahil edilmeyen hastaların kriterleri aşağıda sunulmuştur.

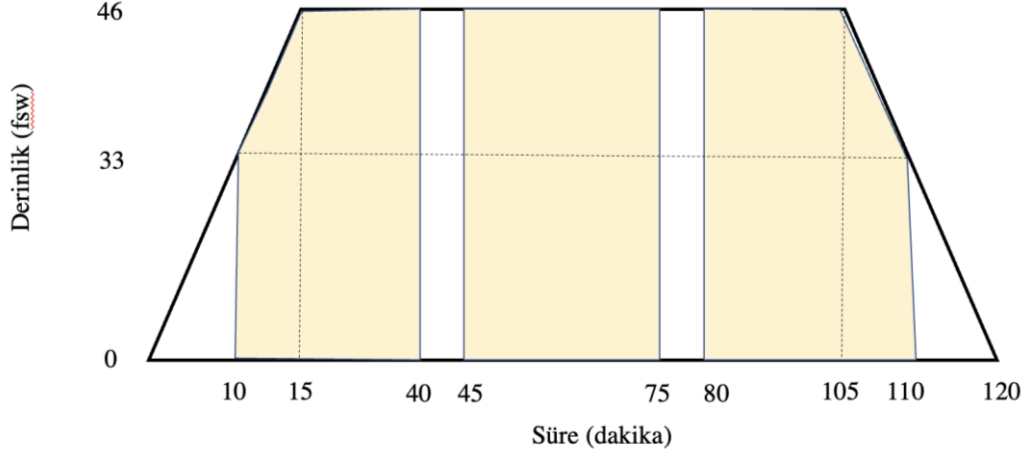
- Dosya bilgilerinde eksiklik olan hastalar,
- Düzensiz takipleri olan hastalar,
- Herhangi bir zamanda intravitreal enjeksiyon ya da lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanan hastalar,
- FFA ve OKT görüntüleri net olmayan hastalar
- En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK)'ni ve arka segmentten görüntü (FFA ve OKT) almayı etkileyecek seviyede vitreus içi kanaması olan hastalar,
- Klorokin, etambutol, tamoksifen gibi retinotoksik ilaç kullanım öyküsü olan hastalar,
- Eşlik eden retinal arter oklüzyonu olan hastalar

3.2. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA

Çalışmamıza dahil edilen hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara kullanımı, DM tipi, DM süresi, insülin kullanımı, HT, PAH, KAH, nefropati, böbrek yetmezliği varlığı, diyaliz ihtiyacı ve katarakt varlığı kaydedilmiştir. HBOT grubundaki hastalarda ayrıca toplam HBOT seansı, HBOT endikasyonları, diyabetik ayak ülseri nedeniyle tedavi alıyorsa Wagner ve Pedis evrelemeleri, HBOT öncesi laboratuvar parametrelerinden HbA1C, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL düzeyleri de not edilmiştir.

Tüm hastalara günde 1 seans haftada 5 gün olmak üzere çok kişilik bir basınç odasında HBOT (Hypertech Zyron 12, 2008) uygulanmıştır. Basınç odası 15 dakika içinde kademeli olarak 1 ATA'dan 2,4 ATA'ya basınçlandırıldı. Tedavinin 10. dakikasında oksijen soluma periyodu başlatılmıştır. Her O₂ soluma periyodu 30'ar dakika olmak üzere tüm seans boyunca toplam 3 periyot oksijen solutulmuştur. Oksijen soluma periyotları arasında 5'er dakikalık 2 defa hava (%21 oksijen) molası

uygulanmıştır. Tedavinin 105. dakikasında dekompresyona başlanmış olup toplam 15 dakikada dekompresyon ile tamamlanmıştır. HBOT protokolü Şekil 3.2’de gösterilmiştir.



Şekil 3.2. Hastalara uygulanan HBOT protokolü (fsw: feet sea water) (Taralı alan oksijen soluma periyodunu göstermektedir. Kompresyon hızı 3 feet/dak, dekompresyon hızı 3 feet/dk'dır.)

Göz muayeneleri kapsamında çalışmaya dahil edilen tüm hastalara detaylı oftalmolojik muayene yapılmıştır. Hastaların LogMAR eşeline göre EİDGK değerleri alınmıştır ve pupil ışık reaksiyonları değerlendirilmiştir. Ardından %0,5 tropikamid (%0,5 tropamid, 5 ml, Bilim İlaç, Türkiye) damla ile pupil dilatasyonu yapılarak biyomikroskopta detaylı ön segment muayenesi ve 90 Dpt lens ile de santral ve perifer arka segment muayeneleri yapılmıştır.

HBOT grubu ve kontrol grubundaki hastaların FFA'ları yapılmadan önce bütün hastalar hamilelik, emzirme, sistemik hastalık ve alerjik reaksiyon geçmişleri açısından sorgulanmıştır. Tüm çekimler anaflaktik reaksiyon gelişme ihtimaline karşı önlem alınarak müdahaleye hazır vaziyette ve doktor eşliğinde yapılmıştır. Hastalardan bilgilendirilmiş hasta onamı alınmıştır. Pupil dilatasyonu %0,5 tropikamid damla ile yapıldıktan sonra gözlerin öncelikle kırmızıdan yoksun fotoğrafları alınmıştır. Bütün hastalara antekubital ven aracılığıyla 5 ml %10'luk sodyum floresein intravenöz enjeksiyon yoluyla bolus şeklinde uygulanmıştır. Ardından hastaların gözlerinden prearteryel, arteryel, arteriyovenöz ve venöz aşamaları gösteren FFA (HRA-2; Heidelberg Retina Angiograph, Heidelberg, Almanya) görüntüleri elde edilmiştir. Ayrıca 10. dakikaya uzanan geç dönem

görüntüleri de alınmıştır. Tüm gözlere ait görüntülerde floresein kaçağına sebep olan neovaskülarizasyon odakları, diffüz veya kistoid makuler ödem varlığı ve yaygınlığı erken ve geç evrelerde incelenmiştir. Aynı zamanda kapiller perfüzyon defekti olan bölgeler ve yaygınlığı da değerlendirilmiştir.

Deney ve kontrol grubundaki hastaların OKT çekimleri Spektralis OKT (Spectralis@, Heidelberg Engineering, Almanya) ile yapılmıştır. Her hastaya teste uyum sağlaması için gerekli bilgiler verilmiştir. Çekim yapılacak gözün pupil çapının en az 7 mm olması amacıyla %0,5 tropikamid damla ile pupil dilatasyonu sağlanmıştır. Ardından olgunun makula bölgesinin netlik ayarı yapılmıştır. Fovea merkez kalınlığını tespit etmek için; retina, fovea merkezinden geçen ve yerleşimi manuel olarak ayarlanabilen, papillomakular demete paralel, 5 mm'lik lineer seri kesitler ile taranmıştır. En uygun kesitler seçildikten sonra fovea merkez kalınlığı mikron olarak kaydedilmiştir. Ölçümler otomatik modda gerçekleştirilmiştir.

Değerlendirme aşamasında bakılacak parametreler aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:

1. Santral Makula Kalınlığı (SMK): Santral bölgede 1 mm'lik alan içerisinde iç limitan membran ve retina pigment epiteli arasında kalan mesafe olarak belirlenmiştir.
2. Total Makula Hacmi (TMH): Taranan 6 mm çaplı alan içerisinde kalan retinanın hacmi olarak belirlenmiştir.

Hastaların renkli fundus fotoğrafları, FFA ve OKT görüntüleri aynı Göz Hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 22 paket programı aracılığı ile analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Verilerin normal dağılımı olmadığı saptanmıştır; bu nedenle iki gruplu karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, grup içi karşılaştırmalarda ise Wilcoxon işaret testi kullanılmıştır. P değerinin 0,05 altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

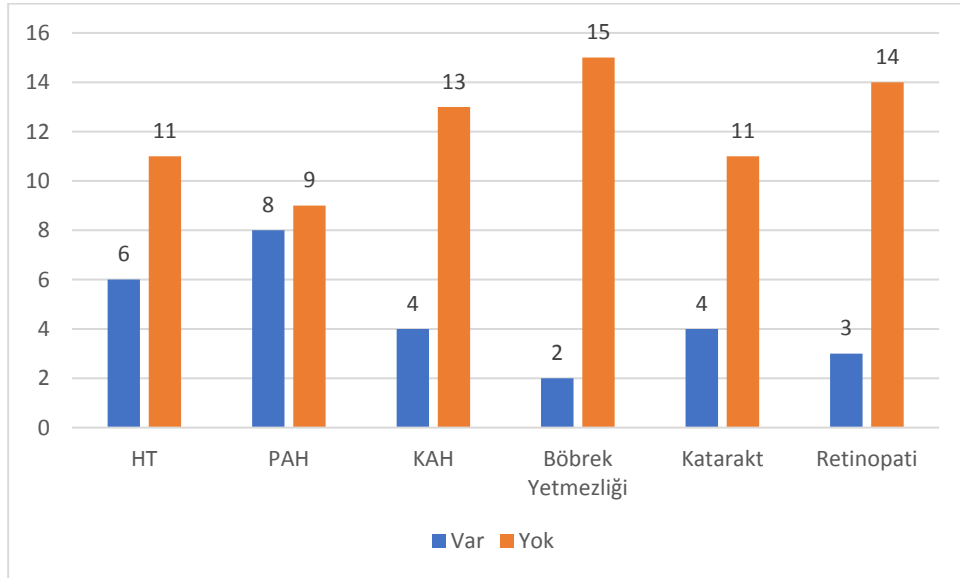
Çalışmaya 10/10/2021-28/02/2023 tarihleri arasında HBOT grubu için dahil etme kriterlerine uyan toplam 30 hasta vardı. Ancak 1 hasta tedavisi devam ederken vefat ettiği için, 6 hasta 20 HBOT seansını tamamlayamadığı için, 4 hasta kontrol muayenesine gitmediği için, 2 hastaya çalışma sırasında lazer fotokoagülasyon yapılmak zorunda kalındığı için çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak çalışmaya HBOT grubunda toplam 17 hastanın 34 gözü edildi. Bu hastalardan biri PDR nedeniyle düzenli olarak Exocin (Ofloksasin) %0,3 göz damlası kullanmaktaydı. Kontrol grubunda ise HBOT almayan ancak DR nedeniyle Göz hastalıkları polikliniğinde takipte olan 35 hastanın 70 gözü dahil edilmiştir.

HBOT grubunda hastaların 5'i (%29,4) kadın, 12'si (%70,6) erkekti; yaş ortalamaları $55,8 \pm 8,4$ yıl idi. Tamamı Tip 2 DM olan hastaların ortalama DM süresi $15 \pm 7,6$ yıl, ortalama HbA1C düzeyinin $\%8,9 \pm \%2,2$ olduğu görüldü. Kontrol grubundaki hastaların 14'ü (%40) kadın, 21'i (%60) erkekti ve yaş ortalamaları $54,3 \pm 5,6$ yıl idi. HBOT grubu ile benzer olarak hastaların tamamı Tip 2 DM hastasıydı ve ortalama DM süresi 16 (10-20) yıldır. Hastaların ortalama HbA1C düzeyi ise $\%7,5 \pm \%0,8$ 'di. HBOT ve kontrol grubundaki hastalar yaş, DM süresi ve HbA1C düzeyi açısından istatistiksel yönden benzer bulunmuştur (sırasıyla $p=0,384$, $p=0,961$, $p=0,131$).

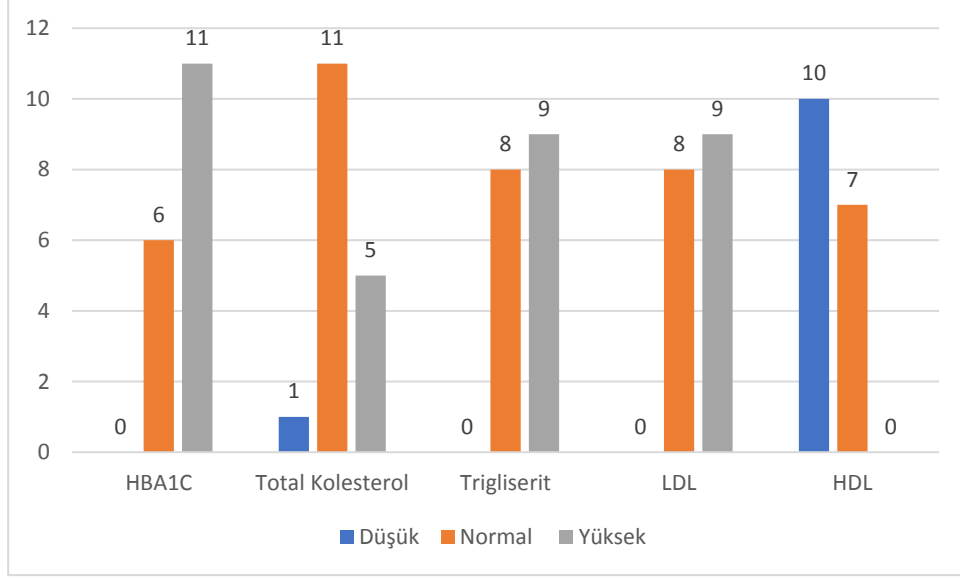
HBOT grubundaki hastaların 15'inde (%88,2) insülin kullanımı mevcuttu. Hastalar DM komplikasyonları açısından incelendiğinde; 6'sında (%35,3) HT, 8'inde (%47,1) PAH, 4'ünde (%23,5) KAH, 4'ünde (%26,7) katarakt, 3'ünde (%17,6) önceden tanı almış retinopati mevcuttu. İki hastada (%11,8) böbrek yetmezliği tanısı vardı ve biri (%5,9) diyalize giriyordu (Şekil 4.1). HBOT grubunun çoğunluğu ($n=11$, %64,7) daha önce hiç sigara içmemişti. HBOT grubundaki tüm hastalarda dislipidemi olduğu görüldü. HBOT grubundaki hastalara uygulanan ortalama HBOT seans sayısı 40 (20-80) 'tı. HBOT grubundaki hastaların 14'ü (%82,3) diyabetik ayak enfeksiyonu, 1'i (%5,9) spondilodissit, 1'i (%5,9) protez enfeksiyonu, 1'i (%5,9) post operatif yara yeri ilişkili komplikasyonu sebebiyle HBOT almıştır. Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastaların 9'u (%64) Wagner evre 4, 5'i (%36) Wagner evre 3 idi.

Pedis evrelerini değerlendirdiğimizde ise hastaların 9'u (%64) evre 3, 4'ü (%28) evre 2, 1'i (%8) ise evre 1 idi. Hastaların 14'ünün HBOT süreci şifa ile sonuçlanmıştır.

HBOT grubundaki katılımcıların 5'inde böbrek fonksiyon bozukluğu olduğu için FFA yapılamamıştır. Katılımcıların 12'sine ikişer defa FFA yapılmıştır. HBOT grubunda başlangıç FFA sonuçlarına göre 6 göz PDR (%25), 12 göz NPDR (%50) olarak değerlendirildi. Ayrıca 6 gözde (%25) ise DR görülmedi. NPDR olan gözlerin 8'i (%66) hafif evre, 4'ü (%34) orta evre olarak sınıflandırıldı. PDR olan gözlerin tamamı ileri evre olarak değerlendirildi. HBOT sonunda hastaların FFA'ları tekrar değerlendirildi. HBOT öncesi orta NPDR olan 1 hastanın 2 gözü HBOT sonrası hafif NPDR'ye geriledi. Hafif NPDR olan 1 hastanın 1 gözü ise orta NPDR'ye ilerledi. Diğer hastaların DR evrelerinde değişiklik olmadı. Kontrol grubunda ise başlangıç FFA sonuçlarına göre 18 göz PDR(%25), 34 göz NPDR (%50) olarak değerlendirildi. İlâveten 18 gözde (%25) ise belirgin DR bulgusu yoktu. NPDR olan gözlerin 28'i (%82) hafif evre, 6'sı (%18) orta evre olarak sınıflandırıldı. PDR olan gözlerin tamamı ileri evre olarak değerlendirildi. Takip sürecindeki 3. ay kontrollerinde FFA'ları tekrar değerlendirildiğinde evrelerinde değişiklik olmadığı görüldü. Bazı evrelerdeki hasta sayılarının çok az olması nedeniyle gruplar arası istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.



Şekil 4.1. DM Komplikasyonları



Şekil 4.2. HBOT grubundaki hastaların lipid profilleri ve HbA1C değerlerinin normal sınırlarda olup olmamasına yönelik sınıflama

HBOT grubu ve kontrol grubuna ait göz muayene bulguları Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de karşılaştırmalı olarak sunulmuştur. Takip süresince göz tetkik bulgularındaki değişimlerin farkının HBOT ve kontrol grubundaki detaylı karşılaştırmaları ise Tablo 4.3’te verilmiştir. Bu karşılaştırmalar detaylı incelendiğinde HBOT grubunda tedavi sonunda görme keskinliğinin anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür ($p=0,018$). Kontrol grubunda ise 3 aylık takip süresince herhangi bir anlamlı değişiklik olmamıştır ($p=0,563$). HBOT ve kontrol grubunda görme keskinliğinin takip sürecindeki değişimi Şekil 4.3’te verilmiştir. OKT-SMK değerleri incelendiğinde HBOT grubunda tedavi sonunda anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür ($p=0,032$). Kontrol grubunda ise 3 aylık takip süresince herhangi bir anlamlı değişiklik olmamıştır ($p=0,111$). SMK değerlerinin HBOT ve kontrol grubundaki takip süresince değişimi Şekil 4.4’te verilmiştir. Ayrıca HBOT ve kontrol grubundaki değişim farkı birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olmadığı görülmüştür ($p=0,585$). Ayrıca çalışmamızda HBOT grubundaki 4 hastanın 6 gözünde HBOT öncesi DMÖ tespit edilmiştir. Bu hastaların gözlerinin HBOT öncesi ve sonrası SMK değerleri Tablo 4.4’te verilmiştir. Bu 6 göz içerisinde seçtiğimiz 2 gözün HBOT öncesi ve sonrası SMK değerlerini gösteren OKT görüntüleri ise Resim 4.1 ve Resim 4.2 de sunulmuştur. OKT-MV değerleri incelendiğinde HBOT grubunda tedavi sonunda ve kontrol grubunda takip boyunca anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür (sırasıyla

p=0,981, p=0,095). Benzer şekilde RNFL-S değerleri incelendiğinde HBOT grubunda tedavi sonunda ve kontrol grubunda takip boyunca anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür (sırasıyla p=0,262, p=0,094). RNFL-TS değerlerini incelediğimizde HBOT grubunda tedavi sonunda anlamlı şekilde azalma saptanırken (p=0,025), kontrol grubunda ise 3 aylık takip süresince herhangi bir anlamlı değişiklik olmamıştır (p=0,051). RNFL-T değerlerinde ise HBOT grubunda tedavi sonunda ve kontrol grubunda takip boyunca anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (sırasıyla p=0,163, p=0,202). Benzer şekilde RNFL-TI değerleri HBOT grubunda tedavi sonunda ve kontrol grubunda 3 aylık takip süresince herhangi bir anlamlı değişiklik olmamıştır (p=0,111, p=0,058). RNFL-NS değerleri incelendiğinde HBOT grubunda tedavi sonunda anlamlı şekilde azalma saptanmıştır (p=0,005). Kontrol grubunda ise 3 aylık takip süresince herhangi bir anlamlı değişiklik olmamıştır (p=0,056). RNFL-N değerleri incelendiğinde ise HBOT grubunda tedavi sonunda ve kontrol grubunda takip boyunca anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür (sırasıyla p=0,974, p=0,339). RNFL-NI değerleri incelendiğinde HBOT grubunda tedavi sonunda anlamlı şekilde azalma saptanmıştır (p=0,026). Kontrol grubunda ise 3 aylık takip süresince herhangi bir anlamlı değişiklik olmamıştır (p=0,055). Diğer yandan HBOT ve kontrol grubunda görme keskinliği, OCT-SMK, OCT-MV, RNFL-S, RNFL-TS, RNFL-T, RNFL-TI, RNFL-N, RNFL-NI değerlerinde takip süresince HBOT ve kontrol gruptaki değişim farkları birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (Tablo 4.5).

Tablo 4.1. HBOT grubu ve kontrol grubuna ait göz muayene bulgularının karşılaştırılması

	HBOT grubu						Kontrol grubu						Mann-Whitney U testi	
	Toplam sayı	Ortalama	Ortanca	En düşük	En yüksek	Standart sapma	Toplam sayı	Ortalama	Ortanca	En düşük	En yüksek	Standart sapma	z	p
Başlangıç görme keskinliği (LogMAR)	34	,37	,15	0,00	1,51	,46	70	,16	,10	0,00	1,00	,23	-2,04	0,041
Bitiş görme keskinliği (LogMAR)	30	,33	,15	0,00	1,30	,42	70	,17	,10	0,00	1,00	,27	-1,76	0,078
Wilcoxon İşaret testi	z=-2,36; p=0,018						z=-0,579; p=0,563							
Başlangıç SMK	34	316,18	275,00	242,00	747,00	106,94	70	272,87	254,00	223,00	421,00	44,95	-2,74	0,006
Bitiş SMK	29	295,31	278,00	237,00	470,00	57,02	70	264,79	251,00	224,00	346,00	38,05	-3,18	0,001
Wilcoxon İşaret testi	z=-2,12; p=0,032						z=-1,59; p=0,111							
Başlangıç MV	34	7,56	6,66	5,23	14,73	2,35	70	6,22	5,65	5,12	10,30	1,35	-3,09	0,002
Bitiş MV	29	7,83	8,60	4,43	12,29	2,20	70	6,42	5,84	4,50	12,29	1,62	-2,71	0,007
Wilcoxon İşaret testi	z=-0,024; p=0,981						z=-1,67; p=0,095							
Başlangıç RNFL- S	28	105,46	98,50	76,00	259,00	33,13	70	111,73	102,00	90,00	265,00	33,50	-2,23	0,026
Bitiş RNFL-S	23	103,65	90,00	53,00	311,00	49,24	70	111,09	99,00	86,00	321,00	46,14	-2,81	0,005
Wilcoxon İşaret testi	z=-1,12; p=0,262						z=-1,68; p=0,094							
Başlangıç RNFL TS	28	141,82	130,50	58,00	433,00	64,12	70	143,64	129,00	78,00	431,00	63,68	-0,236	0,813
Bitiş RNFL-TS	23	130,13	116,00	57,00	454,00	73,34	70	128,93	115,00	71,00	451,00	70,32	-0,428	0,669
Wilcoxon İşaret testi	z=-2,246; p=0,025						z=-2,55; p=0,051							

SMK: santral makula kalınlığı, MV: makular volüm, RNFL: Retinal nerve fiber layer-retina sinir lifi tabakası

Tablo 4.2. HBOT grubu ve kontrol grubuna ait göz muayene bulgularının karşılaştırılması

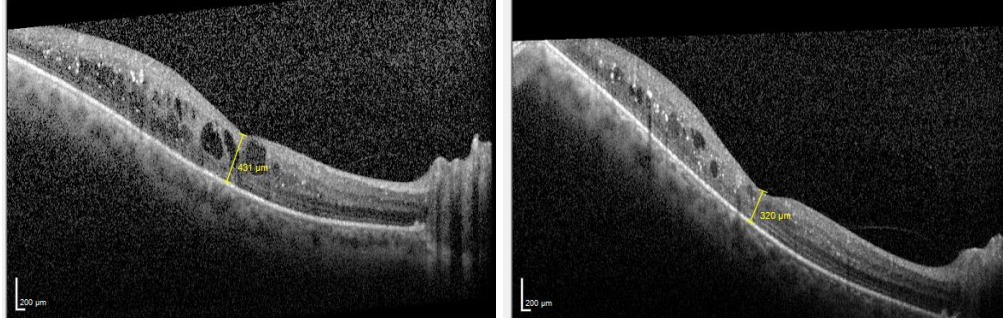
	HBOT grubu						Kontrol grubu						Mann-Whitney U testi	
	Toplam sayı	Ortalama	Ortanca	En düşük	En yüksek	Standart sapma	Toplam sayı	Ortalama	Ortanca	En düşük	En yüksek	Standart sapma	z	p
Başlangıç RNFL-T	28	78,75	72,50	56,00	191,00	27,66	70	80,87	73,50	65,00	191,00	24,17	-1,58	0,114
Bitiş RNFL-T	23	77,83	68,00	55,00	201,00	37,16	70	81,66	71,00	61,00	213,00	33,97	-2,5	0,011
Wilcoxon İşaret testi	z=-1,39; p=0,163						z=-1,27; p=0,202							
Başlangıç RNFL- TI	28	136,86	132,50	67,00	267,00	36,93	70	139,31	139,00	69,00	178,00	19,50	-2,22	0,026
Bitiş RNFL-TI	23	130,87	125,00	74,00	270,00	38,31	70	132,47	132,00	107,00	176,00	11,56	-2,14	0,032
Wilcoxon İşaret testi	z=-1,13; p=0,257						z=-1,21; p=0,058							
Başlangıç RNFL-NS	28	126,32	115,00	43,00	437,00	65,40	70	136,60	121,00	90,00	431,00	60,50	-2,03	0,042
Bitiş RNFL-NS	23	115,96	110,00	42,00	392,00	64,85	70	125,74	118,00	65,00	392,00	57,84	-1,79	0,072
Wilcoxon İşaret testi	z=-2,81; p=0,005						z=-2,09; p=0,056							
Başlangıç RNFL- N	28	75,46	77,00	28,00	214,00	32,87	70	85,69	80,50	39,00	219,00	29,41	-2,13	0,033
Bitiş RNFL-N	23	87,17	68,00	13,00	391,00	74,09	70	91,84	78,50	55,00	394,00	65,32	-2,01	0,044
Wilcoxon İşaret testi	z=-0,32; p=0,974						z=-2,29; p=0,399							
Başlangıç RNFL- NI	28	130,71	117,00	85,00	323,00	55,35	70	124,96	117,50	90,00	312,00	41,34	-0,189	0,851
Bitiş RNFL-NI	23	121,78	102,00	53,00	325,00	66,57	70	117,31	111,50	53,00	325,00	46,33	-1,36	0,171
Wilcoxon İşaret testi	z=-2,22; p=0,026						z=-2,29; p=0,055							

RNFL: Retinal nerve fiber layer-retina sinir lifi tabakası

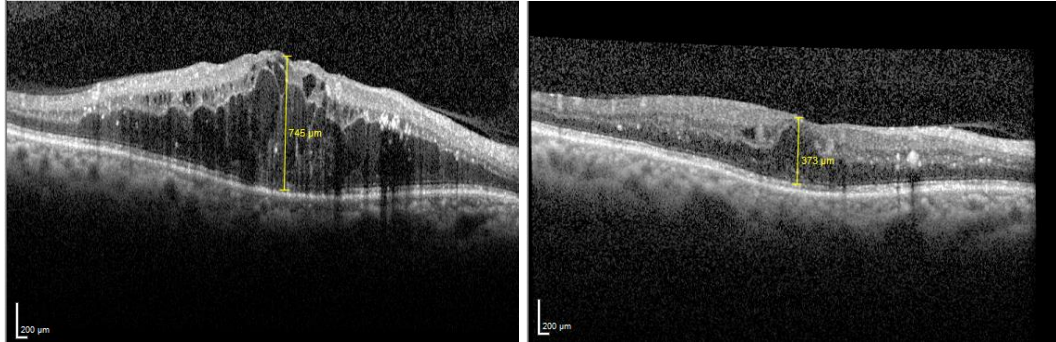
Tablo 4.3. DMÖ tespit edilen gözlerin HBOT öncesi ve sonrası SMK değerleri

	HBOT öncesi SMK değeri	HBOT sonrası SMK değeri
Göz 1	432 μ	320 μ
Göz 2	747 μ	371 μ
Göz 3	432 μ	372 μ
Göz 4	456 μ	317 μ
Göz 5	541 μ	419 μ
Göz 6	447 μ	237 μ

SMK: santral makula kalınlığı



Resim 4.1. Göz 1 HBOT öncesi ve HBOT sonrası makula kalınlığı görüntüleri

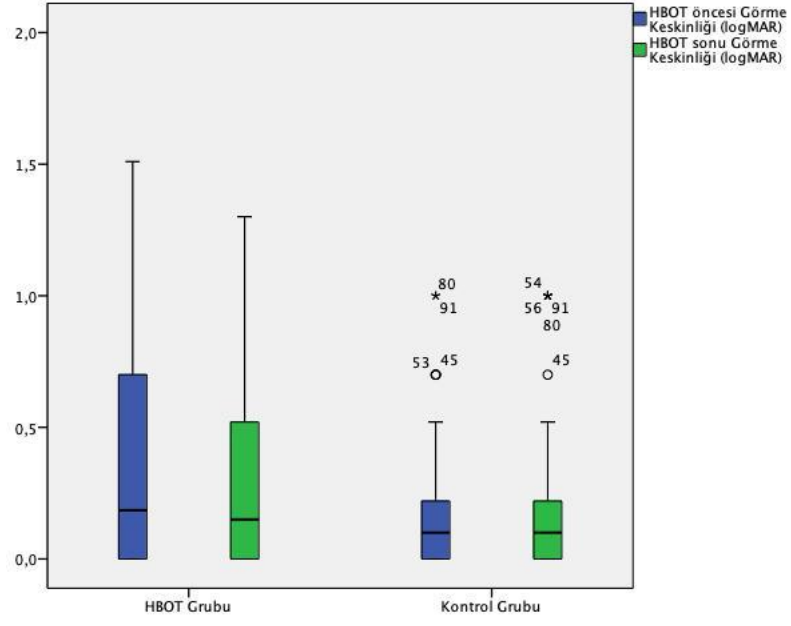


Resim 4.2. Göz 2 HBOT öncesi ve HBOT sonrası makula kalınlığı görüntüleri

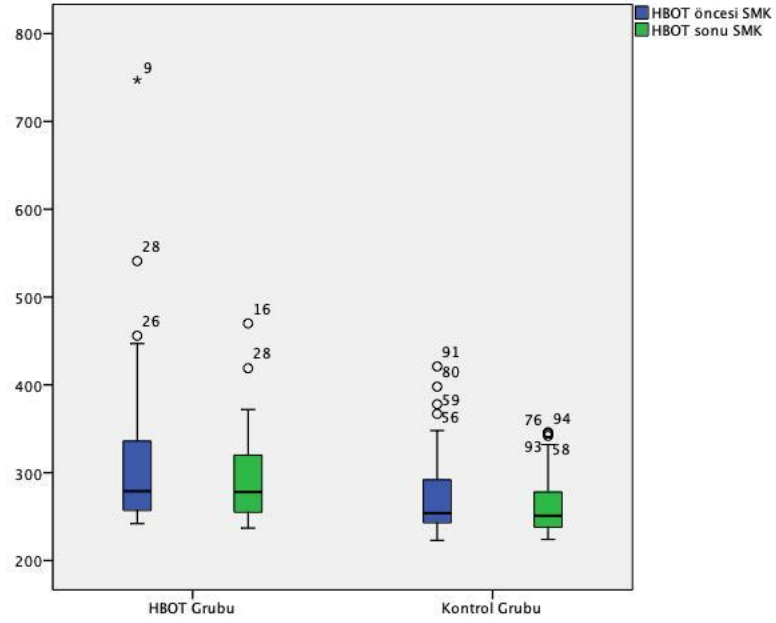
Tablo 4.4. HBOT ve kontrol grubunun değişim farklarının birbiriyle karşılaştırılması

		Grup						Mann-Whitney U testi		
		Toplam sayı	Ortalama	Ortanca	En düşük	En yüksek	Standart sapma	Sıra Ort.	U	p
Görme keskinliği LogMAR	HBOT grubu	30	-0,07	0,00	-0,90	0,00	0,19	43,02	825,5	0,052
	Kontrol grubu	70	0,01	0,00	-0,18	0,48	0,10	53,71		
	Toplam	100	-0,01	0,00	-0,90	0,48	0,14			
SMK	HBOT grubu	29	-30,55	-3,00	-376,00	72,00	88,48	47,55	944	0,585
	Kontrol grubu	70	-8,09	-2,00	-142,00	31,00	30,37	51,01		
	Toplam	99	-14,67	-3,00	-376,00	72,00	54,70			
MV	HBOT grubu	29	0,19	-0,03	-4,14	5,06	1,74	45,93	897	0,364
	Kontrol grubu	70	0,20	0,10	-1,60	5,05	1,00	51,69		
	Toplam	99	0,19	0,03	-4,14	5,06	1,25			
RNFL-S	HBOT grubu	23	-0,48	-1,00	-24,00	52,00	16,77	46,57	795	0,929
	Kontrol grubu	70	-0,64	0,00	-25,00	62,00	16,15	47,14		
	Toplam	93	-0,60	0,00	-25,00	62,00	16,21			
RNFL-TS	HBOT grubu	23	-11,61	-6,00	-86,00	21,00	24,20	48,00	782	0,838
	Kontrol grubu	70	-14,71	-9,50	-112,00	53,00	32,77	46,67		
	Toplam	93	-13,95	-7,00	-112,00	53,00	30,78			
RNFL-T	HBOT grubu	23	0,22	-1,00	-39,00	82,00	20,05	46,78	800	0,964
	Kontrol grubu	70	0,79	-2,50	-40,00	77,00	16,34	47,07		
	Toplam	93	0,65	-2,00	-40,00	82,00	17,22			
RNFL-TI	HBOT grubu	23	-2,52	-2,00	-43,00	65,00	19,84	52,91	669	0,226
	Kontrol grubu	70	-6,84	-6,50	-53,00	76,00	22,65	45,06		
	Toplam	93	-5,77	-5,00	-53,00	76,00	21,96			
RNFL-NS	HBOT grubu	23	-11,22	-5,00	-56,00	20,00	19,14	46,50	793,5	0,918
	Kontrol grubu	70	-10,86	-6,00	-89,00	24,00	22,00	47,16		
	Toplam	93	-10,95	-6,00	-89,00	24,00	21,22			
RNFL-N	HBOT grubu	23	13,91	-1,00	-18,00	177,00	47,78	50,83	717	0,433
	Kontrol grubu	70	6,16	-2,00	-30,00	179,00	37,96	45,74		
	Toplam	93	8,08	-2,00	-30,00	179,00	40,47			
RNFL-NI	HBOT grubu	23	-7,74	-3,00	-63,00	15,00	16,03	47,50	793,5	0,918
	Kontrol grubu	70	-7,64	-3,00	-63,00	14,00	14,74	46,84		
	Toplam	93	-7,67	-3,00	-63,00	15,00	14,98			

SMK: santral makula kalınlığı, MV: makular volüm, RNFL: Retinal nerve fiber layer-retina sinir lifi tabakası



Şekil 4.3. HBOT ve kontrol grubunda görme keskinliğinin takip sürecindeki değişimi



Şekil 4.4. HBOT ve kontrol grubunda makula kalınlığının takip sürecindeki değişimi

5. TARTIŞMA

HBOT'nin göz fizyolojisi ve göz hastalıkları üzerine etkileri net olarak bilinmemektedir. Bu nedenle oftalmolojide HBOT'nin mevcut ve potansiyel kullanımının anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Günümüzde oftalmolojik olarak en çok retinal arter tıkanıklıkları nedeniyle HBOT uygulanmaktadır. Bununla birlikte vasküler kaynaklı kistoid maküler ödem, avasküler kaynaklı skleral nekroz, iyileşmeyen kornea ödemi, ön segment iskemisi gibi hastalıkların tedavilerinde bazı yazarlar tarafından HBOT kullanımı önerilse de günümüzde UHMS ve ECHM endikasyon listelerinde yer almamaktadır(96). Diğer yandan HBOT uygulanan hastaların bir kısmını DM hastaları oluşturmaktadır. Bu açıdan bakıldığında, özellikle DR hastalarının çeşitli sebeplerle uzun süreli HBOT'ye maruz kaldığı aşıkardır. Ancak HBOT'nin DR üzerine olan etkileri net olarak bilinmemektedir. Herhangi bir hastalık nedeniyle HBOT uygulanan DM hastalarında DR üzerine olan etkileri incelediğimiz bu çalışmanın sonucunda HBOT grubunda görme keskinliğinde anlamlı şekilde iyileşme olurken, kontrol grupta bir fark görülmemiştir. Ayrıca HBOT grubunda makula kalınlığında azalma ve az sayıda hastada DMÖ'de iyileşme saptadık.

DR'nin patofizyolojisinde yer alan nedenlerden birisi artan VEGF ekspresyonuna bağlı retinal vasküler sızıntı ve patolojik retinal neovaskülarizasyondur(9). HBOT'nin VEGF'nin sistemik düzeylerini artırdığı bilinmektedir(97,98). Dolayısıyla HBOT'nin DR üzerinde progresif bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir. Aksine, Chang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, DR'li sıçanlarda HBOT'nin retina damarlarından sızıntıyı azalttığı görülmüştür(17).

Retinal vasküler hastalıklarda HBOT özellikle, yetersiz perfüzyon alanlarında hiperoksijenasyon sağlanması, interstisyel ödem veya kalınlaşmış bazal membran bulunan alanlarda ve retina ödemeine yol açan sıvı sızıntısını önleyen vazokonstriksiyonda etkilidir(99). Mevcut klinik kanıtlar, maküler ödemli (MÖ) retinal vasküler oklüzyonlarda HBOT kullanımını desteklese de, fazla serbest radikal üretimi ve plasebo etkisi ile ilgili sorular hala devam etmektedir.

Çalışmamızda deney grubunda EİDGK'nin HBOT sonunda anlamlı şekilde düzelme olmasına rağmen, bu düzelme kontrol grubundaki değişim ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,018$, $p=0,052$). Literatürde DR hastalarında HBOT'nin görme keskinliği üzerine olan etkileri hakkında kısıtlı sayıda çalışma vardır. Sellman ve arkadaşları kronik ayak ülseri olan hastalarda HBOT'nin görme keskinliği ve DR üzerine etkilerini randomize, tek merkezli, çift kör ve plasebo kontrollü bir klinik çalışmada değerlendirmiştir. Bu çalışmaya katılan hastalar iki yıl boyunca takip edilmiştir. HBOT öncesi ve ardından 3, 6, 12 ve 24. ayda hastaların HBOT ve kontrol gruplarının görme keskinliğinde anlamlı bir değişim görülmemiştir. Sadece 2. ayda deney grubunda plasebo grubuna göre görme keskinliğinde anlamlı bir bozulma saptanmıştır(16). Jansen ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı bir vaka serisinde ise kistoid maküler ödem (KMÖ) olan 2 hastanın 2,4 ATA'da 90 dakikalık 5 HBOT seansı sonrası görme keskinliğinde düzelmesi bildirilmiştir. Bu hastaların 7-8 aylık takiplerinde bu iyileşmenin değişmediğini göstermişlerdir(100). Çalışmamızda HBOT'nin DMÖ hastalarında, önceki çalışmadaki KMÖ hastaları ile benzer şekilde fayda ettiğini düşünmekteyiz. DMÖ olan hastalarımızı ileride daha detaylı bir şekilde tartışılmıştır. HBOT öncesi ve sonrası hastalarındaki EİDGK'deki anlamlı iyileşmenin nedeninin DMÖ'deki düzelme ve retina kalınlığındaki azalma ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Ancak hasta sayımızın az olması nedeniyle herhangi bir istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışmamızda uzun dönem takipler yapılmadığı için bu değişimin geçici olup olmadığı görülemedi. Literatürde farklı sonuçlar olması DR evrelerinin ve DMÖ varlığının daha detaylı olarak daha fazla araştırma ile incelenmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda makula hacmi ve santral makula kalınlığı (SMK) değerleri incelendiğinde SMK'de HBOT grubunda tedavi sonunda anlamlı bir düşüş olduğu görülmüştür ($p=0,032$). Makula hacminde (MH) ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır($p=0,981$). Retina sinir lifi tabakası (retinal nerve fiber layer-RNFL) değerlerini birlikte değerlendirdiğimizde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Ayrıca çalışmamızda HBOT ve kontrol grubunda takip süresince SMK, MH, RNFL değişimi açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kaldırım ve arkadaşları diyabetik ayak ülseri için 30 seans HBOT alan Tip 2 DM hastalarının 60 gözünde DR evresi, koroid ve retina kalınlığındaki değişimi incelemişlerdir. Bu

prospektif, randomize olmayan kohort çalışmasında hastalar hafif-orta NPDR, şiddetli NPDR ve aktif proliferatif bulgusu olmayan ve panretinal fotokoagülasyon öyküsü olmayan DR olmak üzere 3 grupta incelenmiştir. Olguların başlangıç, 10. HBOT seans sonu, 20. HBOT seans sonu, 30. HBOT seans sonu ve son HBOT seansından 10 gün sonra SMK değeri karşılaştırılmıştır. Hafif-orta derecede NPDR'li gözlerde nazal ve temporal kadranlarda SMK'de anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Yazarlar, HBOT'nin koroid tabakasında inceltici etkisinin yanı sıra, hafif-orta şiddette NPDR'li gözlerde makula üzerinde kalınlaştırıcı bir etki gösterdiği sonucuna ulaşmıştır. Gün ve arkadaşları ise Tip 2 DM ve diyabetik ayak ülseri olan benzer hastalarda HBOT'nin SMK ve koroidal kalınlığı (KK) üzerine akut etkilerini incelemiştir. Çalışmaya 26 hastanın 49 gözü dahil edilmiştir. HBOT ilk seans öncesi ile HBOT ilk seans sonrası karşılaştırıldığında SMK değerlerinde anlamlı bir fark görülmemiştir(101). Yazarlar, HBOT'nin SMK üzerine akut etkisinin olmadığı ancak HBOT'nin tekrarlanan seanslardan sonra makula kalınlığında artışa veya azalmaya neden olabileceği sonucuna varmışlardır. Öte yandan Maalej ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NPDR olan 25 kişilik iki grup oluşturulmuştur. Birinci grupta diyabetik ayak ülseri nedeniyle 6 hafta HBOT uygulanırken, ikinci grupta HBOT uygulanmadan takip edilmiştir. HBOT grubunun SMK'sinde anlamlı bir azalma görülürken HBOT uygulanmayan grupta SMK değerlerinde son muayenede ilk muayenelerine göre anlamlı bir yükselme görülmüştür. Yazarlar HBOT'nin DMÖ üzerine olumlu etkisi olabileceğine dikkat çekmişti(102). Tükenmez Dikmen ve arkadaşlarının sağlıklı 35 kişinin 35 gözünde (sağ göz) yaptığı bir çalışmada SMK, RNFL ve KK (3 nokta: subfoveal alan, 500 µm nazal ve fovea temporal) HBOT öncesinde, 1. ve 20. HBOT seansından yarım saat sonra spektral alanlı-OKT kullanılarak ölçülmüştür. Hastaların ortalama SMK değerleri HBOT öncesi 259.36 ± 22.31 µm, 1. seans sonrası 256.94 ± 22.72 µm ve 20. seans sonrası 254.58 ± 23.02 µm idi. HBOT öncesi ve sonrası SMK değerlerindeki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Ancak HBOT öncesi ve sonrası RNFL değişimleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$)(103). Yazarlar, retinal vasküler bozukluklara bağlı MÖ gelişen hastalarda mevcut tedavilere ek olarak yardımcı ve kolaylaştırıcı bir tedavi seçeneği olarak makula inceltici etkisinden dolayı HBOT uygulamasının bir seçenek olabileceğine dikkat çekmiştir(15). Bizim çalışmamızda da HBOT sonunda SMK

değerinde anlamlı bir azalma görülmüştür (p=0,032). DR'de gerek mikroanevrizmalarda gerekse kan retina bariyerinin yıkılmasından dolayı retina içine olan vasküler sızıntının retinayı kalınlaştırdığı bilinmektedir(9). SMK'deki azalmanın HBOT'nin kan retina bariyerindeki hasarı düzeltici etkisi ve retinal iskemiyi rölatif olarak azaltarak retina içine olan vasküler sızıntıyı önlemesiyle ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Diğer yandan çalışmamızda RNFL değerleri için baktığımızda HBOT öncesi ve sonrasında anlamlı bir fark olmamıştır. Bu ise RNFL açısından Tükenmez Dikmen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı destekler niteliktedir. Çünkü olgularımızın büyük kısmı erken evre DR'li hasta olduğu için HBOT öncesi normal olan RNFL değerlerinde HBOT sonrası da bir değişiklik izlenmediğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda FFA sonuçlarına göre üç hastanın 6 gözünde HBOT öncesinde neovaskülarizasyon saptanmıştır. HBOT sonrası yapılan kontrollerinde ise neovaskülarizasyonda değişiklik olmadığı görülmüştür. Bildiğimiz kadarıyla HBOT'nin PDR üzerine etkileri hakkında 1993 yılına ait sadece bir derleme mevcuttur(104).Yapılan çok sayıda in vitro çalışmalar ve hayvan çalışmalarında HBOT'nin, yara iyileşmesinde önemli olan anjiyogenezi kolaylaştırmak için VEGF'yi artırdığı saptanmıştır(105,106). DR ve prematüre retinopatisi (retinopathy of prematurity-ROP) patofizyolojisinde yer alan VEGF artışı benzer şekilde iskemiyeye karşı verilen bir yanıttır. Gleissner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 32 ila 36 haftalık doğmuş bebeklerde 3 günden fazla normobarik oksijen tedavisinin ROP riskini artırmadığı bulunmuştur(107). Ricci ve Calogero'nun yaptığı deneysel bir çalışmada, sürekli olarak 5 veya 10 gün normobarik %80 oksijene maruz bırakılan sıçanlarda retinopati geliştiğini ve 10 günlük farelerde ek olarak ekstraretinal neovaskülarizasyon ve retina dekolmanı bildirmiştir. On gün boyunca 1,8 ATA oksijene maruz bırakılan sıçanlarda ise hiçbir retinopati belirtisi saptanmamıştır(108). Bizim çalışmamızda PDR'si olan 3 hastamızın evresinde değişiklik olmamıştır. HBOT'nin neovaskülarizasyon gelişiminde etkisi olan VEGF salınımını artırdığı her ne kadar bilinse de bu çalışmalarla benzer şekilde neovaskülarizasyonda değişiklik olmamıştır. Altta yatan mekanizmaların daha net açığa çıkartılabilmesi için daha fazla sayıda hasta ile çalışma yapılması gereklidir.

Çalışmamızda Tablo 4.5'te görüldüğü gibi 4 hastanın 6 gözünde HBOT sonrası, HBOT öncesine göre olan SMK'deki azalma eğilimi dikkat çekmektedir ve

diğer bir deyişle DMÖ’de iyileşme olduğu gözlenmiştir. Literatürde HBOT’nin DMÖ üzerine olan etkisi hakkında çalışmalar kısıtlıdır. Chang ve arkadaşlarının yaptığı deneysel bir çalışmada HBOT’nin kan retina bariyerinin yıkılmasını iyileştirdiğini bildirilmiştir. Krott ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kalıcı maküler ödemi olan 5 hastaya HBOT uygulanmıştır. Görme keskinliği, ETDRS çizelgeleri ile HBOT’dan önce ve sonra aylık takiplerle ölçülmüştür. HBOT’den önce ve sonra 3 ayda bir takip edilerek FFA yapılmıştır. Hastalara uygulanan ortalama HBOT seans sayısı 15 (10-30) ve toplam takip süresi 15 aydır. Tüm hastaların görme keskinliğinde iyileşme görülmüştür. Ayrıca 6 göze retinal fotokoagülasyon uygulanmış ve DMÖ’lerde morfolojik değişiklik görülmezken, retinal ven tıkanıklıklarından kaynaklanan maküler ödemde gerileme olduğu görülmüştür(109). Kiryu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada retinal ven tıkanıklığında MÖ olan 12 hastaya HBOT uygulanmıştır. Ortalama görme keskinliği 20/100’den 20/25’e yükselirken 10 vakada klinik olarak anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Bununla birlikte, sıvı birikiminin hızlı bir şekilde çözülmesi genellikle beklenmediğinden, oksijen tedavisinden sonraki ani görsel iyileşmenin tek başına foveal sızıntıdaki azalmadan kaynaklanması olası değildir. Görsel iyileşme için alternatif bir açıklamanın, nöral retinanın HBOT tarafından aktivasyonu olabileceği önerilmiştir(99). Pfoff ve Thom’un yaptığı bir çalışmada 5 kistoid maküler ödem hastasına 7 gün boyunca günde 2 kez 1,5 saat ve ilave 14 gün boyunca günde 2 saat 2,2 ATA’da HBOT uygulanmıştır. Hastaların HBOT öncesinde ve sonrasında çekilen FFA’larında iyileşme tespit edilmiştir. Ayrıca 5 hastanın hepsinde 14 gün içinde görme keskinliği artış bildirilmiştir. Kistoid maküler ödemin patofizyolojisinde prostaglandin ve diğer mediyatörler ile ilişkili olarak perifoveal kılcal damarlardaki “junctional complex” adı verilen sıkı bağlantılarda parçalanma sonucunda perikapiller sızıntı, karakteristik ödem oluşumu ve ardından nöral fonksiyonda azalma yer alır. HBOT’nin kollajen oluşumuna olan katkısı, vazokonstrüksiyon etkisi ile ödemin azaltılması ve dokuların hiperoksijenasyonunun sağlanması bu hastalıkta terapötik fayda sağlayabilir(110). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde DMÖ olan 6 olgumuzda iyileşmeyi ve görme keskinliğindeki artışı gözlemledik. Bu etkinin HBOT’nin kan retina bariyerinde iyileştirici bir etki oluşturarak DMÖ’de olumlu sonuçlar sağladığını düşünuyoruz. Bunun nedeninin HBOT’nin akut vazokonstrüksiyon etkisine bağlı olarak retinadaki ödem azaltıcı

etkisinin haricinde, retina pigment epitelinin oksijenizasyonu arttırılarak daha iyi fonksiyon göstermesi ve retina pigment epitelinin pompa fonksiyonunun daha etkin çalışmasıyla ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. DMÖ'deki düzelme retina kalınlığındaki azalma ile ilişkili olabilir. Ayrıca DR'nin etkisiyle retina pigment epiteli ve fotoreseptörlerde hipoperfüzyona bağlı olan hipoksinin HBOT ile rölatif olarak giderilmesi ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda HBOT grubunda bulunan 31 gözde (%91) DR evresinde hiçbir değişim görülmezken 1 hastanın 2 gözünün (%6) DR evresinde gerileme, başka bir hastanın 1 gözünün (%3) evresinde ise ilerleme olmuştur. Ancak hasta sayımız yetersiz olduğu için bu durumun HBOT ile ilişkili olup olmadığı açıklanamaz.

Çalışmamızdaki en önemli iki kısıtlayıcı faktör hasta sayısının az olması ve DR evresi açısından homojen bir grup olmamasıydı. Ayrıca hastalar 6. ay kontrolüne gelmediği için uzun dönem etkileri değerlendirilemedi. Çalışmamız hem retrospektif hem prospektif olması nedeniyle bazı tetkikleri eksik olan hastalarımız mevcuttu.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabetik ayak ülseri veya başka hastalıklarından dolayı DM tanısı olan birçok hasta HBOT almaktadır. HBOT'nin DR üzerine etkileri belirsizliğini korumaktadır. Çalışmamızda HBOT'nin diyabetik hasta grubunda DMÖ üzerine olumlu etkileri, SMK değerlerindeki azalma ve görme keskinliğinde iyileşme sağladığı görüldü. Ancak literatürdeki çalışma sayısının kısıtlı olması, bu sonuçların altında yatan mekanizmalarının açıklanmasında zorluk yaratmaktadır. Daha büyük örnekleme sahip prospektif randomize kontrollü olarak planlanmış çalışmalar ile DR hastalarında HBOT'nin etkilerinin spesifik alt gruplarda ayrı ayrı incelenmesi ve olası mekanizmaların deneysel çalışmalar ile analiz edilmesini öneriyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers* 2015 1:1 [Internet]. 2015 Jul 23 [cited 2023 Mar 10];1(1):1–22. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201519>
2. Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pittaras A, Manolis A. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019 Apr 9;18(2):104–9.
3. Ma Q, Li Y, Wang M, Tang Z, Wang T, Liu C, et al. Progress in metabonomics of type 2 diabetes mellitus. Vol. 23, *Molecules*. 2018.
4. IDF Diabetes Atlas 10th edition [Internet]. Available from: www.diabetesatlas.org
5. Maciej Serda, Becker FG, Cleary M, Team RM, Holtermann H, The D, et al. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-II) Sonuçları. G. Balint, Antala B, Carty C, Mabieme JMA, Amar IB, Kaplanova A, editors. *Uniwerytet śląski* [Internet]. 2013 [cited 2023 Mar 13];7(1):343–54. Available from: <https://desytamara.blogspot.com/2017/11/sistem-pelayanan-perpustakaan-dan-jenis.html>
6. Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 2022 18:9 [Internet]. 2022 Jun 6 [cited 2023 Mar 13];18(9):525–39. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41574-022-00690-7>
7. Song P, Yu J, Chan KY, Theodoratou E, Rudan I. Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 13];8(1):10803. Available from: [/pmc/articles/PMC5997368/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35997368/)
8. Ansari P, Tabasumma N, Snigdha NN, Siam NH, Panduru RVNRS, Azam S, et al. Diabetic Retinopathy: An Overview on Mechanisms, Pathophysiology and Pharmacotherapy. *Diabetology* 2022, Vol 3, Pages 159-175 [Internet]. 2022 Feb 15 [cited 2023 Mar 13];3(1):159–75. Available from: <https://www.mdpi.com/2673-4540/3/1/11/htm>
9. Steele C, Steel D, Waive C. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. In: *Diabetes and The Eye*. Butterworth-Heinemann; 2008. p. 59–70.
10. B. Arden G, Sivaprasad S. Hypoxia and Oxidative Stress in the Causation of Diabetic Retinopathy. *Curr Diabetes Rev*. 2012 Sep 12;7(5):291–304.
11. Vucetic M, Jensen P, ophthalmology EJB journal of, 2004 undefined. Diameter variations of retinal blood vessels during and after treatment with hyperbaric oxygen. bjournal.bmj.com [Internet].

- 2004 [cited 2023 Apr 12];88:771–5. Available from: <https://bjo.bmj.com/content/88/6/771.short>
12. Yu D, research SCE eye, 2005 undefined. Retinal degeneration and local oxygen metabolism. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Apr 12]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014483505000308>
 13. Saltzman HA, Hart L, Sieker HO, Duffy EJ. Retinal Vascular Response to Hyperbaric Oxygenation. JAMA [Internet]. 1965 Jan 25 [cited 2023 Apr 24];191(4):290–2. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/654646>
 14. Chen J. The Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Diabetic Retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003 May 1;44(13):4017–4017.
 15. Kaldırım H, Yazgan S, Ceylan B, Atalay K. The effect of hyperbaric oxygen therapy on retinal thickness and progression of retinopathy in patients with Type 2 diabetes: a prospective cohort study. Cutan Ocul Toxicol [Internet]. 2019 Jul 3 [cited 2023 May 13];38(3):233–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31010336/>
 16. Sellman A, Katzman P, Andreasson S, Löndahl M. Long-term effects of hyperbaric oxygen therapy on visual acuity and retinopathy. Undersea Hyperb Med [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 May 13];47(3):423–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32931668/>
 17. Chang Y, Chen P, Tai M, Chen C, Lu D, Chen J. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates the blood–retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. Clin Exp Ophthalmol. 2006;34(6):584–9.
 18. Akkaya S, Bilgehan KAPLAN F. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Sonrası Diyabetik Retinopatide İlerleme ve Maküla Ödeminde Artış Olabilir mi? Is There Aggravating Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Diabetic Retinopathy and Macular Edema?
 19. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu [Internet]. Available from: www.bayt.com.tr
 20. Alam S, Hasan MdK, Neaz S, Hussain N, Hossain MdF, Rahman T. Diabetes Mellitus: Insights from Epidemiology, Biochemistry, Risk Factors, Diagnosis, Complications and Comprehensive Management. Diabetology 2021, Vol 2, Pages 36-50 [Internet]. 2021 Apr 16 [cited 2023 Mar 15];2(2):36–50. Available from: <https://www.mdpi.com/2673-4540/2/2/4/htm>
 21. Alam S, Hasan MdK, Neaz S, Hussain N, Hossain MdF, Rahman T. Diabetes Mellitus: Insights from Epidemiology, Biochemistry, Risk Factors, Diagnosis, Complications and Comprehensive Management. Diabetology 2021, Vol 2, Pages 36-50 [Internet]. 2021 Apr 16 [cited 2023 Mar 15];2(2):36–50. Available from: <https://www.mdpi.com/2673-4540/2/2/4/htm>

22. Corcóstegui B, Durán S, González-Albarrán MO, Hernández C, Ruiz-Moreno JM, Salvador J, et al. Update on Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy: A Consensus Guideline of the Working Group of Ocular Health (Spanish Society of Diabetes and Spanish Vitreous and Retina Society). *J Ophthalmol.* 2017;2017.
23. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol 21, Page 6275 [Internet]. 2020 Aug 30 [cited 2023 Mar 15];21(17):6275. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/17/6275/htm>
24. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Med J* [Internet]. 2012 [cited 2023 Mar 15];27(4):269. Available from: </pmc/articles/PMC3464757/>
25. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2023 Apr 12];37(Supplement_1):S81–90. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/37/Supplement_1/S81/37753/Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes-Mellitus
26. Committee ADAPP. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Apr 12];45(Supplement_1):S17–38. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S17/138925/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes
27. Goyal R, Jialal I. *Diabetes mellitus type 2.* 2018;
28. Deshmukh CD, Jain A. Diabetes Mellitus: A Review [Internet]. Vol. 3, *Int. J. Pure App. Biosci.* 2015. Available from: www.ijpab.com
29. Bastaki S. Diabetes mellitus and its treatment. *Dubai Diabetes and Endocrinology Journal* [Internet]. 2005 [cited 2023 Apr 12];13(3):111–34. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/497580>
30. Yang B, Hodgkinson A, Millward BA, Demaine AG. High glucose-induced DNA-binding activities of nuclear factor of activated T cells 5 and carbohydrate response element binding protein to the myo-inositol oxygenase gene are inhibited by sorbinil in peripheral blood mononuclear cells from patients with type 1 diabetes mellitus and nephropathy. *Int J Diabetes Mellit.* 2010 Dec;2(3):169–74.

31. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2012 Aug 15 [cited 2023 Mar 19];12(4):346–54. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-012-0283-6>
32. Wong TY, Sabanayagam C. Strategies to Tackle the Global Burden of Diabetic Retinopathy: From Epidemiology to Artificial Intelligence. *Ophthalmologica* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Mar 19];243(1):9–20. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/502387>
33. Jonas JB, Sabanayagam C. Epidemiology and Risk Factors for Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Diabetes* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 19];27:20–37. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/486262>
34. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2023 Mar 16];29(3):116–22. Available from: <https://diabetesjournals.org/clinical/article/29/3/116/31090/Microvascular-and-Macrovascular-Complications-of>
35. Ferris FL, Davis MD, Aiello LM. Treatment of Diabetic Retinopathy. Wood AJJ, editor. <https://doi.org/101056/NEJM199908263410907> [Internet]. 1999 Aug 26 [cited 2023 Mar 16];341(9):667–78. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199908263410907>
36. Sabanayagam C, Yip WF, Ting DSW, Tan G, Wong TY. Ten Emerging Trends in the Epidemiology of Diabetic Retinopathy. <http://dx.doi.org/101080/0928658620161193618> [Internet]. 2016 Jul 3 [cited 2023 Mar 27];23(4):209–22. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09286586.2016.1193618>
37. Bhagat N, Zarbin MA. Epidemiology, Risk Factors, and Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. *Clinical Strategies in the Management of Diabetic Retinopathy* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 27];1–19. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-96157-6_1
38. Lin KY, Hsieh WH, Lin YB, Wen CY, Chang TJ. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Mar 27];12(8):1322–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdi.13480>
39. Jonas JB, Sabanayagam C. Epidemiology and Risk Factors for Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Diabetes* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 27];27:20–37. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/486262>

40. Ferris FL, Davis MD, Aiello LM. Treatment of Diabetic Retinopathy. Wood AJJ, editor. <https://doi.org/101056/NEJM199908263410907> [Internet]. 1999 Aug 26 [cited 2023 Mar 27];341(9):667–78. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199908263410907>
41. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2023 Mar 27];35(3):556–64. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/35/3/556/28568/Global-Prevalence-and-Major-Risk-Factors-of>
42. Wat N, Wong R, Journal IWHKM, 2016 undefined. Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors. *hkmj.org* [Internet]. [cited 2023 Mar 27]; Available from: <https://www.hkmj.org/system/files/hkmj164869.pdf>
43. Bandello F, Lattanzio R, Zucchiatti I, Del Turco C. Pathophysiology and treatment of diabetic retinopathy. *Acta Diabetologica* 2012 50:1 [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2023 Mar 27];50(1):1–20. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00592-012-0449-3>
44. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *International Journal of Molecular Sciences* 2018, Vol 19, Page 1816 [Internet]. 2018 Jun 20 [cited 2023 Mar 27];19(6):1816. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/6/1816/htm>
45. Ulbig MW, Kollias AN. Diabetic Retinopathy: Early Diagnosis and Effective Treatment. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2010 Feb 5 [cited 2023 Mar 29];107(5):75. Available from: </pmc/articles/PMC2828250/>
46. Ansari P, Tabasumma N, Snigdha NN, Siam NH, Panduru RVNRS, Azam S, et al. Diabetic Retinopathy: An Overview on Mechanisms, Pathophysiology and Pharmacotherapy. *Diabetology* 2022, Vol 3, Pages 159-175 [Internet]. 2022 Feb 15 [cited 2023 Mar 16];3(1):159–75. Available from: <https://www.mdpi.com/2673-4540/3/1/11/htm>
47. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, Chibber R, Croxatto JO, et al. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. Article ID [Internet]. 2013 [cited 2023 Apr 3];2013:13. Available from: <http://dx>.
48. Steele Chris, Steel David, Waine Colin. Clinical features of diabetic retinopathy. In: *diabetes and the eye*. Elsevier/Butterworth Heinemann; 2008. p. 71–94.
49. De Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina* [Internet]. 2015 Oct 27 [cited 2023

- Apr 3];35(11):2364–70. Available from: https://journals.lww.com/retinajournal/Fulltext/2015/11000/DETECTION_OF_MICROVASCULAR_CHANGES_IN_EYES_OF.25.aspx
50. Kwiterovich K, Maguire M, Murphy R, Ophthalmology AS, 1991 undefined. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography: results of a prospective study. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Apr 3]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642091321651>
 51. Carlo T de, Filho MB, Chin A, Ophthalmology MA, 2015 undefined. Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Apr 3]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642015001037>
 52. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous*. 2015 Jul 24;1(1).
 53. Spaide R, Klancnik J, ophthalmology MCJ, 2015 undefined. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *jamanetwork.com* [Internet]. [cited 2023 Apr 3]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/1910581>
 54. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, ... TOA journal of, 2015 undefined. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Apr 3]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000293941500224X>
 55. Garcia JMB de B, Isaac DLC, Avila M. Diabetic retinopathy and OCT angiography: Clinical findings and future perspectives. *Int J Retina Vitreous*. 2017;3(1).
 56. Sambhav K, Abu-Amero KK, Chalam K V. Deep capillary macular perfusion indices obtained with oct angiography correlate with degree of nonproliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2017 Nov 1;27(6):716–29.
 57. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *International Journal of Molecular Sciences* 2018, Vol 19, Page 1816 [Internet]. 2018 Jun 20 [cited 2023 Mar 29];19(6):1816. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/6/1816/htm>
 58. Richard E. Moon. *Hyperbaric Oxygen Therapy Indications*. 14th ed. 2019. x–xii.
 59. Kewal K. Jain. *Hyperbaric Chambers: Equipment, technique, and safety*. In: *Textbook of Hyperbaric Medicine*. Sixth. Springer; 2017. p. 61–78.

60. Daniel Matheu. Physics of Hyperbaric Pressure. In: Handbook on Hyperbaric Medicine. Springer; 2006. p. 15–23.
61. Kewal K. Jain. Physical, Physiological, and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. In: Textbook of Hyperbaric Medicine. Sixth. Springer; 2017. p. 11–22.
62. Carl Edmonds, Michael Bennett, John Lippmann, Simon J. Mitchell. Physics and physiology. In: Diving and Subaquatic Medicine. Fifth. 2016. p. 15–6.
63. The physiologic effects of hyperbaric oxygenation. In: Hyperbaric Medicine Practice. 2th ed. Best Publishing Company; 2002. p. 21–36.
64. Harry T. Whelan, Eric P. Kindwall. Side Effects and Complications: Selected Overview and Brief Guide to Management. In: Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Company; 2017. p. 302–37.
65. Kewal K. Jain. Indications, Contraindications, and Complications of HBO Therapy. In: Textbook of Hyperbaric Medicine. Springer; 2017. p. 79–84.
66. 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 [Internet]. 2017 [cited 2023 May 3];47(1):24. Available from: /pmc/articles/PMC6147240/
67. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği [Internet]. [cited 2023 May 3]. Available from:
<https://www.mevzuat.gov.tr/File/GeneratePdf?mevzuatNo=17229&mevzuatTur=Tebliğ&mevzuatTertip=5>
68. Maide Çimşit. İndikasyon, Kontrindikasyon ve Yan etkiler. In: Hiperbarik Tıp. Eflatun Yayınevi; 2009. p. 127–44.
69. Carl Edmonds, Michael Bennett, John Lippmann, Simon J. Mitchell. Oxygen Toxicity. In: Diving and Subaquatic Medicine. Fifth. CRC Press, Taylor & Francis Group; 2016. p. 229–44.
70. Kewal K. Jain. HBO Therapy and Ophthalmology. In: Textbook of Hyperbaric Medicine. Sixth. Springer; 2017. p. 457–83.
71. Regillo C, Holekamp N, Johnson MW, Kaiser PK, Schubert HD, Spaide RF, et al. Retina and vitreous. American Academy of Ophthalmology; 2007.

72. Murphy-Lavoie H, Medicine FB... and H, 2012 undefined. Central retinal artery occlusion treated with oxygen: a literature review and treatment algorithm. airoxtechnologies.com [Internet]. 2012 [cited 2023 Apr 12];39(5). Available from: <http://www.airoxtechnologies.com/downloads/HBOT/Central%20retinal%20artery%20occlusion%20and%20HBOT%20A%20literature%20review%20and%20algorithm.pdf>
73. John Blegen HM, Reed DS, Giles GB, Wedel ML, Hobbs SD. Long-Term Outcomes After Central Retinal Artery Occlusion Treated Acutely With Hyperbaric Oxygen Therapy: A Case Series. *J Vitreoretin Dis* [Internet]. 2021 Mar 17 [cited 2023 May 4];5(2):142–6. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2474126420951989>
74. Li HK, Dejean BJ, Tang RA. Reversal of visual loss with hyperbaric oxygen treatment in a patient with Susac syndrome. *Ophthalmology* [Internet]. 1996 [cited 2023 May 4];103(12):2091–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9003343/>
75. Butler FK, Harris DJ, Reynolds RD. Altitude retinopathy on Mount Everest, 1989. *Ophthalmology* [Internet]. 1992 [cited 2023 May 4];99(5):739–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1594220/>
76. Resch H, Zawinka C, Weigert G, Schmetterer L, Garhöfer G. Inhaled carbon monoxide increases retinal and choroidal blood flow in healthy humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2005 Nov [cited 2023 May 4];46(11):4275–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16249508/>
77. Frayser R, Saltzman HA, Anderson B, Hickam JB, Sieker HO. The Effect of Hyperbaric Oxygenation on Retinal Circulation. *Archives of Ophthalmology* [Internet]. 1967 Feb 1 [cited 2023 Apr 12];77(2):265–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/628708>
78. Saltzman HA, Hart L, Sieker HO, Duffy EJ. Retinal Vascular Response to Hyperbaric Oxygenation. *JAMA* [Internet]. 1965 Jan 25 [cited 2023 Apr 12];191(4):290–2. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/654646>
79. Vucetic M, Jensen PK, Jansen EC. Diameter variations of retinal blood vessels during and after treatment with hyperbaric oxygen. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2004 Jun [cited 2023 Apr 12];88(6):771–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15148210/>
80. Herbstein K, Murchland JB. Retinal vascular changes after treatment with hyperbaric oxygen. *Med J Aust* [Internet]. 1984 [cited 2023 Apr 12];140(12):728–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6727738/>

81. Dollery C, ... CB... O& V, 1969 undefined. Oxygen supply to the retina from the retinal and choroidal circulations at normal and increased arterial oxygen tensions. *iovs.arvojournals.org* [Internet]. [cited 2023 Apr 11]; Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2166802>
82. Nguyen T, Soni PS, Brizendine E, Bonanno JA. Variability in hypoxia-induced corneal swelling is associated with variability in corneal metabolism and endothelial function. *Eye Contact Lens*. 2003 Apr;29(2):117–25.
83. Winkle RK, Mader TH, Parmley VC, White LJ, Poise KA. The etiology of refractive changes at high altitude after radial keratotomy. Hypoxia versus hypobaria. *Ophthalmology* [Internet]. 1998 [cited 2023 May 4];105(2):282–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9479288/>
84. Karadag R, Sen A, Golemez H, Basmak H, Yildirim N, Karadurmus N, et al. The effect of short-term hypobaric hypoxic exposure on intraocular pressure. *Curr Eye Res* [Internet]. 2008 Oct [cited 2023 May 4];33(10):864–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18853320/>
85. Ayata A, Uzun G, Mutluoglu M, Unal M, Yildiz S, Ersanli D. Influence of Hyperbaric Oxygen Therapy on Central Corneal Thickness. *Ophthalmic Res* [Internet]. 2012 Dec [cited 2023 Apr 11];47(1):19–22. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/327703>
86. Nichols CW, Lambertsen CJ, Clark JM. Transient unilateral loss of vision associated with oxygen at high pressure. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1969 [cited 2023 May 4];81(4):548–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5777761/>
87. Lambertsen CJ, Clark JM, Gelfand R, Pisarello JB, Cobbs WH. Definition of tolerance to continuous hyperoxia in man - An abstract report of Predictive Studies V. 1987.
88. Fledelius HC, Jansen E. Hypermetropic refractive change after hyperbaric oxygen therapy. *Acta Ophthalmol Scand* [Internet]. 2004 [cited 2023 May 5];82(3 Pt 1):313–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15115456/>
89. Evanger K, Haugen OH, Aanderud L, Thorsen E, Pierscionek BK. Hypermetropia-succeeded myopia after hyperbaric oxygen therapy. *Optom Vis Sci* [Internet]. 2006 Mar [cited 2023 May 5];83(3):195–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16534462/>
90. Fledelius HC, Jansen EC, Thorn J. Refractive change during hyperbaric oxygen therapy. A clinical trial including ultrasound oculometry. *Acta Ophthalmol Scand* [Internet]. 2002 [cited 2023 May 5];80(2):188–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11952487/>

91. Palmquist BM, Philipson B, Barr PO. Nuclear cataract and myopia during hyperbaric oxygen therapy. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1984 [cited 2023 May 5];68(2):113–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6691953/>
92. Butler FK, Hagan C, Murphy-Lavoie H, Butler HC, Hyperbaric MLH. Hyperbaric Oxygen Therapy and the Eye. 2008 [cited 2023 Apr 12];35(5):327. Available from: <http://archive.rubicon-foundation.org>
93. Butler FK. Diving and hyperbaric ophthalmology. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 1995 [cited 2023 May 5];39(5):347–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7604359/>
94. Gallin-Cohen PF, Podos SM, Yablonski ME. Oxygen lowers intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980 Jan 1;19(1):43–8.
95. Isenberg SJ, Diamant A. Scuba diving after enucleation. Vol. 100, *American Journal of Ophthalmology*. 1985. p. 616–7.
96. Oguz H, Sobaci G. The Use of Hyperbaric Oxygen Therapy in Ophthalmology. Vol. 53, *Survey of Ophthalmology*. 2008. p. 112–20.
97. Semadi NI. The Role of VEGF and TNF-Alpha on Epithelialization of Diabetic Foot Ulcers after Hyperbaric Oxygen Therapy. *Open Access Maced J Med Sci* [Internet]. 2019 Oct 10 [cited 2023 May 11];7(19):3177. Available from: </pmc/articles/PMC6953952/>
98. Löndahl M. Hyperbaric oxygen therapy as adjunctive treatment of diabetic foot ulcers. *Med Clin North Am* [Internet]. 2013 [cited 2023 May 11];97(5):957–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23992903/>
99. Kiryu J, Ogura Y. Hyperbaric oxygen treatment for macular edema in retinal vein occlusion: relation to severity of retinal leakage. *Ophthalmologica* [Internet]. 1996 Jan 1 [cited 2023 May 16];210(3):168–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8738462/>
100. Jansen EC, Nielsen NV. Promising visual improvement of cystoid macular oedema by hyperbaric oxygen therapy. *Acta Ophthalmol Scand* [Internet]. 2004 Aug [cited 2023 May 15];82(4):485–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15291949/>
101. Gün RD, Gümüş T, Kardaş ASY, Kardaş G. Acute effect of hyperbaric oxygen therapy on macular and choroidal thickness in patients with type 2 diabetes and diabetic foot ulcers: Optical coherence tomography based study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022 Sep 1;39:102926.

102. Maalej A, Khallouli A, Choura R, Ben Sassi R, Rannen R, Gharsallah H. The effects of hyperbaric oxygen therapy on diabetic retinopathy: A preliminary study. *J Fr Ophtalmol*. 2020 Feb 1;43(2):133–8.
103. Tukenmez Dikmen N, Akyol UC, Comerter D, Sadik MT, Demir N, Sumen SG, et al. The effect of hyperbaric oxygen therapy on retina, choroidal thickness, and choroidal vascularity index. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022 Jun 1;38:102854.
104. [The hyperbaric method in the treatment of diabetic retinopathy, an alternative to laser therapy?] - PubMed [Internet]. [cited 2023 May 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8507603/>
105. Hopf HW, Gibson JJ, Angeles AP, Constant JS, Feng JJ, Rollins MD, et al. Hyperoxia and angiogenesis. *Wound Repair Regen* [Internet]. 2005 Nov [cited 2023 May 16];13(6):558–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16283871/>
106. Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, Hopf HW, Hussain Z, Hunt TK. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch Surg* [Internet]. 2000 [cited 2023 May 16];135(11):1293–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11074883/>
107. Gleißner MW, Spantzel T, Bücken-Nott HJ, Jorch G. [Risk factors of retinopathy of prematurity in infants 32 to 36 weeks gestational age]. *Z Geburtshilfe Neonatol* [Internet]. 2003 Jan [cited 2023 May 15];207(1):24–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12649783/>
108. Oxygen-induced retinopathy in newborn rats: effects of prolonged normobaric and hyperbaric oxygen supplementation - PubMed [Internet]. [cited 2023 May 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3399291/>
109. Krott R, Heller R, Aisenbrey S, Bartz-Schmidt KU. Adjunctive hyperbaric oxygenation in macular edema of vascular origin. *Undersea Hyperb Med* [Internet]. 2000 Dec [cited 2023 May 17];27(4):195–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11419360/>
110. Pfoff DS, Thom SR. Preliminary report on the effect of hyperbaric oxygen on cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg*. 1987 Mar 1;13(2):136–40.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Sinemcan ÇETİNKAYA DULAY
Doğum yeri : Ankara
Yabancı dili : İngilizce

II-Eğitimi

Uzmanlık : SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sualtı Hekimliği
ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı
Lisans : Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Lise : Reha Alemdaroğlu Lisesi

III- Mesleki Deneyimi

2014-2017: İnebolu Devlet Hastanesi
2017-2018: Kara Harp Okulu 1. Basamak Muayene Merkezi- Haymana Devlet Hastanesi
2019-Halen: SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı- Asistan Doktor

IV- Bilimsel İlgi Alanları

- 1- Çetinkaya Dulay Sinemcan, Özgök Kangal Münire Kübra, Zaman Taylan (2021). Akut Lenfoblastik Lösemi Olan ve Kalsiyum Ekstravazasyonuna Bağlı Elinde İskemi ve Nekroz Nedeniyle Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulaması: Olgu Sunumu, 14. Ulusal Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kongresi (Sözlü Bildiri)
- 2- Canarslan Demir Kübra, Özgök Kangal Münire Kübra, Çetinkaya Dulay Sinemcan, Zaman Taylan (2020), Bipolar Bozukluk Tanısı Olan Bir Hastanın Basınç Odası Ekipmanına Zarar Vermesi: Olgu Sunumu, 13. Ulusal Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kongresi (Sözlü Bildiri)

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hiperbarik oksijen tedavisinin (HBOT) diyabetik retinopati üzerine olan etkileri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2022/35 düzeltme

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/35 düzeltme	Tarih: 13.12.2022					
	Sorumlu araştırmacı Doç.Dr. Münire Kübra ÖZGÖK KANGAL olan, yukarıda bilgileri verilen araştırmannın/çalışmanın gerekeçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Bülent ÜNAY

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Bülent ÜNAY	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ Gülhane Tıp Fak	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Serdar DEMİRTAŞ	Biyofizik	SBÜ Gülhane Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	SBÜ Gülhane Tıp Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Suat DOĞANCI	Kalp ve Damar Cerrahisi	SBÜ Gülhane Tıp Fak	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa ALTAY	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	Serbest Hekim	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Kerim Bora YILMAZ	Genel Cerrahi	SBÜ Gülhane Tıp Fak	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şafak AKIN	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Eşref Oğuz GÜVEN	Öroloji	SBÜ Ankara Dr.A.Y. EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yusuf Serdar SAKIN	İç Hastalıkları (Gastroenteroloji)	SBÜ Gülhane Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Kemal Gökhan ULUSOY	Farmakoloji	SBÜ Gülhane Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Eray Serdar YURDAKUL	Tıp Tarihi ve Deontoloji	SBÜ Gülhane Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Bülent ÜNAY
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 2. ÖZGÜNLÜK RAPORU

Tez

ORJİNALLİK RAPORU

% 11	% 10	% 1	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 4
2	sualti.org İnternet Kaynağı	% 2
3	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
4	ERCAN, Feride, KÖRPE, Gülşah and DEMİR, Satı. "Bir Üniversite Hastanesinde Yataklı Servislerde Çalışan Hemşirelerin Maneviyat ve Manevi Bakıma İlişkin Algıları", Gazi Üniversitesi, 2018. Yayın	<% 1
5	Submitted to Türkiye ve Orta Dogu Amme İdaresi Enstit Öğrenci Ödevi	<% 1
6	www.penflip.com İnternet Kaynağı	<% 1
7	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1