



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
SUALTI HEKİMLİĞİ VE HİPERBARİK TIP
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN DİYABETİK
HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER ETKİSİNİN ANALİZİ

Dr. Kübra CANARSLAN DEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
SUALTI HEKİMLİğİ VE HİPERBARİK TIP
ANABİLİM DALI BAşKANLIğI

HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN DİYABETİK
HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER ETKİSİNİN ANALİZİ

Dr. Kübra CANARSLAN DEMİR

Tez Danışmanı:

Bayram KOÇ

Prof. Dr.

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021

ONAY



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926

28.01.2020

Konu : Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Kararları

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 28 OCAK 2019 SALI
TOPLANTI NO : 2020/02
PROJE/ KARAR NO : 2020-40 (Değerlendirilme Tarihi: 28.01.2020)

Üniversitemiz Gülhane Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Bayram KOÇ'un sorumlu araştırmacı olduğu, Uzm. Öğr. Kübra Canarslan DEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Münire Kübra ÖZGÖK KANGAL ve Doç. Dr. Ayşe SAATCI YAŞAR'ın yardımcı araştırmacı oldukları, 2020/40 kayıt numaralı, "**Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Diyabetik Hastalarda Kardiyovasküler Etkisinin Analizi**" başlıklı tıpta uzmanlık tezi proje önerisi, araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

S.NO	AD SOYAD VE UZMANLIK ALANI	İMZA
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR (Anestezi AD Bşk.İği) Etik Kurul Başkanı	
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK (Göğüs Cerr. AD Bşk.İği) Etik Kurul Başkanı Yardımcısı	
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR (Üroloji AD Bşk.İği)	
4	Prof. Dr. Levent KENAR (KBRN, Enstitü)	
5	Prof. Dr. Yusuf İZCİ (Beyin ve Sinir Cerr. AD.Bşk.İği)	
6	Prof. Dr. Ayten TÜRKKANI (Histoloji AD.Bşk.İği)	
7	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ (Hemşirelik Fakültesi)	
8	Prof. Dr. Dilek YILDIZ (Hemşirelik Fakültesi) Sekreter	
9	Doç. Dr. Ali Kağan COŞKUN (Genel Cerr. AD Bşk.İği)	
10	Doç. Dr. Cantürk TAŞÇI (Göğüs Hast. AD Bşk.İği)	
11	Doç. Dr. Suat DOĞANCI (Kalp Damar Cerr. AD Bşk.İği)	
12	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa GÜNEY (Mikrobiyoloji AD Bşk.İği)	

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
Etik-Ankara

TEŞEKKÜR

Çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanarak kendisinden çok şey öğrendiğim, bu tezin konusunun seçimi ve yürütülmesi esnasında bana destek olan Prof. Dr. Bayram KOÇ'a,

Öğrenimim boyunca bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşan, bilimsel yaklaşımı öğretip çalışmalara verdiği destekle akademik gelişimime katkıda bulunan, her türlü sıkıntıda yanımda olan hem hocam hem ablam olarak gördüğüm Dr. Öğr. Üyesi Münire Kübra ÖZGÖK KANGAL'a,

Tez hazırlama sürecinde bilgisini ve desteğini esirgemeyen, yoğun çalışma temposu içinde bana zaman ayıran, çalışma ahlakını ve disiplinini örnek aldığım Prof. Dr. Ayşe SAATCİ YAŞAR'a,

Öğrenimim boyunca bilgi ve becerilerimin gelişmesinde katkısı büyük olan Dr. Öğr. Üyesi Taylan ZAMAN'a,

Asistanlığım boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr Kemal ŞİMŞEK'e, asistan arkadaşlarıma, hemşirelere, basınç odası operatörlerine ve merkezimizde görevli tüm personele,
Tez sürecimdeki teknik yardımları için Yavuz DEMİR ve Güner Alp ÇALIK'a.

Her zor anımda yanı başımda bulduğum, çalışmam sürecinde de desteğini esirgemeyen kardeşlerim Didem Dilara CANARSLAN ve Feyza CANARSLAN'a,

Bugünlerime sayelerinde geldiğim, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, her zaman ve şartta yanımda olan sevgili annem Hüsniye DEMİRTAŞ'a ve babam Adem CANARSLAN'a,

Daima sevgisi ve desteğiyle yanımda olan sevgili eşim Şerafettin DEMİR'e ve varlığı bana güç katan minik ceylanım ZEHRA DEMİR'e;

En içten teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Kübra CANARSLAN DEMİR

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1.1. DİYABETES MELLİTUS.....	1
1.1.1. Epidemiyoloji.....	1
1.1.2. Diyabetin Komplikasyonları.....	2
1.2. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ.....	7
1.2.1. Hiperbarik oksijen tedavisinin etki mekanizmaları	8
1.2.2. HBOT'nin kardiyovasküler etkileri	9
1.2.3. HBOT'nin kontrendikasyonları	11
1.3. KARDİYAK BİYOBELİRTEÇLER	11
1.3.1. Kreatin kinaz (CK) ve izoformları	11
1.3.2. Troponin	12
1.3.3. Natriüretik peptitler	13
1.4. EKG ANALİZİ.....	14
1.4.1. QT intervali.....	14
1.4.2. QT Dispersiyonu	15
1.5. EKOKARDİYOĞRAFİ.....	16
2. MATERYAL-METOD	18

2.1. Çalışma Dizaynı	18
2.2. HBOT Protokolü	19
2.3. Kardiyak Biyomarkerların Ölçümü	19
2.3.1. Troponin ölçüm yöntemi:	19
2.3.2. NT-Pro BNP ölçüm yöntemi	20
2.4. EKG Değerlendirilmesi	20
2.4.1 QTd ölçümü	20
2.5. Ekokardiyografik Değerlendirme	20
2.6. İstatistiksel Analizler	21
3. BULGULAR	22
4. TARTIŞMA.....	33
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
6. KAYNAKÇA	42
7. ÖZGEÇMİŞ.....	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
AKŞ	: Açlık kan şekeri
Ang II	: Anjiyotensin 2
ANP	: Atriyal Natriüretik Peptid
AT1R	: Anjiyotensin 2 Tip 1 Reseptör
ATA	: Atmosfer Absolute
BNP	: Beyin Natriüretik Peptid
CK-MB	: Kreatin Kinaz Miyokardial Band
CNP	: C-Tipi Natriüretik Peptid
DKM	: Diyabetik Kardiyomiyopati
DM	: Diyabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
Hb	: Hemoglobin
HbA1c	: Glikozile Hemoglobin
HBOT	: Hiperbarik Oksijen Tedavisi
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LV	: Sol Ventrikül
NO	: Nitrik Oksit
O ₂	: Oksijen
PKC	: Protein Kinaz C
QTc	: Düzeltilmiş QT İntervalı
QTd	: QT Dispersiyonu
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
ROS	: Reaktif Oksijen Türü
RV	: Sağ Ventrikül
WBC	: Beyaz Küre Sayısı
LV MPI	: Sol Ventrikül Miyokard Performans İndeksi

SPAB : Pulmoner arteriyel sistolik basıncı
DT :Deselasyon Zamanı
TAPSE :Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi
RVFAC :Sağ Ventrikül Fraksiyon Alan Değişimi



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.1 DM sınıflandırılması.....	2
Tablo 1.2 DM'un Kronik Komplikasyonları.....	3
Tablo 1.3 Troponin I'nın koroner arter hastalığı dışında yükseldiği durumlar	13
Tablo 3.1 Hastalara Ait Tanımlayıcı Veriler	22
Tablo 3.2 Hastaların Laboratuvar Değerleri.....	23
Tablo 3.3 Hastaların Kardiyak Enzim Değerleri	24
Tablo 3.4 Hastaların EKG Analizleri.....	24
Tablo 3.5 Hastaların EKO değerlerinin karşılaştırılması	29



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1 Basınç ile O ₂ çözünlüğü ilişkisi.	9
Şekil 1.2 Normal elektrokardiyografide dalgalar ve intervaller	15
Şekil 3.1 HBOT İlk Seans Öncesi ve Sonrası Troponin I Değerlerinin Karşılaştırılması	25
Şekil 3.2 HBOT İlk Seans Öncesi ve Sonrası NT-ProBNP Değerlerinin Karşılaştırılması	25
Şekil 3.3 HBOT İlk Seans Öncesi ve Sonrası CK-MB Değerlerinin Karşılaştırılması	26
Şekil 3.4 HBOT İlk Seans Öncesi ve Sonrası Nabız sayılarının Karşılaştırılması	27
Şekil 3.5 HBOT İlk Seans Öncesi ve Sonrası QTc Değerlerinin Karşılaştırılması	27
Şekil 3.6 HBOT İlk Seans Öncesi ve Sonrası QT dispersiyon ve QTc dispersiyon Değerlerinin Karşılaştırılması	28
Şekil 3.7 HBOT ilk seans öncesi ve sonrası PR mesafelerinin karşılaştırılması	28
Şekil 3.8 HBOT İlk Seans Öncesi ve Sonrası LV MPI Değerlerinin Karşılaştırılması	30
Şekil 3.9 HBOT İlk Seans Öncesi ve Sonrası LV MPI Değerlerinin Karşılaştırılması	30

ÖZET

Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Diyabetik Hastalarda Kardiyovasküler Etkisinin Analizi

İnsanlarda Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT) sırasında hem yüksek basınç hem de hiperoksijenasyon nedeniyle kardiyovasküler fizyolojide değişiklikler olmaktadır. HBOT esnasında periferik vazokonstriksiyon, bradikardi ve kardiyak outputta düşüş görülür. HBOT'nin kardiyovasküler sistem (KVS) üzerindeki bu fizyolojik etkileri, sağlıklı insanlarda tolere edilir. Ancak altta yatan kardiyak hastalığı olan hastalar, HBOT sırasında pulmoner ödem ve ölüm gibi ciddi sorunlar yaşayabilir. Diyabetes Mellitus (DM) hastalarında DM'nin kardiyak komplikasyonları gelişebilmektedir. Bu nedenle DM hastalarında HBOT'nin kardiyovasküler fizyoloji üzerinde olumsuz etkileri olabilir. Çalışmamızda HBOT'nin diyabetik hastalardaki kardiyovasküler etkilerini incelemeyi amaçladık.

Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kliniği'ne başvuran diyabetik hastaların ilk HBOT seansı öncesi ve sonrası NT-ProBNP, troponin I, CK-MB, Elektrokardiyografi (EKG) veya Ekokardiyografi (EKO) bulguları karşılaştırılmıştır.

Bir seans HBOT maruziyeti sonunda EKG bulguları analiz edildiğinde kalp hızında anlamlı bir düşüş saptanırken; QTc, QT dispersiyon ve QTc dispersiyon ölçümlerinde anlamlı bir artış olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,003$, $p<0,001$, $p=0,015$). Kardiyak enzimlerde ise bir HBOT seansının ardından troponin I değerlerinde anlamlı bir artış saptanırken, Pro-BNP ve Kreatin Kinaz MB (CK-MB) değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (Sırasıyla $p=0,009$, $p=0,300$, $p=0,86$). EKO bulgularında genel olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Sadece sol ventrikül miyokard performans indeksinde (LV MPI) anlamlı artış saptanmıştır ($p=0,026$). Ayrıca pulmoner arteriyel sistolik basıncında (SPAB) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ortanca değerinde artış gözlenmektedir ($p=0,221$).

HBOT'nin kısa süreli maruziyeti kardiyak fonksiyonları ve antioksidan sistemleri bozulmuş olan DM hastalarında akut dönemde kardiyak açıdan olumsuz etkiler oluşturabilir. DM tanısı olan hastalar HBOT öncesi değerlendirirken kardiyak

yönden ayrıntılı değerlendirilmelidir. DM hastalarında HBOT'nin kardiyovasküler etkilerinin saptanması için daha kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hiperbarik oksijen tedavisi, troponin, kardiyovasküler

Yazar: Dr. Kübra CANARSLAN DEMİR

Danışman: Prof. Dr. Bayram KOÇ



ABSTRACT

Analysis of the Cardiovascular Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy in Diabetic Patients

During Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) in humans, there are changes in cardiovascular physiology due to both high pressure and hyperoxygenation. Peripheral vasoconstriction, bradycardia and a decrease in cardiac output are observed during HBOT. These physiological effects of HBOT on the cardiovascular system (CVS) are tolerated in healthy people. However, patients with underlying cardiac disease may experience serious problems during HBOT such as pulmonary edema and death. Cardiac complications of DM may develop in patients with diabetes mellitus (DM). Therefore, HBOT may have negative effects on cardiovascular physiology in DM patients. In our study, we aimed to examine the cardiovascular effects of HBOT in diabetic patients.

The findings of NT-ProBNP, troponin I, CK-MB, Electrocardiography (ECG) or Echocardiography of diabetic patients who applied to the Ministry of Health University Gülhane Training Research Underwater and Hyperbaric Medicine Clinic were compared before and after the first HBOT session.

When ECG findings are analyzed at the end of a session of HBOT exposure, a significant decrease in heart rate is detected; A significant increase was observed in the measurements of QTc, QT dispersion and QTc dispersion (respectively $p=0.001$, $p = 0.003$, $p <0.001$, $p = 0.015$). In cardiac enzymes, there was a significant increase in troponin I values after an HBOT session, but no significant change in Pro-BNP and Creatine Kinase MB (CK-MB) (respectively $p =0.009$, $p = 0.300$, $p = 0.86$). In general, there was no significant change in echocardiographic findings. Only LV MPI was found to be significantly increased ($p= 0.026$). In addition, an increase in the median value is observed in SPAP, although it is not statistically significant ($p = 0.221$).

Short-term exposure of HBOT may cause adverse cardiac effects in the acute period in DM patients with impaired cardiac functions and antioxidant systems. Patients diagnosed with DM before HBOT should have a detailed cardiac examination. More comprehensive and prospective studies are needed to determine the cardiovascular effects of HBOT in DM patients.

Keywords: Hyperbaric oxygen therapy, troponin, cardiovascular

Author: Dr. Kübra CANARSLAN DEMİR

Counsellor: Prof. Dr. Bayram KOÇ



1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes mellitus (DM), vücutta insülinin yetersiz üretilmesi veya etkin olarak kullanılamamasına bağlı oluşan hiperglisemiyle seyreden akut ve kronik komplikasyonları olan bir hastalıktır. Pankreastan salgılanan insülinin efektif olarak kullanılmadığı koşullarda, glukoz hücrelere yeterli miktarda alınamaz ve kan glukozu hiperglisemik seyreder. Hiperglisemi sonucunda gelişen polidipsi, poliüri, kilo kaybı, nöropati, görmede bulanıklık, enfeksiyonlara yatkınlık gibi semptomlar diyabete tanı koymak için önemli semptomları oluşturur.

Etyopatogeneze göre Tip 1 ve Tip 2 DM olarak iki ayrı grupta incelenebilir. Tip 1 DM, pankreasın insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün yanıt nedeniyle progresif olarak yıkımı sonucunda oluşur. Beta hücreleri yıkıldığı için insülin üretimi durur. Bu hastalara eksojen olarak insülin verilir. Çoğunlukla genç erişkin ve çocukluk çağında görülür. Tip 2 DM ise en sık görülen DM tipidir. Tip 2 DM, insülin direnci veya insülin salınımında bozukluk sonucunda gelişir. Obezite, sedanter yaşam tarzı, ileri yaş, hipertansiyon, dislipidemi ve gestasyonel diyabet hikayesi olan kişilerde daha sık görülür. Tip 1 DM'ye kıyasla hiperglisemi daha yavaş gelişir, diyabet semptomlarının çıkması daha uzun sürebilir [1].

1.1.1. Epidemiyoloji

Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (International Diabetes Foundation-IDF) göre 2014 yılında 382 milyon olan DM tanısı olan kişi sayısının 2035 yılında 471 milyon olacağı öngörülmektedir. Bozulmuş glukoz toleransı olan 316 milyon kişi ise DM açısından risk altındadır.

2010 yılında yapılan Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubunun TURDEP-II çalışmasında Türk erişkin toplumunda DM prevalansı %13,7 olarak saptanmıştır. Ayrıca 1998'de yapılan TURDEP-I çalışmasında ise DM prevalansı %7.2 ve bozulmuş glukoz toleransı prevalansı %6.7 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de 12 yılda DM prevalansı %90, obezite ise %44 artmıştır [2].

Tablo 1.1 DM sınıflandırılması

1. Tip 1 DM
2. Tip 2 DM
3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)
4. Diğer a. Beta Hücresinin Genetik Bozuklukları b. İnsülin Etkisindeki Genetik Defektler c. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları d. Endokrinopatiler e. İlaç ve Kimyasallara Bağlı Diyabet f. Enfeksiyonlara Sekonder Diyabet g. İmmün Kaynaklı Diyabetin Sık Görülmeyen Formları h. Diyabete Eşlik Edebilen Genetik Sendromlar

1.1.2. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları için birden fazla teori öne sürülmüştür. Bu teorilerin hepsi hipergliseminin etkilerine bağlıdır. Teorilerden ilki hücre içi glukozun artmasıyla hücresel proteinlerin enzimatik olmayan glukozilasyona girerek ileri glukozilasyon son ürünleri (advanced glycosylation end products-AGE) üretmesi ile ilişkilidir. Enzimatik olmayan glukozilasyon, proteinlerin amino grubu ile proteinlerin etkileşmesi sonucu gelişir. Proteinler (kollajen, ekstrasellüler matriks proteinleri) AGE'ye çapraz bağlanır. Hücre içinde AGE varlığı, hücresel fonksiyon kaybına neden olur. Reaktif oksijen türlerinin (reactive oxygen species-ROS) üretimini arttırır. Hücre içi sinyal iletim yollarını etkiler. Ateroskleroza hızlandırır. Glomerüler fonksiyon kaybına neden olur. Nitrik oksit (NO) sentezini azaltır. Endotel disfonksiyonuna neden olur. Ekstrasellüler matriks yapısını değiştirdiği gösterilmiştir. Serum AGE seviyesi glisemi düzeyi ile doğru orantılıdır; glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azaldıkça AGE birikir [1]. Diyabetin kronik komplikasyonlarını tedavi etmek ve önlemek için, mevcut tedavilere ek olarak, AGE üretimini engelleyiciler ve çapraz bağ oluşumunu inhibe ediciler, yüksek miktarda antioksidanlar kullanılarak yeni tedaviler planlanmaktadır [3].

Diğer teori ise glukozun sorbitol yolağı üzerinden açıklanmıştır. Hücre içi glukoz, ilk olarak fosforilizasyon sonrasında glikoliz ile metabolize olur. Hücre içi glukoz yükseldiğinde glukozun bir kısmı aldoz redüktaz enzimiyle sorbitole dönüştürülür. Sorbitol konsantrasyonlarının yüksek olması redoks potansiyelinde değişiklik, miyoinositolde azalma gibi hücre fizyolojisinde değişikliklere sebep olur. Bunlar hücresel fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Bu teori insanlarda test edilmiş, aldoz redüktaz inhibitörleri kullanılmış fakat nöropati, retinopati veya nefropatiye herhangi bir etkisi gösterilmemiştir [1].

Başka bir teoride ise hiperglisemin ROS'larla birleşerek diaçilgliserol oluşumunu arttıracığı, bunun da endotelial protein kinaz C'yi (PKC), aktive edeceği ileri sürülmüştür. PKC çeşitli hücresel olayları etkileyerek diyabetik komplikasyonlara neden olur. Vasküler oklüzyon, bazal membran kalınlaşması, vasküler permeabilite artışı ve aterosklerozun hızlanmasına sebep olur [1].

Tablo 1.2 DM'un Kronik Komplikasyonları

Makrovasküler komplikasyonlar
Hipertansiyon Koroner arter hastalığı Serebrovasküler hastalık Periferik Arter Hastalığı
Mikrovasküler komplikasyonlar
Diyabetik nefropati Diyabetik retinopati Diyabetik nöropati
Diğer kronik komplikasyonlar
Gastrointestinal (gastroparezi, diyare) Genitoüriner (üropati, seksüel disfonksiyon) Dermatolojik Kemik ve mineral metabolizma bozuklukları Diyabetik ayak Psikolojik problemler ve psikiyatrik bozukluklar

1.1.2.1. DM İlişkili Kardiyovasküler Komplikasyonlar:

DM, koroner arter hastalığı, aterosklerotik damar hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık riskini arttırır. Tip 2 DM'de ölümlerin %80'i makrovasküler komplikasyonlara bağlıdır. Bu nedenlerin %70'ini ise koroner kalp hastalığı oluşturur [4].

Erişkin DM hastalarında kardiyovasküler nedenli ölümler, DM olmayan kişilere kıyasla 2-4 kat fazladır. Koroner arter hastalığı olanların %55'inden çoğunda DM mevcuttur. Koroner arter hastalığı riski hafif glukoz intoleransı olanlarda bile yüksektir. DM olan kişiler koroner arter hastalığı olmadığında bile kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk grubundadır. Koroner arter hastalığı sıklığı genel popülasyonda %2-4 arasında iken DM'u olanlarda %55 dir. Bu sebeplerden dolayı diyabet, Amerikan Kalp Cemiyeti bilimsel raporunda (1999) "Diyabet kardiyovasküler bir hastalıktır" ifadesiyle tanımlanmıştır [5]. Tip 2 DM'lu hastalarda, hipertansiyon, hiperinsülinemi, obezite, serum lipid anormallikleri gibi birden fazla kardiyovasküler risk faktörü birlikte bulunabilir [6].

Akut koroner sendromlu hastaların ise %20'sinde diyabet mevcuttur. Akut miyokard infarktüs geçiren hastalarda glukoz düzeyi yüksek olanların hastane içi ölüm oranınının 4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Akut miyokard infarktüs öyküsü olan ve DM tanısı olan hastalarda ölüm, DM olmayan hastalara göre 2-3 kat daha yüksektir [7]. Akut miyokard infarktüsünden sonra DM hastalarının prognozu DM olmayanlara kıyasla daha kötüdür [8, 9]. Akut miyokard infarktüsü geçiren DM hastalarda infarktüs sonrası ölümlerin en önemli sebebi kalp yetmezliğidir. Bu ölümler genellikle hastane içi dönemde meydana gelir [9, 10]. Koroner arter hastalığı olmayan orta yaş DM hastalarda 7 yılda akut miyokard infarktüsü geçirme sıklığı, DM olmayan koroner arter hastalarının akut miyokard infarktüsü geçirme sıklığı ile aynıdır [11].

DM, aterosklerozun oluşumunu hızlandırır. Daha yaygın aterosklerotik lezyona neden olarak koroner damar tutulumunun daha fazla olmasına sebep olmaktadır [12, 13]. Bazı hastalara kardiyak kateterizasyon yapılmıştır. DM olanlarda ciddi distal ve proksimal koroner arter hastalığı anlamlı derecede daha fazla görülmüştür [14, 15]. Bunlara ek olarak, tromboz ve plak ülserasyonu DM hastalarında anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır [16, 17]. Hipergliseminin süresi ve derecesinin de mikrovasküler komplikasyonların oluşmasında risk faktörü olduğu bilinmektedir [18]. Ancak tip 2

DM hastalarında, DM süresi ve şiddeti ile makrovasküler komplikasyonların ilişkili olduğu gösterilememiştir [19, 20]. Tip 2 DM olan hastalarda, hiperglisemi ateroskleroz ilerlemesini hızlandırmada önemli rol oynamaktadır. Toplum temelli çalışmalarda hiperglisemi derecesinin kardiyovasküler olayların riskini arttırdığı gösterilmiştir [21, 22].

DM'li hastalarda sıkı glisemik kontrol mikrovasküler komplikasyonların gelişimini engellemede önemlidir. Tip 2 DM tedavisinde, diyabetin mikrovasküler komplikasyon riskininin sıkı glisemik kontrol ile azaltıldığı saptanmıştır[23-26]. Ayrıca yapılan çalışmalarda DM'li hastalarda tanı konulduğu zaman sıkı glisemik kontrolün sağlanmasının mikrovasküler hastalık oluşmasını, miyokard infarktüsü geçirme ve ölüm riskini önemli oranda azalttığını göstermiştir[23, 27]

1.1.2.2. Diyabetik Kardiyomiyopati:

Diyabetik Kardiyomiyopati (DKM) belirli koroner arter hastalığı olmaksızın meydana gelen kardiyak bir komplikasyonudur [28]. DM kalp üzerinde fonksiyonel ve yapısal değişikliklere sebep olmaktadır. DKM'nin fizyopatolojisinde, oksidatif stres, bozulmuş hücre metabolizması, ekstraselüler matriks içeriğinde değişiklik, fibrozis oluşumu, otonomik fonksiyon bozukluğu, insülin sinyalinde bozulma, hücre zarı ve içerisindeki sinyal yollarının bozulması yer almaktadır [29].

DM hastalarında kardiyak olarak da otonomik nöropati gelişebilir. Bu durum diyastolik disfonksiyon oluşmasına katkıda bulunur. Parasempatik/semptomatik miyokard uyarımının azalması ve koroner damarların azalmış vazodilatör yanıtından dolayı ventrikülerin diyastolik fazda ventriküler doluşunda bozulma meydana gelir [30, 31].

DKM patofizyolojisinde yağ asitleri de rol oynamaktadır. Hiperlipidemi, koroner damarlarda endotel disfonksiyonuna neden olur. Bunun yanı sıra hücresel düzeyde de bozukluğa sebep olur. Pirüvat oksidasyonu ve miyokardda enerji üretimini olumsuz etkiler, bunun sonucunda eksitasyon kontraksiyon eşleşmesinde bozulma olur [32-34].

DM hastalarında dokudaki renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivitesi önemli ölçüde artmaktadır [35]. Bunlara ek olarak kardiyak fibroblastlarda ve miyositlerde yüksek glukoz düzeyine cevap olarak renin proteini seviyesi ve renin mRNA düzeyi artmıştır [35, 36].

DKM'de kan glukozu artar ve RAAS aktive olur buna bağlı anjiyotensin 2 (Ang II) seviyeleri yükselir. Ang II seviyesinin yükselmesine bağlı olarak anjiyotensin 2 tip 1 reseptör (AT1R) aktivitesinde artış olur, bunun sonucunda fibrozis artar [37, 38]. Bunlara ek olarak ROS üretimi ve inflamasyon artar. Uyarı iletimi bozulur. Kardiyak metabolizmada değişiklikler oluşur [39]. DKM'de hücresele Ang II/AT1R aktivasyonunda artış, aksiyon potansiyeli süresini uzatır. Yapılan çalışmalara göre bunun sebebi geçici dışı doğrultucu potasyum akımı (I_{to}) ve içeri doğrultucu potasyum akımının (I_{K1}) baskılanmasıdır [40]. DKM'de Ang II/AT1R sinyal iletimi uyarılmayı etkilemesinin yanı sıra, kasılma fonksiyonunu da etkilemektedir. Kasılma fonksiyonunun bozulmasının nedeni Ang II/AT1R sinyalinin bazı yollarla hücre içi Ca^{2+} düzenlenmesini etkilemesidir [41].

DKM'de hipertrofi olmaksızın diyastolik fonksiyonda bozulma meydana gelebileceği tespit edilmiştir [42]. DM olan hastalarda, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) normalden, sol ventrikül diyastolik fonksiyonunda bozukluk gözlenebilir. Bu diyastolik fonksiyon bozukluğunun nedeni relaksasyonun normal olmaması ve/veya yalancı normal dolum olabilir [43, 44]. DM hastalarında sol ventrikül sistolik fonksiyonda bozulma, diyastolik fonksiyon bozukluğu sıklığına göre daha az sıklıkta meydana gelmektedir [45-47].

DKM'de fibrozis oluşumu sık görülen bir patolojidir. Streptozotozin ile DM oluşturulan fare modeliyle yapılan çalışmada, DM'nin kalpte fibroze neden olduğu gösterilmiştir [37]. İntersistiyel alanda kollajen birikimi olur buna bağlı kalbin fonksiyonlarında bozulma meydana gelir. Sonuç olarak miyokardı sertleştirerek kalp yetmezliğine neden olabilir. Ventriküllerde miyokardın tüm tabakalarında kollajen birikimi sonucunda miyokardda sertlik oluşur. Bunun sonucunda ventrikül fonksiyonu bozulur [48]. Streptozotozin ile DM gelişen sıçanlarda hücreler arası alanda kontrol grubuna göre %43,8 oranında daha fazla fibrozis oluşmuştur [49].

İnterkale diskler ve miyofibrillerde meydana gelen değişiklikler DKM'deki yapısal farklılıkların içerisinde değerlendirilmektedir. DM olan sıçanlarda interkale disklerin ve kardiyomiyositlerin yapısı, kontrol grubuna kıyasla büyük oranda bozulmuştur [50]. Komşu kardiyomiyositler interkale diskler aracılığı ile birbirine bağlanır. Elektriksel uyarılar interkale diskler aracılığı ile hızlı ve optimal şekilde iletilir. DM olan sıçanlarda interkale diskte meydana gelen bozukluk nedeniyle

elektriksel iletimin yavaşlaması DM hastalarında kalp yetmezliğinin oluşmasının sebebi olarak düşünülmektedir [51, 52]. Uzun süren DM olgularında kardiyak miyofibrillerde kayıp olduğu bilinmektedir [53]. Aynı zamanda kardiyak miyofibrillerde ATPaz aktivitesinde azalma olmaktadır [54]. Kalbin kasılmasında esas eleman olan miyofibrillerin sayıca azalması veya miyofibrillerde fonksiyon bozukluğu meydana gelmesi sonucu kalp debisi azalır. Bu veriler, sağlıklı bireylere göre DM hastalarında kalp yetmezliği gelişme ihtimalinin yüksek olduğunu göstermektedir.

DM hastalarında inflamasyonun arttığı saptanmıştır [55]. İnflamatuvar süreçlerin de DKM gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir [56-58]. DKM patofizyolojisinde önerilen bir diğer mekanizma ise oksidatif stresle artmış inflamasyonun ilişkili olmasıdır [59, 60]. Fibrozis ve inflamasyonu artıran yolakların çoğu apoptozis ve nekrozu aktive edebilir. DM tanısı olan hastaların ve DM geliştirilmiş kemirgen modellerin kalplerinde artmış apoptozis ve nekroz sıklıkla görülür [61-63].

Ayrıca DKM'de endotel disfonksiyonu da görülebilir. Kronik hiperglisemi ve hiperlipidemi buna katkıda bulunur. NO üretimi bozulur. Vazokonstriktör prostaglandinler, vasküler büyüme faktörleri, plateletler, endotel adezyon molekülleri artar. Bu durum vazomotor tonusu artırır. Vasküler geçirgenlik artar. Endotel büyümesini ve endotelde remodelingi sınırlanır. Hiperglisemi nedeniyle endotelde matriks üretimi de artar. Buna bağlı olarak bazal membran kalınlığını artar [64-66]. Bu mekanizmalar DM hastalarında DKM oluşumunun patofizyolojik süreçlerini açıklamaktadır.

1.2. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT), kapalı bir oda içinde maske, başlık veya endotrakeal tüp yoluyla 1 atmosfer aboslute (ATA)'den daha yüksek basınçta, aralıklı veya sürekli olarak %100 O₂ solutulan bir tedavi yöntemidir. Klinik amaçlarla uygulandığında 1.4 ATA'dan daha yüksek bir basınçta yapılması gerekir [67, 68]. HBOT, tek kişilik ve çok kişilik basınç odalarında gerçekleştirilir. Tek kişilik basınç odalarında yalnızca bir kişi tedavi edilebilirken, çok kişilik basınç odalarında aynı anda birden fazla hasta tedavi edilebilir [69]. Tek kişilik basınç odalarında ortam O₂ ile

basınçlandırılıp hasta doğrudan ortamdan O₂ soluyabilmektedir. Bunun yanı sıra ortam atmosfer havası ile basınçlandırılırsa O₂'yi maske ile alabilir. Çok kişilik basınç odalarında ise ortam sadece atmosfer havası ile basınçlandırılır; hastalar maske, başlık veya endotrakeal tüp yardımıyla O₂ solurlar [70, 71].

1.2.1. Hiperbarik oksijen tedavisinin etki mekanizmaları

1.2.1.1. Basıncın doğrudan etkileri:

Gaz kanunlarından birisi olan Boyle Kanunu'na göre basınç arttıkça gaz hacmi küçülür. Aşağıda Boyle Kanunu'nu tanımlayan formülü görebilirsiniz.

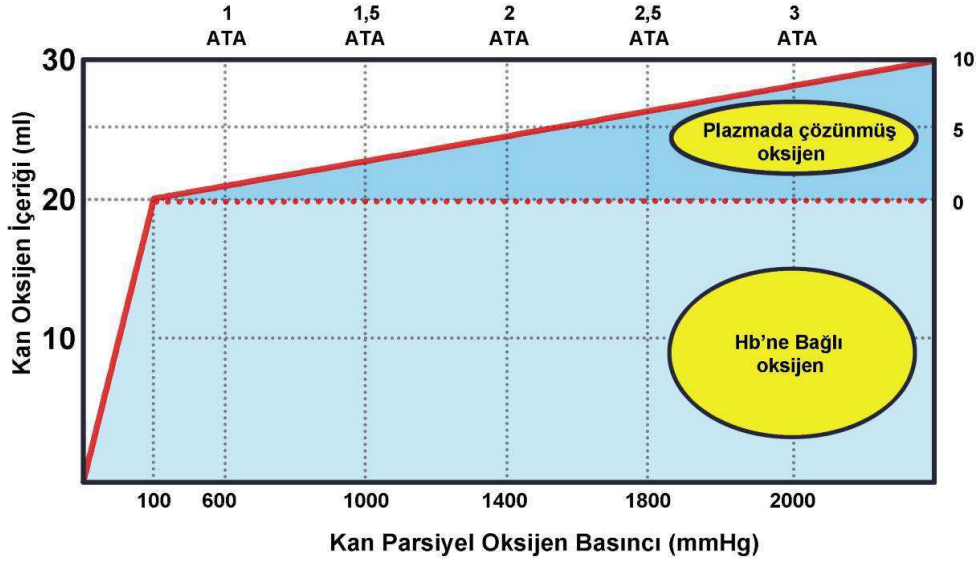
$$P.V = k \text{ (T sabit) } P: \text{ Basınç } V: \text{ Hacim } k: \text{ Sabit}$$

Basıncın bu etkisinden özellikle dekompresyon hastalığı ve arteriyal gaz embolisi gibi hastalıkların HBOT ile tedavisinde faydalanılmaktadır. Bu hastalıklarda altta yatan patoloji doku içerisinde var olan gaz kabarcıklarıdır. HBOT esnasında artan ortam basıncının etkisi ile gaz kabarcık boyutu küçülür. Gaz kabarcığının çapı küçülürken belirli bir seviyenin altına geldikten sonra, yüzey gerilimi de artmış olacağı için gaz kabarcığı önce kollabe olacaktır ve ardından absorbe edilecektir. Basınç değişimi sonucunda oluşan barotravmalar da Boyle Kanunu'yla açıklanabilir [68].

1.2.1.2. Artan parsiyel oksijen basıncına bağlı etkiler:

Fizyolojik şartlarda hemoglobin (Hb) O₂ ile %97 oranında satüredir. Bundan dolayı normobarik ortamda %100 O₂ solunması Hb'nin O₂ saturasyonunda belirgin bir artış sağlamaz. Plazmada çözülmüş halde bulunan oksijen (O₂) miktarını hafif arttırır. Sonuçta dokuların O₂ miktarında anlamlı fark olmaz [68].

Henry Kanunu'na göre sıcaklık sabitken gazın parsiyel basıncı ile sıvı içinde çözünen gaz miktarı doğru orantılıdır. Buna göre ortam basıncının arttıkça O₂'nin plazmada çözünen miktarı artar. Böylece kanın O₂ taşıma kapasitesi artar. (Şekil 1.2.1.2.1) Atmosfer havasının solunması sırasında, 100 mililitre (mL) kanda çözülmüş olan O₂ miktarı 1 ATA'da 0,3 mL, 2 ATA'da 0,8 mL iken, %100 O₂ solunmasıyla bu değer, 1 ATA'da 2 mL, 2 ATA'da 4 mL olmaktadır.



Şekil 1.1 Basınç ile O₂ çözünürlüğü ilişkisi. Basınç arttıkça çözünen O₂ miktarı artmakta, hemoglobine bağlı olan kısım ise hemen hemen sabit kalmaktadır [72].

1.2.2. HBOT'nin kardiyovasküler etkileri

HBOT, sağlıklı kan damarlarında vazokonstriksiyona neden olur. En az 2 ATA kısmi O₂ basıncına maruz kalmanın, arteriolar vazokonstriksiyonu indüklediği ve sistemik vasküler direnci arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir [73, 74]. Hiperoksik ortam, endotelyum tarafından üretilen NO radikallerinin oksidasyonunu artırır. Böylece NO'nun vazodilatasyon etkisi azalır. HBOT prostaglandinler gibi diğer vazodilatör bileşiklerde değişikliklere yol açarak vazokonstriktör etkiye katkıda bulunabilir. Önemli olan diğer bir durum ise merkezi vazoregülasyondur. HBOT, merkezi vazoregülasyonu etkileyerek vazokonstriksiyonda rol oynayabilir [75].

Arteriolar vazokonstriksiyon ve sistemik vasküler dirençteki net artış, doku ödeminde genel bir azalmaya ve doku oksijenasyonunda artmaya neden olur. Vazokonstriksiyon kan akışını kısmen engellemesine rağmen, plazmanın hiperoksijenasyonu sayesinde doku oksijenizasyonunda artış olur.

HBOT, ayrıca vagal aktiviteyi artırarak sinüs bradikardisine yol açar [75]. Vagal aktivasyonun arkasındaki mekanizma, vagusun dorsal motor çekirdeği ve solitarius çekirdeğindeki nöronların uyarılmasını içerir. HBOT'nin kalp hızının yavaşlatmasına neden olan bir başka faktör ise kalbin azota bağımlı beta blokajı olduğu

öne sürülmüştür. Ancak, bu iddia için henüz güçlü kanıtlar yoktur [76]. HBOT ile ilişkili bradikardi, hem artan O₂ hem de artan basıncın bir sonucu olarak kabul edilir. Hiperoksi, bradikardinin başlatılmasından ve sürdürülmesinden sorumlu başlıca faktördür. Bununla birlikte, HBOT'nin basınç etkisinden kaynaklanan da bir bradikardi vardır. HBOT ile ilişkili bradikardide her iki kuvvet de önemli bir rol oynar [77]. Demchenko ve arkadaşları HBOT'nin korotis sinüs veya arkus aortadaki baroreseptörleri uyararak bradikardi oluşturduğunu göstermişlerdir[78].

Hiperbarik hiperoksik koşulların diğer kardiyovasküler etkileri arasında kalp debisinde, atım hacminde ve ventriküler kontraksiyonda azalma yer alır. Kalp debisindeki azalmanın, esas olarak hiperoksinin indüklediği bradikardiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, kardiyak kontraksiyonun azalması da katkıda bulunan başka bir faktör olabilir. Çoğu hastada, HBOT sırasında kan basıncı değişmeden kalır [79].

Mitokondriyal solunum hızı, oksidatif fosforilasyon sırasında adenozin trifosfat üretimini etkiler. Bu yüzden miyokardiyal fonksiyonun temel bir bileşenidir. Mitokondriyal fosforilasyon O₂ miktarına bağlıdır. Hiperbarik hiperoksik koşullar, miyokardiyumun (veya diğer dokular) düşük oksijenize bölgelerine, O₂ sağlayabilir. Bu, hücreler enerji üretmeye devam ederler. HBOT miyokardiyumun veya diğer dokuların fizyolojik şartlardaki enerji üretebilme kapasitelerini korumalarını sağlar [80].

Hiperbarik ortamlara maruz kalmanın bazen kalpte elektriksel aktivite bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir. Bu durumun, vagal tonustaki bir artışın yanı sıra kanın toraksa göllenmesinden dolayı oluşan kalp distansiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. HBOT kaynaklı artan hidrostatik basınç, miyokardiyal hücre zarını doğrudan etkileyerek miyosit uyarılabilirliğini ve iletimini de azaltır. Ek olarak, kardiyak eksitasyon-kontraksiyon bağlantısının değişmesi, aritmilerin başka bir nedeni olabilir. Kaydedilen en belirgin ileti anormalliği QT aralığı uzamasıdır. QT uzaması, bradikardi seviyesi ile orantılıdır. Kalp hızı azaldıkça daha belirgin hale gelir. Klinik çalışmalarda ekstra atım ve izole erken atımların insidansındaki artış da gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu iletim anormallikleri, hasta için fizyolojik sonuçlar açısından oldukça önemsizdir [79].

1.2.3. HBOT'nin kontrendikasyonları

HBOT için tek mutlak kontraendikasyon tedavi edilmemiş pnömotoraktır. Tedavi sırasında oluşan basınç değişikliği pnömotoraksın tansiyon pnömotoraksa dönüşmesine neden olabilir. Bu durumun meydana getirebileceği hayati tehlike sebebiyle tedavi edilmemiş pnömotoraks varlığı kesin kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir [81].

HBOT göreceli kontrendikasyonları arasında üst solunum yolu enfeksiyonu, karbondioksit retansiyonunun eşlik ettiği amfizem hastaları, akciğer grafisinde saptanmış olan asemptomatik hava kisti veya blep varlığı, göğüs ya da kulak cerrahisi öyküsü, kontrolsüz yüksek ateş, hamilelik, klostrofobi, nöbet öyküsü, göğüs ya da kulak cerrahisi öyküsü, konjestif kalp yetmezliği, herediter sferositoz ve spontan pnömotoraks öyküsü vardır. Bu durumdaki hastalarda HBOT gerekliyse meydana gelebilecek komplikasyonlar düşünülmeli bu komplikasyonları önlemek için gerekli önlemler alınmalıdır [81, 82]. HBOT'nin göreceli kontrendikasyonları var olan bir hastada, hastanın durumu ve tedavinin getireceği fayda düşünülerek, doktor tarafından karar verilir [81].

1.3. KARDİYAK BİYOBELİRTEÇLER

Majör veya minör miyokardiyal hasara tanı konulmasında yarar sağlayan laboratuvar testlerine kardiyak biyobelirteçler denir [83]. Kreatin Kinaz MB (CK-MB) ve kardiyak troponinler günümüzde kardiyak hasarı değerlendirmek için en iyi bilinen ve en sık kullanılan biyobelirteçlerdir [84]. Kardiyak troponinler, akut miyokard infarktüsü tanısında CK-MB'den daha değerlidir [85]. Miyogloblin, miyokarda spesifik değildir. Fakat kardiyak hasarda ilk yükselen belirteçtir. Negatif prediktif değeri %100'dür. Bu yüzden klinik kullanımı vardır.

1.3.1. Kreatin kinaz (CK) ve izoformları

Adenozin trifosfatı ve kreatini kullanarak fosfokreatin oluşturur. Mitokondriyal ve sitoplazmik izoenzimleri vardır. Enzimin sitoplazmadaki formu M

ve B olmak üzere iki alt üniteden oluşur. Üç izoenzime sahiptir. Bunlar CK-BB, CK-MB, CK-MM'dir. Mitokondriyal CK'nın da iki izoenzimi vardır. CK-MM iskelet ve kalp kasında bulunur. CK-MB miyokarda daha spesifiktir. Fakat bazı kronik kas hastalıklarında veya aşırı fiziksel aktivite yapan sağlıklı kişilerde serum CK-MB düzeyleri artabilir. Miyokard infarktüsü geçiren hastalarda CK-MB hızlı artış gösterir. Fakat yaklaşık 4-6 saat sonra üst referans değerini geçer. Tepe değerine ise yaklaşık 24 saatte ulaşır. Akut miyokard infarktüsü için geçiren bir hastada tanısal test olarak CK-MB'nin hasta başvurduğu andaki duyarlılığı %17-62'dir. Başvuru anından 3 saat sonra bu duyarlılık %92-100'e ulaşır [86].

1.3.2. Troponin

Troponinler, yapısal proteinlerdir. İskelet ve kalp kasında bulunur. Aktin ve miyozin ilişkisini düzenler. Ca^{+2} bağımlıdır. Troponinler üç alt gruba ayrılır. Bunlar; Troponin I, troponin T ve troponin C'dir [87]. Troponinler %94-97 oranında miyofibrillerde yerleşmiştir. Daha az oranda sitoplazmada bulunmaktadır. Troponinler vücutta bir dizi izoform halinde bulunur. Bu izoformlar kalp kası ve iskelet kası arasında dağılır. Troponin C'nin 2 izoformunun dağılımı yavaş kasılımlı iskelet kası ile benzerdir. Bu nedenle Troponin C'nin kardiyak belirteç olarak kullanılması uygun değildir. Kalp için kardiyak troponin I ve kardiyak troponin T izoformları kullanılır [88]. Kalp ve iskelet kasında troponin I ve T genleri farklıdır. Kalpte bulunan troponin I izoformu iskelet kasında bulunan izoforma göre 30 amino asit daha uzundur. Bunun yanı sıra kalpte bulunan troponin T izoformu ise özgül 11 amino asitlik diziye sahiptir. Bu özellikler bu izoformların kalbe özgü olmasını sağlar. Troponin I'nın iskelet kasında eksprese olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir [89, 90].

Kardiyak troponinler, miyosite sitozolde serbest ve kontraktil yapıya bağlı durumda olmak üzere iki bölgede bulunurlar. Sitozoldeki troponinler, miyokard hasarından sonra erken dönemde salınırlar. Bunlar troponinlerin %3-5'idir. Bu nedenle hasarın erken döneminde plazmaya geçen troponin miktarı da azdır. Ancak kontraktil yapıya bağlı troponinler daha fazladır ve daha yavaş salınırlar [91].

Troponinlerin salınımı miyositlerin koroner arter tıkanıklığı, travma, inflamasyon toksinler ve nekroz gibi nedenlerden hasar görmesi sonucu gelişir. Bu

nedenle troponinin az miktarda artışı dahi miyokard hasarını göstermesi nedeniyle önemlidir [92].

Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Cemiyeti risk sınıflamasına göre, troponin I miktarı ST yükselmesiz koroner arter hastalığı olanlarda riskli hastaları belirlemede önemlidir. Kardiyak troponin I 0,1-1,5 ng/mL orta riskli, 1,5 ng/mL üstü ise yüksek riskli hastaları belirlemede kullanılır [93].

Kardiyak troponinlerin, yükseldiği bazı durumlar [94].

Tablo 1.3 Troponin I'nın koroner arter hastalığı dışında yükseldiği durumlar

Miyokardit
Perikardit
Kardiyomyopatiler
Konjestif kalp yetmezliği
Pulmoner emboli
Kalp cerrahisi
Kardiyoversiyon
Hipertansiyon
Sepsis
Rabdomiyoliz
Kronik böbrek yetmezliği
Göğüs travması
Hipotiroidizm
Kemoterapi (adriamisin)
Siroz
Hipotansiyon

1.3.3. Natriüretik peptitler

Natriüretik peptidler miyokardan salgılanmaktadır ve üç çeşittir. Bunlar Atriyal natriüretik peptid (ANP), Beyin natriüretik peptid (BNP) ve C-tipi natriüretik peptid (CNP)'dir. ANP'nin kalbe olan etkisi BNP'ye kıyasla daha azdır. CNP ise kardiyak fonksiyonları çok az etkilemektedir [95, 96]. Natriüretik peptidler özellikle

kardiyak stres durumunda kalbi etkiler. Önyük ve ardyükün azalmasını sağlarlar. Efor sırasında koroner arterlerde genişleme yapar ve miyokarddaki iskemiye azaltırlar [95].

BNP, 32 amino asitten oluşan, kalbin ventriküllerinde sentezlenen bir polipeptiddir [97]. Bu sebeple diğer natriüretik peptidlere göre ventriküler hastalıkların tanısında daha duyarlı ve özgüdür. Sol ventrikülde hacim artışı olduğunda ve ventrikül duvarı gerilince BNP sekresyonunu uyarılır.

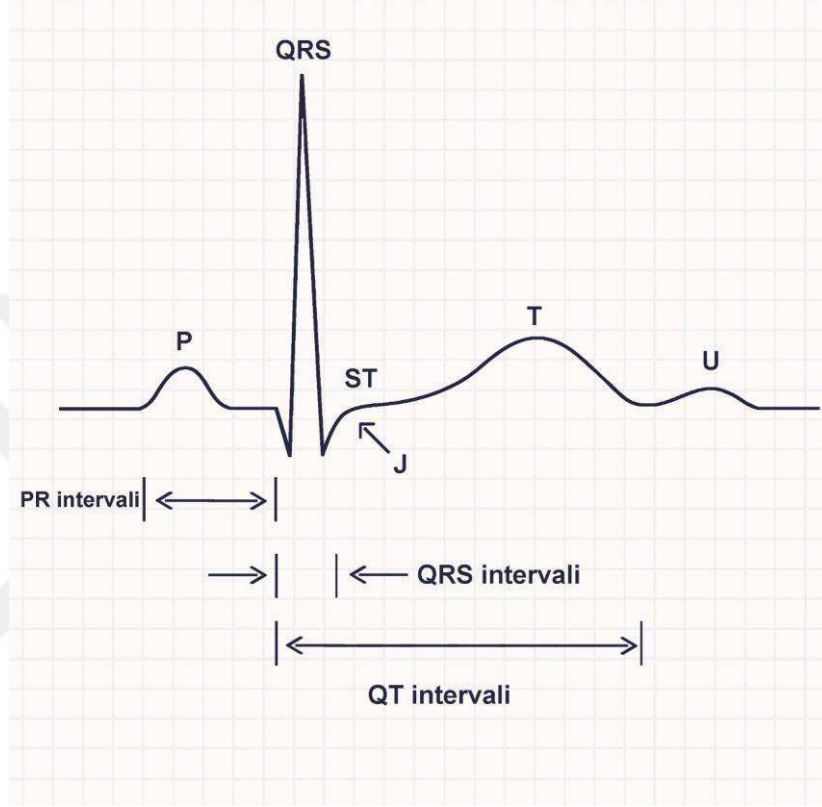
BNP'nin sentezi primer olarak kalp kası hücrelerinde olur. Kardiyak fibroblastların da BNP ürettiği bilinse de dolaşımda bulunan BNP seviyelerine olan katkısı bilinmemektedir [97]. Duvar gerilimi BNP salgılanmasında temel indükleyici faktördür [98]. Ventrikül EF ile BNP'nin kan düzeyi ters orantılıdır [99]. BNP geninin aktive olmasıyla granüllerde az miktarda depolanan BNP salgılanır. BNP kalpte BNP'nin öncü formu olan 108 amino asitten oluşan "pro-BNP" halinde üretilir. Sonrasında 32 amino asite düşürülerek biyolojik olarak aktif olan bir molekül salgılanır. Bu molekül pro-BNP'nin öncüsüne ait C terminal zincirdir. Geriye 76 amino asitlik kısım kalır. Bu molekül NT-proBNP'dir. Pro-BNP, biyolojik olarak aktif olan BNP ve NT-proBNP plazmada bulunurlar. Bu moleküllerin düzeyi immünoassay testleri kullanılarak ölçülebilirler. BNP ve ANP diürece neden olur. Vazodilatasyon yapar. Sıvı-elektrolit dengesini sağlar. Kardiyak ve vasküler kasta hücre büyümesini inhibe eder. Volüm yükü varlığında vazodilatasyon yaparak kan basıncını düşürür. BNP sempatik tonusu azaltır. RAAS'ni, endotelin ve katekolamin gibi moleküllerin sentezini inhibe eder. GFR ve buna bağlı olarak böbreklerden sodyum atılımını arttırır [100, 101].

1.4. EKG ANALİZİ

1.4.1. QT intervali

QRS'in başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan mesafedir. QT intervali, ventrikül miyokardının repolarizasyon ve depolarizasyon süresinin toplamıdır. (Şekil 1). Cinsiyet, yaş ve kalp hızına göre değişebilir. Kalp hızı artarsa QT aralığı kısalır, kalp hızı azalırsa QT aralığı uzar. Bundan dolayı kalp hızı gözönüne alınarak Bazzet formülü ile düzeltilerek hesaplanır, buna düzeltilmiş QT intervali (QTc) denir. Bazzet formülü QT aralığının RR mesafesinin (saniye birimi) kareköküne

bölünmesi şeklindedir. QTc'nin üst sınırı kadınlarda 460 ms, erkeklerde 450 ms'dir. QT intervali elektrolit bozuklukları, genetik sendromlar, ilaçlar, santral sinir sistemi hastalıkları, hipotermi, aritmiler, diyabetik nöropati, miyokard iskemisine bağlı olarak uzayabilir. QT intervalinin uzaması, miyokard infarktüsü kaynaklı aritmilerin ve ayrıca kötü prognozun tahmininde yol göstericidir [102].



Şekil 1.2 Normal elektrokardiyografide dalgalar ve intervaller

1.4.2. QT Dispersiyonu

QT intervali EKG derivasyonları arasında değişmektedir. QT dispersiyonu EKG'de her bir derivasyonda ölçülen en uzun QT intervali ile en kısa QT intervali arasındaki farktır [103]. QT dispersiyonu (QTd) ventrikül miyokard repolarizasyonundaki bölgesel heterojeniteyi gösterir. QTd arttıkça ventriküler repolarizasyon heterojenitesi ve bununla doğru orantılı olarak ventriküler instabilite artar [104]. QTd'nin miyokard heterojenitesiyle olan bu ilişkisi QTd arttıkça aritmi oluşma ihtimalinin arttığını gösterir [105, 106]. QTd artması birçok hastalık grubunda ani ölüm riski ve ciddi aritmi ile ilişkilendirilmiştir [106, 107].

QTd'nin sağlıklı bireylerdeki değerleri 10-71 ms'dir. Bu değerler geniş bir aralığı kapsar [108-111]. Literatür derlemelerinde ve büyük çalışmalarda sağlıklı kişilerde 65 ms üst sınır olarak önerilmektedir [110]. Fakat bu öneriyle uyuşmayan bazı literatür sonuçları da mevcuttur. Yapılan başka bir çalışmada QTd'nin 40 ms'nin üzerinde olması ventriküler taşikardi indüklenebilirliğini %57 özgülük ve %88 duyarlılık ile saptanmıştır [111].

QTd çeşitli kalp hastalıklarında artabilir. Akut Miyokard İnfarktüsü, geçirilmiş Miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği hipertrofik kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofisi, idiyomatik dilate kardiyomiyopati, uzun QT sendromu olan yaklaşık 7000 hastanın EKG'leri incelendiğinde QT dispersiyonlarında anlamlı artma eğilimi görölmüştür [112]. Miyokardiyal iskemide de QTc dispersiyonunun arttığı saptanmıştır. Bu artış iskemiden dolayı miyokard hücrelerinde aksiyon potansiyel süresi kısalmasından kaynaklanmaktadır [113, 114].

Kalp yetmezliği veya çeşitli nedenlerden dolayı sol ventrikül fonksiyonunda azalma olan hastalarda QTd artmıştır [115]. Hipertrofik kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofili hastalar [109] ve uzun QT sendromu olan hastalarda [116] da QT dispersiyonu artmıştır.

1.5. EKOKARDİYOĞRAFI

Ekokardiyografi ventriküllerin sistolik ve diastolik fonksiyon bozuklukları tanısında en sık kullanılan noninvaziv tanı yöntemidir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının kantitatif değerlendirmesinde çoğunlukla ejeksiyon fraksiyonu değeri kullanılır. Ejeksiyon fraksiyonu end-diastolik hacmin her bir kalp atımında ne kadarının sol ventrikülden atıldığının bir ölçüsüdür. Normal değerleri kılavuzlara göre %53 ile %73 arasında değişmektedir [117].

Sol ventrikül diastolik fonksiyonları konvansiyonel Doppler ekokardiyografi veya doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilebilir. Sol ventrikül diastolik fonksiyonlarının konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile belirlenmesi, sol ventrikül doluşu sırasında mitral kapaktan geçen kan akım hızının ölçölmesi esasına dayanır. Mitral akımı, sol atrium ve sol ventrikül arasındaki eř zamanlı basınç farkları ve volüm değişmelerine bağlıdır. Konvansiyonel Doppler ile ölçölen E dalgası erken hızlı ventriküler doluşu gösteren Doppler dalgasıdır. A dalgası ventrikül doluşunun

geç devresi olan atrial kontraksiyonu gösterir [118]. Deselarasyon zamanı (DT) E dalgasının başlangıç değerine inmesi için geçen süredir. Normal kişilerde E velositesi A velositesinden daha fazladır ve E dalgasının azalışı daha hızlıdır.

Doku Doppler ekokardiyografi miyokard hız değişikliklerini ölçerek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. Miyokarda ait olan yüksek amplitud ve düşük hızlı hareketler görüntülenebilir. Doku Doppler ekokardiyografi ile mitral annulusun septal ve lateral bölgelerinden elde edilen e' dalgası erken diastolde kalbin genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. Bu dalgadaki azalma diastolik disfonksiyonun en erken göstergesidir ve diastolik disfonksiyonun tüm evrelerinde bu azalma mevcuttur.

Tei indeksi olarak da adlandırılan miyokardiyal performans indeksi (MPI) sistolik ve diastolik fonksiyonları birlikte değerlendiren ve birçok kalp hastalığında prognostik değeri olan bir parametredir[119].Kardiyak zaman aralıkları kullanılarak elde edilir. Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi veya doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülebilir.

Sağ ventrikülün fonksiyonlarını değerlendirmede global kantitatif parametre olarak sağ ventrikül fraksiyon alan değişimi (RVFAC), bölgesel değerlendirmede ise 'triküspit anüler düzlem sistolik hareketi' (TAPSE) yöntemleri kullanılmaktadır. RVFAC diastol sonu ve sistol sonu alan hesapları üzerinden belirlenir ve >%35 saptanması normal sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu yansıtır. TAPSE ise M-mod ekokardiyografi ile ölçülür ve sağ ventrikülün longitudinal fonksiyonunu yansıtır. Doku Doppler ile ölçülen sağ ventrikül S' değeri sağ ventrikülün bölgesel uzunlamasına miyokard hızını ifade eder. TAPSE'nin <16 mm olması ve sağ ventrikül S' değerinin <10 cm/sn olması sağ ventrikül sistolik disfonksiyonunu gösterir[120].

2. MATERYAL-METOD

Bu çalışmanın protokolü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi (GEAH) Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.01.2020 tarihinde yapılan toplantısında 2020/40 proje/karar no ile uygun bulunmuştur.

2.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışmaya SBÜ GEAH Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kliniği'nde 1 Kasım 2016-28.01.2020 tarihleri arasında HBOT uygulanan, herhangi bir sebeple tedavi öncesi ve sonrası NT-ProBNP, troponin I, CK-MB, EKG veya Ekokardiyografi (EKO) tetkikleri istenmiş olan diyabetik hastalar dahil edilmiştir.

Hastaların verileri muayene formlarından ve hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Tedavinin başlangıcında doldurulan hasta muayene formlarından hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, sigara öyküsü, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, DM ilişkili komplikasyonların varlığı, HBOT'ye ilişkin bilgilerine ulaşılmıştır.

Bu hastalardan muayene sırasında istenen açlık kan şekeri (AKŞ), trigliserid, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), Hb, beyaz küre sayısı (WBC), platelet sayısı, C reaktif protein düzeyi (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), üre, kreatinin, ALT, AST, GFR, glikozile hemoglobin (HbA1c) değerleri kaydedilmiştir.

Herhangi bir sebeple ilk HBOT seansından önce ve ilk HBOT seansından sonra istenmiş NT-ProBNP, troponin, CK-MB, EKG, EKO sonuçlarından hasta dosyasından veya hastane otomasyon sistemi kullanarak ulaşabildiklerimiz kaydedilmiştir. Ayrıca HBOT'e 20 seanstan daha fazla giren hastaların son seanstan en az 1 gün sonra olan NT-ProBNP, troponin I, CK-MB, EKG, EKO sonuçlarından ulaşabildiklerimiz kaydedilmiştir.

İlk HBOT seansı öncesi ile 1. HBOT seansı sonrası NT-ProBNP, troponin, CK-MB, EKG, EKO sonuçları analiz edilmiştir. Seans öncesi ve sonrası değerler karşılaştırılmıştır. Yirmi seans sonra NT-ProBNP, troponin, CK-MB, EKG, EKO sonuçları az sayıda olduğu için istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- DM tanısı olması
- En az 1 seans HBOT uygulanması
- Çok kişilik basınç odasında tedaviye girmiş olmak
- Hastanın tedaviye oturarak girmesi

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Eksik verilerin olması
- 18 yaşından küçük olmak
- DM tanısı olmaması
- HBOT tolere edememesi
- Tek kişilik basınç odasında tedaviye girmiş olmak,
- Hastanın tedaviye yatarak girmesi

2.2. HBOT PROTOKOLÜ

HBOT, SBÜ GEAH Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kliniğinde çok kişilik basınç odasında uygulanmıştır. Hastalar tedaviye oturarak girmiştir. Burada uygulanan tedavi protokolünde tedavi süresi 120 dakikadır. Basınç odası 2.4 ATA'ya 15 dakikada hava ile basınçlandırılır. Hastalar 90 dakika bu basınçta kalır ve basınç odasının dekompresyonu 15 dakikada sürmektedir. Hastalar O₂'yi maske/başlık ile tedavinin 10. dakikasında almaya başlar. 3 kez 30 dakikalık periyotlarla O₂ alırlar. Periyot aralarında toplam 2 kez uygulanan ve 5 dakika süren hava molaları vardır.

2.3. KARDİYAK BİYOMARKERLARIN ÖLÇÜMÜ

Hastalardan ilk HBOT seansı öncesi ve sonrası venöz kan örneği alındı.

2.3.1. Troponin ölçüm yöntemi:

Troponin I ölçümü, Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Beckman Coulter Access hs (high sensitive) troponin I cihazı vasıtasıyla two-step chemiluminescence immunoenzymatic assay yöntemi kullanılarak ölçüldü.

2.3.2. NT-Pro BNP ölçüm yöntemi

Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Beckman Coulter Access cihazı vasıtasıyla immunochromatographic fluorescence assay yöntemi kullanılarak ölçüldü.

2.4. EKG DEĞERLENDİRİLMESİ

EKG analizinde 12 derivasyonda 25 mm/sn hız ve 10 mm/MV genlikte kaydedilmiş olan EKG'ler kullanıldı. Düzeltilmiş QT (QTc), PR, QT dispersiyonu, QTc dispersiyonu, kalp hızı, ve ritim bozukluklarına bakılmıştır.

2.4.1 QTd ölçümü

QT intervali, QRS'in başlangıcından T dalgasının bitimine kadar olan mesafe olarak ölçüldü. Standart 12 derivasyonlu EKG'de her derivasyondaki QT intervali hesaplandı. Ölçülen en uzun ve en kısa QT intervali arasındaki fark QTd değeri olarak kaydedildi. QTc Bazett formülü ile hesaplandı. ($QTc = QT \text{ mesafesi} / \sqrt{RR \text{ intervalinin karekökü}}$). QTc dispersiyonu da her derivasyon için hesaplanan QTc değerlerinden en büyüğü ve en küçüğü arasındaki fark olarak hesaplandı.

2.5. EKOKARDİYOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Çalışmaya dahil edilen hastalara HBOT öncesi ve ilk seans sonrasında Vivid S60N (General Electric, Horten, Norway) cihazı ile sol lateral dekübit pozisyonda Amerikan Ekokardiyografi Derneği kılavuzları temel alınarak transtorasik ekokardiyografi yapıldı [117, 118]. Parasternal uzun eksen görüntülerinden elde edilen M-mod kayıtlar ile sol ventrikül diastol sonu ve sistol sonu çapları, sol atrium çapı, interventriküler septum kalınlığı ve sol ventrikül posterior duvar kalınlığı ölçüldü. Teicholz formülü ile sol ventrikül diastolik ve sistolik volümleri ve EF hesaplandı.

Transmitral akım hızları apikal 4 boşluk görüntüde PW Doppler yardımı ile örneklem hacmi mitral yaprakçıkların uçları arasına konularak ölçüldü. Mitral akım erken diastolik doluş zirve hızı (E) ve mitral akım geç doluş zirve hızı (A), E/A oranı, E dalga deselerasyon zamanı ölçüldü. Apikal dört boşluk görüntüde mitral anülüsün septal ve lateral bölgelerinden doku Doppler ile erken diastolik miyokardiyal hızları (e') ölçüldü. E/e' oranı hesaplandı. Mitral anülüs septal bölge doku Doppler ölçümleri

üzerinden izovolümik kontraksiyon zamanı, ejeksiyon zamanı ve izovolümik kontraksiyon zamanı elde edilerek sol ventrikül myokardial perfomans indeksi hesaplandı.

Apikal 4 boşluk görüntüde M-mod trasesi ile triküspit anülüsün lateral serbest duvar ile birleştiği noktadan triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) ölçümü yapıldı. Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi (FAC), sağ ventrikül diastol sonu alanı ile sistol sonu alanı farkının diastol sonu alana bölümü ile elde edildi. Doku doppler örneklem hacmi triküspit anülüsü üzerine yerleştirilerek sistolde anülüs hareket hızı (S') ölçüldü.

Sistolik pulmoner arter basıncını ölçmek için modifiye Bernoulli denklemi kullanıldı. Buna göre CW Doppler kullanılarak triküspit yetmezlik zirve akım hızı ölçüldü. Elde edilen değer karesinin 4 katına subkostal görüntüde inferior vena cava çapı ve solunumsal değişikliğine göre tahmin edilen sağ atrium basıncı eklenerek sistolik pulmoner arter basıncı hesaplandı [117, 118].

2.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizler için SPSS paket program 21 kullanılmıştır. Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir. Normal dağılıma uyan veriler ortalama standart sapma, normal dağılımı olmayan veriler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir. Kayıp veriler yüzdeler hesaplarına ve istatistiksel analizlere dahil edilmemiştir. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile analiz edilmiştir. Bağımlı grupların karşılaştırmasında Bağımlı Örneklem T-Test veya Wilcoxon Testi kullanılmıştır. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 40 DM tanısı olan hasta dahil edilmiş olup, çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle her hasta bakımından tüm değerler ölçümlenememiştir. İlk seans öncesi ve sonrası troponin I değeri 34, NT-ProBNP değeri 32, CK-MB değeri ise 31 hasta üzerinde ölçümlenmiştir. Bunun yanı sıra EKG çekilen hasta sayısı 30 olup EKO yapılan hasta sayısı ise 14 olarak tespit edilmiştir. Hastaların 8 kadın (%20), 32'si erkek (%80) ve yaş ortalamaları ise 62,1±9,7 olarak hesaplandı. Hastaların tamamına diyabetik ayak enfeksiyonu nedeniyle HBOT başlanmıştır ve 38'inde (%95) periferik arter hastalığı eşlik etmekteydi. Hastalara ait demografik veriler Tablo 3.1'de verilmiştir. Hastalara ait HBOT öncesi alınan biyokimyasal parametreler ise Tablo 3.2'de detaylı biçimde incelenmiştir.

Tablo 3.1 Hastalara Ait Tanımlayıcı Veriler

Ortalama (SD) veya Ortanca (Min-Max) veya n (%)	
Yaş	62,1±9,7
Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	28,6±4,3
Wagner Evrelemesi	
• Wagner 1	3 (%7,5)
• Wagner 2	12 (%30)
• Wagner 3	16 (%40)
• Wagner 4	9 (%22,5)
Sigara	
• Aktif içici	3 (7,5)
• Kullanmayan	20 (%35)
• Bırakmış	14 (%25)
Sigara miktarı (paket/yıl)	23 (2-60)
DM süresi (yıl)	18,1 ± 10,6
DM tipi	
• Tip 1	1(%2,5)
• Tip 2	39(%97,5)
İnsülin süresi (yıl)	10 (0-30)
DM'ye Bağlı Komplikasyonlar	

• Nöropati varlığı	39 (%97,5)
• Retinopati varlığı	11 (%27,5)
• Kardiyak hastalık varlığı	22 (%55)
• Hipertansiyon varlığı	17 (%42,5)

Tablo 3.2 Hastaların Laboratuvar Değerleri

Ortalama (SD) veya Ortanca (Min-Max) veya n (%)	
AKŞ	145,5(70-301) mg/dL
HbA1c (%)	9,1±2,2 %
Trigliserid	128(59-434) mg/dL
Total kolesterol	151,9±41,8 mg/dL
HDL	36,2±9,7 mg/dL
LDL	88,0±31,5 mg/dL
Üre	44,5(18-147) mg/dL
Kreatinin	1,1(0,6-6,2) mg/dL
GFR	68,8±28,7
ALT	18(6-78) U/L
AST	19(9-300) U/L
HB	11,1±1,8 g/dL
WBC	9,8(1,4-23) 10 ³ cells/uL
Platelet	284,5(130-872) 10 ³ cells/uL
Sedimentasyon	65±33,6 mm/h
CRP	30,5(0,6-230,7) mg/L

Hastaların ilk HBOT seansına alınmadan önce ve ilk seanstan hemen sonra ölçülen troponin I, NT-ProBNP ve CK- MB değerleri Tablo 3.3'te incelenmiştir. Hastaların ilk HBOT seansı öncesi ve sonrası alınan EKG'lerdeki nabız, QTC değeri, QT dispersiyon değeri, QTc dispersiyon değeri ve PR mesafesi Tablo 3.4'te incelenmiştir.

Tablo 3.3 Hastaların Kardiyak Enzim Değerleri

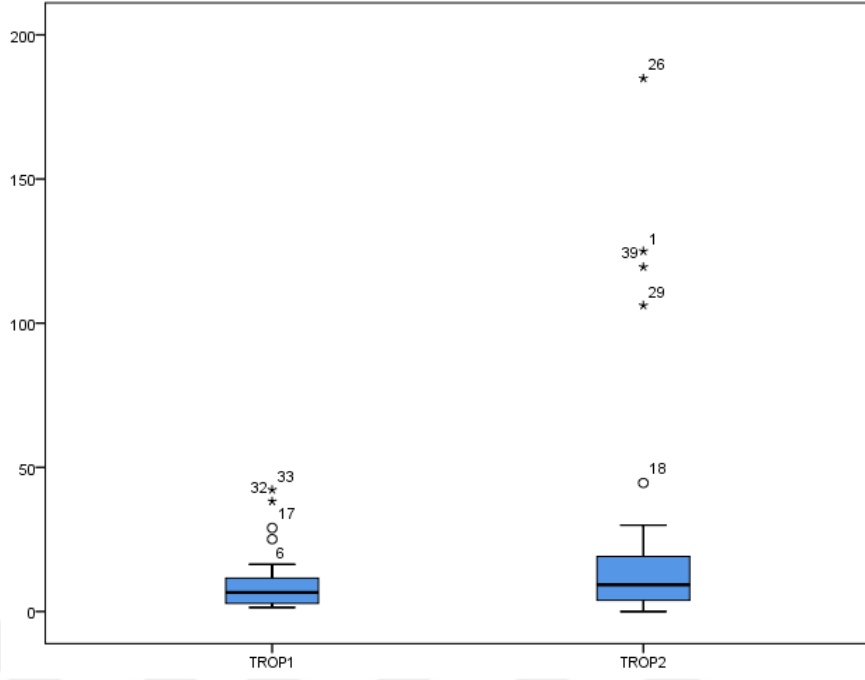
Kardiyak Enzim	HBOT ÖNCESİ	HBOT SONRASI	P değeri
Troponin I (n=34)	6,77(1,4-42,22) ng/mL	9,55(0-125) ng/mL	<0,05
NT-ProBNP (n=32)	93,5(0-19173) pg/mL	237(0-2163) pg/mL	0,3
CK-MB (n=31)	1,7(0-4,6) pg/mL	2(0-44,6) pg/mL	0,086

Tablo 3.4 Hastaların EKG Analizleri

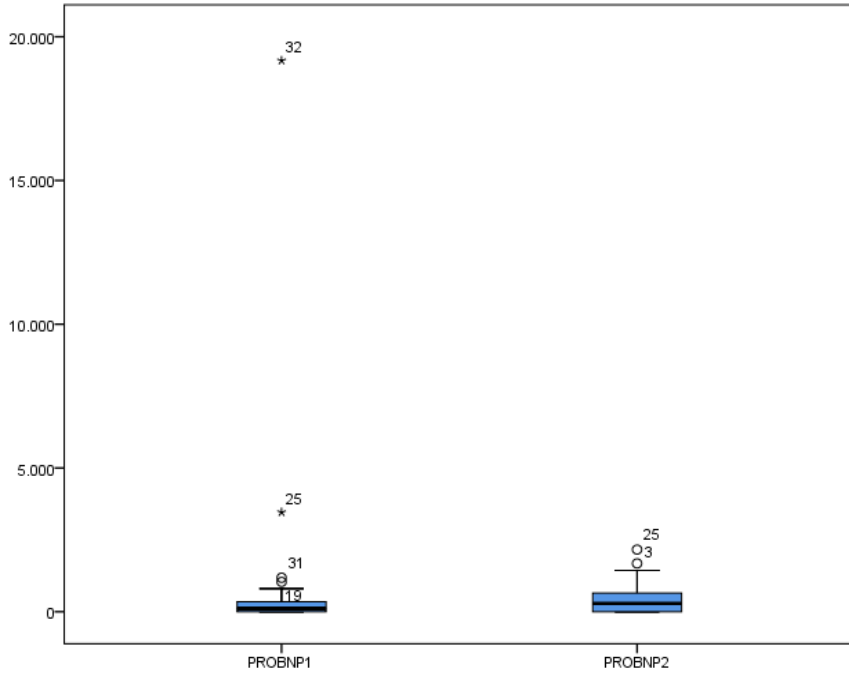
EKG ANALİZİ	HBOT ÖNCESİ(n=30)	HBOT SONRASI(n=30)	P değeri
Kalp Hızı	90,83±13,32 /dk	85,13±13,7 /dk	<0,05
QTc	442,86±28,2 ms	454,33±32,41 ms	<0,05
QTDİSP	54,61±11,94 ms	64,48±15,55 ms	<0,05
QTcDİSP	67,11±14,57 ms	74,08±16,73 ms	<0,05
PR	159,62±22,87 ms	156,65±19,61 ms	0,537

(QTDİSP: QT dispersiyon değeri QTcDİSP: QTc dispersiyon değeri)

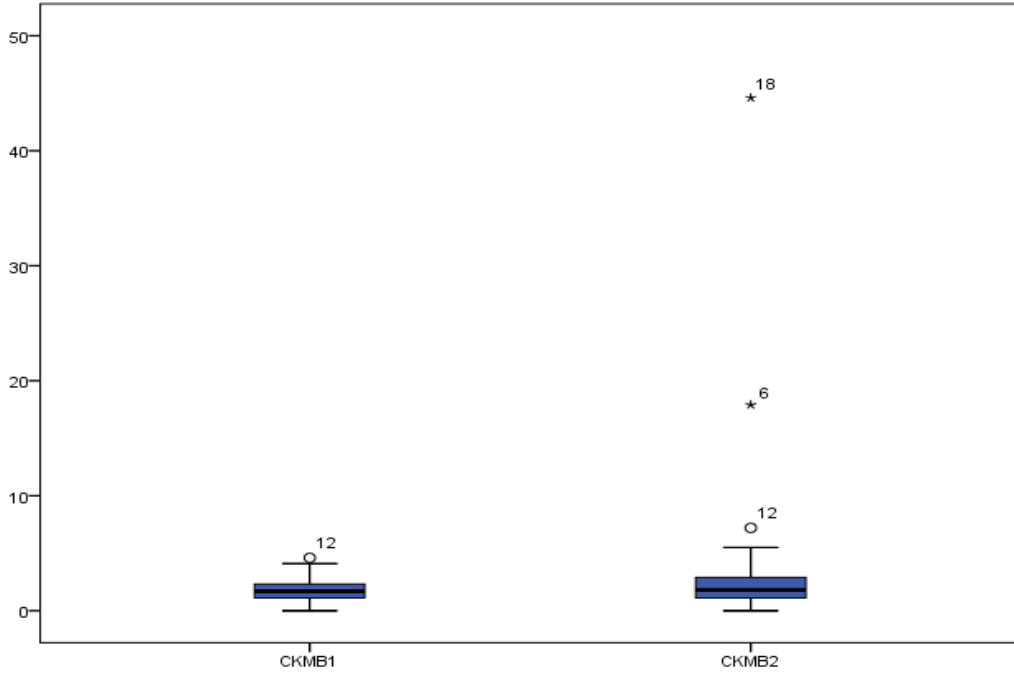
Hastaların kardiyak enzimleri arasında HBOT öncesi ve sonrası farklarını saptamak için istatistiksel analizler yapılmıştır. Bu karşılaştırmalardan HBOT öncesi troponin I değerinin, ilk seans sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görülmüştür (p=0.009) (Şekil 3.1). Ancak HBOT öncesi ölçülen NT-ProBNP değerleri ile ilk seans sonrası ölçülen NT-ProBNP değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,3) (Şekil 3.2). Benzer şekilde ilk HBOT seansı öncesi CK-MB değerleri ile ilk seans sonrası ölçülen CK-MB değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p=0,086) (Şekil 3.3).



Şekil 3.1 HBOT İlk Seans Öncesi ve Sonrası Troponin I Değerlerinin Karşılaştırılması



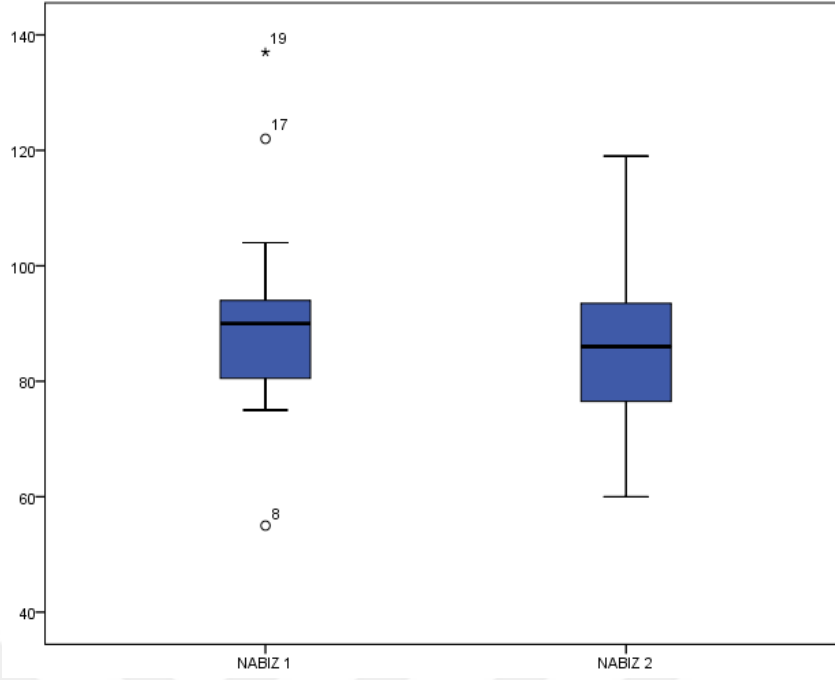
Şekil 3.2 HBOT İlk Seans Öncesi ve Sonrası NT-ProBNP Değerlerinin Karşılaştırılması



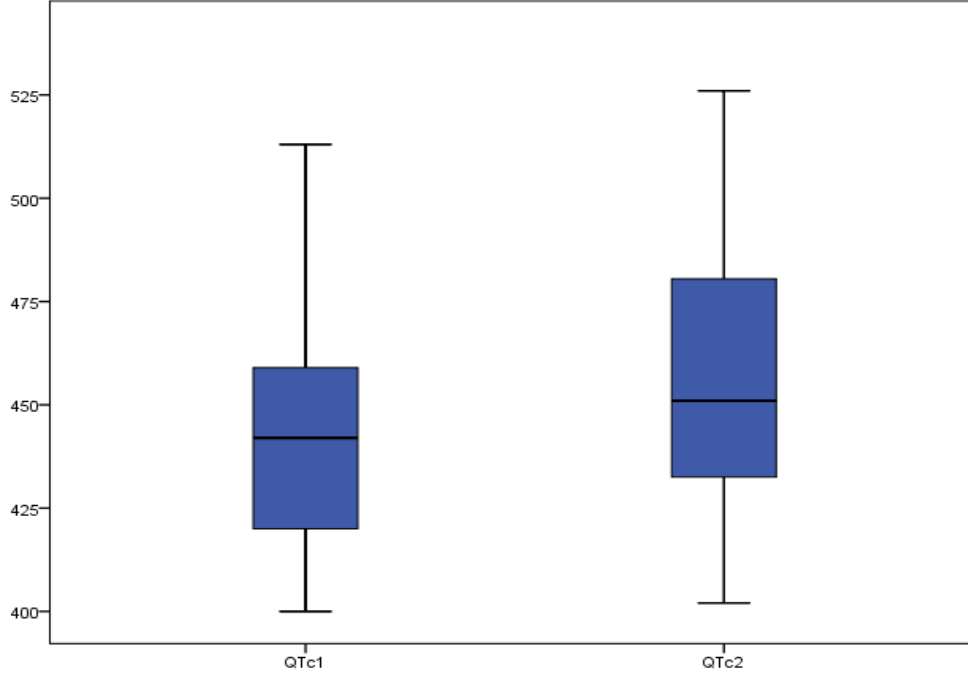
Şekil 3.3 HBOT İlk Seans Öncesi ve Sonrası CK-MB Değerlerinin Karşılaştırılması

Hastaların HBOT'e girmeden çekilen EKG'leri ve ilk seans sonrası çekilen EKG'leri kıyaslandığında 3(%7,5) hastanın ilk seans sonrası EKG'sinde seans öncesine göre değişiklik saptanmıştır. İki hastada seans sonrası bradikardi gelişmiş, bir hastada seans öncesi sinüs taşikardisi varken seans sonrasında kalp hızı normal aralıklarda seyretmiştir.

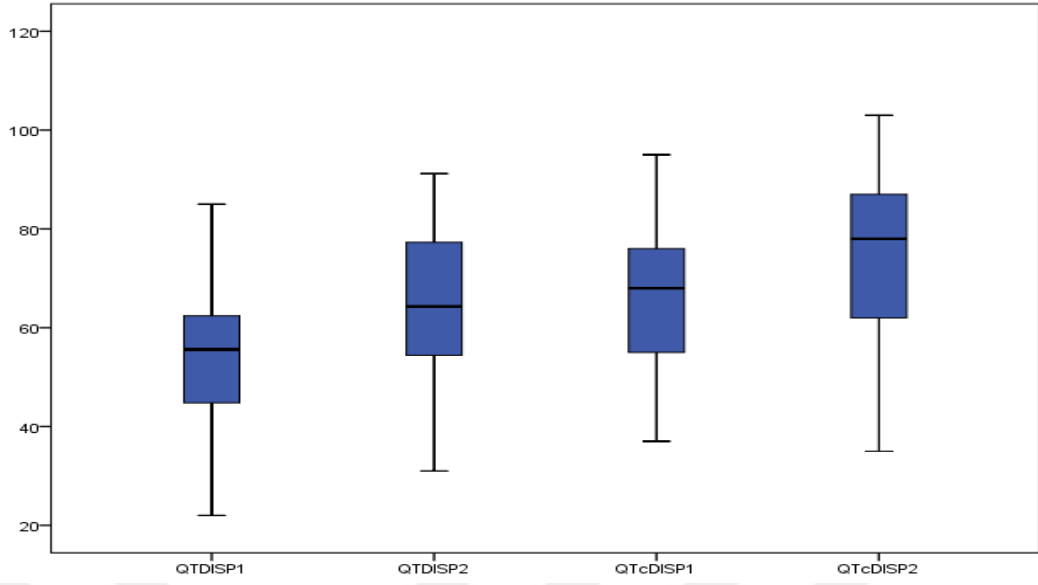
Hastaların HBOT'e girmeden çekilen EKG'leri ve ilk seans sonrası çekilen EKG'leri kıyaslandığında kalp hızında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır. ($p=0,001$) (Şekil 3.4) Hastaların ilk HBOT seansı öncesi ve sonrası EKG analizlerinde QTc, QT dispersiyon ve QTc dispersiyon ölçümlerinin anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür.(sırasıyla $p=0,003$, $p=0,000$, $p=0,015$) (Şekil 3.5, 3.6) Ancak EKG'de PR mesafesinde HBOT seans öncesi ve seans sonrası anlamlı bir değişim saptanmamıştır.($p=0,537$) (Şekil 3.7)



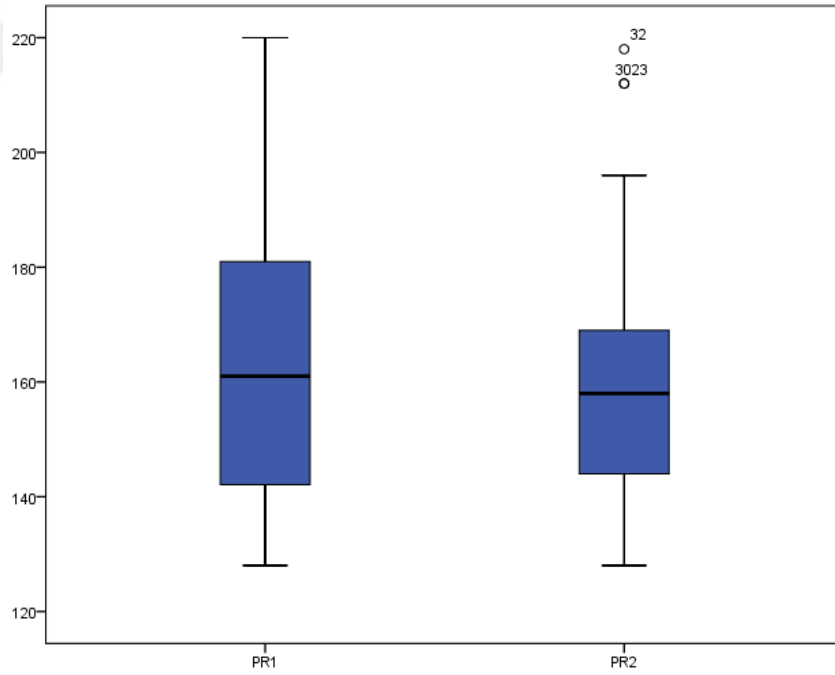
Şekil 3.4 HBOT İlk Seans Öncesi ve Sonrası Nabız sayılarının Karşılaştırılması



Şekil 3.5 HBOT İlk Seans Öncesi ve Sonrası QTc Değerlerinin Karşılaştırılması



Şekil 3.6 HBOT İlk Seans Öncesi ve Sonrası QT dispersiyon ve QTc dispersiyon Değerlerinin Karşılaştırılması

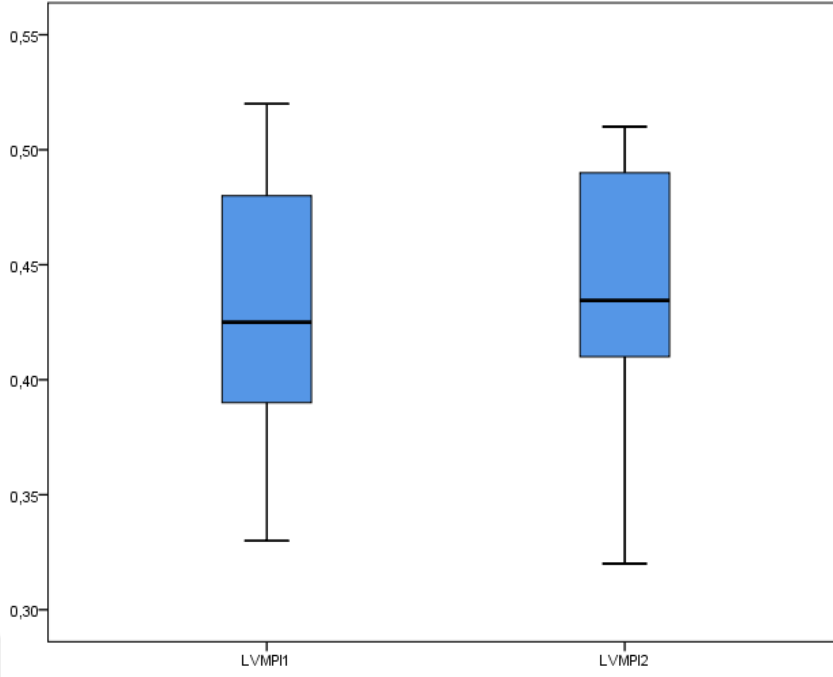


Şekil 3.7 HBOT ilk seans öncesi ve sonrası PR mesafelerinin karşılaştırılması

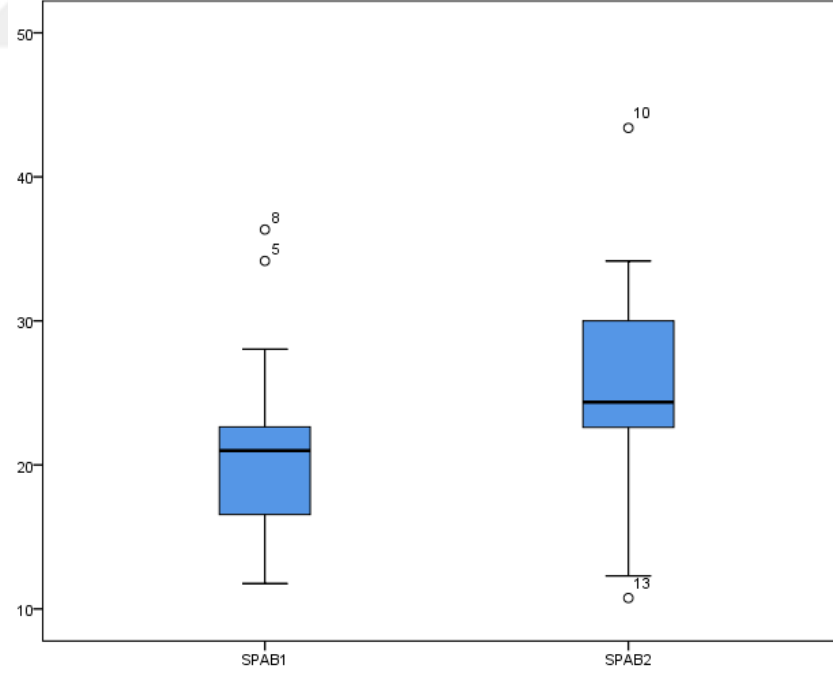
Tablo 3.5 Hastaların EKO değerlerinin karşılaştırılması

EKO n=14	HBOT ÖNCESİ	HBOT SONRASI	p değeri
LV diastol sonu çapı	45,2(40,2-57,1) mm	44,9(41,1-54,9) mm	0,257
LV sistol sonu çapı	29,2(24,3-40,1) mm	29,4(26,1-38,8) mm	0,975
sPAB	21(11,76-36,34) mmHg	24,36(10,76-43,4) mmHg	0,221
LV diastolik volüm	93,35(70,8-160) mL	91,9(74,6-146) mL	0,379
LV sistolik volüm	32,7(20,7-70,4) mL	33,3(24,8-65,1) mL	0,851
Septal e'	6,25(5-12) cm/s	6,85(4,8-12) cm/s	0,450
Lateral e'	9(6,1-16) cm/s	8,85(5,2-14) cm/s	0,05
LV MPI	0,425(0,33-0,52)	0,4345(0,32-0,51)	0,026
RV TAPSE	21,8(11,8-26,2) mm	21,55(13,2-26,1) mm	0,441
RV S'	13,95(10,8-20,2) cm/s	14,6(10,3-20,1) cm/s	0,396
RV FAC	45,9(36,9-50,3) %	42,75(18,7-51,3) %	0,414
TY max vel	2(1,3-2,8) m/s	2,2(1,2-3,1) m/s	0,271
EF	65,3(56-70,6) %	65,25(55,6-69,9) %	0,683
mitral E velositesi	0,63(0,46-0,9) m/s	0,7(0,47-1,05) m/s	0,278
mitral A velositesi	0,86(0,65-1,13) m/s	0,85(0,63-1,17) m/s	0,861
DT	241(192-298) ms	237(153-306) ms	0,844
E/A	0,7173(0,55-1,38)	0,8048(0,57-1,13)	0,433

(LV: Sol ventrikül, sPAB: Pulmoner arter basıncı, RV: Sağ ventrikül)



Şekil 3.8 HBOT İlk Seans Öncesi ve Sonrası LV MPI Değerlerinin Karşılaştırılması



Şekil 3.9 HBOT İlk Seans Öncesi ve Sonrası LV MPI Değerlerinin Karşılaştırılması

Ayrıca hastalar HbA1c seviyelerine göre %7 ve %7'den küçük olanlar birinci grup, %7 ve %9 arasında olanlar ikinci grup, %9 ve %9'dan büyük olanlar üçüncü grup olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. EKG analizinde sadece üçüncü grupta bir seans sonrası kalp hızında düşüş olmuştur. (p=0,021) Ancak diğer iki grupta seans öncesi ve sonrası kalp hızları kıyaslandığında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Sırasıyla; p=0,17, p=0,248)

Diğer yandan, hastalar DM süresine göre 15 yıl ve daha az süredir DM tanısı olanlar ve 15 yıldan daha fazla süredir DM tanısı olanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. İlk seans sonrası ölçülen troponin I değerleri 15 yıldan daha fazla süre diyabeti olan grupta anlamlı şekilde artmıştır. (p=0,028) Seans öncesi ve sonrası kalp hızları kıyaslandığında ise diyabet süresi 15 yıl ve daha az olan grupta kalp hızında anlamlı düşüş saptanmıştır. (p=0,006)

Hastaları kardiyak bypass olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayırdığımızda ise bypass olanlarda troponin I değerleri seans öncesi ve sonrası değerler kıyaslandığında seans sonrası değerlerde anlamlı artış görülmüştür. (p=0,013) Bypass olmayan grupta ise troponin I değerinin seans öncesi ve sonrası anlamlı bir değişim bulunamamıştır. (p=0,137) Diğer yandan, HBOT seansı sonrası EKG analizinde kalp hızı bypass olmayanlarda anlamlı bir şekilde azalmıştır. (p=0,005)

Hastalar retinopatisi olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldığında retinopatisi olan grupta ilk HBOT seansı sonrası ProBNP ve troponin I değerlerinde istatistiksel anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. (sırasıyla p=0,035, p=0,037) Kalp hızı ise seans sonrası sadece retinopatisi olmayan grupta anlamlı şekilde azalmıştır. (p=0,003)

Ayrıca, hastalar GFR 60 ve altında olanlar, 60 üzerinde olanlar olmak üzere iki grup halinde tekrar değerlendirildi. Buna göre troponin I seviyeleri ilk seans sonunda sadece GFR 60 ve altında olan grupta artış göstermiştir. (p=0,031) EKG'de QT mesafesi ise sadece GFR 60'ın üzerinde olan grupta ilk EKG'ye göre anlamlı artış göstermiştir. QT dispersiyon değerlerinin de her iki grupta da anlamlı artışı saptanmıştır. (sırasıyla p=0,029, p=0,006)

Son olarak hipertansiyonu olan ve hipertansiyonu olmayan hastalar karşılaştırılmıştır. Sadece hipertansiyon olan hastalarda ilk seans sonunda seans öncesine göre troponin I değerlerinde istatistiksel anlamlı bir artış görülmüştür.

($p=0,036$) Kalp hızı ise seans sonunda hem hipertansiyonu olan hem de hipertansiyonu olmayan hastalarda anlamlı şekilde azalmıştır. (sırasıyla $p=0,010$, $p=0,014$)



4. TARTIŞMA

İnsanlarda HBOT sırasında hem yüksek basınç hem de hiperoksijenasyon nedeniyle kardiyovasküler fizyolojide değişiklikler olmaktadır [121, 122]. HBOT esnasında periferik vazokonstriksiyon, bradikardi ve kardiyak outputta düşüş görülür [78]. HBOT kalpte elektriksel aktivite bozukluklarına da neden olabilir [79]. HBOT'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki bu fizyolojik etkileri, sağlıklı insanlarda tolere edilir. Ancak altta yatan kardiyak hastalığı olan hastalar, HBOT sırasında pulmoner ödem ve ölüm gibi ciddi sorunlar yaşayabilir [123]. İleri konjestif kalp yetmezliği ve ağır bradikardisi olan hastalarda HBOT kontraendikedir. EF %35'in altında olan hastalara HBOT önerilmez. Eğer bu hastaların mutlaka tedavi edilmesi gerekiyorsa gelişecek komplikasyonlara karşı dikkatli ve hazırlıklı olunması tedavinin bir sağlıkçı gözetiminde çok kişilik basınç odasında yapılması gerekir [124]. DM hastalarında da kardiyak komplikasyonlar gelişebilmektedir [125]. Bir DM komplikasyonu olan DKM'de kalpte fibrozis oluşur; otonomik fonksiyon, hücre zarı ve içerisindeki sinyal yolları bozulur [29]. Bu nedenle DM hastalarında HBOT'nin kardiyovasküler fizyoloji üzerindeki olumsuz etkiler görülebilir. Çalışmamızda HBOT'nin diyabetik hastalardaki kardiyovasküler etkilerini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda DM tanısı olan hastalarda ilk HBOT seansı öncesi ve sonrası EKG, kardiyak enzimler ve EKO bulguları karşılaştırılmıştır. Bir seans HBOT maruziyeti sonunda EKG bulguları analiz edildiğinde kalp hızında anlamlı bir düşüş saptanırken; QTc, QT dispersiyon ve QTC dispersiyon ölçümlerinde anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. Kardiyak enzimlerde ise bir HBOT seansının ardından troponin I değerlerinde anlamlı bir artış saptanırken, Pro-BNP ve CK-MB değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. EKO bulgularında genel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Sadece LV MPI'da anlamlı artış saptanmıştır.

Çalışmamızda DM hastalarımızda ilk HBOT seansı sonrası troponin I seviyelerinin anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. (p=0,009) Literatürde HBOT'nin DM hastalarında troponin I seviyesine olan etkisini gösteren bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda troponin I'nın bir seans HBOT ardından artışının nedeninin DKM gelişen hastalarda kalbin HBOT'nin akut kardiyovasküler etkilerini

kompanse edememesi olduğunu düşünüyoruz. Hiperbarik ortam maruziyeti sırasında DM ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlar gelişmiş veya bu açıdan yüksek riske sahip hastalarda bir seans HBOT maruziyetinin sağlıklı kişiler gibi tolere edilemediği ve kardiyak hasar geliştiği görülmüştür. Ayrıca, HbA1C değerine göre alt grup karşılaştırmalarında herhangi bir fark saptanmamıştır. Bu durum bize sadece son 3 aylık kan şekeri göstergesi olan HbA1C'nin kardiyak açıdan herhangi bir risk yaratmadığı görülmekte ve kardiyak etkilenme gelişen DM hastalarında HBOT esnasında kardiyak fonksiyonlarda bozulma hipotezimizi desteklemektedir.

Çalışmamızda kardiyak hasara yönelik bakılan diğer parametre ise CK-MB idi. Ancak, bir seanslık HBOT maruziyeti sonunda CK-MB'de anlamlı bir artış görülmedi. ($p=0,086$) Benzer şekilde alt grup analizlerinde de anlamlı bir fark saptanmadı. Miyokard infarktüsünde ilk 6 saatte tanı koymada troponin I'nın spesifitesi %94.3 iken CK-MB'nin %89.4'dür. CK-MB'nin miyokard hasarındaki spesifitesi troponin I'dan düşük olduğundan sonuçlarımızı değerlendirirken CK-MB miyokard hasarı açısından yol gösterici olmamıştır. Ayrıca sitozolik havuzdaki kardiyak troponin miktarı CK-MB miktarı ile aynıdır; fakat kontraktıl bölgedeki kardiyak troponin miktarının da fazla olması nedeniyle, miyokarda gram başına düşen kardiyak troponin miktarının CK-MB'ye oranı yaklaşık 13-15'tir. Bu oransal fazlalık sebebiyle miyokard hasarının erken döneminde c-Tn duyarlılığı CK-MB ye kıyasla daha fazladır. Kardiyak troponin duyarlılığının daha fazla olması 1 gram'dan daha az miyokard doku hasarında (infarkt, iskemi travma, toksik hasar veya inflamasyon nedeniyle), periferik kanda CK-MB seviyeleri normal sınırlardayken bile kardiyak troponin düzeylerinin neden yüksek bulunduğunu açıklar.[129, 130]

Başka bir kardiyak belirteç olan Pro-BNP de benzer şekilde bir seans HBOT ardından anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. ($p=0,3$) Sadece alt grup analizlerinde retinopatisi olan DM hastalarında bir seans HBOT sonrası anlamlı bir artış tespit edilmiştir (0,035). Bilindiği üzere BNP temel olarak kalp kası hücrelerinde sentezlenir. Duvar gerilimi ise BNP salgılanmasında temel uyarıcıdır [98]. HBOT esnasında periferik vazokonstriksiyon olur ve kan hacmi santral alanda göllenir. Ventriküler kontraktilite azalır [79]. Sistolik fonksiyonlar azalır [122]. Bundan dolayı DKM olan ve DKM'den dolayı ventriküler diyastolik fonksiyonları azalmış bir kalpte aşırı

distansiyona bağlı NT-ProBNP değerleri artabilir. Yıldız ve arkadaşlarının 25 diyabetik hasta ile yaptığı çalışmada NT-proBNP seviyeleri HBOT'den sonra 815 +/- 1096 pg/ml'den 915 +/- 1191 pg/ml'ye yükselmiştir (P <0.05) [131]. Bizim alışmamızda da genel olarak tüm grupta BNP değerinde istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiş ancak sayısal olarak bakıldığında hafif artış göze çarpmaktadır. Bu durum örnek sayısı arttırıldığında daha anlamlı sonuçlar elde etmemizi sağlayacaktır.

Ayrıca kardiyosküler hastalıklar açısından risk faktörü olan diyabetik retinopatisi [132] olan hastalarda NT-proBNP'nin anlamlı olarak artışı da DM'den etkilenmiş kalpte HBOT'nin akut etkilerinin kompanse edilemediğini gösterir. HBOT esnasında toraksa göllenen kan kalpte distansiyon oluşturmuş ve ventriküllerde oluşan gerime bağlı, bu hasta grubunda NT-proBNP anlamlı olarak artmış olabilir.

Çalışmamızda hastaların EKG bulguları da ayrıntılı olarak incelenmiştir. İlk HBOT seansı sonrası anlamlı bir bradikardi gelişmiştir. HBOT esnasında hem artan O₂ hem de artan basıncın bir sonucu olarak sinüs bradikardisine yol açar [133, 134]. Ayrıca vagal aktiviteyi uyararak da bradikardiye katkıda bulunur [135]. Shibata ve arkadaşları, 10 sağlıklı gönüllü üzerinde 3 ATA'da PO₂'ye kalp atış hızı yanıtını inceledi. Solunan havadaki O₂ miktarı arttıkça kalp hızı düştü [136]. Shida ve Lin, helyum veya nitrojen içeren gaz karışımları kullanarak uyanık fareleri 1590 torr'a kadar PO₂'ye maruz bıraktı. Her durumda, hiperoksik maruziyet sırasında kaydedilen bradikardi, nitrojen veya helyum konsantrasyonlarıyla değil, PO₂'nin logaritmasıyla ilişkiliydi. Basıncı, hiperoksik bradikardi üzerinde küçük ama ölçülebilir etkilere sahipti [137].

Literatürdeki çalışmalarda genel olarak HBOT esnasındaki değişimler incelenmiş olup, HBOT'den sonra kalp hızı ile ilgili değişimleri inceleyen bir çalışma yoktur. Bizim alışmamızda tek seans HBOT sonrasında anlamlı bradikardi görülmüştür. Hastalarda seans esnasında bradikardi olabileceği daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda bradikardi seans sonrasında da devam etmiştir. HBOT seansından önce bradikardisi olan hastalarda HBOT seans sonrasında bradikardiyi arttırabilir. Bu klinik açıdan önemli sonuçlar doğurabilir.

Alt grup karşılaştırmalarında anlamlı bradikardi DM süresi 15 yıldan daha az olanlarda, bypass öyküsü olmayanlarda ve retinopatisi olmayanlarda görülmüştür. (sırasıyla p= 0,006 0,005 0,003) Bu grupların ortak noktaları DM ilişkili kardiyak

komplasyonların henüz gelişmediği ve gelişme olasılığının düşük olmasıdır. Li Yin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik retinopati varlığı ile nöropati varlığı arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. ($p= 0.048$) Sztanek ve arkadaşlarının çalışmasında 431 DM hastasını Neurometer® cihazı kullanarak incelemişler, sonuç olarak DM ilişkili nörolojik hasar DM ilişkili retinopati varlığında anlamlı şekilde daha kötü düzeyde bulunmuştur ($p<0.001$) [138]. Biz de DM ilişkili retinopati oluşmuş DM hastalarında otonom nöropatiden dolayı bradikardi gelişmemiş olabileceğini düşünüyoruz. HBOT esnasında saptanan bradikardiyi inceleyen literatürdeki tüm çalışmalar sağlıklı kişilerde yapılmıştır. Bu durum beklenen fizyolojik bir cevaptır [139]. Pirart'ın 4400 hasta ile yaptığı bir çalışmada hastaları 25 yıla yakın bir süre takip etmiştir. Diyabet tanısı konduğu anda hastaların %12'sinde diyabetik nöropati varlığı bildirilmiştir. 25 yıllık takip sonucunda, hastaların %50'sinde diyabetik nöropati görülmüştür. Bu hastalar içerisinde en yüksek sıklığın da diyabeti en kötü şekilde kontrol edilen hastalarda gözlemlendiği bildirilmiştir [138]. Bypass geçirmiş hastalarda diyabeti daha kontrolsüz olduğu düşünülebilir. Bu nedenle bypass geçiren hastalarda, 15 yıldan fazla süre DM olan hastalarda ve retinopatisi olan hastalarda otonom nöropatiye bağlı olarak bradikardi gelişmemiş olabileceğini düşünüyoruz.

QT intervali kalbi etkileyen elektrolit bozuklukları, genetik sendromlar, ilaçlar, santral sinir sistemi hastalıkları, hipotermi, miyokard iskemisi, diyabetik nöropati, ve aritmiler gibi pek çok durumda uzayabilir. QT intervalindeki uzama, sıklıkla akut miyokard infarktüsünden sonra gelişen aritmilerin ve kötü prognoz tahmininde kullanılır [102]. QTc süresi ise ani kardiyak ölüm için bir risk faktörü olarak görülmektedir. QTc süresi 440 ms'den uzun olanlarda ani kardiyak ölüm 2-3 kat daha fazla görülmektedir [140]. QTc uzaması bazı durumlarda ventriküler aritmilere yol açabilir [141]. Bizim çalışmamızda bir seans HBOT ardından EKG analizlerinde hastalarda QTc süresi anlamlı bir artış göstermiştir. ($p=0,003$) Doubt ve Evans, anestezi uygulanmış kedilerde akut HBOT maruziyetine [HBOT, kısmi oksijen basıncı (PO_2) = 2 ATA] olan kardiyovasküler yanıtları incelemiştir. Nispeten normoksik [PO_2 = 0.35 ATA] helyum kompresyonu 31.3 ATA'da spontan kalp hızını düşürmüş, hızdaki değişikliklerden bağımsız olarak EKG'de PR ve QT aralıklarını uzamıştır. HBOT, PR aralığında değişiklik olmaksızın kalp hızında daha fazla düşüşe neden olmuştur. Ancak QT aralığı bradikardi varlığında, özellikle maruziyetin ilk 15

dakikasında önemli ölçüde azalmıştır [142]. Fagher ve arkadaşları HBOT'ın diyabetik hastalarda uzun dönemde QTc'yi kısalttığını göstermiştir [143]. Ne yazık ki literatürde HBOT'e bir sefer maruziyetin ardından DM hastalarında QTc süresini inceleyen bir çalışma yoktur. Hiperbarik ortamlara maruz kalmanın bazen kalpte elektriksel aktivite bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir. Bu koşullar altındaki aritmilerin, vagal tonustaki bir artışın yanı sıra kanın göğüse yeniden dağılımından dolayı oluşan kalp distansiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. HBOT nedeniyle artan hidrostatik basınç, miyokardiyal hücre zarını doğrudan etkileyerek miyosit uyarılabilirliğini ve iletimini de azaltır [79]. HBOT'nin kalpte meydana getirdiği değişiklikler normal kardiyovasküler fonksiyonu olan hastalarda iyi tolere edilir, ancak kalp fonksiyonu bozulmuş hastalarda klinik kötüleşmeye neden olabilir [144]. QT intervali, ventrikül miyokardının repolarizasyon ve depolarizasyon süresinin toplamını gösterdiğinden kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervalinin uzaması da miyosit uyarılma süresinin arttığını gösterir. Yapılan çalışmalarda DM'li hastaların kalplerinde hipertrofi olmaksızın diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir [42]. HBOT esnasında kanın santral alanlarda göllenmesi sonucunda kalpte önyük artışı sonucunda, DKM gelişmiş bir kalpte diyastolik fonksiyonun da katkısıyla aşırı distansiyon görülebilir. Bu durum kalpte hidrostatik basıncın artmasına neden olur. Miyosit hücre zarı bu distansiyondan etkilenebilir ve miyositin uyarılma ve kasılma sürecinde değişiklik olabilir. Bu yüzden diyabetik kalpte HBOT maruziyetinin ardından QTc de uzama olabileceğini düşünüyoruz.

Literatürde daha önce DM'li hastaların HBOT seansı öncesi ve sonrası QT dispersiyon değerlerini karşılaştıran bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda hastaların EKG analizlerinde ilk seans öncesi ve sonrası EKG analizlerinde QT dispersiyon ve QTc dispersiyon ölçümleri anlamlı olarak artmıştır. (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,015$)

Yüzeysel 12 derivasyonlu EKG'de en uzun QT ile en kısa QT süresi arasındaki farka QT dispersiyonu denir. QT dispersiyonunun çeşitli kalp hastalıklarında arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kalp yetmezliğinde veya daha farklı sebeplere dayalı sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş hastalarda QT dispersiyonu artmıştır [115]. Molenat ve arkadaşlarının yaptığı EKO çalışmasında HBOT esnasında sol ventrikül fonksiyonlarının azaldığını saptamışlardır [122]. Bu durumda HBOT esnasında sol ventrikül fonksiyonları azaldığı için biz çalışmamızda HBOT sonrası

çekilen EKG’de QT dispersiyon ve QTc dispersiyon değerlerinin arttığını saptamış olabiliriz. 1831 hastanın dahil olduğu 23 çalışmanın meta analizinde QT dispersiyonu ventriküler aritmi olanlarda daha yüksek saptanmıştır [108]. Collie ve arkadaşları yaptığı çalışmada miyokard infarktüsü geçiren 101 hastayı takip etmiştir. QTc dispersiyonu erken dönemde malign aritmi gelişen hastalarda kontrol grubundaki hastalara göre belirgin artmıştır [145]. Galinier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada QTc dispersiyonu ventriküler taşikardi ve/veya ventriküler fibrilasyon olan hastalarda sadece ventriküler erken vuru olan hastalara göre artmıştır [146]. Hiperbarik ortamlara maruz kalmanın bazen kalpte elektriksel aktivite bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir [76]. Çalışmamızda hastaların seans esnasında çekilen EKG’leri elimizde mevcut değildir. Bu yüzden hastaların seans esnasında aritmi geçirip geçirmediği hakkında net bir gözlemimiz yoktur. Diyabetik hastalar seans esnasında HBOT’in akut etkilerini tolere edemediği için aritmi geliştirmiş, bu sebepten QT ve QTc dispersiyonu artmış olabilir.

Çalışmamızda EKO bulgularında genel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Sadece LV MPI ortanca değeri 0,43’ten 0,44’e çıkmıştır ($p=0,026$). LV MPI’nın artması kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında azalma olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar 1, 2 ve 3 ATA’da % 100 oksijen solurken kalp hızı ve sistolik kuvvetin azalmasına bağlı olarak dakikadaki kalp performansında azalma olduğunu göstermektedir [147]. Molénat ve arkadaşları sağlıklı gönüllülere HBOT esnasında EKO yapmışlar sol ventrikül sistolik performansını gösteren değerlerde anlamlı düşüş saptamışlardır ($p<0,05$) [122]. Dinlenme sırasında % 100 oksijen soluyan sağlıklı insan deneklerde 2 ATA’da O₂ ‘nin hemodinamik etkilerine ilişkin daha ileri çalışmalarda, kardiyak indekste % 10’luk bir düşüş (çoğunlukla kalp hızının düşmesine bağlı olarak), sol ventrikül çalışmasında % 8 azalma gözlemlenmiştir [147]. Literatürde yapılan yapılan çalışmalar HBOT esnasında ve sağlıklı deneklerde yapılmıştır. Bizim çalışmamızda HBOT sonrasında DM’li hastalarda ventrikül fonksiyonlarında minimal bir azalma saptanmıştır. DM’li hastalar HBOT’nin akut etkilerini tolere edemediği için ventrikül fonksiyonlarında minimal bir azalma saptamış olabiliriz.

Çalışmamızda tek bir seans HBOT maruziyetinin ardından troponin I, QTc, QTc dispersiyon ve LV MPI değerlerinin arttığını; dolayısıyla HBOT’e kısa dönem

maruziyetin DM hastalarında kalpte olumsuz etkiler oluşturabileceğini gördük. Özellikle alt grup karşılaştırmalarında diyabetik kardiyak komplikasyonlar açısından yüksek riskli hastaların veya kardiyak komplikasyon gelişen hastalarda daha anlamlı bulgular elde ettik. DM ilişkili kardiyak diyastolik fonksiyon bozukluğu ve aritmilere yatkınlık nedeniyle HBOT'nin kardiyak etkilerini tolere edemediğini düşünüyoruz. Ancak tüm bunlara ek olarak DM hastalarında antioksidan savunma sistemindeki bozukluklara da dikkat çekmek istiyoruz. DM hastalarında antioksidan savunma sisteminin bozulduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. DM hastalarında askorbik asit seviyeleri azalmış ve glutatyon mekanizması bozulmuştur [148-151]. Ayrıca DM hastalarında oksidatif stres ve bunun sonucunda ROS çeşitli mekanizmalarla artmıştır [152]. DM hastalarında, ROS üretiminin artması ve atılımının inefektif olması oksidatif strese bağlı doku hasarı oluşmasında önemli faktörlerdir [153]. HBOT'nin de ROS üretimini arttırdığı gösterilmiştir [154]. Başka bir çalışmada ise tek seans 3 ATA'da 2 saatlik HBOT maruziyetinin önemli ölçüde oksidatif stres oluşturduğu, bu şekilde akut maruziyet yerine daha düşük basınçlarda ve sürede yapılan kronik uygulamalarda oksidatif strese kaydedeğer azalma görülmüştür [155]. İstanbul Üniversitesi Su Altı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda yapılan bir tez çalışmasında HBOT esnasına ilk 24 saatte serbest oksijen radikallerinde artış saptanmıştır. Serbest oksijen radikallerin akut olarak artması oksidatif stres yaratmış, antioksidan enzim değerlerini olumsuz yönde etkilemiştir. Fakat HBOT'in 10 seans uygulamasından sonraki ilk 24 saat antioksidan enzimlerde belirgin aktivite artışı izlenmiştir, oksidatif stresin sonucu ortaya çıkan lipid peroksidasyon ürünleri de bu süreçte giderek azalmıştır [156]. HBOT esnasında oluşan bu akut oksidatif strese sağlıklı bir antioksidan yanıt ilk 24 saatte verilirken, antioksidan kapasitesi bozulmuş ve HBOT haricinde de DM nedeniyle oksidatif stresi artmış olan bu diyabetik hastalarda, bir seans HBOT maruziyeti ile gelişen oksidatif strese yeterli antioksidan yanıt verilememekte olabilir. Çalışmamız HBOT maruziyetinin ardından ilk 2-3 saat içerisindeki bulguları kapsadığından sağlıklı kişilerde antioksidan yanıt başlamış ancak henüz optimal seviyeye gelememiş olabilir. Ancak diyabetiklerdeki ekstra oksidatif stres yükü ve sağlıklı bir kişiye göre fonksiyonu bozulmuş bir antioksidan yanıt kardiyak bir oksidatif strese yol açarak kardiyak hasar ve aritmilere yatkınlığı arttırıyor olabilir.

Bulgulara bahsettiğimiz üzere her ne kadar ölçümlenen değerlerde farklı sayıda hasta verilerinden faydalanılmış olsa da ölçümlenen her bir değer diğerinden bağımsız olarak sonuç ifade ettiği göz önüne alındığında bu yöntemin çalışmamızın sonuçlarına olumsuz bir etkisi olmamıştır.

Çalışmamızda çeşitli kısıtlılıklar mevcuttur. İlk HBOT seansı sonrası alınan kanlar seans sonrası ilk 4-5 saat içinde alınmıştır. Ne yazık ki tüm hastalarda aynı saatlerde alınamamıştır. Seans öncesi ve sonrası çekilen EKG'ler poliklinik şartlarında çekilmiştir ve EKG çekilmeden önceki şartlar standardize edilmemiştir. HBOT'nin uzun dönem etkilerini gözlemlemek için yeteri kadar veriye ulaşamamış ve bu nedenle bir değerlendirme yapılamamıştır. Diğer yandan 1. Seans sonu EKO verileri de az sayıda olması istatistiksel değerlendirmenin gücünü azaltmıştır. Son olarak, QTc ölçümü için standart 10 mV amplitüd, 25 mm/sn hızında kaydedilmiş EKG'ler kullanılmıştır. Aslında, 20 mV amplitüd, 50 mm/sn hızında kaydedilmiş EKG ile daha doğru ölçüm yapmak mümkün olabilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

HBOT'nin kısa süreli maruziyeti kardiyak fonksiyonları ve antioksidan sistemleri bozulmuş olan DM hastalarında akut dönemde kardiyak açıdan olumsuz etkiler oluşturabilir. DM tanısı olan hastalar HBOT öncesi değerlendirilirken kardiyak açıdan ayrıntılı değerlendirilmelidir. DM hastalarında HBOT'in kardiyovasküler etkilerinin saptanması için daha kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. KAYNAKÇA

1. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. Diyabet Patofizyolojisi. Vol. cilt2. 2004. 2109-2137.
2. Satman, I. and T.-I.Ç.J.T.E.v.M.D. Grubu, *TURDEP-II Sonuçları*. 2011.
3. Tan, A.L., J.M. Forbes, and M.E. Cooper, *AGE, RAGE, and ROS in diabetic nephropathy*. Semin Nephrol, 2007. **27**(2): p. 130-43.
4. Pyörälä, K., M. Laakso, and M. Uusitupa, *Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view*. Diabetes Metab Rev, 1987. **3**(2): p. 463-524.
5. Pertyńska-Marczewska, M., et al., *Glycation endproducts, soluble receptor for advanced glycation endproducts and cytokines in diabetic and non-diabetic pregnancies*. Am J Reprod Immunol, 2009. **61**(2): p. 175-82.
6. Laakso, M. and E. Barrett-Connor, *Asymptomatic hyperglycemia is associated with lipid and lipoprotein changes favoring atherosclerosis*. Arteriosclerosis, 1989. **9**(5): p. 665-72.
7. Abbud, Z.A., et al., *Effect of diabetes mellitus on short- and long-term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: a statewide study*. Myocardial Infarction Data Acquisition System Study Group. Am Heart J, 1995. **130**(1): p. 51-8.
8. Fava, S., et al., *Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction*. Diabetes Care, 1993. **16**(12): p. 1615-8.
9. Lehto, S., et al., *Myocardial infarct size and mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. J Intern Med, 1994. **236**(3): p. 291-7.
10. Kannel, W.B., M. Hjortland, and W.P. Castelli, *Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study*. Am J Cardiol, 1974. **34**(1): p. 29-34.
11. Haffner, S.M., et al., *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. N Engl J Med, 1998. **339**(4): p. 229-34.
12. Kawate, R., et al., *Diabetes mellitus and its vascular complications in Japanese migrants on the Island of Hawaii*. Diabetes Care, 1979. **2**(2): p. 161-70.
13. Waller, B.F., et al., *Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years: Analysis of 229 diabetic patients with*

- and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects.* 1980. **69**(4): p. 498-506.
14. Granger, C.B., et al., *Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents.* 1993. **21**(4): p. 920-925.
 15. Barzilay, J.I., et al., *Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged ≥ 65 years (report from the Coronary Artery Surgery Study [CASS] Registry).* 1994. **74**(4): p. 334-339.
 16. Davies, M., et al., *Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischaemic death.* 1989. **10**(3): p. 203-208.
 17. Silva, J.A., et al., *Unstable angina: a comparison of angioscopic findings between diabetic and nondiabetic patients.* 1995. **92**(7): p. 1731-1736.
 18. Control, D. and C.T.R.G.J.N.E.j.o. medicine, *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* 1993. **329**(14): p. 977-986.
 19. Head, J. and J.J.D. Fuller, *International variations in mortality among diabetic patients: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics.* 1990. **33**(8): p. 477-481.
 20. Care, A.D.A.J.D., *Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes.* 1993. **16**(Supplement 2): p. 72-78.
 21. Bmj, U.P.D.S.G.J., *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38.* 1998. **317**(7160): p. 703-713.
 22. Lancet, U.P.D.S.G.J.T., *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34).* 1998. **352**(9131): p. 854-865.
 23. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Lancet, 1998. **352**(9131): p. 837-53.

24. Jensen-Urstad, K.J., et al., *Early atherosclerosis is retarded by improved long-term blood glucose control in patients with IDDM*. *Diabetes*, 1996. **45**(9): p. 1253-8.
25. Ohkubo, Y., et al., *Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study*. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995. **28**(2): p. 103-17.
26. American Diabetes Association, *Executive summary: standards of medical care in diabetes—2012*. 2012. **35**(Supplement 1): p. S4-S10.
27. Chan, J.C., et al., *Multifaceted determinants for achieving glycemic control: the International Diabetes Management Practice Study (IDMPS)*. *Diabetes Care*, 2009. **32**(2): p. 227-33.
28. Rubler, S., et al., *New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis*. 1972. **30**(6): p. 595-602.
29. Tziakias, D.N., G.K. Chalikias, and J.C.J.C.a.d. Kaski, *Epidemiology of the diabetic heart*. 2005. **16**: p. S3-S10.
30. Di Carli, M.F., et al., *Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus*. 1999. **100**(8): p. 813-819.
31. Monteagudo, P.T., et al., *Influence of autonomic neuropathy upon left ventricular dysfunction in insulin-dependent diabetic patients*. 2000. **23**(5): p. 371-375.
32. Stanley, W.C., G.D. Lopaschuk, and J.G.J.C.r. McCormack, *Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart*. 1997. **34**(1): p. 25-33.
33. Zhou, Y.-T., et al., *Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity*. 2000. **97**(4): p. 1784-1789.
34. Rodrigues, B., et al., *Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy*. 1998. **180**(1-2): p. 53-57.
35. Singh, V.P., et al., *Activation of the intracellular renin-angiotensin system in cardiac fibroblasts by high glucose: role in extracellular matrix production*. 2008. **294**(4): p. H1675-H1684.

36. Singh, V.P., et al., *High-glucose-induced regulation of intracellular ANG II synthesis and nuclear redistribution in cardiac myocytes*. 2007. **293**(2): p. H939-H948.
37. Lee, T.-W., et al., *Calcitriol modulates receptor for advanced glycation end products (RAGE) in diabetic hearts*. 2014. **173**(2): p. 236-241.
38. Westermann, D., et al., *Contributions of inflammation and cardiac matrix metalloproteinase activity to cardiac failure in diabetic cardiomyopathy: the role of angiotensin type 1 receptor antagonism*. 2007. **56**(3): p. 641-646.
39. Dandona, P., et al., *Angiotensin II receptor blocker valsartan suppresses reactive oxygen species generation in leukocytes, nuclear factor- κ B, in mononuclear cells of normal subjects: evidence of an antiinflammatory action*. 2003. **88**(9): p. 4496-4501.
40. Raimondi, L., et al., *Restoration of cardiomyocyte functional properties by angiotensin II receptor blockade in diabetic rats*. 2004. **53**(7): p. 1927-1933.
41. Malhotra, A., et al., *Experimental diabetes is associated with functional activation of protein kinase C epsilon and phosphorylation of troponin I in the heart, which are prevented by angiotensin II receptor blockade*. *Circ Res*, 1997. **81**(6): p. 1027-33.
42. Schannwell, C.M., et al., *Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy*. *Cardiology*, 2002. **98**(1-2): p. 33-9.
43. Poirier, P., et al., *Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy*. 2001. **24**(1): p. 5-10.
44. Zabalgoitia, M., et al., *Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus*. 2001. **87**(3): p. 320-323.
45. Andersen, N.H., et al., *Impact of essential hypertension and diabetes mellitus on left ventricular systolic and diastolic performance*. 2003. **4**(4): p. 306-312.
46. Kosmala, W., et al., *Comparison of left ventricular function by tissue Doppler imaging in patients with diabetes mellitus without systemic hypertension versus diabetes mellitus with systemic hypertension*. 2004. **94**(3): p. 395-399.

47. Muranaka, A., et al., *Quantitative assessment of left ventricular and left atrial functions by strain rate imaging in diabetic patients with and without hypertension*. 2009. **26**(3): p. 262-271.
48. Regan, T.J., et al., *Myocardial composition and function in diabetes. The effects of chronic insulin use*. *Circ Res*, 1981. **49**(6): p. 1268-77.
49. Wang, K., et al., *Angiotensin-(1-7) suppresses the number and function of the circulating fibrocytes by upregulating endothelial nitric oxide synthase expression*. *Mol Cell Biochem*, 2012. **365**(1-2): p. 19-27.
50. Adeghate, E., *Host-graft circulation and vascular morphology in pancreatic tissue transplants in rats*. *Anat Rec*, 1998. **251**(4): p. 448-59.
51. Valensi, P.E., et al., *Influence of cardiac autonomic neuropathy on heart rate dependence of ventricular repolarization in diabetic patients*. *Diabetes Care*, 2002. **25**(5): p. 918-23.
52. Pfister, R., et al., *Prognostic impact of electrocardiographic signs in patients with Type 2 diabetes and cardiovascular disease: results from the PROactive study*. *Diabet Med*, 2011. **28**(10): p. 1206-12.
53. Hsiao, Y.C., et al., *Ultrastructural alterations in cardiac muscle of diabetic BB Wistar rats*. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1987. **411**(1): p. 45-52.
54. Pierce, G.N. and N.S. Dhalla, *Cardiac myofibrillar ATPase activity in diabetic rats*. *J Mol Cell Cardiol*, 1981. **13**(12): p. 1063-9.
55. Diamant, M., et al., *Diabetic cardiomyopathy in uncomplicated type 2 diabetes is associated with the metabolic syndrome and systemic inflammation*. *Diabetologia*, 2005. **48**(8): p. 1669-1670.
56. Westermann, D., et al., *Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase attenuates left ventricular dysfunction by mediating pro-inflammatory cardiac cytokine levels in a mouse model of diabetes mellitus*. 2006. **49**(10): p. 2507-2513.
57. Westermann, D., et al., *Tumor necrosis factor-alpha antagonism protects from myocardial inflammation and fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy*. 2007. **102**(6): p. 500.

58. Rajesh, M., et al., *Cannabinoid 1 receptor promotes cardiac dysfunction, oxidative stress, inflammation, and fibrosis in diabetic cardiomyopathy*. 2012. **61**(3): p. 716-727.
59. Li, J., et al., *Deficiency of rac1 blocks NADPH oxidase activation, inhibits endoplasmic reticulum stress, and reduces myocardial remodeling in a mouse model of type 1 diabetes*. 2010. **59**(8): p. 2033-2042.
60. Jadhav, A., et al., *The heme oxygenase system selectively enhances the anti-inflammatory macrophage-M2 phenotype, reduces pericardial adiposity, and ameliorated cardiac injury in diabetic cardiomyopathy in Zucker diabetic fatty rats*. 2013. **345**(2): p. 239-249.
61. Cai, L., et al., *Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway*. 2002. **51**(6): p. 1938-1948.
62. Chowdhry, M.F., et al., *Diabetes increases apoptosis and necrosis in both ischemic and nonischemic human myocardium: Role of caspases and poly-adenosine diphosphate-ribose polymerase*. 2007. **134**(1): p. 124-131. e3.
63. Huynh, K., et al., *Targeting the upregulation of reactive oxygen species subsequent to hyperglycemia prevents type 1 diabetic cardiomyopathy in mice*. 2013. **60**: p. 307-317.
64. Tesfamariam, B., M.L. Brown, and R.A.J.T.J.o.c.i. Cohen, *Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C*. 1991. **87**(5): p. 1643-1648.
65. Tooke, J.E.J.D., *Microvascular function in human diabetes: a physiological perspective*. 1995. **44**(7): p. 721-726.
66. Cagliero, E., et al., *Characteristics and Mechanisms of High-Glucose-Induced Overexpression of Basement Membrane Components in Cultured Human Endothelial Cells*. 1991. **40**(1): p. 102-110.
67. Çimşit, M., *Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama*, in *Hiperbarik Tedavinin Tarihçesi*. 2009, Eflatun Yayınevi: Ankara. p. 1-22.
68. EP., K., *The physiologic effects of hyperbaric oxygenation in Hyperbaric Medicine Practice*, W.H. Kindwall EP, Editor. 2002, Best Publishing Company: USA. p. 21-36.

69. KK, J., *Hyperbaric chambers: Equipment, technique, and safety*, in *Textbook of Hyperbaric Medicine*. 2017, Springer. p. 61-78.
70. Kemmer A, M.C., Mathieu D. , *Patient Management*, in *Handbook on Hyperbaric Medicine*, Mathieu D, Editor. 2006, Springer: Netherland. p. 651-669.
71. Davis JS, D.J., Heimbach RD, *Patient Selection, Treatment Procedures and Side Effects*, in *Problem Wounds, The Role of Oxygen*, H.T. Davis JS, Editor., Elsevier
New York. p. 225-235.
72. Physical, J.K., *Physiological, and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation*, in *Textbook Of Hyperbaric Medicine.*, J. KK, Editor. 1999, Hogrefe & Huber Publishers: USA. p. 9-20.
73. Mihaljević, Z., et al., *Acute Hyperbaric Oxygenation, Contrary to Intermittent Hyperbaric Oxygenation, Adversely Affects Vasorelaxation in Healthy Sprague-Dawley Rats due to Increased Oxidative Stress*. *Oxid Med Cell Longev*, 2018. **2018**: p. 7406027.
74. Abel, F.L., et al., *Effects of hyperbaric oxygen on ventricular performance, pulmonary blood volume, and systemic and pulmonary vascular resistance*. *Undersea Hyperb Med*, 2000. **27**(2): p. 67-73.
75. Alfred A. Bove, M., PhD, *Cardiovascular Aspects of Hyperbaric Oxygen Therapy*, in *PHYSIOLOGY AND MEDICINE OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY*, D. Meloni, Editor. 2008, Elsevier: United States of America. p. 574.
76. Goyal, A., et al., *Hyperbaric Cardiovascular Effects*, in *StatPearls*. 2020, StatPearls Publishing
Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
77. Alfred A. Bove, M., PhD, *Cardiovascular Aspects of Hyperbaric Oxygen Therapy*, in *PHYSIOLOGY AND MEDICINE OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY*, D. Meloni, Editor. 2008, Elsevier: United States of America. p. 574-575.
78. Demchenko, I.T., et al., *Baroreflex-mediated cardiovascular responses to hyperbaric oxygen*. *J Appl Physiol* (1985), 2013. **115**(6): p. 819-28.

79. Goyal A, C.T., Bhyan P, et al. , *Hyperbaric Cardiovascular Effects*, in *StatPearls*. 2020, StatPearls: Treasure Island.
80. Jain, K.K., *HBO Therapy in Cardiovascular Diseases*, in *Textbook of Hyperbaric Medicine*, M.R. Dimbleby, Editor. 2017, Springer: Basel , Switzerland. p. 372-373.
81. KK, J., Jain KK. *Indications, Contraindications, and Complications of HBO Therapy*, in *Textbook of Hyperbaric Medicine*, J. KK, Editor. 2017, Springer International Publishing: Cham, Switzerland. p. 79-84.
82. EP., K., *Contradictions and Side Effects to Hyperbaric Oxygen Treatment*, in *Hyperbaric Medicine Practice*, W.H. Kindwall EP, Editor. 2002, Best Publishing Company: USA. p. 84-96.
83. Gibler, W.B., et al., *A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department*. *Ann Emerg Med*, 1995. **25**(1): p. 1-8.
84. Chan, D. and L.L. Ng, *Biomarkers in acute myocardial infarction*. *BMC Med*, 2010. **8**: p. 34.
85. Alpert, J.S., et al., *Myocardial infarction redefined-A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee f or the redefinition of myocardial infarction*. 2000. **36**(3): p. 959-969.
86. Burtis C, A.E.T., *Kardiyak fonksiyon*, in *Klinik Kimyada Temel İlkeler* F.S. Apple, Editor. 2005, Palme Yayıncılık. p. 682-97.
87. Christenson, R.H., et al., *Cardiac troponin I measurement with the ACCESS® immunoassay system: analytical and clinical performance characteristics*. 1998. **44**(1): p. 52-60.
88. Burtis C, A.E., *Kardiyak fonksiyon*, in *klinik kimyada temel ilkeler*, e. Fred S. Apple, Editor. 2005. p. 682-697.
89. Ricchiuti, V., et al., *Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim*. 1998. **44**(9): p. 1919-1924.
90. Bodor, G.S., et al., *Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue*. 1995. **41**(12): p. 1710-1715.
91. Saffe AS, D.J., *Diagnosis of acute myocardial ischemia and*

- infarction, In Cardiology*, ed. D.J. Crawford MH, Mosby,. 2001, London. 137-138.
92. Newby LK, G.B., Chrztenson RH., *Serum markers for diagnosis and risk stratification in acute coronary syndromes*, ed. C. CP. 1999, NJ: Humana Press,. 147-171.
 93. Braunwald, E., et al., *ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina)*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(7): p. 1366-74.
 94. Ricchiuti, V., et al., *Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim*. Clin Chem, 1998. **44**(9): p. 1919-24.
 95. Suga, S., et al., *Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide*. Endocrinology, 1992. **130**(1): p. 229-39.
 96. Raine, A.E., et al., *Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure*. N Engl J Med, 1986. **315**(9): p. 533-7.
 97. Munagala, V.K., J.C. Burnett, Jr., and M.M. Redfield, *The natriuretic peptides in cardiovascular medicine*. Curr Probl Cardiol, 2004. **29**(12): p. 707-69.
 98. Magga, J., et al., *Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin- and phenylephrine-infused conscious rats*. Endocrinology, 1994. **134**(6): p. 2505-15.
 99. Wei, C.M., et al., *Natriuretic peptide system in human heart failure*. Circulation, 1993. **88**(3): p. 1004-9.
 100. Davidson, N.C., et al., *Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction*. 1996. **77**(10): p. 828-831.
 101. Koller, K. and D.J.C. Goeddel, *Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors*. 1992. **86**(4): p. 1081-1088.

102. Day, C.P., J.M. McComb, and R.W. Campbell, *QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals*. Br Heart J, 1990. **63**(6): p. 342-4.
103. Malik, M. and V.N. Batchvarov, *Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(6): p. 1749-66.
104. Macfarlane, P.W., S.C. McLaughlin, and J.C. Rodger, *Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion*. Circulation, 1998. **98**(20): p. 2160-7.
105. Han, J. and G.K. Moe, *NONUNIFORM RECOVERY OF EXCITABILITY IN VENTRICULAR MUSCLE*. Circ Res, 1964. **14**: p. 44-60.
106. Kuo, C.S., et al., *Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmia: study of two consecutive ventricular premature complexes*. Circulation, 1985. **72**(2): p. 370-6.
107. van de Loo, A., W. Arendts, and S.H. Hohnloser, *Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects*. Am J Cardiol, 1994. **74**(11): p. 1113-8.
108. Sicouri, S. and C. Antzelevitch, *A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell*. Circ Res, 1991. **68**(6): p. 1729-41.
109. Antzelevitch, C., et al., *Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells*. Circ Res, 1991. **69**(6): p. 1427-49.
110. Anyukhovsky, E.P., E.A. Sosunov, and M.R. Rosen, *Regional differences in electrophysiological properties of epicardium, midmyocardium, and endocardium. In vitro and in vivo correlations*. Circulation, 1996. **94**(8): p. 1981-8.
111. Yan, G.X. and C. Antzelevitch, *Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome*. Circulation, 1998. **98**(18): p. 1928-36.

112. Zabel, M., et al., *Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study*. *Circulation*, 1998. **97**(25): p. 2543-50.
113. Lukas, A. and C. Antzelevitch, *Differences in the electrophysiological response of canine ventricular epicardium and endocardium to ischemia. Role of the transient outward current*. *Circulation*, 1993. **88**(6): p. 2903-15.
114. Yan, G.X., et al., *Dissociation between cellular K⁺ loss, reduction in repolarization time, and tissue ATP levels during myocardial hypoxia and ischemia*. *Circ Res*, 1993. **72**(3): p. 560-70.
115. Zareba, W., A.J. Moss, and S. le Cessie, *Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease*. *Am J Cardiol*, 1994. **74**(6): p. 550-3.
116. Mitchell, L.B., D.G. Wyse, and H.J. Duff, *Programmed electrical stimulation studies for ventricular tachycardia induction in humans. I. The role of ventricular functional refractoriness in tachycardia induction*. *J Am Coll Cardiol*, 1986. **8**(3): p. 567-75.
117. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015. **28**(1): p. 1-39.e14.
118. Nagueh, S.F., et al., *Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016. **29**(4): p. 277-314.
119. Tei, C., et al., *New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy*. *J Cardiol*, 1995. **26**(6): p. 357-66.
120. Rudski, L.G., et al., *Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of*

- Echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2010. **23**(7): p. 685-713; quiz 786-8.
121. Neubauer, B., et al., *Cardiac output changes during hyperbaric hyperoxia*. Int Arch Occup Environ Health, 2001. **74**(2): p. 119-22.
122. Molénat, F., et al., *Haemodynamic effects of hyperbaric hyperoxia in healthy volunteers: an echocardiographic and Doppler study*. Clin Sci (Lond), 2004. **106**(4): p. 389-95.
123. Weaver, L.K. and S. Churchill, *Pulmonary edema associated with hyperbaric oxygen therapy*. Chest, 2001. **120**(4): p. 1407-9.
124. MAİDE, C., *HİPERBARİK TIP*. 2009, Ankara: Eflatun yayınevi. 139.
125. Ali Raza, J. and A. Movahed, *Current concepts of cardiovascular diseases in diabetes mellitus*. Int J Cardiol, 2003. **89**(2-3): p. 123-34.
126. ark., P.D.S.S.v., *2020 Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. 14 ed. 2020, Ankara: BAYT.
127. Sowers, J.R.J.A.j.o.h., *Recommendations for special populations: diabetes mellitus and the metabolic syndrome*. 2003. **16**(S3): p. 41S-45S.
128. Abacı, A.J.T.K.D.A., *Kardiyovasküler risk faktörlerinin ülkemizdeki durumu*. 2011. **39**(4): p. 1-5.
129. Alpert, J.S., et al., *Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(3): p. 959-69.
130. Kavsak, P.A., et al., *The impact of the ESC/ACC redefinition of myocardial infarction and new sensitive troponin assays on the frequency of acute myocardial infarction*. Am Heart J, 2006. **152**(1): p. 118-25.
131. Yildiz, S., et al., *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels increases after hyperbaric oxygen therapy in diabetic patients*. Clin Invest Med, 2008. **31**(5): p. E231-5.
132. Lindgren, P., et al., *Diyabet, Prediyabet ve Kardiyovasküler Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Kılavuzu: Özet*. 2007. **28**: p. 88-136.

133. Li, Y., et al., *Effects of hyperbaric oxygen on vascular endothelial function in patients with slow coronary flow*. *Cardiol J*, 2018. **25**(1): p. 106-112.
134. Wunderlich, T., et al., *Influence of hyperoxia on diastolic myocardial and arterial endothelial function*. *Undersea Hyperb Med*, 2017. **44**(6): p. 521-533.
135. Lund, V., et al., *Hyperbaric oxygen increases parasympathetic activity in professional divers*. *Acta Physiol Scand*, 2000. **170**(1): p. 39-44.
136. Shibata, S., et al., *Cardiovascular neuroregulation during acute exposure to 40, 70, and 100% oxygen at sea level*. *Aviat Space Environ Med*, 2005. **76**(12): p. 1105-10.
137. Shida, K.K. and Y.C. Lin, *Contribution of environmental factors in development of hyperbaric bradycardia*. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 1981. **50**(4): p. 731-5.
138. Sztanek, F., et al., *[Diabetic neuropathy and other diabetic complications at the Diabetic Neuropathy Center of the University of Debrecen]*. *Orv Hetil*, 2020. **161**(30): p. 1243-1251.
139. Lund, V.E., et al., *Heart rate variability in healthy volunteers during normobaric and hyperbaric hyperoxia*. *Acta Physiol Scand*, 1999. **167**(1): p. 29-35.
140. Moss, A.J., et al., *The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families*. *Circulation*, 1991. **84**(3): p. 1136-44.
141. Vandael, E., et al., *Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence*. *Int J Clin Pharm*, 2017. **39**(1): p. 16-25.
142. Doubt, T.J. and D.E. Evans, *Effects of hyperbaric oxygen exposure at 31.3 ATA on spontaneously beating cat hearts*. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 1983. **55**(1 Pt 1): p. 139-45.
143. Fagher, K., P. Katzman, and M. Löndahl, *Hyperbaric oxygen therapy reduces the risk of QTc interval prolongation in patients with diabetes and hard-to-heal foot ulcers*. *J Diabetes Complications*, 2015. **29**(8): p. 1198-202.
144. Neuman, T.S., *Side Effects and Complications*, in *PHYSIOLOGY AND MEDICINE OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY*, D. Meloni, Editor. 2008, Elsevier: Philadelphia., p. 574.

145. Shah, R.R., *Drug-induced QT dispersion: does it predict the risk of torsade de pointes?* J Electrocardiol, 2005. **38**(1): p. 10-8.
146. Galinier, M., et al., *Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension.* Eur Heart J, 1997. **18**(9): p. 1484-91.
147. Zimmerman, J., et al., *Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction.* 1999. **99**(13): p. 1671-1677.
148. Strain, J.J., *Disturbances of micronutrient and antioxidant status in diabetes.* Proc Nutr Soc, 1991. **50**(3): p. 591-604.
149. McLennan, S.V., et al., *Changes in hepatic glutathione metabolism in diabetes.* Diabetes, 1991. **40**(3): p. 344-8.
150. Jennings, P.E., et al., *Vitamin C metabolites and microangiopathy in diabetes mellitus.* Diabetes Res, 1987. **6**(3): p. 151-4.
151. Young, I.S., J.J. Torney, and E.R. Trimble, *The effect of ascorbate supplementation on oxidative stress in the streptozotocin diabetic rat.* Free Radic Biol Med, 1992. **13**(1): p. 41-6.
152. Vincent, A.M., et al., *Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy.* Endocr Rev, 2004. **25**(4): p. 612-28.
153. Saxena, A.K., et al., *Impaired antioxidant status in diabetic rat liver. Effect of vanadate.* Biochem Pharmacol, 1993. **45**(3): p. 539-42.
154. Monstrey, S.J., et al., *Hyperbaric oxygen therapy and free radical production: an experimental study in doxorubicin (Adriamycin) extravasation injuries.* Ann Plast Surg, 1997. **38**(2): p. 163-8.
155. ÖTER, Ş., et al., *Değişik basınç ve sürelerde uygulanan hiperbarik oksijenin sıçan akciğerinde oluşturduğu oksidatif stres.* 2002. **9**(1): p. 30-35.
156. KÖRPINAR, Ş., *Farklı basınç değerlerinde uygulanan hiperbarik oksijen tedavisinin plazma ve eritrosit düzeyinde oksidatif stres ve antioksidan status üzerine etkileri,* in *Su Altı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp.* 2004, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi: İstanbul.

7. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Kübra CANARSLAN DEMİR

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu : Evli

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

Lisans: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009-2016)

Lise: Kayseri Fen Lisesi (2005-2009)

İlköğretim: Kırıkkale Şehitler İlköğretim Okulu (1997-2002), Özel Kızılırmak İlköğretim Okulu (2002-2005)

III - Mesleki Deneyimi

Kırıkkale İl Halk Sağlığı Müdürlüğü (2016-2017)

Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları (2017-2018)

SBÜ Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Su Altı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp (2018-)

IV-Yayımları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

1. Özgök Kangal Münire Kübra, Canarslan Demir Kübra,Zaman Taylan,Şimşek Kemal (2020). The Changes İn Pulmonary Functions İnoccupational Divers: Smoking, Diving Experience Occupational Group Effects. International Maritime Health, 71(3), 201-206. , doi: 10.5603/imh.2020.0036 (yayın no : 6461014)

2. Özgök Kangal Münire Kübra,Canarslan Demir Kübra,Zaman Taylan,Şimşek Kemal (2019). Deneyimli Dalgıçların Pulmoner Muayene Sonuçlarının Retrospektif Analizi. 12. Ulusal Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Toplantısı, (özet bildiri) (yayın no:6307575)

3. Canarslan Demir Kübra,Özgök Kangal Münire Kübra,Zaman Taylan,Şimşek Kemal (2019). İntihar Amaçlı Likid Petrol Gaz İnhalasyonu Sonrası Gelişen Demans ve Parkinsonizmde Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulaması: Olgu Sunumu. 12. Ulusal Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Toplantısı, (özet bildiri) (yayın no:6307627)

4. Özgök Kangal Münire Kübra,Zaman Taylan,Canarslan Demir Kübra,Şimşek Kemal (2018). Kronik Anemi ve Malnütrisyonu Bağlı Olarak Gelişen Kronik Yarada Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulaması: Olgu Sunumu. 13. Ulusal Yara Kongresi (uluslararası katılımlı) , 220-220, (özet bildiri) (yayın no:6307827)

5. Zaman taylan,özügök kangal münire kübra,canarslan demir kübra,şimşek kemal (2018). Bilateral charcot osteoartropatisi bulunan hastanın hiperbarik oksijen ve yara bakımı ile tedavisi: olgu sunumu. 13. Ulusal yara kongresi (uluslararası katılımlı) , 225-225, (özet bildiri) (yayın no:6307856)

6. Zaman Taylan,Özgök Kangal Münire Kübra,Canarslan Demir Kübra,Şimşek Kemal (2018). Konjenital Diseritropoietik Anemi Tanılı Hastada Gelişen Venöz Ülserin Hiperbarik Oksijen ve Yara Bakımı ile Tedavisi: Olgu Sunumu. 13. Ulusal Yara Kongresi (uluslararası katılımlı) , 296-296, (özet bildiri) (yayın no:6312712)

7. Özgök Kangal Münire Kübra, Zaman Taylan,Canarslan Demir Kübra,Şimşek Kemal (2018). Hidradenitis Süpürativada Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulaması Sonuçları: Olgu Sunumu. 13. Ulusal Yara Kongresi (uluslararası katılımlı) , 330-330, (özet bildiri) (yayın no:6312724)

8. Canarslan Demir Kübra,Özgök Kangal Münire Kübra,Zaman Taylan,Şimşek Kemal (2018). Astımı Olan Kronik Osteomyelit Hastasında Hiperbarik Oksijen Tedavisi.

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 40. Ulusal kongresi, (özet bildiri) (yayın no:6312775)

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:

1. Türkiye Üroloji Derneği İç Anadolu Şubesi Bilimsel Araştırmalarda İstatistik Yöntemlerin Kullanımı ve Temel Biyoistatistik Kursu, Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Sertifika 19/04/2019-20/04/2019 (Ulusal)
2. Akapunktur Kursu ,Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,Tamamlayıcı Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi, Sertifika 22/01/2019-05/07/2019 (Ulusal)

