



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

**RATLARDA HİPERBARİK OKSİJEN
UYGULAMASININ TİYOL/DİSÜLFİT
DENGESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Abdullah KART

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018



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

**RATLARDA HİPERBARİK OKSİJEN
UYGULAMASININ TİYOL/DİSÜLFİT
DENGESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Abdullah KART

Tez Danışmanı:

Şamil AKTAŞ

Prof. Dr.

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018

TEŞEKKÜR

Çalıőmam sırasında her konuda yardım, destek, emek ve hoőgörösünü asla esirgemeyen ve motivasyonumun her zaman en üst düzeyde kalmasını sağlayan tez danıőmanım Prof.Dr. Şamil AKTAŞ'a teşekkür ederim.

Öėrenimim boyunca ve tez döneminin tüm aőamalarında her konuda daima yardımcı olan ve yol gösterici tavsiyelerde bulunan Gülhane Tıp Fakóltesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı Başkanı Doç.Dr. Kemal ŞİMŞEK'e teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen tüm uzman doktorlara, asistan arkadaşlarıma, hemőirelere, basınç odası operatörlerine ve merkezimizde görevli tüm personele teőekkürlerimi sunarım.

Desteklerini ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan değerli aileme teşekkür etmeyi de bir borç bilirim.

Dr. Abdullah KART

KISALTMALAR

HBO	: Hiperbarik Oksijen
ATA	: Atmosfer Absolute
ROT	: Reaktif Oksijen Türevleri
İMA	: İskemi Modifiye Albümin
MPO	: Miyeloperoksidaz
CAT	: Katalaz
UHMS	: Undersea & Hyperbaric Medical Society
EUBS	: European Underwater and Baromedical Society
ECHM	: European Committee for Hyperbaric Medicine
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
CO	: Karbonmonoksit
ATP	: Adenozin Trifosfat
PNL	: Polimorfonükleer Lökosit
RNS	: Reaktif Nitrojen Türevleri
$\cdot O_2^-$: Süperoksit Anyonu
$\cdot OH$: Hidroksil
$RO_2\cdot$: Peroksil
$RO\cdot$: Alkoksil
H_2O_2	: Hidrojen Peroksit
ETC	: Elektron Transport Zinciri
1O_2	: Singlet Oksijen
KO	: Ksantin Oksidaz
NADPH	: Nikotin Adenin Dinükleotit Fosfat
NO	: Nitrik Oksit
RSSR	: Disülfit Bağları
-S-S-	: Disülfit Köprüleri
AIDS	: Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu
DM	: Diabetes Mellitus
HOCl	: Hipokloröz Asit
İNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
SOD	: Süperoksit Dismutaz
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GSH	: Glutasyon
G-6PDH	: Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz
DNTB	: 5,5-Ditiyobis-2- Nitrobenzoik Asit
4-DPS	: 4,4-Ditioldipiridin
SH	: Native Tiyol
SS	: Disülfit
SS+SH	: Toplam Tiyol
DTT	: Ditiyotreitol

TABLO LİSTESİ

Tablo adı

Tablo 2.1. UHMS tarafından belirlenen endikasyonlar

Tablo 2.2. Sağlık Bakanlığı endikasyon listesi

Tablo 2.3. 2017 ECHM tavsiye kararlarına göre belirlenen endikasyon listesi

Tablo 2.4. HBO tedavisinin göreceli kontrendikasyonları

Tablo 3.1. HBO uygulamalarının zamanlaması ve hayvan sakrifikasyonu

Tablo 4.1. Tüm gruplardaki parametreler (ortalama \pm standart sapma)



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil Adı

Şekil 2.1. Gülhane Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda bulunan tek kişilik basınç odası

Şekil 2.2. Gülhane Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda bulunan çok kişilik basınç odası

Şekil 2.3. Basınç ile oksijen çözünürlüğü ilişkisi

Şekil 2.4. Moleküler oksijenin bir ve dört elektron şeması üzerinden indirgenmesi.

Şekil 3.1. Gülhane Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan deneysel basınç odası

Şekil 3.2. Hayvan sakrifikasyonu, kalpten kan alınması, santrifüj ve eppendorf tüpler

Şekil 4.1. Tüm gruplarda toplam tiyol seviyeleri

Şekil 4.2. Tüm gruplarda native tiyol seviyeleri

Şekil 4.3. Tüm gruplarda disülfit seviyeleri

Şekil 4.4. Tüm gruplarda disülfit/native tiyol oranı seviyeleri

Şekil 4.5. Tüm gruplarda disülfit/toplam tiyol oranı seviyeleri

Şekil 4.6. Tüm gruplarda native tiyol/toplam tiyol oranı seviyeleri

Şekil 4.7. Tüm gruplarda iskemi modifiye albümin seviyeleri

Şekil 4.8. Tüm gruplarda miyeloperoksidaz aktiviteleri

Şekil 4.9. Tüm gruplarda katalaz aktiviteleri

ÖZET

Ratlarda hiperbarik oksijen tedavisinin tiyol/disülfit dengesi üzerine etkisi

Hiperbarik oksijenin (HBO) birçok hastalığın tedavi ve yardımcı tedavisinde yaygın olarak kullanımına ve bilinen yararlarına rağmen, serbest oksijen radikali oluşumunu artırarak oksidatif strese de neden olabildiği rapor edilmiştir. Önceki çalışmalarda HBO'nun neden olduğu oksidatif stresin, uygulama basıncı ve süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. HBO kaynaklı oksidatif stres ve antioksidan savunma sistemi günümüze kadar birçok parametre ile değerlendirilmiştir. Oksidatif stres düzeyi ölçümünde kullanılabilecek yeni bir parametre olan tiyol/disülfit dengesi üzerine HBO uygulamasının etkisi daha önce gösterilmemiştir. Bu tez kapsamında HBO uygulanmayan kontrol grubu, 5 ve 20 seans HBO uygulanan sıçan serumlarında tiyol/disülfit dengesinin ve bunun yanında iskemi modifiye albümin (İMA), miyeloperoksidaz (MPO) ve katalaz (CAT) aktivitelerindeki değişimi araştırdık. Ölçülen parametrelerde yalnızca toplam tiyol seviyelerinde 5 seans HBO uygulanan gruba göre, 20 seans uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemledik. Diğer ölçülen parametrelerden native tiyol seviyelerinde 20 seans HBO uygulanan sıçanlarda, kontrol grubuna göre bir azalma saptanmasına karşın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. MPO aktivitelerinde ise 20 seans uygulananlarda diğer iki gruba göre ciddi bir artış mevcuttu ancak benzer biçimde istatistiksel olarak anlamlı değildi. CAT aktivitesinde ve İMA seviyelerinde gruplar arasında fark yoktu. Elde ettiğimiz verilere göre 20 seans'a kadar uygulanan HBO'nun oksidatif stres açısından güvenli bir tedavi yöntemi olabileceği sonucuna ulaştık.

Anahtar Kelimeler : Hiperbarik oksijen, Oksidatif stres, Tiyol/disülfit dengesi, Antioksidan enzimler, Sıçan

Yazar Adı : Dr. Abdullah KART

Danışman : Prof. Dr. Şamil AKTAŞ

ABSTRACT

Effect of hyperbaric oxygen therapy on thiol / disulfide balance in rats

Hyperbaric oxygen (HBO) has been reported to be widely used in the treatment and adjunctive treatment of many diseases and may cause oxidative stress by increasing free oxygen radical formation, despite its known benefits. Previous studies have shown that oxidative stress caused by HBO is associated with application pressure and duration. HBO-induced oxidative stress and antioxidant defense system have been assessed with various parameters up to daylight. The effect of HBO application on thiol/disulfide balance, a new parameter that can be used in the measurement of oxidative stress level, has not been shown before. In this thesis, we investigated the change of thiol/disulfide balance, as well as ischemia-modified albumin (IMA), myeloperoxidase (MPO) and catalase (CAT) activities in control group without hyperbaric oxygen, 5 and 20 session HBO administered in rat sera. We observed a statistically significant decrease in the measured parameters in the group treated with 20 sessions compared to the group treated with 5 sessions HBO only at the total thiol levels. Although no statistically significant difference was found between the groups in the other measured parameters, there was a decrease in HBO administered rats at 20 th sessions in the native thiol levels compared to the control group. There was an increase in MPO activities compared to the other two groups during 20 sessions, but it was not statistically significant. There was no difference between groups in CAT activity and IMA levels. According to our findings, we have reached the conclusion that HBO applied up to 20 sessions may be a safe treatment method in terms of oxidative stress.

Keywords : Hyperbaric Oxygen, Oxidative Stress, Thiol/disulfide homeostasis, Antioxidant Enzymes, Rat

Author : Dr. Abdullah KART

Counsellor : Prof. Dr. Şamil AKTAŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tanım	3
2.2 Tarihçe	5
2.3 Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etki Mekanizmaları	7
2.4 Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Endikasyonları	13
2.5 HBO tedavisi ve Hiperbarik Ortamda Bulunmanın Komplikasyonları ve Yan Etkileri	17
2.6 HBO Tedavisinin Kontrendikasyonları	19
2.7 Serbest Radikaller, Reaktif Oksijen Türevleri ve Oksidatif Stres	20
2.8 Antioksidan Savunma Sistemleri	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1 Deney Hayvanları	30
3.2 Deney Grupları	30
3.3 Hiperbarik Oksijen Uygulaması	30
3.4 Sakrifikasyon ve Serum İzolatının Toplanması	32
3.5 Biyokimyasal Analizler	33
3.6 İstatistiksel Analizler	35
4. BULGULAR	36
4.1 Tiyol/Disülfit Dengesi Değerleri	37
4.2 İskemi Modifiye Albümin Seviyeleri	43
4.3 Miyeloperoksidaz Aktiviteleri	44
4.4 Katalaz Aktiviteleri	45
5. TARTIŞMA	47
5.1 Tiyol/Disülfit Dengesi	48
5.2 İskemi Modifiye Albümin	49

5.3 Miyeloperoksidaz	51
5.4 Katalaz	51
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	53
7. KAYNAKLAR	54
8. ÖZGEÇMİŞ	64
9. ETİK KURUL ONAYI	65



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperbarik Oksijen (HBO) Tedavisi 1 atmosphere absolute (ATA)'dan daha yüksek bir basınç altında, tamamen kapalı bir basınç odasında aralıklı olarak %100 oksijen solunması ile yapılan bir uygulamadır (1). HBO, günümüz tıbbında dekompresyon hastalığı, akut karbonmonoksit intoksikasyonu, hava embolisi, yumuşak doku enfeksiyonları, deri greft ve flepleri, crush yaralanması ve bozulmuş yara iyileşmesi gibi birçok hastalığın tedavi ve yardımcı tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (1-3). HBO maruziyeti kanda çözünmüş oksijen ve reaktif oksijen radikallerinin miktarında artışa sebep olurken, diğer yandan vücudun endojen antioksidan savunma sistemini uyardığı ve antioksidan enzim sistemlerindeki olası bir zayıflamayı da önlediği bilinmektedir (4-6). HBO'nun yara iyileşmesi, antibakteriyel etki ve kök hücre mobilizasyonu gibi olumlu etkilerinin oksidatif strese bağlı olduğu da öne sürülen diğer bir görüştür (7).

Serbest radikaller oluşur oluşmaz başka moleküllerle reaksiyona girme eğilimi gösteren reaktif moleküllerdir (8,9). Serbest radikallerin bir bölümü oksijen merkezli olup, bunlar reaktif oksijen türevleri (ROT) olarak isimlendirilir. HBO sonrası vücuda sağlanan yüksek orandaki oksijene bağlı olarak birçok dokuda oksidatif stres görülebilmektedir.

Oksidan ve antioksidanlar arasındaki denge oksidanlar lehine bozulduğunda, bu oksiradikallerin intrasellüler sitotoksik düzeyleri hücrenin yapısal organik öğeleri olan lipid, protein, karbonhidrat ve DNA'sında hasara yol açabilmektedirler.

Merkaptanlar olarak da bilinen tiyoller, bir sülfür atomu ve bir karbon atomuna bağlı bir hidrojen atomundan oluşan sülfhidril grubu içeren organik bileşikler sınıfıdır (10). Tiyoller oksidanlar yoluyla oksidasyon reaksiyonuna girebilir ve disülfid bağları oluşturabilir (11). Oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir (12). Böylece tiyol/disülfid homeostazı oluşur. Tiyol/disülfid ikilisi, homeostatik hücre içi ve doku redoks durumunu korur (7). Tiyoller neredeyse tüm fizyolojik oksidanlarla etkileşime giren en önemli ve gerekli antioksidan tamponlar olarak bilinirler. Reaktif

oksijen türleri aşırı bir şekilde üretildiğinde hücre redoks dengesi bozulur ve antioksidanlar bu aşırı üretime karşı koyamazlar (13).

Yakın zamana kadar, tiyol/disülfid dengesinin sadece bir tarafı ölçümlenebilmiştir. Bununla birlikte, en son test yöntemlerini kullanarak, dengenin her iki tarafı da tespit edilebilir ve tiyol/disülfid durumu tamamen değerlendirilebilir olmuştur. HBO alan hastalarda oluşan oksidatif stres düzeyinin ölçümü, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve tedavi protokolündeki değişikliklere karar verilmesinde kullanılabilir. Bu amaçla oksidatif stresin bir belirteci olarak yeni bir yöntem olan otomatik tiyol/disülfid dengesinin ölçülmesi HBO'ya maruz kalan hastalarda klinik kullanımının olabileceği düşünülmektedir (7).

Bu çalışmada birincil amaç olarak HBO tedavisinin tiyol/disülfid dengesi üzerine etkileri araştırılacaktır. Çalışma bu yönüyle bir ilk olacaktır. Çalışmamızın ikincil amacı ise HBO tedavisinin iskemi modifiye albümin (İMA), miyeloperoksidaz (MPO) ve katalaz (CAT) gibi oksidan ve antioksidan sistem biyobelirteçleri üzerine etkisini değerlendirmek olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM

Hiperbarik Oksijen tedavisi, kapalı bir basınç odası içerisinde, 1 mutlak atmosfer basıncından (1 atmosfer absolute = 1 ATA = 1 Bar = 760 mmHg) daha yüksek basınçlarda, maske, başlık veya endotrakeal tüple, aralıklı olarak %100 oksijen solunması suretiyle yapılan bir tedavi yöntemidir. Tedavi süresi ve basınçları hastalıklara göre farklılık göstermekle beraber, 1 ATA'da veya deniz seviyesi basıncında %100 oksijen solunması (normobarik oksijen) ya da vücudun belirli bölgelerinin %100 oksijene maruz bırakıldığı topikal oksijen uygulamaları, HBO tedavisi olarak değerlendirilmemektedir. Tedavinin, HBO tedavisi olarak adlandırılabilmesi için, minimum 1,4 ATA veya daha yüksek bir basınç gerektiği bildirilmiştir (14, 15).

HBO tedavisi, sadece bir hastanın tedavi edildiği tek kişilik basınç odalarında (Şekil 1) veya aynı anda birden çok hastanın tedavi edilebildiği çok kişilik basınç odalarında (Şekil 2) uygulanabilir (16). Tek kişilik basınç odalarında hasta oksijeni maske ile veya doğrudan ortamdaki soluyabilmektedir. Çok kişilik basınç odalarında ise ortam atmosfer havası ile basınçlandırılır, hastalar oksijeni, maskeden başlıktan veya endotrakeal tüpten solurlar (17-19).



Şekil 2.1. Gülhane Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda bulunan tek kişilik basınç odası



Şekil 2.2. Gülhane Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda bulunan çok kişilik basınç odası

2.2 TARİHÇE

HBO tedavisinin geçmişi 17. Yüzyıla uzanmaktadır. 1662 yılında İngiliz bilim adamı Henshaw tarafından yapılan “*Domicilium*” isimli sızdırmaz bir oda, ilk basınç odası olarak kabul edilmektedir. Bu sistemde körük ile hava verilerek basınçlanan ortamda akut hastalıklara yüksek basınçlarda, kronik hastalıklara ise daha düşük basınçlarda tedavi uygulanmıştır (20, 21).

Oksijen 1775 yılında Priestly tarafından keşfedilmiş ve oksijenle ilgili araştırmalar günümüze dek devam etmiştir (21, 22). 1789 yılında Lavoisier ve Seguin oksijenin birtakım toksik etkilerinin olduğunu ileri sürmüşlerdir (23). 1830’larda bu tedaviye ilgi yeniden artmış ve Junod, Pravas ve Tabarie adlı bazı araştırmacılar basınç odası kullanarak, çeşitli hastalıkları tedavi etmişlerdir (24). 1840’lı yıllarda, Triger tarafından, köprü ve sualtı tünellerinin yapımında kullanılan ve kezon olarak bilinen basınçlı tünel çalışmaları yapılmıştır. Triger basınçlı tünellerde uzun süre çalışan işçilerde eklem ağrıları ve merkezi sinir sistemi (MSS) bulguları gibi birtakım semptom geliştiğini saptamıştır. Daha sonra bu bulguların, dekompresyon hastalığı (vurgun) belirtileri olduğu ortaya konmuştur (25).

Hiperbarik tıbbın gelişimine en fazla katkı sağlayan bilim adamı Paul Bert, 1878 yılında yayınladığı “*La Pression Barométrique: Recherches de Physiologie Experimentale*” adlı kitabında, hiperbarik fizyolojinin temellerini, gaz çözünmesi ilişkisini, kabarcık oluşumunu ve hiperbarik oksijenin etkilerini açıklamıştır. Paul Bert, kezon işçilerinde görülen bu patolojilerde nitrojen gazının rolüne değinmiştir. Ayrıca, basınç düşürülürken geçen sürenin uzatılmasıyla nitrojenin atılımının artacağını ve dekompresyon hastalığının oluşumunda çözünmüş gaz miktarının değil serbest gaz miktarının önemli olduğunu belirtmiştir. Yeniden basınç altına alınan işçilerin bu uygulamadan belirgin fayda gördüğünü gösteren Bert, dekompresyon hastalığı tedavisinde oksijen kullanılmasını öneren ilk isimdir. Hiperbarik oksijenin merkezi sinir sistemi üzerinde meydana getirdiği toksik etkilere, Paul Bert etkisi adı verilmiştir.

1879 yılında, Fransız cerrah Fontaine tekerler üzerinde hareket edebilen ve içindeki basıncın artırılabilirdiği bir ameliyat odası tasarlamıştır. Bu basınç odası içinde çeşitli ameliyatlar yapılmıştır (26). 1989 yılında, J. Lorrain-Smith, oksijenin düşük

basınçta uzun süreli solutulduğunda pulmoner hasara yol açtığını gösteren makalesini yayınlamıştır (27).

1917 yılında, Drager, dekompresyon hastalığının tedavisinde, hiperbarik oksijenin kullanılmasını tavsiye etmiştir. Ancak, dekompresyon hastalığında, HBO tedavisini ilk kez Behnke ve Shaw 1937’de kullanmıştır (22). 1930 yılından sonra Amerikan ve İngiliz Donanmaları, dekompresyon hastalığının tedavisi için, oksijen tedavi tabloları oluşturmuşlardır. Almeida ve Costa 1938’de lepra tedavisi için HBO’yu kullanmışlar ve ardından 1942’de End ve Long hayvan deneylerinde CO zehirlenmesini HBO tedavisi kullanarak tedavi etmişlerdir (20). Sharp ve Smith ise 1960’da insanlarda CO zehirlenmesinde ilk kez HBO tedavisini kullanmışlardır (28).

HBO tedavisinin modern anlamda kullanıma girmesi 1950’li yıllardan sonra başlamıştır. Churchill-Davidson, kanserli hastalarda radyoterapinin etkinliğini arttırmayı amaçlamış ve HBO tedavisi ile tümör prognozunu araştırmıştır (22). Boerema 1959 yılında, HBO tedavisini kardiyak cerrahide uygulamıştır. Yine Boerema, 1960 yılında çok düşük hemogloblin düzeylerine sahip domuzları basınç odası içerisinde hayatta tutarak, “*Life Without Blood*” (kansız hayat) adlı çalışmasını yayınlamıştır (29).

Kongre niteliğindeki ilk Hiperbarik Tıp toplantısı 1963 yılında Amsterdam’da yapılmış ve daha sonra hiperbarik tıp alanındaki çalışmalar hız kazanmıştır. Ancak bu sürecin ardından bilimsel kanıta dayalı olmadan birçok hastalık için hiperbarik oksijen denenmiş ve HBO tedavisinin gelişiminde gerilemeye sebep olmuştur. Bu nedenle, Sualtı ve Hiperbarik Tıp Cemiyeti (*Undersea & Hyperbaric Medical Society-UHMS*), 1970’li yılların sonunda HBO tedavisinin temel ilke ve prensiplerini yayınlamıştır. Avrupa’da kurulmuş olan European Underwater and Baromedical Society (EUBS) ve Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (*European Committee for Hyperbaric Medicine, ECHM*) tarafından, yeni bilimsel veriler ışığında HBO tedavisi ile ilgili ortak kararlar alınarak, HBO’nun tedavi endikasyonları daha net olarak ortaya konmuştur (30). ECHM 1994 yılında, HBO tedavisi endikasyonlarının da yer aldığı ilk konsensus bildirisini yayınlamıştır.

Ülkemizde HBO tedavisi, ilk olarak, donanma tarafından dekompresyon hastalığının tedavisinde kullanılmıştır. 1976’da yapılan protokolle İstanbul Tıp

Fakültesi'nde Deniz ve Sualtı Hekimliği bölümü faaliyete geçmiş ve 1989 yılından itibaren Anabilim Dalı olarak hizmet vermeye başlamıştır. 1980'lerden itibaren Güllhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) ile İstanbul Tıp Fakültesi'nde HBO tedavisi dalış hastalıkları haricindeki endikasyonlar için de kullanılmaya başlamıştır. 2002 yılında kabul edilen Tıpta Uzmanlık Tüzüğü ile Deniz ve Sualtı Hekimliği olan ismi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı olarak değiştirilmiştir. 1990'lı yıllardan itibaren özel HBO merkezlerinin yaygınlaşmasıyla bu tedavi yöntemi daha tanınır hale gelip daha fazla insana ulaşmıştır. Günümüzde birçok büyük şehirde basınç odası bulunmakta, resmi ve özel kurumlarda HBO tedavisi uygulanmaktadır (20).

Günümüzde HBO tedavisi ile ilgili eğitim disiplinlerinin geliştirilmesi ve yapılan bilimsel çalışmalar ışığında, HBO tedavisinin tıp alanındaki yeri net olarak belirlenmiştir.

2.3. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN ETKİ MEKANİZMALARI

2.3.1. Fiziksel Temeller

HBO tedavisi, basınç odası olarak adlandırılan kapalı bir sistem içerisinde basıncın artırılması ile aralıklı olarak %100 oksijen solutulması esasına dayanan bir tedavi yöntemi olduğundan, etkilerinin anlaşılabilmesi için bazı gaz kanunlarının bilinmesinde fayda vardır. Gaz kanunları, gazların sıcaklık, basınç, hacim ve çözünürlük ilişkilerini açıklamaktadır.

a. Boyle Gaz Kanunu:

Sabit bir sıcaklıkta, belirli bir kütledeki gazın hacmi, basıncı ile ters orantılıdır. Boyle Gaz Kanunu aşağıdaki formülle tanımlanır.

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

Boyle Kanunu'na göre basınç artışı ile gaz kabarcıklarının hacminde küçülmeye neden olur. Arteriyel gaz embolisi ve dekompresyon hastalığı gibi bazı hastalıkların HBO ile tedavi prensibi bu Kanuna dayanır. Ayrıca basınç değişikliklerine bağlı olarak ortaya çıkan ve HBO tedavisinin bir yan etkisi olan barotravmalar da Boyle Gaz Kanunu ile açıklanmaktadır (31).

b. Charles ve Gay-Lussac Gaz Kanunları:

Sabit basınçta, gazların hacimleri ile sıcaklıkları doğru orantılıdır (J. Charles). Sabit hacimli bir gazın, basıncı ile sıcaklığı doğru orantılıdır (L. Gay-Lussac). Her iki kanun da aşağıdaki formüllerle tanımlanır.

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

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

Gay Lussac Kanununa göre, basınç odalarında hızlı bir şekilde kompresyon yapılması ortam sıcaklığını yükseltir (32). Bu nedenle hiperbarik sistemlerde sıcaklığın kontrol altında tutulması hem güvenlik hem de hasta konforu açısından büyük önem arz etmektedir.

c. Henry Gaz Kanunu:

Sabit sıcaklıkta bir sıvı içerisinde çözünen gaz miktarı, o gazın parsiyel basıncı ile doğru orantılıdır. Her bir gazın, farklı sıvılar içindeki çözünürlük kat sayıları farklıdır ve sıcaklıkla değişmektedir. Normal şartlar altında, oksijenin, %97'si hemoglobine bağlı olarak, %3'ü ise plazmada çözülmüş halde dokulara taşınmaktadır. Deniz seviyesinde arteriyel oksijen saturasyonu %97,5'dur. Bir gram hemoglobin, 1,34 ml oksijeni bağlayabilir. Sağlıklı bir insanda hemoglobin değeri 15 gr/dl olarak kabul edilirse, 100 ml kanda 19,5 ml oksijen taşınabilir. Kapiller seviyede oksijen saturasyonu %75 civarındadır. Dolayısıyla taşınan oksijen miktarı 14,5 ml'ye düşer ve arteriyel sistemden venöz sisteme geçilirken 100 ml kan ile yaklaşık 5 ml oksijen dokulara transfer edilir. HBO tedavisi ile hemoglobinden bağımsız olarak, plazmada çözülmüş halde bulunan oksijen miktarı artar. 2,8 ATA'da %100 oksijen solunmasıyla, 100 ml kanda çözünen oksijen miktarı 6 ml olmaktadır. Bu değer, hemoglobinden bağımsız olarak, dokuların oksijen ihtiyacını karşılayabilecek miktardadır (32)

d. Dalton Gaz Kanunu:

Bir gaz karışımının basıncı, karışımdaki her bir gazın parsiyel basınçlarının toplamına eşit olup aşağıdaki formülle tanımlanır.

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

P_T : Gaz karışımının toplam basıncı

$P_1 + P_2 + P_3 + \dots + P_n$: Karışımdaki gazların parsiyel basınçları toplamı

Atmosfer havası yaklaşık olarak %21 oksijen, %78 nitrojen, kalan %1 diğer gazlar tarafından meydana gelmektedir. Deniz seviyesinde, atmosfer tarafından uygulanan basınç değeri, 1 kg/cm^2 , 760 mmHg veya 1 ATA 'ya eşittir. Dalton Gaz Kanununa göre, havadaki oksijenin parsiyel basıncı $21/100 \times 760 \text{ mmHg} = 159,6 \text{ mmHg}$ (yaklaşık 160 mmHg) veya $0,2 \text{ ATA}$ olmaktadır. Ortam basıncı 2 katına çıkarılacak olursa, oksijenin parsiyel basıncı da doğru orantılı olarak artarak, 320 mmHg veya $0,4 \text{ ATA}$ olur (32).

2.3.2. Fizyolojik Etkileri

HBO'nun etkileri, basıncın doğrudan etkisi ve parsiyel oksijen basıncının yükselmesi ile oluşan metabolik etkiler olarak iki başlık altında toplanmaktadır.

2.3.2.1. Basıncın Doğrudan Etkileri

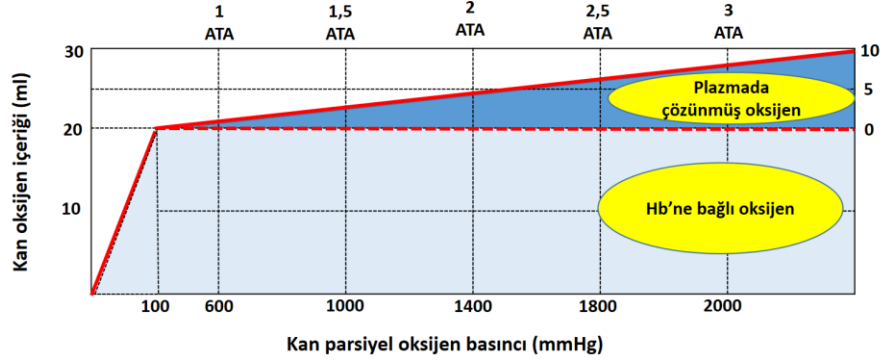
Yukarda bahsedilen Boyle Kanununa göre basıncın artmasıyla gazların hacmi küçülür. Bu etki dekompresyon hastalığı, gaz embolisi gibi ana patolojinin doku içerisinde gaz kabarcıklarının olduğu hastalıkların tedavisinde önemli olmaktadır. Kabarcık boyutunun küçülmesiyle yüzey gerilimi artar. Gaz kabarcığının çapı belirli bir değerin altında düşükten sonra, artmış yüzey geriliminin de etkisiyle önce kollabe olacak ve sonrasında absorbe edilecektir. Basınç değişimlerine bağlı olarak oluşan ve HBO' nun yan etkisi olarak değerlendirilen barotravmalar da benzer bir mekanizmayla açıklanmaktadır (15).

2.3.2.2. Artan Parsiyel Oksijen Basıncına Bağlı Etkiler

Hemoglobin normal şartlar altında, %97 oranında oksijen ile satüre durumdadır. Bu sebeple, normobarik ortamda %100 oksijen solutmak, hemoglobine bağlı oksijeni belirgin düzeyde arttırmaz ve plazmada çözünen oksijen miktarında da hafif bir artış oluşturur. Böylece dokuların oksijenlenmesinde anlamlı bir fark ortaya çıkmaz. Dokuların daha fazla oksijenlenmesi için plazmada çözünen oksijen miktarının arttırılmasına ihtiyaç vardır (15).

Henry Kanunu neticesinde ortam basıncının artmasıyla oksijenin plazmada çözünürlüğü artar ve kanda taşınan oksijen kapasitesinde artış gözlenir (Şekil 2.3).

Atmosfer havasının solunması sırasında, 100 ml kanda çözülmüş olan oksijen, 1 ATA'da 0,3 ml, 2 ATA'da 0,8 ml iken, %100 oksijen solunmasıyla bu değer, 1 ATA'da 2 ml, 2 ATA'da 4 ml olmaktadır.



Şekil 2.3. Basınç ile oksijen çözünürlüğü ilişkisi. Basınç arttıkça çözünen oksijen miktarı artmakta, hemoglobine bağlı olan yaklaşık % 20'lik kısım ise hemen hemen sabit kalmaktadır (32).

HBO tedavisinin bu etkisinden CO zehirlenmesi gibi hemoglobinin oksijen taşıyamadığı durumlarda yararlanır. Kanda çözülmüş oksijen miktarının artması ile doku hipoksisi azalır ve toksikasyon bulguları geriler. Ayrıca bu etkiyle HBO tedavisi, ciddi anemilerde, kan transfüzyonunun geciktiği durumlarda ve hipoksinin görüldüğü hastalıklarda da kullanılabilir (15).

Plazmada çözülmüş oksijen miktarında artış sonucunda, çeşitli organ, doku ve biyokimyasal reaksiyonlar üzerinde birçok etki meydana gelir. Gazlı gangrende alfa toksin üretimi baskılanır, lökositlerin antimikrobiyal etkinliğinde artış oluşur, kapiller duvarlarda lökosit adezyonunda azalma ve hipoksik olmayan bölgelerdeki damarlarda vazokonstriksiyon meydana getirebilir. Kapiller proliferasyonda artışa, fibroblast çoğalmasına, kollajen üretiminin uyarılmasına, SOD aktivitesinde artışa neden olabilir. CO (karbonmonoksit) zehirlenmesinde lipid peroksidasyonunu engeller. Ayrıca osteoklastik aktivite artışı, oküler lenste esnekliğin azalması, sürfaktan sentezinde azalma da HBO'nun sağladığı etkilerden bir kaçıdır (15).

2.3.2.3. Antiödem Etki

HBO tedavisi, bozulmuş olan adenozin trifosfat (ATP) üretim dengesinin yeniden oluşturulmasıyla doku ödeminde azalma sağlayabilir. Ayrıca parsiyel oksijen basıncını arttırarak vazokonstriksiyon oluşturur. Ödemli bölgede oksijen miktarının artması ve vazokonstriksiyon oluşması ödemin azalmasını sağlar. Vazokonstriksiyon sayesinde damar geçirgenliği düzenlenir ve ödemde azalma meydana gelir. Vazokonstriksiyon oluşmasına rağmen, kanda çözülmüş oksijenin artması sayesinde dokulara taşınan oksijen miktarında bir azalma meydana gelmez (33).

2.3.2.4. Kardiyovasküler Etkiler:

HBO kardiyovasküler sistemde, en dikkat çekici olarak bradikardiye ve buna bağlı olarak kardiyak outputun azalmasına yol açar (34). Ancak dokulara ulaştırılan oksijen miktarı artmış olduğu için bu durum bir olumsuzluğa yol açmaz. Dokular gerekli oksijeni daha az miktarda kandan alabildiğinden, periferik vazokonstriksiyon görülür ve periferik direnç artar. Kan basıncında da minimal bir artış olabilir.

Oluşan vazokonstriksiyon ile birlikte HBO tedavisinin antiödem etkisi meydana gelir. Ayrıca, hipoksik ortamda bozulmuş olan kapiller geçirgenlik, hiperoksijenizasyon ile düzelir ve ekstrasvasküler alana sıvı kaçağı azalır. Bu da ödemin artmasını engeller (35). Diğer önemli nokta da, HBO'nun normal dokularda vazokonstriksiyon oluşturup, hipoksik dokularda bu etkiyi oluşturmamasıdır (34).

2.3.2.5. Antitoksik etki

Gazlı gangren, *Clostridium perfringes*'in neden olduğu myonekrotik bir enfeksiyondur. *Clostridium perfringes*'in ürettiği alfa toksin, hücre membranlarına zarar verip, kapiller geçirgenliği arttırarak etki gösterir. HBO, bu toksinin üretimini inhibe ederek anti toksik etki sağlar (36).

2.3.2.6. Antibakteriyel etki

HBO tedavisi, bakterilere doğrudan etki göstererek, savunma sisteminin bakterilere immün yanıtını güçlendirerek veya antibiyotiklerin etkilerini arttırarak antibakteriyel etkinlik gösterir. HBO, süperoksit dismutaz gibi antioksidan savunma sisteminden yoksun anaerob bakteriler için bakterisidal etki oluşturur. HBO tedavisi sırasında artan serbest oksijen radikallerine karşı savunma sistemi olmayan bakterilerin,

DNA ve RNA dizileri hasar görür, metabolik aktivitesi bozulur ve bakteri, canlılığını sürdüremez. Polimorfonükleer lökositlerin (PNL) ve makrofajların antibakteriyel işlevleri hipoksiden olumsuz olarak etkilenir. Lökositlerin oksijene bağlı öldürme mekanizmaları, parsiyel oksijen basıncı 30 mmHg'nin altına indiğinde durur (36). HBO tedavisi ile bu değerin 30-1200 mmHg'ye çıkarılması, konağın savunma sisteminde artmış aktivite ile sonuçlanır.

HBO bazı antibiyotiklerle sinerjistik ya da additif etki gösterir. Örneğin aminoglikozidlerin hücre duvarından geçişi oksijen bağımlıdır. Benzer mekanizmalarla florokinolon, vankomisin, teikoplanin gibi antibiyotiklerin de etkinliği artırılır (36, 37).

2.3.2.7.Yara iyileşmesine etkisi

Yara iyileşmesi üç evreden meydana gelir. Bunlar inflamasyon, proliferasyon ve yeniden yapılanma/maturasyon evreleridir.

Yara oluşumuyla inflamasyon başlar ve damar bütünlüğünün bozulduğu yerde önce fibrin tıkaç meydana gelir. Daha sonra kemotaktik faktörlerin etkisiyle bölgeye nötrofil göçü olur. HBO nötrofillerin hem oksidatif hem de non-oksidatif süreçlerdeki fonksiyonlarını artırır (38).

Proliferasyon evresinde fibroblastlar ve endotel hücreleri ön planda olup, doku matriksi üretimi ve neovaskülarizasyon birlikte gerçekleşir. Vaskülarizasyon olmadan matriksin ana elemanı olan kollajen üretilemez. Kollajen de damar duvarını oluşturan endotel hücrelerine destek doku oluşturur. Kollajenin üçlü heliks yapısının oluşması ve hücreden salınması için pirolin hidroksilasyonu; stabilizasyonu için lizin hidroksilasyonu gereklidir. Bu reaksiyonlar oksijene bağımlıdır ve gerçekleşebilmeleri için en az 30-40 mmHg parsiyel oksijen basıncına ihtiyaç duyarlar. Ancak yara dokusu oksijenizasyonun bozulmasına bağlı olarak hipoksiktir ve yaradaki parsiyel oksijen basıncı 20 mmHg'nin altındadır (39). HBO etkisi ile dokuda hiperoksi oluşur, kollajen yapımı hızlanır. Diğer yandan yaradaki hipoksik durum neovaskülarizasyonu tetikler.

Son aşama olan yeniden yapılanma evresi, üretilen kollajenin düzenlenmesidir. Kollajen lifler arasında çapraz bağlar oluşur ve bağ dokusu güçlenir. Bu çapraz bağların oluşması için gerekli oksijen parsiyel basıncının 20-60 mmHg olduğu gösterilmiştir (40). HBO ile oksijenizasyonun artışı bu evreye de etki etmektedir. Bu esas aşamalardan

sonra yaranın epitel dokusu ile kapatılması (reepitelizasyon) evresi gelir. Epitel hücrelerinin granülasyon dokusu üzerine ilerlemesi oksijene ihtiyaç duymaktadır (41). Bu etkileri dışında HBO, ödemi azaltıp, infeksiyonla mücadeleyi arttırarak da yara iyileşmesine katkı sağlar.

2.4. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN ENDİKASYONLARI

HBO tedavisinin birçok hastalıkta etkisi olduğu bilinmekle birlikte, çeşitli organizasyonlar ya da kurumlar tarafından, HBO tedavisi endikasyonları belirlenmiştir. Sualtı ve Hiperbarik Tıp Birliği (*Undersea and Hyperbaric Medicine- UHMS*) 2003 yılında kesinleşmiş Hiperbarik Oksijen Tedavisi endikasyonlar listesi yayınlamıştır. 2011 yılında revize edilen bu liste **Tablo 2.1**'de verilmiştir.

Bundan başka Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi'nin (European Committee for Hyperbaric Medicine - ECHM) 2017'te güncellediği endikasyon listesi bulunmaktadır (45). ECHM endikasyonları 3 tipe ayırmıştır. Tip 1'deki endikasyonlar HBO'nun mutlaka uygulanması önerilen hastalıklardır. Tip 2 endikasyonlar HBO uygulanmasının iyi olacağı, tip 3 endikasyonlar ise tedavinin opsiyonel olduğu hastalıkları içerir. Ayrıca tüm endikasyonlar, tedavinin yararlılığını araştıran yayınlara göre A, B, C, D, E, F kanıt gruplarından birine dahil edilirler. 1. derece kanıta dayalı öneriler Derece A, 2. derece kanıta dayalı öneriler Derece B, 3. derece kanıta dayalı öneriler Derece C olarak kabul edilmiştir. Sadece kontrollü olmayan çalışmalarla desteklenmiş ve konsensusun uzman görüşü olmayan durumlar Derece D, fayda sağlanacağına dair kanıt bulunmayan ya da yanlış yorum veya yöntemlerin sonuca varmayı engellediği durumlar Derece E, HBOT kullanılmaması yönünde kanıtların bulunduğu durumlar Derece F olarak belirlenmiştir (42). Liste **Tablo 2.3**'de verilmiştir.

Tablo 2.1. UHMS tarafından belirlenen endikasyonlar (43).

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

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın özel hiperbarik oksijen merkezleri için kabul ettiği endikasyon listesi mevcut olup, **Tablo 2.2'**te verilmiştir.

Tablo 2.2. Sağlık Bakanlığı endikasyon listesi (44)

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

Tablo 2.3. 2017 ECHM tavsiye kararlarına göre belirlenen endikasyon listesi (45)

DURUMLAR	KABUL EDİLEN			KABUL EDİLMEYEN		
	Kanıt Seviyesi			Kanıt Seviyesi		
	A	B	C	D	E	F
Tip 1 (Kuvvetle Önerilen)						
Karbonmonoksit İntoksikasyonu		X				
Crush yaralanması		X				
Mandibular Osteoradyonekroz		X				
Diş çekimi sonrası osteoradyonekrozun önlenmesi		X				
Hemorajik radyasyon sistiti		X				
Radyasyon proktiti	X					
Gaz embolisi			X			
Dekompresyon Hastalığı			X			
Anaerobik veya miks bakteriyel enfeksiyonlar			X			
Nekrozitan yumuşak doku enfeksiyonları			X			
İntrakranial abse			X			
Ani işitme kaybı		X				
Tip 2 (Önerilen)						
Osteoradyonekroz (mandibula dışı)			X			
Radyoterapi uygulanmış dokularda cerrahi ve implantasyon (işlem öncesi)			X			
Yumuşak doku radyonekrozu			X			
Dişabetik ayak lezyonları		X				
İskemik ülser			X			
Riskli greft/flep			X			
Kronik refrakter osteomyelit			X			
Erken evre femur başı nekrozu		X				
Yüzey alanı %20'den fazla 2. derece yanıklar			X			
Santral retinal arter oklüzyonu			X			
Pnömatosis sistoides intestinalis			X			
Evre 4 nöroblastom			X			
Tip 3 (Opsiyonel)						
Larenks radyonekrozu (korunma veya tedavi)			X			
Radyasyona bağlı santral sinir sistemi lezyonu			X			
Vaskülitte bağlı ve/veya iyileşmesi gecikmiş yaralar			X			
Uzuv reimplantasyonu			X			
Vasküler girişim sonrası reperfüzyon hasarı			X			
Orak hücreli anemide yaralar ve ağrılı krizlerde			X			
İnterstisyel sistit			X			
Akut travmatik beyin hasarı		X				
inme ve anoksik ensefalopati			X			
Diğer Endikasyonlar (Önerilmeyen)						
Post sternotomi mediastiniti				X		
Malign otitis eksterna				X		
Akut miyokard infarktüsü				X		
Retinitis pigmentosa				X		
Fasial paralizi				X		

2.5. HBO TEDAVİSİ VE HİPERBARİK ORTAMDA BULUNMANIN KOMPLİKASYONLARI VE YAN ETKİLERİ

HBO tedavisinin en sık karşılaşılan yan etkisi barotravmalardır. Barotravma, vücuttaki içi hava dolu boşlukların, basınç değişikliğine bağlı olarak hasar görmesidir. Tedaviye alınan hastalarda ve tedavilere eşlik eden sağlık personelinde yan etki olarak en sık orta kulak barotravması meydana gelmektedir. Boyle Gaz Kanununa uygun olarak, orta kulaktaki hava hacmi basınç artışına bağlı olarak küçülür ve orta kulakta negatif basınç oluşturur. Orta kulakta oluşan negatif basınç, çevre dokular üzerinde vakum etkisi meydana getirerek, ödem, eksüdasyon, kanama ve kulak zarında perforasyona kadar ilerleyebilen etkilere neden olabilir. Valsalva, Toynbee, Frenzel ve yutkunma gibi bazı manevralarla östaki borusundan orta kulağa hava girişinin sağlanması, basıncı eşitleyerek barotravma oluşumunu engellemektedir. Hasta eğitimi, basınç artış hızının azaltılması ile orta kulak barotravmasının oluşumu engellenebilir. Orta kulak barotravmaları tedavi için kesin kontrendikasyon oluşturmamakla birlikte, endikasyona göre klinisyen tarafından karar verilir. Acil tedavi gerektiren durumlarda, barotravma öyküsüne rağmen tedavi verilebilir veya miringotomi seçeneği, alternatif olarak değerlendirilebilir. Barotravma görülebilen bir diğer anatomik bölge ise paranasal sinüslerdir. Hava geçişini engelleyecek, mukoza ödemeine sebep olan durumlarda (alerjik rinit, üst solunum yolu infeksiyonu) veya kitle (mukosel vb), ciddi deviasyon varlığında barotravma meydana gelebilir. Nadir görülmekle birlikte, orta kulakta aşırı negatif basınç oluşması veya güçlü valsalva manevrası yapılması durumunda iç kulak barotravması gözlenebilir. Dış kulak yolunda tıkaçıcı lezyon veya buşon oluşumları nedeniyle dış kulak barotravması ve içinde hava boşluğu kalan dış dolgularında da dış barotravması görülebilmektedir. Bazı cerrahi işlemlerden sonra, gastrointestinal sistem veya oküler barotravmalar da bildirilmiştir (46).

Barotravmalar içinde en ciddi ve ölümcül olanı ise akciğer barotravmasıdır. Tedavi bitiminde basıncın düşürülmesi esnasında, akciğerde hava hapsine neden olan lezyon varlığında (kist, kavern, bül, blep vb), bronşiyal obtrüksiyonda veya glottisin kapalı olduğu durumlarda alveoler rüptür görülebilir. Pnömotoraks, pnömomediastinum, cilt altı amfizem veya gaz embolisine neden olabilecek bu durum acil tedavi gerektirir. Bu sebeple, HBO tedavisi için hasta seçimi yapılırken çok dikkat etmek gereklidir (46).

Uzun süreli HBO tedavisi sonrasında geçici miyopi oluştuğu bildirilmiştir. Bu yan etkinin, lens proteinlerinin oksidasyonuna bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir. HBO tedavisi kesildikten sonra spontan olarak düzelen bir patolojidir **(46, 47)**.

HBO'nun 3 ATA ve üzerindeki basınçlarda uygulanması ile MSS'de oksijen toksisitesi gözlenebilir. Standart HBO tedavi protokolleri bu basınç değerinin altındadır. Ancak, konvülziyona yatkın olan veya epilepsi hikayesi olanlarda, standart tedavi basınçlarında da MSS toksisite bulguları görülebilir. Dekompresyon hastalığı gibi uzun süreli HBO tedavisi gerektiren olgularda, solunum sıkıntısı, substernal ağrı ve öksürük semptomları ile kendini gösteren pulmoner toksisite görülebilir. Aralıklı oksijen solunması genellikle toksisiteyi engellemek için yeterli olmaktadır **(46, 48)**.

Yüksek basınca bağlı işitme kaybının tarihçesine bakacak olursak 1800'lü yılların sonlarında Lester ve Gomez, New East River Bridge'de çalışan kezon işçilerinin işitmeleri üzerinde basınç artışının etkisini araştırmışlardır. İşitmenin hem hava hem kemik yolu ölçümlerinde basınç artışı ile doğru orantılı olarak düştüğü taraflarınca bildirilmiştir **(49)**. Basınçlı havanın kezon işçilerinin işitmeleri üzerindeki etkisi, 1913 yılında Boot tarafından "Kezon İşçisi Sağırlığı" olarak adlandırmıştır **(50)**.

1937'de Armstrong ve Heim yaptıkları çalışmada; kulak zarına etki eden artmış veya azalmış basıncın, geri dönüşlü ileti tipi işitme kaybına sebep olduğunu bildirmiştir **(51)**. Van 1941'de ise Dishoeck benzer bulgular elde etmiş ve önceki çalışma sonuçlarını doğrulamıştır **(52)**.

1940'lı yıllarda 2. Dünya Savaşı nedeniyle artan askeri dalışlar ve yüksek irtifa uçuşları, basınç değişiminin işitme üzerine zararlı etkilerinin araştırılması konusunu ilgi odağı haline getirmiştir **(53, 54)**. Ancak bu döneme ait veriler birbiriyle çelişkilidir. Bazı araştırmacılar düşük frekanslarda işitme kaybının daha belirgin olduğunu belirtirken diğerleri yüksek frekanslarda daha belirgin kayıp olduğunu ifade etmiştir.

1966 yılında Fluor ve Adolfson, 26 deneyimli dalgıç üzerinde artmış çevre basıncının işitme üzerine etkilerini araştıran bir çalışma yapmışlardır. Normal hava (1 ATA) ve 4, 7, 10 ve 11 ATA hiperbarik hava ortamlarında yapılan odyogram ölçümlerinde hava yolunda, artan basınçla orantılı olarak 30-40 dB'lik bir eşik artışı

görmüş, kemik yolunda bir değişiklik görülmediğini bildirmiştir. Araştırmacılar artan ortam basıncının, orta kulaktan geçen sesin iletiminde azalmaya neden olduğunu öne sürmüştür (55, 56).

Brady ve ark 1976'da Amerikan Donanma dalgıçlarının odyometrik inceleme sonuçlarını yayınlamıştır. İşitme üzerine etkili 4 önemli değişken; donanmada dalış yapılan yıl sayısı, gürültüye maruz kalma öyküsü, barotravma öyküsü ve kullanılan dalış ekipmanı olarak gösterilmiştir. Sonuçta bu değişkenlerin işitme fonksiyonu üzerine etkisi minimal bulunmuştur. Sonuçlar dalgıç olmayan popülasyonla karşılaştırıldığında da anlamlı fark ortaya konamamıştır (50).

Tarihi özelliği olan bu çalışmaların çoğu dalgıçlar üzerinde yapılmıştır. Her ne kadar basınç maruziyeti yönünden HBO tedavisi bir tür dalış olarak düşünülse de, tedavi sırasında uygulanan protokoller daima belirli sınırlar içindedir. HBO tedavisi gelişim süreci boyunca işitme kaybı konusu değerlendirilmiş olsa da günümüzde daha arka planda kalmıştır. Ayrıca o dönemde çalışmaların yapıldığı basınç odaları ve tedavi protokolleri dikkate alındığında susturucuların olmaması, daha derin ve hızlı kompresyon gürültüyü ve işitme kaybını daha ön plana çıkarmıştır.

2.6. HBO TEDAVİSİNİN KONTRENDİKASYONLARI

Tedavi edilmemiş pnömotoraks HBO tedavisinin tek kesin kontrendikasyonudur. Tedavi sırasındaki basınç değişiklikleri ve tansiyon pnömotoraksa dönüşerek yaratabileceği hayati tehlike nedeniyle bu durum mutlak kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir. Pnömotoraksı olan bir hastanın mutlaka HBO tedavisi görmesi gerekiyorsa, hastaya basınç odasına alınmadan önce göğüs tüpü uygulaması yapılmalıdır. HBO tedavisinin göreceli kontrendikasyonlarının listesi ise **Tablo 2.4**'de görülmektedir. Bu durumlarda, hastanın kliniği ve tedavinin sağlayacağı fayda göz önünde bulundurularak, klinisyen tarafından karar verilir.

Tablo 2.4. HBO tedavisinin göreceli kontrendikasyonları (46, 48).

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

Bu listede bulunmayan konjestif kalp yetmezliği, spontan pnömotoraks, herediter sferositoz gibi bazı hastalıkların da rölatif kontrendikasyon oluşturduğu kabul edilmektedir. Bu durumlarda hastanın HBO tedavisi alması gerekiyorsa, gelişebilecek komplikasyonlara yönelik gerekli önlemler alınmalı, çok kişilik basınç odasında ve müdahale yapabilecek bir sağlık görevlisinin gözetiminde tedavi uygulanmalıdır (48).

2.7. SERBEST RADİKALLER, REAKTİF OKSİJEN TÜREVLERİ VE OKSİDATİF STRES

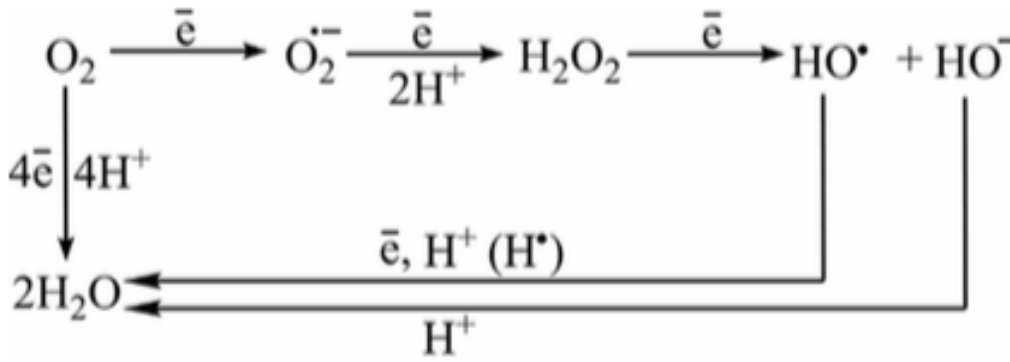
2.7.1. Serbest radikal biyolojisi

Serbest radikaller radikal olmayan bir duruma ulaşmak için başka bir elektron kazanma eğilimine sahip çiftlenmemiş elektron içeren atom veya molekül olarak tanımlanırlar (57). Serbest radikaller diğer moleküllere bir elektron bağışlayabilir veya onlardan bir elektron kabul edebilir, bu nedenle bir oksidan veya indirgeyici gibi davranabilir (60). Çiftlenmemiş bir elektronun varlığı, çoğu radikal tarafından paylaşılan belirli ortak özelliklerle sonuçlanır. Birçok serbest radikal istikrarsız, yüksek derecede reaktiftir ve stabilizeye ulaşmak için diğer bileşiklerden elektronları soyutlayabilirler. Böylelikle etkilenen molekül elektronunu kaybeder serbest radikalın kendisi haline gelir ve sonunda canlı hücrelere zarar veren bir zincir reaksiyonu kaskadı başlar (61). Serbest

radikallerin hedefleri arasında vücutta DNA, proteinler, karbonhidratlar ve lipitler gibi birçok farklı türde molekül vardır (62).

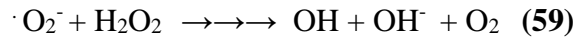
2.7.2. Reaktif oksijen türevleri

Oksijen, biyolojik olarak serbest radikal reaksiyonların çoğunda birincil oyuncu görevi gördüğünden, serbest radikaller genellikle reaktif oksijen türevleri (ROT) olarak bilinir. Benzer şekilde nitrojen bazlı serbest radikallere de reaktif nitrojen türevleri (RNS) denir. Reaktif oksijen türevleri, süperoksit anyonu ($\cdot\text{O}_2^-$), hidroksil ($\cdot\text{OH}$), peroksil ($\text{RO}_2\cdot$) ve alkoksil ($\text{RO}\cdot$) radikallerinin yanı sıra hidrojen peroksit (H_2O_2) de dahil olmak üzere oksijen türevli serbest radikallerdir (63). Aerobik koşullar altında yaşayan organizmalarda tüketilen oksijenin %90'ından fazlası ROT salınımı olmaksızın 4 elektron mekanizması (Şekil 2.4) üzerinden mitokondri iç membranında elektron transport zincirinde (ETC) bulunan sitokrom oksidaz tarafından doğrudan H_2O 'ya indirgenmektedir (58). Alınan oksijenin %10'undan daha azı tek elektron mekanizmasına girer ve moleküler oksijen süperoksit anyon radikaline dönüşür.



Şekil 2.4. Moleküler oksijenin bir ve dört elektron şeması üzerinden indirgenmesi.

Oksijen molekülünün yalnızca bir atomu bir H^+ iyonu ile birleşirse en reaktif, yani en toksik radikal olarak kabul edilen $\cdot\text{OH}$ meydana gelir. Süperoksit ve ondan türeyen hidrojen peroksitin hidroksil radikalini oluşturması, demir veya bakırın katalizlediği Haber-Weiss reaksiyonuyla olur.



Hidroksil radikali en kısa ömürlü olmasına karşılık en reaktif reaktif serbest oksijen radikalidir. Süperoksit ile reaksiyona girerek singlet oksijeni ($^1\text{O}_2$) oluşturabilir,

ancak bu reaksiyon hidroksil radikalının organizmalardaki aşırı reaktivitesi nedeniyle genellikle oluşmaya fırsat bulamaz (59).

Fizyolojik koşullar altında, ROT normal hücre fonksiyonlarını korumak için gerekli olan düşük seviyelerde üretilir ve vücudun endojen antioksidan savunma sistemleri herhangi bir zararlı etkiyi önleme kapasitesine sahiptir (64-66). Antioksidan savunmalar enzimleri, proteinleri ve ROT'u saran düşük moleküler ağırlıklı maddeleri içerir. Bununla birlikte, birçok hastalık için birtakım risk faktörleri, oksidatif stres durumu olarak bilinen aşırı ROT oluşumuna bağlanmıştır. Dört ana potansiyel süperoksit ve hidrojen peroksit kaynağı vardır: nikotin adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz (67-69); ksantin oksidaz (KO) (70); nitrik oksit (NO) sentaz (67-69); ve mitokondri (71). Süperoksitler esas olarak kompleks I, II ve III'de ve ayrıca gliserol-3-fosfat dehidrojenaz enzimidaki oksijen tüketilmesiyle üretilir (72). ROT üretimi ve daha sonra oksidatif stres ve hasarın, kanser de dahil olmak üzere birçok kronik hastalığın patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (67-69).

2.7.3. Oksidatif stres

Oksidatif stres, serbest radikaller ve iyonlar olarak adlandırılan reaktif oksijen türevlerinin ve bu ROT'u uzaklaştırmak için endojen antioksidanların mevcudiyeti arasındaki dengesizlik durumunu belirtmek için kullanılan bir terimdir (73-75). Biyolojik sistemlerde üretilen bu ROT, lipidler, proteinler ve DNA ile kolayca reaksiyona girebildiğinden, aşırı ROT üretimi zararlı olabilir. Gerçekten de çalışmalar, ROT'un ya biyomoleküllere doğrudan zarar vermesi ya da proteinler ve genlerdeki modifikasyonlar yoluyla, birçok patolojinin ve sonuçta hücre hasarı ve ölümünün başlamasına yol açan sinyal kaskadlarının tetiklenmesinde çok önemli olduğunu göstermiştir (76-78).

Günümüzde ROT ve ara serbest radikallerin başlıca oksidatif hasar kaynağı olduğu iyi bilinmektedir. Paradoksal olarak, ROT'un hücre büyümesi, proliferasyonu ve sağkalımı gibi fizyolojik işlevlerin sürdürülmesinde kritik sinyal molekülleri olarak hizmet ettiğini öne süren kapsamlı kanıtlar vardır (79-81). Endotel, enflamatuar ve bağışıklık hücreleri gibi hücreler tarafından in vivo üretilen ROT, iki etkiye sahiptir; Birincisi redoks sinyaline katılımı ve ikincisi ise oksidatif stres veya yaralanmadaki

rolüdür. Oksidatif stres ise biyomoleküllere zarar veren yüksek seviyede ROT üretimini tanımlarken, redoks sinyali, düşük ROS seviyelerinde biyolojik süreçleri başlatmak için sinyal yollarının aktivasyonunu tetiklerken ortaya çıkar. Son birkaç dekat boyunca yapılan çalışmalar, birçok hastalığın patofizyolojisinde oksidatif stresin işin içinde olduğu düşünülse de, hem redoks sinyali hem de oksidatif stresin, kardiyovasküler hastalıklardan nörodejeneratif hastalıklara kadar değişen koşullar altında gittikçe daha belirgin olduğu ortaya çıkmaktadır (82).

2.7.3.1. Tiyol/Disülfit dengesi

Merkaptanlar olarak da bilinen tiyoller (RSH), bir sülfür atomu ve bir karbon atomuna bağlı bir hidrojen atomundan oluşan sülfhidril grubu (-SH) içeren organik bileşikler sınıfıdır (10). Plazma tiyol havuzu esas olarak albümin tiyoller, protein tiyoller tarafından oluşturulmakta, az bir kısmı ise sistein (Cys), sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve P-glutamilsistein gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyoller tarafından oluşturulmaktadır (83).

Tiyoller oksidanlar yoluyla oksidasyon reaksiyonuna girebilir ve disülfit bağları (RSSR) oluşturabilir (11). Bir disülfit bağı bir kovalent bağıdır; bağlantı ayrıca bir SS-bağı veya disülfit köprüsü olarak adlandırılır. Tiyol proteinlerinin grupları oksijen molekülleri mevcut olduğunda oksidasyon reaksiyonları geçirir ve proteinler disülfit köprüler (-S-S-) olarak adlandırılan tersinir formlara dönüşür. Oluşan disülfit bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir (12). Böylece tiyol/disülfit homeostazı oluşur. Tiyol/disülfit ikilisi, homeostatik hücre içi ve doku redoks durumunu korur (7).

Dinamik tiyol disülfit homeostaz durumu antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal transdüksiyonu, apoptoz, enzim aktivitesinin düzenlenmesi ve transkripsiyon faktörleri ve hücrel sinyal mekanizmalarında kritik rollere sahiptir (79, 84). Normal oksidatif metabolizmada reaktif oksijen türevleri mitokondriyal elektron transport zinciri tarafından üretilir (85). Tiyoller neredeyse tüm fizyolojik oksidanlarla etkileşime giren en önemli ve gerekli antioksidan tamponlar olarak bilinirler. Reaktif oksijen türevleri aşırı bir şekilde üretildiğinde hücre redoks dengesinin bozulur ve antioksidanlar bu aşırı üretime karşı koyamazlar (13).

Redoks çiftlerinin durumundaki değişimler sinyal mekanizmalarını etkiler ve dinamik tiyol-disülfid dengesi organizma içinde merkezi bir role sahiptir (7). Sistein, glutatyon ve homosistein içeren kükürt metabolizması, genel sağlık durumu ve hastalık riskinin potansiyel bir göstergesi olarak araştırılmaktadır (86). Dahası, dinamik tiyol/disülfid homeostazı, birçok hastalıkta giderek daha fazla rol oynamaktadır. Anormal tiyol/disülfid homeostazis durumunun diyabetes mellitus (87), kardiyovasküler hastalık (88), kanser (89), romatoid artrit (90) kronik böbrek hastalığı (91), edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) (92), Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Friedreich ataksisi , multipl skleroz ve amiyotrofik lateral skleroz (93–95) ve karaciğer hastalıkları (96) gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynadığını gösteren kanıtlar artmaktadır. Bu nedenle, dinamik tiyol/disülfid homeostazisinin saptanması, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal süreçler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir.

Yakın zamana kadar, tiyol/disülfid dengesinin sadece bir tarafı ölçümlenebilmiştir. Bununla birlikte, en son test yöntemlerini kullanarak, dengenin her iki tarafı da tespit edilebilir ve tiyol/disülfid durumu tamamen değerlendirilebilir olmuştur (7).

2.7.3.2. İskemi modifiye albumin

Hipoksi, asidoz ve serbest radikal üretimi albümin N-ucuna zarar verebilir, metal bağlama kapasitesini azaltır ve iskemi modifiye albümine (İMA) neden olabilir. İMA son zamanlarda hem oksidatif stres için hem de iskemik marker olarak ortaya çıkmıştır ve over torsiyonu ve akut iskemik inme gibi bazı iskemik hastalıklarda artmış olduğu bildirilmiştir (97).

İskemi-modifiye albümin oksidatif olarak değiştirilmiş bir albümin formudur ve akut iskemiden sonra oksidatif strese bağlı olarak yükselir ve reperfüzyondan sonraki saatlerde normal seviyelerine döner. Bu şekliyle İMA incelenmiş ve oksidatif stres ile ilişkili miyokard enfarktüsü, periferik vasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, sistemik skleroz ve ayrıca DM gibi klinik durumların tanısı için duyarlı bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir (98-102).

Oksidatif stresin proteinlerde yapısal ve/veya fonksiyonel hasarla sonuçlandığı bilinmektedir (103). İnsan serum albümini, antioksidan özelliklere sahip önemli bir dolaşım proteindir. Serum albüminin oksidatif olarak modifiye edilmiş bir formu olan

İMA, diyabetik hastalarda kapsamlı olarak araştırılmış ve artmış oksidatif stres durumunun yeni ve basit bir ölçümü olarak İMA düzeylerinin artışının değerlendirilmesi önerilmiştir (104-110).

2.7.3.3. Miyeloperoksidaz

Miyeloperoksidaz (MPO) memeli nötrofillerinde bulunan başlıca antimikrobik sistem enzimlerin birisidir. MPO'nun antimikrobik etkisi, hidrojen peroksit bağımlı olarak klorun ve tiyosiyanatın etkili antibakteriyel ajanlar olan hipokloröz asit (HOCl) ve hipotiyosiyanoz asite çevrilmesini katalizlemesi sonucudur. MPO'nun katalitik etkisi sırasında oluşan reaktif oksijen türevleri normal biyomoleküller ile de tepkimeye girdiklerinden, MPO enzimi çeşitli enflamatuvar hastalıklardaki hücre ve doku hasarına katkıda bulunur (111-113).

Lökositlerin aktivasyonu, bu hücrelerde önemli biyokimyasal olayları başlatır. Antimikrobik etkileri için iki önemli biyokimyasal değişim NADPH oksidaz enziminin aktivasyonu ve indüklenebilen nitrik oksit sentazın (İNOS) indüksiyonudur. NADPH oksidaz enzimi tarafından üretilerek fagozomun asidik ortamına bırakılan süperoksitler, kendiliğinden dismutasyon tepkimesi ile hidrojen peroksit meydana getirirler. Oluşturulan hidrojen peroksit MPO'nun zorunlu bir substratı olup, enzimin hem-demirini oksitler. Hem-demiri oksitlenen enzim Bileşik-I olarak bilinir ve MPO'nun reaktif formudur (114, 115).

Diğer yandan, İNOS indüksiyonu ile birlikte nitrik oksit sentezinde de önemli artış meydana gelir. Nitrik oksit, NADPH oksidaz tarafından sentezlenen süperoksit ile tepkimeye girerek peroksinitrit oluşturur veya oksijenle tepkimesi sonucu reaktif nitrojen türleri oluşturarak sonunda nitrit ve nitrata oksitlenir (116). Süperoksit ve nitrik oksit yapımının aktivasyonu ile başlayan zincirleme enzimatik (miyeloperoksidaz) ve non-enzimatik reaksiyonlar sonucunda oluşan reaktif türler, hedef olabilecek biyomoleküllerle tepkimeye girerler. Bu sırada gerçekleşen reaksiyonların bir grubunda biyomoleküllerin nitrasyonudur (8). Oksidatif ve nitrozatif stres koşullarında zar lipidlerinin (118), nükleobazların (guanin) (119) ve amino asitlerin (tirozin ve triptofan) (120) nitrasyona uğradıkları saptanmıştır. Nitritin peroksidazlar tarafından reaktif nitrojen oksit türlerine dönüştürülmesi, nitritin antibakteriyel etkisinin de temelini oluşturur.

MPO sadece doğuştan gelen bağışıklık sisteminin antimikrobiyal aktivitelerinde değil, aynı zamanda ateroskleroz ve ilişkili damar hastalıkları (121), Parkinson ve Alzheimer hastalığı (122) gibi çeşitli hastalıkların oluşumuna da çoklu mekanizmalar yoluyla katkıda bulunurlar.

2.8. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Organizma, oksidatif hasarı engelleyen, sınırlayan ya da kısmen onaran koruyucu mekanizmalara sahiptir. Memeli hücrelerinde oksidan ürünlere karşı korunma başlıca üç temel mekanizma ile olmaktadır:

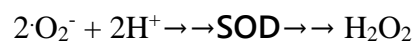
1. Oluşan radikallerin detoksifikasyonu,
2. Radikal reaksiyonlarının sona erdirilmesi
3. Radikal oluşumunun sınırlandırılması

Antioksidanlar, düşük konsantrasyonlarda, okside olabilecek bir substratın oksidasyonunu geciktiren veya inhibe eden maddeler olarak tanımlanmaktadır. Bunlar, ROT'ları çeşitli biyomoleküller üzerinde tahribat yapmadan önce ortadan kaldıracak veya oksidatif hasarın yayılmasını engelleyen maddelerdir. İnsan vücudunun farklı organ, hücre ve hücre organellerinde farklı ROT'lara karşı etkili, farklı antioksidanlar bulunmaktadır (123).

2.8.1. İntrasellüler enzimatik antioksidan savunma

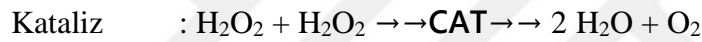
Hücrede oluşan radikallerin detoksifikasyonu başlıca enzimatik olarak gerçekleşir. Enzimatik antioksidanlar aktif merkezlerinde bakır, çinko, mangan, demir, selenyum gibi metaller ihtiva ederler. Antioksidan savunmanın önemli bir kısmını süperoksit ve hidrojen peroksiti temizleyen enzimler meydana getirir. Bunların en önemlileri süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) olarak sayılabilir (123).

SOD, süperoksitin hidrojen peroksite dismutasyonunu katalize eden bir metaloenzimdir:



İnsan vücudunda 3 farklı SOD enzimi mevcuttur. Sitozolik SOD bir bakır-çinko enzimidir. Diğer bir CuZnSOD, vasküler endotele bağlıdır ve ekstrasellüler SOD olarak isimlendirilir. Mitokondrial SOD'un yapısında ise mangan (Mn) bulunur. Böylece süperoksitin potansiyel substratlarla reaksiyona girmesi engellenir ve çok daha toksik ürünlerin (OH^-) oluşması önlenmiş olur (124).

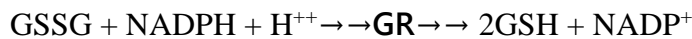
CAT, konsantrasyonu değişmekle birlikte bütün hücre tiplerinde bulunan bir enzimdir. Sitozolde ve daha çok peroksizomlarda mevcuttur. Ekstrasellüler mesafede ya çok az bulunur ya da hiç bulunmaz. CAT, kendisi radikal olmasa da en reaktif ROT olarak kabul edilen hidroksil radikalinin öncüsü olan, hidrojen peroksit moleküllerinin suya redüksiyonunu sağladığı için önemlidir. Hidrojen peroksiti, düşük oluşum hızlarında perksidatik reaksiyonla, yüksek oluşum hızlarına ise katalitik reaksiyonla suya dönüştürerek temizler:



GSH-Px de Hidrojen peroksiti katalitik reaksiyonla redükte eder. Bu reaksiyonda redükte glutatyon (GSH) işleme girerek okside glutatyona (glutatyon disülfid; GSSG) dönüşür (125)



Antioksidan savunma sisteminin etkinliğinin sürdürülebilmesi için okside glutatyonun tekrar indirgenmesi gereklidir; bu işlem NADPH bağımlı bir enzim olan glutatyon redüktaz (GR) tarafından gerçekleştirilir:



NADPH'in rejenerasyonu içinse glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6-PDH) enzimi gereklidir. Sonuç olarak hücre içi antioksidan savunmada GSH, GR ve G-6-PDH'in da önemli rolleri vardır (126-128).

Sonuç olarak hem CAT hem de GSH-Px hücre içi H_2O_2 konsantrasyonunun düzenlenmesini rol alır. Düşük düzeylerde GSH-Px daha etkin iken, H_2O_2 üretiminin arttığı durumlarda daha çok CAT görev yapar. CAT en çok peroksizomlarda, GSH-Px

ise sitozol ve mitokondride mevcuttur. Yeterli GSH seviyesinde, her iki enzimin de H_2O_2 'yi redükte etme hızları neredeyse aynıdır (123).

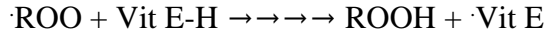
Organizmadaki hidroksil radikali miktarını kontrol eden enzim sistemleri ise bulunmamaktadır. Kuvvetli okside edici potansiyeli nedeniyle hiç bir enzim kendisi oksidatif harabiyete uğramadan bu ürünü detoksifiye edemez. Bunun için hücrelerde temel strateji SOD, CAT ve GSH-Px aracılığıyla $\cdot O_2^-$ ve H_2O_2 'yi detoksifiye ederek daha toksik ürünlerin oluşumunu önceden önlemektir. Ekstrasellüler alanda ise hem $\cdot O_2^-$, hem de H_2O_2 çok sıkı kontrol altında değildir. Plazmada yalnızca çok düşük aktivitede CuZnSOD aktivitesi vardır; ekstrasellüler H_2O_2 'nin dolaşımdaki eritrositler tarafından metabolize edildiği kabul edilmektedir (123, 129).

2.8.2. Nonenzimatik Antioksidanlar

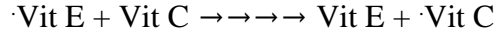
Doğal enzim sistemlerinin (SOD, CAT, GSH-Px, GR, sitokrom c oksidaz, hidroperoksidaz) dışında antioksidan etki gösteren başka maddeler de mevcuttur. Bunlar bazı makromoleküller (seruloplazmin, transferrin, hemoglobin, miyoglobin, ferritin), mikromoleküller (vitamin E, C ve A, ürik asit, glutatyon, N-asetil sistein, metionin, kaptopril, ubiquinon, glukoz, bilirubin) ve bazı ilaçlar (rekombinant h-SOD, 21-aminosteroidler, demir şelatörleri, ksantin oksidaz inhibitörleri, mannitol, barbitüratlar) olarak sıralanabilir. Enzimatik antioksidanlar daha çok intrasellüler etki göstermesine karşılık, nonenzimatik antioksidanlar ekstrasellüler alanda etkinlik gösterir. Bu antioksidanları, temel olarak yağda eriyenler ve suda eriyenler olarak ikiye ayrılabilir. Yağda eriyen antioksidanlar membranlarda ve lipoproteinlerde, suda eriyenler ise daha çok ekstrasellüler alanda olmak üzere enzimatik antioksidanlar ile birlikte intrasellüler alanda da etkilidir (123).

Antioksidan savunmanın önemli bir kesimini lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını kıran antioksidanlar meydana getirir. Bunlar, peroksi ($\cdot ROO$) ve alkoksi ($\cdot RO$) radikaller ile tepkimeye girerek lipid peroksidasyon reaksiyonlarının ilerlemesini engellerler. Bu antioksidan savunma başlıca E vitamini (alfa tokoferol) tarafından sağlanır. Alfa tokoferol insanda en fazla bulunan yağda çözünen bir antioksidandır ve membranlar ile lipoproteinlerdeki zincir kırıcı antioksidan kapasitenin büyük bir kısmını oluşturur. E vitamini, peroksi radikali ile reaksiyona girerek onu radikal olmayan bileşik haline getirirken, kendisi radikal haline gelir. Reaksiyon bir peroksi radikali ile tokoferolün fenolik hidroksil grubunun, organik bir hidroperoksit ve tokoferil radikali

getirmesi ile sonuçlanır:



Tokoferil kararlı ve reaktivitesi az olan bir radikaldir; askorbat (C vitamini) veya tiyoller ile reaksiyona girerek elektronunu onlara transfer eder ve kendisi redükte olur:



Siklus, oluşan $\cdot\text{Vit C}$ 'nin (semiaskorbat asit radikali) semiaskorbat redüktaz tarafından indirgenmesi ile tamamlanır. Böylece, membranlarda zincirleme radikal oluşumuna neden olan peroksil radikali, intersellüler alanın sıvı ortamına iletilmiş ve membranlardan uzaklaştırılmış olur **(130)**.

Antioksidan savunmanın diğer bir kısmını da Haber-Weiss reaksiyonlarını katalize eden metalleri bağlayan bileşikler meydana getirir. Bunlar başlıca seruloplazmin, transferrin, haptoglobin ve albümin olup ekstrasellüler antioksidanlar olarak da bilinirler.

Hem ROT'lar, hem de antioksidanlar, gerek klinik biyokimyada rutin olarak kullanılmayacak, gerekse klinik temelli antioksidan çalışmalarının yapılmasını engelleyecek kadar nonspesifiktirler. Ancak hastalıkların büyük bir kısmının patogenezi ve tedavisindeki önemi giderek daha fazla olmaktadır. Sonuçta antioksidanların aktivite ve konsantrasyon ölçümleri yoluyla oksidanlarla ilgili dolaylı olarak yorum yapılmasına sebep olmaktadır **(131)**.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 DENEY HAYVANLARI

Bu çalışma Gülhane Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 06.02.2018 gün ve 18/04 sayılı onayı ile gerçekleştirilmiştir. Deney hayvanı olarak 250-350 gr ağırlıktaki 24 adet 'sprague-dawley' türü erkek sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar Gülhane Tıp Fakültesi Araştırma ve Geliştirme merkezi Deney Hayvanları Bölümü'nden temin edilmiş olup, çalışma süresince Fizyoloji Anabilim Dalı'nda tutulmuş ve ticari sıçan yemi ve normal musluk suyuyla beslenmişlerdir. Cerrahi protokolün uygulanacağı ana dek hayvanların eşit koşullarda bulunmasına azami özen gösterilmiştir.

3.2. DENEY GRUPLARI

Her birinde 8'er adet olmak üzere 'basit rastgele örnekleme' yöntemi ile sıçanlar 3 gruba ayrılmıştır. 1. Gruptaki sıçanlar kontrol grubu, 2. ve 3. Gruptaki sıçanlar ise çalışma grubu olarak belirlenmiştir. Çalışma gruplarındaki her sıçana günde birer kez aynı saatte olmak üzere 2,4 ATA'lık uygulama basıncında 90 dakika süreli HBO tedavisi uygulanmıştır. HBO uygulamaları tıpkı klinik uygulamalarda olduğu gibi, birbirini günlük olarak takip eden 5 seans (Pazartesi ilk seans, Cuma son seans olacak şekilde) ve sonrasında verilen 2'şer günlük aralarla yürütülmüştür: yani her bir 5 seanslık blok 1 haftalık çalışma aralığına yayılmıştır.

Deney gruplarının ayrıntılı dağılımı aşağıdaki şekilde olmuştur.

1. Grup : HBO uygulanmayan grup (n=8)
2. Grup : 1 haftalık uygulama olarak 5 seans HBO alan grup (n=8)
3. Grup : 4 haftalık uygulama olarak 20 seans HBO alan grup (n=8)

3.3. HİPERBARİK OKSİJEN UYGULAMASI

Hiperbarik oksijen uygulaması için T.S.K 800 Ana Depo ve Fabrika Komutanlığında (Etimesgut/Ankara) özel olarak tasarlanıp imal edilen, çapı 40 cm, uzunluğu 60 cm olan, krom, nikel ve çelik karışımı gövdeye sahip ve 6 ATA basınca dayanıklılığı test edilmiş silindirik biçimdeki basınç odası kullanıldı (**Şekil 3.1.**). Bu basınç odasının içerisindeki basınç, üzerinde bulunan 2 adet manometre ile devamlı kontrol edilerek gerektiğinde gazın fazlası otomatik olarak tahliye edilebilmektedir.

Basınç odasına Gülhane Tıp Fakültesi Biyomedikal Klinik Mühendislik Merkezi-Tıbbi Gazlar Bölümünden temin edilen ve yüksek basınç altında saf oksijen içeren tüpler yoluyla 1,5-2 lt/dk akım hızında (132, 133) oksijen girişi sağlandı. Daha sonra basınç odası kapatılarak iç basıncın, uygulanacak değere kadar dakikada 0,2 atm basıncı geçmeyecek hızda yükselmesi sağlandı (134).

Çalışma grubundaki sıçanlar 8'erli gruplar halinde HBO kabini içerisine yerleştirildikten sonra, hayvanlarda orta kulak basınç uyumsuzluğuna bağlı oluşabilecek ağrılı durumlara ve barotravmaya neden olmamak için, uygulama basıncına 8-10 dakika içerisinde çıkmıştır. 2,4 ATA'lık uygulama basıncına ulaşıldığı anda basınç odasına giren ve çıkan oksijen miktarı sabitlenerek süre tutulmaya başlanmıştır. 90 dakikalık HBO uygulaması sonunda, yine 10 dakikalık bir sürede dekompresyon yapılmıştır.



Şekil 3.1. Gülhane Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan deneysel basınç odası

3.4. SAKRİFİKASYON VE SERUM İZOLATININ TOPLANMASI

5 seans HBO uygulaması sonrasında 2. Gruptaki ve HBO tedavisi almayan 1. Gruptaki sıçanlardan 4'ü sakrifiye edildi. 20 seans HBO uygulamasından sonra ise 3. Gruptaki sıçanlar ile 1. Grupta kalan 4 sıçan sakrifiye edildi (**Tablo 3.1.**). Denekler 10 mg/kg ketamin ve 90 mg/kg ksilazin kombinasyonu ile anestezi altına alındı. Küçük deney hayvanları için özel olarak yapılmış bir diseksiyon masasına sırtüstü yatırılarak dört ayağından sabitlendi. Diseksiyona başlamadan önce deneklerin ayak parmakları pens ile sıkıştırılarak ağrı duyusunun tam olarak kaybolup kaybolmadığı kontrol edildi. Bu işlem ile sıçandan herhangi bir tepki alınmadığı zaman anestezinin yeterli olduğu kanaatine varıldı.

Tablo 3.1. HBO uygulamalarının zamanlaması ve hayvan sakrifikasyonu

	1. gün	2. Gün	3. Gün	4. Gün	5. Gün	5. gün	6. gün	7. gün
	HBO seans sayısı (Her seans saat 10:00' da)					sakrifikasyon(HBO sonrası)		
1. hafta	1.	2.	3.	4.	5.	8 Çalışma + 4 Kontrol	-	
2. hafta	6.	7.	8.	9.	10.	-	-	
3. hafta	11.	12.	13.	14.	15.	-	-	
4. hafta	16.	17.	18.	19.	20.	8 Çalışma + 4 Kontrol	-	

Bundan sonra deneklerin göğüs boşlukları açılarak akciğerler ekarte edildi ve kalbe ulaşıldı. Kalbe ulaşıldıktan sonra 5ml'lik bir enjektör yardımıyla yeteri miktardaki kan örnekleri toplandı ve kırmızı kapaklı düz biyokimya tüplerine boşaltıldı. Düz biyokimya tüplerindeki kanlar santfirüj cihazına simetrik olarak yerleştirildi ve 1500 g'de 10 dakika santfirüj edildi. Eritrositler en altta, lökosit ve plateletler ortada ve serum en üstte kalacak şekilde ayrışma sağlandı. Sonrasında bir pipet yardımıyla düz biyokimya tüpünün en üstünde kalan serum alınarak Eppendorf tüplere koyuldu ve üzerine alınan sıçanın grubu ve sayısı yazıldı. Örnekler -80 °C'de analiz edilene kadar saklandı (**Şekil 3.2.**).



Şekil 3.2. Hayvan sakrifikasyonu, kalpten kan alınması, santrifüj ve Eppendorf tüpler

3.5. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

3.5.1 Tiyol/Disülfid Dengesinin Ölçümü

Plazma tiyol düzeyi en yaygın olarak klasik Ellman reaktifi, 5,5-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB) kullanılarak ölçülür. Bu bileşik, bir değişim tepkimesinde serbest tiyoller tarafından sitokiyometrik olarak indirgenir, karışık bir disülfid oluşturur ve 412 nm'de ölçülebilen bir 5-tionitrobenzoik asit molekülünü serbest bırakır (127). DTNB'ye alternatif bir reaktif 4,4-ditiodipiridin (4-DPS) bileşiğidir (128). 4-DPS'nin indirgenmesi, 4-tiyopiridon totomerine yol açar ve bu, neredeyse bir ultraviyole dalga boyu olan 324 nm'de ölçülebilir. Bu dalga boyu otomatik analizörler tarafından

kullanılmaz çünkü klinik laboratuvarlarında kullanılan tüm otomatik analizörlerde en düşük dalga boyu 340 nm'dir.

Serum, 1600 g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra ayrıldı ve analiz olana kadar -80 ° C'de saklandı. Tiyol/disülfid homeostaz parametrelerinin ölçümü:

Tiyol/disülfid Homeostaz testleri, Erel ve Neşelioğlu tarafından açıklanan otomatik spektrofotometrik metotla ölçülmüştür (7). Kısaca, disülfid bağı ilk önce sodyum borohidür ile birlikte serbest fonksiyonel tiyol grupları oluşturmak üzere indirgenip kullanılmayan indirgeyici sodyum borohidür, DTNB'nin (5,5'-ditiyobis- (2-nitrobenzoik) asidin) indirgenmesini önlemek için formaldehitte tüketilip çıkarıldı. İndirgenmiş ve native tiyol grupları dahil olmak üzere tüm tiyol grupları, DTNB ile reaksiyon sonrasında belirlendi. Toplam tiyoller (SH + SS) ve native tiyoller (SH) arasındaki farkın yarısı, dinamik disülfid (SS) miktarını verir. Native ve toplam tiyollerin belirlenmesinden sonra, disülfid miktarları, disülfid / toplam tiyol yüzde oranları (SS / SH + SS), disülfid / native tiyol yüzde oranları (SS / SH) ve native tiyol / toplam tiyol yüzde oranları (SH / SH + SS) hesaplandı.

3.5.2. İskemi Modifiye Albümin Düzeyinin Ölçümü

Albumin'e indirgenmiş kobalt bağlanması için insan serum örneklerini taramak üzere hızlı, kolorimetrik bir analiz geliştirilmiştir (137). Analiz metodu, H₂O içerisinde 50 ml %0,1 kobalt klorürün (Sigma, CoCl₂.6H₂O) 200 ml seruma eklenmesi, hafifçe karıştırılması ve yeterli kobalt-albümin bağlanması için 10 dakika beklenmiştir. Elli mikrolitre ditiyotritol (DTT) (Sigma, 1,5 mg / ml H₂O) bir renklendirme ajanı olarak ilave edildi ve reaksiyon, 2 dakika sonra 1,0 mL %0.9 NaCl ilave edilerek söndürüldü. 470 nm'de bir spektrofotometre kullanılarak (Shimadzu, model UV160U), DTT ile renk gelişimi DTT'siz bir serum kobalt blank ile karşılaştırıldı ve absorbans birimlerinde (ABSU) rapor edildi.

3.5.3. Miyeloperoksidaz Aktivitesinin Ölçümü

Miyeloperoksidaz enzim aktivitesinin tayini enzimatik yöntemle kinetik olarak MPO tarafından oksitlenen H₂O₂'nin, O-dianisidine redüklenmesi ve bu redüklenmiş ürünün 460 nm'de absorbanslarının ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Bir ünite MPO

aktivitesi, bir dakikada 1 µmol peroksidi indirgeyen enzim aktivitesi olarak tanımlanmıştır (138).

3.5.4. Katalaz Aktivitesinin Ölçümü

Serum katalaz aktivitesi Goth'ın açıklamış olduğu metoda göre yapıldı (139). 0,2 ml serum plazma örneği alınarak 1,0 ml substratta (pH=7,4'de 60 mmol/L sodyum-potasyum fosfat tamponu her milimetre içerisinde 65 µmol H₂O₂ içermektedir) 37 °C de 60 saniye inkube edildi ve bu enzimatik reaksiyon 32,4 mM amonyum moliblat ile sona erdirilmiştir. Örnek numune 405 nm'de bir blank'a karşı spektrofotometrede ölçümleri alındı. Katalaz aktivitesi kU/L olarak ifade edildi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerin analizi için IBM SPSS Statistics version 21 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL) paket programı kullanılmıştır. Sürekli veriler ortalama ± standart sapma, minimum ve maksimum istatistikleri ile tanımlanmıştır. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile sınanmıştır. Normal dağılıma uygun grupların karşılaştırmasında one-way ANOVA kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırma testi olarak Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan grupların karşılaştırması Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır. Post-hoc testi olarak Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenlerin zaman içindeki değişimi Box Plot grafikleri ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Tez kapsamında elde edilen sayısal veriler ayrıntılı olarak ortalama ve standart sapma değerleri olarak **Tablo 4.1** üzerinde bölüm sonunda verilmiştir. Bunun yanında, ölçülen her bir parametreye ilişkin sonuçlar ortanca değerler ile veri dağılımının görülebildiği şekiller üzerinde değerlendirilecektir (**Şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9**).

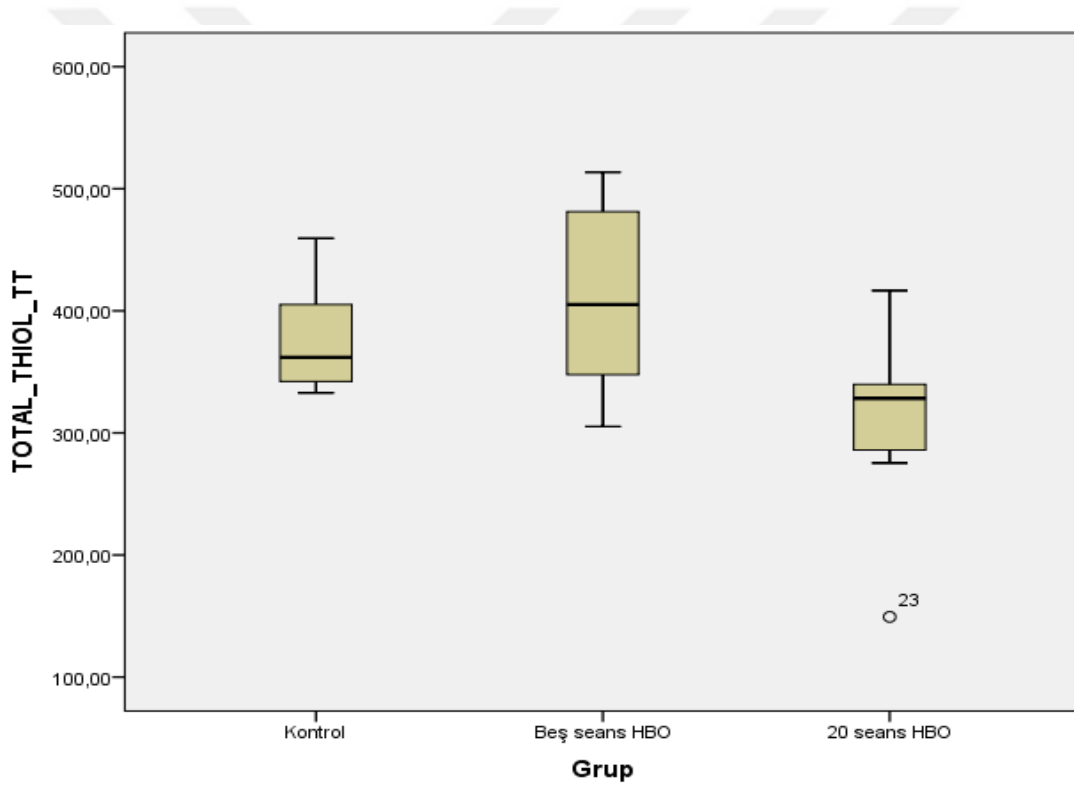
Genel bir değerlendirme yapılacak olursa, antioksidan savunma sistemini gösteren toplam tiyol seviyesinde kontrol grubuyla 5 seans HBO alan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış mevcuttu. 5 seans HBO alan grup ile 20 seans HBO alan grup arasında ise toplam tiyol seviyelerinde önemli bir azalma gözlandı. Native tiyol seviyelerinde de benzer şekilde kontrol grubuna göre, 5 seans HBO alan gruptaki deneklerde artış, 20 seans HBO alan gruptaki deneklerde azalma ölçüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Diğer taraftan oksidatif stresi gösterebilecek parametrelerden disülfid ve miyeloperoksidaz seviyeleri açısından, miyeloperoksidaz seviyelerinde 5 seans HBO uygulanan grupta, kontrol grubuna göre ciddi bir azalma söz konusu iken gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Çalışmamızda değerlendirilen iskemi modifiye albümin ve antioksidan enzim olan katalaz seviyelerinde ise gruplar arasında fark bulunamadı.

4.1. TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİ DEĞERLERİ

4.1.1. Toplam Tiyol Seviyeleri

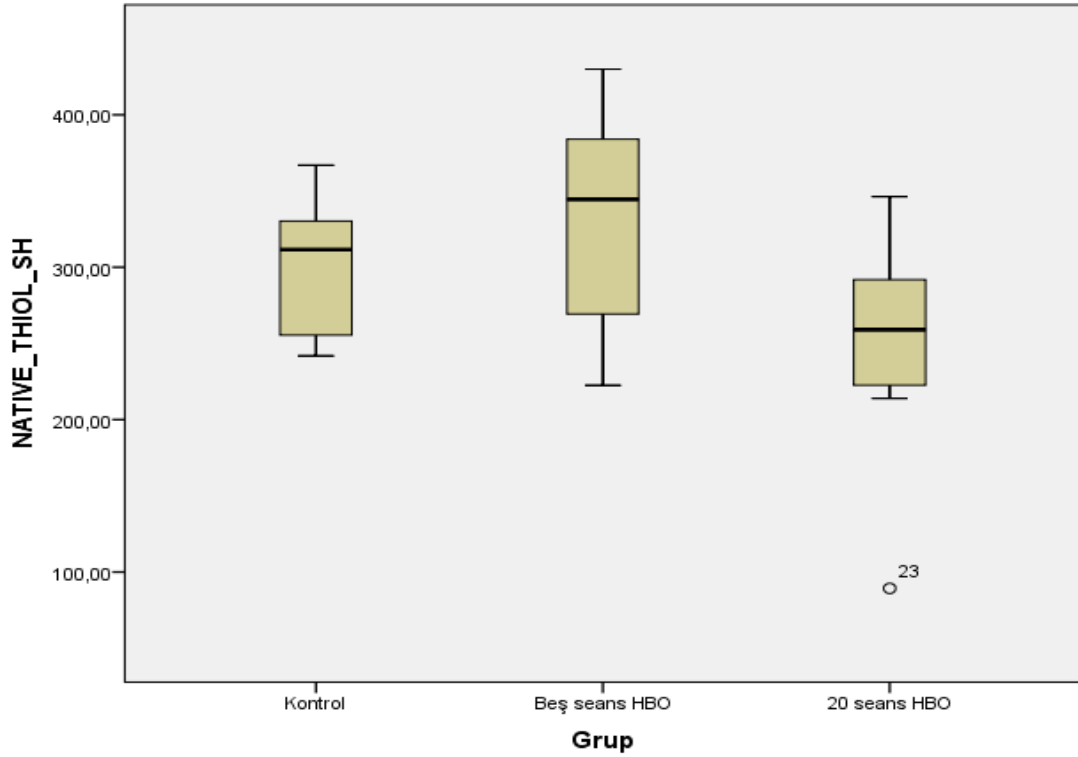
Toplam tiyol seviyelerinde HBO tedavisi almayan kontrol grubu ile 5 seans ve 20 seans HBO tedavisi alan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi (**kontrol grubuna göre sırasıyla $p=0,972$, $p=0,189$**). 5 seans HBO tedavisi alan grup ile 20 seans HBO tedavisi alan grup arasındaki karşılaştırmada ise toplam tiyol seviyelerinde anlamlı bir azalma mevcuttu (**$p=0,022$**).



Şekil 4.1. Tüm gruplarda toplam tiyol seviyeleri

4.1.2. Native Tiyol Seviyeleri

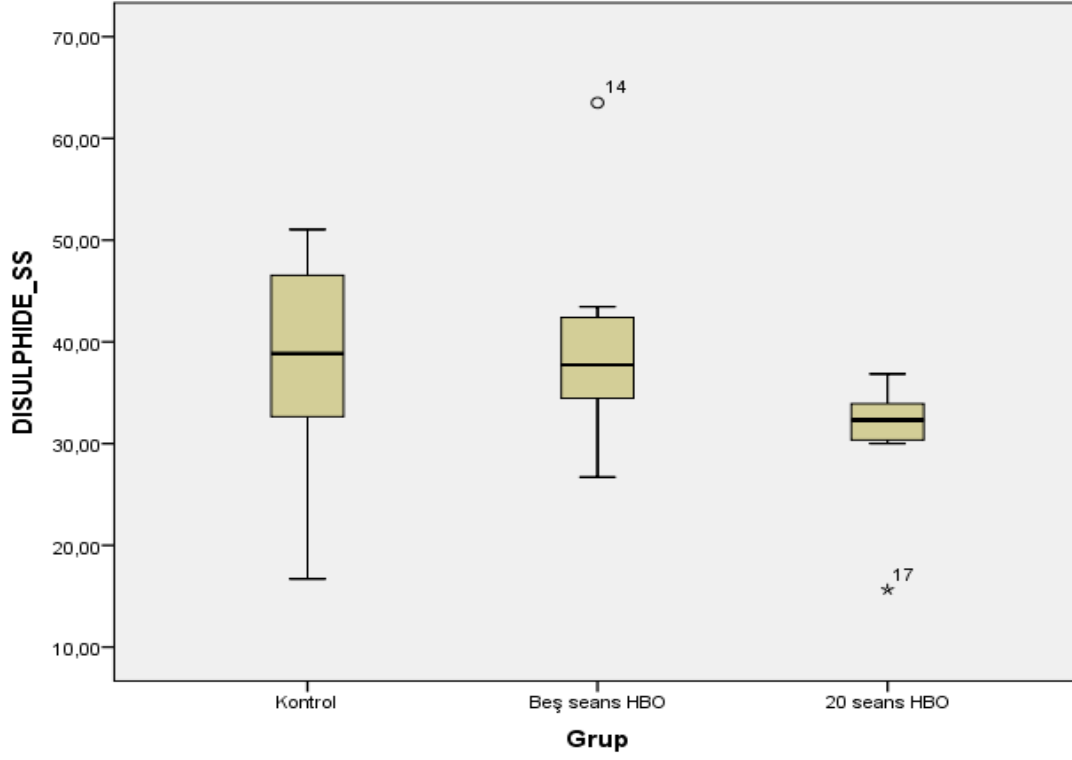
Native tiyol seviyelerinde HBO tedavisi almayan kontrol grubu ile 5 seans ve 20 seans HBO tedavisi alan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi. **(kontrol grubuna göre sırasıyla $p=1,00$, $p=0,381$)**. 5 seans HBO tedavisi alan grup ile 20 seans HBO tedavisi alan grup arasındaki karşılaştırmada ise native tiyol seviyelerinde bir azalma mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,060$).



Şekil 4.2. Tüm gruplarda native tiyol seviyeleri

4.1.3. Disülfit Seviyeleri

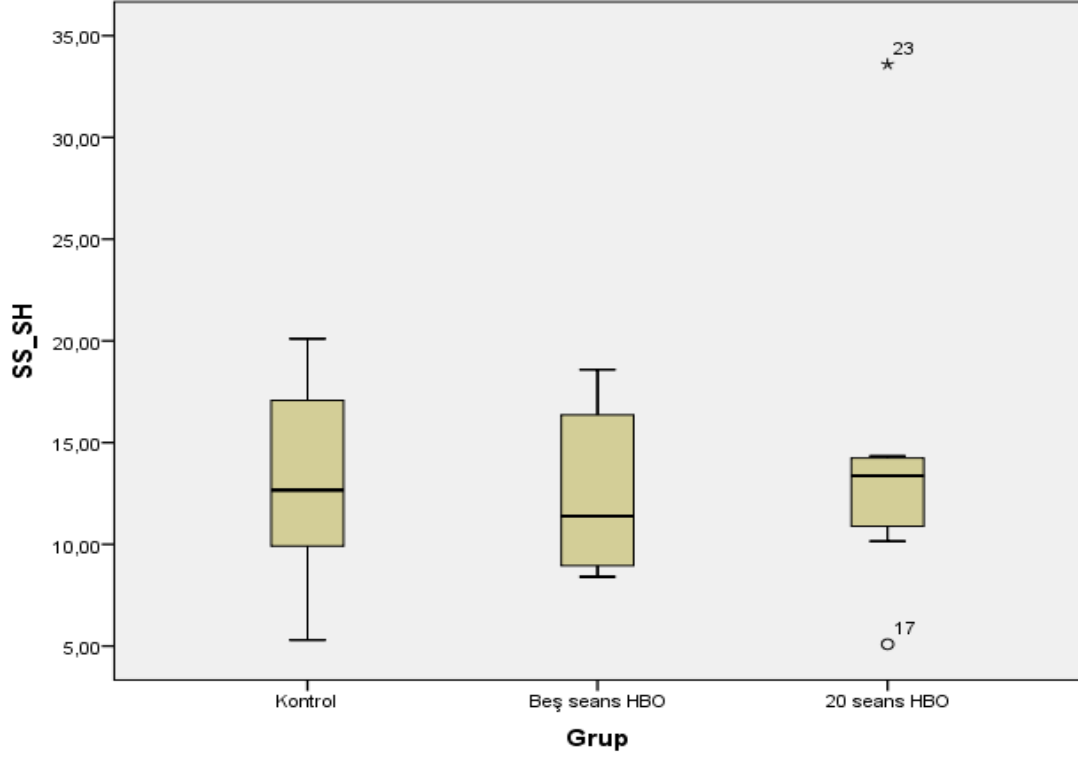
Disülfit seviyelerinde 3 grup arasında da anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p=0,062$).



Şekil 4.3. Tüm gruplarda disülfit seviyeleri

4.1.4 Disülfit/Native Tiyol Oranı Seviyeleri

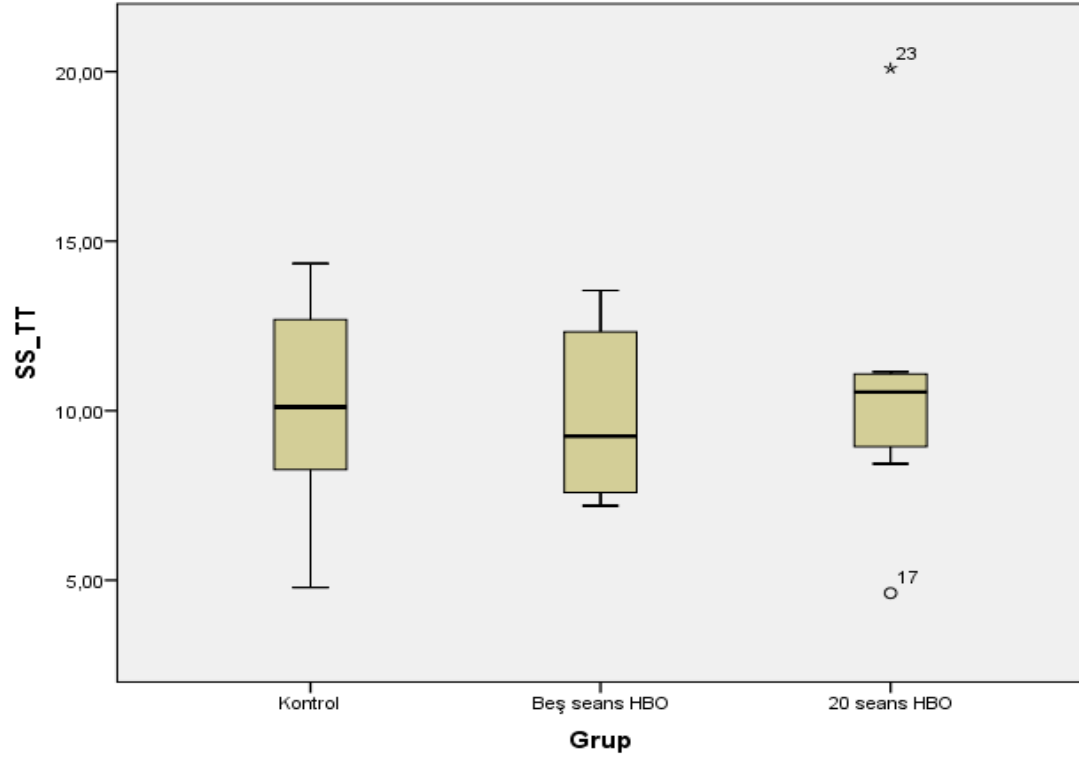
Disülfit/native tiyol seviyelerinde 3 grup arasında da anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p=0,912$).



Şekil 4.4. Tüm gruplarda disülfit/native tiyol oranı seviyeleri

4.1.5. Disülfit/Toplam Tiyol Oranı Seviyeleri

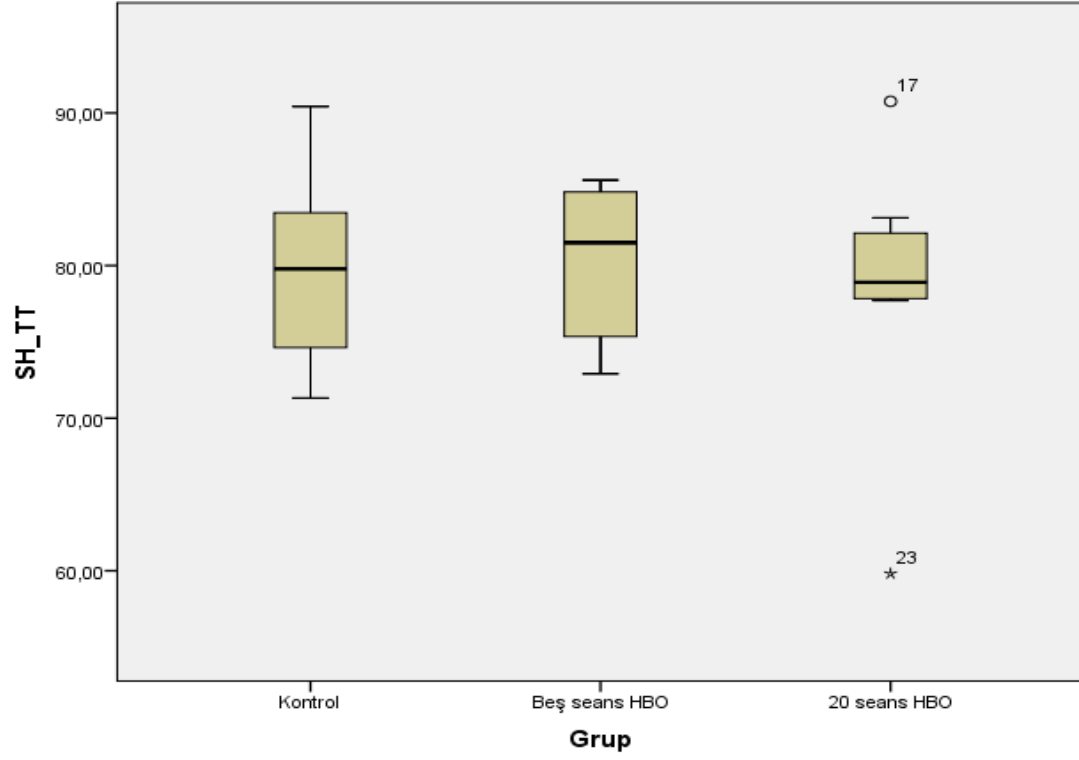
Disülfit/toplam tiyol seviyelerinde 3 grup arasında da anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p=0,912$).



Şekil 4.5. Tüm gruplarda disülfit/toplam tiyol oranı seviyeleri

4.1.6 Native Tiyol/Toplam Tiyol Oranı Seviyeleri

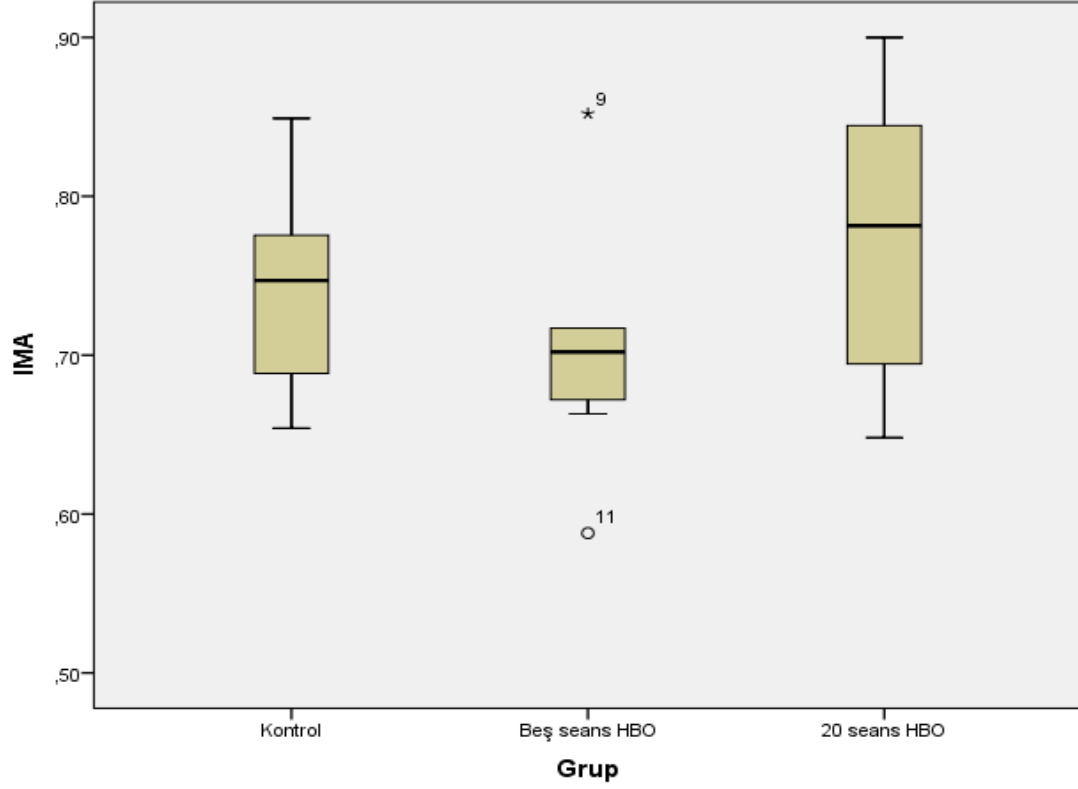
Native tiyol/toplam tiyol seviyelerinde 3 grup arasında da anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p=0,912$).



Şekil 4.6. Tüm gruplarda native tiyol/toplam tiyol oranı seviyeleri

4.2. İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN SEVİYELERİ

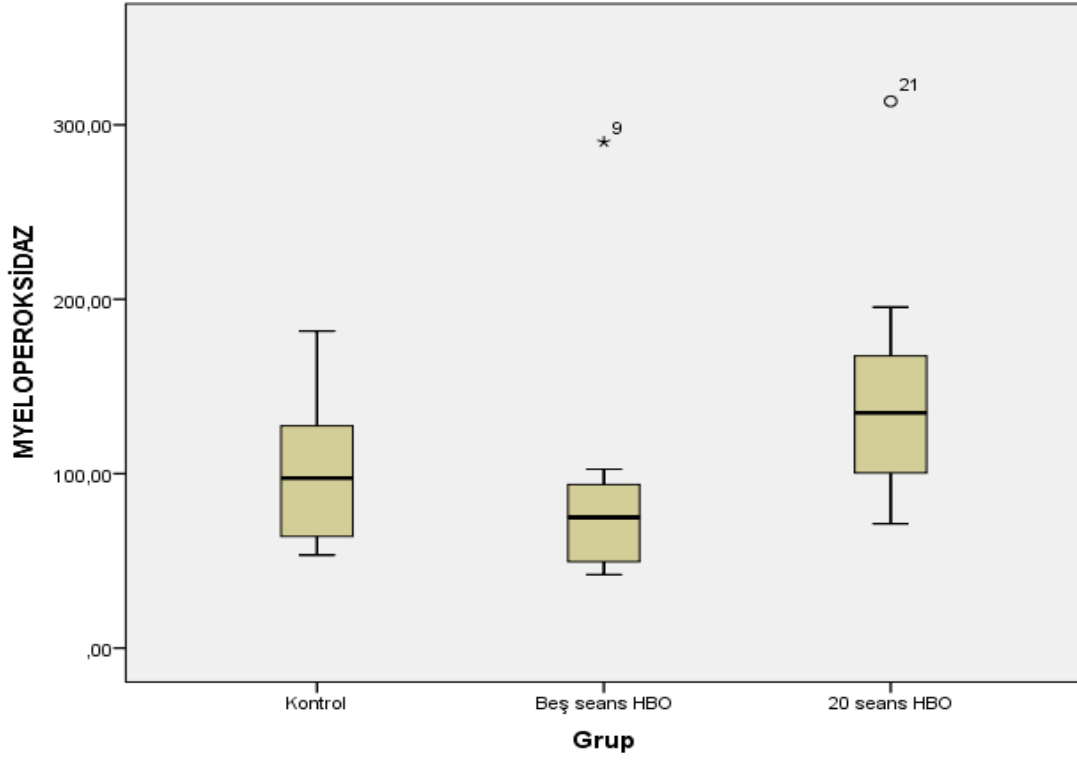
İskemi modifiye albümin düzeylerinde 3 grup arasında da anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p=0,253$).



Şekil 4.7. Tüm gruplarda iskemi modifiye albümin seviyeleri

4.3. MİYELOPEROKSİDAZ AKTİVİTELERİ

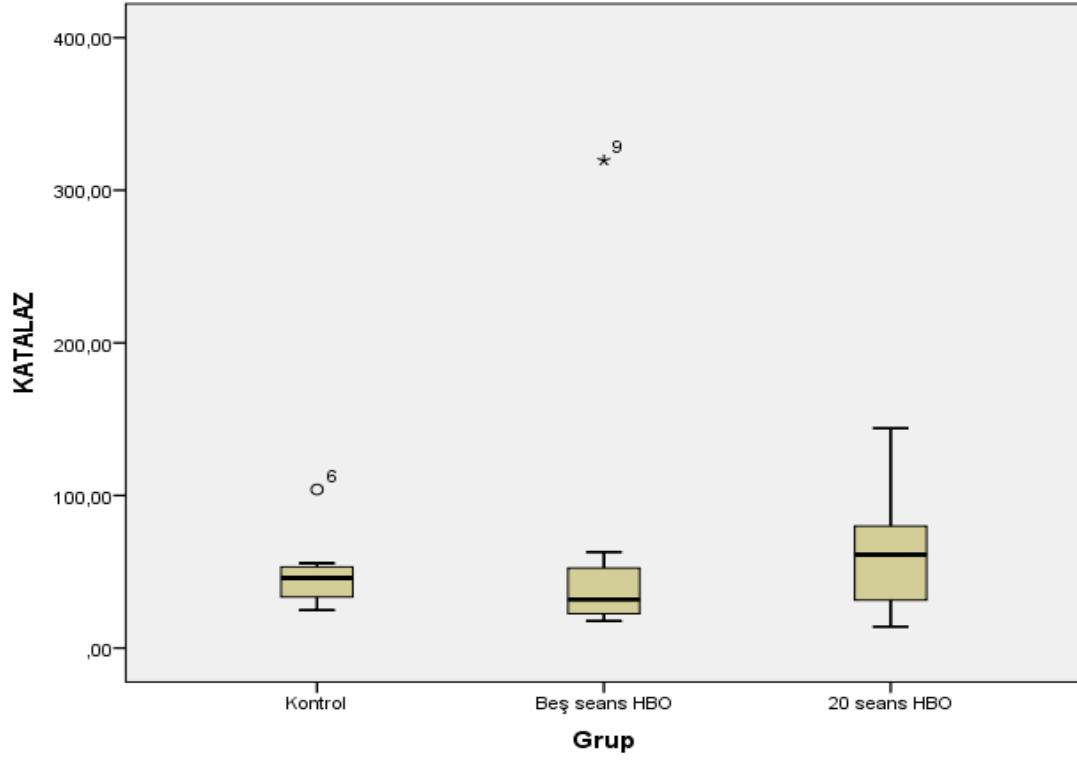
Miyeloperoksidaz düzeylerinde 3 grup arasında da anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p=0,052$).



Şekil 4.8. Tüm gruplarda miyeloperoksidaz aktiviteleri

4.4. KATALAZ AKTİVİTELERİ

Katalaz düzeylerinde 3 grup arasında da anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p=0,482$).



Şekil 4.9. Tüm gruplarda katalaz aktiviteleri

Tablo 4.1. Tüm gruplardaki parametreler (ortalama \pm standart sapma)

Gruplar	TT	SH	SS	SS/SH	SS/TT	SH/TT	İMA	MPO	CAT
Kontrol	376,36 \pm 44,31	300,40 \pm 45,33	37,98 \pm 11,12	13,08 \pm 4,98	10,15 \pm 3,16	79,68 \pm 6,32	0,74 \pm 0,063	101,62 \pm 43,74	49,26 \pm 24,54
5 seans	410,90 \pm 78,62	331,05 \pm 72,39	39,92 \pm 10,79	12,54 \pm 4,06	9,88 \pm 2,55	80,23 \pm 5,11	0,702 \pm 0,073	96,11 \pm 81,12	68,86 \pm 102,32
20 seans	309,25 \pm 76,72*	247,82 \pm 76,46	30,71 \pm 6,48	14,46 \pm 8,31	10,73 \pm 4,35	78,53 \pm 8,70	0,773 \pm 0,091	148,83 \pm 76,30	62,23 \pm 41,23

* 5 seans HBO grubuna göre P<0,005

5. TARTIŞMA

Hiperbarik oksijen tedavisi bulunduğumuz atmosfer basıncından daha yüksek bir basınçta, basınç odası olarak adlandırılan bir kabin içinde hastaların aralıklı olarak %100 oksijen soluması ile yapılan bir uygulamadır (1). HBO vurgun hastalığı, karbonmonoksit zehirlenmesi, diyabetik ayak yaraları, kemik enfeksiyonları, yumuşak doku enfeksiyonları, ani görme ve işitme kaybı gibi birçok hastalıkta tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (1, 2, 3).

HBO'nun 'mekanik' ve 'çözünmüş oksijen miktarını artırıcı' iki temel etki mekanizmasının olmasının yanı sıra bazı ikincil etkileri de rapor edilmiştir. Bunlar lökositlerin savunma kapasitesinin artırılması, lökositlerin damar cidarına yapışma özelliğinin azaltılması, fibroblast büyümesi ve kollajen üretiminin artırılması, antioksidan enzimlerin yapımının uyarılması, hücrede ATP'nin korunması, osteoklast aktivitesinin artırılması, kapiller proliferasyonun artırılması şeklinde sayılabilecek etkilerdir (23).

HBO'nun tedavi edici etkisi üzerine birçok bilimsel çalışma mevcuttur. Örnek vermek gerekirse, Jiang ve Tyssebotn isimli araştırmacıların yaptığı çalışmada, sol karotid arteri tıkalı bilinci kapalı ratlara uygulanan karbonmonoksit zehirlenmesi modelinde HBO'nun nörolojik morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (140,141). Zamboni ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise sıçan grasilis kasının iskemik modelinde 4 saatlik iskemi grubunda, iskemiye takip eden reperfüzyon döneminin başlangıç vazodilatasyonunu 1. saatte şiddetli bir vazokonstriksiyon takip etmiştir. Bu çalışmada iskemi anında veya sonrasında HBO uygulanmış gruplarında 3 saatlik reperfüzyon boyunca herhangi bir vazokonstriksiyon gözlenmemiş olup, başlangıç vazodilatasyonunun korunduğu tespit edilmiştir (142).

HBO uygulamasının bunun gibi birçok olumlu etkilerinin yanında toksik etkilere de neden olabileceği rapor edilmiştir. HBO uygulamasının lipid, protein ve DNA oksidasyonu ile hücresel zarara neden olabilecek reaktif oksijen türlerinin oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir (143). HBO tedavisi, oksidatif stresin ve bunun biyolojik sonuçlarının araştırılması için uygun bir model gibi görünmektedir (154-156). 2 ATA basınç altında bile ROT üretiminin arttığı ve buna bağlı oksidatif strese sebep

olabileceği gösterilmiştir (144). Günümüzde HBO uygulamaları ise genel olarak 2 ATA basıncın üzerinde gerçekleştirilmektedir. Öter'in 1998 yılında yaptığı tez çalışmasında (145) 3 ATA'da 2 saatlik HBO uygulamasının oksidatif stresi önemli ölçüde artırdığı (146), bu şekilde akut uygulama yerine daha düşük sürede ve basınç altındaki seanslarla kronik dönem uygulamalarda oksidatif etkinin düzeyinde önemli ölçüde azalma olduğu (147) ve HBO'nun bu oksidatif etkisinden ise maruz kalınan yüksek basınçtan çok saf oksijen solunumunun sorumlu olduğu ortaya çıkmıştır (148).

Bu bulguların dışında aksi yönde görüş bildiren araştırmacılar da vardır; örneğin, Jamieson, sıçanlara 4,5 – 6 ATA basınçta 30 dakika süreyle %100 oksijen solutarak uygulanan HBO sonrasında akciğer ve beyin dokularında lipid peroksidasyonunun görülmediğini bildirmişlerdir (5). Aynı zamanda HBO'nun yara iyileşmesi, antibakteriyel etki ve kök hücre mobilizasyonu gibi olumlu etkilerinin oksidatif strese bağlı olduğu da öne sürülen diğer bir görüştür (7). Paradoksal olarak oksidatif stres artışı ile seyreden, sistit (149), pankreatit (150), sepsis (151), nefrit (152), kolit (153) gibi birçok patolojik durumda HBO'nun faydalı etkiler gösterebildiğine dair kanıtlarda mevcuttur. Bu yüzden, HBO ve oksidatif stresi inceleyen bilimsel araştırmalar değerlendirilirken, konunun hem fizyolojik hem de patolojik yönlerden ele alınması uygun olur.

5.1. TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİ

Yakın zamana kadar, tiyol-disülfid dengesinin sadece bir tarafı ölçümlenebilmiştir. Bununla birlikte, en son test yöntemlerini kullanarak, dengenin her iki tarafı da tespit edilebilir ve tiyol/disülfid durumu tamamen değerlendirilebilir olmuştur. HBO alan hastalarda oluşan oksidatif stres düzeyinin ölçümü, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve tedavi protokolündeki değişikliklere karar verilmesinde kullanılabilir. Bu amaçla oksidatif stresin (7) bir belirteci olarak yeni bir yöntem olan otomatik tiyol/disülfid dengesinin ölçülmesi HBO'ya maruz kalan hastalarda klinik kullanımının olabileceği düşünülmektedir.

2016 yılında Ergin ve arkadaşlarının karbonmonoksit zehirlenmesine maruz kalan hastalarda tiyol/disülfid dengesini araştırdığı klinik çalışmada, karbonmonoksit zehirlenmesine maruz kalan hastalarda serum disülfid seviyeleri kontrol grubuna göre

önemli oranda daha yüksek ($p=0,001$), toplam tiyol ve native tiyol seviyeleri ise daha düşük olarak bulunmuştur ($p<0,001$, her değişken için). Çalışmada karbonmonoksit zehirlenmesine maruz kalmış hastalarda artmış disülfit seviyeleri ve bunlarla ilişkili oranlar bulundu. Özellikle, disülfit/native tiyol oranı, genel oksidatif durum için bir gösterge olarak tanımlanmıştır. CO zehirlenmesi hastaları arasında tiyol-disülfit dengesinin bozulduğu bulunmuştur. Araştırmacılar bu nedenle, tiyol-disülfit homeostazının bozulması, karbonmonoksit toksisitesinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (160).

HBO'nun tiyol/disülfit dengesi üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma yoktur. Bu yönüyle bu çalışma diğer çalışmalara öncü olabilecek bir çalışmadır.

Birincil amaç olarak sıçanlarda HBO'nun serum tiyol/disülfit dengesine etkisini değerlendirdiğimiz bu tez çalışmasında karşılaştırılan parametrelerden sadece toplam tiyol seviyelerinde 20 seans HBO uygulanan grup ile 5 seans HBO uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (**P=0.022**). 5 seans HBO uygulanan gruba göre, 20 seans uygulanan grupta toplam tiyol seviyelerinde önemli bir azalma mevcuttu. Native tiyol, disülfit, disülfit/native tiyol, disülfit/toplam tiyol ve native tiyol/toplam tiyol seviyelerinde parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Serum native tiyol seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre, 5 seans HBO alan sıçanlarda bir artış, sonrasında 20 seans HBO uygulananlarda ise bir azalma mevcuttu. Bu duruma sebep olarak HBO uygulamasının ilk seanslarında yüksek oksijene bağlı antioksidan sistem elemanlarının bu durumu kompanse etmek için aşırı aktivite göstermesi, daha uzun süreli maruziyetlerde ise bunun önüne geçemeyecek seviyede oksidatif strese bağlı hem toplam tiyol hem de native tiyol seviyelerinde bir düşüş meydana gelmiş olabilir. Disülfit, disülfit/native tiyol ve disülfit/toplam tiyol seviyelerinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

5.2. İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN

Reaktif oksijen türleri ve serbest radikallerin oluşumu, albüminin N-terminal bölgesini geçici olarak değiştirebilir ve iskemi modifiye albümin konsantrasyonunda bir artışa neden olabilir (137). Son çalışmalar IMA'yı iskemi ve oksidatif stresin bir

göstergesi olarak sunmaktadır (137, 162). Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon sırasında ortaya çıkan süperoksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türlerinin, İMA oluşumu ile sonuçlanan serum albümini N-terminalini değiştirdiği öne sürülmüştür. Roy ve arkadaşları yaptığı çalışmada normal insan serumlarını 6 gruba ayırmış; 1. gruba H₂O₂, 2. gruba ·O₂, 3. gruba ·OH inkübe edilmiş ve 6. grubu kontrol grubu olarak belirlemişler. Normal insan serumlarına ROT inkübasyonu sonrasında ·OH inkübe edilen gruptaki serum İMA değerlerinde kontrol grubuna göre hızlı bir artış gözlenmiş (162).

Hipoksi, asidoz ve serbest radikal üretimi albümin N-ucuna zarar verebilir, metal bağlama kapasitesini azaltır ve iskemi modifiye albümine neden olabilir. İMA son zamanlarda hem oksidatif stres için hem de iskemik marker olarak ortaya çıkmıştır ve over torsiyonu ve akut iskemik inme gibi bazı iskemik hastalıklarda artmış olduğu bildirilmiştir (97).

İskemi-modifiye albümin, oksidatif olarak değiştirilmiş bir albümin formudur ve akut iskemiden sonra oksidatif strese bağlı olarak yükselir ve reperfüzyondan sonraki saatlerde normal seviyelerine döner. İMA incelenmiş ve oksidatif stres ile ilişkili miyokard enfarktüsü, periferik vasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, sistemik skleroz ve ayrıca DM gibi klinik durumların tanısı için duyarlı bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir (98-102).

2014 yılında Çakmak ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada diyabetik ayak ülseri nedeniyle HBO tedavisi uygulanan hastalarda tedavi öncesi, 10. seans sonrası ve 20. seans sonrası İMA seviyeleri değerlendirilmiş. 22 erkek ve 8 kadın hastanın dahil edildiği çalışmada tedavi öncesi ile 10. seans ve 20. seans sonrası İMA düzeyleri arasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu durumun nedenin ise HBO tedavisi boyunca serbest oksijen radikallerindeki artışa bağlı İMA düzeylerinde bir azalma meydana gelmediğini değerlendirmişlerdir (161).

HBO'nun oksidatif stresin ve bunun biyolojik sonuçlarının araştırılmasında iyi bir model olduğunu düşündüğümüzde ve İMA'nın oksidatif stresin bir biyobelirteci olarak değerlendirdiğimizde çalışmamızda HBO'nun İMA düzeyleri üzerine etkisini

araştırdık. Biz İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık ($p=0,253$).

5.3. MİYELOPEROKSİDAZ

Miyeloperoksidaz (MPO) memeli nötrofillerinde bulunan başlacı antimikrobik sistem enzimlerin birisidir. MPO'nun antimikrobik etkisi, hidrojen peroksit bağımlı olarak klorun ve tiyosiyanatın etkili antibakteriyel ajanlar olan hipokloröz asit (HOCl) ve hipotiyosiyanöz asite çevrilmesini katalizlemesi sonucudur. MPO'nun katalitik etkisi sırasında oluşan reaktif oksijen türevleri normal biyomoleküller ile de tepkimeye girdiklerinden, MPO enzimi çeşitli enflamatuvar hastalıklardaki hücre ve doku hasarına katkıda bulunur (111-113).

Yiyit ve arkadaşlarının pulmoner kont zyonda HBO'nun hangi patofizyolojik mekanizmalar üzerine etkili olduğunun araştıran deneysel çalışmalarında sıçanlar kontrol, kontüzyon ve HBO+kontüzyon grubu olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Sıçanların sağ akciğerinden alınan doku örneklerinde MPO aktivitesinde, HBO tedavisi uygulanan sıçanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma tespit ettiler (163).

Çalışmamızda serum MPO seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulamadık. Ancak 20 seans HBO uygulanan grupta diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış tespit ettik.

5.4. KATALAZ

CAT, kendisi radikal olmasa da en reaktif ROT olarak kabul edilen hidroksil radikalinin öncüsü olan, hidrojen peroksit moleküllerinin suya redüksiyonunu sağladığı için önemlidir. Hidrojen peroksiti, d şuk oluşum hızlarında perksidatik reaksiyonla, yüksek oluşum hızlarına ise katalitik reaksiyonla suya dönüştürerek temizler.

2004 yılında Benedetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaysa uzun süreli ve tekrarlayan HBO maruziyetinin oksidatif stres ve antioksidan duruma etkileri araştırıldı. Araştırmacılar plazmatik ROT ve MDA düzeylerinde önemli bir artış bulmuşlardır. 15 HBO seansından sonra indirgenmiş glutatyon, a-takoferol ve retinol sevipleri için farklılıklar saptanmazken 1. HBO maruziyetine kıyasla eritrosit SOD ve CAT aktivitelerinde anlamlı bir d şuş gözlenmişti (158).

2011 yılında Şimşek ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada 5 seanstan başlamak üzere, 40 seanslık ileri örneklere kadar, uzun dönem HBO uygulamasının sıçanların akciğer dokusunda oksidatif stres yönünden ne şekilde etkili olduğunun aydınlatılması amaçlanmıştır. Oksidatif stres göstergeleri olarak lipid peroksidasyonu son ürünü MDA, PCO ile bunun yanında antioksidan enzimler olan SOD ve GSH-Px aktiviteleri değerlendirilmiştir. Değerlendirilen parametrelerde ilk 15 seansa kadar olan gruplarda hiçbir değişikliğe rastlanmamıştır. Bunu aşan 20, 30 ve 40 seanslık HBO gruplarının ise hepsinde MDA, PCO, SOD aktivitelerinde anlamlı artış görülmüştür. Araştırmacılar bu bulgulara dayanarak özellikle uzun süreli HBO tedavisi gerektiren durumlarda tabloya oksidatif stresin egemen olmaya başladığını ileri sürmüşlerdir **(160)**.

1999 yılında dennog ve arkadaşları yaptıkları klinik çalışmada tek seans HBO tedavisi sonrasında insanlarda antioksidan durumu değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar HBO öncesi ve tek seans HBO uygulamasından 1 gün sonra eritrositlerde baktıkları SOD, CAT ve GSH-Px parametrelerinde gruplar arasında fark bulamamışlardır **(157)**. Bizde çalışmamızda benzer şekilde CAT aktivitesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık.

Sonuç olarak native tiyol ve toplam tiyol seviyelerinde kontrol grubuna göre HBO'nun ilk 5 seansında yükselme, 20. seansta ise tekrar bir azalma mevcuttu. Miyeloperoksidaz aktivitelerinde kontrol grubuna göre ilk 5 seansta bir azalma, 20. seansta ise tekrar yükselme görüldü. CAT aktivitesinde kontrol grubuna göre, 20 seans HBO uygulanan grupta bir artış mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmayan bu durumun sebebi olarak, HBO uygulamasının ilk seanslarında yüksek oksijene bağlı antioksidan sistem elemanlarının bu durumu kompanse etmek için aşırı aktivite göstermesi, daha uzun süreli maruziyetlerde ise bunun önüne geçemeyecek seviyede oksidatif strese bağlı native tiyol ve toplam tiyol seviyelerinde bir düşüş, MPO ve CAT aktivitelerinde artış meydana gelmiş olabilir. Ancak bahsettiğimiz parametreler arasında yalnızca toplam tiyol seviyelerinde 5 seans HBO alan grup ile 20 seans alan grup arasında anlamlı bir istatistiksel sonuca ulaştık. Örneklem büyüklüğü daha yüksek olsaydı belkide istatistiksel olarak anlamlı farklara ulaşabilirdik.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Klinik uygulamalara benzer şekilde tasarlanan ve sıçanlara günlük 1,5 saat, 2,4 ATA basınçtaki 20 seansa kadar uygulanan HBO, oksidatif stres bakımından güvenli bir tedavi olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca bu çalışmanın, örneklem büyüklüğü ve seans sayısı artırılarak akciğer dokusu, yüksek parsiyel oksijen basıncına bağlı toksik reaksiyonların diğer bir önemli hedefi olan merkezi sinir sistemini (beyin korteksi ya da diğer beyin bölümleri gibi) de içine alacak şekilde genişletilmesi, hiperbarik oksijen tedavisi modaliteleri oluşumuna önemli bir katkı sağlayabilir.

Kontrol grubuna göre, 20 seans HBO uygulanan sıçan serumlarında native tiyol ve toplam tiyol seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma ve MPO ile CAT aktivitelerinde görülen ve anlamlı olmayan artış belki de örneklem büyüklüğünün artışı ile veya daha uzun süreli HBO uygulaması anlamlı seviyelere çıkabilirdi.

Sonuç olarak tezimiz kapsamında yapılan ve birincil amaç olarak HBO'nun tiyol/disülfid dengesine etkisini belirlediğimiz çalışma sonraki çalışmalara ışık tutabilir. Daha fazla sayıda katılımcının dahil edildiği randomize kontrollü klinik çalışmalar üzerinde yoğunlaşılması fayda sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Tibbles PM, Edelsberg JS, Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med.* 1996; 334(25); 1642-8
2. Wood Z. Hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. *Br J Nursing* 2002;11:S17-24.
3. Shang F, Gong X, Egtesadi S, et al. Vitamin C prevents hyperbaric oxygen-induced growth retardation and lipid peroxidation and attenuates the oxidation-induced up-regulation of glutathione in guinea pigs. *J Nutr Biochem* 2002;13:307-13.
4. Dennog C, Radermacher P, Barnett AY, Speit G. Antioxidant status in humans after exposure to hyperbaric oxygen. *Mutat Res* 1999;428:83-9.
5. Jamieson, D.D. Lipid peroxidation in brain and lungs from mice exposed to hyperoxia, *Biochem Pharmacol* 1991;41; 749-756.
6. Harabin A.L, Braisted J.C, Flynn E.T. Response of antioxidant enzymes to intermittent and continuous hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol* 1990; 69(1): 328-35.
7. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin. Biochem.* 2014; 47(18): 326-32.
8. Del maestro R.F. An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol Scand, Suppl* 1980; 492:153-168.
9. Kehrer J.P, Smith CV. Free radicals in biology, sources, reactivities and roles in the etiology of human disease. In Frei B (ed), *Natural Antioxidants in Human Health and Disease*, San Diego, Academic Press, pp, 25-62, 1994.
10. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(2 Suppl.): 653S-69S.
11. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem* 2013; 288(37): 26489-96.
12. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med* 2009; 47(10): 1329-38.
13. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review. *Eur J Med Chem.* 2015; 97: 55-74.
14. Çimşit M. Hiperbarik tedavinin tarihçesi. In: Çimşit M. (Ed) *Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama 1*. Basım. Ankara, Eflatun Yayınevi, s: 13-22, 2009.
15. Hammarlund C. The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In: Kindwall EP and Whelan (eds). *Hyperbaric Medicine Practice*. Best Publishing Company. USA, 2nd Revised ed., 2002; pp 37-68.
16. Kemer A, Muth C, Mathieu D. Patient Management. In: Mathieu D. (Ed) *Handbook on Hyperbaric Medicine*, Netherlands, Springer 2006: s: 651-70.
17. Myers RAM, *Hyperbaric oxygen therapy: a committee report*, Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc. USA, 1986.

18. Davis JS, Dunn JM, Heimbach RD. Hyperbaric Medicine, Patient Selection Treatment Procedures and Side Effects, Problem Wounds, The Role of Oxygen, (Eds), Davis J.S., Hunt T.K., Elsevier, New York, chap, 225-235, 1998.
19. Çimşit M., Hiperbarik Oksijen Tedavisi, Sendrom, (Ed), Yalman A., Sayı:6, 67-69, 1990.
20. Çimşit M. Hiperbarik tedavinin tarihçesi. In: Çimşit M. (Ed) Hiperbarik Tıp 1. Basım. Ankara, Eflatun Yayınevi, 2009; s. 1-12.
21. Kindwall EP. A history of hyperbaric medicine. In: Kindwall EP. (Ed) Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Company. USA, 1995.
22. Jain KK. History Of Hyperbaric Medicine. In: Jain KK. (Ed) Textbook Of Hyperbaric Medicine. Hogrefe&Huber Publishers. Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, 3rd ed., 1999; pp 2-10.
23. Kindwall EP, Whelan HT. A history of hyperbaric medicine. In: Kindwall EP, Whelan HT. (Eds) Hyperbaric Medicine Practise, Second Edition Revised, Best Publishing Company. USA, 2002.
24. Edmonds C, Lowry C, Pennefather J. Hyperbaric oxygen therapy. In: Edmonds C. (Ed) Diving and Subaquatic Medicine, A diving medical centre publ., Australia, 1980; s. 493-505.
25. Faesecke KP. Arbeit in Überdruck. In: Die Forschungsarbeiten von Arthur und Adele Bornstein beim Bau des ersten Hamburger-Elbtunnels 1909-1910. Dissertation Universität Hamburg (Med. Diss. Hamburg), 1997.
26. Fontaine JA. Emploi chirurgical de l'air comprimé, Union Med, 28, 445, 1879.
27. Lorrain-Smith J. The pathological effects due to increase of oxygen tension in the air breathed, J of Physiology, 1898; 24: pp 19-35.
28. Smith George. Carbon monoxide poisoning. Annals of the New York Academy of Sciences 1964; 117(2): pp 684-87.
29. Boerema I, Meyne NG, Brummelkamp WH, Bouma S, Mensch MH, Kamermans F. At al. Life without blood. Ned Tijdschr Geneesk 1960; 104: s. 949-54.
30. Kindwall EP. A History of Hyperbaric Medicine. In: Kindwall EP and Whelan HT (eds). Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Company. USA, 2nd Revised ed., 1999: 1-32.
31. Kindwall EP. The Physics of Diving and Hyperbaric Pressures. In: Kindwall EP and Whelan HT (Eds) Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Company. USA, 2nd Revised ed., 2002; pp 21-36.
32. Jain KK. Physical, Physiological, and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. In: Jain KK. (Ed) Textbook Of Hyperbaric Medicine, Hogrefe & Huber Publishers. Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, 3rd ed., 1999; pp 9-20.
33. Mader JT. Hyperbaric oxygen therapy: A committee report. Undersea and Hyperbaric Medical Society, Maryland, USA. 1989.
34. Bergo GW, Tyssebotn I. Cardiovascular effects of hyperbaric oxygen with and without addition of carbon dioxide. Eur J Appl Physiol Occup Physiol 1999; 80(4): s. 264-75.
35. Çimşit M. Diyabetik Ayak İnfeksiyonu Olan Hastada Hiperbarik Oksijen Tedavisi. 9. Ulusal İç Hastalıkları Sempozyumu, Antalya 5-9 Eylül 2007, Program ve Özet Kitabı: s. 76.

36. Park M. Effects of Hyperbaric Oxygen in Infectious Diseases: Basic Mechanisms. In: Kindwall EP ve Whelan HT. (Eds) Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Company. USA, 2nd revised ed., 2002; pp 205-44.
37. Çimşit M. Kronik yaralarda hiperbarik oksijen tedavisi ve diğer yardımcı tedaviler. 2. Ulusal Yara Bakım Kongresi Özet Kitabı. İstanbul, 2007; p 12.
38. Conway PK, Harding GK. Wound Healing in the Diabetic Foot. In: , Bowker HJ. and Pfeifer AM. (Eds) The Diabetic Foot. Mosby Elsevier. Philadelphia, USA, 7th ed., 2008; pp 319-28.
39. Sheffield PJ. Tissue oxygen measurements with respect to soft tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen. HBO Review, 1985; 1: s. 18-43.
40. Silver IA. Physiology of wound healing. In: Hunt TK. (Ed) Wound healing and wound infection: theory and surgical practice. Appleton-century-crofts, New York 1980; pp 11-31.
41. Tunalı G. Deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda yara iyileşmesinde hiperbarik oksijen ve prp (platelet rich plasma) etkilerinin histolojik ve ince yapı araştırması. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2007.
42. Orioni G. The First European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: Acute Indications of HBO Therapy, Final Report. The ECHM Collection, Volume 1. Best Publishing Company, Flagstaff AZ, USA. 2005, pp 49-58.
43. Weaver LK. Hyperbaric Oxygen Therapy Indications. In: Weaver LK. (Ed) Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS). Best Publishing Company. North Palm Beach, FL, USA, 13th ed., April 2014.
44. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Kuruluşları Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete: 24480 Tarih: 1 Ağustos 2001.
45. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. Diving Hyperb Med. 2017; 47(1): 24-32
46. Kindwall EP. Contradictions and Side Effects to Hyperbaric Oxygen Treatment. In: Kindwall EP ve Whelan EP. (Eds) Hyperbaric Medicine Practice . Best Publishing Company. USA, 2nd revised ed., 2002; s. 84-96.
47. Palmquist BM, Philipson B, Barr PO. Nuclear cataract and myopia during hyperbaric oxygen therapy. Br J Ophthalmol. 1984; 68(2): s. 113-7.
48. Jain KK. Indications, Contraindications, and Complications of Hyperbaric Oxygen Therapy. In: Jain KK. (Ed) Textbook of Hyperbaric Medicine, Hogrefe&Huber Publishers. Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, 3rd ed, 1999; pp 105-08.
49. Lester J, Gomez V. Observations made in the caisson of the New East River Bridge as to effects of compressed air upon the human ear. Arch Otolaryngol. 1898; 27: 1.
50. Brady JI Jr, Summitt JK, Berghage TE. An audiometric survey of Navy divers. Undersea Biomed Res. 1976 Mar; 3(1): 41-7.
51. Armstrong HG, Heim, JW. The effect of flight on the middle ear. JAMA. 1937; 109(6): 417-421.
52. Van Dishoeck HA. Tension and resistance of eustachian tube. Arch Otolaryngol. 1941; 34: 596.

53. Behnke AR. Physiologic effect of pressure changes with reference to otolaryngology. *Trans Amer Acad Ophthal Otolaryngol.* 1944; 49: 63-71.
54. Kos CM. Barometric pressure changes. *Trans Am Ac Ophthalmol Otolaryngol.* 1986; 49: 75.
55. Adolfsen J, Fluor E. Hearing discrimination in hyperbaric air. *Aerosp Med.* 1967 Feb; 38(2): 174-5.
56. Fitzpatrick DT, Franck BA, Mason KT, et al: Risk factors for symptomatic otic and sinus barotrauma in a multiplace hyperbaric chamber. *Undersea Hyperb Med* 1999; 26: 243–247.
57. Gutowski M, Kowalczyk S. A study of free radical chemistry: their role and pathophysiological significance. *Acta Biochim Pol.* 2013; 60(1): 1-16.
58. Ott M, Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis.* 2007; 12(5): 913-922.
59. Pierrefiche G, Laborit H. Oxygen Radicals Melatonin and Aging. *Exp Gerontol.* 1995 May-Aug; 30(3-4): 213-27.
60. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993 Jul; 49(3): 481-93.
61. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem.* 2015; 30(1): 11-26. SEP
62. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001; 54(3): 176-86.
63. Fisher AB, Zhang Q. NADPH and NADPH oxidase. In: Laurent GJ and Shapiro SD (eds). *Encyclopedia of respiratory medicine.* vol. 3. Kidlington, Oxford, UK: Elsevier Ltd.; 2006. P. 77-83.
64. Brown DI, Griendling KK. Regulation of signal transduction by reactive oxygen species in the cardiovascular system. *Circ Res.* 2015 Jan 30; 116(3): 531-49.
65. Chuang CY, Degenorger G, Davies MJ. Oxidation and modification of extracellular matrix and its role in disease. *Free Radic Res.* 2014; 48(9): 970-89.
66. Manda-Handzlik A, Demkow U. Neutrophils: the role of oxidative and nitrosative stress in health and disease. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 857: 51-60.
67. Matsushima S, Tsutsui H, Sadoshima J. Physiological and pathological functions of NADPH oxidases during myocardial ischemia-reperfusion. *Trends Cardiovasc Med.* 2014; 24(5): 202-5.
68. Zhang M, Shah AM. ROS signalling between endothelial cells and cardiac cells. *Cardiovasc Res.* 2014; 102(5): 249-57.
69. Konior A, Schramm A, Czesnikiewicz-Guzik M, Guzik TJ. NADPH oxidases in vascular pathology. *Antioxid Redox Signal* 2014;20:2792-814.
70. Li H, Horke S, Forstermann U. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention. *Trends Pharmacol Sci.* 2013; 34(6): 313-9.
71. Van der Burgh R, Boes M. Mitochondria in autoinflammation: cause, mediator or bystander? *Trends Endocrinol Metab.* 2015; 26(5): 263-71.
72. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J* 2009; 417(1): 1-13.

73. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact.* 2014 Dec 5; 224: 164–75.
74. Sies H, Cadenas E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1985 Dec 17; 311(1152): 617–31.
75. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015; 4: 180–3.
76. Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J Hypertens.* 2000; 18(6): 655-73.
77. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956; 11(3): 298–300.
78. Nickenig G, Harrison DG. The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: part I: oxidative stress and atherogenesis. *Circulation.* 2002; 105(3): 393–6.
79. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med.* 2010; 48(6): 749-62.
80. Montezano AC, Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular NOXs, and hypertension: focus on translational and clinical research. *Antioxid Redox Signal.* 2014; 20(1): 164-82.
81. Zhang Y, Du Y, Le W, Wang K, Kieffer N, Zhang J. Redox control of the survival of healthy and diseased cells. *Antioxid Redox Signal.* 2011; 15(1): 2867-908.
82. Lei Y, Wang K, Deng L, Chen Y, Nice EC, Huang C. Redox regulation of inflammation: old elements, a new story. *Med Res Rev.* 2015; 35(2): 306-40.
83. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med.* 2013; 65: 244–53.
84. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol.* 2006 Feb 28; 71(5): 551-64.
85. Kalogeris T, Bao Y, Korthuis RJ. Mitochondrial reactive oxygen species: a double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning. *Redox Biol.* 2014 Jun 2; 2: 702–714.
86. Kleinman WA, Richie Jr. JP. Status of glutathione and other thiols and disulfides in human plasma. *Biochem. Pharmacol.* 2000; 60(1): 19–29.
87. Matteucci E, Giampietro O. Thiol signaling network with an eye to diabetes. *Molecules.* 2010; 15(12): 8890-903.
88. Go YM, Jones DP. Cysteine/cysteine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med.* 2011; 50(4): 495-509.
89. Prabhu A, Sarcar B, Kahali S, Yuan Z, Johnson JJ, Adam KP, et al. Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res.* 2014; 74(3): 787-96.
90. Tetik S, Ahmad S, Alturfan AA, Fresko I, Disbudak M, Sahin Y, et al. Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients. *Indian J Biochem Biophys.* 2010; 47(6): 353-8
91. Rodrigues SD, Batista GB, Ingberman M, Pecoits-Filho R, Nakao LS. Plasma cysteine/cysteine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2012; 34(3-4): 231-7.

92. Sbrana E, Paladini A, Bramanti E, Spinetti MC, Raspi G. Quantitation of reduced glutathione and cysteine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Electrophoresis*. 2004; 25(10-11): 1522-9.
93. Calabrese V, Lodi R, Tonon C, D'Agata V, Sapienza M, Scapagnini G, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *J Neurol Sci*. 2005; 233(1-2): 145-62
94. Smeyne M, Smeyne RJ. Glutathione metabolism and Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med*. 2013 Sep; 62: 13-25.
95. Steele ML, Fuller S, Maczurek AE, Kersaitis C, Ooi L, Münch G. Chronic inflammation alters production and release of glutathione and related thiols in human U373 astroglial cells, *Cell Mol Neurobiol* 2013; 33(1): 19-30.
96. Kuo LM, Kuo CY, Lin CY, Hung MF, Shen JJ, Hwang TL. Intracellular glutathione depletion by oridonin leads to apoptosis in hepatic stellate cells. *Molecule* 2014;19(3): 3327-44.
97. Oran I, Oran B. Ischemia-modified albumin as a marker of acute coronary syndrome: the case for revising the concept of "N-terminal modification" to "fatty acid occupation" of albumin. *Disease Markers*. 2017; 2: 1-8.
98. Hazini A, Cemek M, İşildak I, et al. Investigation of ischemia modified albumin, oxidant and antioxidant markers in acute myocardial infarction. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2015; 11(4): 298-303.
99. Hacker M, Hover HX, la Fougere C, et al. Effects of peripheral vascular intervention on ischemia-modified albumin. *Coron Artery Dis*. 2007; 18(5): 375-379.
100. Cichota LC, Moresco RN, Duarte MM, et al. Evaluation of ischemia-modified albumin in anemia associated to chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal*. 2008; 22(1): 1-5.
101. Borderie D, Allanore Y, Meune C, et al. High ischemia-modified albumin concentration reflects oxidative stress but not myocardial involvement in systemic sclerosis, *Clin Chem*. 2004; 50(11): 2190-2193.
102. Chawla R, Loomba R, Guru D, et al. Ischemia modified albumin(IMA)-a marker of glycaemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(3): 13-16
103. Anraku M, Yamasaki K, Maruyama T, et al. Effect of oxidative stress on the structure and function of human serum albumin. *Pharm Res*. 2001; 18: 632-639.
104. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Ischemia modified albumin level in type 2 diabetes mellitus – preliminary report. *Dis Markers*. 2008; 24(6): 311-317.
105. Ukinc K, Eminagaoglu S, Ersoz HO, et al. A novel indicator of widespread endothelial damage and ischemia in diabetic patients: ischemia modified albumin. *Endocrine*. 2009; 363(3): 425-432.
106. Reddy VS, Agrawal P, Sethi S, et al. Associations of FPG, A1C and disease duration with protein markers of oxidative damage and antioxidative defense in type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2015; 29(12): 1585-1593.

107. Kaefer M, Piya SJ, De Carvalho JA, et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem.* 2010; 43(4-5): 450-454.
108. Turk A, Nuhoglu I, Mentese A, et al. The relationship between diabetic retinopathy and serum levels of ischemia modified albumin and malondialdehyde. *Retina.* 2011; 31(3): 602-608.
109. Seshadri Reddy V, Sethi S, Gupta N, et al. Significance of ischemia modified albumin as a simple measure of oxidative stress and its discriminatory ability in diabetic retinopathy: literature review and meta-analysis. *Retina.* 2016; 36(6): 1049-1057.
110. Beetham R, Monk C, Keating L, et al. Effects of storage at 20 degrees C on ischemia modified albumin results. *Ann Clin Biochem.* 2006; 43(Pt 6): 500-502.
111. Obinger C. Chemistry and biology of human peroxidases. *Arh Biochem Biophys.* 2006; 445(2): 197-198.
112. Wang JG, Mahmud SA, Thompson JA, Geng JG, Key NS, Slungaard A. The principal eosinophil peroxidase product, HOSCN, is a uniquely potent phagocyte oxidant inducer of endothelial cell tissue factor activity: a potential mechanism for thrombosis in eosinophilic inflammatory states. *Blood.* 2008; 107(2): 558-565.
113. Everse J, Grisham MB, Everse KE. *Peroxidases in Chemistry and Biology (c. 1):* CRC Press, 1991.
114. Carreras MC, Pargament GA, Catz SD, Poderoso JJ, Boveris A. Kinetics of nitric oxide and hydrogen peroxide production and formation of peroxynitrite during the respiratory burst of human neutrophils. *FEBS Lett.* 1994; 341(1): 65-68.
115. Edwards SW, Swan TF. Regulation of superoxide generation by myeloperoxidase during the respiratory burst of human neutrophils. *Biochem J.* 1986; 237(2): 601-604.
116. Kılınç K, Kılınç A. Nitrik Oksit Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri. In: Kılınç A (Ed). *Palme Yayıncılık, Ankara, 2003.*
117. Eiserich JP, Hristova M, Cross CE, Jones AD, Freeman BA, Halliwell B and et al. Formation of nitric oxide derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils. *Nature.* 1998; 391(6665): 393-397.
118. Khan J, K. Brucdorfer KJ, Jacobs M. 3-Nitrotyrosine in human serum albumin and low density lipoproteins. *Biochem Soc T.* 1997; 25(3): 394S.
119. Tuo J, Liu L, Poulsen HE, Weimann A, Svendsen O, Loft S. Importance of guanine nitration and hydroxylation in DNA in vitro and in vivo. *Free Radical Bio. Med.,* 2000; 29(2): 147-155.
120. Ischiropoulos H. Biological selectivity and functional aspects of protein tyrosine nitration. *Biochem. Bioph. Res. Co.,* 2003; 305(3): 776-783.
121. Augherty A, Dunn JL, Rateri DL, and Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1994; 94(1): 437-444.
122. Choi DK, Pennathur S, Perier C, Tieu K, Teismann P, Wu DC, Jackson-Lewis V, Vila M, Vonsattel JP, Heinecke JW, and Przedborski S. Ablation of the inflammatory enzyme myeloperoxidase mitigates features of Parkinson's disease in mice. *J Neurosci.* 2005; 25(28): 6594-6600.

123. Bast A, Haenen GR, Doelman CJ. Oxidants and Antioxidants, State of The Art. *Am J Med.* 1991; 91(3C): 2-13.
124. Marklund SL. Extracellular Superoxide Dismutase in Human Tissues and Human Cell Lines. *J Clin Invest.* 1984; 74(4): 1398-403.
125. Fridovich I. The Biology of Oxygen Radicals. *Science.* 1978; 201(4359): 875-880.
126. Basaga HS. Biochemical Aspects of Free Radicals. *Biochem cell Biol.* 1990; 68(7-8): 989-98.
127. Sies H. Oxidative stress, From Basic Research to Clinical Application. *Am J Med.* 1991 Sep 30; 91(3C): 31-38.
128. Krinsky NI. Membrane Antioxidants. *Ann NY Acad Sci.* 1998; 551: 17-33.
129. Halliwell B. Reactive Oxygen Species In Living Systems. *Am J Med.* 1991; 91(3C): 14-22.
130. Frei B. Reactive Oxygen Species and Antioxidant Vitamins, Mechanisms of Action. *Am J Med.* 1994; 97(3A): 5-13.
131. Yalçın AS. Oksidan stres ile ilgili deneysel modeller, hücre-II, Oksidan Stres ve Hücre Hasarı, Türk Tabipleri Birliği Tıpta Temel Bilimler Kolu – Sonbahar Okulu, Kızılcahamam, 65-66, 1993.
132. Jenkinson SG, Jordan JM, Lawrence RA. BCNU-induced protection from hyperbaric hyperoxia, role of glutathione metabolism. *J Appl Physiol.* 1988; 65(6): 2531-2536.
133. Weber CA, Duncan CA, Lyons MJ, Jenkinson SG. Depletion of tissue glutathione with diethyl maleate enhances hyperbaric toxicity. *Am J Physiol.* 1990; 258(6/1): L308-312.
134. Boadi WY, Kerem D, Yannai S. Effect of dietary factors on antioxidant enzymes in rats exposed to hyperbaric oxygen. *Vet Hum Toxicol.* 1991; 33(2): 105-109.
135. Ellman G, Lysko H. A precise method for the determination of whole blood and plasma sulfhydryl groups. *Anal Biochem.* 1979; 93(1): 98-102.
136. Egwim IO, Gruber HJ. Spectrophotometric measurement of mercaptans with 4,4'-dithiodipyridine. *Anal Biochem.* 2001; 288(2): 188-94.
137. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med.* 2000; 19(4): 311-315.
138. Bradley PP, Priebe DA, Christensen RD, Rothstein G. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol.* 1994; 78(3): 206-209.
139. Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clin Chim Acta* 1991; 196(2-3): 143-152
140. Jiang J, Tyssebotn I. Normobaric and hyperbaric oxygen treatment of acute carbon monoxide poisoning in rats. *Undersea Hyperb Med.* 1997; 24(2): 107-116.
141. Jiang J, Tyssebotn I. Cerebrospinal fluid pressure changes after acute carbon monoxide poisoning and therapeutic effects of normobaric and hyperbaric oxygen in conscious rats. *Undersea Hyperb Med.* 1997; 24(4): 245-254.
142. Zamboni WA, Roth AC, Russell RC, Graham B, Suchy H, and Kucan J.O. Morphologic analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric. *Plast Reconstr Surg.* 1993; 91(6): 1110-1123.

143. Bakker DJ. Hyperbaric oxygen therapy: past, present and future indications. *Adv Exp Med Biol.* 1992; 317: 95–105.
144. Monstrey ST, Mullick P, Narayanan K, Ramasastry SS. Hyperbaric oxygen therapy and free radical production, an experimental study in doxorubicin (Adriamycin) extravasation injuries. *Ann Plast Surg.* 1997; 38(2): 163-168.
145. Öter Ş. Hiperbarik Oksijen Uygulamalarının Sıçan Akciğerinde Oluşturduğu Oksidatif Stresin Belirlenmesi, Fizyoloji Uzmanlık Tezi, GATA Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, 1998.
146. Öter Ş, Korkmaz A, Serdar MA, Göksoy C, Özcelik F, Bilgiç H. Hyperbaric oxygen and oxidative stress, a comparative study in rat lung. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2001; 21: 449-454.
147. Öter Ş, Korkmaz A, Serdar MA, Göksoy C, Bilgiç H, Kutluay T. Oxidative stress in rat lung caused by hyperbaric oxygen exposed in different doses. *Türkiye Tıp Dergisi Dahili Tıp Bilimleri.* 2002; 9: 30-35.
148. Öter Ş, Korkmaz A, Serdar MA, Göksoy C, Özcelik F, Bilgiç H. The contribution of high pressure as an environmental component on hyperbaric oxygen induced oxidative stress. *Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor.* 2001; 7: 288-292.
149. Korkmaz A, Oter S, Deveci S, Ozgurtas T, Topal T, Sadir S, Bilgic H. Involvement of nitric oxide and hyperbaric oxygen in the pathogenesis of cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis in rats. *J Urol.* 2003; 170(6 Pt 1): 2498-2502.
150. Isik AT, Mas MR, Comert B, Yasar M, Korkmaz A, Akay C, Deveci S, Tasci I, Mas N, Ates Y, Kocar İH. The effect of combination therapy of hyperbaric oxygen, meropenem, and selective nitric oxide synthase inhibitor in experimental acute pancreatitis. *Pancreas.* 2004; 28(1): 53-57.
151. Oter S, Edremitlioglu M, Korkmaz A, Coskun O, Kilic D, Kisa U, Yaren H, Bilgic H. Effects of hyperbaric oxygen treatment on liver functions, oxidative status and histology in septic rats. *Intensive Care Med.* 2005; 31(9): 1262-1268.
152. Yılmaz MI, Korkmaz A, Kaya A, Sönmez A, Çağlar K, Topal T, Eyileten T, Yenicesu M, Açıklık C, Öter S, Yaman H, Aktuğ H, Oğuz Y, Vural A, İkizler TA. Hyperbaric oxygen treatment augments the efficacy of a losartan regime in an experimental nephrotic syndrome model. *Nephron Exp Nephrol.* 2006; 104(1): 15-22.
153. Gulec B, Yasar M, Yıldız S, Oter S, Akay C, Deveci S, Sen D. Effect of hyperbaric oxygen on experimental acute distal colitis. *Physiol Res.* 2004; 53(5): 493-499.
154. Dennog C, Hartmann A, Frey G, Speit G. Detection of DNA damage after hyperbaric oxygen therapy (HBO). *Mutagenesis.* 1996; 11(6): 605-609.
155. Speit G, Dennog C, Lampl L. Biological significance of DNA damage induced by hyperbaric oxygen. *Mutagenesis.* 1998; 13(1): 85–87.
156. Rothfuß A, Dennog C, Speit G. Adaptive protection against the induction of oxidative DNA damage after hyperbaric oxygen treatment, *Carcinogenesis.* 1998; 19(11): 1913-7.
157. Dennog C, Radermacher P, Barnett YA, Speit G. Antioxidant status in humans after exposure to hyperbaric oxygen. *Mutat Res.* 1999; 428(1-2): 83–9.

- 158.** Benedetti S, Lamorgese A, Piersantelli M, Pagliarani S, Benvenuti F, Canestrari F. Oxidative stress and antioxidant status in patients undergoing prolonged exposure to hyperbaric oxygen. *Clin Biochem.* 2004; 37(4): 312-7.
- 159.** Simsek K, Ay H, Topal T, Ozler M, Uysal B, Ucar E, Acikel CH, Yesilyurt O, Korkmaz A, Oter S, Yildiz S. Long-term exposure to repetitive hyperbaric oxygen results in cumulative oxidative stress in rat lung tissue. *Inhal Toxicol.* 2011; 23(3): 166-172.
- 160.** Engin M, Caliskanturk M, Senat A, Akturk O, Erel O. Disulfide stress in carbon monoxide poisoning. *Clin Biochem.* 2016 Nov; 49(16-17): 1243-1247.
- 161.** Çakmak T, Metin S, Yaman H, Yildiz S, Turker T, Akin A. The effect of hyperbaric oxygen therapy on ischemia-modified albumin levels in people with diabetes with foot ulcers. *Undersea Hyperb Med.* 2014; 41(4): 277-81.
- 162.** Roy D, Quiles J, Gaze DC, Collinson P, Kaski JC, Baxter GF. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin. *Heart.* 2006; 92(1): 113-4.
- 163.** Yiyit N, Türüt H, Işıtmangil T, İpçioğlu OM, Uzun G, Berber U, Candaş FH, Görür R, Yıldızhan A. Pulmoner kontüzyon tedavisinde yeni bir yöntem: Hiperbarik oksijen, bir deneysel çalışma. *Türk Göğüs Kalp Damar Dergisi.* 2012; 20(4): 875-882.

8. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Ankara’da doğdum. Atilla İlköğretim Okulu’ndan 2002, Başkent Lisesi’nden 2005 yılında mezun oldum ve 1 yıl sonra Gülhane Askeri Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimime başladım. 2012 yılında tıp doktoru olarak mezun oldum. 2013-2015 yılları arasında Samsunda bulunan Sahra Sıhhiye Okulu Gökberk Kışlası revirinde görev yaptım. Samsunda görev yaptığım süre içerisinde Afganistanda bulunan Doğan kamptaki Askeri hastanede 6 ay süreyle pratisyen hekim olarak çalıştım. 2015 Eylül ayından bu yana Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı’nda tıpta uzmanlık öğrencisi olarak eğitimime devam etmekteyim.

e-mail: abdullahkart@yahoo.com.tr

9. ETİK KURUL ONAYI

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA



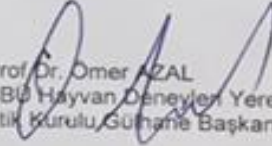
06 Şubat 2018

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU GÖLHANE KARARI

Toplantı Tarihi : 06.02.2018
Toplantı Sayısı : 2018-01
Etik Kurul Kayıt Numarası : Etik-2018/04
Karar Numarası : 18/04
Araştırma Yürütücüsü : Doç.Dr.Mesut MUTLUOĞLU
Onaylanan Hayvan Türü Ve Sayısı : Rat 24 Adet
Etik Onayı Geçerlilik Süresi : 36 Ay

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 31.01.2018 gün ve ETİK-2018/04 no'lu "Ratlarda Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Oksidatif Stresin Bir Biyobelirteci Olan Tiyol/Disülfid Dengesi Üzerine Etkisi" isimli çalışma 06.02.2018 tarih ve 2018-01 sayılı toplantıda incelenmiştir.

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 31.01.2018 gün ve ETİK-2018/04 no'lu "Ratlarda Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Oksidatif Stresin Bir Biyobelirteci Olan Tiyol/Disülfid Dengesi Üzerine Etkisi" isimli çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Gölhane Yönergesi ne göre oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile uygun / ~~uygun değildir~~ kararı verilerek kabul edilmiştir. / ~~kabul edilmemiştir.~~


Prof. Dr. Ömer AZAL
SBU Hayvan Deneyleri Yerel
Etik Kurulu Gölhane Başkanı

ÇALIŞMA EKİBİ
Doç. Dr. Kemal ŞİMŞEK
Dr. Abdullah KART
Prof. Dr. Özcan EREL
Yrd. Doç. Dr. Salim NEŞELİOĞLU
Dr. Ömer AYKUTLUĞ
Doç. Dr. Turgut TOPAL