T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
SUALTI HEKİMLİĞİ VE HİPERBARİK TIP ANABİLİM DALI

HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ SIRASINDA VE SONRASINDA TRANSKÜTAN OKSİJEN BASINCI DÜZEYLERİNİN TAKİBİ

Dr. Bekir ÖZCAN

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Şamil AKTAŞ

İSTANBUL 2025

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
SUALTI HEKİMLİĞİ VE HİPERBARİK TIP ANABİLİM DALI

HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ SIRASINDA VE SONRASINDA TRANSKÜTAN OKSİJEN BASINCI DÜZEYLERİNİN TAKİBİ

Dr. Bekir ÖZCAN

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Şamil AKTAŞ

İSTANBUL 2025

ÖNSÖZ

Bana hem bilgiye erişimin yollarını öğreten hem de öğrendiklerimi hayata geçirme cesareti veren, paylaştığı vizyonla geleceğe dair hedeflerime yön veren, tez çalışmam boyunca her an yanımda olan kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Şamil Aktaş'a; sorularımızı ve düşüncelerimizi özgürce paylaşabildiğimiz, ulusal ve uluslararası bağlantılarda bize yol gösteren, rehberliği ve cesaret verici tutumuyla daima yanımızda olan değerli hocam Prof. Dr. Akın Savaş Toklu'ya; pratik bilgi ve deneyimleriyle yolumu aydınlatan, profesyonel dalış standartlarını anlamamda önemli katkıları bulunan ve anlattığı hatıralarla mesleki tutkusunu bizlere yansıtan değerli hocam Prof. Dr. Salih Aydın'a; her zaman güler yüzü, samimiyeti ve bizi cesaretlendiren yaklaşımıyla destek olan; bilimsel başarılarıyla bizlere rol model olan ve içtenlikle dertlerimizi paylaşan değerli hocamız Doç. Dr. Bengüsu Mirasoğlu'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Deney sürecimi gerçekleştirme imkânı sundukları ve çalışmam boyunca basınç odalarını kullanmama izin verdikleri için Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sualtı Hekimliği Anabilim Dalı'na, değerli katkıları ve destekleriyle sürecin sorunsuz ilerlemesini sağlayan Doç. Dr. Yavuz Aydın'a, ayrıca deney boyunca özverili çalışmalarıyla yardımcı olan tüm personel ve sağlık ekibine en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından TTU-2024-40800 proje koduyla desteklenmiştir Sağladıkları destekten dolayı İstanbul Üniversitesi BAP Birimi'ne teşekkür ederim.

Başta anabilim dalı sekreterimiz Sevgi abla ve basınç odası operatörümüz Cengiz Şimşek olmak üzere tüm personel ve değerli hemşire arakadaşlarıma her yardıma ihtiyacım olduğunda yanımda oldukları için sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca başta Uzm. Dr. Çağrı Can Makar ve Uzm. Dr. Soner Uludağ olmak üzere aynı dertleri ve mutlulukları paylaştığım ve benden yardımlarını hiç esirgememiş olan birlikte çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Her zaman desteklerini arkamda hissettiğim, beni hiçbir anımda yalnız bırakmayan, beni sevmekten ve bana inanmaktan asla vazgeçmeyen değerli aileme ve tanıdığım günden beri her an yanımda olan Çağla Şensoy'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... İ

İÇİNDEKİLER ..... İİ

TABLOLAR LİSTESİ V

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Vİ

RESİMLER LİSTESİ ..... Vİİ

KISALTMALAR ..... Vİİİ

ÖZET 1

ABSTRACT 2

I. GİRİŞ VE AMAÇ 3

II. GENEL BİLGİLER 4

A. OKSİJENİN KİMYASAL VE FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ 4

1. Oksijenin Tarihçesi 4
2. Oksijenin Tıp Bilimine Uygulanmasının Tarihçesi 4
3. Oksijeninin Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri 5
4. Oksijenin Vücuda Alınımı ve Vücutta Taşınımı 6
5. Oksijenin Kanda Taşınımı 7
6. Hemoglobin ile Oksijen Taşınımı 8
7. Hemoglobinin Yapısı ve Fonksiyonu 8
8. Oksijenin Hemoglobine Bağlanması ve Serbest Oksijenin Rolü 9
9. Oksijenin Hemoglobine Bağlanma Dinamikleri 9
10. Plazma İçinde Oksijenin Fiziksel Çözünmesi 10
11. Perfüzyon ve Difüzyon Yoluyla Oksijen Taşınımı 10
12. Oksijenin Hücresel Düzeyde Kullanımı 11
13. Oksijen Kaskadı 11

14. Alveolar Oksijen Basıncı (pAO_2) 12
15. Serbest Radikaller 13
16. Biyolojide Serbest Radikal Reaksiyonları 14
17. Oksijenin Serbest Radikal Niteliği 14

B. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN TARİHÇESİ 14
1. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etki Mekanizmaları 15
a. Boyle Kanunu 16
b. Henry Kanunu 16
c. Dalton Kanunu 16
d. Charles ve Gay-Lussac Gaz Kanunları 17
2. Fizyolojik Etkileri 17
a. Artan Basıncın Mekanik Etkisi 17
b. Parsiyel Oksijen Basıncının Artışının Yarattığı Etki 18
3. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Endikasyonları 20

C. OKSİJEN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ 23
1. Oksijen Ölçüm Yöntemlerinin Tarihçesi 23
2. Oksijen Ölçümünde Parametreler 24
3. Polarografik Oksijen Ölçüm Yöntemleri 26
4. Polarografik Oksijen Elektrotlarının İmplantasyonu 27
5. Clark Elektrodu 29
6. Kan Gazı Analizi 31
7. Transkütan Ölçüm Yöntemi 32
a. Tarihçesi 32
b. Transkütan Ölçüm Yöntemiyle İlgili Genel Bilgiler 33
8. Silastik Tüp Tonometri 37
9. Optik Metodlar 39
a. Lüminesans Ömrü Görüntüleme 39
b. Temel İlkeler 39
c. Avantajları ve Klinik Uygulamaları 40
10. Spektrofotometrik Ölçüm Yöntemleri 41
a. Nabız Oksimetrisi 42
b. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Yöntemler 49
c. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) 49

d. ^{19}F NMR 49
e. BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) Görüntüleme 50
f. EPR (Elektron Paramanyetik Rezonans) Oksimetri 51

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER 53

A. Katılımcılar 53

B. Test Protokolü 53

C. Ön Test 55

D. Çalışma 55

E. İstatistik değerlendirme 57

IV. BULGULAR 58

V. TARTIŞMA 63

VI. SONUÇ 69

KAYNAKÇA 70

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Sağlık Bakanlığı Endikasyon Listesi 21
Tablo 2.2. Uhms Tarafından Belirlenen Endikasyon Listesi 22
Tablo 2.3. Echm Tarafından Belirlenen Endikasyon Listesi 23
Tablo 2.4. Dalga Boyu Ve Absorbans İlişkisinin Tablo Gösterimi 45
Tablo 4.1. Katılımcıların Demografik Verileri (Aik: Ani İşitme Kaybı, Avn: Kemiğin Avasküler Nekrozu) 58
Tablo 4.2. Deneklerin Tcpo2 Değerleri 61
Tablo 4.3. 1. Ve 2. Hava Molalarında Deneklerin En Düşük Tcpo2 Değerleri 62

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Oksijen Disosiasyon Eğrisinin Grafik Gösterimi 7
Şekil 2.2. Oksijenin Dokulardaki Parsiyel Basıncı Değerlerinin Grafik Gösterimi 12
Şekil 2.3. Alveolar Ventilasyon (L/Dk) İle Parsiyel Alveolar Oksijen Basıncı (Pao_2, Mmhg) Arasındaki İlişkinin Grafik Gösterimi 13
Şekil 2.4. Farklı Basınçlarda Solunan Oksijenin Dokulardaki Parsiyel Oksijen Basıncı (Po_2) Değerlerinin Grafik Gösterimi 19
Şekil 2.5. Clark Elektrodunun Anot, Katot Ve Diğer Bileşenlerini Gösteren Şematik Görsel 30
Şekil 2.6. Silastik Tüp Tonometrinin Uygulamasını Gösteren Şekil 38
Şekil 2.7. Lüminesans Ömrü Görüntülemenin Çalışma Mekanizmasını Şematize Eden Görsel 40
Şekil 2.8. Nabız Oksimetrisinin Çalışma Mekanizmasını Şematize Eden Görsel 43
Şekil 4.1. 1 No'lu Deneğin Tcpo2 Değerleri 59
Şekil 4.2. 2 No'lu Deneğin Tcpo2 Değerleri 59
Şekil 4.3. 3 No'lu Deneğin Tcpo2 Değerleri 59
Şekil 4.4. 4 No'lu Deneğin Tcpo2 Değerleri 59
Şekil 4.5. 5 No'lu Deneğin Tcpo2 Değerleri 59
Şekil 4.6. 6 No'lu Deneğin Tcpo2 Değerleri 59
Şekil 4.7. 7 No'lu Deneğin Tcpo2 Değerleri 60
Şekil 4.8. 8 No'lu Deneğin Tcpo2 Değerleri 60
Şekil 4.9. 9 No'lu Deneğin Tcpo2 Değerleri 60
Şekil 4.10. Ölçüm Değerleri Ortalamaları (* $P<0,05$) 62

RESİMLER LİSTESİ

Resim 2.1. Transkütan Oksijen Cihazının Oda Havasında %100 Oksijen Solunurken Kullanıldığını Gösteren Fotoğraf 37
Resim 2.2. Serebral Oksimetri Cihazının Görseli 47
Resim 2.3. EPR (Elektron Paramanyetik Rezonans) Oksimetri Cihazının Görseli 52
Resim 3.1. Çalışmada Kullanılan Basınç Odası 54
Resim 3.2. Transkütan Oksijen Basıncı Ölçümleri İçin Kullanılan Cihazlar 55
Resim 3.3. Oksijen Probunun Sol Kol Ventral Yüzünde Yerleşimini Gösterir Fotoğraf 56

KISALTMALAR

HBOT:	Hiperbarik oksijen tedavisi
ATP:	Adenozin trifosfat
$TcPO_2$:	Doku parsiyel oksijen basıncı
O_2:	Oksijen
O_3:	Ozon
CO_2:	Karbondioksit
H_2O:	Su
pO_2:	Oksijen parsiyel basıncı
CaO_2:	Kanın oksijen içeriği
Hb:	Hemoglobin
SaO_2:	Arteriyel oksijen satürasyonu
HbA:	Normal yetişkin hemoglobini
Fe^{2+}:	Demirin iki değerlikli iyonu (ferroz demir)
mL:	Mililitre
g^{-1}:	Gram başına
DPG:	Difosfogliserat
O_2Hb:	Oksihemoglobin
HHb:	Deoksihemoglobin
CO-Hb:	Karboksihemoglobin
met-Hb:	Methemoglobin
CO:	Karbon monoksit
Fe^{3+}:	Demirin üç değerlikli iyonu (ferrik demir)
pH:	Hidrojen iyon konsantrasyonu (asitlik/bazlık)
H^+:	Hidrojen iyonu
pCO_2:	Karbondioksitin parsiyel basıncı
HbF:	Fetal hemoglobin
mmHg:	Milimetre cıva (basınç birimi)
dL:	Desilitre
ADP:	Adenozin difosfat
$C_6H_{12}O_6$:	Glikoz (şeker molekülü)
°C:	Santigrat derece
FiO_2:	Solunan oksijen fraksiyonu

L:	Litre
-SH:	Sülfidril grubu
R°:	Serbest radikal
O_2^-:	Süperoksit anyonu
MSS:	Merkezi sinir sistemi
UHMS:	Amerikan Hiperbarik Tıp Derneği (Undersea and Hyperbaric Medical Society)
EUBS:	Avrupa Hiperbarik ve Sualtı Tıp Derneği (European Underwater and Baromedical Society)
P:	Basınç
V:	Hacim
k:	Sabit
C:	Gazın çözünürlüğü
PT:	Gaz karışımının toplam basıncı
T:	Zaman
G:	Gaz sabiti veya bağlama şekline bağlı bir değişken
ECHM:	Avrupa Hiperbarik ve Baromedikal Derneği (European Committee for Hyperbaric Medicine)
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
fMRI:	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
BOLD:	Kan oksijen seviyesine bağlı görüntüleme
EPR:	Elektron Paramanyetik Rezonans
sO_2:	Kan oksijen satürasyonu
kPa:	Kilopascal (basınç birimi)
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
Hg:	Cıva
Hg_2Cl_2:	Cıva(I) klorür
Ag:	Gümüş
AgCl:	Gümüş klorür
DME:	Damlama mikroelektrotu
HMDE:	Asılı cıva damlası elektrotu
µm:	Mikrometre
H_2O_2:	Hidrojen peroksit
e^-:	Elektron

OH^-:	Hidroksit iyonu
$PtcO_2$:	Doku oksijen parsiyel basıncı (transkütan)
TcOM:	Transkutan Oksijen Monitörü
PaO_2:	Arteriyel oksijen parsiyel basıncı
LLI:	Lüminesans ömrü görüntüleme
LED:	Işık yayan diyot
CCD:	Şarj bağlı cihaz (kamera sensörü)
A:	Absorbans
ε:	Molar soğurma katsayısı
c:	Konsantrasyon (mol/L)
l:	Işık yolu uzunluğu (cm)
nm:	Dalga boyu
NIRS:	Yakın kızılötesi spektroskopisi
PtO_2:	Dokuda parsiyel oksijen basıncı
NIRSDCWS:	Tek mesafeli sürekli dalga spektroskopisi
NIRMDCWS:	Çok mesafeli sürekli dalga spektroskopisi
NIRTRS:	Zaman çözünürlü spektroskopi
NIRPMS:	Faz modülasyon spektroskopisi
NIRDCS:	Yaygın korelasyon spektroskopisi
NIRDRS:	Yaygın yansıma spektroskopisi
Mb:	İntramüsküler miyoglobin
Sitokrom aa_3:	Sitokrom oksidaz alt birimi
SvO_2:	Karışık venöz oksijen satürasyonu
NMR:	Nükleer Manyetik Rezonans
^{18}F:	Flor-18 izotopu
FMISO:	Flor-18 ile işaretlenmiş misonidazol
EF5:	Hipoksi ölçümünde kullanılan bir bileşik
^{19}F:	Flor-19 izotopu
PFC:	Perflorokarbon
HFB:	Yüksek frekanslı bant
15C5:	15-taç-5 bileşiği
R1:	Spin-lattice gevşeme hızı
ATA:	Atmosferik mutlak basınç
TCM3 ve TCM4:	Transkütan monitör modelleri

IBM SPSS 30.0:	İstatistiksel analiz yazılımı
AİK:	Ani işitme kaybı
AVN:	Kemiğin avasküler nekrozu
Kg:	Kilogram
Cm:	Santimetre
ORT:	Ortalama
SD:	Standart sapma
p:	İstatistiksel anlamlılık değeri
Dk:	Dakika
rSO_2:	Bölgesel oksijen satürasyonu
NBOT:	Normobarik oksijen tedavisi
StO_2:	Doku oksijen satürasyonu
MRI:	Manyetik Rezonans Görüntüleme

ÖZET

Bu çalışma, hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) sırasında ve sonrasında transkütan oksijen basıncı ($TcPO_2$) seviyelerinin değişimini incelemeyi amaçlamaktadır. Çalışmada, oksijenin fizyolojik etkileri ve HBOT'nin dokularda oksijen basıncını artırma potansiyeli ele alınmıştır. Transkütan oksijen ölçüm cihazları kullanılarak yapılan ölçümlerde, tedavi sırasında dokulardaki oksijen basıncının belirgin bir şekilde arttığı ve tedavi sonrası kademeli olarak normale döndüğü gözlemlenmiştir. Literatür incelemesi, HBOT'nin dokularda oksijen basıncını artırmadaki etkinliğini doğrularken, oksijen basıncının tedavi sonrası ne kadar süre yüksek kaldığına dair farklı sonuçların bulunduğunu göstermektedir.

Çalışmaya yaş ortalaması 36,89 ± 12,86 olan 9 katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcılar arasında 8 hasta (4'ü ani işitme kaybı, 4'ü kemiğin avasküler nekrozu tanılı) ve 1 sağlıklı gönüllü yer almıştır. $TcPO_2$ ölçümleri, transkütan oksijen cihazı kullanılarak sağ ön kol ventral yüzeyinden alınmıştır. Ölçümler, HBOT öncesi, sırasında ve tedavi sonrası 10 dakikaya kadar 15 saniyelik aralıklarla kaydedilmiştir.

İstatistiksel analizler IBM SPSS 30.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiş; normal dağılım Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle, ölçümler arasındaki fark ise İlişkili Gruplar T Testi ve non-parametrik Wilcoxon testleriyle değerlendirilmiştir.

Sonuçlar, HBOT sonrası $TcPO_2$ değerlerinin tedavi öncesi değerlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiğini ve bu yüksekliğin 5-6 dakika boyunca devam ettiğini ortaya koymuştur. Ancak, 6. dakikadan itibaren $TcPO_2$ değerlerinin başlangıç seviyelerine döndüğü gözlemlenmiştir. Çalışma, oksijenin dokularda uzun süreli olarak yüksek kalmadığını ve metabolik süreçlerde hızla tüketildiğini göstermektedir.

ABSTRACT

This study aims to investigate the changes in transcutaneous oxygen pressure ($TcPO_2$) levels during and after hyperbaric oxygen therapy (HBOT). The physiological effects of oxygen and HBOT's potential to increase oxygen pressure in tissues were evaluated. Measurements conducted using transcutaneous oxygen monitoring devices revealed a significant increase in tissue oxygen pressure during treatment, with a gradual return to baseline levels post-treatment. The literature review confirms HBOT's effectiveness in enhancing tissue oxygenation, although varying results exist regarding the duration of elevated oxygen pressure after therapy.

The study included nine participants with a mean age of 36.89 ± 12.86 years, consisting of eight patients (four with sudden hearing loss and four with avascular necrosis of the bone) and one healthy volunteer. $TcPO_2$ measurements were taken from the ventral surface of the right forearm using a transcutaneous oxygen monitor. Measurements were recorded at 15-second intervals before, during, and up to 10 minutes after HBOT.

Statistical analyses were conducted using IBM SPSS 30.0 software; normality was assessed via Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests, and differences between measurements were analyzed using Paired Samples T-Test and non-parametric Wilcoxon tests.

The results revealed that $TcPO_2$ levels significantly increased following HBOT compared to baseline values, remaining elevated for 5-6 minutes before returning to baseline after the 6th minute. This study demonstrates that oxygen does not remain elevated in tissues for an extended period and is rapidly consumed in metabolic processes.

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Oksijen, aerobik canlılar için yaşamın temelini oluşturan ve enerji üretimi için mutlak gereklilik taşıyan bir gazdır. Hücresel düzeyde enerji üretimi, oksidatif fosforilasyon süreciyle doğrudan oksijen varlığına bağlıdır. Canlı organizmalarda biyolojik süreçlerin devamı için sürekli oksijen sunumu gerekmektedir. Oksijen, metabolik reaksiyonlarda kullanılarak ATP üretimini sağlamakta ve böylece yaşamsal fonksiyonların sürdürülmesini mümkün kılmaktadır.

Hücreler, oksijen moleküllerini hızlı bir şekilde tüketmekte ve biyokimyasal reaksiyonlar sonucu açığa çıkan enerji ile metabolik faaliyetlerini sürdürmektedir. Oksijenin dokulara taşınması, dolaşım sistemi aracılığıyla sağlanmakta olup dokuların oksijen ihtiyacı, anlık metabolik taleplere göre değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle, dokuların oksijenlenme düzeyi, sürekli bir denge içinde düzenlenmekte ve oksijenin birikmesi gibi bir durum fizyolojik koşullarda beklenmemektedir.

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) sırasında, solunan oksijenin parsiyel basıncı ve konsantrasyonu belirgin şekilde artmaktadır. Tedavi süresince plazmada çözünen oksijen miktarı önemli ölçüde yükselmekte ve bu da dokularda supranormal düzeyde oksijen basıncına ulaşılmasını sağlamaktadır. Özellikle hipoksik dokuların oksijenlenmesinde bu artış klinik olarak anlamlıdır ve iyileşme süreçlerine olumlu katkılar sunmaktadır.

Ancak, bazı kaynaklarda HBOT sonrası dokularda ulaşılan yüksek oksijen basıncının birkaç saat boyunca devam ettiği, hatta 1-2 saate kadar oksijen parsiyel basıncının normal fizyolojik değerlerin üzerinde kaldığı iddia edilmektedir [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9]. Bu görüş, oksijenin fizyolojik olarak depolanamayan ve sürekli metabolik süreçlerde kullanılan bir gaz olması nedeniyle dikkat çekici bir tartışma konusudur.

Bu çalışma, HBOT sonrası doku oksijen parsiyel basıncının ($TcPO_2$) seyrini incelemeyi ve dokulardaki oksijen birikimi ile ilgili mevcut hipotezleri değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Oksijenin metabolik süreçlerde hızla tüketilen bir gaz olduğu ve iyi perfüze olan dokularda uzun süre yüksek düzeyde kalamayacağı düşünülmektedir. Bu hipotezi test etmek amacıyla transkütan oksijen ölçüm cihazı kullanılarak tedavi süreci boyunca ve tedavi sonrası farklı zaman dilimlerinde ölçümler yapılmış, elde edilen bulgular literatürdeki verilerle karşılaştırılarak tartışılmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

A. OKSİJENİN KİMYASAL VE FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

1. Oksijenin Tarihçesi

Oksijen, 18. yüzyılda Carl Wilhelm Scheele ve Joseph Priestley gibi bilim insanlarının çalışmalarıyla keşfedilmiştir. İsveçli kimyager Scheele, 1773 yılında önce oksijeni tanımlamış ancak bulgularını zamanında yayımlamamıştır. 1774 yılında, İngiliz kimyager Priestley, cıva oksidi ısıtarak oksijen gazını elde etmiş ve bu çalışmasını yayımlamıştır. Bu nedenle, oksijenin keşfi Priestley'e atfedilmektedir [10].

Antoine Lavoisier, oksijenin kimyasal yapısını ve solunumdaki rolünü araştırarak bu alandaki bilimsel bilgiye önemli katkılar sağlamıştır. 1774 yılında Priestley ve Scheele'in çalışmalarını daha gelişmiş laboratuvar ekipmanlarıyla yeniden inceleyerek oksijenin doğasına ilişkin yeni bulgular elde etmiştir. Lavoiser, kokusuz gazı "oksijen" olarak adlandırmıştır. Oksijenin metal oksidasyonu ve solunumdaki rolünü inceleyerek, inhalasyon sırasında vücut tarafından alındığını, organik substratların yavaş oksidasyonu için kullanıldığını ve karbondioksitin bir yan ürün olarak solunduğunu ortaya koymuştur. Oksijenin bir kimyasal element olduğunu kanıtlamış, ayrıca 1777 tarihli "Genelde Yanma Üzerine Anı" *(Me´moire Sur la Combustion en General)* adlı kitabında, hava bileşiminin oksijen ("canlı hava") ve azot ("azote" ya da "canlı olmayan hava") içerdiğini öne sürmüştür [10].

2. Oksijenin Tıp Bilimine Uygulanmasının Tarihçesi

Oksijenin solunum rahatsızlıklarındaki tedavi edici değeri, keşfinden kısa bir süre sonra anlaşılmıştır. Thomas Beddoes, James Watt ile birlikte oksijen ve diğer gazların üretimini gerçekleştirmiştir. Beddoes, 1798 yılında İngiltere'de bir Pnömatik Enstitü kurarak astım, kalp yetmezliği ve diğer rahatsızlıkların tedavisinde oksijen ve azot protoksit kullanmıştır [11].
On dokuzuncu yüzyılın başlarında, oksijenin toksik etkileri bilinmekte olup oksijen tedavisine şüpheyle yaklaşılmaktaydı. Paul Bert, oksijenin toksisitesini ve canlı organizmalar üzerindeki etkilerini kapsamlı bir şekilde incelemiş, oksijenin hem yararlı hem de zararlı etkilerini deneysel olarak ortaya koymuştur. Bu çalışmalar, oksijenin yaşam süreçlerindeki ikili rolünü bilimsel temele oturtmaktadır [12].

20. yüzyılda klinik tıpta oksijen kullanımı başlamış ve oksijenin fizyolojik etkileri çeşitli bilimsel çalışmalarla ortaya konmuştur. 1911 yılında John Scott Haldane liderliğinde Pike's Peak'e düzenlenen sefer, hipoksinin etkilerine dair ilk açıklamaları üretmiş ve Haldane etkisinin temelini oluşturmuştur. Haldane, kanın oksijen içeriğini ölçme yöntemini geliştirmiş ve hiperbarik oksijen maruziyeti üzerine deneyler yapmıştır [13]. Klinik uygulamada oksijenin etkili kullanılabilmesi, 1920'lerde Leonard Hill tarafından oksijen çadırının icat edilmesiyle mümkün hale gelmiştir. Bu çadır, hasta erişimi için kesiklere sahip ancak havalandırma bulunmayan bir tuval malzemeden yapılmaktadır. Alvan Barach, oksijen çadırını buz ile soğutarak ve solunan karbondioksiti emmek için soda kireci kullanarak modifiye etmiş, bu yenilik kapalı çadır sistemlerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Barach, oksijenin pnömonili hastaların tedavisinde kullanımını raporlayan ilk kişi olmuştur [14].

Günümüzde oksijen; yoğun bakım, solunum destek cihazları, anestezi, pulmoner hastalıkların tedavisi, acil müdahaleler, prematüre bebek bakımı, hücresel araştırmalar, spor tıbbı ve HBOT gibi birçok alanda hayati öneme sahip bir şekilde kullanılmaktadır.

3. Oksijeninin Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Bir elementin kimyasal özellikleri ve oluşturabileceği bileşikler atomik yapısına bağlıdır. Atom çekirdeğindeki proton sayısı, elementin atom numarasını ve pozitif yükünü belirlerken, nötron sayısı atomik kütleyi oluşturur. Oksijenin çekirdeğinde sekiz proton ve sekiz nötron bulunur; bu nedenle atom numarası 8, atomik kütlesi 16'dır [15].

Elektron diziliminde oksijenin toplam sekiz elektronu vardır: iki tanesi birinci elektron katmanında, altı tanesi ise ikinci elektron katmanında bulunur. İkinci katmandaki altı elektron, kararlı bir yapı için iki elektrona daha ihtiyaç duyar. Bu nedenle oksijen, iki değerlik elektronu alarak veya paylaşarak diğer atomlarla kovalent bağlar oluşturur. Bu özellikleri sayesinde oksijen, periyodik tablonun 16. grubu olan kalkojenler arasında yer almaktadır [16].

Oksijen, "O" sembolüyle gösterilen, reaktif ve ametal bir elementtir. Moleküler formda genellikle iki atomlu (O_2) olarak bulunur ve renksiz, kokusuz, tatsız bir gazdır. Üç atomlu formunda ise ozon (O_3) olarak adlandırılır ve güçlü oksitleyici özelliklere sahiptir.

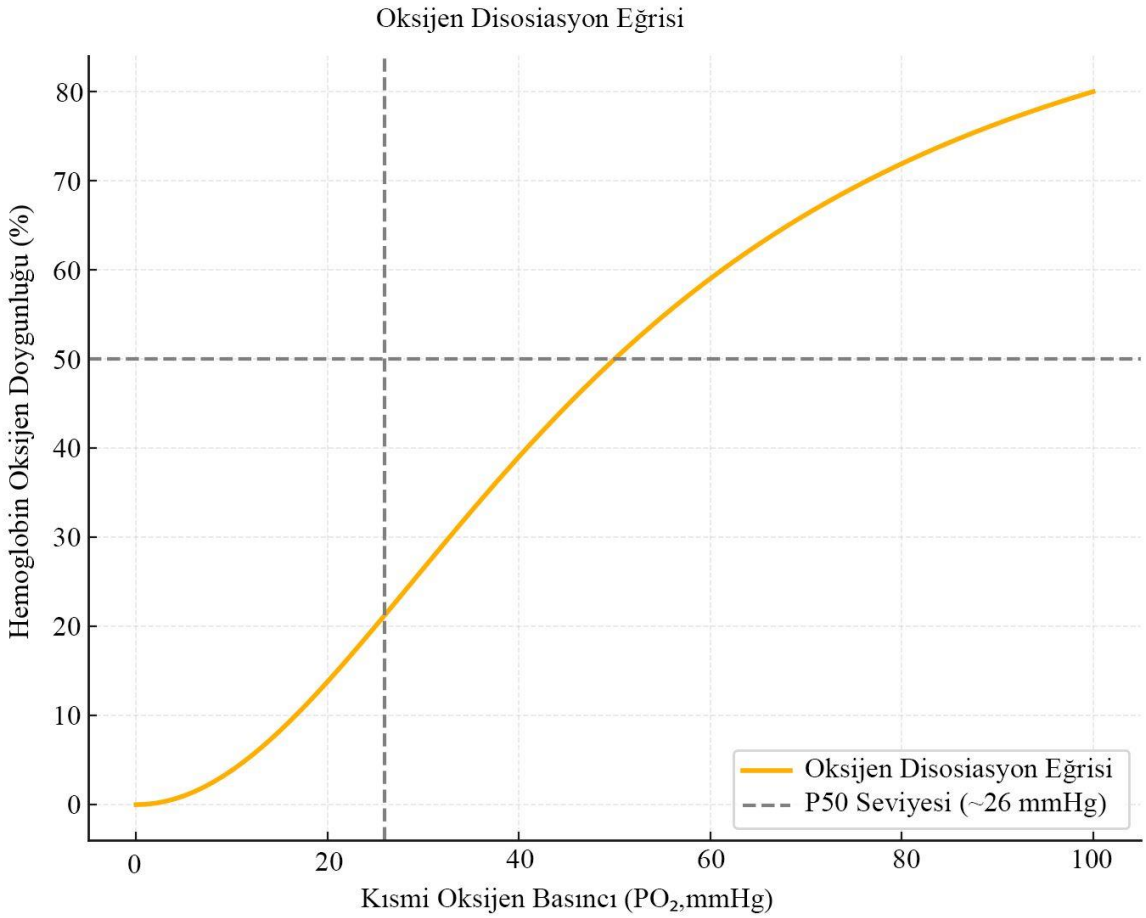
Oksijen, yüksek elektronegatifliği sayesinde diğer elementlerle oldukça reaktif bileşikler oluşturmaktadır ve genellikle negatif bir oksidasyon durumunda bulunmaktadır. Yanma, oksidasyon ve paslanma gibi kimyasal süreçlerde temel bir rol oynamaktadır. Yanma sırasında, karbon ve hidrojen içeren bileşiklerle reaksiyona girerek karbondioksit (CO_2) ve su (H_2O) oluşumuna yol açmakta ve bu süreçte enerji açığa çıkarmaktadır [17].

Oksijenin kimyasal özellikleri ve reaktivitesi, hem endüstriyel hem de biyolojik süreçler açısından önemli bir rol oynamaktadır. Canlılarda oksijen, hücresel solunumun temel bir bileşeni olarak enerji üretiminde görev almaktadır. Reaktif oksijen türleri, hücresel sinyal iletiminde ve bağışıklık yanıtlarında etkili olmakta, ancak kontrolsüz üretimleri hücresel hasara yol açabilmektedir. Çalışmamızın devamında oksijenin fizyolojik etkileri bu bağlamda incelenecektir.

4. Oksijenin Vücuda Alınımı ve Vücutta Taşınımı

Oksijen, aerob canlılarda ATP üretimi için zorunlu bulunmaktadır. Oksidatif fosforilasyon süreci ile hücresel enerji üretimini desteklemekte ve biyolojik fonksiyonların devamlılığını sağlamaktadır. Metabolik olarak aktif hücrelere düzenli ve yeterli oksijen ulaşması hayati önem taşımaktadır [18]. Hipoksi, düşük kan oksijen seviyeleri nedeniyle geri dönüşü olmayan doku hasarına yol açabilmektedir. Hipoksi; anemi nedeniyle kanın oksijen taşıma kapasitesinin bozulmasından, karbonmonoksit toksisitesi gibi durumlarda hemoglobinden oksijen salınımının engellenmesinden veya kan akışının kısıtlanmasından kaynaklanmaktadır.

Oksijen, alveoler membranlardan kana difüzyon yoluyla geçmekte ve hemoglobine bağlanarak taşınmaktadır. Her hemoglobin molekülü, dört oksijen molekülü bağlayabilme kapasitesine sahiptir. Oksijen disosiasyon eğrisi, kısmi oksijen basıncının farklı seviyelerinde hemoglobin moleküllerinin ne kadarının oksijenle doyurulduğunu gösteren bir grafiktir **(Şekil 2.1)**. Bu eğri genellikle S şeklinde bir eğridir ve hemoglobinin oksijenle nasıl birleşip ayrıldığını anlamada kullanılır. Oksijen disosiasyon eğrisindeki kaymalar, oksijenin hemoglobin moleküllerinden nasıl serbest bırakıldığını veya bunlara ne kadar sıkı bağlandığını etkileyen değişiklikleri ifade eder. Çalışmamızın devamında oksijenin bu yöndeki fizyolojik önemi detaylı olarak incelenecektir [19].



Şekil 2.1. Oksijen disosiasyon eğrisinin grafik gösterimi

5. Oksijenin Kanda Taşınımı

Alveolar/kapiller membranı (alveolar epitelyum + bazal membran, vasküler endotel + bazal membran; kalınlık 0.5 µm) geçtikten sonra, oksijen kan içinde iki formda taşınmaktadır. Bu formlar; (1) kimyasal olarak eritrositler içinde hemoglobin ile bağlı olarak ve (2) plazmada fiziksel olarak çözünmüş şekilde olarak ifade edilmektedir. Arteriyel pO_2, genellikle alveolar pO_2'ye bağlı olup, arteriyel kanın gerçek oksijen içeriği (CaO_2) şu parametrelerle belirlenmektedir:

- Kan içindeki hemoglobin (Hb) konsantrasyonu,
- Hemoglobinin arteriyel oksijen doygunluğu, SaO_2,
- Hemoglobinin oksijen bağlama kapasitesi,
- Gerçek arteriyel pO_2 ve
- Plazmanın fiziksel oksijen çözünürlüğü [20]

6. Hemoglobin ile Oksijen Taşınımı

Yetişkin insan hemoglobini (HbA), her biri bir hemoglobin grubunu (Fe^{2+} içeren protoporfirin) taşıyan dört protein zincirinden oluşmaktadır (iki α-zincir ve iki β-zincir). Bir mol hemoglobin, maksimum 4 mol O_2 bağlayabilmektedir. Braunitzer'ın, 1963'te hemoglobinin tam moleküler ağırlığını (64458.5 Dalton) belirlemesiyle, o zamana kadar 1 gram hemoglobin başına 1.34 mL O_2 olarak tahmin edilen oksijen bağlama kapasitesi 1.39 mL g^{-1} olarak düzeltilmiştir.

Hemoglobin, insanlarda oksijenin başlıca taşıyıcısıdır. Kandaki taşınan oksijenin yaklaşık %98'i hemoglobine bağlıyken, sadece %2'si doğrudan plazmada çözünmüş bulunmaktadır. Hemoglobin, demir içeren bir hem grubu ile bir globin polipeptit zincirine bağlı dört alt birimden oluşan bir metalloproteindir. Bir molekül oksijen, bir hem grubunun demir atomuna bağlanabilir, bu da her bir hemoglobine dört oksijen molekülü taşıma kapasitesi verir. Her bir alt birime sırayla oksijen bağlama yeteneği, oksihemoglobin disosiasyon eğrisinin sigmoidal şeklini oluşturur. Eritrositlerin, hemoglobinin veya globin polipeptit zincirinin sentezindeki veya yapısındaki çeşitli kusurlar, kanın oksijen taşıma kapasitesini bozabilir ve hipoksiye yol açabilir [21].

Oksihemoglobin ayrışma eğrisi sola kaydırıldığında, belirli bir pO_2 değerinde hemoglobin doygunluğu artmakta, ancak dokuya oksijen salınımı azalmakta ve engellenmektedir. Eğrinin sağa kaydırılması ise dokuya oksijen salınımını kolaylaştırmaktadır. Hafif asidoz, normal arteriyel pO_2 koşullarında dokuya oksijen salınımını artırabilmekte ve bu durum artan perfüzyonla (özellikle serebral perfüzyon) desteklenmektedir. 1967'de yapılan çalışmalar, eritrositlerde bulunan 2,3-difosfogliseratın (2,3-DPG) disosiasyon eğrisi üzerindeki etkisini tanımlamıştır. 2,3-DPG, hemoglobin β-zincirlerine bağlanmakta ve bu bağlanma sonucu oluşan konformasyonel değişiklik, hemoglobinin oksijen affinitesini azaltarak eğrinin sağa kaymasına neden olmaktadır [22].

7. Hemoglobinin Yapısı ve Fonksiyonu

Kandaki hemoglobinin en yaygın dört formu, oksihemoglobin (O_2Hb), hidroksihemoglobin (HHb), karboksihemoglobin (CO-Hb) ve methemoglobin (met-Hb) olarak

sınıflandırılmaktadır. O_2Hb ve HHb, sürekli O_2 bağlayıp serbest bırakan fonksiyonel hemoglobin formlarıdır. CO-Hb ve met-Hb ise O_2 bağlama ve serbest bırakmada işlevsiz bulunmaktadır. CO-Hb, karbonmonoksitin hemoglobine sıkı şekilde bağlanmasıyla oluşmakta ve oksijenin serbest bırakılmasını engellemektedir. CO uzaklaştırıldığında hemoglobin yeniden işlevsel hale gelmektedir. Met-Hb, Fe^{2+} iyonlarının Fe^{3+}'e oksitlenmesiyle oluşmakta ve kalıcı olarak işlevsiz hale gelmektedir. Hemoglobin, dört globin alt ünitesinden oluşmakta ve her alt ünite, O_2 bağlayan globin + hem + Fe^{2+} içermektedir. Hem O_2 hem de CO_2, hemoglobine geri dönüşümlü olarak bağlanmaktadır. Bir O_2 molekülü bir alt üniteye bağlandığında, kalan alt ünitelerin konformasyonu değişerek daha fazla O_2 bağlanmasını kolaylaştırmaktadır. Bu mekanizma, pozitif kooperativite olarak adlandırılmaktadır.

8. Oksijenin Hemoglobine Bağlanması ve Serbest Oksijenin Rolü

Kanda taşınan oksijenin büyük kısmı eritrositlerde hemoglobine bağlı bulunmaktadır. Hemoglobinden oksijen salınımı, oksijen konsantrasyon gradyanı, sıcaklık, pH ve 2,3-difosfogliserat konsantrasyonu gibi faktörler tarafından düzenlenmektedir. Bu parametreler, hemoglobinin oksijene olan afinitesini belirleyerek oksijenin dokulara ulaşmasını sağlamaktadır. Bohr etkisi, artan CO_2 konsantrasyonu ve düşük pH'ın hemoglobinin oksijen bırakma kapasitesini artırmasını ifade etmektedir.

Oksijen satürasyonu ve hemoglobin konsantrasyonu, oksijen taşınımını değerlendirmede kullanılan temel ölçüm yöntemleri arasında yer almaktadır. Klinik uygulamalarda en yaygın yöntemlerden biri olan nabız oksimetrisi, kanın oksijen satürasyonunu noninvaziv olarak ölçmektedir.

9. Oksijenin Hemoglobine Bağlanma Dinamikleri

Hemoglobinin akciğerlerde oksijene bağlanmasını ve dokularda salınmasını etkileyen faktörler arasında H^+ iyonları (pH), pCO_2, sıcaklık ve 2,3-DPG bulunmaktadır. Yüksek metabolik talep durumlarında, artan H^+ konsantrasyonu (düşük pH), yüksek pCO_2 ve yüksek sıcaklık, hemoglobinden O_2 salınımını desteklemektedir. Buna karşılık, düşük H^+ konsantrasyonu (yüksek pH), düşük pCO_2 ve düşük sıcaklık, O_2'nin hemoglobine bağlanmasını teşvik etmektedir.

2,3-DPG, eritrositlerde bulunan ve hemoglobinin O_2 bağlama veya salma eğilimini düzenleyen bir molekül olarak önemli bir rol oynamaktadır. 2,3-DPG'nin yokluğunda hemoglobin, O_2'ye yüksek afiniteye sahip bir konformasyonda (R formu) kalmaktadır. Kan dokulara girdiğinde, artan H^+ ve pCO_2 seviyeleri, hemoglobinin T formuna geçerek O_2 salınımını artırmasına neden olmaktadır.

Fetal hemoglobin (HbF), yetişkin hemoglobine kıyasla daha düşük bir 2,3-DPG bağlanma kapasitesine sahiptir. Bu nedenle HbF, daha yüksek O_2 afinitesi sergileyerek fetal kanın maternal kandan daha etkili bir şekilde O_2 almasını sağlamaktadır [23].

10. Plazma İçinde Oksijenin Fiziksel Çözünmesi

Henry Kanunu'na göre, plazmada oksijen içeriği pO_2 ve oksijen çözünürlük katsayısına (0.0029 mL O_2/dL mmHg) bağlı olarak lineer bir ilişki göstermektedir. Oda havası koşullarında ($pO_2 \approx 95$ mmHg) plazmada çözünmüş oksijen miktarı 0.28 mL/dL seviyesine ulaşmakta, ancak hiperoksik ventilasyon (%100 oksijen) ile bu miktar 2 mL/dL'ye kadar artmaktadır. Hiperbarik ventilasyonda (üç atmosfer) çözünmüş oksijen 6 mL/dL seviyesine ulaşmakta ve arteriyovenöz oksijen ekstraksiyonunu desteklemektedir [24].

Fiziksel olarak çözünmüş oksijenin rolü, akut normovolemik hemodilüsyon sırasında artmaktadır. Hemoglobin konsantrasyonu azaldığında, taşıma kapasitesi düşmekte ancak plazma hacminin artışı çözünmüş oksijenin rolünü belirgin hale getirmektedir. Hiperoksik ventilasyon sırasında artan plazma bölmesi, dokulara oksijen sağlamak için etkili bir kaynak oluşturmaktadır. Köpeklerde hematokrit seviyesi düşürüldüğünde, fiziksel olarak çözünmüş oksijenin toplam oksijen dağıtımına katkısı %1.7'den (%37 hematokrit) %3.2'ye (%20 hematokrit) ve hiperoksik ventilasyon ile %14.6'ya kadar yükselmektedir [25].

11. Perfüzyon ve Difüzyon Yoluyla Oksijen Taşınımı

Oksijenin vücutta taşınımı perfüzyon ve difüzyon olmak üzere iki temel süreçle gerçekleşmektedir. Perfüzyon, dolaşım sistemi aracılığıyla oksijenin aktif taşınmasını ifade etmekte ve kalbin pompalama gücüyle sağlanmaktadır. Difüzyon ise mikrosirkülasyondan dokulara ve mitokondrilere oksijenin konsantrasyon gradyanı boyunca pasif hareketini tanımlamakta ve enerji gerektirmemektedir [26].

12. Oksijenin Hücresel Düzeyde Kullanımı

Moleküler oksijen (O_2), memeli vücudunda hayati metabolik süreçleri desteklemektedir. Tüketilen oksijenin yaklaşık %90'ı, hücrelerin mitokondrilerindeki sitokrom-c-oksidaz sistemine girmekte ve bu sistem glukozdan yüksek enerjili fosfat üreterek oksidatif fosforilasyonu gerçekleştirmektedir:

$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O$ + enerji

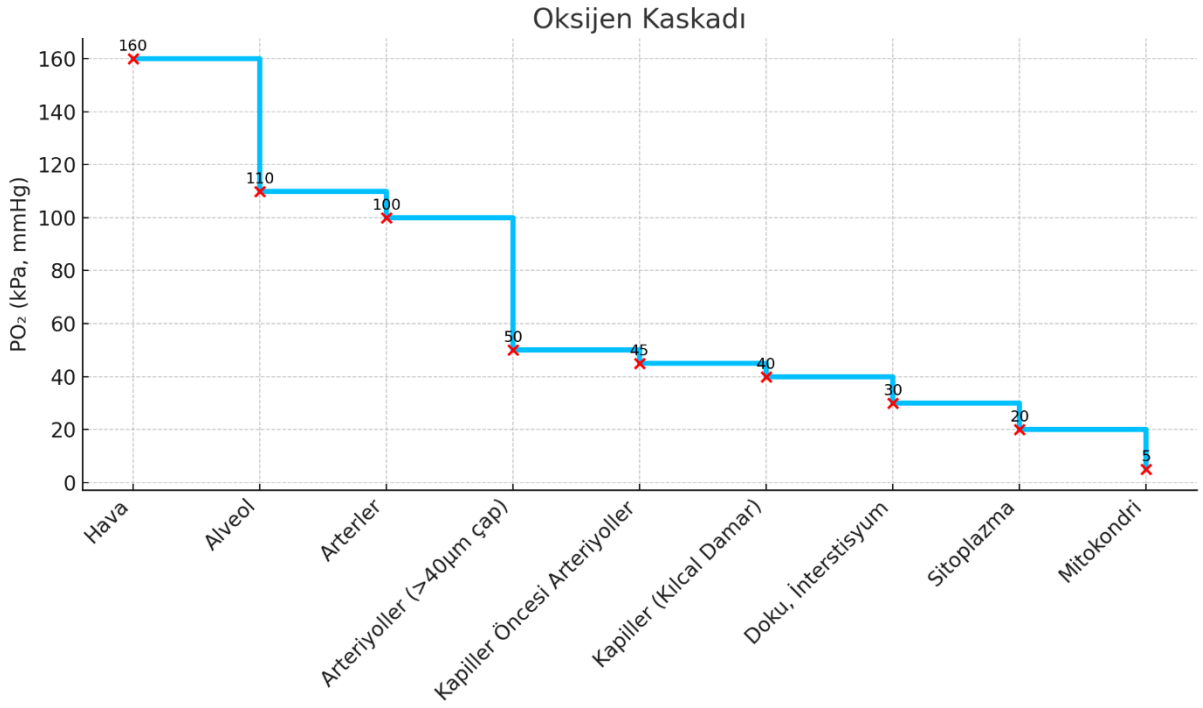
Üretilen enerji, adenozin difosfat (ADP) ve inorganik fosfat iyonunun tepkimesiyle adenozin trifosfat (ATP) olarak depolanmaktadır:

ADP + inorganik fosfat + enerji → ATP

Aerobik koşullarda bu süreç, ortalama 1270 kJ enerji sağlamaktadır. ATP, biyolojik faaliyetlerin temel enerji kaynağıdır ancak vücutta depolanmadığından sürekli olarak sentezlenmesi gerekmektedir. Bu sentez sürecinin devamı için hücreye yeterli miktarda oksijen sağlanması zorunlu bulunmaktadır [27].

13. Oksijen Kaskadı

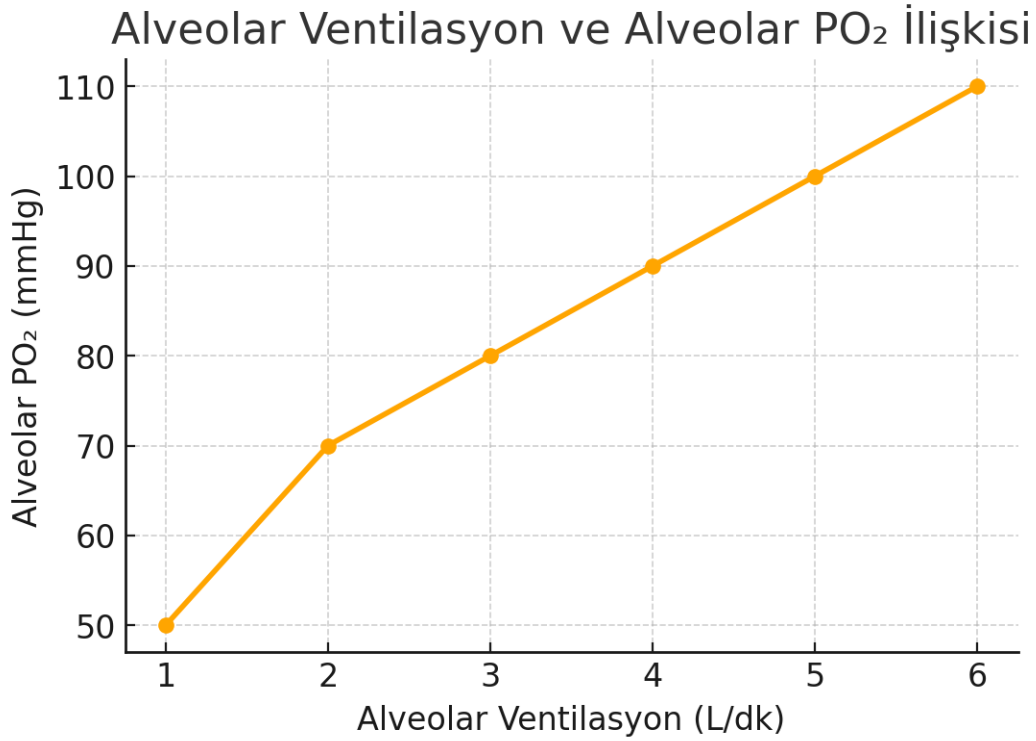
Deniz seviyesinde kuru havada, oksijenin kısmi basıncı (pO_2), barometrik basınç 760 mmHg olduğunda 159 mmHg olmaktadır. Oksijenin havadan mitokondrilere doğru difüzyonunu sağlayan itici güç, solunum yolu boyunca hava, alveolar gaz, arteriyel kan, sistemik kapillerler ve hücre arasındaki pO_2 gradyanı ile oluşmaktadır. O_2, mitokondrilerde tüketildiği noktada 3.8±2.25 mmHg gibi düşük bir seviyeye ulaşmaktadır. Oksijenin havadan mitokondriye kadar azaldığı bu basamaklara oksijen kaskadı denmekte ve bu süreç şematik olarak gösterilmektedir **(Şekil 2.2)** [28].



Şekil 2.2. Oksijenin dokulardaki parsiyel basıncı değerlerinin grafik gösterimi

14. Alveolar Oksijen Basıncı (pAO_2)

Solunan kuru hava, vücut sıcaklığında (37°C) nemlendirildiğinde, eklenen su buharı oksijenin kısmi basıncını yaklaşık 10 mmHg azaltmaktadır . Alveolar oksijen kısmi basıncı (pAO_2), solunum değişim oranı ve alveolar ventilasyon ile ilişkili olan alveolar karbondioksit kısmi basıncı ($pACO_2$) tarafından belirlenmektedir. pAO_2 ve alveolar ventilasyon arasındaki ilişki, farklı FiO_2 seviyelerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir [29].



Şekil 2.3. Alveolar ventilasyon (L/dk) ile parsiyel alveolar oksijen basıncı (PAO_2, mmHg) arasındaki ilişkinin grafik gösterimi

15. Serbest Radikaller

Serbest radikal, eşleşmemiş elektronlar içeren ve bağımsız olarak var olabilen pozitif, negatif veya nötr yüklü atom ya da molekül olarak tanımlanmaktadır. Radikaller bir nokta ile temsil edilmekte olup, radikal olmayan bir molekülün bir elektron alması ya da vermesiyle radikal türe dönüşebilmektedir.

19. yüzyılda serbest radikallerin moleküllerin bir parçası olduğu ve bağımsız olarak var olamayacağı düşünülmekteydi. Bu dönemde mevcut analitik yöntemler serbest radikalleri tespit edememekteydi. Ancak, Moses Gomberg'in 1900 yılındaki çözelti fazı çalışmaları, trifenilmetil radikalinin bağımsız varlığını kanıtlamış ve serbest radikalleri endüstri için önemli hale getirmiştir. Günümüzde serbest radikaller, sentetik kauçuk üretiminde stiren ve bütadienin polimerizasyonunda ve plastik üretiminde vinil monomerlerinin işlenmesinde kullanılmaktadır [30].

16. Biyolojide Serbest Radikal Reaksiyonları

Hücrelerde bir molekülden bir elektronun alınması, kükürt-, oksijen-, karbon- ve nitrojen-merkezli serbest radikallerin oluşumuna yol açmaktadır. Örneğin, bir radikal türü (R°) tarafından bir proteinin -SH grubundan bir elektron ve bir proton (H^+) alınması, kükürt-merkezli bir serbest radikal oluşturmaktadır. Eğer R° yalnızca bir eşleşmemiş elektrona sahipse, bu reaksiyon radikal olmayan bir türe dönüşmesine neden olmaktadır. Bu reaksiyonlar, hücresel süreçlerde oksidatif stresin ve hücresel hasarın temel nedenleri arasında yer almaktadır.

17. Oksijenin Serbest Radikal Niteliği

Diojen veya iki atomlu oksijen olarak bilinen oksijen gazı, serbest radikal kaynağı olarak işlev görmektedir. Temel durumda, iki eşleşmemiş elektron içermekte olup bu elektronlar farklı anti-bağlayıcı orbitallerde paralel spinlere sahip bulunmaktadır. Spin kısıtlaması nedeniyle oksijen, doğrudan iki elektron alarak tepkimeye girmekte zorlanmakta ve genellikle elektronları birer birer almaktadır. Bu özellik, oksijenin reaktif oksijen türleri oluşturmasına yol açmaktadır.

Biyolojik sistemlerde, elektron bağışçılarının oksijenin tek elektron indirgenmesini sağlamasıyla süperoksit iyonu (O_2^-) gibi reaktif oksijen türleri oluşmaktadır. Bu türler, oksidatif stres ve hücresel hasarın temel nedenleri arasında yer almakta ve hücresel süreçlerde önemli rol oynamaktadır.

B. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN TARİHÇESİ

Hiperbarik tedavinin kökenleri 17.yüzyıla denk uzanmaktadır. Bilinen ilk basınç odası Henshaw tarafından 1662 yılında hayata geçirilen *"Domicilium"* isimli sızdırmaz yapıdır. Bu oda, hava basıncını artırıp azaltarak solunum bozukluklarını tedavi etmeyi amaçlıyordu. Henshaw'ın çalışmaları, HBOT'nin temel prensiplerine öncülük etti ancak bu dönemde oksijenin varlığı henüz bilinmiyordu [31].

İngiliz kimyager Joseph Priestly'nin 1775 yılında O_2'i keşfetmesi HBOT'nin gelişimindeki en önemli basamaklardan biri olmuştur. Oksijenin tedavi amacıyla kullanımından ilk bahseden bilim adamı ise Paul Bert olmuştur. 1878 yılında yayınladığı *"La Pression Barométrique: Recherches de Physiologie Experimentale''* adlı kitabında Bert, dekompresyon

hastalığının nitrojen ile ilişkisini açıklamış, yüksek irtifa fizyolojini akut dağ hastalığının tedavisiyle ilişkilendirmiş, MSS oksijen toksisitesini açıklamıştır [32].

1907'de Haldane, yüksek basınçlı bir ortamdan atmosferik basınca geçiş sırasında basıncın kademeli olarak azaltılmasıyla komplikasyonların önlenebileceğini araştırmış ve kademeli dekompresyonun faydalarını gözlemlemiştir. 1937'de Benkhe ve Shaw'ın basınçlı oksijeni dekompresyon hastalığı üzerinde tedavi yöntemi olarak kullanmasıyla HBOT gündeme gelmiştir [33]. Modern HBOT çalışmalarının başlaması 1950'lere dayanmaktadır.

Boerema, 'Kansız Hayat' (*Life Without Blood*) adlı çalışmasında, oksijenin basınçlı ortamdaki çözünürlüğünün kalp ve dolaşım sistemi üzerindeki etkilerini incelemiş ve basınç odasında düşük hemoglobin düzeylerine rağmen yaşamın sürdürülebileceğini göstermiştir [34].

1960'lardan sonra HBOT alanındaki çalışmalar hız kazanmıştır. 1963 yılında Amsterdam'da Boerema başkanlığında, bu alanda yapılan ilk uluslararası kongre düzenlenmiştir. Akabinde, Amerika'da Sualtı ve Hiperbarik Tıp Cemiyeti *(Undersea & Hyperbaric Medical Society- UHMS)* kurulmuş ve HBOT endikasyonlarına daha net bir yaklaşım benimsenmiştir. Bu gelişmeleri, Avrupa'da kurulan European Underwater and Baromedical Society *(EUBS)* izlemiş ve örgüt, 1994 yılında HBOT alanındaki çalışmalar sonucunda ilk konsensüs oluşmuştur [35].

HBOT'nin ülkemizdeki gelişimi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp alanının tıpta ayrı bir uzmanlık dalı olarak kabul edildiği 1962 yılına dayanmaktadır. İlk klinik uygulama, Donanma tarafından dekompresyon hastalığının tedavisinde gerçekleştirilmiştir. Bunu, 1976'da İstanbul Tıp Fakültesi'nde Deniz ve Sualtı Hekimliği bölümünün kurulması izlemiş ve bu bölüm 1989'dan beri anabilim dalı olarak hizmet vermektedir. İzleyen yıllarda Gülhane Askeri Tıp Akademisi de HBOT'yi uygulamaya başlamıştır. 2002 yılında yürürlüğe giren Tıpta Uzmanlık Tüzüğü ile bu birimlerin ismi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı olarak resmileşmiştir [36].

1. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etki Mekanizmaları

HBOT'yi açıklarken öncelikli olarak fizik kanunlarından yararlanmaktayız. Açıklamada kullanılan temel yasalar ise gazların değişken sıcaklık, basınç ve hacim koşulları ile ilişkisini ortaya koyan yasalardır.

a. Boyle Kanunu

Boyle kanuna göre, sıcaklık sabit tutulduğunda sınırlı bir kaptaki gazın hacmi basınçla ters orantılı olarak değişkenlik gösterecektir.

P.V = k (Sıcaklık sabit) P: Basınç V: Hacim k: Sabit

Klinik uygulamada HBOT'nin mekanik etkisi dokularda oluşan patolojik formdaki gaz kabarcıklarının etkisini azaltmak, dekompresyon hastalığında ve arteriyal gaz embolisi halinde tedavi amaçlı kullanılabilmesini sağlamaktadır. Aynı zamanda, bu basınç-hacim değişikliği barotravma komplikasyonlarının da temelinde yatan ana sebeptir [37].

b. Henry Kanunu

Kanuna göre; bir sıvı veya dokuda çözünen gaz miktarı, sıvı veya doku ile temas halindeki gazın kısmi basıncı ile orantılı olacaktır.

C.k = P (Sıcaklık sabit) C: Gazın çözünürlüğü k: Sabit P: Basınç

Basınç arttıkça kanda çözünen oksijen miktarı artar ve buna bağlı olarak doku oksijenasyonu yükselir. Bu mekanizma, oksijen düzeyinin azaldığı dokuların tedavisinde etkilidir. Özellikle iyileşmeyen yaralar, karbonmonoksit zehirlenmesi, periferik ekstremite iskemisi ve crush yaralanmalarında HBOT etkili sonuçlar verir [38].

c. Dalton Kanunu

Bir gaz karışımının toplam basıncı, karışımdaki her bir gazın kısmi basınçlarının toplamına eşittir.

PT = P1 + P2 + P3+ …..+ Pn PT: Gaz karışımının toplam basıncı, P1 + P2 + P3+ …..+ Pn: Karışımdaki gazların parsiyel basınçlarının toplamı

Dalton Kanunu, hiperbarik oksijen tedavisinde kısmi basınç değişimlerini anlamak için temel bir fizik prensibidir [39].

d. Charles ve Gay-Lussac Gaz Kanunları

Gay-Lussac kanunu, gaz basıncının sıcaklıkla doğru orantılı olarak arttığını belirtmektedir.

P / T = P1 / T1 = P2 / T2 … (V sabittir)

Charles kanunu, gazın hacminin sıcaklıkla doğru orantılı olarak değiştiğini belirtmektedir.

V / T = V1 / T1 = V2 / T2 … (P sabit) [40]

2. Fizyolojik Etkileri

HBOT'nin çalışma prensibinin iki temel etkisi bulunmaktadır. Bu etkiler basıncın doğrudan etkisi ve parsiyel oksijen basıncının yükselmesine bağlı oluşan metabolik etkiler olarak ele alınmaktadır.

a. Artan Basıncın Mekanik Etkisi

Basınç altında alınan gazın türünden bağımsız olarak, gaz hacimleri küçülmektedir. Boyle Gaz Kanunu'na göre sabit sıcaklıkta, gazların hacmi ile basıncı ters orantılıdır. Çevre basıncındaki artış, gaz hacimlerinin küçülmesine neden olmaktadır. Gazın hacminin artan basıncın etkisiyle azalması bilindiği üzere kabarcığın yüzey gerilimini arttıracaktır. Bu etkiyle birlikte küçülme belirli bir eşik değere vardığında gaz kabarcığı kollabe olacak ve bu süreci kabarcığın absorbe olması izleyecektir. Bu prensip, dekompresyon hastalığı, gaz embolisi veya dokularda farklı sebeplerle oluşan gaz hacimlerinin küçültülerek bu patolojilerin doğrudan ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır. Ancak aynı etki, HBOT'nin bir komplikasyonu olan barotravmaların da temel mekanizmasını oluşturmaktadır [41].

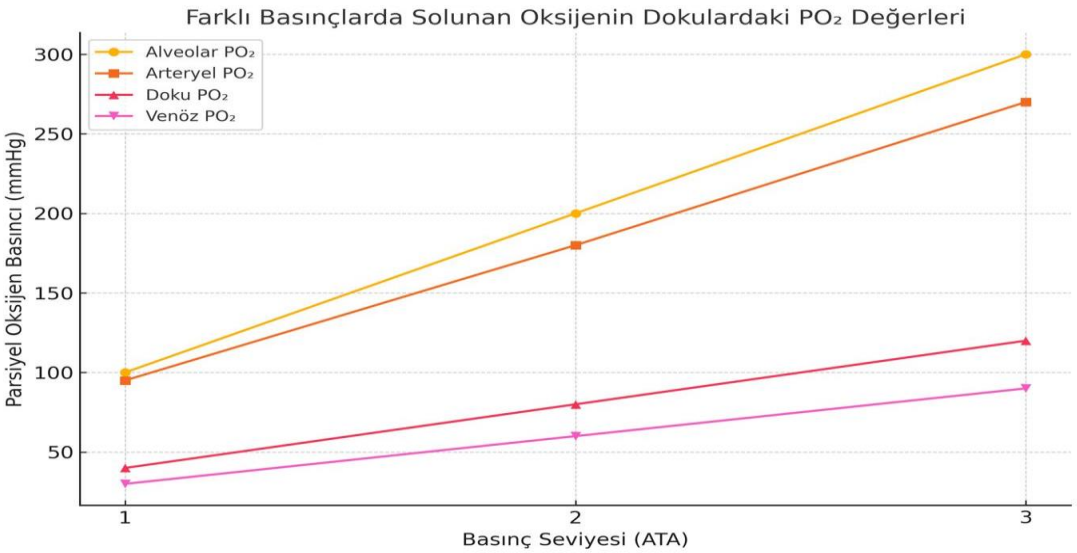
b. Parsiyel Oksijen Basıncının Artışının Yarattığı Etki

Arteriyel kanda oksijenin yaklaşık %97'si hemoglobine bağlı olarak taşınırken, kalan %3'ü plazmada çözünmüş halde bulunmaktadır. Tamamen doymuş, hemoglobin değeri 15 g/dL olan bir litre kan, yaklaşık 200 mL oksijen taşıyabilmekte olup bunun yaklaşık 3 mL'si plazmada serbestçe çözünmüştür.

Henry Kanunu'na göre, parsiyel oksijen basıncının artmasıyla kandaki çözünmüş oksijen miktarı da artmaktadır. Yüksek oksijen konsantrasyonlarının solunması ve ortam basıncının artırılması kanda daha fazla oksijen çözünmesini sağlamaktadır.

Normal atmosfer basıncında %100 oksijen solunduğunda, hemoglobin neredeyse tamamen oksijene doygun hale gelmektedir. Bu nedenle, hemoglobinin oksijen bağlama kapasitesi daha fazla artırılamamaktadır ve dokuların iyileşme sürecinde belirgin bir ilerleme sağlanmamaktadır. Ancak plazmadaki çözünmüş oksijen miktarının artırılması, dokuların daha iyi oksijenlenmesini ve hipoksik durumların önlenmesini sağlamaktadır [42].

Dokularda artan oksijen miktarının birikip birikmediği konusu halen tartışmalıdır. HBOT sırasında, artan çözünmüş oksijen miktarı dokuların daha iyi oksijenlenmesini sağlarken, bu durumun kalıcı bir oksijen birikimine neden olup olmadığı tam olarak netleşmemiştir. Ancak mevcut literatür, artan plazma oksijen konsantrasyonunun tedavi süresince dokulardaki pO_2 seviyelerini geçici olarak artırdığını göstermektedir. Bu artış, tedavi sonlandıktan sonra normal atmosferik basınçta hızla düşme eğilimindedir.



Şekil 2.4. Farklı basınçlarda solunan oksijenin dokulardaki parsiyel oksijen basıncı (PO_2) değerlerinin grafik gösterimi

- **Antiödem Etki**

Anti-ödem etki HBOT'de, dokularda sıvı birikimini azaltma ve kontrol altına alma amacıyla kullanılmaktadır. Yüksek basınç altında %100 oksijen solunması, vazokonstriksiyona neden olmakta olup, sıvının damar dışına çıkışını azaltarak ödemin kontrol altına alınmasına yardımcı olmaktadır [40].

- **Kardiyovasküler Etki**

HBOT'nin kardiyak outputun azalmasına etki ettiği gözlemlenmektedir. HBOT, oksijen artışına neden olmakta ve bu durum bradikardiye yol açabilmektedir. Enerji tüketimi azaldığı için kalbin iş yükü azalmaktadır. Tedavi sürecinde dikkate alınması gereken bir diğer husus ise, az miktarda kan ile yeterli oksijen sağlanabildiğinden, vazokonstriksiyon etkisiyle periferik direnç artmakta ve bu da kan basıncında hafif bir yükselmeye sebep olmaktadır.

- **Antitoksik Etki**

Hiperbarik oksijen tedavisi, karbonmonoksit, siyanür, hidrojen sülfid ve karbon tetraklorür gibi oksijen taşınmasını etkileyen toksik maddelere maruz kalma durumlarında etkili bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemi, iki temel mekanizma ile

çalışmaktadır: İlk olarak, toksik maddelerin vücuttan eliminasyonunu hızlandırmakta, ikinci olarak ise toksinler atılana kadar geçen süreçte hemoglobine bağlı olmayan, plazmada çözünmüş oksijen miktarını artırarak dokuların yaşam fonksiyonlarını desteklemektedir. HBOT, gazlı gangren tedavisinde enfeksiyonun kontrolüne yardımcı olurken enfekte dokunun iyileşme sürecinin hızlandırılmasına ve korunmasına yardımcı olmaktadır. *Clostridium perfringes'in* ürettiği alfa toksin, enfeksiyonun şiddetini arttırıcı bir etki göstermektedir. Tedavi ile *Clostridium perfringes* ve benzeri anaerobik bakterilerin oluşum süreci inhibe edilebilecektir. Bu yolla toksinin zararlı etkilerinin azaltılabilecek olmasının yanında yayılımının önüne geçilecektir [43].

- **Antibakteriyel Etki**

HBOT'nin sağladığı yüksek oksijen basıncı, aerobik bakterilere bakteriyostatik etki, anaerobik bakterilere ise bakterisidal etki göstermektedir. HBOT, konak savunma sisteminin etkinliğini artırarak beyaz kan hücreleri ve makrofajlar gibi bağışıklık sistemi hücrelerinin oksijen bağımlı antimikrobiyal aktivitelerini güçlendirmektedir. Ayrıca, HBOT bazı antibiyotiklerle sinerjistik veya aditif etki göstermektedir. Bunun temel sebebi, HBOT'nin hipoksik ortamlarda bile oksijen seviyesini artırmasıdır [44].

- **Yara İyileşmesine Etkisi**

İyileşmesi gecikmiş ve problemli yaralar genellikle hipoksik bir ortamda bulunmaktadır. Doku oksijen seviyelerinin normal sınırlara yükseltilmesi, bozulmuş fibroblast aktivitesini ve kollajen sentezini yeniden düzenlemekte, neovaskülarizasyon ve epitelizasyon süreçlerini desteklemektedir. Benzer şekilde, kemik iyileşmesi açısından oksijenlenmenin artırılması, osteoblastik ve osteoklastik işlevlerin iyileştirilmesinde de olumlu etkiler göstermektedir [45].

3. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Endikasyonları

HBOT birçok ülkede farklı endikasyonlarla kullanılmaktadır. Bu farklılıklar HBOT'nin uluslararası düzeyde tek bir standarta sahip olmadığını ve tedavinin yerel gereksinimlere göre uyarlandığını göstermektedir. Örneğin ABD'de UHMS *(Undersea and Hyperbaric Medical Society)*, Avrupa'da ECHM *(European Committee for Hyperbaric Medicine)* gibi alanında öne

çıkan kuruluşlar, tedavinin endikasyonlarını belirlemekte rehberlik sağlamaktadır. Endikasyonların bu yolla belirlenmesi HBOT'nin güvenli ve etkili bir şekilde kullanımını sağlamaktadır.

Türkiye'de HBOT uygulaması, Sağlık Bakanlığı tarafından düzenlenen ***Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Kuruluşları Hakkında Yönetmelik***'çe belirlenen endikasyon listesine tabidir **(Tablo 2.1)**. UHMS tarafından 2014 yılında yayımlanmış olan HBOT endikasyon listesi (**Tablo 2.2)** ise ayrıca referans alınmaktadır. Bahsedilen endikasyon listeleri HBOT uygulamasının ülkemizde ve uluslararası düzeyde nasıl yönlendirildiğini göstermektedir.

Tablo 2.1. Sağlık Bakanlığı endikasyon listesi

1. Dekompresyon hastalığı
2. Karbonmonoksit, siyanid zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu
3. Gazlı gangren
4. Yumuşak dokunun nekrotizan infeksiyonları (derialtı-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 osteomiyelitleri
9. 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 apsesi
15. Anoksik ensefalopati
16. Termal yanıklar
17. Osteonekroz

Tablo 2.2. UHMS tarafından belirlenen endikasyon listesi

1. Hava veya gaz embolisi
2. Karbonmonoksit zehirlenmesi/ siyanid zehirlenmesi
3. Klostridiyal miyozit ve miyonekroz (gazlı gangren)
4. Akut travmatik iskemiler (crush yaralanması / kompartman sendromu)
5. Dekompresyon hastalığı
6. Arteriyel yetmezlikler
    a. Santral retinal arter oklüzyonu
    b. Seçilmiş problemli yaralarda iyileşmenin arttırılması
7. Aşırı kan kaybı (ağır anemi)
8. İntrakraniyal apse
9. Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları
10. Refrakter Osteomyelit
11. Gecikmiş radyasyon hasarı (yumuşak doku veya kemik nekrozu)
12. Tutması şüpheli greftler ve flepler
13. Akut termal yanıklar
14. İdiyopatik ani sensorinöral işitme kaybı

HBOT için endikasyonlar farklı kuruluşlar tarafından da listelenme yoluna gidilmiştir. Örneğin 2016'da gerçekleştirilen 10. Avrupa Hiperbarik Tıp Konsensus Konferansı sonrasında ECHM tarafından yayınlanan HBOT endikasyon listesi **(Tablo 2.3)** tip 1 "Kuvvetle Önerilen", tip 2 "Önerilen", tip 3 "Opsiyonel" olmak üzere sınıflandırılmıştır. Endikasyonlar, ilgili bilimsel çalışmaların sağladığı kanıtlara dayanarak 'A, B, C, D, E, F' gruplarına atanmaktadır. 1. derece kanıta dayalı öneriler A, 2. Derece kanıta dayalı öneriler B, 3. Derece kanıta dayalı öneriler C, kontrolsüz çalışmalarla desteklenmiş durumlar D, fayda sağlanacağına dair kanıt bulunmayan ya da yanlı yorum veya metodolojinin sonuca varmayı engellediği durumlar E, HBOT kullanılmaması yönünde kanıtların bulunduğu durumlar F olarak sınıflandırmaya tabi tutulmuştur.

Tablo 2.3. ECHM tarafından belirlenen endikasyon listesi

DURUMLAR	KABUL EDİLEN			KABUL EDİLMEYEN		
	Kanıt Seviyesi			Kanıt Seviyesi		
Tip 1 (Kuvvetle Önerilen)	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
Karbonmonoksit zehirlenmesi		X				
Crush yaralanması		X				
Diş çekimi sonrası osteoradyonekrozun önlenmesi		X				
Osteoradyonekroz (mandibula)		X				
Yumuşak doku radyonekrozu (sistit)		X				
Dekompresyon hastalığı			X			
Gaz embolisi			X			
Anaerobik veya miks bakteriyel anaerobik enfeksiyonlar			X			
Tip 2 (Önerilen)						
Diyabetik ayak lezyonları		X				
Riskli deri grefti ve muskulokutan flep			X			
Osteoradyonekroz (diğer kemikler)			X			
Radyasyona bağlı proktit/enterit			X			
Radyasyona bağlı yumuşak doku lezyonları			X			
Radyon uygulanmış dokularda cerrahi ve implantasyon (işlem öncesi)			X			
Ani işitme kaybı			X			
İskemik ülser			X			
Refrakter kronik osteomiyelit			X			
Nöroblastom evre 4			X			
Tip 3 (Opsiyonel)						
Post-anoksik ensefalopati			X			
Larinks radyonekrozu			X			
Radyasyona bağlı santral sinir sistemi lezyonu			X			
Vasküler girişim sonrası reperfüzyon hasarı			X			
Uzuv reimplantasyonu			X			
Yüzey alanı %20'yi ve 2. dereceyi geçen yanıklar			X			
Akut iskemik oftalmolojik hastalıklar			X			
İnflamatuvar sürece sekonder iyileşmeyen yaralar			X			
Pnömatozis sistoides intestinalis			X			
Diğer Endikasyonlar						
Post sternotomi mediastinit				X		
İnme				X		
Orak hücreli anemi				X		
Malign otitis eksterna				X		
Akut miyokard infarktüsü				X		
Femur başı nekrozu				X		
Retinitis pigmentoza					X	
Tinnitus					X	
İnterstisyel sistit					X	
Fasial paralizi					X	
Serebral palsi						X
Multipl skleroz						X
Fetoplasental yetmezlik						X

C. OKSİJEN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

1. Oksijen Ölçüm Yöntemlerinin Tarihçesi

Oksijen 18. yüzyılda keşfedilmiş, ancak biyolojik örneklerdeki oksijen seviyelerinin ölçümü 20. yüzyılda mümkün hale gelmiştir. 1930'larda Karl Matthes, kırmızı ve kızılötesi ışık kullanarak insan kulağında oksijenasyon değerlendirmesi yapmıştır. 1942'de Glen Milliken tarafından geliştirilen kulak oksimetresi, pulmoner ve fizyoloji laboratuvarlarında uzun süre kullanılmıştır. 1980'lerin sonlarında bilgisayarlı polarografik iğne elektrot sistemi, tümör

oksijenasyonunu değerlendirmek ve hipoksinin radyoterapi ile kemoterapi üzerindeki etkisini incelemek amacıyla klinik uygulamaya girmiştir. Günümüzde, floresans ve fosforesans sönümleme, optik algılama, immünohistokimyasal tespit ve manyetik rezonansa dayalı çeşitli oksimetre yöntemleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada, klinik oksijen ölçüm yöntemleri polarografik, optik ve nükleer manyetik metotlar olarak sınıflandırılmaktadır.

A- Polarografik Metodlar

1-Transkütan Oksijen Ölçüm Yöntemi

2-Kan Gazı Analizi

3-Clark Elektrod

4-Silastik Tüp Tonometri

B- Optik Metodlar

1-Luminesans Ömrü Görüntüleme

2-Spektrofotometrik Oksijen Ölçüm Yöntemi

i-Yakın Kızılötesi Spektroskopi

ii-Nabız Oksimetri

C-Nükleer Manyetik Metodlar

1-PET Görüntüleme

2-F-MRI

3-BOLD Görüntüleme

4-EPR Oksimetri

2. Oksijen Ölçümünde Parametreler

Kan gazı ve kooksimetri analizörleri; pO_2, $\%O_2Hb$, O_2 doygunluğu (sO_2) ve toplam Hb gibi oksijenle ilgili parametreleri ölçmektedir. pO_2, $\%O_2Hb$ ve sO_2 arasında önemli farklılıklar bulunmakta olup, kooksimetreler ayrıca kan içindeki yaygın hemoglobin formlarını, oksihemoglobin (O_2Hb), hidroksihemoglobin (HHb), karboksihemoglobin (CO-Hb) ve methemoglobin (met-Hb) olarak ölçmektedir.

pO_2, kanın plazma fazındaki oksijen basıncını temsil etmektedir. ABD'de pO_2 genellikle mmHg cinsinden, diğer ülkelerde ise kPa olarak ifade edilmektedir. Deniz seviyesindeki

atmosferik basınç 760 mmHg olup atmosferin %21'i oksijen içermektedir. Bu nedenle solunan havanın pO_2 değeri yaklaşık 160 mmHg (21.3 kPa) olmakta, ancak akciğerlerde su buharı ve gaz karışımı nedeniyle bu değer düşmektedir.

Oksijen doygunluğu (sO_2) ve oksihemoglobin yüzdesi ($\%O_2Hb$) benzer ancak farklı terimlerdir. sO_2, oksijen taşıyan fonksiyonel hemoglobinin (O_2Hb + HHb) toplamına oranla O_2Hb yüzdesini ölçmektedir. Bu ölçüm aşağıdaki formüle dayanmaktadır:

$$\mathbf{sO_2 = O_2Hb / (O_2Hb + HHb)}$$

$\%O_2Hb$, oksijen içeren toplam hemoglobin yüzdesini ifade etmektedir. Bu ölçüm ise şu formüle dayanmaktadır:

$$\mathbf{\%O_2Hb = O_2Hb / (O_2Hb + HHb + CO\text{-}Hb + met\text{-}Hb)}$$

Kan genellikle bir miktar CO-Hb ve met-Hb içerdiği için $\%O_2Hb$ hiçbir zaman %100'e ulaşmamakta, sağlıklı bireylerde genellikle %92-96 arasında seyretmektedir. Dishemoglobinemi durumlarında (örneğin, yüksek CO-Hb veya met-Hb seviyelerinde), $\%O_2Hb$ azalırken sO_2 etkilenmemektedir.

Arteriyel pO_2 arttıkça sO_2 de yükselmekte ve yaklaşık 100 mmHg pO_2 seviyesinde sO_2 %99-100 değerine ulaşmaktadır. Bu durum, hemoglobinin oksijen bağlama bölgelerinin tamamının dolduğunu göstermektedir. Ancak, ek oksijen solunduğunda (örneğin, %40 FiO_2), arteriyel pO_2 200-400 mmHg'ye kadar çıkabilmekte, ancak sO_2 %100 seviyesinde sabit kalmaktadır.

Periferik venöz kanda pO_2 ve $\%O_2Hb$ ölçümleri sınırlı bilgi sağlamakta olup, pH ve pCO_2 değerlerinin değerlendirilmesi, hastanın asit-baz dengesi ve ventilasyon durumunun tespitinde önemli rol oynamaktadır.

Karışık venöz kan, tüm vücut dokularından dönen kanın sağ ventriküle gelmesinin ardından pulmoner arterde karışmasıyla oluşmaktadır ve buradan alınan örnekler oksijen dağıtımı ile tüketiminin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Sepsis gibi yüksek kardiyak debi ve mitokondriyal disfonksiyon görülen durumlarda, dokuların yeterli oksijen

kullanamaması venöz oksijen satürasyonunun (%O_2Hb) beklenenden yüksek olmasına neden olmaktadır. Buna karşılık, kalp yetmezliği gibi düşük kardiyak debi durumlarında, oksijen dağıtımı yetersiz kalmakta ve venöz oksijen satürasyonu düşmektedir. Bu durum, dokulara yeterli oksijen sağlanamadığını ve venöz kandaki oksijen seviyesinin azaldığını göstermektedir.

Hematokrit, kan hacminin eritrositler tarafından işgal edilen yüzdesini ifade etmektedir ve hemoglobin konsantrasyonu ile orantılıdır. Hematokrit yüzdesi, genellikle hemoglobin konsantrasyonunun yaklaşık üç katı olarak gözlemlenmektedir (g/dL). Oksijen içeriği, sO_2 yüzdesi ve hemoglobin konsantrasyonu ile doğrudan orantılı olup, oksijen dağıtımı ise oksijen içeriği ve kardiyak debi tarafından belirlenmektedir [46].

3. Polarografik Oksijen Ölçüm Yöntemleri

Polarografi; elektrokimyasal hücrelerde redoks reaksiyonları sonucu oluşan akımı, belirli bir potansiyel altında ölçen analitik bir yöntemdir. 1922'de Jaroslav Heyrovský tarafından geliştirilen bu yöntem, kimya alanında geniş bir uygulama alanına sahip bulunmaktadır [47].

Polarografik yöntemlerde, üç elektrotlu bir hücre kullanılmaktadır. Çalışma elektrodu, çözeltideki iyonların indirgenme veya yükseltgenme reaksiyonlarının gerçekleştiği yerdir ve genellikle cıva, platin veya altından yapılmaktadır. Referans elektrodu, sabit bir potansiyel sağlayarak hücredeki potansiyel farkını kontrol etmektedir. Gümüş/gümüş klorür (Ag/AgCl) veya kalomel (Hg/Hg_2Cl_2) referans elektrotları yaygın olarak kullanılmaktadır. Karşı elektrot ise, çözeltiden akımı tamamlayarak elektrokimyasal reaksiyonların sürdürülmesini sağlamaktadır.

Polarografik ölçümlerde, potansiyostat cihazı kullanılarak çalışma elektrodu ile referans elektrodu arasındaki potansiyel farkı kontrol edilmekte ve hücreden geçen akım ölçülmektedir. Bu ölçümler sonucu elde edilen akım-potansiyel grafiği polarogram olarak adlandırılmaktadır. Polarogram, çözeltideki analitlerin indirgenme veya yükseltgenme potansiyellerini göstermekte ve her pik veya dalga, belirli bir analitin karakteristik potansiyelini temsil etmektedir [48].

Polarografik ölçüm yöntemleri arasında en yaygın kullanılan düşen cıva damlası elektrodu (DME), sürekli yenilenen cıva damlacıklarıyla yüksek yüzey hassasiyeti sağlamaktadır ve ağır metal, organik bileşikler ile elektroaktif maddelerin analizinde

kullanılmaktadır. Asılı cıva damlası elektrodu (HMDE), belirli bir süre asılı kalan cıva damlasıyla analiz yapılmasına olanak tanımakta olup çevresel analizler ve biyomedikal araştırmalar için uygun görülmektedir. Platin, altın veya karbon gibi malzemelerden yapılan katı elektrotlar, düşük çözünürlük gerektiren analizlerde kullanılmaktadır. Mikroelektrotlar ise küçük çapları sayesinde yüksek çözünürlükte ölçümler yapılmasını sağlamakta ve hücresel düzeyde oksijen ile diğer metabolitlerin ölçümünde tercih edilmektedir.

Polarografik yöntemler, yüksek hassasiyet ve doğruluk, geniş analit yelpazesini ölçme kapasitesi ve hem niteliksel hem de niceliksel analiz imkanı sağlamaktadır. Ancak, bu yöntemler bazı dezavantajlara sahiptir. Elektrot yüzeyinin kirlenmesi, çözeltinin sıcaklık ve pH değişimlerinden etkilenmesi ve cihazların düzenli bakım ile kalibrasyon gereksinimi, ölçümlerin doğruluğunu sınırlayabilmektedir [49].

4. Polarografik Oksijen Elektrotlarının İmplantasyonu

Doğru ölçümler için elektrot bakımı düzenli yapılmalı ve kullanıcı, elektrot sistemi konusunda yeterli uzmanlığa sahip olmalıdır. İmplant edilmiş polarografik elektrotlardan veri toplarken, elektrot özelliklerinin ölçüm sonuçlarını etkileyebileceği dikkate alınmalıdır [50].

Elektrot Konumu ve Boyutu: Elektrot konumu ve boyutu, sensör akımını doğrudan etkilemektedir. Mikroelektrotlar için elektrot yerleştirilmesi kritik bir öneme sahiptir, çünkü sensör akımı, hücreler ve kapillerlerle olan konuma bağlı olarak değişmektedir. Zar kaplı elektrotlar, difüzyon direnci nedeniyle kapiller konumundan daha az etkilenmektedir. Yalın disk elektrotlar, çaplarının yaklaşık beş katı büyüklüğündeki bir doku bölgesinden oksijen alımını sağlamaktadır. Zar kaplı elektrotlar ise elektrot çapından 200-400 μm daha büyük bir alandan oksijen alımını gerçekleştirmekte ve kaydedilen pO_2 değeri, bu bölgedeki ortalama oksijen konsantrasyonunu temsil etmektedir. 1 μm çapındaki mikroelektrotlar, tek hücre düzeyinde oksijen ölçümü için uygunken, daha büyük elektrotlar birden fazla kapiller bölgesindeki oksijeni ölçümlemekte ve bu nedenle yerleştirme hassasiyeti daha az önem taşımaktadır.

Elektrotun Hassasiyeti: Elektrot hassasiyeti, zar özellikleri, katot boyutu ve sıcaklığa bağlıdır. Katotta oksijen moleküllerinin indirgenmesi, oksijen tüketimine yol açmaktadır. Eğer katot boyutu, zarın geçirgenliğine kıyasla çok büyükse, oksijen tüketim hızı, katota oksijen difüzyon hızını aşabilir ve bu durum kararsız okumalar yaratabilmektedir. Ancak zar kaplı polarografik

elektrotlar tarafından tüketilen oksijen miktarı, diğer ölçüm teknikleriyle karşılaştırıldığında önemsiz kabul edilmektedir [51].

Yanıt Süresi: Elektrotun yanıt süresi, çapına bağlı olarak değişmektedir. Daha büyük çaplı elektrotlar, kararlı bir duruma ulaşmak için daha uzun süreye ihtiyaç duymaktadır. Polarografik oksijen sensörlerinde kullanılan elektrotların çapı genellikle 10-50 μm arasında değişmektedir [51].

Kalibrasyon: Ölçüm öncesinde elektrotun kalibre edilmesi gerekmektedir. Kalibrasyonun doku içinde yapılamaması önemli bir dezavantajdır. Elektrot, ölçüm yapılacak dokudaki beklenen pO_2 ve sıcaklık aralığında kalibre edilmelidir. Kalibrasyonda genellikle %0 ve %21 oksijen içeren gaz karışımları kullanılmaktadır. Bazı araştırmacılar, elektrot doğruluğunu artırmak için üç noktalı kalibrasyon uygulamaktadır. Kalibrasyon çözeltisi, 37°C sabit sıcaklıkta tutulan fizyolojik salin içermektedir. Elektrot ucunun sıcaklığı sensör akımıyla doğrudan ilişkili olup, her 1°C artış sensör akımını %2.5-3 oranında artırmaktadır. Kalibrasyon sıcaklığındaki 1°C'lik bir dalgalanma, doku oksijen ölçümünde %2.5-3 hata oluşmasına neden olmaktadır [52].

Doku Hasarı ve Elektrot Koruması: Elektrot yerleştirilmesi sırasında doku hasarı, patolojik değişikliklere ve mevcut oksijen miktarında değişimlere yol açabilmektedir. Elektrot ucunun zarar görmesini önlemek için dikkatli bir yerleştirme prosedürü uygulanmalıdır [52]. Long Dwel kateteri kullanılarak penetrasyon yeri oluşturulmakta, ardından iğne çıkarılıp elektrot plastik kateter kılıfı aracılığıyla dokuya yerleştirilmektedir. Elektrot implantasyonu tamamlandıktan sonra kılıf çıkarılmaktadır. Elektrotun dokuya bastırılması ölçüm bölgesini daraltarak düşük pO_2 artifaktlarına neden olabilmektedir; bu nedenle bastırmaktan kaçınılmalıdır. Yerleştirme sırasında meydana gelen akut kanama, hemoglobinin rezervuar etkisi nedeniyle elektrotun doku değişikliklerine yanıtını zayıflatmaktadır.

Elektromanyetik Alanlar ve Elektriksel Dalgalanmalar: Elektromanyetik alanlar ve elektrik dalgalanmaları, pO_2 kayıtlarında yapay hatalara neden olabilmektedir; bu nedenle elektrotun korunması gerekmektedir. Özellikle küçük elektrotlar, yakındaki giysilerdeki statik elektrik yüklerinden de etkilenerek hatalı ölçümler oluşturabilmektedir.

Anestezikler ve Kimyasalların Etkisi: Halotan ve glutatyon gibi sülfhidril grupları, elektrot performansını olumsuz etkileyebilmektedir [53]. Yeni anesteziklerin geliştirilmesiyle, bu maddelerin elektrot yüzeyine etkileri incelenmelidir.

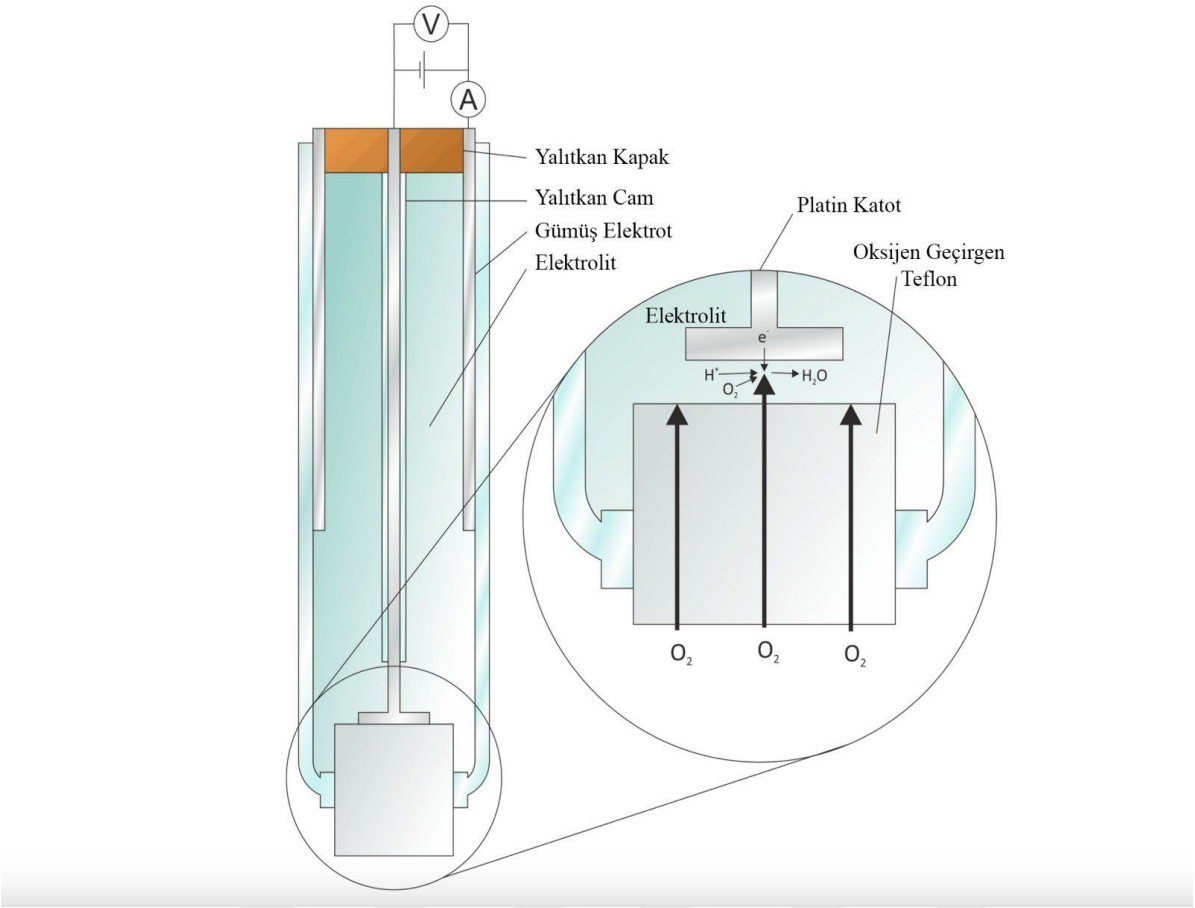
Elektrotun Yaşlanması: pO_2 değişmese bile, bazı elektrotlarda yüzeyin yaşlanması akım çıktısında kaymaya neden olabilmektedir. Büyük elektrotlar, yüzeyde biriken reaksiyon ürünleri nedeniyle oksijen konsantrasyonu ile akım arasında doğrusal olmayan bir ilişki gösterebilmektedir [53].

5. Clark Elektrodu

Polarografik oksijen elektrotları, gazlarda ve biyolojik sıvılarda oksijen konsantrasyonunu ölçmek ve problemli yaralarda oksijen basıncını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Katot boyutu, membran özellikleri ve anot-katot konumu gibi parametrelerde yapılan çeşitli modifikasyonlara rağmen, polarografik elektrotların temel çalışma prensibi değişmemektedir **(Şekil 2.5)**.
Oksijen, elektrot yüzeyinde şu reaksiyonlarla iki veya dört elektronlu bir indirgenme ile indirgenmektedir. Bu reaksiyonları inceleyecek olursak:

$$\mathbf{1.}\ 2H^+ + O_2 + 2e^- \rightarrow H_2O_2$$
$$\mathbf{2.}\ H_2O_2 + 2e^- \rightarrow 2OH^-$$

Yüksek polarizasyon potansiyellerinde (>−0.7 V), dört elektronlu reaksiyon gerçekleşmekte ve hidrojen peroksit oluşumu neredeyse tamamen engellenmektedir. Bu durumda, üretilen akım çözeltideki oksijen moleküllerinin sayısıyla doğru orantılıdır ve Henry kanununa göre çözeltinin pO_2 değeriyle eşdeğer gözlemlenmektedir. Bu nedenle oksijen elektrotları, çevre dokuların oksijen basıncını ölçmek için kullanılmaktadır.



Şekil 2.5. Clark elektrodunun anot, katot ve diğer bileşenlerini gösteren şematik görsel

Davies ve Brink, memeli dokularında oksijen polarografisini ilk uygulayan araştırmacılardır. Çalışmalarında, 25 µm çapında platin bir elektrot kullanılarak dokudaki oksijen seviyesinin sıvı dolu bir boşluktaki seviyeden farklı olduğu gösterilmiştir. Erken dönemde kullanılan oksijen elektrotları, genellikle çıplak tellerden yapılmış olup galvanometre ile ölçüm alınmaktaydı.

Elektrot yüzeyine protein maddelerin yapışarak kalibrasyonu bozduğu gözlemlenmiştir. Clark elektrodu, katodun kollodion veya oksijen geçirgen membranlarla kaplanmasıyla bu sorunu çözerek performansını artırmıştır. Ancak, bu membranlar dokulara sokulduğunda aşınmaya eğilimliydi. Clark, polarografik elektrot teknolojisini geliştirerek katodu ve anotu elektrolit çözeltisine yerleştirmiş ve bu sistemi oksijen geçirgen, su geçirmez bir polietilen membran ile koruma altına almıştır. Bu membran, büyük protein molekülleri ve yüklü parçacıkların kontaminasyonunu önleyerek oksijen moleküllerinin elektrot yüzeyine düzenli geçişini sağlamış ve sabit bir difüzyon bölgesi oluşturmuştur. Clark elektrodu, oksijen ölçümü için standart bir klinik araç haline gelmiştir. Ancak nispeten büyük boyutu, sıvılar ve organ yüzeyleri ile sınırlı kullanımına yol açmıştır.

Silver, Clark elektrodunu yaklaşık 5 µm çapında bir iğne ucuna indirerek minyatür hale getirmiştir. Whalen ve arkadaşları, dokulara veya hücrelere zarar vermeden yerleştirilebilen 1 µm çapında bir mikroelektrot geliştirmiştir. Silver, bu teknikle deneysel yaraların iyileşme yüzeyi boyunca oksijen basıncı gradyanlarını ortaya koymuştur. Kessler ve Grunewald, geliştirdikleri çok telli yüzey elektrotu ile bir doku segmentindeki oksijen basıncını farklı noktalarda ölçmüş ve bu verilerle oksijen basıncı histogramları oluşturmuşlardır [50].

6. Kan Gazı Analizi

1953 yılında Dr. Severinghaus, Ulusal Sağlık Enstitüleri'nde anestezi araştırma direktörü olarak atanmış ve karbondioksit kısmi basıncı (pCO_2) ve pH analizi için laboratuvar yöntemleri geliştirmiştir. 1954'te Richard Stow'un karbondioksit elektrodu icadını geliştirerek stabilitesini artırmış, 1956'da ise Leland Clark'ın oksijen elektrodu temelinde kanın oksijen kısmi basıncını (pO_2) ölçen karıştırmalı bir küvet tasarlamıştır. 1957-1958 yıllarında ilk kan gazı analizörünü geliştirmiş ve sistemin pH elektrodu ile entegrasyonunu sağlamıştır. Bu gelişmeler, oksijenlenme durumu, asit-baz dengesi ve solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesinde devrim niteliğinde bir yöntem sunmuş ve kan gazı analizörlerinin klinik uygulamalarda yaygın kullanılmasına yol açmıştır [54].

Arteriyel kan gazı analizi, pH, pO_2 ve pCO_2 ölçümleri ile kritik klinik bilgiler sunmaktadır. Modern analizörler, elektrokimyasal sensörler ve optik teknolojiler kullanarak hassas ölçümler gerçekleştirmektedir. pH elektrodu, 37°C'de potansiyel farkını ölçerken; pCO_2 elektrodu karbondioksitin kimyasal reaksiyonu ile hidrojen iyonları üretimini analiz etmektedir. pO_2 elektrodu ise polarografik yöntemle oksijen basıncını ölçmektedir. Elektrotların kayma eğilimi nedeniyle, analizlerden önce ve belirli aralıklarla kalibrasyon yapılması önerilmektedir. Kalibrasyon, cihazların doğruluğunu ve güvenilirliğini artırmaktadır [55].

Arteriyel kan örnekleri genellikle radiyal arterden steril teknikle alınmakta ve heparin kullanılarak pıhtılaşma önlenmektedir. Analiz sonuçları, solunum yetmezliği, metabolik bozukluklar ve kritik hastalıkların tanı ve yönetiminde değerli bilgiler sunmaktadır. Normal pO_2değerleri 75-100 mmHg, pCO_2 değerleri 35-45 mmHg arasında olup, pH değeri 7.35-7.45 aralığında izlenmektedir. Metabolik asidoz, alkaloz gibi durumların tanısında pH ve bikarbonat düzeyleri önemli ipuçları sağlamaktadır. Ancak arteriyel kan örneği yalnızca alındığı andaki durumu yansıtmaktadır ve sürekli izlem için uygun değildir. Yanlış örnekleme veya heparinizasyon hataları sonuç doğruluğunu etkileyebilmektedir [55]. Venöz kan gazı analizi ise

genellikle farklı klinik koşulların değerlendirilmesinde tamamlayıcı bilgi sağlamaktadır ve arteriyel kan gazından bağımsız olarak değerlendirilmelidir.

7. Transkütan Ölçüm Yöntemi

a. Tarihçesi

1851 yılında, Berlin Kraliyet Veteriner Okulu'ndan Gerlach, deri ve çevre arasındaki O_2 ve CO_2 değişimini gözlemlemiştir. Bu değişimin, ortam sıcaklığının artması ve vücut hareketleri ile hızlandığını tespit etmiştir. Derideki gaz ceplerinde gerçekleşen gaz değişimini inceleyen Gerlach, deri solunumunun, derinin kapiller ağından geçen kan miktarına ve akış hızına bağlı olduğunu belirtmiştir.

Baumberger ve Goodfriend, 1951'de cilt üzerinden gaz değişimini incelemek için bir parmağı 45°C'ye ısıtılmış fosfat tampon çözeltisine daldırarak cildin O_2 değişimini araştırmışlardır. Çözelti içindeki pO_2, düşen cıva elektroduyla polarografik olarak ölçülmüştür. Fosfat tampon pO_2'sinin, başlangıç değerinden bağımsız olarak arteriyel pO_2'ye yaklaştığı belirlenmiştir. 1957'de Rooth ve arkadaşları, platin elektrot kullanarak bu bulguları doğrulamışlardır. Evans ve Naylor, cilt yüzeyindeki pO_2'nin oda sıcaklığında neredeyse sıfır olduğunu, ancak ilaçla indüklenen hiperemi sonrası arttığını göstermişlerdir. Bu artışın, cilt bölgelerine göre farklılık gösterdiği ve pO_2 frekans dağılımı olarak sunulması gerektiği sonucuna varmışlardır. Hava solunumu ile hiperemi sonrası, cilt yüzeyi pO_2'sinde büyük varyasyonlar gözlemlenmiş, en yüksek değerler yaklaşık 65 torr (8.7 kPa) civarında ölçülmüştür. Ancak arteriyel pO_2'nin cilt üzerinden ölçülmesi için herhangi bir teknik geliştirilmemiştir.

1969 yılında Renate Hunch, Albert Huch ve Dietrich W. Lübbers, ilaçla indüklenen hiperemi sonrası özel bir yüzey elektrodu ile yenidoğanların cilt yüzeyinde belirli noktalarda PaO_2 ölçülebileceğini göstermiştir. Elektrodun kapiller sıkışmayı önleyecek şekilde dikkatlice yerleştirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Ancak bu teknik pratik kullanım için uygun bulunmamıştır. Ciltteki oksijen tedarikini daha iyi anlamak amacıyla bölgesel ve lokal hipereminin etkileri su termostatı ve elektrikli ısıtma kullanılarak incelenmiştir. Elektrikli ısıtma, lokal perfüzyonu izleme imkanı sağlamasıyla avantajlı bir yöntem olarak öne çıkmıştır. 1972'de Eberhardt ve arkadaşları, benzer bir elektrodu $PtcO_2$ ölçümü için geliştirmiş, ancak bu elektrot lokal perfüzyonu izleme yeteneğine sahip olmamıştır. Bu çalışmalar, $PtcO_2$

ölçümlerinin klinik teşhis için kullanılmasına yönelik ilk adımlar olarak değerlendirilmektedir [56].

b. Transkütan Ölçüm Yöntemiyle İlgili Genel Bilgiler

Oksijen, birçok patofizyolojik süreçte kritik bir rol oynadığından, canlı sistemlerdeki oksijen konsantrasyonlarının ölçülmesi büyük önem taşımaktadır. 1980'lerin sonlarında geliştirilen bilgisayar destekli Eppendorf polarografik iğne elektrot sistemi, klinikte tümör dokusu oksijen seviyelerini değerlendirmek için kullanılmış, ancak invaziv bir yöntem olması ve tekrarlayan ölçümlere uygun olmaması nedeniyle sınırlı kalmıştır [57]. Rutin klinik kullanım için ideal bir yöntem, invaziv olmayan, güvenilir, tekrarlanabilir ve oksijenin parsiyel basıncını (pO_2) doğrudan ölçebilen bir yöntem olmalıdır. Ayrıca, bu yöntem, gözlem veya tedavi süresi boyunca oksijen basıncındaki değişiklikleri izlemek için sürekli ölçüm yapabilmelidir. Transkütanöz izleme, deri yoluyla difüzyon yapan oksijen ve karbondioksitin parsiyel basınçlarını sürekli olarak ölçen ve kan gazlarındaki değişikliklerle yakından ilişkili bir yöntem olarak tanımlanmaktadır [58].

Transkütan oksijen izlemesi (TcOM), cilt oksijen seviyelerini ölçmek için kullanılan invaziv olmayan ve klinik olarak onaylanmış bir yöntemdir. TcOM, deriden alttaki dokuya oksijen taşınmasını niceliksel olarak değerlendirmektedir. Bu yöntem, özellikle prematüre bebeklerde ve yoğun bakım ortamındaki yetişkinlerde cildin transkütan oksijen basıncını ($TcPO_2$) izlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır [59].

TcOM, alt ekstremite yaralarının iyileşmesi için yeterli kan akışının olup olmadığını belirlemek (örneğin, venöz staz veya diyabetik ayak ülserlerinde) ve damar cerrahisinde ameliyat gereksinimi ile uygun ameliyat düzeyini değerlendirmek için kullanılmaktadır. [46] Ancak TcOM, kalibrasyon hatalarına eğilimli olup ölçüm sırasında elektrot oksijen tüketmekte ve düşük oksijen seviyelerini doğru şekilde tespit edememektedir. Bu sınırlılığın üstesinden gelmek için, TcOM ısınmış metal bir elektrot kullanarak ölçüm sırasında cildi 44°C'ye kadar ısıtarak damar genişlemesini ve oksijen geçirgenliğini artırmaktadır. Ayrıca, fluoresans, fosforesans veya luminesans sönümlenmesini kullanan optik sensörler, TcOM'un kısıtlamalarını aşmak için alternatif yöntemler olarak geliştirilmektedir [60, 61].

TcOM, dokuda oksijen basıncını ölçmek ve oksijen seviyesini belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. TcOM, mikrodolaşım durumunu değerlendirmek, amputasyon gerekliliği ve düzeyini belirlemek, yara iyileşmesini tahmin etmek ve HBOT'nin etkinliğini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır. Ölçüm, elektrotun doğrudan ölçüm noktasına uygulanmasıyla yapılmakta ve sonuçlar mmHg cinsinden ifade edilmektedir. Yeterli oksijen seviyeleri 50 mmHg'nin üzerinde iken, 20-40 mmHg hipoksiyi ve 20 mmHg'nin altındaki değerler şiddetli hipoksiyi göstermektedir [62].

Transkütanöz izleme başlatılırken doğru kalibrasyon için arteriyel kan gazı analizi yapılarak pO_2 ölçülmesi önerilmektedir. Bu yöntem, özellikle arteriyel erişim imkanı olmayan oksijen ve karbondioksitin sürekli izlenmesine ihtiyaç duyan hasta gruplarında klinik fayda sağlamaktadır.

Cilde lokal ısı uygulanarak arteriyel kan akışı artırılmakta ve bu sayede arteriyel oksijen ile karbondioksit değerleri, cilt yüzeyinde ölçülen değerlere yaklaşmaktadır. Ancak, transkütan ölçümlerin arteriyel değerlerle uyumu, cilt gaz difüzyonunu etkileyen faktörlerden etkilenmektedir. Oksijenin ciltteki difüzyon kapasitesi, karbondioksit için olan kapasiteden belirgin şekilde daha düşüktür ve yaşla birlikte azalmaktadır. Bu durum, transkütan oksijen ($TcPO_2$) seviyelerinin yalnızca ince neonatal ciltlerde arteriyel seviyelere ulaşabilmesine olanak tanımaktadır [63].

Elektrot altındaki cilt, kapillerlerin maksimum vazodilatasyonunu sağlamak amacıyla ısıtıldığında, kan akışındaki artış cilt yoluyla oksijen difüzyonunu artırmaktadır. Maksimum vazodilatasyon sırasında, PaO_2'nin yetişkinlerde $TcPO_2$ ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, PaO_2 ve $TcPO_2$ fizyolojik olarak farklıdır ve aralarındaki ilişki, özellikle elektrot altındaki kan akışı olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Eickhoff, Ishihara ve Jacobsen (1979), $TcPO_2$'nin normal ciltte kan akışıyla doğrudan ilişkili olduğunu ve elektrot altındaki kan basıncına bağlılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Benzer şekilde, Gothgen ve Jacobsen (1978), $TcPO_2$'nin ortalama arteriyel kan basıncıyla doğrudan ilişkili olduğunu gözlemlemiştir [64].

Kronik iskemik durumlarda cilt kan akışı ve perfüzyon basıncındaki düşüş, ciltteki oksijen basıncının azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, transkütan oksijen basıncı ($TcPO_2$) bu değişiklikleri yansıtarak iskemi derecesi ile ilişkilendirilmeli ve cildin oksijen

seviyesini doğru bir şekilde değerlendirmeye olanak tanımalıdır. Sensör tarafından algılanan oksijen miktarı, oksijen taşınımı ve yerel fizyolojik taleplerin dengesiyle cildin metabolik durumunu göstermektedir.

$TcPO_2$ ölçümleri, amputasyon seviyesinin belirlenmesi, yara iyileşmesinin değerlendirilmesi, hiperbarik tedavi etkinliğinin izlenmesi ve periferik arter hastalıklarının tanısı gibi klinik uygulamalarda kullanılmaktadır. Ayrıca, arteriyel kalsifikasyondan etkilenmediği için diyabetik vasküler hastalığın değerlendirilmesinde özellikle faydalı bir yöntem olarak kabul edilmektedir [65].

Transkütan oksijen ölçümü için cilt yüzeyinin algılama alanında belirli bir sıcaklık aralığında tutulması gerekmektedir. Sıcaklık, kaydedilebilir sonuçlar elde etmek için yeterince yüksek, ancak cilde zarar vermeyecek kadar düşük olmalıdır. Kritik sıcaklık, bireylerin yaş gruplarına ve sensörün yerleştirildiği bölgeye bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Literatüre göre, cilt için maksimum güvenli sıcaklık ortalama 46°C olarak kabul edilmektedir.

Mevcut transkütan ölçüm sistemlerinde, sensörler cilt yüzeyiyle ayrılabilir bir membran aracılığıyla temas etmektedir. Sensörler, yeniden kullanım öncesinde hazırlanmalı ve sterilize edilmektedir. Kullanılan membranlar manuel olarak değiştirilmekte, sensörler ise 4-6 saatlik sürekli kullanımın ardından yeniden doldurulmaya ihtiyaç duymaktadır. Yıllar içinde, ideal bir transkütan cihaz geliştirmek için çeşitli iyileştirmeler yapılmıştır [66].

$TcPO_2$ seviyelerinin, cilt oksijenasyonunun güvenilir bir göstergesi olduğu ve tedavi planlamasında, olası ampütasyon kararları dahil, yaygın olarak kullanıldığı gösterilmiştir. Quigley ve Faris, $TcPO_2$ ölçümlerini periferik arteriyel oklüzif hastalığın şiddetini ve klinik ilerlemesini belirlemek için kullanmıştır. Ayrıca, saf oksijen soluma veya HBOT sırasında $TcPO_2$ ölçümlerini, HBOT için hasta seçimi yapmak amacıyla uygulamışlardır. Yara çevresindeki $TcPO_2$ seviyelerindeki belirgin artış, HBOT'nin faydalı etkilerini göstermektedir. Quigley ve Faris, alt ekstremite yaraları için HBOT uygulanan diyabetik hastalarda $TcPO_2$ ölçümünün güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla 1144 hastayı içeren geriye dönük bir analiz gerçekleştirmiştir. Çalışmada, ABD'deki altı basınç odasından, oda havası soluma, deniz seviyesinde oksijen soluma ve basınç odasında oksijen soluma gibi farklı koşullar altında $TcPO_2$ verileri elde edilmiştir. Hiperbarik koşullarda ölçülen $TcPO_2$, HBOT'nin başarısını veya başarısızlığını ayırt etmek için en etkili ölçüm olarak belirlenmiştir. Çalışmada, 200 mmHg eşik değeri kullanılarak %74 güvenilirlik elde edilmiştir. Bu sonuçlar, Wattel ve Mathieu'nun

$TcPO_2$'yi hiperbarik koşullarda bir tarama aracı olarak kullanmayı destekleyen bulgularını doğrulamaktadır [67, 68].

Modern transkütan cihazlar, bakım ve kullanım açısından önemli gelişmeler göstermektedir. Küçük bir sensör, hava geçirmez yapışkanlı bir halka ile cilde sabitlenmekte ve ısıtma elemanı, sensör altındaki sıcaklığı 44°C'ye kadar artırmaktadır. Bu ısıtma, lokal cilt hiperemisine, kan akış direncinin azalmasına ve kapiller kanın arteriyolizasyonuna neden olmaktadır. Sonuç olarak, pO_2 seviyeleri artırılmakta ve pCO_2 değerleri arteriyel seviyelere yaklaşmaktadır. Sensör ile cilt arasındaki sıvı, dermal dokudaki pO_2'nin sensörle dengeye ulaşmasını sağlamaktadır. Stabil $TcPO_2$ okumaları genellikle 20-30 dakika içinde elde edilmektedir.

$TcPO_2$ izleme, sensörün ciltte maksimum 4 saat süreyle kalması gerektiğinden tamamen noninvaziv olarak kabul edilmemektedir. Test, hastanın sırtüstü pozisyonda ve oda sıcaklığında rahatça yapılabilmektedir. Oksijen inhalasyonu, uzuv pozisyonunun değiştirilmesi ve göğüs duvarı normalize $TcPO_2$ değerleri, testin duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmaktadır. Modern cihazlar, Radiometer (*Kopenhag, Danimarka)* tarafından üretilen taşınabilir TCM400 gibi, aynı anda altı bölgeden $TcPO_2$ ölçümü sağlayabilmektedir [69].

Transkütan oksijen ölçümlerinin doğruluğunu artırmak için çeşitli teknikler uygulanmaktadır. Sensör probunun 44°C'ye kadar ısıtılması, lokal damar direncini azaltarak daha tutarlı ve doğrusal sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır. Ek olarak, aşağıdaki yöntemler doğruluğu artırmaktadır:

Oksijen İnhalasyonu Öncesi ve Sonrası Ölçümler: Oksijen inhalasyonu öncesi ve sonrası yapılan ölçümler, sonuçların karşılaştırılmasını kolaylaştırmaktadır.

Uzuv Pozisyonunun Değiştirilmesi: Uzuv pozisyonu değiştirilerek yapılan ölçümler, kan akışı değişimlerinin etkilerini değerlendirmektedir.

Oksijen İzobar Haritalama: Ekstremitelerde oksijen basıncının haritalanması, bölgesel oksijenasyonu ayrıntılı bir şekilde analiz etmektedir.

Transkütan Oksijen İyileşme Süresi: Sensör çıkarıldıktan sonra oksijen basıncının normale dönme süresinin ölçülmesi, doku oksijenasyonunun durumunu belirlemektedir.

Bu yöntemler, transkütan oksijen ölçümlerinin güvenilirliğini ve klinik uygulanabilirliğini artırmaktadır [70].



Resim 2.1. Transkütan oksijen cihazının oda havasında %100 oksijen solunurken kullanıldığını gösteren fotoğraf.

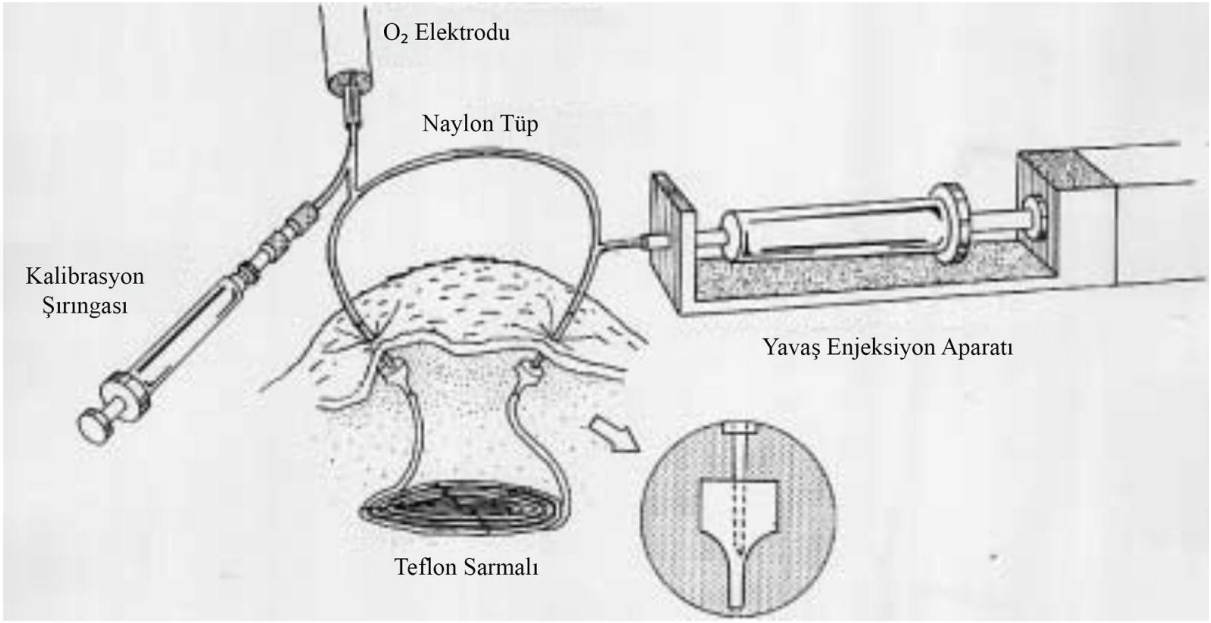
Özetle, transkütan doku oksijen basıncı ($TcPO_2$), periferik arter yetmezliği, cilt perfüzyonu ve diğer vasküler bozukluklarda noninvaziv bir tanı aracı olarak önemli bir rol oynamaktadır. Dinlenme, egzersiz ve egzersiz sonrası yapılan ölçümleriyle $TcPO_2$, tedavi protokolüne rehberlik etmekte ve O_2 yüklemesi veya revaskülarizasyona verilen yanıtı değerlendirmektedir. Ayrıca, yara iyileşme potansiyelinin belirlenmesi, vasküler hastalıkların taranması, revaskülarizasyon başarısının değerlendirilmesi, ampütasyon seviyesinin tahmini ve HBOT'nin etkinliğinin belirlenmesinde güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

8. Silastik Tüp Tonometri

Silastik tonometri, doku oksijen basıncını (pO_2) ölçmek için geliştirilen invaziv bir tekniktir ve geniş doku alanlarının ortalama oksijenlenmesini değerlendirmede kullanılmaktadır. Bu yöntem, doku içindeki gazların (örneğin O_2 ve CO_2) bir tüpte dolaşan sıvı ile dengelenmesi prensibine dayanmaktadır. Gazların bu dengeye ulaşma sürecinde yapılan ölçümler, doku oksijenasyonu hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Ayrıca, silastik

tonometri yöntemi, doku oksijenasyonu ile ilişkili çeşitli parametreleri ölçmek için etkili bir araç olarak değerlendirilmektedir **(Şekil 2.6)**.

Tonometre, 2-7 cm uzunluğunda bir silastik tüpten oluşmakta ve 18 numara kesici uçlu bir spinal iğneye monte edilmektedir. İğne, cilt altı dokudan yaklaşık 5 cm ilerletildikten sonra tekrar cilt yüzeyine çıkarılarak tonometreye giriş ve çıkış noktaları sağlamaktadır. Tüp içerisinden yavaşça geçirilen fizyolojik serum, dokudaki gazların sıvıyla dengelenmesi için yeterli süre tanımaktadır. Bu süreç tamamlandıktan sonra, tüpün ucuna 25 µm çapında bir polarografik oksijen elektrodu yerleştirilerek oksijen basıncı sürekli olarak ölçülmektedir. Alternatif olarak, serum tüpe yerleştirilip dengeye ulaşması beklenmekte ve ardından tüpten toplanarak standart laboratuvar kan gazı cihazlarında analiz edilmektedir.



Şekil 2.6. *Silastik tüp tonometrinin uygulamasını gösteren şekil*

Silastik tonometri ile yapılan ölçümler, bölgesel kan akışı, arteriyel oksijen basıncı ve mikrodamar perfüzyonu ile orantılıdır. Yöntem, doku oksijen basıncını sürekli ve uzun süreler boyunca izleme olanağı sunmaktadır. Elektrot yerinde kalibre edilebilmekte ve kan akışı değişiklikleri Fick prensibine göre hesaplanabilmektedir.

Tonometrenin birkaç gün boyunca hastanın vücudunda kalabilmesi, aynı bölgedeki tekrarlı oksijen ölçümlerini mümkün kılmaktadır. Prosedür, basit bir uygulama yöntemine sahip olmasına rağmen invaziv bir teknik olduğundan, yerleştirme sırasında yeni bir travma riski taşımaktadır. Ayrıca, tonometre çevresinde pıhtılaşma ve inflamasyon, lokal kan akışında

geçici azalmaya yol açabilmektedir. Bunun yanı sıra, yöntem yalnızca geniş bir doku alanı için entegre değerler sağlamaktadır [71].

9. Optik Metodlar

a. Lüminesans Ömrü Görüntüleme

Luminescence Life Time Imaging (*LLI*)**,** biyolojik dokulardaki oksijen parsiyel basıncını (pO_2) non-invaziv ve yüksek hassasiyetle ölçen bir görüntüleme yöntemidir. Teknoloji, fosforlanma süresinin oksijen varlığına duyarlılığına dayanmakta ve oksijen dağılımını iki boyutlu haritalar halinde göstermektedir. LLI, geleneksel yöntemlere kıyasla hassas mikro dolaşım değerlendirmelerinde üstünlük sağlayan etkili bir araçtır [72].

b. Temel İlkeler

Luminescence, bir materyalin dış bir enerji kaynağı tarafından uyarıldığında emdiği enerjiyi ışık olarak yaymasıdır ve bu süreç floresans veya fosforesans mekanizmalarıyla gerçekleşmektedir. LLI (*Luminescence Lifetime Imaging*), oksijenin fosforlanma yaşam süresi üzerindeki etkisini ölçerek oksijen seviyelerini belirlemektedir. Bu yöntemin adımları şu şekilde özetlenmektedir:

Fosfor Sensörleri: Platin bazlı porfirin bileşikleri gibi oksijen duyarlı fosfor malzemeleri kullanılmakta olup bu malzemeler, ışıkla uyarıldığında belirli bir süre boyunca fosforlu ışık yaymaktadır.

Oksijenin Etkisi: Fosforlanma süresi, oksijen moleküllerinin enerji transferi yoluyla fosforlu ışığı sönümlemesi sonucu kısalmakta olup bu süreç "sönümleme" olarak adlandırılmaktadır.

Modüle Edilmiş Uyarma ve Ölçüm: Modüle edilmiş bir ışık kaynağı (örneğin LED) ve zaman çözünürlüklü algılama sistemi kullanılarak fosforlanma süresi ölçülmektedir. Uyarılan fosfor sensörlerinin ışık yayılım süresi, CCD kamera veya fotodetektör yardımıyla tespit edilmektedir.

Faz Kayması ve Yaşam Süresi Hesaplama: Fosforlu ışığın faz kayması oksijen konsantrasyonuna bağlı olarak ölçülmekte olup bu veriler, fosforlanma yaşam süresinin

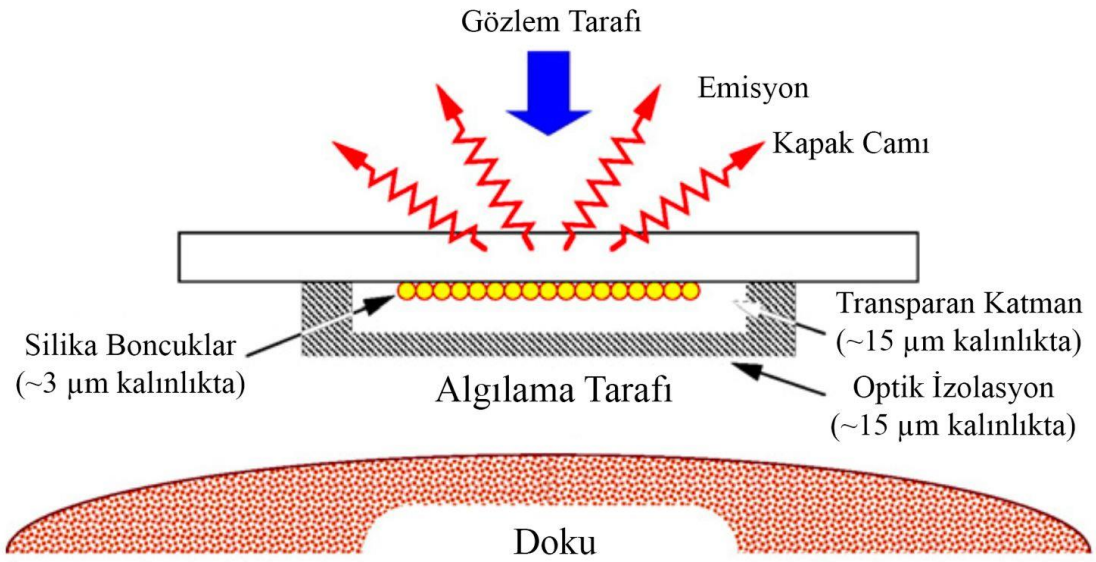
hesaplanmasında kullanılmaktadır. Ölçümler matematiksel modellerle analiz edilerek oksijen seviyeleri belirlenmektedir [73].

LLI (*Luminescence Lifetime Imaging*) süreci, sensör hazırlığıyla başlamaktadır. Oksijen duyarlı fosfor sensörleri genellikle şeffaf bir polimer film içine immobilize edilmektedir. Bu film, dokunun yüzeyine yerleştirilerek oksijenin yayılmasına izin vermektedir. Ardından, LED veya benzeri yüksek güçlü bir ışık kaynağı sensörü uyarmaktadır. Işık kaynağı, kısa süreli darbeler halinde çalışarak hassas zamanlama sağlamaktadır. Bu esnada, oksijenin fosforlanma süresini kısaltma etkisi, CCD kamera veya fotodetektör ile kaydedilmektedir. Elde edilen veriler, oksijenin iki boyutlu haritasını oluşturmak için kullanılmaktadır. Toplanan bilgiler, yaşam süresi ve oksijen konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi çözmek amacıyla matematiksel analizlere tabi tutulmakta ve oksijen dağılımının bölgesel haritalarını sunmaktadır.

c. Avantajları ve Klinik Uygulamaları

- **Non-İnvaziv Ölçüm:** Dokuya zarar vermeden oksijen ölçümü yapılmasını sağlamaktadır.
- **Yüksek Çözünürlük:** İki boyutlu oksijen haritaları oluşturarak bölgesel oksijenasyon hakkında ayrıntılı bilgi sunmaktadır.
- **Hassasiyet:** Fosforlanma süresi, oksijen konsantrasyonundaki küçük değişikliklere karşı yüksek duyarlılık göstermektedir.
- **Gerçek Zamanlı Görüntüleme:** Oksijen dinamiklerini gerçek zamanlı olarak izleme olanağı sunmaktadır.

Bu yöntem, cilt greftleri, yara iyileşmesi, vasküler hastalıklar ve tümör oksijenasyonu gibi durumların değerlendirilmesi için geliştirilmiş bulunmaktadır. Özellikle transkütan oksijen basıncının ($TcPO_2$) ölçümünde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [74].



Şekil 2.7. Lüminesans Ömrü Görüntülemenin çalışma mekanizmasını şematize eden görsel

10. Spektrofotometrik Ölçüm Yöntemleri

Spektrofotometrik ölçüm, bir maddenin ışığı absorplama veya yansıtma özelliklerini inceleyerek kimyasal yapı, konsantrasyon ve diğer özellikler hakkında bilgi sağlayan bir analiz yöntemi olarak tanımlanmaktadır. Yöntem, ışığın madde içerisinden geçerken veya madde tarafından yansıtılırken yoğunluğundaki değişiklikleri ölçmektedir.

Bu yöntemin temel prensibi, ışık absorpsiyonuna dayanmaktadır. Bir madde üzerine gönderilen ışığın bir kısmı absorbe edilirken, geri kalan ışık madde içinde yol alır. Bu süreç, Lambert-Beer Kanunu ile ifade edilmektedir:

$$A = \varepsilon.c.l$$

- A: Absorbans,
- ε: Molar soğurma katsayısı,
- c: Konsantrasyon (mol/L),
- l: Işık yolu uzunluğu (cm).

Bu temel prensipler doğrultusunda, çalışmamızın ilerleyen bölümlerinde spektrofotometrik ölçüm yöntemleri daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır [75].

a. Nabız Oksimetrisi

Oksijen doygunluğu (sO_2), nabız oksimetrisi ile sürekli ve noninvaziv bir şekilde ölçülebilmektedir. Bu yöntem, parmak veya ayak parmağı gibi nabızlanan kapiller yataklar üzerinden ışık emilimini temel almaktadır. Nabız oksimetrisi, iki LED ışık kaynağı kullanmaktadır: biri kırmızı (660 nm), diğeri ise kızılötesi (940 nm) ışık yaymaktadır. Işıkla oksijen ölçümü, hemoglobinin oksijen bağlanması sonrasında ışığı farklı dalga boylarında emmesi prensibine dayanmaktadır. Oksijen bağlanması, hemoglobinin renginde derin kırmızıdan parlak kırmızıya doğru bir değişikliğe yol açmakta olup bu renk değişimi, ışık emilimindeki farklılıklarla ölçülmektedir.

Deri ve dokular bir miktar ışık absorbe etse de, ölçülen değişken emilim yalnızca arteriyel atımlardan kaynaklanmaktadır. Kırmızı ve kızılötesi dalga boylarındaki emilim farkları, hemoglobin için sO_2 değerini hesaplamakta kullanılmaktadır.

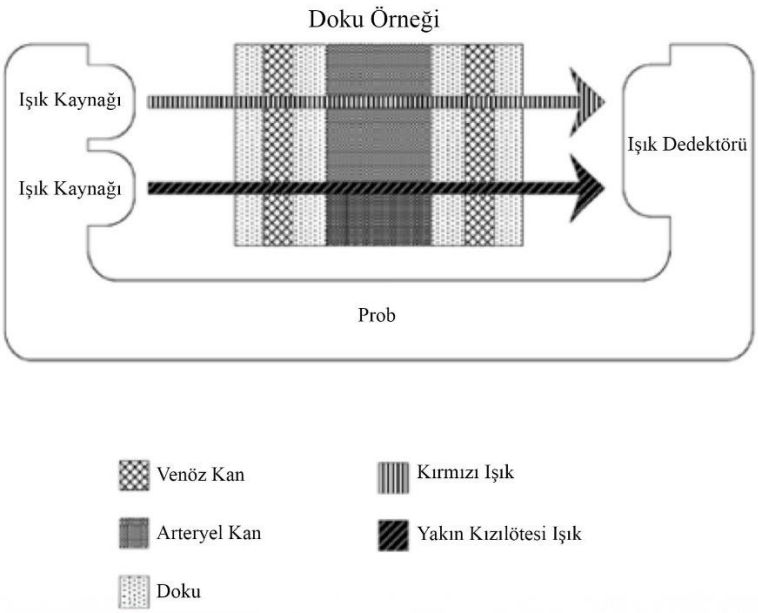
Nabız oksimetrisinin bir sınırlılığı, methemoglobin (met-Hb) veya karboksihemoglobin (CO-Hb) gibi hemoglobin türleri için oksijen doygunluğunu doğru ölçememesidir. Örneğin, yüksek CO-Hb seviyesine sahip bir hastada $\%O_2Hb$ azalabilir, ancak nabız oksimetresi normal bir sO_2 değeri gösterebilir. Bu nedenle, kooksimetre gibi kan örneği gerektiren yöntemler, $\%O_2Hb$, met-Hb ve CO-Hb yüzdelerini doğru bir şekilde belirlemek için kullanılmaktadır [76].

Hemoglobinin çözelti içinde in vitro olarak emdiği ışık miktarı, Lambert-Beer yasasına göre açıklanmaktadır. Bu yasa, absorbansı (A), molar absorptivite (ε), hemoglobin konsantrasyonu (c) ve ışığın çözelti içinde kat ettiği mesafe (l) ile ilişkilendirmektedir.

$A = \varepsilon.c.l$

Hemoglobin konsantrasyonu arttıkça veya ışığın çözelti içinde kat ettiği mesafe uzadıkça, absorbans da artmaktadır. Çözelti içinde ışık emen iki madde bir arada bulunduğunda (örneğin oksijenli hemoglobin ve oksijensiz hemoglobin), toplam absorbans, bu maddelerin her birinin ayrı ayrı emdiği ışığın toplamına eşittir.

Farklı iki dalga boyunda toplam absorbansın ölçülmesi, her dalga boyu için birer absorbans denklemi oluşturulmasını sağlamaktadır. Bu iki denklem aynı anda çözülerek oksijenli hemoglobin (HbO_2) ve oksijensiz hemoglobinin (Hb) relatif konsantrasyonları hesaplanmaktadır. Oksijen doygunluğu (sO_2) ise, oksijenli hemoglobinin toplam hemoglobine oranı ile belirlenmektedir.



Şekil 2.8. Nabız oksimetrisinin çalışma mekanizmasını şematize eden görsel

Nabız oksimetri, ışığın doku içinden kolayca geçtiği, güçlü bir nabzın mevcut olduğu ve arteriyel doygunluğun, oksijen basıncındaki değişikliklere hızlıca uyum sağladığı durumlarda en iyi şekilde çalışmaktadır. Ancak, ışığın dokudan geçişi zayıfsa, ışık sinyali doğru bir şekilde ölçülememektedir. Aynı şekilde, nabız zayıf olduğunda arteriyel emilim bileşeni tanımlanamamakta ve doygunluk değişimi olmadığında oksijenasyon değişiklikleri gözden kaçmaktadır.

Stazis, hipotansiyon, anemi, lokalize vazokonstriksiyon, hipovolemi, hiperoksi, şiddetli hipoksi ve şok gibi durumlar, sistolik arteriyel değişikliklerin algılanmasını engelleyerek pulse oksimetrenin doğruluğunu olumsuz yönde etkilemektedir.

Bu nedenle, nabız oksimetri doygunluk hakkında hızlı ve noninvaziv bilgi sağlayabilmesine rağmen, invaziv bir kalibrasyon yapılmadıkça sonuçlar kesin olarak kabul edilememektedir. Arteriyel doygunluğu normal aralıklarda olan ve ek oksijen tedavisi almayan bireyler için nabız oksimetri etkili bir izleme yöntemi olarak kullanılabilmektedir. Ancak hasta bireylerde veya oksijen tedavisi alan hastalarda, güvenilir sonuçlar için kalibre edilmiş gazlarla ölçüm yapılması gerekmektedir.

Hastanın oksijenasyon durumu konusunda herhangi bir şüphe söz konusu olduğunda, nabız oksimetri okumalarının kan gazı analizi gibi standart bir referans yöntemi ile

doğrulanması önerilmektedir. Bu doğrulama, doğru klinik değerlendirme ve tedavi yönetimi için kritik bir adım olarak kabul edilmektedir [77].

- **Yakın Kızılötesi Spektroskopi**

Profesör Frans F. Jöbsis, Duke Üniversitesi'nde NIRS (*Yakın Kızılötesi Spektroskopi*) uygulamalarının öncüsü olarak kabul edilmektedir. 1977'de yayımladığı çalışmadan önce, beyin gibi katı organların incelenmesinde yansıma spektrofotometrisi ve yüzey floresansı gibi görünür ışık teknikleri kullanılmaktaydı. Jöbsis, NIRS teknolojisini iskelet kası dahil olmak üzere diğer dokulara genişletmiştir. Pennsylvania Üniversitesi'nde Britton Chance'in laboratuvarında postdoktora araştırmacısı olarak, optik izleme yöntemleri üzerine çalışmıştır. Bu süreçte, sitokrom c oksidazın (*cyt c*) redoks durumunu incelemek amacıyla morötesi ve görünür ışık spektrumları kullanarak mitokondriyal solunum davranışını analiz etmeye odaklanmıştır.

Morötesi ve görünür bölgedeki fotonlar dokulara yeterince derin nüfuz edemediğinden, bu bölgelerdeki analizler için dokuların cerrahi olarak açılması gerekmekteydi. Açık kafatası hayvan deneylerinde, Jöbsis, hem a bileşenini 605 nm'de turuncu bölgede ve hem a3'ü 445 nm'de mor bölgede incelemeye çalışmıştır. İskelet kasında cyt c'nin diğer dokulara ve izole mitokondrilere göre daha az indirgenmiş olduğunu gözlemlemiştir. Solunum zincirinin oksidasyon/indirgenme (redoks) durumlarındaki bu farklılık, Jöbsis'i iskelet kasındaki cyt c'nin in vivo davranışını araştırmaya yönlendirmiştir.

NIRS kullanarak yaptığı çalışmalarda, hem a3 ile ilişkili bakır atomunun anoksiye yanıt vermediğini ve normoksik koşullarda indirgenmiş olabileceğini bulmuştur. Buna karşılık, hem a'nın bakır atomunun kısmen indirgenebildiği görülmüştür. Bu bulgular, NIRS'in farklı dokuların oksijenasyon durumlarını değerlendirmek için etkili bir yöntem olduğunu ortaya koymaktadır.

1977'de Frans F. Jöbsis, Science dergisinde yayımlanan çalışmasında, cerrahi müdahale gerekmeksizin hemoglobin (Hb) oksijenasyonu, toplam Hb ve sitokrom c'nin (cyt c) hipoksik koşullardaki durumlarını açık kalp ve beyinde gözlemlemiştir. Hayvan modelleriyle yaptığı çalışmalarda, cyt c'nin oksijen yeterliliğinin NIRS kullanılarak güvenilir şekilde izlenebileceğini göstermiştir.

Deneylerini insanlara genişleten Jöbsis, hiperventilasyon ile indüklenen hipokapni sonucu beyindeki toplam Hb azalmasını başarıyla takip etmiştir. Daha sonraki çalışmalarında sıçan beyin korteksinde doku oksijen basıncı (PtO_2) ile cyt c'nin redoks durumunu in situ olarak aynı anda ölçmüştür. Bu ölçümler, azalan PtO_2'nin cyt c indirgenmesi ile doğrudan ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [78].

Yakın kızılötesi spektroskopi (NIRS), in vivo doku oksijenasyonunu izlemek için giderek daha değerli bir araç haline gelmiştir. İlk olarak 1876'da ışığın emilim değişikliklerinin keşfedilmesiyle temelleri atılan bu teknoloji, 1977'de Jöbsis'in yayımladığı önemli bir makaleyle tıp alanında geniş uygulama bulmuştur.

NIRS, 700-850 nm dalga boyundaki ışığın emilim ve saçılma özelliklerindeki değişiklikleri kullanarak doku oksijenasyonunu değerlendirmektedir. Günümüzde kullanılan en pratik NIRS cihazları, sürekli dalga ışığıyla doku oksijenasyonunun göreceli değerlerini sağlar. Daha doğru ve hassas sinyaller elde etmek için faz modülasyonlu veya darbeli ışık yöntemleriyle hem emilim hem de saçılma izlenebilmektedir. NIRS, yaklaşık 10 Hz zaman çözünürlüğüyle çalışmakta ve birden fazla kaynak-dedektör çifti kullanarak düşük çözünürlüklü görüntüleme sunmaktadır.

Tablo 2.4. Dalga boyu ve absorbans ilişkisinin tablo gösterimi

Dalgaboyu (nm)	Etkilenen Doku Bileşeni	Özellikler
700-800	Hemoglobin (Hb)	Kan oksijenasyonu
800-850	Oksijenlenmiş Hemoglobin (HbO_2)	Oksijen taşıma kapasitesi
850-950	Deoksihemoglobin (HHb)	Hipoksi değerlendirmesi
950-1000	Su (H_2O)	Su içeriği analizi
1000-1200	Lipid ve Su	Doku kompozisyonu

Birçok NIRS cihaz türü, farklı spektral özellikler ve uygulama alanlarına göre sınıflandırılmaktadır. Bu cihazlar arasında tek mesafeli sürekli dalga spektroskopisi (NIRSDCWS), çok mesafeli sürekli dalga spektroskopisi (NIRMDCWS), zaman çözünürlü spektroskopi (NIRTRS), faz modülasyon spektroskopisi (NIRPMS), yaygın korelasyon spektroskopisi (NIRDCS) ve yaygın yansıma spektroskopisi (NIRDRS) bulunmaktadır.

NIRDCS, derin dokulara nüfuz etmek için koherent NIR ışığı kullanmakta ve eritrositlerin hareketlerine duyarlı yayılmış ışık beneklenme dalgalanmalarını ölçmektedir. Hızla gelişen bu teknik, yüzeysel kaslarda kan akışını sürekli olarak izlemeye olanak tanımaktadır. NIRDRS ise optik faz kaymasını ölçerek kas kan akışını değerlendiren, hareket

eden kan hücrelerine dayalı bir metodoloji kullanmaktadır. Bu yöntem, kasların kan dolaşımını izlemek için etkili bir yaklaşım sunmaktadır.

Yakın kızılötesi spektrofotometri (NIRS), sitokrom aa_3'ün renk değişimlerini ölçerek mitokondriye yeterli oksijen teslimini değerlendiren bir yöntemdir. Elektron taşıma zincirindeki bu sitokrom, hücresel solunumda oksijenin kullanıldığı kritik noktadır. Aynı yöntem, kanın veya sitosolik sitokrom oksidazın renk değişimlerini değerlendirmek için de kullanılabilmektedir.

Yakın kızılötesi ışık (NIR, 700–2000 nm), görünür ışıktan (360–700 nm) daha az saçılmakta ve biyolojik dokulara daha derin nüfuz etmektedir. Ancak, suyun artan ışık emilimi 900 nm üzerindeki dalga boylarında bu nüfuz etme kapasitesini sınırlamaktadır. Suyun ve lipitlerin ışık emilim zirveleri sırasıyla 976 nm ve 927 nm civarındadır. Bu nedenle, NIRS ölçümleri genellikle 700–850 nm aralığındaki dalga boylarını kullanmaktadır. Bu aralıktaki başlıca emici bileşenler intravasküler hemoglobin (Hb), intramüsküler miyoglobin (Mb) ve mitokondriyal sitokrom c (cyt c) olarak bilinmektedir.

NIRS, O_2'ye bağlı emilim değişimlerini değerlendirmek için 760 nm ve 850 nm gibi dalga boylarını kullanarak beyin, kas ve karaciğer gibi organlarda hem içeren bileşiklerin oksijen durumlarını ölçmektedir. Bu özellikleriyle NIRS, oksijen transportu ve doku oksijenasyonu değerlendirmelerinde önemli bir araç olarak kabul edilmektedir [79].

Sitokrom aa_3, oksitlendiğinde kırmızı ve yakın kızılötesi spektrumda renk değişiklikleri göstermekte olup bu değişiklikler, hemoglobin doygunluğundaki varyasyonları analiz etmek için kullanılan yöntemlere benzer şekilde incelenebilmektedir. Aa_3'ün indirgenmiş formunun fazlalığı, mitokondrilere yeterli oksijen taşınmadığını ve hipoksi durumunun mevcut olduğunu göstermektedir. Bu durumda, hemoglobin doygunluk oranı veya dokulara taşınan kan hacmi ne olursa olsun, hipoksi söz konusudur. Yakın kızılötesi sitokrom spektrofotometrisi, hipoksinin son ortak faktörünü ölçmekte ve tüm hipoksi türlerini, özellikle orta ve şiddetli formda tespit edebilmektedir.



Resim 2.2. Serebral oksimetri cihazının görseli

Yakın kızılötesi izleme, hem hayvanlarda hem de insanlarda hipoksiyle ilişkili sitokrom oksidasyonundaki değişiklikleri kolayca tespit edebilmektedir. Yöntem, spesifik manevralar sırasında arteriyel oksijen satürasyonu (SaO_2) veya venöz satürasyonu (SvO_2) belirlemek için uyarlanabilmektedir. Ayrıca, indometasin uygulanması sonrası beyin kan akışı ve kan hacmindeki değişiklikleri incelemek için de kullanılmıştır. Yakın kızılötesi izleme, klinik manevralar ve ciddi hastalıkların beyin oksijen taşıma ve kan akışı üzerindeki etkilerini rutin olarak izlemek için yararlı bir araç olarak kabul edilmektedir.

Yakın kızılötesi ölçümlerin kantitatif olabilmesi için belirli varsayımların karşılanması gerekmektedir:

Işığın Doku İçindeki Yol Uzunluğu (L): Işığın doku içinde kat ettiği mesafe bilinmelidir. Bu bilgi, biyolojik dokular için uyarlanmış Beer kanunu formülasyonunun çözümünde kritik öneme sahiptir.

Yol Uzunluğunun Sabitliği: Işığın doku içindeki yol uzunluğunun zamanla sabit kalması gerekmektedir. Zamanla değişiklik gösteren bir yol uzunluğu, ölçümlerin tutarlılığını olumsuz etkileyebilmektedir.

Dalga Boyları İçin Eşit Yol Uzunluğu: Kullanılan tüm ışık dalga boylarının doku içinde aynı mesafeyi kat etmesi gerekmektedir. Farklı dalga boylarının farklı mesafeler kat etmesi, ölçüm doğruluğunu azaltabilmektedir.

Bu varsayımlar, ölçümlerin güvenilirliğini artırmayı hedeflemekle birlikte, yol uzunluğunun zamanla değişebileceği ve bu değişikliklerin ölçüm sonuçlarını etkileyebileceği unutulmamalıdır. Ortalama yol uzunluğunu belirlemek için verici ve dedektör arasındaki mesafenin ölçülmesi, kantitatif analizlerin doğruluğunu artırmaya yardımcı olabilmektedir.

Yol uzunluğundaki değişkenlik, ışığın dokuda saçılma ve emilme süreçlerinden kaynaklanmaktadır. Işık, dokunun içine girdiğinde, birçok kez saçılarak ilerlemekte ve sonunda dokudan kaçmaktadır. Saçılma sayısı arttıkça, ışığın dokuda kat ettiği mesafe uzamaktadır. Daha az saçılan ışık daha kısa mesafe kat ederken, yoğun saçılmaya uğrayan ışık daha uzun bir yol izlemektedir. Bu durum, ışığın farklı mesafeler kat etmesine ve yol uzunluğunun değişkenlik göstermesine neden olmaktadır.

Eğer dokuda ışığı emen bir madde (örneğin hemoglobin) varsa, ışığın bir kısmı bu madde tarafından emilmektedir. Uzun mesafeler kat eden fotonlar, emici maddelere çarpma olasılığı daha yüksek olduğundan, bu ışık dokuyu terk edememektedir. Bu durum, dokudaki ışığın ortalama yol uzunluğunu kısaltmaktadır. Hemoglobin veya sitokrom konsantrasyonunun artması, ışığın daha fazla emilmesine neden olarak ortalama yol uzunluğunu daha da kısaltmaktadır.

Bu süreç, dokudaki oksijen ölçümlerinde ışığın yol uzunluğunun değişkenliğini anlamada önemlidir. Daha fazla emilen bölgelerde ışık daha kısa mesafeler kat etmekte ve bu durum ölçümlerdeki doğruluğu olumsuz etkileyebilmektedir. Her foton için yol uzunluğunun doğru bir şekilde belirlenmesi, ölçüm doğruluğunu artırmak için kritik öneme sahiptir. Ancak, bu durum yakın kızılötesi spektrofotometriyle yapılan sitokrom veya hemoglobin ölçümlerinde, yöntemin doğruluğunu sınırlayan temel bir faktör olarak kalmaktadır [77].

NIRS, geniş bir popülasyonda uygulanabilirliği ve klinik kullanım kolaylığı ile dikkat çekmektedir. Teknolojinin devam eden gelişmeleri arasında daha düşük maliyetli çözümler,

emilim ve saçılma tespitinde artan hassasiyet ve daha kompakt cihaz tasarımları bulunmaktadır. Bu ilerlemeler, NIRS'in daha yaygın ve etkili bir şekilde kullanılmasını sağlayarak, gelecekteki uygulamalar için umut verici bir perspektif sunmaktadır.

b. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Yöntemler

Dokuda oksijen ölçümünde kullanılan nükleer manyetik yöntemler, oksijen konsantrasyonlarının kantitatif ve hassas analizini sağlamaktadır. Bu yöntemler, oksijenin manyetik özelliklerini ve metabolik süreçler üzerindeki etkisini inceleyerek biyolojik sistemlerde oksijen dağılımını değerlendirmeye olanak tanımaktadır. Bu bağlamda, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI) ve Kan Oksijen Seviyesine Bağlı Görüntüleme (BOLD) gibi teknikler öne çıkmaktadır. Çalışmamızın devamında, bu yöntemler ayrıntılı bir şekilde ele alınacaktır.

c. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), dokulardaki metabolik aktiviteleri ve oksijen tüketimini ölçmek için kullanılan hassas bir görüntüleme yöntemi olarak tanımlanmaktadır. PET, pozitron yayıcı radyoizotopların bozunması sonucu oluşan gama ışınlarını algılayarak çalışmaktadır. Hipoksi belirteçleri arasında ^{18}F ile işaretlenmiş imidazoller (örneğin, ^{18}F - floromisonidazol, FMISO) ve ^{18}F içeren etanidazolün pentaflorlu türevi (EF5) yer almaktadır.

PET, oksijen tüketiminin yüksek hassasiyetle gerçek zamanlı ölçülebilmesini sağlayarak klinik uygulamalarda geniş bir kullanım alanı sunmaktadır. Özellikle beyin ve kalp gibi organlardaki oksijen tüketim oranlarının incelenmesi, tümör hipoksisinin değerlendirilmesi, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıkların teşhisinde oksijen dağılımının izlenmesi gibi hayati alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, PET'in radyoaktif izotop kullanımı gerektirmesi, yüksek maliyet ve sınırlı erişim gibi kısıtlamalara neden olmaktadır [80].

d. ^{19}F NMR

^{19}F Nükleer Manyetik Rezonans (*NMR*)**,** dokulardaki oksijen konsantrasyonlarının ölçümünde hassas ve non-invaziv bir yöntem olarak tanımlanmaktadır. Bu teknik, perflorokarbon (PFC) bazlı problar kullanarak dokulardaki oksijen seviyelerini doğrudan ve

kantitatif olarak ölçmektedir. Perflorokarbonlar, çözünmüş oksijene karşı manyetik duyarlılık göstermekte olup, ^{19}F sinyalleri oksijen konsantrasyonlarını analiz etmek için kullanılmaktadır. Bu özellik, yöntemin oksijen konsantrasyonlarını doğru bir şekilde değerlendirmesine olanak tanımaktadır.

^{19}F NMR**,** perflorokarbonların (PFC) yüksek oksijen çözünürlüğü özelliklerini kullanarak dokulardaki oksijen konsantrasyonlarını ölçmektedir. PFC molekülleri, intravenöz olarak emülsiyon formunda enjekte edilmekte ve dokulara difüze olmaktadır. Yaygın kullanılan PFC türleri arasında heksaflorobenzen (HFB) ve perfloro-15-crown-5-eter (15C5) bulunmaktadır.

PFC'lerin ^{19}F spin-lattice gevşeme hızı (R1)**,** çözünmüş oksijen konsantrasyonu ile doğrusal bir ilişki göstermektedir. Bu nedenle ^{19}F tabanlı oksimetri, mutlak oksijen konsantrasyonlarını kantitatif olarak ölçebilmektedir. Bu yöntem, dokuların oksijenasyon seviyesini belirlemekte ve hipoksi gibi patolojik durumları izlemektedir. Özellikle, tümör oksijenasyonu gibi dinamik değişikliklerin haritalanması ^{19}F NMR kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir [81].

e. BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) Görüntüleme

BOLD *(Blood Oxygen Level-Dependent)* görüntüleme, beyin aktivitelerini ve oksijen kullanımını non-invaziv bir şekilde değerlendiren, oksijen seviyelerine duyarlı bir yöntemdir. Bu teknik, fMRI (*Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme*) yönteminin temelini oluşturmaktadır. Çalışmamızın ilerleyen bölümlerinde, BOLD yöntemine ilişkin detaylı açıklamalara yer verilecektir.

BOLD görüntüleme, oksijenli hemoglobinin (HbO_2) ve oksijensiz hemoglobinin (deoxy-Hb) manyetik özelliklerindeki farklılıkları temel alarak çalışmaktadır. Oksijenli hemoglobin manyetik alanla etkileşime girmezken, oksijensiz hemoglobin paramanyetik özellikler göstererek manyetik alan heterojenliğine neden olmaktadır.

Beyin aktivitesi sırasında, artan kan akışı oksijenli hemoglobin miktarını artırırken oksijensiz hemoglobin oranını azaltmaktadır. Bu değişim, yerel manyetik alan heterojenliğini azaltarak BOLD sinyal gücünü artırmaktadır. Bu sinyaller, beyin bölgelerindeki oksijenasyon seviyelerindeki değişiklikleri ölçmekte ve dolaylı olarak dokuların oksijen tüketimini ve

metabolik aktivitelerini yansıtmaktadır. BOLD yöntemi, beyin işlevlerinin ve oksijen kullanım dinamiklerinin non-invaziv bir şekilde incelenmesinde etkili bir araç sunmaktadır.

BOLD görüntüleme, beyin işlevlerinin haritalanması, nörolojik bozuklukların incelenmesi, hipoksi veya metabolik değişikliklerin izlenmesi ve nörolojik araştırmalarda oksijen tüketiminin ölçülmesi gibi alanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntemin yaygın olarak tercih edilmesinin temel sebepleri, non-invaziv bir teknik olması ve iyonlaştırıcı radyasyon içermemesidir. Ancak, yüksek maliyet ve uzun analiz süresi, yöntemin başlıca dezavantajları arasında yer almaktadır [82].

f. EPR (Elektron Paramanyetik Rezonans) Oksimetri

EPR oksimetri, doku oksijen seviyelerini ölçmek için non-invaziv veya minimal invaziv bir manyetik rezonans yöntemi olarak tanımlanmaktadır. Bu teknik, yalnızca eşleşmemiş elektrona sahip paramanyetik türleri algılayarak moleküler oksijenin konsantrasyonunu belirlemektedir. Oksijenin paramanyetik özelliğinden yararlanan yöntem, oksijen moleküllerinin dışarıdan uygulanan paramanyetik bir madde (spin probu) ile etkileşimini ölçmekte olup oksijenin parsiyel basıncı (pO_2) hakkında bilgi sağlamaktadır. EPR oksimetrisi, biyolojik dokularda oksijen dağılımını haritalamak ve bu dağılımın zaman içindeki değişimlerini izlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır.

EPR oksimetri, paramanyetik özelliklere sahip bir spin probunun biyolojik sisteme uygulanmasını temel almaktadır. Lityum Fitalosiyanin veya Charcoal gibi paramanyetik maddeler, oksijenle etkileşime girerek manyetik rezonans sinyalleri üretmektedir. Spin probu, manyetik bir alana yerleştirildikten sonra mikrodalga radyasyonuna maruz bırakılmakta ve bu süreçte oksijen molekülleriyle etkileşim sonucu enerji değişimleri algılanmaktadır.

Manyetik alandaki değişimler, probun çevresindeki oksijen konsantrasyonuna bağlı olarak EPR spektrumunda değişikliklere neden olmaktadır. Bu spektrum, dokulardaki oksijen parsiyel basıncı (pO_2) seviyelerini belirlemek için analiz edilmektedir. Spektral analiz, oksijen miktarını hesaplamada kullanılmakta ve böylece doku oksijenasyonu kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir [83].



Resim 2.3. EPR (Elektron Paramanyetik Rezonans) Oksimetri cihazının görseli

EPR oksimetri, düşük oksijen konsantrasyonlarını yüksek hassasiyetle ölçebilmesi, doğrudan ve mutlak pO_2 ölçümleri sağlaması, ve spin probunun doku içinde uzun süre kalabilmesi sayesinde zamanla değişen oksijen seviyelerinin izlenmesine olanak tanıması gibi avantajlar sunmaktadır. Bu özellikleri, yöntemi diğer oksijen ölçüm tekniklerinden ayıran önemli üstünlüklerdir.

Dezavantajları arasında ise probun biyolojik sisteme enjekte edilmesinin invaziv bir işlem gerektirmesi, yüksek teknoloji gerektiren cihazların ve prob hazırlık süreçlerinin yöntemin uygulanabilirliğini kısıtlayabiliyor olması bulunmaktadır.

EPR oksimetrisi, günümüzde kanser tedavilerinde tümör oksijen seviyelerinin belirlenmesi, beyin, kalp ve diğer organlardaki hipoksik durumların izlenmesi ve oksijenasyonun yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi gibi çeşitli klinik alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır [84].

III. GEREÇ ve YÖNTEMLER

A. Katılımcılar

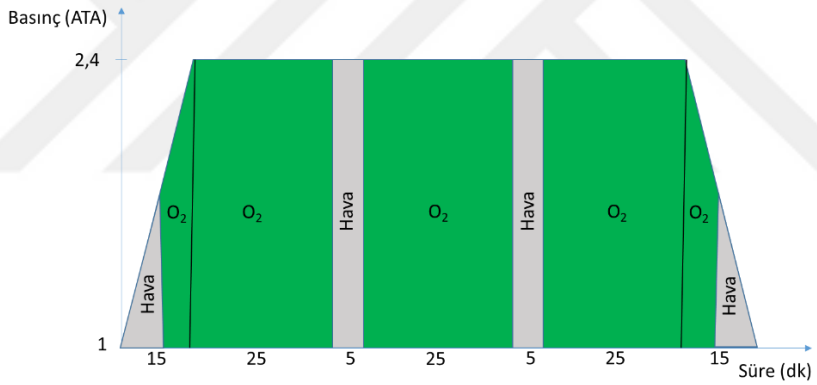
Bu çalışmaya, ani işitme kaybı veya avasküler nekroz tanısı ile HBOT almakta olan hastalar katılmıştır. Katılımcılar, yaş, cinsiyet ve hastalık durumu gibi demografik bilgilerine göre değerlendirilmiş ve çalışmanın gereksinimlerini karşılayan uygun kriterlere sahip olanlar dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm bireyler, tedavi öncesi, tedavi süresi boyunca ve tedavi sonrasında transkütan oksijen parsiyel basıncı ölçümü amacıyla gönüllü olarak yer almayı kabul etmişlerdir. Çalışma sırasında etik kurallara uyulmuş, katılımcıların gizlilik hakları korunmuş ve çalışmanın etik kurul onayı alınmıştır (İstanbul Tıp Fakültesi, Etik Kurul Başkanlığı, Karar no:1779212 **(Ek 1)**.

B. Test Protokolü

Ölçümler, Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kliniğinde bulunan Galeazzi S.p.A. marka çok kişilik basınç odasında yapıldı **(Resim 3.1)**. Her bir tedavi 2,4 ATA basınç altında 15-20 dakika kompresyon, 5 dakikalık hava molasıyla bölünen 25'er dakikalık 3 periyot oksijen, 15-20 dakika dekompresyon şeklinde gerçekleştirildi. Denekler basınçlandırma başladıktan sonra yaklaşık olarak (30 feet) 2 ATA derinliğe ulaştıklarında maske takarak oksijen solumaya başladılar. Çıkış sırasında da yine 30 feet derinlikten sonra maskelerini çıkararak hava soludular. Oksijen periyotlarında maskelerin deneklerin yüzüne tam oturup oturmadığı iç yardımcı ve basınç odası operatörü tarafından düzenli olarak takip edildi. Hava molalarına geldiklerinde denekler maskeleri çıkararak basınç odasının içindeki havayı soludular. Bu kapsamda tedavi profili gösterilmektedir (**Şekil 3.1)**.

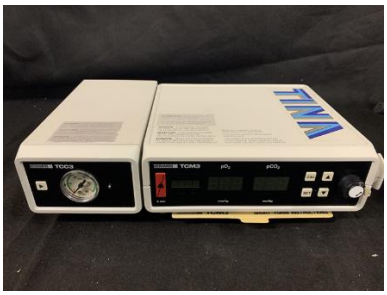


Resim 3.1. Çalışmada kullanılan basınç odası



Şekil 3.1. Hiperbarik oksijen tedavi profili

Çalışmada transkütan oksijen parsiyel basıncı ($TcPO_2$) ölçümleri için Radiometer marka TCM3 ve TCM4 model cihazlar kullanıldı **(Resim 3.2).** Her iki cihazın da ölçebildiği maksimum oksijen parsiyel basıncı 800 mmHg'dir. TCM4 cihazı kalibrasyonu otomatik olarak yapmaktadır. TCM3 cihazında ise kalibrasyon manuel olarak yapılabilmektedir. Böylece hiperbarik şartlarda 800 mmHg oksijen basıncının üzerini ölçebilmek için cihazı kalibre ederken, düşük değerlerde yapmak ve ölçülen sonucu bu oranla çarparak elde etmek mümkündür. Çalışma deniz seviyesinde yapıldığı için normal oksijen kalibrasyon değeri 159 mmHg'dir. Manuel kalibrasyonda kalibrasyon değeri için 79 mmHg seçilmiş ve çıkan sonuçlar 2 ile çarpılarak elde edilmiştir.





Resim 3.2. Transkütan oksijen basıncı ölçümleri için kullanılan cihazlar

C. Ön Test

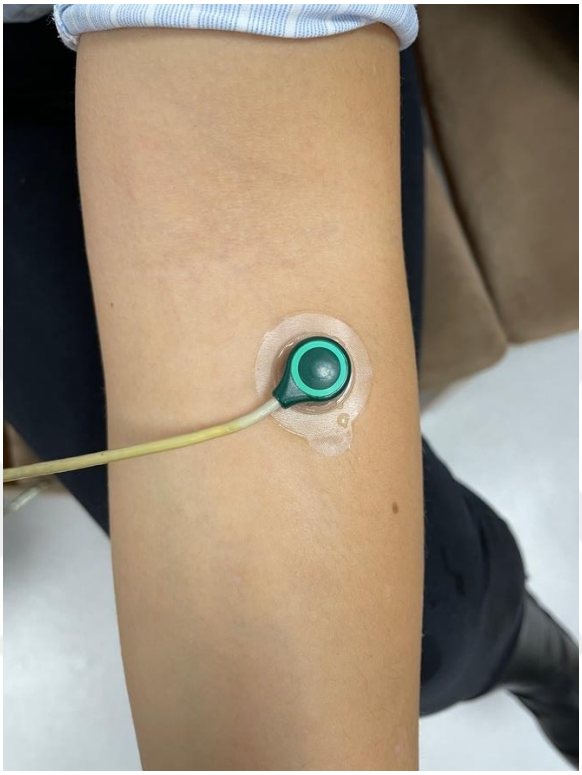
Transkütan ölçüm cihazlarının reaksiyon zamanını belirlemek için bir ön çalışma yürütüldü. Böylece akciğer ventilasyonu, alveollerde akciğer kapillerine difüzyon, kol arterine ulaşana kadar geçen perfüzyon zamanı, dokuda kapillerlerden deriye kadar olan difüzyon süresi, cihazın probu ve işletim sisteminden oluşan toplam reaksiyon zamanı değerlendirildi. Bu amaçla cihaz probu kalibre edildikten sonra çalışmada tarif edildiği gibi ön kola yerleştirildi. Denek maskeden %100 oksijen solurken ölçüme başlandı. Değerler stabil hale gelene kadar beklendi. Denek maskeyi çıkararak normal oda havasını solumaya başladığında değerlerin ilk değiştiği süre bir kronometre aracılığıyla kaydedildi. Bu işlem 20 kez tekrarlandı.

D. Çalışma

Transkütan oksijen parsiyel basıncı ölçümü için cihaz probunun kablosu basınç odasının kabininde yer alan penetrasyon deliğinden içeri sokuldu. TCM 4 model cihazın kalibrasyon gazı %20.9 oksijen içerdiği için prob $TcPO_2$ 158 mmHg olacak şekilde kalibre edildi.

Manuel kalibrasyona izin veren ve yalnızca bir ölçümde kullanılan TCM 3 cihazının kalibrasyon gazı ise %20.9 oksijen içerdiğinden $TcPO_2$ olması gereken değer 158 mmHg yerine 79 mmHg'ye kalibre edildi. Oksijenin kalibrasyonu gerçek değerinin yarısına yapıldığından çalışma sırasında elde edilen oksijen değerleri de 2 ile çarpılarak değerlendirildi. Prob kalibrasyonu sırasında ölçüm süresi 4 saat, prob sıcaklığı 43 ^{0}C olarak seçildi.

Cihazın probu deneklerin sağ veya sol ön kol ventral yüzünde orta hatta yerleştirildi. Probun yerleştirileceği alan alkolle temizlendi, varsa kıllar traş edildi. Probun oturtulacağı bant yapıştırılarak içerisine kontakt solüsyon eklendi **(Resim 3.3)**. Prob takıldıktan sonra değerlerin bir plato çizecek şekilde stabil hale gelmesi için 20 dakika beklendi. Bu sürenin sonundaki değer "tedavi öncesi değeri" olarak belirlendi.



Resim 3.3. Oksijen probunun sol kol ventral yüzünde yerleşimini gösterir fotoğraf.

Daha sonra denekler rutin HBOT'yi tamamladılar. Basınç odası içinde oksijen periyotlarında ve hava molalarında oksijen ve karbondioksit değerleri 15 saniye aralıklarla sürekli olarak ölçüldü ve kaydedildi. Ölçümler tedavi tamamlandıktan sonra en az 10 dakika daha kaydedildi. Tedavi bittiği andaki değerler "tedavi sonu değerleri" olarak kabul edildi. Tedavi bittikten sonra değerler 10 dakika boyunca dakikalık olarak değerlendirildi.

E. İstatistik değerlendirme

9 hastadan elde edilen $TcPO_2$ değerleri Microsoft Excel 2016 programına kaydedildi. Bu veriler IBM SPSS 30.0 programına aktarılarak istatistik değerlendirmeleri yapıldı. Öncelikle elde edilen ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle sınandı. Daha sonra tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen değerler arasındaki anlamlılık, İlişkili Gruplar T testi ve nonparametrik Wilcoxon testleri kullanılarak değerlendirildi. Oksijen değerlerinin birinci ve 2. hava molalarında düştüğü en küçük değerler de İlişkili Gruplar T ve nonparametrik Wilcoxon testleri ile karşılaştırıldı. Tedavi sonunda elde edilen oksijen değerinin 10. dakikaya kadar değişimi için yapılan varyans analizinde Tekrarlanan Ölçümler Anova ve nonparametrik Friedman testleri kullanıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

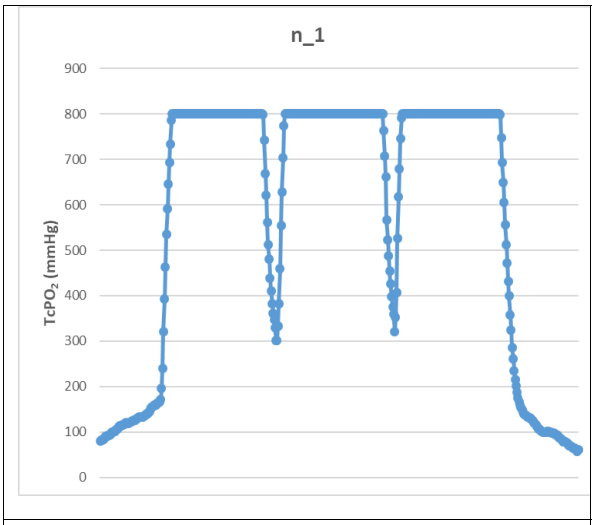
Çalışma beşi erkek, üçü kadın 8 hasta ve bir sağlıklı iç yardımcının rutin HBOT sırasında yürütüldü. Katılımcıların yaş ortalamaları 36,89±12,86 yıl, boy ortalamaları 172,44±8,63 cm ve vücut ağırlıkları 75,44±11,53 kg idi. Hastaların dördü ani işitme kaybı, dördü kemiğin avasküler nekrozu tanılarıyla tedavi oluyorlardı. Bir denek sağlıklı iç yardımcıydı. Katılımcıların demografik verileri **Tablo 4.1'**de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Katılımcıların demografik verileri (AİK: Ani işitme kaybı, AVN: Kemiğin avasküler nekrozu)

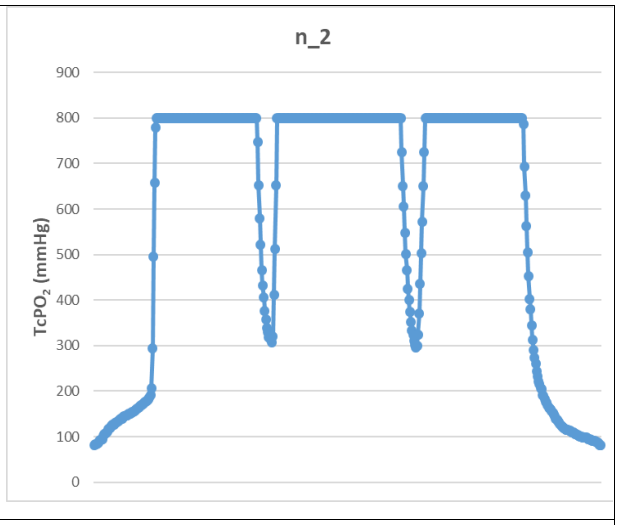
CİNSİYET	YAŞ (yıl)	BOY (cm)	KİLO (Kg)	TANI
E	24	177	66	AİK
E	26	172	70	İÇ YARDIMCI
K	46	166	95	AİK
K	44	160	68	AVN
K	56	164	74	AİK
E	48	181	91	AVN
E	28	178	82	AVN
E	41	168	72	AİK
E	19	186	61	AVN
ORT	36,89	172,44	75,44	
SD	12,86	8,63	11,53	

Ön test: Cihaz probunun toplam reaksiyon zamanı (atmosfer havası - akciğer ventilasyonu - alveollerde akciğer kapillerine difüzyon - kol arterine ulaşana kadar geçen perfüzyon zamanı - dokuda kapillerlerden deriye kadar olan difüzyon süresi - cihazın probu ve işletim sistemi) yapılan 20 testin sonunda oldukça düşük saptanmıştır: 5,75±2,13 saniye (min 2,26-maks 10,28 saniye).

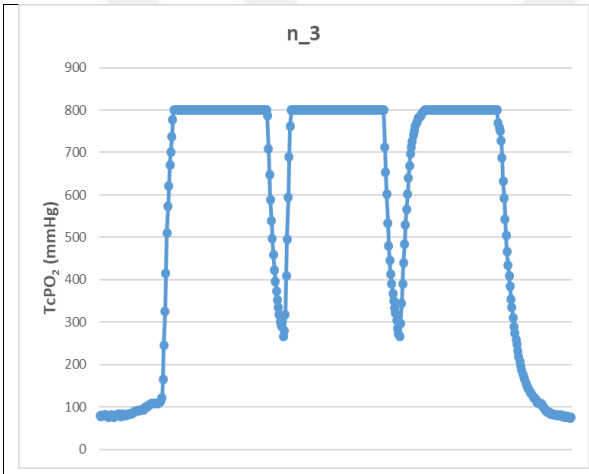
Çalışma: Deneklerin tedavi öncesi, tedavi süresince ve tedavi bitişinden 10 dakika sonraya kadar $TcPO_2$ değerleri grafikler halinde gösterilmektedir. **(Şekil 4.1-4.9)**



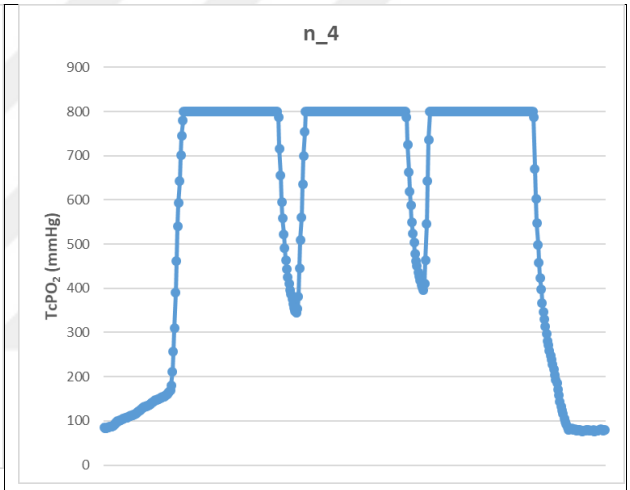
Şekil 4.1. 1 no'lu deneğin $TcPO_2$ değerleri



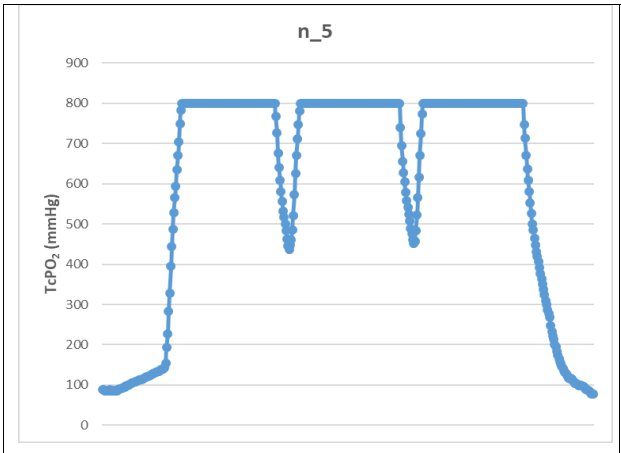
Şekil 4.2. 2 no'lu deneğin TcPO2 değerleri



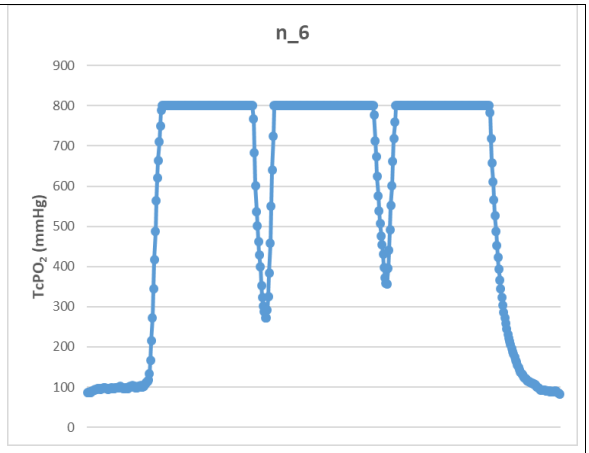
Şekil 4.3. 3 no'lu deneğin TcPO2 değerleri



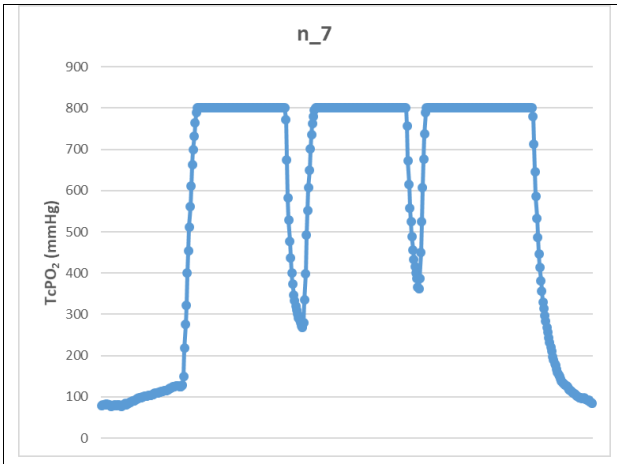
Şekil 4.4. 4 no'lu deneğin TcPO2 değerleri



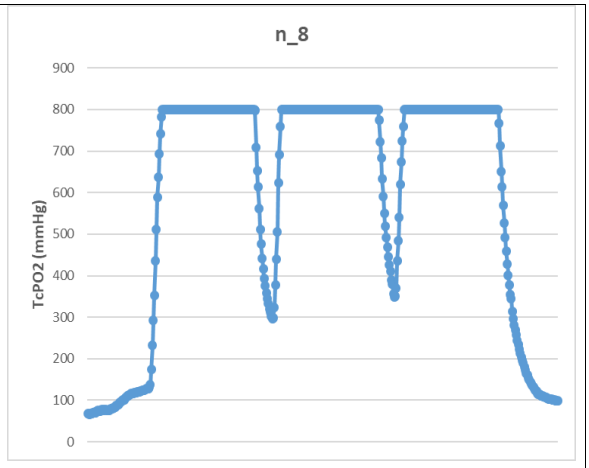
Şekil 4.5. 5 no'lu deneğin TcPO2 değerleri



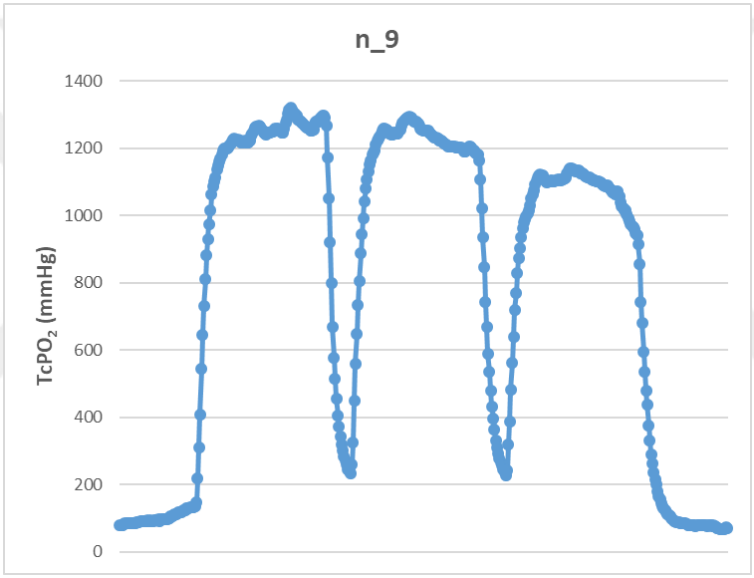
Şekil 4.6. 6 no'lu deneğin TcPO2 değerleri



Şekil 4.7. 7 no'lu deneğin TcPO2 değerleri



Şekil 4.8. 8 no'lu deneğin TcPO2 değerleri



Şekil 4.9. 9 no'lu deneğin TcPO2 değerleri

Grafiklerde $TcPO_2$ değerlerinin uygulanan tedavi profili ile benzer olduğu, oksijen değerlerinin basınç değişimi ve oksijen/hava soluma dönemlerini takip ettiği görülmektedir. Grafiklerde dikkat çeken bir konu 1-8 no'lu deneklerde oksijen değerlerinin 800 mmHg değerinde kalmasıdır. Bunun nedeni bu deneklerin ölçümünde kullanılan cihazın (TCM4) oksijen ölçümü için sınır değerinin 800 mmHg oluşudur. 9 no'lu denekte ise TCM3 model cihaz kullanılmıştır. Burada oksijen basıncı değerinin 1300 mmHg'nin üzerine çıktığı görülmektedir. Esasen bu cihazın maksimum oksijen basıncı ölçebileceği değer de 800 mmHg olmasına rağmen Gereç ve Yöntem bölümünde anlatıldığı gibi kalibrasyon ve ölçüm aşamalarında değerler manipülasyon yapılarak elde edilmiştir.

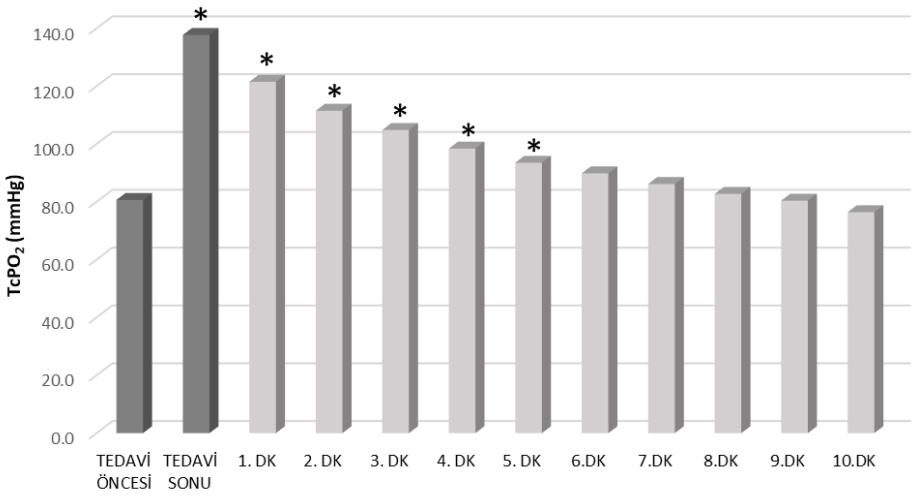
Benzer biçimde grafiklerde dikkat çeken bir diğer konu da 5 dakikalık hava soluma molalarında değerlerin hızla düştüğü ancak bu değerlerin bazal değerlere değil, halen 2,4 ATA'lık basınçta hava solumaya uyacak değerlere uygun olduğu şeklindedir.

Deneklerden tedavi öncesi, tedavi bitişi ve tedavi bitişinden sonra birer dakika aralarla 10 dakika boyunca elde edilen $TcPO_2$ değerleri, bunların ortalamaları ve standart sapmaları ile tedavi öncesi değerlerle istatistik karşılaştırmaları **Tablo 4.2'**de, gösterilmektedir. Grupların normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle kontrol edilmiş ve tüm grupların normal dağıldığı görülmüştür ($p>0,05$). Tabloda tedavi sonu ve 1-5. dakikalarda elde edilen $TcPO_2$ değerlerinin tedavi öncesi değerlere göre anlamlı biçimde yüksek kaldığı, 6. dakikadan itibaren bu anlamlılığın ortadan kalktığı görülmektedir.

Tablo 4.2. Deneklerin $TcPO_2$ değerleri

Denek	**TEDAVİ ÖNCESİ**	**TEDAVİ SONU**	**1. DK**	**2. DK**	**3. DK**	**4. DK**	**5. DK**	**6.DK**	**7.DK**	**8.DK**	**9.DK**	**10.DK**
1	80	107	100	101	99	96	89	81	76	69	64	60
2	81	128	119	114	110	105	100	98	94	90	88	82
3	80	132	118	108	99	90	84	82	80	80	78	76
4	86	106	85	84	80	80	78	80	78	78	82	80
5	88	222	184	152	132	116	110	102	98	90	84	78
6	86	138	124	114	109	102	94	92	90	88	90	82
7	79	180	153	135	126	115	107	99	96	94	88	82
8	68	139	125	114	109	104	102	99	88	86	82	78
9	78	88	86	82	80	78	78	76	76	70	68	70
ORT	80.7	137.8	121.6	111.6	104.9	98.4	93.6	89.9	86.2	82.8	80.4	76.4
SD	5.9	41.0	31.6	22.2	17.8	13.7	12.0	10.1	8.9	9.0	9.0	7.3
P		**0.003**	**0.004**	**0.003**	**0.004**	**0.007**	**0,023**	0.051	0.130	0,555	0,946	0.176

Deneklerden tedavi öncesi, tedavi bitişi ve tedavi bitişinden sonra birer dakika aralarla 10 dakika boyunca elde edilen $TcPO_2$ değerlerinin ortalamaları grafik olarak gösterilmektedir **(Şekil 4.10)**.



Şekil 4.10. Ölçüm değerleri ortalamaları (* P<0,05)

Tedavi sonu ve 10 dakika boyunca elde edilen tekrarlayan ölçümlerdeki $TcPO_2$ değerlerinin azalması istatistik olarak anlamlı düzeydedir (p<0,01). Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada da tüm gruplar kendisinden sonra gelen ölçümlerden anlamlı biçimde yüksek saptanmıştır (p<0,05). Ancak tedavi öncesi değerler ile yapılan karşılaştırmada anlamı yüksekliğin 5. dakikaya kadar sürdüğü, 6. dakikadan itibaren farkın istatistik olarak anlamsız düzeye düştüğü görülmektedir.

1. ve 2. hava molalarında deneklerin hızla azalan $TcPO_2$ değerlerinin ulaştığı en düşük değerler **Tablo 4.3**'de gösterilmektedir. 2. hava molasında elde edilen en düşük $TcPO_2$ değerleri ortalaması ilk hava molasında elde edilenden anlamlı biçimde yüksektir.

Tablo 4.3. 1. ve 2. hava molalarında deneklerin en düşük $TcPO_2$ değerleri

Denek	1. hava molasında en düşük $TcPO_2$ (mmHg)	2. hava molasında en düşük $TcPO_2$ (mmHg)
1	301	321
2	307	296
3	267	267
4	345	396
5	436	452
6	272	357
7	268	362
8	299	348
9	234	228
ORT	**303.22**	**336.33**
SD	**58.88**	**67.61**
P	**<0,05**	

V. TARTIŞMA

Bu çalışmada, HBOT süresince ve sonrasında doku oksijen parsiyel basıncının ($TcPO_2$) izlediği seyir incelenmiş ve elde edilen sonuçlar ışığında oksijenin dokularda uzun süreli yüksek kalmadığı hipotezi değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, HBOT sırasında artan oksijen konsantrasyonu ve basıncı, plazmada çözünmüş oksijen miktarını önemli ölçüde artırmakta ve bu sayede hipoksik dokuların geçici olarak yüksek oksijen seviyelerine ulaşmasını sağlamaktadır. Ancak, bu artışın tedavi sonlandıktan sonra 5-6 dakika gibi kısa bir süre içinde normale döndüğü gözlemlenmiştir.

Bu durum, oksijenin biyokimyasal doğası ve metabolik süreçlerdeki rolü ile ilişkilidir. Oksijen, yüksek elektronegatifliği nedeniyle sürekli olarak biyokimyasal reaksiyonlarda tüketilen, depolanamayan ve dinamik bir gazdır. Bu özellikler, dokuların oksijen seviyelerinin tedavi sonrası hızla normal değerlere dönmesine neden olmaktadır. Çalışma bulguları, oksijenin biyolojik sistemlerde anlık bir destek sağladığını, ancak uzun süreli etkilerinin olmadığını ortaya koymuştur.

Çalışmada, doku oksijen parsiyel basıncını ölçmek için transkütan oksijen ölçüm ($TcPO_2$) cihazı kullanılmıştır. Bu cihaz, invaziv olmayan bir yöntem olması, hasta konforunu sağlaması ve gerçek zamanlı ölçüm yapabilmesi nedeniyle tercih edilmiştir. $TcPO_2$ cihazı, cildin altındaki kapiller yataklardaki oksijen parsiyel basıncını dolaylı olarak ölçmekte ve doku oksijenasyon durumunu değerlendirmektedir. Ayrıca, cihazın cildi 44°C'ye kadar ısıtabilme özelliği, arteriyel oksijen düzeylerine daha yakın sonuçlar alınmasını sağlamaktadır.

Bununla birlikte, $TcPO_2$ cihazının bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Örneğin, lokal inflamasyon veya ödem gibi durumlar ölçüm sonuçlarını etkileyebilir ve cihazın elektrotlarının kalibrasyon gerektirmesi operasyonel zorluklara yol açabilir. Ancak, bu sınırlamalarına rağmen $TcPO_2$ cihazı, HBOT sırasında ve sonrasında oksijen düzeylerinin izlenmesi için güvenilir bir araç olarak öne çıkmaktadır.

Ölçüm bölgesi olarak ön kolun ventral yüzeyi tercih edilmiştir. Bu alan, sabit kan akışına sahip olması, ince ve homojen bir cilt yapısına sahip olması nedeniyle daha tutarlı ve tekrarlanabilir ölçümler sağlamaktadır. Ayrıca, bu bölgenin ölçüm için kolay erişilebilir olması ve hasta pozisyonundan bağımsız ölçüm yapılabilmesi, tercih edilme nedenleri arasında yer almaktadır. Literatürde, ön kol ventral yüzeyinde yapılan ölçümlerin sonuçlarının daha kararlı olduğu rapor edilmiştir.

HBOT sonrasında oksijen parsiyel basıncının uzun süre yüksek kaldığı, çeşitli yayınlarda ve bazı temel tıp kitaplarında dile getirilmektedir [2], [3], [4],[5], [6], [7], [8], [31]. Ancak bu çalışmaların birçoğunda doğrudan ölçüm yapılmadığı ve eski tarihli, az sayıdaki bazı çalışmaların sonuçlarına tekrarlanan atıflarda bulunulduğu görülmektedir. Literatürde sıkça referans verilen eski tarihli yayınlar arasında Wells'in 1977 yılında yaptığı kütle spektrometrisi ile ölçüm çalışmaları [9] ve Siddiqui ve arkadaşları tarafından 1997 yılında gerçekleştirilen deneysel araştırmalar yer almaktadır [85].

Wells'in 1977 yılında kütle spektrometrisi ile yaptığı ölçümler, HBOT sonrasında doku oksijen parsiyel basıncının ($PtcO_2$) belirli bölgelerde 2-3 saate kadar yüksek kalabileceği yönünde literatürde geniş kabul görmüştür. Ancak, Wells'in orijinal çalışması incelendiğinde, oksijen basıncındaki süregelen artışın, dokuların perfüzyon durumuna ve metabolik aktiviteye bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini ifade ettiği görülmektedir. Buna rağmen, birçok eski temel kitap ve bilimsel yayın, bu ölçümlere atıfta bulunarak oksijen seviyelerinin tedavi sonrası 2-3 saat boyunca yüksek kaldığını genel bir sonuç olarak kabul etmiştir. Bu durum, ölçüm yapılan bölgelerin perfüzyon düzeylerindeki farklılıkların göz ardı edilmesine ve oksijen basıncındaki düşüş hızını etkileyen faktörlerin yeterince vurgulanmamasına yol açmıştır. Wells'in çalışmasının bu şekilde yorumlanması, HBOT sonrası doku oksijenasyonunun sürekliliğine dair yanlış anlaşılmalara neden olmuş ve konunun literatürde daha kapsamlı bir şekilde ele alınması gerekliliğini ortaya koymaktadır [9].

Siddiqui ve arkadaşlarının çalışmalarında, iskemik ve non-iskemik kulak dokularında tonometri yöntemi kullanılarak oksijen parsiyel basınçları ölçülmüştür. Çalışmanın bulguları, HBOT sonrası oksijen parsiyel basıncının iskemik dokularda daha uzun süre yüksek kaldığını göstermektedir. Bu durum, iskemik dokularda kan akışının sınırlı olması nedeniyle oksijenin daha yavaş tüketilmesine bağlanmıştır. Non-iskemik dokularda ise, normal kan akışı ve metabolik aktivite sebebiyle oksijen basıncının daha hızlı bir şekilde normale döndüğü tespit edilmiştir. Bu bulgular, tezimde elde ettiğimiz sonuçlarla uyumludur. Tezimde, HBOT sonrasında iyi perfüze olan dokularda oksijen parsiyel basıncının hızla normale döndüğünü göstermiştik. Siddiqui ve arkadaşlarının çalışması, perfüzyon ve metabolik aktivitenin oksijen dağılımını ve tüketimini belirleyen temel faktörler olduğunu bir kez daha vurgulamaktadır. Ayrıca, bu sonuçlar, düşük perfüzyonlu dokularda oksijenin daha uzun süre yüksek kalabileceğini öne süren diğer literatürlerle de örtüşmektedir [85].

Sheffield'ın çalışması, farklı doku oksijen ölçüm yöntemlerinin doğruluğunu, invazivlik düzeyini ve klinik uygulanabilirliğini kapsamlı bir şekilde değerlendirmiştir. Çalışma, polarografik elektrotlar, fiber optik sensörler ve $TcPO_2$ cihazları gibi çeşitli yöntemlerin karşılaştırmasını sunmaktadır. Çalışmanın $TcPO_2$ ölçüm yöntemini ele alan bölümü, yöntemin invaziv olmayan doğası nedeniyle hasta konforunu artırdığına, ancak yalnızca yüzeysel oksijen basıncını ölçebildiğine dikkat çekmiştir. Bu, çalışmamızın sınırlılıklarıyla örtüşmektedir, çünkü bizim ölçümlerimiz de yalnızca ön kol ventral yüzeyinden yapılmıştır. Sheffield'ın önerdiği gibi, ölçüm doğruluğunu artırmak için kan gazı analizleriyle karşılaştırmalar yapılabilir. Ayrıca, cilt sıcaklığı ve elektrot kalibrasyonu gibi faktörlerin ölçüm doğruluğunu etkilediği belirtilmiştir ki bu, bizim çalışmamızda da göz önünde bulundurulması gereken bir parametredir [50].

Sheikh ve arkadaşlarının çalışmalarında, yara dokusunda polarografik elektrotlar kullanılarak daha invaziv ve derin dokuları kapsayan ölçümler yapılmıştır. Buna karşın, $TcPO_2$ cihazının yalnızca yüzeysel oksijen basıncını ölçmesi, çalışmanın potansiyel sınırlılıkları arasında yer almaktadır. Gelecekte, farklı ölçüm bölgeleri veya çoklu prob uygulamaları kullanılarak daha geniş bir veri seti elde edilebilir [86].

Litscher ve arkadaşlarının çalışmalarında, hiperbarik ortamda transkraniyal serebral oksimetri kullanılarak bölgesel serebral oksijen doygunluğu (rSO_2) ve transkütan oksijen basıncı ($TcPO_2$) ölçümleri yapılmıştır. Elde edilen veriler doğrultusunda HBOT sonrasında ölçülen transkütan oksijen basıncının yüksek kalmadığı görülmüştür. Bu da bizim çalışma sonucumuzla örtüşmektedir [87].

Stirban ve ark. çalışmalarında, HBOT ve normobarik oksijen tedavisi sırasında cilt mikrodolaşımı ve dokulardaki oksijen parsiyel basıncı değişimlerini değerlendirmiştir. El ve ayak bölgelerinde, 2 mm ve 4 mm derinliklerde transkütan oksijen basıncı ($TcPO_2$) ölçümleri yapılmıştır. Ölçüm sonuçlarına göre, el bölgesindeki oksijen parsiyel basıncı artışı ayak bölgesine göre daha belirgin bulunmuş ve bu durum, el bölgesinin daha iyi perfüze olmasıyla açıklanmıştır. Ayrıca, HBOT sonrası 30. dakikada yapılan $TcPO_2$ ölçümleri, tedavi öncesi değerlerden daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, HBOT sonrası oksijen parsiyel basıncının kısa süre içinde normale döndüğünü gösteren tezimizle kısmen çelişen bir sonuç olarak değerlendirilmektedir [88].

Niklas ve arkadaşlarının çalışmalarında, ciddi beyin travması geçiren tavşanlarda HBOT'nin serebral doku oksijen basıncı (pO_2) üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. İmplant edilen oksijen kateteri mikroprobları kullanılarak yapılan ölçümlerde, HBOT seansları sırasında pO_2 seviyelerinin önemli ölçüde arttığı ve tedavi süresince yüksek kaldığı belirtilmiştir. Ancak tedavi bitiminde oksijen parsiyel basıncının hızla düştüğü gözlemlenmiştir [89].

Gehmert ve arkadaşlarının çalışmalarında [90], HBOT'nin cerrahi serbest doku flepleri üzerindeki etkilerini incelemiş ve planar optik oksijen sensörleri kullanarak dokulardaki oksijen seviyelerini ölçmüştür. Bu yöntemin temel avantajı, daha geniş yüzeylerden veri toplayarak lokalize hipoksi bölgelerini tespit etmesidir. Planar optik sensörlerin kullanıldığı bu çalışmada, dokulardaki oksijen parsiyel basıncının tedavi sonrasında belirgin şekilde uzun süre yüksek kaldığı rapor edilmiştir. Bu, bizim çalışmamızdaki 5-6 dakika içinde normale dönme bulgusuyla çelişmektedir. Bu farkın, kullanılan cihazların teknik özelliklerinden ve serbest doku fleplerinin perfüzyon özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Normal dokularda perfüzyon yeterli olduğunda oksijen hızla tüketilirken, serbest doku fleplerinde dolaşımın sınırlı olması nedeniyle oksijen tüketimi azalmakta ve bu bölgelerde oksijen parsiyel basıncı uzun süre yüksek kalmaktadır. Bu durum, özellikle doku perfüzyonunun kısıtlı olduğu durumlarda oksijenin metabolik olarak harcanamadığını ve birikme eğilimi gösterdiğini açıklamaktadır.

Larsson ve arkadaşlarının çalışmalarında, sağlıklı gönüllüler üzerinde HBOT ve normobarik oksijen tedavisi (NBOT) uygulamaları sırasında dokusal oksijen satürasyonunu (StO2) değerlendirmek amacıyla yakın kızılötesi spektroskopi (NIRS) tekniğini kullanmıştır. Çalışmada, başparmak kasından StO2 ölçümleri yapılmış ve oksijen basıncındaki değişimlere karşılık doku oksijen seviyelerindeki değişiklikler kaydedilmiştir [91].Sonuçlara göre, HBOT uygulamasında doku oksijen satürasyonunun belirgin şekilde arttığı ancak hiçbir zaman %100 seviyesine ulaşmadığı görülmüştür. HBOT sonrası normobarik koşullara dönüldüğünde, StO2 değerlerinin hızla normale döndüğü rapor edilmiştir. Bu bulgu, HBOT sırasında dokuya sağlanan oksijen miktarının yüksek olmasına rağmen, perfüzyonun güçlü olduğu dokularda oksijenin hızla tüketildiğini göstermektedir.

Kinoshita ve arkadaşlarının çalışmalarında, tümörlerde HBOT sonrası oksijen parsiyel basıncını inceleyen bir çalışma gerçekleştirmiştir. Çalışmada, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemi kullanılmıştır. T1-ağırlıklı görüntüleme teknikleriyle, HBOT sonrası tümörlerde moleküler oksijen seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışmanın bulguları, HBOT

sonrasında tümörlerdeki oksijen seviyelerinin kas dokusuna kıyasla daha yavaş düştüğünü göstermektedir. Kas dokusunda oksijen seviyesinin HBOT sonrasında 40 dakika içinde normale döndüğü, buna karşın tümörlerdeki yüksek oksijen seviyesinin 60 dakika boyunca korunabildiği rapor edilmiştir. Bu durum, tümörlerdeki yavaş kan akışı ve düşük oksijen tüketimi ile açıklanmaktadır. Ancak, bizim çalışmamızda oksijen seviyesinin 5-6 dakika içinde normale dönmesi, bu bulgularla çelişmektedir. Bu farklılığın, kullanılan cihazların teknik özelliklerinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Oksijenin iyi perfüze olmayan dokularda daha uzun süre yüksek kalabileceğini desteklemektedir. Bu bulgu, tümörlerdeki hipoksik hücrelere karşı radyoterapi etkinliğini artırmak amacıyla HBOT'nin potansiyel bir tamamlayıcı tedavi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir [92].

Ratzenhofer-Komenda ve arkadaşlarının çalışmalarında, HBOT'nin mekanik ventilasyon altındaki yoğun bakım hastalarında arteriyel oksijen parsiyel basıncı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmada, arteriyel kan gazı analizleri kullanılarak tedaviden sonra 1. saatte oksijen parsiyel basıncının (PaO_2) bazal seviyenin altında olduğu, 3. saatte ise bazal seviyenin üzerine çıktığı ve 6. saatte tekrar bazal seviyeye döndüğü rapor edilmiştir. Bu bulgular, arteriyel kan gazı analizlerinin invaziv doğası, seçilen ölçüm bölgeleri ve kullanılan cihazların teknik özellikleri gibi faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilir. Bu nedenle, kan gazı ölçümü gibi altın standart yöntemlerle $TcPO_2$ verilerinin karşılaştırılması, bu tür çalışmaların güvenilirliğini ve yorumlanabilirliğini artıracaktır [93].

Ay ve arkadaşlarının çalışmalarında, HBOT sonrası oksidatif stres belirteçlerinin sürekliliği araştırılmış ve sıçan beyin korteks dokusunda oksidatif etkilerin sürekliliği incelenmiştir. Çalışma, oksidatif stres belirteçlerinin aktivitelerinin HBOT sonrası 30 dakika boyunca önemli ölçüde yüksek kaldığı, ancak 60. dakikadan sonra azalmaya başladığı ve 90. dakikada kontrol seviyelerine geri döndüğü rapor edilmiştir. Ancak, çalışma oksijen parsiyel basıncını doğrudan ölçmemiş, biyokimyasal belirteçlerin değişimini incelemiştir. Bu, oksijen basıncı ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi dolaylı olarak değerlendiren farklı bir perspektif sunmaktadır [94].

Elde edilen tüm bulgular değerlendirildiğinde, farklı ölçüm cihazları, ölçüm bölgeleri ve doku oksijenasyon seviyelerinin değerlendirilme yöntemleri arasında önemli farklılıklar olduğu görülmektedir. Çalışmamızda $TcPO_2$ ölçüm cihazının invaziv olmayan doğası ve gerçek zamanlı veri sunma kapasitesi nedeniyle tercih edilmesi önemli bir avantaj sağlamış, ancak daha derin dokulardaki oksijen düzeylerini ölçememesi metodolojik bir sınırlılık olarak ortaya

çıkmıştır. Öte yandan, Sheffield'ın literatür incelemesi, farklı yöntemlerin güvenilirlik düzeyini detaylandırarak metodolojik kısıtlamalarımızı daha iyi anlamamıza yardımcı olmuştur [50].

HBOT'nin dokular üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması, tedavi protokollerinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. HBOT sırasında sağlanan yüksek oksijen konsantrasyonu, hipoksik dokularda geçici iyileşmeler sağlamaktadır. Ancak bu etkinin sürekliliği tedavi sonrası sağlanamamaktadır. Bu durum, özellikle tekrarlayan HBOT seanslarının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Elde edilen sonuçlar, HBOT'nin kısa vadede etkili bir tedavi yöntemi olduğunu ancak uzun vadeli etkilerin destekleyici protokollerle artırılabileceğini göstermektedir.

VI. SONUÇ

Bu çalışma, oksijenin dokularda uzun süreli olarak depolanmadığını ve HBOT sonrası oksijen parsiyel basıncının hızla normale döndüğünü ortaya koymuştur. $TcPO_2$ cihazı, bu dinamik değişimi izlemek için uygun bir yöntem olarak öne çıkmıştır. Ancak, farklı ölçüm yöntemleri ve protokollerin literatürdeki sonuçlar üzerinde belirleyici olduğu açıktır.

Çalışmanın bulguları, mevcut literatürle büyük ölçüde uyum göstermekte ve HBOT'nin yalnızca tedavi sırasında etkili bir oksijen artışı sağladığını, ancak tedavi sonrasında bu etkinin hızla kaybolduğunu göstermektedir.

KAYNAKÇA

1. M., Ç., *Hiperbarik Tıp: Teori ve Uygulama.* 2009.
2. Greensmith, J.E., *Hyperbaric oxygen reverses organ dysfunction in severe anemia.* The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2000. **93**(4): p. 1149-1152.
3. Kohshi, K., et al., *Effects of radiotherapy after hyperbaric oxygenation on malignant gliomas.* British journal of cancer, 1999. **80**(1): p. 236-241.
4. Lindstrom, T., E. Gullichsen, and K. Lertola, *Effects of hyperbaric oxygen therapy on perfusion parameters and transcutaneous oxygen measurements in patients with intramedullary nailed tibial shaft fractures.* Undersea & hyperbaric medicine, 1998. **25**(2): p. 87.
5. Strauss, M.B., et al., *Delayed use of hyperbaric oxygen for treatment of a model anterior compartment syndrome.* Journal of orthopaedic research, 1986. **4**(1): p. 108-111.
6. Williams, S.T., *The role of hyperbaric oxygen therapy in trauma.* Trauma, 2010. **12**(1): p. 13-20.
7. Harch, *Diabetes Wound Care Submission to the Federal Government Submitted by Dr. Paul Harch, President of the IHMA, to the Center for Medicare and Medicaid Services,.* 2 November 2001.
8. Cianci, P., *Advances in the treatment of the diabetic foot: Is there a role for adjunctive hyperbaric oxygen therapy?* Wound repair and regeneration, 2004. **12**(1): p. 2-10.
9. Wells CH, G.J., Horrigan DJ, et al., *Tissue gas measurements during hyperbaric oxygen exposure* Proceedings of the Sixth International Congress on Hyperbaric Medicine. Aberdeen, Aberdeen University Press. , 1977: p. 118-24.
10. Heffner, J.E., *The story of oxygen.* Respiratory care, 2013. **58**(1): p. 18-31.
11. Shultz, S.M. and P.M. Hartmann, *George E Holtzapple (1862-1946) and oxygen therapy for lobar pneumonia: the first reported case (1887) and a review of the contemporary literature to 1899.* Journal of medical biography, 2005. **13**(4): p. 201-6.
12. Gilbert, D.L., *Perspective on the history of oxygen and life*, in *Oxygen and living processes: an interdisciplinary approach*. 1981, Springer. p. 1-43.
13. Ward, J., *History of the respiratory care profession.* Respiratory care: principles and practice, 2nd edition. Jones & Bartlett, 2011: p. 1392-1400.
14. Barach, A.L., *The therapeutic use of oxygen.* Journal of the American Medical Association, 1922. **79**(9): p. 693-699.
15. Decker, H. and K.E. Van Holde, *Oxygen and the Evolution of Life*. 2010: Springer Science & Business Media.
16. Canfield, D.E., *Oxygen: A Four Billion Year History: A Four Billion Year History*. 2016: Princeton University Press.
17. Sawyer, D.T., *Oxygen chemistry*. Vol. 26. 1991: Oxford university press.
18. Wintheiser, G. and P. Silberstein, *Physiology, Tyrosine Kinase Receptors. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing.* Introduction to Cancer Biology, 2023: p. 408.
19. Chaudhry, R. and M. Varacallo, *Biochemistry, glycolysis.* 2018.
20. Zander, R., *The oxygen status of arterial human blood.* Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 1990. **50**(sup203): p. 187-196.
21. Van Woerkens, E., A. Trouwborst, and J. Van Lanschot, *Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human?* Anesthesia & Analgesia, 1992. **75**(5): p. 818-821.
22. Shibutani, K., et al., *Critical level of oxygen delivery in anesthetized man.* Critical care medicine, 1983. **11**(8): p. 640-643.

23. Martin, L., *All you really need to know to interpret arterial blood gases*. 1999: Lippincott Williams & Wilkins.
24. De Backer, D., H. Zhang, and J.-L. Vincent, *Models to study the relation between oxygen consumption and oxygen delivery during an acute reduction in blood flow: comparison of balloon filling in the inferior vena cava, tamponade, and hemorrhage.* Shock, 1995. **4**(2): p. 107-112.
25. Laks, H., et al. *Acute normovolemic hemodilution: effects on hemodynamics, oxygen transport, and lung water in anesthetized man*. in *Surgical forum*. 1973.
26. Dunn, J.-O., M. Mythen, and M. Grocott, *Physiology of oxygen transport.* BJA Education, 2016. **16**(10): p. 341-348.
27. Habler, O.P. and K.F. Messmer, *The physiology of oxygen transport.* Transfusion science, 1997. **18**(3): p. 425-435.
28. BS, A.B.L.M., *Nunn's applied respiratory physiology.* 2000.
29. Kessler, M., *Oxygen supply to tissue in normoxia and in oxygen deficiency.* Microvascular Research, 1974. **8**(3): p. 283-290.
30. Hermes-Lima, M., *Oxygen in biology and biochemistry: role of free radicals.* Functional metabolism: regulation and adaptation, 2004. **1**: p. 319-66.
31. Çimşit, M., *Hiperbarik oksijenin etki mekanizması.* Çimşit M. Hiperbarik Tıp, Teori ve Uygulama 1st Ed. Ankara, Eflatun Yayınevi, 2009: p. 35-58.
32. Jain, K.K. and K. Jain, *The history of hyperbaric medicine.* Textbook of hyperbaric medicine, 2017: p. 3-9.
33. Haux, G.F., *History of hyperbaric chambers*. 2000: Best Publishing Company.
34. Boot, G., *LXXI. Caisson Workers' Deafness.* Annals of Otology, Rhinology & Laryngology, 1913. **22**(4): p. 1121-1132.
35. Kindwall, E., *A history of hyperbaric medicine.* Hyperbaric medicine practice. Best Publishing Company, Arizona, 1994: p. 2-16.
36. Çimşit, M., *Hiperbarik tedavinin tarihçesi.* içinde Hiperbarik Tıp, 2009. **1**.
37. Kindwall, E., *The physics of diving and hyperbaric pressures.* Hyperbaric Medicine Practice (3rd ed). USA, 2008: p. 23-38.
38. Hunt, T.K., *Wound healing and wound infection: theory and surgical practice.* (No Title), 1980.
39. Gill, A.á. and C.N. Bell, *Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes.* Qjm, 2004. **97**(7): p. 385-395.
40. Jain, K.K. and K. Jain, *Physical, physiological, and biochemical aspects of hyperbaric oxygenation.* Textbook of hyperbaric medicine, 2017: p. 11-22.
41. Kindwall, E. and H. Whelan, *The physiologic effects of hyperbaric oxygenation.* Hyperbaric medicine practice, rev ed. Flagstaff (AZ): Best Publishing Company, 2002: p. 21-36.
42. Strodtbeck, F., *Physiology of wound healing.* Newborn and infant nursing reviews, 2001. **1**(1): p. 43-52.
43. Park, M., *Effects of Hyperbaric Oxygen in Infectious Diseases: Basic Mechanisms. Kindwall EP and Whelan HT (editors). Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition*. 2002, USA, Best Publishing Company.
44. Park, M., et al., *Effects of hyperbaric oxygen in infectious diseases: basic mechanisms.* Hyperbaric Medicike Practice, Best publishing company, Flagstraff (USA), 1999: p. 205-243.
45. SHAW, J.L. and C.A.L. BASSETT, *The effects of varying oxygen concentrations on osteogenesis and embryonic cartilage in vitro.* JBJS, 1967. **49**(1): p. 73-80.
46. Toffaletti, J.G., *Blood gases and electrolytes*. 2009: AACCPress.
47. Heyrovský, J. and J. Kůta, *Principles of polarography*. 2013: Elsevier.

48. Bard, A.J., L.R. Faulkner, and H.S. White, *Electrochemical methods: fundamentals and applications*. 2022: John Wiley & Sons.
49. Zuman, P., *Principles of applications of polarography and voltammetry in the analysis of drugs.* FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences, 2006. **31**(2): p. 97.
50. Sheffield, P., *Tissue oxygen measurements.* Problem wounds. The role of oxygen, 1998.
51. Fatt, I., *The polarographic oxygen sensor: Its theory of operation and its application in biology, medicine, and technology*. (No Title), 1976.
52. Jamieson, D. and H. Van den Brenk, *Electrode size and tissue pO2 measurement in rats exposed to air or high pressure oxygen.* Journal of applied physiology, 1965. **20**(3): p. 514-518.
53. Silver, I., *Polarographic techniques of oxygen measurement.* oxygen an in-depth study of its pathophysiology. Bethesda, MD, Undersea Medical Society, 1984: p. 215-239.
54. Severinghaus, J.W., *The invention and development of blood gas analysis apparatus.* The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2002. **97**(1): p. 253-256.
55. Williams, A.J., *Assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance.* Bmj, 1998. **317**(7167): p. 1213-1216.
56. Huch, R., A. Huch, and D.W. Lübbers, *Transcutaneous measurement of blood Po2 (tcPo2) -- Method and application in perinatal medicine.* J Perinat Med, 1973. **1**(3): p. 183-91.
57. Kmiec, M.M., et al., *Transcutaneous oxygen measurement in humans using a paramagnetic skin adhesive film.* Magn Reson Med, 2019. **81**(2): p. 781-794.
58. Costanzo, I., et al., *A Noninvasive Miniaturized Transcutaneous Oxygen Monitor.* IEEE Trans Biomed Circuits Syst, 2021. **15**(3): p. 474-485.
59. Bickler, P., et al., *Tissue Oximetry and Clinical Outcomes.* Anesth Analg, 2017. **124**(1): p. 72-82.
60. Geis, S., et al., *Transcutaneous pO2 measurement during tourniquet-induced venous occlusion using dynamic phosphorescence imaging.* Clin Hemorheol Microcirc, 2008. **40**(4): p. 249-58.
61. Li, Z., et al., *Non-invasive transdermal two-dimensional mapping of cutaneous oxygenation with a rapid-drying liquid bandage.* Biomed Opt Express, 2014. **5**(11): p. 3748-64.
62. Zulec, M., *[transcutaneous oximetry--between theory and practice]*. Acta Med Croatica, 2014. **68 Suppl 1**: p. 59-61.
63. van Weteringen, W., et al., *Validation of a New Transcutaneous tcPO2/tcPCO2 Sensor with an Optical Oxygen Measurement in Preterm Neonates.* Neonatology, 2020. **117**(5): p. 628-636.
64. Dowd, G.S., K. Linge, and G. Bentley, *Measurement of transcutaneous oxygen pressure in normal and ischaemic skin.* J Bone Joint Surg Br, 1983. **65**(1): p. 79-83.
65. de Meijer, V.E., et al., *Reference value of transcutaneous oxygen measurement in diabetic patients compared with nondiabetic patients.* J Vasc Surg, 2008. **48**(2): p. 382-8.
66. Lam, L., J. Bilek, and J. Atkinson, *Studies on the temperature distribution of a thick film transcutaneous oxygen sensor and its thermal influences on oxygen measurement.* IEEE Trans Biomed Eng, 2006. **53**(11): p. 2341-6.
67. Eickhoff, J.H. and E. Jacobsen, *Is transcutaneous oxygen tension independent of variations in blood flow and in arterial blood pressure?* Biotelem Patient Monit, 1982. **9**(3): p. 175-84.
68. Niinikoski, J., *Hyperbaric oxygen therapy of diabetic foot ulcers, transcutaneous oxymetry in clinical decision making.* Wound repair and regeneration, 2003. **11**(6): p. 458-461.

69. Tremper, K.K., *Transcutaneous PO2 measurement.* Can Anaesth Soc J, 1984. **31**(6): p. 664-77.
70. Ballard, J.L., *Transcutaneous Oxygen Tension: Principles and Applications*, in *Noninvasive Vascular Diagnosis: A Practical Guide to Therapy*, A.F. AbuRahma and D.F. Bandyk, Editors. 2013, Springer London: London. p. 661-666.
71. Hopf, H.W., *Development of subcutaneous wound oxygen measurement in humans: contributions of Thomas K. Hunt, MD.* Wound repair and regeneration, 2003. **11**(6): p. 424-430.
72. Lakowicz, J., *Principles of fluorescence spectroscopy.* University of Maryland School of Medicine Baltimore, 2006. **132**.
73. Wang, X.-d., O.S. Wolfbeis, and R.J. Meier, *Luminescent probes and sensors for temperature.* Chemical Society Reviews, 2013. **42**(19): p. 7834-7869.
74. Papkovsky, D., et al., *Phosphorescent oxygen-sensitive probes*. 2012: Springer Science & Business Media.
75. Skoog, D., F. Holler, and S. Crouch, *Principles of instrumental analysis: Cengage learning*. Cengage learning, 2017.
76. Hess, D., *Detection and monitoring of hypoxemia and oxygen therapy.* Respiratory care, 2000. **45**(1): p. 65-80; discussion 80.
77. Benaron, D.A., et al., *Noninvasive Methods for Estimating In Vivo Oxygenation.* Clinical Pediatrics, 1992. **31**(5): p. 258-273.
78. Jöbsis, F.F., *Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters.* Science, 1977. **198**(4323): p. 1264-1267.
79. Hamaoka, T. and K.K. McCully, *Review of early development of near-infrared spectroscopy and recent advancement of studies on muscle oxygenation and oxidative metabolism.* The Journal of Physiological Sciences, 2019. **69**(6): p. 799-811.
80. Fleming, I.N., et al., *Imaging tumour hypoxia with positron emission tomography.* British journal of cancer, 2015. **112**(2): p. 238-250.
81. Zhao, D., et al., *Comparison of 1H blood oxygen level–dependent (BOLD) and 19F MRI to investigate tumor oxygenation.* Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2009. **62**(2): p. 357-364.
82. Alzaidi, A.A., R. Panek, and N.P. Blockley, *Quantitative BOLD (qBOLD) imaging of oxygen metabolism and blood oxygenation in the human body: A scoping review.* Magnetic Resonance in Medicine, 2024. **92**(5): p. 1822-1837.
83. Ahmad, R. and P. Kuppusamy, *Theory, instrumentation, and applications of electron paramagnetic resonance oximetry.* Chemical reviews, 2010. **110**(5): p. 3212-3236.
84. O'Hara, J.A., et al., *Comparison of EPR oximetry and Eppendorf polarographic electrode assessments of rat brain PtO2.* Physiological measurement, 2004. **25**(6): p. 1413.
85. Siddiqui, A., J.D. Davidson, and T.A. Mustoe, *Ischemic tissue oxygen capacitance after hyperbaric oxygen therapy: a new physiologic concept.* Plastic and reconstructive surgery, 1997. **99**(1): p. 148-155.
86. Sheikh, A.Y., et al., *Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model.* Archives of Surgery, 2000. **135**(11): p. 1293-1297.
87. Litscher, G., et al., *Transcranial Cerebral Oximetry in the Hyperbaric Environment-Transkranielle zerebrale Oximetrie unter hyperbaren Bedingungen.* 1997.
88. Stirban, A., et al., *Functional changes in microcirculation during hyperbaric and normobaric oxygen therapy.* Undersea & Hyperbaric Medicine, 2009. **36**(5): p. 381.

89. Niklas, A., et al., *Continuous measurements of cerebral tissue oxygen pressure during hyperbaric oxygenation—HBO effects on brain edema and necrosis after severe brain trauma in rabbits.* Journal of the Neurological Sciences, 2004. **219**(1-2): p. 77-82.
90. Gehmert, S., et al., *Evaluation of hyperbaric oxygen therapy for free flaps using planar optical oxygen sensors. Preliminary results.* Clin Hemorheol Microcirc, 2011. **48**(1): p. 75-9.
91. Larsson, A., et al., *Tissue oxygenation measured with near-infrared spectroscopy during normobaric and hyperbaric oxygen breathing in healthy subjects.* European journal of applied physiology, 2010. **109**: p. 757-761.
92. Kinoshita, Y., et al., *Preservation of tumour oxygen after hyperbaric oxygenation monitored by magnetic resonance imaging.* British journal of cancer, 2000. **82**(1): p. 88-92.
93. Ratzenhofer-Komenda, B., et al., *Arterial oxygen tension increase 2–3 h after hyperbaric oxygen therapy: a prospective observational study.* Acta anaesthesiologica scandinavica, 2007. **51**(1): p. 68-73.
94. Ay, H., et al., *Persistence of hyperbaric oxygen-induced oxidative effects after exposure in rat brain cortex tissue.* Life sciences, 2007. **80**(22): p. 2025-2029.