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

HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN TAM KAN SAYIMINA ETKİSİ

Dr. Ali Erdal GÜNEŞ

Danışman
Prof. Dr. Şamil AKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
2012

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

HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN TAM KAN SAYIMINA ETKİSİ

Dr. Ali Erdal GÜNEŞ

Danışman
Prof. Dr. Şamil AKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerinden yararlandığım, nezaket ve samimiyeti ile bizlere iyi bir hekim olmanın yollarını gösteren, ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eğitimden sorumlu hocam Prof. Dr. Maide Çimşit'e teşekkür ederim.

Eğitimimin ilk günlerinden başlayarak benimle yakından ilgilenen, her zaman desteğini hissettiğim, en iyi eğitimi almam için mesai harcayan, üniversite değişikliğimi yakından izleyen ve yardım eden, tez hocam Prof. Dr. Şamil Aktaş'a teşekkür ederim.

Eğitim süremizi en iyi şekilde değerlendirip bize yardımcı olan, bilgi ve tecrübelerini paylaşarak iyi bir eğitim almamıza olanak sağlayan hocam Prof. Dr. Akın Savaş Toklu'ya teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocam Prof. Dr. Salih Aydın'a teşekkür ederim.

Tezim konusunda yardımcı olan ve bilgilerinden yararlandığım Uz. Dr. Bengüsu Öroğlu'na teşekkür ederim.

Tezime yaptığı katkılardan dolayı Dr. Atilla Uslu'ya teşekkür ederim.

Uzmanlığım boyunca beraber çalışarak nice zorluklara beraber göğüs gerdiğimiz, uzmanlık eğitimime ilk başladığım günden itibaren benimle o güzel dostluklarını paylaşan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen ve ileride çok daha iyi yerlerde beraber olacağımıza inandığım Furkan, İzzettin, Selcen, Aslıcan, Levent, Selçuk, Eylem, Emin arkadaşlarıma, Ali abiye, klinikte her zaman bir ekip ruhuyla çalıştığım servis hemşireleri ve yardımcı sağlık personeline, klinik açıdan kazanmış olduğum tecrübeler için tüm hastalarıma teşekkür ederim.

Hiçbir yardımlarını ve sevgilerini esirgemeyerek, bugünlere gelmemde büyük emeği olan anneme, babama ve aileme her şey için teşekkür ederim.

Dr. Ali Erdal Güneş

İÇİNDEKİLER

ÖZET viii

ABSTRACT ix

I. GİRİŞ ve AMAÇ 1

II. GENEL BİLGİLER 4

A. KANIN BİLEŞİMİ ve YAPISAL ÖZELLİKLERİ 4

1. ERİTROSİTLERİN GELİŞMESİ 7

2. HEMOGLOBİN VE ERİTROSİTLER 9

3. TAM KAN SAYIMI 10

4. TROMBOSİTLER 15

B. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ 19

1. TANIM 19

2. TARİHÇE 20

3. FİZİKSEL TEMEL 23

4. OKSİJEN TOKSİSİTESİ 26

5. HBO TEDAVİSİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ 27

6. HBO TEDAVİSİNİN KAN TABLOSUNA ETKİSİ 30

7. ENDİKASYONLAR 32

8. YAN ETKİLER VE KONTRENDİKASYONLAR 36

III. GEREÇ VE YÖNTEM 38

A. LABORATUVAR YÖNTEMİ 42

B. HBO TEDAVİSİNİN ŞEMASI 42

IV. BULGULAR 43

V. TARTIŞMA 49

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER 54

VII.KAYNAKLAR 55

ÖZGEÇMİŞ 64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çok kişilik basınç odası

Şekil 2. Tek kişilik basınç odası

Şekil 3. Basınç artışıyla oksijen çözünürlüğü ilişkisi

Şekil 4. Medulla V1.0 programı

Şekil 5. Medulla V1.0 programı arşiv bölümü

Şekil 6. HBO tedavi şeması

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Ortalama trombosit hacmini arttıran ve azaltan durumlar

Tablo 2. Oksijen ve nitrojen parsiyel basınçları değişimi

Tablo 3. Farklı basınçlarda ideal oksijen değerleri

Tablo 4. Sağlık Bakanlığı endikasyon listesi

Tablo 5. UHMS'nin belirlediği endikasyon listesi

Tablo 6. ECHM'nin belirlediği endikasyon listesi

Tablo 7. Rölatif kontrendikasyonlar

Tablo 8. Hastaların endikasyonlarına göre dağılımı

Tablo 9. Hastaların seans sayılarına göre dağılımı

Tablo 10.TKS parametreleri değerlerinin ölçüm basamaklarına göre ortalama ve standart sapmaları

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. HGB ölçüm ortalamaları
Grafik 2. RBC ölçüm ortalamaları
Grafik 3. HCT ölçüm ortalamaları
Grafik 4. MCV ölçüm ortalamaları
Grafik 5. MCH ölçüm ortalamaları
Grafik 6. MCHC ölçüm ortalamaları
Grafik 7. PLT ölçüm ortalamaları
Grafik 8. RDW ölçüm ortalamaları
Grafik 9. PDW ölçüm ortalamaları
Grafik 10. MPV ölçüm ortalamaları

KISALTMALAR

HBO: Hiperbarik Oksijen Tedavisi

TKS: Tam Kan Sayımı

TPO: Tromboetin

EPO: Eritropoietin

vWF: von Willebrand Faktör

GP1b: Glikoprotein 1b

ATP: Adenozin trifosfat

ADP: Adenozin difosfat

Ca: Kalsiyum

EDTA: Etilen diamino tetra asetik asit

ECHM: Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi

Fsw: Feet sea water

Ml: Mililitre

ATA: Atmosfer Absolut

HGB: Hemoglobin

HCT: Hematokrit

RBC: Eritrosit indeksi

MCV: Ortalama eritrosit volümü

RDW: Eritsosit dağılım genişliği

MCH: Ortalama eritrosit hemoglobin miktarı

MCHC: Eritrosit volümü başına ortalama hemoglobin konsantrasyonu

PLT: Trombosit sayısı

PDW: Trombosit dağılım genişliği

MPV: Ortalama trombosit hacmi

RDW-CV: Red cell distribution width-coefficient variation

RDW-SD: Red cell distribution width–standard deviation

SDBH: Son dönem böbrek hastalığı

AMİ: Akut miyokard enfarktüsü

MSS: Merkezi sinir sistemi

CO: Karbonmonoksit

CO_2: Karbondioksit

UHMS: Sualtı ve Hiperbarik Tıp Birliği

Vol: Hacim

IV: İntravenöz

pO_2: Parsiyel Oksijen Basıncı

mmHg: Milimetre Civa

µm: Mikrometre

fL: Femtalitre

ÖZET

Amaçlar: Hiperbarik oksijen tedavisine alınan hastaların kan değerlerinde dalgalanmalar görülmektedir. Bu değişikliklerin sebebi tedavi edilen hastalıkla ilgili olabileceği gibi doğrudan uygulanan hiperbarik oksijen tedavisine de bağlanabilir. Bu yönde kapsamlı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızın amacı rutin HBO tedavisine alınan hastaların bazı kan değerlerindeki değişimleri ortaya koymaktır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamızda 1 Ocak – 31 Aralık 2011 tarihleri arasında ayaktan veya kliniğimizde yatarak tedavi görmüş toplam 217 hastanın tam kan sayımı tetkikleri incelendi. Çalışmaya dâhil edilme kriterlerinde, endikasyon tipi açısından herhangi bir kısıtlama oluşturulmadı. Ancak kliniğimizde yatışı yapılmasına rağmen HBO tedavisi almayanlar, oral veya IV demir ve eritrosit süspansiyonu ile tedavisi yapılanlar, kronik böbrek hastalığı olup EPO tedavisi alanlar, kliniğimizde tedavi almasına rağmen arşivimizde TKS'si mevcut olmayan veya sadece diğer merkezlerde çalışılmış TKS'leri mevcut olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. TKS'de yer alan lökositlerle ilgili parametreler, hastaların enfeksiyon durumları ve antibiyotik tedavileri ile değişkenlik gösterdiğinden değerlendirilmedi. Böylece geriye kalan 140 hastanın kan tetkikleri beş defa incelendi: Tedavi öncesi, 1 – 20. seans, 21 – 40. seans, 41 – 60. seans ve 60 seanstan fazla tedavi alanlar olarak gruplandırıldı.

Bulgular: Yalnızca eritrositlerle ve trombositlerle ilişkili kan parametreleri incelendi. Eritrositlerle ilişkili kan parametreleri üzerine (HGB, RBC, HCT, MCV, MCH, MCHC) istatistiksel olarak belirgin bir etkisinin olmadığı, buna karşın trombositlerle ilişkilendirilen parametrelerde, trombosit sayısının azalması yönünde istatistiki olarak anlamlı bir etki yarattığı gözlemlendi.

Sonuç: HBO tedavisi trombosit sayısını anlamlı biçimde azaltmaktadır. Ancak bu azalma klinik olarak önem taşımayacak düzeydedir. Diğer kan parametreleri üzerine HBO tedavisinin anlamlı etkileri bulunmamaktadır.

Anahtar kelimeler: hiperbarik oksijen, anemi, trombosit, tam kan sayımı

ABSTRACT

Aim: There may be alterations in the blood counts of the patients treated with hyperbaric oxygen therapy. This may be due to the disease that is being treated or directly to the hyperbaric oxygen therapy. There are few extensive studies about this. Our aim in this study is to display the changes of some blood parameters of the patients that are on regular hyperbaric oxygen therapy.

Patients and Method: Blood counts of 217 patients which were either hospitalized or followed as outpatient in our department between January 1st and December 31st 2012 were analyzed. There were no limitations of indication in inclusion criteria. Patients who did not take hyperbaric oxygen therapy, took oral or injectable iron perpetrates and erythrocytes, had chronic kidney disease and took EPO, did not have total blood count records in our department were excluded. Parameters about leukocytes were not included since they could be influenced by infectious status and antibiotherapies of the patients. The blood counts of the remaining 140 patients were evaluated in five times: values before treatment, values between 1 to 20 treatments, 21 to 40 treatments, 41 to 60 treatments and values after 60 treatments.

Results: Only parameters concerning erythrocytes and thrombocytes were evaluated. It was found that there were no significant effects of hyperbaric oxygen therapy on parameters concerning erythrocytes (HGB, RBC, HCT, MCV, MCH, and MCHC) whereas a statistically significant decrease in thrombocyte counts was determined.

Conclusion: Hyperbaric oxygen therapy significantly decreases the number of thrombocytes, but this decrease is not important clinically. There are no significant effects on other blood parameters.

Key words: hyperbaric oxygen, anemia, thrombocytes, blood count

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Rutin tam kan sayımı (TKS) bireydeki hemoglobin, lökosit ve trombosit profilinin değerlendirmesinde kullanılır. Hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT) ve eritrosit indeksleri (RBC), ortalama eritrosit volümü (MCV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), ortalama eritrosit hemoglobin miktarı (MCH), eritrosit volümü başına ortalama hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), trombosit sayısı (PLT), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) olarak verilir. Yaş, cins, gebelik, sigara içimi gibi bir takım fizyolojik faktörler normal TKS değerlerini etkilerler. Yüksek rakımda yaşayanlarda veya ağır sigara tiryakilerinde yüksek-normal hemoglobin değerleri alınabilir (6).

TKS lökosit profili hakkında da bilgi vermektedir. Lökositler vücudun enfeksiyonlara karşı korunmasında görev yapan hareketli hücreler olup, mm^3 teki sayıları 4000-11000 arasında değişir. Sitoplazmadaki granüllerin tipine ve nükleusların şekline göre ayrılırlar. Nötrofiller lökositlerin %60-70'ini oluştururlar. Eozinofiller lökositlerin %1-4 oluştururlar. Parazitik enfeksiyon ve allerjilerde sayısı artar. Bazofiller ise fagositoz yeteneği olmayan lökositlerdir. Lenfostiler ise lökositlerin %20-25'ini oluştururlar. Organizmanın hastalığa karşı direncini arttırıcı görevleri vardır (1). Lökosit değerlerine etki eden değişkenlerin fazla olmasından dolayı çalışmamızda incelenmemiştir.

Eritrositler, vücudun ihtiyacı olan gaz transferini içinde bulundurduğu globuler bir protein olan HGB ile taşır. Vücuttaki demirin %65'i HGB içinde bulunur. 1 gramı 1,34 ml oksijen taşır ve vücutta %97 oranında oksijen ile satüre haldedir. HTC ise eritrositlerin oluşturduğu hacmin toplam kan hacmine oranıdır. Erkeklerde %40-50, kadınlarda %35-45 arasındadır. MCV ortalama eritrosit hacmini ifade eder, MCH eritrosit içerisindeki HGB kütlesinin eritrosit kütlesine oranını ve MCHC ise eritrosit içindeki hemoglobinin hacimsel olarak eritrosit hacmine oranını ölçen parametrelerdir. RDW, eritrositlerdeki hacim değişikliklerinin kantitatif ölçümüdür, *anizositoz* tanısı koydurur. TKS sonuçları olgunlaşma bozuklukları veya demir eksikliğini yansıtır. Aynı zamanda aneminin sınıflandırılmasına da yardım eder. Normalden daha düşük MCV mikrositozu, yüksek MCV değeri makrositozu yansıtır. MCH ve MCHC hemoglobin sentez bozukluklarını yansıtır. TKS cihazlarında eritrosit volüm dağılım genişliği (RDW) tanımlanır. Eritrositlerdeki anizostozu gösterir, demir eksikliği anemisinde MCV düşük olmasına

rağmen RDW yüksektir (108). RBC yüksekliği ise daha çok yüksek yerleşim yerlerinde yaşayanlarda, sigara içenlerde, hamilelerde ve böbrek hastalıklarında artar.

Trombositler hemostazın sağlanmasında önemli bir role sahiptir ve MPV trombosit fonksiyonlarının ve aktivitesinin göstergesidir (109). MPV değeri büyük trombositler yüksek granül miktarına sahiptir ve küçük trombositlere göre daha aktiftirler. Trombositler büyüklükleri ve sayıları bakımından bağımsız hormonal kontrol altındadırlar ve trombositler bir kere aktive olduktan sonra yaşam süresince bir daha eski hallerine dönüşemezler (110-111). Trombosit yüksekliği emboli ve tromboz riskini artırmaktadır. Hasta popülasyonumuz düşünüldüğünde serebrovasküler ve miyokardiyal acillerin oluşumu açısından bu değerlerin yüksekliği önem taşımaktadır. Vasküler nedenlere bağlı ölümlerin bir nedeni olarak kabul edilmiştir (43,44). Birçok çalışma ortalama trombosit hacminin miyokard enfarktüsü, serebral iskemi ve geçici iskemik atak için risk faktörlerinden biri olduğunu göstermiştir (112-113). Akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda ölüm sonrası laboratuvar incelemelerinde OTH ve trombosit sayısı yüksek bulunmuştur (43,44).

HBO tedavisinin hemogram parametrelerine etkilerini araştıran çalışmalar az sayıdadır. Birçok çalışmada olgu sayısı az olup, takip süreleri kısa tutulmuştur üstelik kontrol grubu oluşturulmamıştır. HBO'ya alınan bireylerde eritrosit ve trombosit profili incelenmeli ve mevcut değişimler istatistiksel ve klinik olarak değerlendirilmelidir. Kan sayımı parametrelerindeki değişime göre tedavi planlarını oluşturmalıyız. Anemi, yara iyileşmesini geciktirmekte (20,21) ve HBO tedavisinin başarısını azaltmaktadır. Düşük trombosit sayısı tedavi sırasında gereken cerrahi girişimlerde uzamış kanama zamanı hemostazın sağlanması açısından risk yaratabilir. Klinisyen hastasını mevcut tanısının dışında bir bütün olarak değerlendirmeli.

Lökosit değerleri ise hastanın polikliniğe başvurduğu sırada mevcut kliniğine veya aldığı tedaviden gördüğü yarara göre değişiklikler göstermektedir. Örneğin gazlı gangren tanısı mevcut olan ve sepsis durumunda bir hasta aldığı kısa bir tedaviden sonra lökosit seviyeleri hızla değişirken buna karşılık kronik osteomiyelit hastasının lökosit değerleri tedavi boyunca çok az değişecektir. Bu gross değişiklikler farklı ortalamalar çıkararak yanlış istatistiki değerler doğuracaktır. Uzun süreli HBO tedavilerinde bir üst solunum yolu enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu gibi bazı hastalıklar lökosit seviyelerini dalgalandırarak istatistiki olarak bizi hatalı bir sonuca götürecektir. Üstelik çalışmamızda endikasyon tipinde bir sınır koymadığımızdan, lökosit sayılarının değerlendirilmediği

birçok hasta tipi mevcuttur. Bu kıstaslar dikkate alınarak lökosit seviyeleri ve alt grupları üzerine herhangi bir çalışma yapmadık.

HBO tedavisine alınan hastalarda yapılan rutin TKS'deki değişimler değerlendirilirken, bu değişikliklerin klinik olarak anlamlı bir fark oluşturduğunu gözetmeliyiz. Aksi halde mevcut değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olsalar dahi herhangi bir tedavi planı gerektirmeyebilir.

Bilindiği gibi TKS değerlerinin yakın takibi yara bakımında başarı sağlamaktadır. Yaşlı popülasyonunun çoğunlukta olduğu ve genelde eşlik eden kronik sistemik tanıları mevcut olan hastalarımızın tedavilerinde başarı için bu etkileri bilmek gereklidir. Eğer varsa bu kan değerleri değişikliklerinde sorumlu tutacağımız nedeni iyi bilmek gerekir. Sonuçta tüm yukarıdaki bilgilerden yola çıkılarak, bu konuda HBO tedavisinin etkisinin araştırılmasının uygun olacağı düşünülmüştür.

II. GENEL BİLGİLER

A. KANIN BİLEŞİMİ VE YAPISAL ÖZELLİKLERİ

Vücut ağırlığının %8'ini oluşturan kan; plazma sıvısı ve hücresel elementlerden meydana gelir. 70 kilogram ağırlığındaki bir kişide 5-6 litre kan bulunmaktadır. Hücresel elementleri; eritrosit, lökosit ve trombositler oluşturur. Damar içindeki kan, kalbin pompa fonksiyonuyla tüm vücudu dolaşır.

Kanın fonksiyonları;

- Glikoz, aminoasit gibi besin maddelerini sindirim sisteminden alıp hücrelere taşır, metabolik artıkları boşaltım sistemine götürüp vücuttan uzaklaşmasını sağlar,
- Akciğerlerle havadan alınan oksijeni hücrelere, hücrelerden aldığı karbondioksiti akciğerlere taşır,
- Pıhtılaşma faktörleriyle, gerektiğinde trombüs oluşturup kan kaybını önler,
- Fagositoz fonksiyonu ve antikor üretimi ile mikroorganizmaları yok eder,
- Asit-baz dengesini korur,
- Organizmanın aşırı ısı değişikliklerini önler,
- Bazı kan proteinleri, tiroit ve gonad hormanlarını plazmada taşıyarak böbreklerden atılımını önler (1).

70 kg ağırlığındaki bir insanda yaklaşık 40 litre vücut sıvısı bulunur. Bu sıvının 25 litresi intrasellüler kompartmanda, 15 litresi ise ekstrasellüler kompartmanda yer alır. Kan sıvısı, kalp-damar sisteminde, kapalı bir devre içinde dolaşır. Bu nedenle kanın bulunduğu alan *intravasküler kompartman* adıyla tanımlanır. Total kan hacminin %45'ini hücresel elemanlar (intrasellüler sıvı), %55'ini plazma (ekstravasküler sıvı) oluşturur (2).

Hematopoezis, kanın şekilli elemanlarının oluşum işlemidir. İşlem pluripotent hematopoetik kök hücreleriyle başlayan bir basamaklar serisi yolu ile regüle edilir. Kök hücreleri eritrositleri, bütün granülosit sınıflarını, monositleri, trombosit ve immün sistem hücrelerini oluşturma yeteneğindedirler. Kök hücrelerinin spesifik hücre türlerini oluşturmaları yalnızca bilinen ekzojen büyüme faktörleri veya sitokinlerle regüle ediliyor görünmektedir. Eritrosit progenitor hücrelerinin oluşumunun devamı için EPO (Eritropoietin) gerekir, hormonun yokluğunda programlanmış hücre ölümü *(apoptozis)* oluşur. EPO tek başına düzenlenmesi O_2 taşınmasına bağlıdır (3).

Embriyo ve fetusta kan yapımı mezoblastik, hepatik ve miyeloid olmak üzere üç ayrı evreye ayrılır:

Mezoblastik evre, gebeliğin 14. gününde embriyonal mezenkimal dokudan oluşan kan hücrelerinin vitellus kesesinde görülmesiyle başlar. Kan adacıklarının dış kısımlarında damarlar oluşurken, bu adacıklarının ortasında ilk kan hücreleri olan hemasitoblastlar ortaya çıkar. Embriyoda ilk görülen kan hücreleri kırmızı seri hücreleridir. Bunlar primitif megaloblastik hücrelerdir. Bu primitif hücreler iri çekirdeklidirler ve hipokrom hücreler bunlardan oluşur. Bu tür hematopoez yaklaşık olarak 6 hafta sürer. Gebeliğin 7. haftasından başlayarak eritrosit yapımı normoblastik eritropoez ile olur. Onuncu gebelik haftasında kan yapımının % 90'ı normoblastiktir (4).

Gebeliğin ikinci ayının sonunda kan yapımı karaciğere geçer. Üçüncü ve dördüncü aylarda karaciğer kan yapımının ana organıdır ve % 50 oranında eritroid serinin yapıldığı yerdir. Fetusta kan yapımı dalak, timus ve lenf bezlerinde de görülür. Beşinci fetal aydan sonra karaciğerde eritrosit yapımı giderek azalır, ancak doğuma kadar tamamıyla kaybolmayabilir (4).

Miyeloid evre dördüncü ve beşinci gebelik aylarında başlar. Doğuma kadar miyeloid ilik dokusu artmaya devam eder. Gebeliğin son 3 ayında kemik iliği kan yapımının ana organıdır. Gebeliğin son günlerinde fetusta kan yapımı erişkine kıyasla üç veya beş kez daha hızlıdır ve kemik iliği tümüyle kırmızı ilik ile doludur. Doğum sonrasında da ilik artması en çok baş kemiklerinde olmak üzere bir süre devam eder (4).

Beş yaşına kadar bütün kemiklerin iliğinde eritrosit üretimi olmaktadır. Fakat yaklaşık 20 yaşından sonra, humerus ve tibiyanın proksimal bölümleri dışında, uzun kemiklerin iliği yağlı ilik durumuna geçer ve artık eritrosit üretimi yapmaz. Bu yaştan sonra alyuvarlar, sternum, kaburga ve kalça kemikleri gibi membranöz kemiklerin iliğinde gelişir. Hatta bu kemiklerde bile yaş ilerledikçe üretim azalır (5).

Bazen çeşitli faktörler kemik iliğini uyararak, çok fazla miktarda eritrosit yapımına neden olur. Bu koşullarda, üretimi durdurmuş olan iliklerde yeniden hücre yapımı olduğu gibi, aktif ilik de hiperplaziye olarak normalden çok daha fazla eritrosit üretir (5).

Erken gebelik dönemlerinde, mezoblastik evrede, eritropoetin kan yapımı üzerine etkili değildir. Hepatik ve miyeloid evrelerde hematopoeze etkisi belirgin olarak ortaya çıkar. Fetal eritropoez üzerine maternal faktörlerin etkisi azdır. Eritropoez fetusun kontrolü altındadır (5).

Lökositler, ünipotent kök hücreden gelişerek *vücudun* enfeksiyonlara karşı korunmasında görev yapan beyaz kan hücreleri olup, mm^3 teki sayıları 4000-11000 arasında değişir (5). Lökositler, damar dışına çıkabilen *(diapedez),* mikroorganizmaların birikim yaptığı, bölgeye göç edebilen *(kemotaksis),* onları yutup *(fagositoz),* öldürebilen *(lizis)* hücrelerdir (2). Sitoplazmadaki granüllerin tipine ve nükleusların şekline göre granülosit ve agranülosit olmak üzere ikiye ayrılırlar. Granülositler de kendi aralarında nötrofil, eozinofil ve bazofil olmak üzere üç grupta incelenir (1).

Nötrofiller lökositlerin %60-70'ini oluştururlar. Nükleusları multilobülerdir. Nötrofiller, mikroorganizmaları fagosite ederken psödopodlarını çıkarıp mikroorganizmaya yapışırlar. Eozinofiller lökositlerin %1-4 oluştururlar. Fagosite edilemeyecek büyüklükteki parazitlere saldırırlar. Parazitik enfeksiyon ve allerjilerde sayısı artar. Bazofiller ise fagositoz yeteneği olmayan lökositlerdir. Granülleri içerisinde heparin, histamin ve serotonin salgılarlar. Mast hücreleri ile büyük benzerlik gösterirler (1).

Lenfostiler ise lökositlerin %20-25'ini oluştururlar. Organizmanın hastalığa karşı direncini arttırıcı görevleri vardır. Nükleusları tek parçalıdır *(mononuklear),* fagositoz özelliği bulunmamaktadır. T lenfositleri ve B lensositleri olmak üzere iki grupta incelenir (1).

T lenfositleri ise efektör, helper, süpresör ve bellek olmak üzere 4 gruba ayrılır. T lenfositleri timusta olgunlaşarak hücresel bağışıklıkta görevlidir. Efektör hücreler görevi bittiğinde bellek hücrelerine dönüşür. Helper hücreleri ise B lenfostilerinin antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşmesine yardımcı olur. Süpresör hücreler immünolojik tolerans ve otoimmun reaksiyonlarda görev yapan hücrelerdir (1).

B lenfositleri kemik iliğinde yapılarak lenfoid dokuya geçerler ve hümoral bağışılığı sağlayan immunglobinleri salgılarlar. G, A, M, D, E alt gruplarında incelenir. Antijen tanıma sistemi aksadığında, B lenfositleri vücudun bazı dokularına karşı antikor üretmeye başlar. Bununla birlikte T helper hücrelerinde artış olur. Otoantikorların dokulara zarar vererek fonksiyon kaybı oluşturduğu hastalıklara *Otoimmmun hastalıklar* denir (1).

Monositler mononüklear yapıda, kanın en büyük hücresidir. 15-20 μm (mikrometre) büyüklüğündedir. Lenfositler gibi stoplazmasında granüler yoktur (2). Lökositlerin %2-8'ini oluştururlar. Kemik iliğinde üretilir ve kana geçerek makrofajlara dönüşür. Güçlü fagositoz yeteneği ile kendisinden büyük mikroorganizmaları sindirebilirler (1).

Trombositler, hemostazda görevli ve nükleusu bulunmayan en küçük çaplı (2-4 μ) hücrelerdir. Kanın pıhtılaşmasını mekanizmasını uyararak damardaki yırtıklara tıkaç oluştururlar (1). Boyalı yayma preperatlarında mor renkli kümeler şeklinde bulunurlar.

1. ERİTROSİTLERİN GELİŞMESİ

Eritropoez, dolaşımdaki eritrositlerin sayı ve fonksiyonu, pulmoner, renal, kardiyovaskuler etkiler ve dokulardan salınan aktif maddelerin kemik iliğine etkisi ile hassas bir şekilde ayarlanır. Kemik iliğinde bulunan pek çok plüripotent hemopoetik stem hücreden (çok yönlü potansiyele sahip hemopoetik kök hücre), her tip kan hücresi gelişebilir. Bu hücreler kişinin yaşamı boyunca kan hücresi üretirler, fakat sayıları yaşla azalır. Kök hücreler tek yönlü, *ünipotent* stem hücreye dönüşerek eritrosit ya da lökosit gibi belirli tip hücrelerin gelişmesine neden olurlar. Bu hücrelere çoğu kez *yönlendirilmiş hücre* adı verilir. Bununla beraber bu ünipotent hücreler morfolojik görünümleri bakımından ayırt edilemezler. Gerçekte, plüripotent hücreler gibi geniş lenfositlere benzeyen bir görünümleri vardır (5).

Normal erişkin kemik iliğinde hemopoetik hücrelerin 3/4'ünü miyeloid dizi (beyaz dizi), 1/4'ini de eritroid dizi (kırmızı dizi) hücreleri oluşturur. Kırmızı dizinin en genç hücresi proeritroblast'tır. Uzun süreli uyarı ile stem hücrelerden çok sayıda bu hücreler oluşur. Proeritroblastlar bir kere oluştuktan sonra, birçok kez bölünerek 8-16 tane olgun eritrosit meydana getirirler. Proeritroblastlardan oluşan ilk kuşak, bazik boyalarla boyandığı için bazofil eritroblast adını alır; bu evredeki hücrede çok az hemoglobin sentezi olur. Bundan sonraki evre olan polikromatofil eritroblastlar, yeteri kadar kırmızı hemoglobin oluştuğu için polikromatofilik görünümlüdür. Daha sonraki bölünmelerde büyük miktarda hemoglobin sentezinden dolayı kırmızıya boyanan hücrelere ortokromatik eritroblast denir (5).

Sonunda bu hücrelerin sitoplazması % 34 oranında hemoglobinle dolduktan sonra nükleusları çok küçük bir hacme yoğunlaşır ve hücreden atılır. Aynı zamanda endoplazmik retikulum reabsorbe olur. Bu evredeki hücrelere, golgi organı kalıntısı, mitokondri ve pek az öteki endoplazmik organalleri içeren az miktarda bazofilik materyel taşıdığı için *retikülosit* adı verilir. Retikülosit döneminde hücreler (membran porlarından sıkışarak) diyapedez ile kan kapillerlerine geçerler (5).

Retikülositlerde kalmış olan bazofilik materyel normal olarak bir iki gün içinde kaybolur, böylece olgun *eritrositler* meydana gelir. Retikülositlerin ömürleri çok kısa olduğundan kanın bütün eritrositleri içindeki konsantrasyonları % 1'den daha azdır (5).

Olgun eritrosit 8 μm çapında, çekirdeksiz, diskoid şekilli ve mikro dolaşımda başarıyla bir taraftan diğer tarafa geçebilmek için oldukça esnek, katlanabilir yapıdadır; eritrositte membran bütünlüğü hücre içi ATP yapımıyla devam ettirilir. Ortalama eritrosit yaşam süresi 100-120 gündür (5).

a. Eritrosit Gelişiminde Eritropoetinin (EPO) Etkisi

Eritrosit yapımının fizyolojik düzenleyicisi glikoprotein yapısında bir hormon olan EPO böbrekte peritubuler kapillerde örtücü hücreler tarafından salınır.
Normal insanlarda, tüm eritropoetinin % 90-95'i böbrekte yapılır. Çok az miktarda EPO hepatositler tarafından yapılır (6).

Dolaşımda EPO 6-9 saatlik yarı ömre sahiptir. EPO ilik eritroid prekürsörleri düzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak aktivite gösterir (6). Eritropoetinin kemik iliğinde hemopoetik kök hücrelerden proeritroblastların üretimini stimule ettiği belirlenmiştir. Hızlı hücre üretimi, kişi düşük oksijen satürasyonunda kaldığı sürece ya da yeteri kadar eritrosit yapılıp, dokulara yeterli miktarda oksijen taşınıncaya kadar devam eder; bu değere ulaşıldığında eritropoetin yapım hızı, gerekli sayıda fakat fazla olmamak üzere, eritrosit üretimini sürdürecek düzeye iner (5).

Eritropoetinin tümüyle kaybolması halinde kemik iliğinde çok az sayıda eritrosit yapılır. Diğer bir ekstrem durum da, aşırı miktarda eritropoetin yapıldığı zaman ortaya çıkar. Bu koşularda eritrosit üretimi normalin on katı ya da daha fazla artabilir (5).

Bir şahsın her iki böbreği de alınırsa ya da diyabetes mellitus gibi hastalıkla haraplanırsa, şahıs sürekli anemik duruma düşer. Çünkü ancak % 5-10 kadar eritropoetin böbrekten başka dokuda (başlıca karaciğer ve belki makrofajlarda) yapılır. Fakat bu, vücut gereksiniminin ancak üçte biri ya da yarısı kadar eritrosit yapımını gerçekleştirmeye yeter (5).

b. Eritrositlerin Yapımı İçin Gerekli Vitaminler

Olgunlaşma Faktörü - *Vitamin B_{12} (siyanokobalamin)*: B_{12} vitamini bütün vücut hücreleri için esaslı bir besin maddesidir. Bu vitaminin eksikliğinde dokuların büyümesi genel olarak ağır bir şekilde deprese olur. Bu durum B_{12} vitamininin DNA sentezi için gerekli olmasından kaynaklanır. Bu vitaminin eksikliği nükleusun olgunlaşmasını duraklatarak bölünmenin geri kalmasına yol açar (5).

Bu vitaminin eksikliğinde kemik iliğindeki eritroblastik hücreler hızlı proliferasyon göstermedikleri gibi, normalden daha büyük, megaloblastik hücrelere dönüşürler. Bu şekilde gelişen *Makrosit* adı verilen eritrositler çap olarak geniştir, ince ve düzensiz bir membrana sahip olup, normal disk şekilleri yerine oval biçimde görülürler (5).

Anormal şekilli hücrelerin nedeni şöyle açıklanmaktadır: DNA sentezindeki yetersizlik hücrelerin bölünme hızını yavaşlatırken, RNA yapımını engellemez. Böylece, normalden daha fazla RNA oluşarak, öteki bütün sitoplazmik içeriğin, hemoglobin dâhil, aşırı miktarda gelişmesine neden olur, bunlar da hücreyi büyütür (5).

Pernisiyöz Anemi, Vitamin B_{12} absorpsiyon bozukluğunun neden olduğu olgunlaşma kusurudur. Olgunlaşma kusurunun en genel nedeni, diyette B_{12} vitaminin bulunmaması değil, vitaminin gastrointestinal sistemden absorpsiyonunun yetersizliğidir. Temel nedeni, atrofik gastrik mukozanın normal mide salgılarını sekrete edememesidir. Mide bezlerinin paryetal hücreleri intrensek faktör denen bir glikoprotein salgılarlar. Bu faktör besinlerle alınan B_{12} vitamine bağlanarak ince barsakta absorpsiyonunu sağlar. İntrensek faktörün yokluğunda hem enzim etkisi hem de absorpsiyon yetersizliği ile vitamin kaybı olur (5).

B_{12} vitamini absorbe olduktan sonra büyük miktarda karaciğerde depo edilir. B_{12} vitamini absorpsiyon bozukluğu 4-5 yıl gibi uzun bir süre sonra olgunlaşma kusuruna bağlı anemiye neden olur (5).

Folik Asit (Pteroilglutamik Asit): Folik asit de B_{12} gibi, fakat farklı yoldan DNA yapımı için gereklidir. Folik asit DNA sentezi için gerekli nükleotidlerden biri olan deoksitimidilat oluşumunda deoksiurodilatın metilasyonunu hızlandırır (5).

2. HEMOGLOBİN ve ERİTROSİTLER

Eritrositlerin en önemli fonksiyonu akciğerlerden dokulara oksijen transportudur. Bunu sağlayan eritrositteki globuler yapıda protein olan, 2 α ve 2 β zincirinden oluşan hemoglobindir. Ayrıca karbondioksit ve su reaksiyonlarında görev alan karbonik anhidraz enzimine sahiptirler.

Her hemoglobin molekülü birbirinin aynı olan iki globin zincirini içerir. Globin zincirleri değişik hemoglobinlerde farklıdır ve bu farklılıklar alfa, beta, epsilon, gamma, zeta olarak ifade edilir. Gestasyonun erken döneminde epsilon zinciri yapılır. Gower 1 hemoglobini, 2 zeta ve 2 epsilon zinciri içerir. Daha sonra Portland hemoglobini ($zeta_2$ $gamma_2$) ortaya çıkar. 37. gebelik gününde embriyonun hemoglobin yapısı Gower 1 (%

42), Gower 2 (% 24), hemoglobin F (% 34)'den oluşur. 30 mm'lik bir embriyoda hemoglobin F % 50, hemoglobin Portland % 20 oranındadır. Gestasyonun üçüncü ayından doğuma kadar hemoglobin F ($alfa_2$ $gamma_2$) hâkim hemoglobindir. 6 aylık fetusta total hemoglobinin % 90-95'i hemoglobin F'dir. Bundan sonra bu oran giderek azalarak doğumda ortalama % 70'e iner. Doğumu izleyen ilk birkaç gün içinde hemoglobin ve eritrosit yapım hızı süratle düşer. Doğumda % 55-85 oranlarında olan hemoglobin F doğumdan sonra hızla düşmeye başlar (4).

Yapım hızının düşük ve eritrositlerin yaşam süresinin nispeten kısa oluşu sonucu, yaklaşık 2. ayda hemoglobin değerleri en düşük düzeye ulaşır (ortalama 11 g/dl). Bundan sonra yapım hızı artarak üçüncü ayda en yüksek değerlere yükselir (4).

Prematüre doğanlarda eritrosit yaşam suresi 35-50 gün civarındadır ve eritrosit kitlesinin her gün % 1,5'i yıkılır. Morfolojik olarak erişkinde eritrositlerin % 70'i bikonkav, % 27'si konkav ve vakuolsüzdür. Yenidoğan eritrositleri morfolojik olarak da erişkinden farklılık gösterir. Membranda sülfidril, tokoferol düzeyleri azalmıştır ve bu nedenle yenidoğan eritrositleri kolay hemoliz olur (4).

Hyalin membran hastalığı ve doğum sonrası oluşan asfiksi kan volümünün azalmasına, travay süresinde asfiksi ise kan volümünün artmasına yol açar. Doğumdan 2-6 saat sonra yenidoğan kan volümü ortalama 85 ml/kg'dır. Prematürelerde bu değerler daha yüksektir ve 89-105 ml/kg olarak bildirilmiştir. Miadında doğmuş bir yenidoğanda birinci ayın sonunda kan volümü 73 - 77 ml/kg'dır (4).

Hemoglobinin Oksijenle Birleşmesi: Hemoglobinin vücuttaki temel fonksiyonu, akciğerlerde oksijenle birleşme yeteneği ve oksijen gaz basıncının akciğerlerden çok daha düşük olduğu doku kapillerlerinde oksijeni hemen bırakmasına bağlıdır. Dahası, oksijen, iyonik duruma gelmez, dokulara moleküler oksijen olarak taşınıp, gevşek ve çözülmeye hazır bir şekilde ve iyonik olmaktan çok erimiş oksijen molekülü halinde doku sıvılarına bırakılır (5).

3. TAM KAN SAYIMI

TKS bireydeki hemoglobin, lökosit ve trombosit profilinin değerlendirmesinde kullanılır. Hemoglobin, hematokrit ve eritrosit indeksleri, ortalama eritrosit volümü, eritrosit dağılım genişliği, ortalama eritrosit hemoglobin miktarı, eritrosit volümü başına ortalama hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, trombosit dağılım genişliği ve ortalama trombosit hacmi olarak verilir. Yaş, cins, gebelik, sigara içimi ve rakım gibi bir

takım fizyolojik faktörler normal TKS değerlerini etkilerler. Yüksek rakımda yaşayanlarda veya ağır sigara tiryakilerinde yüksek-normal hemoglobin değerleri alınabilir (6).

a.Eritrosit İndeksleri

TKS günümüzde çoğunlukla otomatik hücre sayım cihazlarıyla yapılmaktadır. Bu cihazların verdiği eritrosit indeksleri anemi tanısında ilk basamağı oluşturur.

RBC (Eritrosit Sayımı): Ortalama erkeklerde 5,4±0,9 milyon/mm3, kadınlarda 4,8±0,6 milyon/ mm3' tür. Otomatik sayım makinelerınde en az 10.000 eritrosit sayılarak manuel sayıma oranla daha güvenilir sonuçlara ulaşılır. Sayımların yanı sıra verilen histogramlar da yararlı olabilir. Örneğin RBC normal dağılımının sol tarafında görülen bir tepecik skizositlerin varlığına işaret olabilir. Tersine RBC histogramının sağında kuyruk tarafında bir kümelenme soğuk aglütinine bağlı eritrosit aglütinasyonunu düşündürür. RBC histogramının tümüyle sola kayması mikrositoza, sağa kayması da makrositoza işarettir. Bimodal RBC histogramı farklı morfolojili 2 eritrosit popülasyonuna, kan transfüzyonu sonrasına veya mikrositer ya da makrositer anemide tedaviye yanıtın başladığına ya da miyelodisplaziye erken bir işaret olabilir (7).

HGB (Hemoglobin): Erkeklerde 16±2 g/dL, kadınlarda 14±2 g/dL' dir. Hemoglobin konsantrasyonu, normalin yüzdesi yerine (14,6 g/dL % 100 olarak kabul edilir) gram cinsinden belirtilmelidir. Siyanmethemoglobin yöntemi ile fotometrik olarak okunur. Kanda HGB miktarı çoğunlukla g/dl olarak verilir. Normal değerler çocuklarda yaşa göre farklılık göstermektedir (7).

Hct (Hematokrit): Erkeklerde %47±5, kadınlarda %42±5 dir. Kan sayımı cihazlarında hematokrit ölçülmemekte, MCV ve eritrosit sayımından faydalanarak hesaplanmaktadır. Değerler % olarak verilir. Mikrohematokrit santrifüj yöntemi ile ölçülen hematokrit, kan sayımı cihazıyla bulunanlardan biraz daha düşüktür. Çünkü santrifüje edilen eritrosit sütunu ne denli hızlı çevrilse de bir miktar plazma içermektedir. Buna rağmen mikrohematokrit santrifüj yöntemi, manuel yöntemler içinde en güvenilir olanıdır (7). Kapiller kanı ile çalışılan mikrohematokrit yöntemi hata payı en az olan manüel yöntemdir.

MCV (Mean Corpuscular Volume, Ortalama Eritrosit Hacmi): Normalde 80-98 fL'dir (fL=10-15/L). Direk olarak empedans veya ışık saçılması yöntemiyle ölçülmektedir. Eritrositlerin ortalama hacimleri femtalitre (fl) olarak gösterilir. Normal eritrositlerin hacimleri 80-100 fl'dir. 80 fl altındaki eritrositler mikrositik, 100 fl üzerindeki değerlerde

ise makrositik olarak kabul edilir. Anemilerin sınıflamasında en faydalı olan parametredir. Anemi ve MCV düşüklüğünde hipokrom ve mikrositer anemiler akla gelir. Bunlardan da en sık olarak demir eksikliği, talasemiler, kronik hastalık anemileri görülür. Anemi ve MCV yüksekliğinde megaloblastik anemiler ve miyelodisplastik sendromlar düşünülmelidir (7).

MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin, Ortalama Eritrosit Hemoglobini): HGB miktarı ile bu HGB'i taşıyan eritrosit kütlesi arasındaki oranı belirtir. Bir diğer deyişle 1 dl eritrosite düşen HGB miktarını gram (g) cinsinden gösterir. Normal değeri 30-34 pikogramdır (pg) (7). Anemi sınıflamasında MCV ile paralellik gösterir. Mikrositik anemilerde hacmi küçük olan eritrositlerin içerdiği hemoglobin az olduğundan MCH de düşüktür (7).

MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu): Eritrosit içindeki hemoglobinin yüzde olarak ifadesidir. Normal değeri % 30-36 arasındadır. Herediter sferositozda MCHC yükselir. Ayrıca kan sayımı aletinin sağlıklı çalışıp çalışmadığını kontrol etmeye yarayan bir parametredir (7).

RDW (Red Cell Distribution Width, Eritrositlerin Büyüklüklerine Göre Dağılım Genişliği): MCV'deki standart sapmayı ya da değişkenlik katsayısını (coefficient of variation) gösterir. Bir diğer deyişle eritrositlerdeki hacim değişikliklerinin (anizositoz) kantitatif ölçümüdür. Normalde 11-16 arasındadır. Eritrosit histogramlarından elde edilen istatiksel bir değerdir. Eritrosit büyüklüğünün dağılımını incelemek için "Red cell distribution width-coefficient variation" (RDW-CV) ve "Red cell distribution width–standard deviation" (RDW-SD) olmak üzere iki istatistiksel yöntem kullanılır. RDW-CV bir standart deviasyondaki (eritrositlerin % 68.26'sının) histogram genişliğinin MCV'ye bölünüp, 100 ile çarpımıyla hesaplanır. RDW-SD ise eritrositlerin % 20'sinin bulunduğu bölgedeki genişliği göstermektedir. RDW-CV'nin normal değeri % 14, RDW-SD'nin değeri ise 45 fl'dir. RDW-SD demir eksikliği anemisinin erken dönemi ile talasemi taşıyıcılarını ayırt etmede kullanılır. Talasemi taşıyıcılarında eritrositler mikrositiktir, yani anizositoz demir eksikliğindeki kadar belirgin değildir (RDW normaldir). RDW-SD çok küçük mikrositik veya makrositik bir eritrosit popülasyonunun varlığını gösterebilecek duyarlıktadır. RDW'nin % 17'den fazla oluşuna mikrositoz eşlik ederse demir eksikliği düşünmelidir. Anemi belirmeden önce en erken belirtinin RDW yüksekliği olduğu belirtilmektedir (7).

Retikülosit Sayısı (Ret): Bir anlamda ilikte eritrosit yapımının göstergesidir. Normalde retikülosit sayısı %0,5-2,0 arasındadır. Sonuçlar hastanın hematokrit değerine göre düzeltilmelidir.

Düzeltilmiş % retikülosit = % retikülosit x Hastanın hematokriti (%) / 45 (%)

Retikülosit sitoplazmasında RNA kalıntıları bulunmaktadır. Krezil mavisi ile vital boyama yapılarak RNA artıkları mikroskopta belirlenebilir. Mikroskopta 1.000 eritrosit sayarak retikülositleri belirleriz; oysa elektronik sayıcılarda en az 30.000 hücre sayılmaktadır. Fakat hematokrit düşük hastalarda sağlıklı değere ulaşmak için düzeltilmiş retikülosit sayısını vermek daha doğrudur (7).

Anemilerin başlangıç sınıflandırılmasında doğru retikülosit sayımı anahtar rolü oynar (6).

b.Nefropati ve Anemi

Diyabet son dönem böbrek hastalığı (SDBH)'nın en sık sebebidir ve dolayısıyla renal kökenli aneminin en sık sebebidir. Ayrıca diğer sebeplere bağlı böbrek hasarı olan hastalara kıyasla diyabetlilerde anemi daha sıktır ve daha erken gelişmektedir (8).

Anemi diyabetin kronik böbrek hastalığının erken safhalarında başlayabilen diyabetik nefropatinin önemli ve sık bir bileşenidir ve aynı böbrek fonksiyonu seviyelerine göre karşılaştırılan non-diyabetik böbrek hastalarına kıyasla diyabetli hastalarda daha ciddi seyretmektedir (8).

Renal interstisyum hasarı, sistemik inflamasyon, eritropoetin salınımının inhibisyonu uygun eritropoetin salınımında azalma ve böbreğin sempatik efferent denervasyonuna yol açan ciddi sempatik otonom nöropati gibi diyabetli hastalarda aneminin erken başlangıcının pek çok faktörü olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca bir böbrek hasarı oluşmadan önce normokrom, normositer bir aneminin oluşabildiği gösterilmiştir (9).

Böbrek yetmezliğinde aneminin erken tedavisinin böbrek fonksiyonlarının azalmasını yavaşlattığı gösterilmiştir. Aneminin ayrıca sağ kalım üzerinde de negatif bir etkisi vardır ve böbrek hastalığıyla birlikte kardiyovasküler sistem hastalığı açısından önemli bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (9).

Anemi, sol ventrikül hipertrofisi, ilerleyici ya da rekürren kalp yetmezliği ve kardiak sebepli hastaneye yatışlar ve ölüm sıklığını arttırır (10-14). Diyabetli hastalarda sonradan anemi ve nihayetinde SDBH geliştiğinden tek tek anemili diyabetik hasta ile

böbrek yetmezliği olan diyabetik hastalara kıyasla kardiyovasküler sistem hastalığı gelişme riski beraber olarak daha yüksek olmaktadır (15, 18).

Diyabetli hastalarda anemi gelişmişse ayrıca diyabetik nefropati ve maküler ödem de görülür ki sonuçta hızla görme kaybı oluşur. HGB < 12 gr /dl olan hastalarda diyabetik nefropati riski > 12 gr/dl olanlara kıyasla 2 katı yüksek bulunmuştur. Dahası nefropatisi olan ve HGB seviyeleri düşük olan hastalarda hafif yerine ağır retinopati 5 kez fazla görülmektedir. Bu ise aneminin retinopati gelişmesi ve ilerlemesinde aneminin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir (16,17).

Diyabetik nefropatili hastalarda anemi derindir ve erken gelişmektedir. Son yapılan çalışmalarda diyabette aneminin bir risk faktörü olduğu, zira renal replasman gerektirdiği, ayrıca düşük HGB seviyesinin glomerüler filtrasyon hızında daha hızlı bir düşüşe neden olduğu görülmüştür (9).

Bir diğer konu ise diyabetik eritositin oksijen afinitesidir. İnorganik fosfor konsantrasyonu düşmesi ile birlikte eritrosit içeriğinde 2,3 difosfogliserat azalır. Bu durum oksijen afinitesinin azalmasına neden olur. Ayrıca eritrosit membranının viskozitesi artmış kan şekeri nedeniyle yüksektir, metabolik anormallikler bu hücre tipinde görülmektedir. Eritrositler organik ve inorganik maddelerin transferi yavaşlamakta ve böylece hipoksiye daha hassas hale gelmektedirler. Artmış membranın frajitilesinden dolayı bu eritrositler iskemi ve damar hasarı olan bölgedeki tıkanıklığı artıracaktır (19).

c. Aneminin Yara İyileşmesine Etkisi

İskemik yaranın geç iyileştiği ve çabuk infekte olduğu bilinmektedir (20,21). İyileşmenin tam oluşması için kan hemoglobin değerinin 10 mg/dL ya da daha üstünde olması gerekir (22,23). Yara iyileşmesindeki majör etkenler, dokudaki oksijen basıncı ve dokulardaki kollajen depolarıdır (24,25). Yara iyileşmesi geciken hiperürisemik grup ve sigara içenlerde kollajen yapımının eksik olduğu gösterilmiştir (27,28). Kollajenin yapımı da oksijenin basıncına bağlıdır. (24,25,26,21).

Kollajen zincirleri 4 çeşit enzim tarafından modifiye edilir. Prolin ve lizin zincirlerine oksijen atomunu uygun pozisyonda yerleştirirler. Bunlar Prolil 4-Hidroksilaz, Prolil 3-Hidroksilaz, Lizil Hidroksilaz ve Lizil Oksidaz'dır. Prolil'in hidroksilazı, Prolil 4-Hidroksilaz tarafından gerçekleşmektedir (29,30). Bu enzim, Endoplazmik Retikulum içerisinde prokollajen zincirlerinin oluşmasını sağlar. Moleküler oksijene, Fe +2 ve askorbik asite ihtiyaç duyar. Dokudaki oksijen basıncı düştüğünde kollajen pro alfa

zincirlerinin hidroksilasyonu aksar ve stabil 3'lü heliks yapısı oluşmaz. Normal bir kollajen oluşmadığından, fonksiyonsuz protein oluşur (29).

Yara iyileşmesi, yara bölgesinde kollajen sentezi, depolanması ve oluşan bağ dokudaki çapraz bağ oluşumu karmaşık işlemlerdir. Birçok adım oksijen basıncından ve perfüzyondan etkilenmektedir. Lizil Hidroksilaz ve Lizil Oksidaz enzimlerinin ise çalışması için gereken P02 aralığı 0-250 mmHg arasındadır. Bu nedenle hipoksinin bu enzimlerin fonksiyonuna etkisi bilinmemektedir (30).

4. TROMBOSİTLER

Trombositler; kemik iliğinde megakaryosit olarak adlandırılan büyük hücrelerden meydana gelen küçük, çekirdeksiz hücre bileşenleridir. Megakaryositler olgunluğa ulaştığında sitoplazma tomurcuklanması ile büyük sayılarda trombosit üretirler. Dolaşımda trombosit sayısı 150.000-400.000/mm³ arasında bulunur. Trombositlerin 1/3'ü dalakta, 2/3'ü kan dolaşımında bulunur ve ortalama yaşam süreleri 7-10 gündür. Ortalama trombosit hacmi (MPV) ise 8,9 ± 1,5 μm³ değerindedir. Ancak trombositler yaşlandıkça parçalanmaya ya da granül içeriklerini ve membran proteinlerini kaybetmeye bağlı olarak küçülürler; trombolitik durumlarda ise megakaryositler büyük trombositler üretirler (31-35).

Trombosit üretimini kontrol eden majör hormon trombopoetin (TPO)'dir. TPO seviyesi trombosit sayısı ve megakaryosit kitlesi ile ters orantılıdır. Azalmış megakaryopoez ile ilişkili trombositopenik durumlarda TPO en yüksek seviye ulaşırken, artmış trombosit üretimi durumlarında değişken olabilir (34).

Trombositler primer hemostazda önemli bir rol alırlar. Damar endoteli zedelendiğinde multimerik plazma proteini olan von Willebrand faktör (vWF) açığa çıkan subendotelyal kollajene tutunur ve trombosit reseptörü olan glikoprotein Ib (GPIb) aracılığı ile trombositlere bağlanır (adhezyon). Bu bağlanma trombositleri aktive eder ve trombosit granül içeriklerinin salınımına, tromboksan A2 üretimine, trombosit GPIIb/IIIa reseptörünün aktivasyonuna neden olur. Trombositler aktivasyonun ardından adenozin difosfat (ADP), adenozin trifosfat (ATP), Ca (kalsiyum), seratonin ve koagülasyon faktörleri gibi agonistleri ortama salarlar. Dolaşımda bulunan fibrinojen, aktive trombosit üzerindeki GPIIb/IIIa reseptör kompleksine bağlanarak trombositleri birbirine bağlar (agregasyon). Böylece trombosit tıkacı oluşur. Aktivasyon sırasında ortama salınan seratonin ve histamin lokal vazokonstriksiyonu artırarak kanamanın kontrol altına

alınmasına yardımcı olur. Oluşan trombosit tıkacı sekonder, hemostazdaki fibrin oluşumu için bir çatı görevi görür (31-35).

Trombositlerde fonksiyon bozukluğu veya trombosit sayısında düşme kanamayla sonuçlanabilir (32). Bu kanamalar klinikte genellikle mukokutanöz kanamalar şeklinde ortaya çıkar ve primer hemostaz hastalıkları için ayırt edici bir özelliktir. Peteşi, purpura, ekimoz, epistaksis, menoraji, gastrointestinal hemoraji, hematüri ve yaralanma veya cerrahi işlemlerden dolayı aşırı kanama trombosit hastalıkları ve von Willebrand hastalığı bulgularıdır. Hemofili A veya B gibi sekonder hemostaz hastalıklarında tipik olan hemartroz ve derin kas içi kanamalar trombosit hastalıkları ve von Willebrand hastalığında görülmez (33).

Trombositopeni mukokutanöz kanaması olan bir hastada veya tesadüfen laboratuvar çalışmaları sırasında saptanabilir.

Trombosit sayısı, trombositlerin enjektör veya kan tüpünde agregasyonu, trombosit soğuk aglütininleri veya trombositlerin beyaz kan hücrelerine adhezyonundan (trombosit satellizmi) dolayı yanlış olarak düşük olabilir (36). Periferik kan yayması değerlendirilmesi aglütine olmuş trombosit kümelerini veya trombosit satellitlerini gösterir. Diğer bir neden psödotrombositopenidir. Psödotrombositopeni, hastanın serumunda bulunabilen etilen diamino tetra asetik asit (EDTA) bağımlı antikorlarla ikincil in vitro trombosit aglütinasyonu sonucu olabilir. İnsidansı, erişkin hastalarda %0,9-2 arasında iken çocuklarda daha düşüktür. Farklı antikoagülan (örneğin sitrat gibi) kullanılarak yapılan trombosit sayımı tanıyı doğrular (31,33,37).

Trombositopeniye yol açan üç temel mekanizma tanımlanmıştır:

1- Trombositlerin yapımında azalma,

2- Trombositlerin yıkımında artma,

3- Trombositlerin anormal dağılımı (dalakta göllenme) (38).

Trombosit yapımında azalma konjenital veya sonradan kazanılmış nedenlere bağlı olabilir. Azalmış yapım kaynaklı trombositopeninin en sık nedeni; immünosüpresif ve kemoteröpotik ajanlar gibi ilaçlar veya radyasyon tedavisine ikincil olarak kemik iliğinin baskılanmasıdır. Lösemi, nöroblastom, myelofibrozis, osteopetrosis ve depo hastalıkları gibi kemik iliğini infiltre eden süreçler de trombositopeniye yol açabilir ve sıklıkla kırmızı ve beyaz kan hücre anormallikleri ile birlikte olur. Konjenital nedenler seyrek görülür ve viral infeksiyona ikincil, idiopatik etiyoloji veya genetik geçişli bir hastalığın parçası olabilir (33).

Ortalama Trombosit Hacmi (MPV; OTH): Trombosit büyüklüğünü gösterir. Normal değerleri 7,8-13fL'dir. Yapılan çalışmalarla OTH'deki yükselme trombosit büyüklüğünde artış ile birlikte olduğu, büyük trombositlerin ise normal trombositler ile karşılaştırıldığında enzimatik ve metabolik olarak daha aktif durumda oldukları gösterilmiştir (39,40). Ayrıca hacmi artmış trombositler; daha yoğun granül içerip, kollajen ile daha çabuk aktive olan, fazla tromboksan B2 üreten, daha fazla seratonin ve beta-tromboglobin salgılayan ve daha fazla GP Ib ve GPIIb-GPIIIa reseptörü eksprese etme kapasitesine sahiptirler. Bu nedenle trombositlerin hem subendoteliyal dokuya hem de biri birilerine bağlanma kapasitesi artmıştır (41,42).

AMİ'den (akut miyokard enfarktüsü) hemen sonra OTH yükseldiği ve bu yüksekliğin, ölüm ve rekürren vasküler olayların bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (43,44). Ateroskleroz için bir risk faktörü olarak ortaya çıkan OTH, diyabet hastalarında glisemik kontrol ile ilişkilendirilmiştir (44). Martin ve arkadaşları AMİ geçiren ve yüksek OTH sahip olan hastaların iki yıllık izlemlerinde, OTH yüksek olan grupta reinfarktüs ve ölüm gibi kötü klinik sonuçlar ile birliktelik olduğunu gösterdiler (43). Kiliçli - Çamur ve arkadaşları kararlı angina pektoris, kararsız angina pektoris, AMİ ve normal kişileri aldıkları bir çalışmada; AMİ ve kararsız angina pektoris olan grupta OTH değerlerini daha yüksek bulmuşlardı (45).

Akut vasküler olaylar dışında, Yang ve arkadaşları kararlı ve kararsız angina pektorisi olan hastaların elektif şartlarda PTA yaptıkları ve bu hastaların OTH ile 6 aylık dönem içinde restenoz arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında, restenoz olan grupta OTH, olmayanlara göre daha yüksek olduğunu görmüşlerdir (46).

Yine diyabetik hastalarda OTH normal kişilerden yüksektir ve özellikle tip II diyabetiklerde sürekli bir trombosit stimülasyonu olduğu gösterilmiştir. Diyabetiklerdeki kronik stimülasyonun nasıl gerçekleştiği açıklanamamıştır (47).

Vasküler yapıların patofizyolojisinde büyük rol oynadığı preeklamptik gebelerde OTH yüksek bulunmuştur (48). Ayrıca OTH'nin yaşla birlikte değişim gösterdiği; yeni doğanlarda düşük olup yaş ilerledikçe trombosit hacminde bir artış olduğu gözlenmektedir (49). **Tablo 1'**de trombosit hacmini arttıran ve azaltan durumlar özetlenmektedir.

OTH Artıran Durumlar	OTH Azaltan Durumlar
Akut Koroner Sendromlar	Romatizmal Kalp Hastalığı
Akut iskemik olaylar (İnme, Geçici İskemik Atak)	Akut Poststreptokoksik Glomerulonefrit
Kadınlar (Preeklampsi, Hormon Replasman Tedavisi)	Kronik Böbrek Yetersizliği
Aterosklerotik hastalıklar (Koroner Arter Hastalığı, Renal Arter Stenozu)	Nefrotik Sendrom
Diyabet	
Hipertansiyon	
Obesite	
Hiperkolesterolemi	
İnfeksiyon (Dissemine İntravasküler Koagülasyon, Sepsis)	
İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	
Hematolojik Hastalıklar (Demir Eksikliği Anemisi, İdiyopatik Trombositopenik Purpura, Trombositopeni, Aplastik Anemi)	

Tablo 1. Ortalama trombosit hacmini arttıran ve azaltan durumlar (50).

Trombosit Dağılım Genişliği (PDW): Normalde trombositler megakaryositlerden serbestleştiği zaman heterojendir, hepsi yeni oldukları için büyük ve yoğun değildirler, aynı zamanda küçük ve daha az yoğun olabilirler (51). Ancak trombosit yapımını stimüle eden bir neden varsa ortalama trombosit hacmi sadece artmakla kalmaz, aynı zamanda trombosit dağılım genişliği (PDW) de artar (52,53). Normal değerleri %9-22 arasındadır.

B. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

1. TANIM

Medikal bir tedavi yöntemi olan Hiperbarik Oksijen (HBO) tedavisi kapalı bir sistem içinde, vücudunun tamamı basınç altında olan bir hastanın, 1 atmosfer absoluttan (1 ATA = 1 Bar = 760 mmHg) daha fazla bir basınçta aralıklı %100 oksijen solunması esasına dayanan bir tedavidir (54). Bölgesel ya da 1 ATA'da yani normobarik ortamda %100 oksijen uygulaması HBO tedavisi olarak kabul edilmez.

Tedavide kullanılan basınç odası, bir seansta bir hasta tedavi edebiliyorsa tek kişilik basınç odası **(Şekil 1)**, birden fazla hasta tedavi edebiliyorsa çok kişilik basınç odası olarak adlandırılır **(Şekil 2)**. Tek kişilik basınç odasında çalışma prensibi olarak oksijen, kabinin doğrudan bu gaz ile basınç altına alınması ile ya da kabinin hava ile basınç altına alınıp maskeden oksijen verilmesi ile tedavi uygulanır. Çok kişilik basınç odasında ise, kabin hava ile basınç altına alınıp oksijen istemli valfli maske, endotrakeal tüp ya da özel başlıktan verilir. Tedavi süre, sıklığı ve basınçları hastalığa ve hastaya göre farklılık gösterir (55).



Şekil 1. Tek kişilik basınç odası



Şekil 2. Çok kişilik basınç odası

2. TARİHÇE

Hiperbarik oksijen tedavisinin temelinin, 1662 yılında Henshaw tarafından yapılmış iç basıncı ayarlanabilen silindir şekilli "Domicilium"a dayandığı ileri sürülmektedir. Kapalı bir odaya körükle yüksek basınçlı hava verilmesi esasına dayanan bu sistemde hava tedavisi uygulanmaktaydı. 1775'te Priestly tarafından oksijen ve etkileri tanımlanmıştır (56). Bu yıllarda Junod ve Pravas basınç odaları yapıp çeşitli tanılarda hastaları tedaviye almış ve iyi sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir (57,58).

1840'ların başlarında ise Triger basınçlı hava tünellerinde (kezonlarda) bu teknolojiyi kullanmıştır. Triger uzun süre bu tünellerde çalışanlarda bazı şikâyetler başladığını gözlemlemiş eklem ağrıları ve merkezi sinir sistemi (MSS) bulgularını bildirmiştir. Daha sonra bu bulgular dekompresyon hastalığı olarak tanımlanmıştır (59).

1850'lerde "basınçlı hava banyoları" olarak adlandırılan bu sistemler tüm Avrupa'da yaygınlaşmıştır. 1879'da Fontaine bunlardan hareketli hiperbarik şartlarda çalışabilen ameliyathane geliştirmiştir (60).

1878 yılında yayınladığı *"La Pression Barométrique"* adlı kitabında Paul Bert, oksijenin MSS toksik etkilerini ilk kez tanımlamıştır. Ayrıca dekompresyon fizyolojisine de birçok katkıda bulunmuştur. Kezon havasındaki dekompresyon patolojilerinin sebebinin nitrojen olduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte dalış sonrasında basınç düşürülürken geçirilen sürenin uzatılmasıyla nitrojenin atılımının artacağını ve bu MSS belirtilerinin azalacağını ifade etmiştir. Bu dönemlerde kezon çalışmaları sırasında basınçlı sistemler kullanımı artmış, köprü, yeraltı/sualtı tüneli inşaatları mümkün olmuştur. Ancak bu inşaatlar yanlış dekompresyon nedeniyle sayısız işçinin hayatına mal olmuştur. Bu kazalardan da edinilen tecrübeyle ilk defa dekompresyon patolojilerini rekompresyonla geçirmek düşünülmüş ve "dekompresyon bölmesi" kullanılmıştır (61). Tıpta ilk kez Behnke ve Shaw tarafından 1937'de dekompresyon hastalığının tedavisinde HBO tedavisi kullanılmıştır (62).

20. yüzyıl başlarında donanmanın basınçlı ortamları sık kullanmasından dolayı hiperbarik araştırmaları katkısı büyük olmuştur. Bunların en önemlisi Haldane'nin araştırmalarıdır. Bugünkü dekompresyon tablolarının temelini oluştururken Bert'in yavaş dekompresyon çalışmasını ilerletmiş ve kademeli dekompresyonu geliştirmiştir. (63).

Bu dönem sonrası yen bir önem olan basınçlı ortamda oksijenin kullanımı gelişmiştir. Brezilya'da 1930'lu yıllarda çalışmalar yapan De Almeida bu araştırıcılara öncülük etmiştir. Özellikle, radyoterapi ve gazlı gangren ile hiperbarik oksijen ilişkisi üzerine çalışmaları bulunmaktadır (64).

1950'den sonra modern HBO tedavisi çalışmaları yapılmıştır. Churcill-Davidson, Boerema ve Brummelkamp dönemin önemli araştırmacıları olmuşlardır. Churcill-Davidson HBO ile kanserli hastalarda radyoterapinin etkisini arttırmak amacıyla kullanmıştır (65).

Boerema da oksijenin basınçlı ortamda artmış çözünürlüğünden faydalanıp başarılı kalp ve dolaşım sistemi çalışmaları yapmıştır. Yazdığı "Life Without Blood" (kansız hayat) yayını çok tanınmıştır (66). Aynı yıl Sharp ve Smith tarafından ilk CO (Karbonmonoksit) zehirlenmesi vakası HBO tedavisi ile tedavi edilmiştir.

Brummelkamp ise HBO'nun gazlı gangrende kullanımını inceleyerek bugünkü anti-mikrobiyal etkinin temelini geliştirmiştir (67).

1960'lardan sonra çalışmalar hız kazanmış, ilk uluslararası toplantı 1963'te Amsterdam'da yapılmıştır. Sonrasında HBO tedavi merkezlerinin sayısı artmıştır. Merkezlerin kimilerinde bilimsel temeli olmayan pek çok hastalıkta uygulanmıştır. Bu da

hiperbarik oksijen tedavisinin bilimsel gelişiminde gerilemeye, tedavi etkinliğinde şüpheye yol açmıştır. Bu sebeple 1970'lerin sonunda Undersea & Hyperbaric Medical Society hiperbarik oksijen tedavisinin temel kural ve prensiplerini yayımlamıştır.

Bilimsel temeli olan çalışmalar yapılmış, ortak kararlar alınmaya başlanmıştır. Uluslararası toplantılar düzenlenerek bu bilgiler paylaşılmış ve dergiler yayınlanmıştır. Tüm bunların sonucunda, HBO tedavisinin endikasyonları ve tıp alanındaki yeri bilimsel dayanaklarla belirlenmiştir (68).

Avrupa'da da bir birlik kurulmuştur. Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (ECHM) 1994'te ilk konsensus bildirisini yayınlamıştır.

HBO tedavisi, ülkemize de, diğer birçok ülkede olduğu gibi, ilk olarak donanmada dekompresyon hastalığı tedavisinde kullanılmasıyla girmiştir. 1976'da İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı ile Deniz Kuvvetleri Komutanlığı arasında yapılan protokolle İstanbul Tıp Fakültesi'nde Deniz ve Sualtı Hekimliği bölümünün ilk adımları atılmıştır. Anabilim Dalı'nda çalışma ve araştırmalar devam ederken, 1981 yılında Sağlık Bakanlığı Uzmanlık Tüzüğünde o zamana kadar ''Deniz Tebabeti'' olarak anılan uzmanlık dalının adı. ''Deniz ve Sualtı Hekimliği'' olarak değiştirilmiştir. 1983 yılında İstanbul Tıp Fakültesi'nde düzenlenen Sualtı Simpozyumu bu konudaki ilk ulusal bilim toplantısıdır. 1984 yılında İstanbul Üniversitesi bünyesinde Deniz ve Sualtı Hekimliği Bölümü kurulmuştur. 1989 yılından itibaren Anabilim Dalı olarak hizmet vererek, ülkemizin hiperbarik tıp konusundaki ilk kliniği İstanbul Tıp Fakültesinde açılmıştır. Daha önceleri yalnızca sualtı hekimliği dalında çalışmalar yapılırken daha sonra hiperbarik tıp çalışmaları, HBO tedavisi endikasyonu mevcut hastaların kabulü ve hiperbarik oksijen uygulamaları da çalışılmaya başlanmıştır. 2002 yılında kabul edilen Tıpta Uzmanlık Tüzüğü ile Sualtı hekimliği ve Hiperbarik Tıp olarak ismi değiştirilmiştir. 1993 yılında branşımızın uzmanlık derneği kurulmuştur. 1990'lı yıllarda özel HBO merkezlerinin artması ile tedavi iyice yaygınlaşmış ve tanınmıştır.

İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, Sualtı Hekimliği ve HBO tedavisi hastalarına ayrılmış iki ayrı polikliniği, 21 yataklı servisi, çok kişilik ve iki adet tek kişilik basınç odaları ile ideal bir yapılanmaya sahiptir. (62).

Ülkemizde İstanbul Tıp Fakültesinde, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıp Fakültesinde ve Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesinde, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, Trabzon ve Ankara Numune Hastanelerinde ve Bodrum ve Gaziantep Dr. Ersin Arslan devlet hastanelerinde tam donanımlı hiperbarik

oksijen tedavi merkezleri mevcuttur. Ayrıca Sağlık Bakanlığı tarafından planlanan Erzurum, Van ve Bursa olmak üzere üç ilimizde de gerekli altyapı kurularak HBO tedavisi klinikleri kurulma aşamasındadır.

3. FİZİKSEL TEMEL

Hiperbarik oksijen tedavisinin fiziksel temelini öğrenmek, etkilerinin anlaşılabilmesi için önemlidir. Bu temelleri sıcaklık, hacim ve basınç ile ilişkilerini gösteren gaz yasaları oluşturmaktadır.

a. Boyle Gaz Yasası

Sıcaklığın sabit olduğu ortamda belli bir kütledeki gazın hacmi ile basıncı arasında ters orantı vardır. Boyle Gaz Yasası aşağıdaki gibi ifade edilir.

P(basınç) x V(hacim) = K (sabit) T(sıcaklık) sabit

ya da

P1 x V1 = P2 x V2

olarak ifade edilebilir.

Bu yasa HBO tedavisinin yan etkilerinden olan barotravmaların fizyopatolojisini açıklar. Aynı şekilde gaz embolisi ve dekompresyon hastalığı gibi hastalıkların da tedavisi bu yasa ile doğrudan ilişkilidir (69).

b. Charles ve Gay- Lussac Yasaları

Charles yasasına göre basıncı sabit tutulan bir gazın hacmi sıcaklığı ile doğru orantılıdır; yani gaz ısıtıldıkça hacmi artar. Gay-Lussac yasasında ise sabit hacimli bir gazın, basıncı ile sıcaklığı doğru orantılıdır. Yani basıncı arttırılan gazın sıcaklığı artar. Bunun HBO tedavisinde önemi basınç odası dalışı sırasında görülür. Hızlı bir kompresyon sırasında basınç odası rahatsız edici şekilde sıcak olabilir, yine aynı şekilde hızlı bir dekompresyon sıcaklığın azalmasna ve içerdeki nemin yoğunlaşarak sis oluştrmasına neden oalcaktır (70).

Anlatılan teoriler birleştirildiğinde evrensel gaz teoremi şu şekilde ifade dilmektedir:

$$\mathbf{P_1 \times V_1 / t_1 = P_2 \times V_2 / t_2}$$

P= basınç, V= hacim, t= sıcaklık

c. Dalton Yasası

Bir gaz karışımının toplam basıncı, o karışımı oluşturan her bir gazın parsiyel basınçlarının toplamına eşittir. Aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$\mathbf{Pt = P1 + P2 + P3+\ldots + Pn}$$

P_t = Gaz karışımının toplam basıncı, $P_{1,2,3\ldots n}$ = Karışımdaki gazların kısmi basınçları

Hava %20.94'ü oksijen, %78.08'i nitrojenden oluşan deniz seviyesinde basıncı 1 kg/cm^2, 760 mmHg ve 1 ATA olarak kabul edilen bir gaz karışımıdır. Hesaplama kolaylığı için bunlar sırasıyla %21 ve %79 olarak kabul edilirler. Dolayısıyla Dalton yasasından faydalanarak oksijenin parsiyel basıncı 0,21 ATA, nitrojenin parsiyel basıncı 0,79 ATA olarak kabul edilir. Ortam basıncı arttıkça nitrojen ve oksijenin parsiyel basınçları da orantılı olarak artar. Bazı hiperbarik ortamlarda gaz basınçları **Tablo 2**'de verilmiştir (70).

Toplam Havabasıncı		**Oksijen basıncı**		**Nitrojen basıncı**	
ATA	mmHg	**ATA**	mmHg	**ATA**	MmHg
1	760	**0,21**	159,6	**0,79**	600,4
1,91	1452	**0,40**	304,8	**1,51**	1146,8
2	1520	**0,42**	319,2	**1,58**	1200,8
2,36	1794	**0,50**	376,7	**1,86**	1416,9
2,82	2143	**0,59**	450,1	**2,23**	1693,1
3	2280	**0,63**	478,8	**2,37**	1801,2
4	3040	**0,84**	638,4	**3,16**	2401,6

Tablo 2. Havadaki oksijen ve nitrojen parsiyel basınçları değişimi

d. Henry Yasası

Bu yasaya göre belli bir sıvı içinde çözünen gaz miktarı, gazın parsiyel basıncı ile doğru orantılıdır. Ayrıca her gazın farklı sıvılar için farklı çözünürlük katsayısı vardır, çözünen gaz miktarı bu katsayıya ve ortam sıcaklığına da bağlıdır (70).

Henry yasası HBO tedavisinin etki mekanizmasını ve dekompresyon hastalığını açıklaması bakımından önemlidir.

Oksijenin 37°C plazmadaki çözünürlüğü *0,0214 mLO_2 / mL-pl / atm.PO_2* dir. Ancak kan hemoglobin ve plazma solüsyonu olduğundan kandaki oksijen çözünürlüğü daha fazladır. Total kan çözünürlüğünün hesaplanması için aşağıdaki formül kullanılır:

Total kan çözünürlüğü = 0,0214 + (0,000108 X O2 kapasitesi) mL/mL pl/atm

O_2 kapasitesinin bilinmesi gereklidir. O da şu formül ile hesaplanır:

O2 kapasitesi = (1 gr HGB'in taşıdığı O2) x (gr HGB / 100 cm3) x (% saturasyon)

Fizyolojik şartlarda, Oksijen kanda %97'si hemoglobine bağlı, %3'ü plazmada çözünmüş halde taşınır. Sature olmuş 1 gram HGB sadece 1,34 mililitre (ml) oksijen taşıyabilir. Fizyolojik şartlarda kan HGB saturasyonu %97,5 olarak kabul edilir (70, 71).

Normal HGB değerini ortalama 15 gr/ml olarak kabul edersek,

O2 Kapasitesi = (1,34 mL O2 / gr HGB) x (15 gr/100 ml) x (%97,5) = 19,5 ml

Bu sonuca göre deniz seviyesinde hava solunması ile HGB'e bağlı olarak 37°C'de 100 ml kanda 19,5 ml O_2 taşınmaktadır. Aynı şartlarda plazmada çözünmüş olarak taşınan O_2 ise 1 litre plazmada 3 ml. 'dir (70, 71).

O_2 kapasitesi, saturasyon %100 olduğu varsayıldığında, 20 ml olarak kabul ederek yukarıda belirtilen formüle yerleştirdiğimizde 37 °C'de oksijenin total kan çözünürlüğü:

0,0236 ml O2 / ml kan/ atm PaO2

ya da

0,0031 %vol O2 /mmHg PaO2'dir.

Farklı basınç değerlerinde HGB-plazma solüsyonu olan kanda taşınan ideal oksijen miktarları **Tablo 3**'de verilmiştir.

Arteriyel sistemde, 100 ml kanda taşınan oksijen miktarının ortalama olarak 19,5 ml. olduğu belirtilmişti. Doku kapillerinden venöz dönüşe geçtiğinde kan saturasyon %70-75, parsiyel oksijen basıncı 40 mmHg kadardır. Hemoglobinin bir miktar CO_2 (karbondioksit) bağlamasından dolayı oksijen taşıması azalmıştır. Sonuçta kanın 100 mililitresinde taşınmakta olan oksijen 14-14,5 ml. kadar olur, yani dokularda 19,5 ml. Oksijenin 5-5,5 ml. kadarı kullanılmaktadır. Bu da **Tablo 3**'de görüldüğü üzere 2,5 ATA'da çözünmüş oksijen miktarıdır. Yani hiç HGB ile oksijen taşınmasa bile bu basınçta %100 oksijen solunursa, plazmada çözünmüş oksijen dokuların ihtiyacını karşılamak için yeterli olacaktır (70).

Toplam Basınç		İdeal Çözünmüş Oksijen Miktarı (% vol.)	
ATA	**mmHg**	**Hava Solunumu**	**%100 Oksijen Solunumu**
1	760	0,32	2,09
1,5	1140	0,61	3,26
2	1520	0,81	4,44
2,5	1900	1,06	5,62
2,82	2143	1,17	6,37
3	2280	1,31	6,80
4	3040	1,80	3 ATA'nın üzerindeki basınçlarda %100 O_2 uygulanamaz.
5	3800	2,30	

Tablo 3. Farklı basınçlarda ideal oksijen değerleri. Kandaki hemoglobinin %100 sature olması durumunda oksijen kapasitesi %20 volüm olarak kabul edilmiştir (70).

4. OKSİJEN TOKSİSİTESİ

Dünyada en fazla bulunan element olan oksijen, atom numarası 8, kokusuz, renksiz, tatsız, yanıcı bir gazdır. Normal atmosferik şartlarda toksik değildir. Ancak parsiyel basıncı yaklaşık olarak 0,5 ATA'yı geçerse insanlar için toksik özellikleri ortaya çıkar (72,73).

Oksijen toksisitesi parsiyel basınca, maruz kalınan süreye ve kişinin yapısal duyarlılığına bağlıdır. Toksisitenin oluşmasında ise serbest oksijen radikallerinin etkili olduğu düşünülmektedir. Normal şartlarda antioksidan mekanizmalar, radikalleri toksik etkiler ortaya çıkmadan metabolize eder. Maruziyet uzun süre ya da yüksek parsiyel basınçta oluşursa bu mekanizmalar yetişemez ve toksik etkiler görülür.

Akut denilebilecek MSS toksisitesi 3 ATA ve üzeri basınçlarda oksijen solunurken görülür. Uyuşma, karıncalanma, kas seğirmesi gibi hafif olabilir. Ancak Grand mal konvülziyon en tehlikeli klinik bulgudur. Oksijen solunmasına ara verildikten bir süre sonra geriler. Günümüzde, yapılan tedavilerde 3 ATA üzerinde oksijen verilmemektedir. Ayrıca tedaviler genellikle 20-30 dakika oksijen, 5-10 dakika hava soluma düzenine göre yapılmaktadır. Pulmoner toksikasyon ise daha düşük basınçta uzun süre oksijen solunması ile daha geç dönemde ortaya çıkar. İlk zamanlarda sadece trakeal irritasyon hissi oluşturur. Tablo ilerleyince akut solunum yetmezliğine kadar ilerler. Solunum sıkıntısı geliştiği için oksijen verilmeye devam edilirse durum daha da ağırlaşır. Parsiyel basıncı 0,5 ATA'dan

yüksek basınçlarda oksijen solunması sırasında toksisitenin gelişimi günler alırken, daha yüksek basınçlarda çok daha çabuk görülür (54, 74).

5. HBO TEDAVİSİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

HBO tedavisinin etkisi iki temel mekanizma üzerinden olmaktadır. Basıncın doğrudan etkisi ve oksijenin parsiyel basıncının yükselmesi ile oluşan metabolik etkiler (75).

a. Basıncın Doğrudan Etkileri

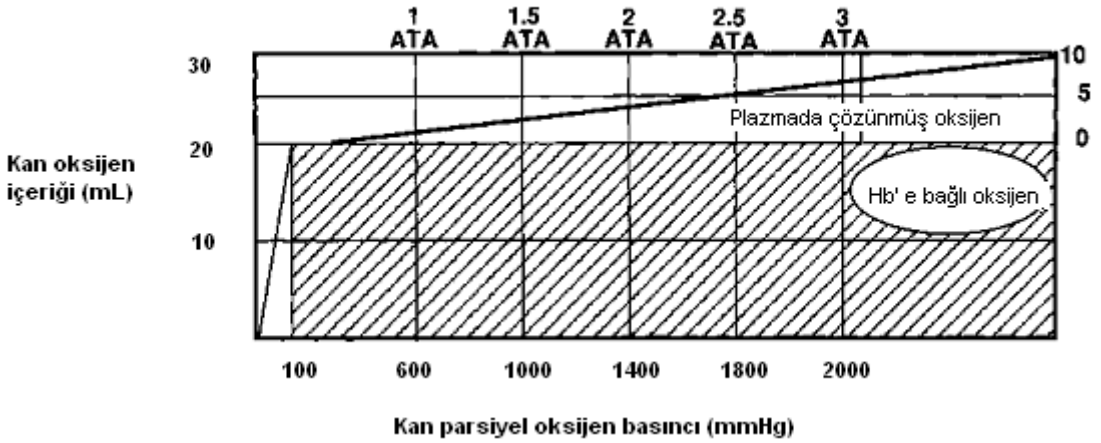
Boyle gaz kanununa göre basınç arttığında gazların hacimleri küçülür. Bu etkiden daha çok dekompresyon hastalığı, gaz embolisi ve gazlı gangren gibi hastalıkların tedavisinde yararlanılır. Gaz kabarcıkların küçülmesiyle dolaşımın tekrardan sirküle olması sağlanır. Damar içinde ve dokuda oluşan kabarcıkların boyutu küçülürken bir yandan da oksijen nitrojenle yer değiştirerek bu küçülmeye katkıda bulunur. Boyutu küçüldükçe yüzey gerilimi artan kabarcık kritik bir çapa ulaştığında artmış yüzey geriliminin de etkisiyle kararsız bir hal alır ve kollabe olur. Tedavinin başlaması ile birlikte bası azalır, bu da dolaşımda rahatlama sağlar. Ayrıca hem basının azalıp hem de perfüzyonun düzelmesi ağrının da gerilemesine yardımcı olur (75).

HBO tedavisinin bir komplikasyonu olan barotravmaların ortaya çıkmasında ise bu etki ön plandadır.

b. Parsiyel Oksijen Basıncının Artışının Yarattığı Etkiler

Oksijeni bağlayarak dokulara taşıyan HGB normal şartlarda ortalama %97 oranında satüre durumdadır. Dolayısıyla normobarik ortamda %100 oksijen solutularak HGB'e bağlı oksijeni arttırmaya çalışmak dokulara ulaştırılan oksijeni arttırmak açısından çok anlamlı bir fark oluşturmaz. Çünkü HGB bağlayacağı oksijen ml miktarı sabittir. Amacımız plazmada çözünmüş olan oksijenin artırmaktır (75).

Daha önce Henry yasası anlatılırken söz edildiği gibi oksijenin hemoglobinden bağımsız olarak plazmada çözünürlüğü ve oksijen taşıma kapasitesi basıncın artmasıyla birlikte artar. Hava solunması sırasında 100 ml kanda çözünmüş oksijen 1 ATA'da 0,3 ml, 2 ATA'da 0,8 ml iken %100 oksijen solunarak parsiyel basınç arttığında 1 ATA'da 2 ml, 2 ATA'da 4 ml dir.



Şekil 3. Basınç artışıyla oksijen çözünürlüğü ilişkisi (70).

Hiperbarik oksijenin bu etkisinden en çok CO intoksikasyonunda faydalanılır. Hemoglobinin CO bağlama kapasitesi çok fazla olduğundan dokulara oksijen taşıyamaz ve hipoksi gelişir. Çözünmüş oksijenin artışı ile doku hipoksisi azalır. Ayrıca CO'in HGB'den ayrışması hızlanır. Benzer şekilde derin anemilerde de kullanılabilir (75).

HBO tedavisi ile venöz kandaki hemoglobin de tamamen oksijen ile satüre durumdadır. CO_2 bir kısmı kanda hemoglobine bağlanarak taşınmaktadır. Hemoglobin ile taşınamayan CO_2 plazmada çözünür, hafif bir asidoza yol açar. Ancak sağlıklı bir organizmada bu herhangi bir sorun oluşturmaz. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi CO2 atılımının yetersiz olduğu durumlarda ciddi retansiyon gelişebilir (75).

Kardiyovasküler etkiler:

Bu sistemdeki en belirgin etkisi bradikardi ve bununla birlikte kardiak outputun azalmasıdır (30). Ancak dokulara ulaştırılan oksijen miktarı artmıştır. Aynı nedenle, dokular gerekli oksijeni daha az miktarda kandan aldığından periferik vazokonstriksiyon ve kardiyak afterload artışı görülür. Fakat hipoksik durumda olan dokularda vazokonstriksiyon oluşturamaz. Kan basıncında da minimal bir artış olur (76,77).

HBO tedavisinin *anti ödem etkisi* vazokonstriktif etkisiyle ortaya çıkartır. Ayrıca, hipoksik ortamda artan kapiller geçirgenlik, hiperoksijenizasyon ile düzelir ve damar dışına kaçak azalır (78).

Kompartman sendromunda, yanık olgularında ve serebral ödemde bu etkiden faydalanılarak ödemin azaltılması amaçlanır. Ancak bu vazokonstriktif etki kanlanmanın

bozulduğu hipoksik bölgelerde gözlenmemektedir. HBO tedavisi, hipoksi ile bozulan kapiller geçirgenliği düzenleyici etki gösterir (77).

Antitoksik etki:

Gazlı gangren, *Clostridium perfringes* bakterisi ile oluşan myonekrotik bir infeksiyondur. Bu bakterinin ürettiği alfa toksin, hücre membranlarına zarar verip, kapiller geçirgenliği arttırarak etki eder. HBO, bu toksinin üretimini inhibe ederek anti toksik etkinlik gösterir (79).

Ayrıca ödemi azaltarak ve daha önce de bahsedildiği gibi mevcut gazların hacimlerini küçültüp zaten perfüzyonu bozulmuş olan dokularda basıyı ortadan kaldırarak da iyileşmeye yardımcı olur.

Antibakteriyel etki:

HBO tedavisi bazı bakterilere doğrudan bakterisid etkisiyle, savunma sisteminin bakterilere yanıtını değiştirerek veya antibiyotiklerin etkilerinin artışına sebep olarak etki eder (80).

HBO, süperoksit dismutaz gibi antioksidan sisteminden yoksun anaerob bakteriler için bakterisitiktir. Tedavi sırasında bakteriler artan serbest radikallere karşı kendilerini koruyamaz ve DNA ve RNA dizileri hasar görür. Böylece bakteride tüm metabolik aktivite bozulur ve canlılığını sürdüremez. Ancak deneysel çalışmalarda 1,5 ATA ve altında HBOT, aerobik mikroorganizmalarda çoğalmayı artırmaktadır (80).

Hipoksi, polimorfonükleer lökositlerin (PNL) ve makrofajların antibakteriyel fonksiyonlarını etkiler. Lökositlerin oksijene bağlı öldürme mekanizmaları için oksijen parsiyel basıncı 30 mmHg üstünde olması gerekir (79). HBO tedavilerinde bu değer 30-1200 mmHg arasında değişir.

Ayrıca HBO bazı antibiyotiklerle sinerjistik ya da additif etki gösterir. Örneğin Aminoglikozitlerin hipoksik durumlarda bakteriye penetrasyonu zayıftır. Hipoksik koşullarda etkinliği de azalır. Benzer mekanizmalarla Florokinolon, Vankomisin, Teikoplanin gibi antibiyotiklerin de etkinliği arttırılır (79,81).

Yara iyileşmesine etkisi:

Fizyopatolojiye doğrudan etkileri dışında HBO, bölgede ödemi azaltıp, infeksiyonla mücadeleyi arttırarak da yara iyileşmesine katkı sağlar. Yara, doku veya organın anatomik bütünlüğünün bozulmasıdır ve yara iyileşmesinin üç evresi bulunur. Bunlar inflamasyon, proliferasyon ve yeniden yapılanma/maturasyon evreleridir. Yaralanmanın olması ile başlayan inflamasyonda önce damar bütünlüğünün bozulduğu yerde fibrin tıkaç oluşur.

Sonrasında kemotaktik faktörlerin etkisiyle bölgeye nötrofil göçü olur. Nötrofiller damar dışına çıkarak bölgede debridman yaparlar. Daha önce de bahsi geçtiği gibi HBO nötrofillerin hem oksidatif hem de non-oksidatif fonksiyonlarını arttırır. Ardından bölgede makrofaj hâkimiyeti başlar ve nötrofillerin görevi devam ettirilir (82). Yara bölgesi, başta fibroblast ve makrofajlar olmak üzere, birçok hücre ve büyüme faktörünü barındıran, hipoksik, asidotik ve ödemli bir ortamdır (83).

Proliferasyonda ise fibroblastlar ve endotel hücreleri ön plandadır. Karekteristik görevleri de doku matriksi üretimi ve neovaskülarizasyondur ve yara iyileşmesinde birlikte gerçekleşmek zorundadır. Vaskülarizasyon olmadan matriksin ana elemanı olan kollajen yapılamaz. Kollajen olmadan da endotel hücrelerine destek olan doku gelişimi sağlanamaz. Kollajen fibroblastlarda üretilir. Üçlü heliks yapısının oluşması ve hücreden salınması için pirolin hidroksilasyonu; stabilizasyonu için lizin hidroksilasyonu gereklidir. Fibroblastların oksijene bağımlı bu işlevlerini yapabilmeleri için dokuda oksijen parsiyel basıncının en az 30-40 mmHg olması gerekmektedir. Ancak yara dokusu hipoksiktir ve parsiyel oksijen basıncı 20 mmHg'nin altındadır (84). HBO etkisi ile dokuda hiperoksi oluşur ve kollajen yapımı hızlanır. Yaradaki hipoksik durum devam etmesi ise neovaskülarizasyonu tetikler. Böylece günde 2-4 saat HBO tedavisi sayesinde kollajen sentezi artarken, tedavi dışı zamanda bu kollajenin de kullanıldığı vasküler proliferasyon gerçekleşir. Fibroblast ve endotel hücreleri en iyi replikasyonu, parsiyel oksijen basıncı 30-80 mmHg arasındayken gösterir, maksimum kollajen sentezi ise 20-60 mmHg parsiyel oksijen basıncında olmaktadır (85).

Son aşama olan yeniden yapılanma, oluşturulan kollajenin yara yerinde düzenlenmesidir. Bunun için kollajen lifler arasında çapraz bağlar oluşur ve bağ dokusu güçlendirilir. Bu çapraz bağların oluşması için de gerekli oksijen parsiyel basıncının 20-60 mmHg olduğu gösterilmiştir (86). Tedavi sırasında oksijenizasyonun artışı bu evreye de etki etmektedir.

Bu esas aşamalardan sonra yaranın üstünün epitelyum ile kapatılması yani re-epitelizasyon evresi gelir.

6. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN KAN TABLOSUNA ETKİSİ

HBO'ya alınan hastalarda eritrositlerin ve trombositlerin sayısı, büyüklük ve hacminde birtakım değişiklikler olmaktadır. HBO tedavisi ve dalış eritrositlerin splankinik kasılmalar ile salınımını artırmakta, hacmini ve şeklini değiştirebilmektedir (87).

Anemi, yara iyileşmesini yavaşlatırken(20,21) HBO tedavisinin başarısını da azaltmaktadır. Trombosit değerleri tedavi amaçlı yatırılan hastaların komplikasyonlarının (kanama, peteşi, ekimoz, emboli, tromboz) önlenmesi açısından önemlidir. Düşük trombosit sayısı tedavi sırasında gereken cerrahi girişimlerde risk yaratması açısından önemlidir. OTH ani artışları bize AMİ düşündürülmelidir (43,44).

HBO, hematokrit düzeyinde bir azalmaya neden olmakla birlikte trombosit agregasyonunu da azaltmaktadır. Kırmızı kan hücrelerinin esnekliğini artırarak deformasyonunu engeller. Böylece eritrositlerin daralmış kapiller membrandan geçişini kolaylaştırır (88). Moon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 10 dalgıcın 450 – 600 metre arasında değişen 4 dalışı sonrasında, hematokrit yüzdesinin arttığı ve trombosit sayısının azaldığı gösterilmiştir(89).

Düşük parsiyel oksijen basıncı eritropoezisi artırmaktadır. Yüksek rakımlarda yaşamın devam etmesi halinde düşük parsiyel oksijen basıncının eritropoezise etkisi azalmaktadır. Yüksek basınçtaki oksijenin eritrositlerin morfolojisine zararlı etkileri oluşmakta ve eritrosit yoğunluğunu azaltmaktadır. Bu sebeple HBO tedavisi sırasında hemoliz epizotları görüldüğü rapor edilmiştir (90). Eritrositlerdeki SH gruplarına sahip glitotik enzimler, hiperoksi sonucu oluşan (90).

Basınç odasında yapılan bir çalışmada hemoglobin seviyelerinin istatistiki olarak anlamlı bir şekilde düştüğü gözlemlenmiştir. Bu düşüş tedavi sırasındaki hemolitik epizotlarla açıklanmıştır (91). Serbest dalgıçlarda parsiyel oksijen basıncının düşük olması ve hipoksiye aklimatizasyon gelişmesi sonucu RBC sayısı artmaktadır (92).

Adil ve arkadaşlarının çalışmasına göre 80 dalgıcın, 160 dalgıç olmayan gruba göre MCV, MPV, MCH, MCHC ve PLT değerleri daha düşüktür. MCH ve MCHC'deki azalmanın sebebi HGB seviyelerindeki azalmasıyla ilişkilidir. Bu dört parametredeki azalma istatistiki olarak anlamlıdır. Bu değişikliklerin hemopoetik sistemle ilişkili olduğu sonucuna varılmaktadır. Yüksek basınçlarda gelişen trombosit agregasyonu dalgıçlarda gelişen trombosit sayısındaki azalmasıyla ilişkilendirilmektedir (93).

Thorsen ve arkadaşları 24 gün boyunca satürasyon dalışı yapan dalgıçlar ile 21 gün boyunca HBO tedavisi alan 16 hastanın TKS değerlerini karşılaştırmıştır. Dalgıçlarda, HGB, HCT, RBC ve retikülosit sayılarının azalmasını istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur. Trombosit seviyeleri ise değişmemiştir. Günlük HBO tedavisi alanlarda ise 2. haftadan sonra HGB, HCT, RBC seviyelerinde düşüş gözlemlenmiştir. Kemik iliğindeki

eritrosit yapımındaki azalışı, hiperoksiye cevap olarak azalmış EPO yapımı veya hiperoksinin toksik etkileri ile açıklamaktadır (94).

Handy ve arkadaşları HBO tedavisi alan 31 hastanın hematolojik parametrelerini incelediklerinde, eritrositlerin HBO tedavisinden etkilenmediğini gözlemlemişlerdir. Tedavi alan kronik hastalarda inflamatuvar cevabın artmasıyla birlikte lökosit sayısı da artırmıştır (95).

Amin'in sıçanlarda yaptığı bu çalışmaya göre HBO tedavisi erken dönemde birçok hemotolojik değişikliğe neden olmaktadır. Basınca maruz kaldıktan hemen sonra HCT ve PLT seviyeleri istatiksel olarak anlamlı artış gösterir. Bu çalışmada ratlar hava ortamına tekrar geçirildiklerinde HCT seviyesi kontrolünde 24 saat içerisinde normale dönüş görülmüş ancak trombosit seviyelerinin yüksekliği devam etmiştir (96).

Bergo ve Edmond basınçla birlikte hemolitik epizotlardan bahsederken, Barshtein aksine HBO ve dalış ortamında basınçla birlikte eritosit sayısının arttığını ifade etmiştir. Edmond ve Barshtein basınçla birlikte eritrosit morfolojisinin bozulduğunu ifade etmektedir. Edmond hiperoksinin eritropezi baskıladığını da eklemiştir. Thorsen bu etkinin sebebi olarak hiperoksiye cevap olarak azalmış EPO yapımı ya da hiperoksinin toksik etkilerinden dolayı, kemik iliğindeki eritrosit yapımındaki düşüşü açıklamıştır.

Adil ise HGB değerlerindeki düşüşle birlikte MCH ve MCHC değerlerinin düşeceğini de ifade etmiştir. Trombosit sayısı ve hacmindeki azalışı da trombosit agregasyonuna bağlamıştır. Bu görüşün aksine Thorsen satürasyon dalışı yapan dalgıçlarda trombosit sayısında herhangi bir değişiklik bulmamıştır.

Elimizdeki mevcut literatürleri incelediğimizde sonuçlar üzerinde belli bir fikir birliğinin oluşmadığını görüyoruz. Adil ve arkadaşlarının çalışması dışında kontrol grubu ile çalışmasını destekleyen bir araştırmacı bulunmamaktadır. Tedavi alan hastaların ya da dalış yapan dalgıçların takibi sınırlı tutulmuştur.

Burada gördüğümüz gibi bu konu hakkında tutarlı ve literatürde geçerli bir bilgi yoktur. Mevcut parametrelerin değişmesini sağlayacak birçok etken olduğundan dolayı deney popülasyonunun seçilmesi, kontrol gurubunun oluşturulması ve örneklem kalitesinin artırılması önem taşımaktadır.

7. ENDİKASYONLAR

Hiperbarik oksijen tedavisi bazı ülkelerde etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış hastalıklarda bile sınırlı olarak kullanılırken bazı ülkelerde ise kontrendikasyonlar dışında

kalan neredeyse tüm hastalıklarda denenmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından kabul edilen HBO tedavisi endikasyonları ise **Tablo 4**'de özetlenmiştir (97).

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

Tablo 4. Sağlık Bakanlığı endikasyon listesi (97).

Sualtı ve Hiperbarik Tıp Birliği (Undersea and Hyperbaric Medicine- UHMS) de son olarak 2003 yılında Hiperbarik Oksijen Tedavisi endikasyon listesini yayınlamıştır. Bu liste de **Tablo 5**'te verilmiştir (98).

Bunun dışında Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (European Committee of Hyperbaric Medicine - ECHM) belirlediği endikasyon listesini 2004'te yayınlamıştır (99). ECHM endikasyonları 3 tipe ayırmıştır. Tip 1'deki endikasyonlar HBO'nun uygulanması kuvvetle önerilen hastalıklardır. Tip 2 endikasyonlar HBO uygulandığında iyi olacağı, Tip 3 endikasyonlar ise tedavinin opsiyonel olduğu hastalıkları içerir. Ayrıca tüm endikasyonlar,

tedavinin yararlılığını inceleyen yayınlara göre kanıt düzeyine göre A, B, C, D, E, F olarak derecelendirilmiştir. 1. derece kanıta dayalı öneriler *Derece A*, 2. derece kanıta dayalı öneriler *Derece B*, 3. derece kanıta dayalı öneriler *Derece C* olarak kabul edilmiştir. Sadece kontrollü olmayan çalışmalarla desteklenmiş ve konsensusun uzman görüşü olmayan durumlar *Derece D*, fayda sağlanacağına dair kanıt bulunmayan ya da yanlı yorum veya metodolojilerin sonuca varmayı engellediği durumlar *Derece E*, HBO tedavisi kullanılmaması yönünde kanıtların bulunduğu durumlar *Derece F* olarak verilmiştir. Liste **Tablo 6**'te verilmiştir.

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

Tablo 5. UHMS tarafından belirlenen endikasyon listesi (98). *Not: 8 Ekim 2011 tarihinde* ***İdiyopatik Ani Sensorinöral İşitme Kaybı*** *da endikasyon listesine eklenmiştir.*

HASTALIKLAR	KABUL EDİLEN			KABUL EDİLMEYEN		
	Kanıt Derecesi			Kanıt Derecesi		
	A	B	C	D	E	F
KUVVETLE ÖNERİLİR						
Karbonmonoksit zehirlenmesi		X				
Crush yaralanması		X				
Diş çekimi sonrası osteoradyonekrozun önlenmesinde		X				
Osteoradyonekroz (mandibula)		X				
Yumuşak doku radyonekrozları (sistit)		X				
Dekompresyon hastalığı			X			
Gaz embolisi			X			
Anaerobik ya da karışık bakteriyel anaerob infeksiyonlar			X			
ÖNERİLİR						
Diyabetik ayak lezyonları		X				
Riskli deri grefti ve muskulokutan flep			X			
Osteoradyonekroz (diğer kemikler)			X			
Radyasyon hasarına bağlı proktit / enterit			X			
Yumuşak dokunun radyasyona bağlı lezyonları			X			
İrradiye doku cerrahisi ya da implantı (koruyucu olarak)			X			
Ani işitme kaybı			X			
İskemik ülser			X			
Dirençli kronik osteomyelit			X			
Nöroblastom Evre 4			X			
İSTEĞE BAĞLI						
Post anoksik ensefalopati			X			
Larenks radyonekrozu			X			
Radyasyon hasarına bağlı merkezi sinir sistemi lezyonu			X			
Vasküler girişim sonrası reperfüzyon hasarı			X			
Uzuv reimplantasyonu			X			
> % 20 ve > 2. derece yanıklar			X			
Akut iskemik oftalmolojik hastalıklar			X			
Seçilmiş inflamatuar sürece sekonder iyileşmeyen yaralarda			X			
Pnömotozis kistoides intestinalis			X			
DİĞER ENDİKASYONLAR						
Sternotomi sonrası mediastinit				X		
İnme				X		
Orak hücre anemisi				X		
Malign otitis eksterna				X		
Akut miyokard infarktüsü				X		
Femur başı nekrozu				X		
Retinitis pigmentoza					X	
Tinnitus					X	
İnterstisiyel sistit					X	
Fasiyal (Bell's) paralizi					X	
Serebral palsi						X
Multiple skleroz						X
Fetoplasental yetmezlik						X

Tablo 6. ECHM tarafından belirlenmiş endikasyon listesi (99)

8. HBO TEDAVİSİNİN KOMPLİKASYONLARI, YAN ETKİLERI VE KONTRENDİKASYONLARI

Boyle yasasının açıkladığı gibi gaz dolu boşluklarda, basınca bağlı hacim değişimi oluşması barotravmaların patolojik temelidir. Tedaviye başlarken basıncın artışı sırasında dış ortam basıncı ile iç basıncının eşitlenememesi sonucu oluşur. Hiperbarik oksijen tedavisinin en sık karşılaşılan komplikasyonudur ve bunların arasında da en sık orta kulak barotravması görülür. Acil tedavi gerektiren durumlarda ise barotravma göz ardı edilebilir veya miringotomi seçenek olarak değerlendirilebilir (100).

Yine benzer şekilde sinüs ağızlarının tıkalı olup dış ortamla iç ortam basıncının eşitlenememesi ile paranasal sinüs barotravmaları, dolgu altında hava kalıp bunun basıncının eşitlenememesi ile de dental barotravmalar oluşabilir.

Barotravmaların en tehlikelisi pulmoner barotravmadır. HBO tedavisi sonunda çevre basıncının azalmaya başlaması sonrası akciğerde hava hapsine neden olan lezyonlarda (kist, kavern vb.), bronşiyal obtrüksiyonda veya glottisin kapalı olduğu durumlarda havanın genişlemesiyle birlikte alveoler rüptür meydana gelebilir ve *pnömotoraks* gelişebilir (101).

Genel olarak bakıldığında en tehlikeli olabilecek yan etki ise oksijen toksisitesidir. Tedavi sırasında oksijen periyotlarını 25 dakika ile sınırlandırarak ve 5 dakikalık hava molaları ekleyerek bu yan etki önlenebilmektedir. Ayrıca geçici miyopi, kıllanmada artış gibi yan etkiler de görülebilir.

Kontrendikasyonlar ise kesin ve göreceli olarak iki grupta incelenir. Tek kesin kontrendikasyon tedavi edilmemiş pnömotorakstır. Rölatif kontrendikasyon listesi ise **Tablo 7**'te verilmiştir.

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

Tablo 7. Rölatif kontrendikasyon listesi (102)

Konjestif kalp yetmezliği, spontan pnömotoraks, herediter sferositoz gibi hastalıkların da rölatif kontrendikasyonlar listesine ekleyebiliriz (102).

Bunların dışında yakın zamana kadar kontrendikasyonlar arasında yer alan adriamisin kullanımı ve maligniteler yer almaktaydı. Son yapılan çalışmalarla HBO'nun bu durumlara olumsuz bir etkisini olmadığı, HBO'nun kanserojenik etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir (103). Hatta kemoteröpatik ekstravazasyonunda HBO tedavisinin faydalı olduğunu savunan yayınlar da vardır (104). Kliniğimizde de bu hastalar HBO tedavisine alınmaktadır (105).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı kliniğinde 1 Ocak 2011 ile 31 Aralık 2011 tarihleri arasında HBO tedavisine başlanmış hastaların, tedavi aldığı günlerde yapılmış bazı TKS parametreleri ile gerçekleştirildi.

Çalışmamıza aldığımız hastalar çeşitli kliniklerden farklı sağlık problemleri nedeniyle HBO endikasyonu almış hastalardır. Öncelikle tedaviye alınma kriterleri olarak 1 Ocak 2011 ile 31 Aralık 2011 tarihleri arasında ayaktan ya da yatarak HBO tedavisine alınan hastaların listesi yapıldı. Hastane işletim sistemi istatistik bölümünden bu süre içerisinde HBO tedavisi işlemi girişi yapılmış tüm protokollerin listesi çıkarıldı. Daha sonra arşiv bölümünden hasta ile ilgili bilgilere ulaşıldı. Çalışmaya dâhil edilme kriterlerinde, endikasyon tipi açısından herhangi bir kısıtlama oluşturulmadı. 217 hastamızın bilgilerini sıraladıktan sonra çalışmaya alınmama kriterlerini oluşturarak çalışmamıza seçilen hastaların asıl listesi oluşturuldu. Hastalarımızdan çalışma dışında bırakılma kriterleri şunlardır;

- Kliniğimizde yatışı yapılmasına rağmen HBO tedavisi almayanlar,
- Yatışı sırasında oral ya da IV demir tedavisi alanlar ve eritrosit süspansiyonu ile tedavisi yapılanlar,
- Kronik böbrek hastalığı olup EPO tedavisi alanlar,
- Ayaktan tedavisini almasına rağmen kliniğimiz içerisinde arşivimize dâhil olan TKS mevcut olmayan hastalar ve
- Ayaktan veya yatarak tedavi almasına rağmen hiçbir şekilde TKS mevcut olmayan hastalar.

Yukarıda sayılan koşulları taşıyan hastalar çalışma dışında bırakıldı ve böylece kriterleri karşılayan 140 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 99'u erkek (%70,71), 41'i ise (%29,29) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 48,97 ± 16,9 olarak saptandı. Hastaların 72'si (%51,43) yatarak, 68'i ise (%48,57) ayaktan tedaviye alındılar. Hastalarımızın çoğunluğu (134, %95,71) rutin, yalnızca altısı ise (%4,29) acil olarak tedaviye başladılar. Hastalar ortalama 55,54 ± 41 gün tedavi aldılar ve bu sürede ortalama 35,9 ±24,94 seans HBO tedavisi uygulandı.

Çalışmaya alınan 140 hastanın endikasyonlarına göre dağılımı **Tablo 8'**de; tedavi gördükleri toplam seans sayılarının gruplandırılmış haline göre dağılımları **Tablo 9**'da görülmektedir.

ENDİKASYON	N	%
Diyabetik ayak ülseri	51	36,42
Kronik Refrakter Osteomyelit	14	10
Diğer kronik yaralar	20	14,29
Avasküler nekroz	11	7,86
Ani işitme kaybı	17	12,14
Karbonmonoksit zehirlenmesi	1	0,71
Santral retinal arter tıkanması	3	2,14
Dekompresyon hastalığı	2	1,43
Crush yaralanması	6	4,29
Radyonekrozlar	10	7,14
Riskli flap uygulaması	2	1,43
Nekrotizan yumuşak doku infeksiyonları	3	2,14
TOPLAM	**140**	**%100**

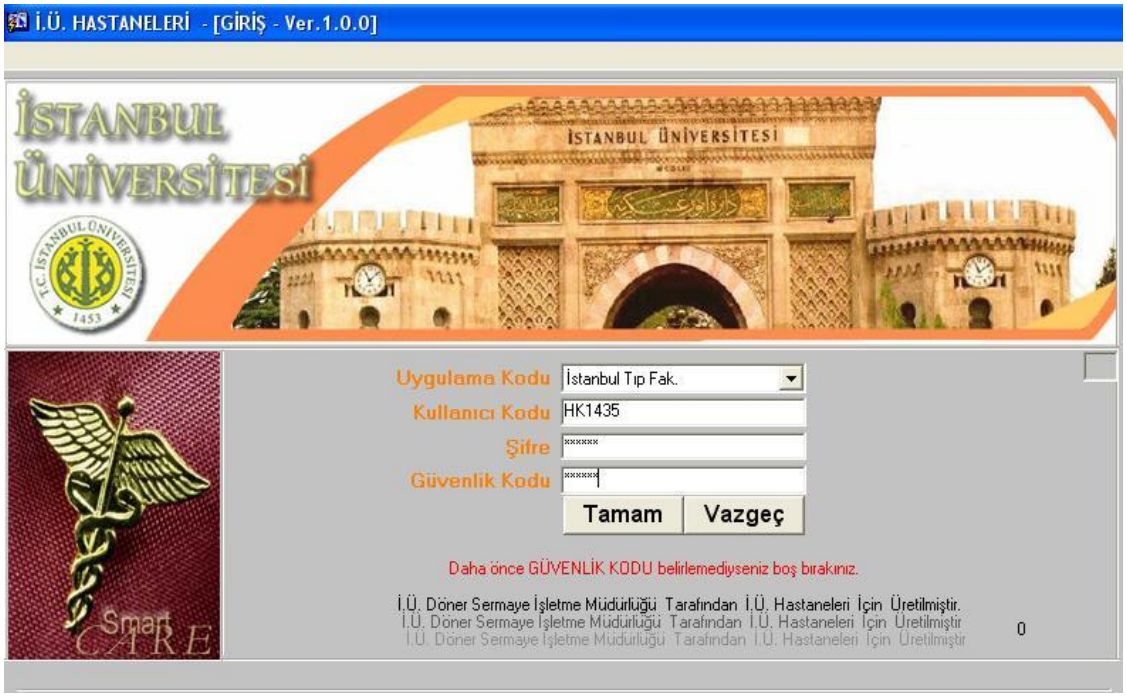
Tablo 8. Hastaların endikasyonlarına göre dağılımı

SEANS SAYISI	N	%
1-20	49	35
21-40	39	27,86
41-60	34	24,29
61 ve üstü	18	12,86
TOPLAM	**140**	**%100**

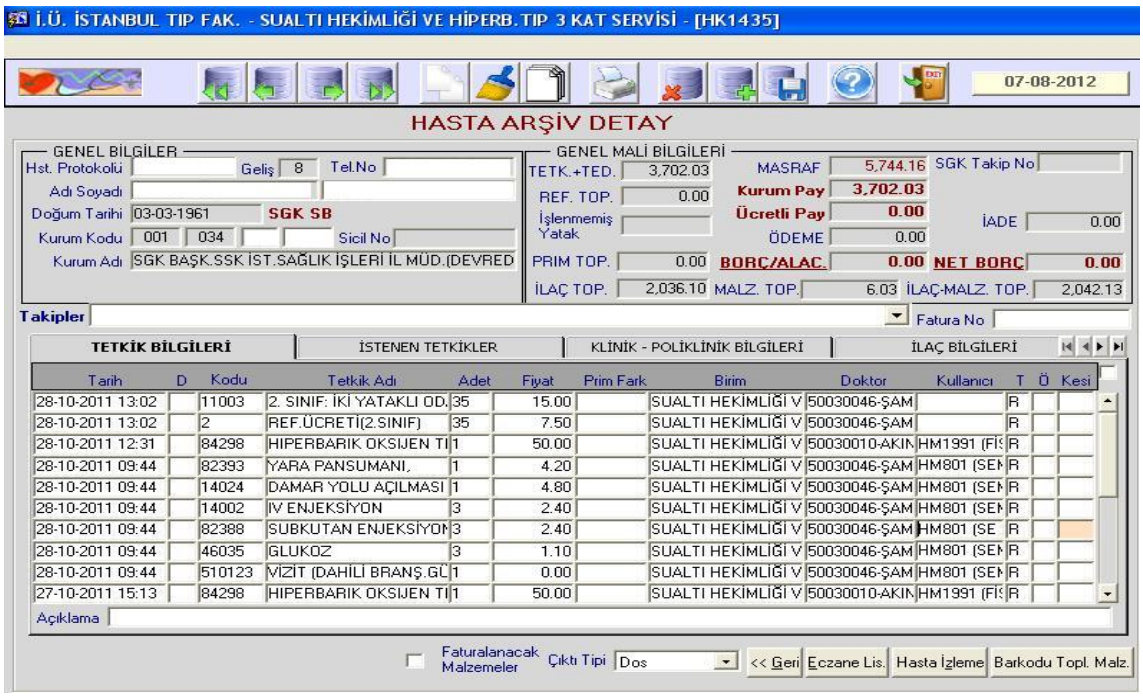
Tablo 9. Hastaların seans sayılarına göre dağılımı

Hastalarımızın tedavisi HYPERTECH Zyron 12 markalı çok kişilik basınç odasında yapılmıştır. HBO tedavisi 2,5 ATA'da (Atmosfer Absolut) %100 oksijen solutarak günlük 2 saatlik bir tedavi şeklinde uygulandı.

Mevcut ölçümler hastanemiz işletim programı Medulla V1.0 programı arşivinden kayıt altına alınmıştır (**Şekil 4, Şekil 5**).



Şekil 4. Medulla V1.0 programı



Şekil 5. Medulla V1.0 programı arşiv bölümü

Hastalarımıza ait laboratuvar sonuçlarından, tedavi öncesi, 1. – 20. seans arası, 21. – 40. seans arası, 41. – 60. seans arası ve 60 seanstan fazla tedavi alanlar için olmak üzere 5 grup tam kan sayımı sonuçları oluşturuldu. Dış merkezdeki laboratuvar sonuçları, kitlerin ve cihazların farkından dolayı çalışmamıza dâhil edilmedi. Birden fazla TKS olan hastalar için çalışmaya alındığı değerleri mümkün olduğu kadarıyla 10. , 30. ve 50. seanslara denk getirmeye çalışıldı. Böylece tetkik değerlerinin sağlandığı tarih/seanslar aşağıdaki şekilde oluştu:

Tedavi öncesi ölçüm: Tedaviden 12,52 ± 5,59 gün önce

1.-20. seans ölçümü: 9,28 ± 3,43 seans

21.-40. seans ölçümü: 28,48 ± 3,01 seans

41.-60. seans ölçümü: 48,81 ± 3,66 seans

61. ve > seans ölçümü: 78,69 ± 17,79 seans

TKS içerisinde HGB, RBC, HCT, MCV, MCH, MCHC, PLT, RDW, PDW, MPV değerleri incelendi. Bu değerler Microsoft Excel 2010 veri tabanı programına aktarıldı. Bütün örnek grupların 5 değeri için, min-max değerleri, standart sapma, ortanca ve kendi içerisinde değişim grafiği incelendi. Daha sonra veriler istatistik inceleme için SPSS 17 istatistik programına aktarıldı. Veriler parametrik ve grup dağılımları da uygun olduğundan

istatistik değerlendirme için eşleşmiş gruplarda parametrik incelemeye olanak tanıyan *Eşleştirilmiş Örneklem T Testi* kullanıldı. Tüm TKS grupları kendi içinde birbiriyle karşılaştırıldı. Çalışmada istatistik incelemelerde *P değerinin <0,05* olması anlamlı olarak kabul edildi.

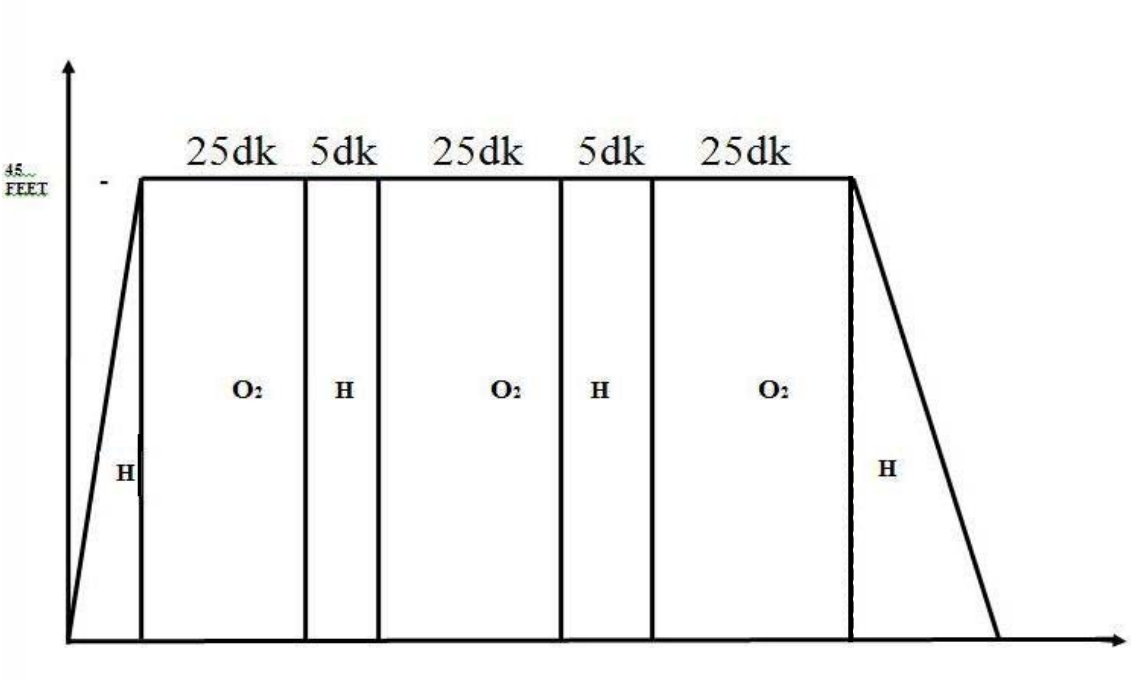
A. LABORATUVAR YÖNTEMİ

TKS ölçümleri, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Hemogram Laboratuvarında yapılmıştır. Abbott Cell-Dyn Sapphire cihazında tespit edilmiş, Diluent, HgB Reagent, WBC reagent Part A, WBC reagent Part B isimli kitler kullanılarak ölçüm yapılmıştır.

B. HBO TEDAVİSİNİN ŞEMASI

HBO tedavisine alınan hastaların tedavi profili şu şekildedir. Tüm hastalarımız *45 fsw* (feet sea water) derinlikte %100 oksijen solunumu yaptırılarak 120 dakika süren bir tedavi profili seçilmiştir. Hastalarımız tedavi sırasında 25 dakikalık 3 adet oksijen periyodu ve bu periyotların arasında da 5 dakikalık hava molası vermektedirler (Şekil 6).

Tedavi uygulanan hastalarımızın rutin ilaç tedavilerine ve yara bakım uygulamalarına devam edilmiş olup, gerektiğinde ilaç tedavileri eklenmiştir.



Şekil 6. HBO tedavi şeması

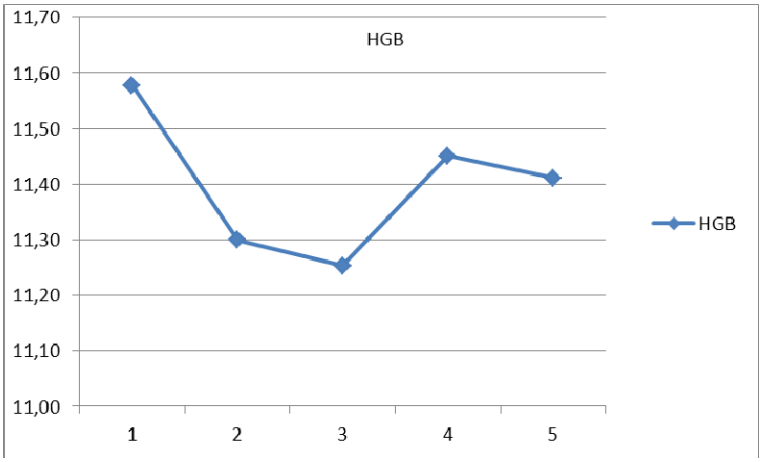
IV. BULGULAR

Değerlendirdiğimiz tüm TKS parametreleri değerlerinin ölçüm basamaklarına göre ortalama ve standart sapmaları **Tablo 10**'da ayrıntılı olarak verilmiştir.

PARAMETRE	Tedavi Öncesi	1-20seans	21-40	41-60	61 ve daha fazla
HGB	11,58 ±1,94	11,30±1,99	11,25±1,60	11,45±1,56	11,41±1,73
RBC	4,17±0,65	4,09±0,68	4,17±0,64	4,32±0,75	4,24±0,63
HCT	35,09±5,60	34,36±5,90	34,05±4,98	34,74±4,41	34,87±5,51
MCV	84,24±6,86	84,11±6,42	83,04±6,49	82,28±5,06	82,51±5,57
MCH	27,84±2,65	27,74±2,49	27,46±2,52	27,05±1,98	27,12±2,19
MCHC	33,05±1,12	32,91±1,11	33,03±1,04	32,87±0,91	32,74±0,94
PLT	313,49±123,78	286,76±98,37	274,44±82,57	250,11±73,53	231,78±66,77
RDW	14,22±2,32	14,74±2,38	14,83±2,81	15,14±2,17	15,36±2,02
PDW	16,24±2,64	16,55±1,76	16,50±1,62	16,88±1,45	17,36±1,24
MPV	8,27±1,22	8,43±1,34	8,64±1,45	8,68±1,24	8,94±1,83

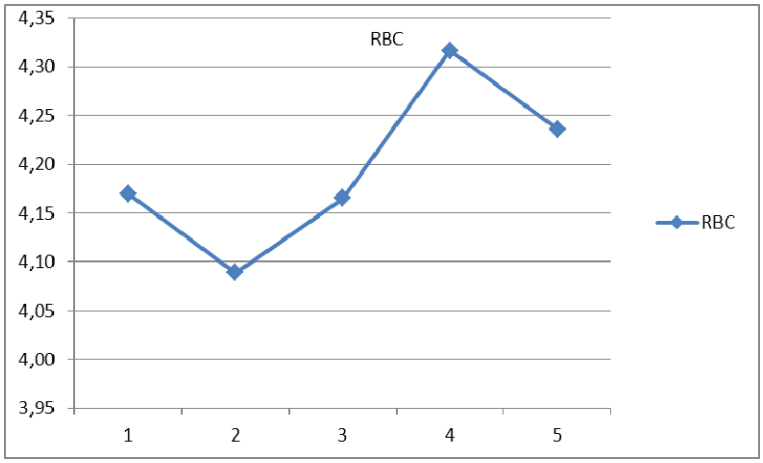
Tablo 10. TKS parametreleri değerlerinin ölçüm basamaklarına göre ortalama ve standart sapmaları

TKS parametreleri ortalamalarının ölçüm basamaklarına göre değişimleri **Grafik 1-10**'da gösterilmektedir.



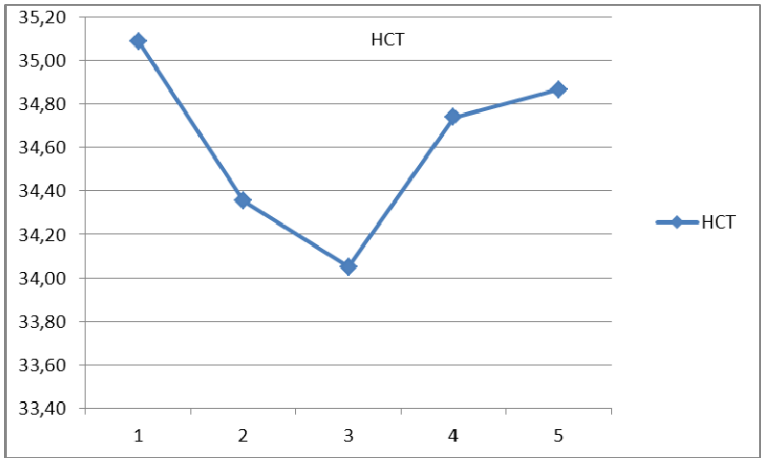
Grafik 1. HGB ölçüm ortalamaları

Hemoglobin ölçüm ortalamalarını gösteren grafik incelendiğinde tedavi başlangıcında bir düşüş söz konusu iken, tedavi devam ettiği sırada bir toparlanma olduğu görülmektedir. Eşleştirilmiş Örneklem T testi sonuçlarını incelendiğinde ise bu değişikliklerin istatistiki açıdan anlamlı olmadığı saptandı (p>0,05).



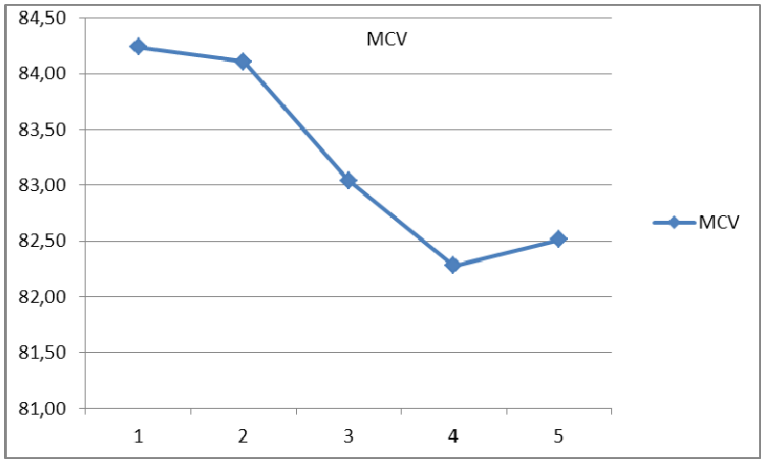
Grafik 2. RBC ölçüm ortalamaları

Eritrosit sayısının ölçüm ortalamalarının mevcut olduğu grafik incelediğinde tedavi başlangıcında RBC sayısı azalmakta tedavinin sonuna doğru ise artmaktadır. Mevcut değerlerin istatistik incelemesinde sadece 4. ölçümün 2. ölçüme göre anlamlı derecede arttığı gözlemlendi (p=0,043). Diğer bütün ölçüm değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı (p>0,05).



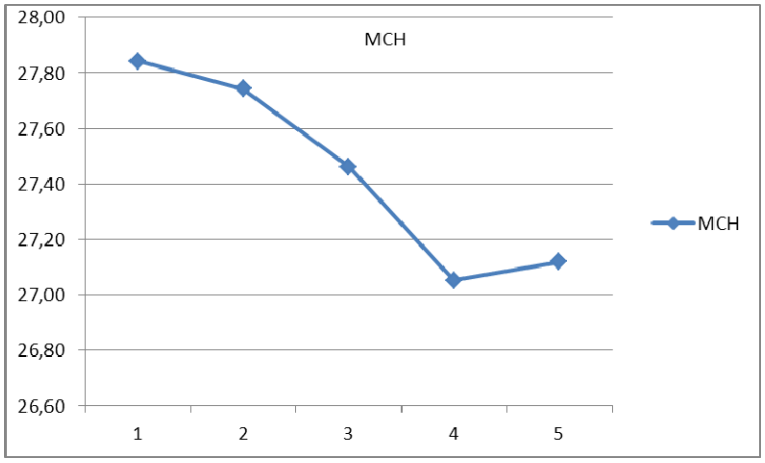
Grafik 3. HCT ölçüm ortalamaları

Hematokrit ölçüm değerlerinin ortalamasında, tedaviye başlayan hastaların değerlerinin özellikle ilk iki ölçüm basamağında hızla azaldığı görülmektedir. Mevcut değerlerinin istatiksel olarak incelemesinde sadece 1. ölçüme göre 2. ölçüm anlamlı derecede azalmıştır (p=0,048). Diğer bütün ölçüm değerlerinde istatistiki olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır (p>0,05).



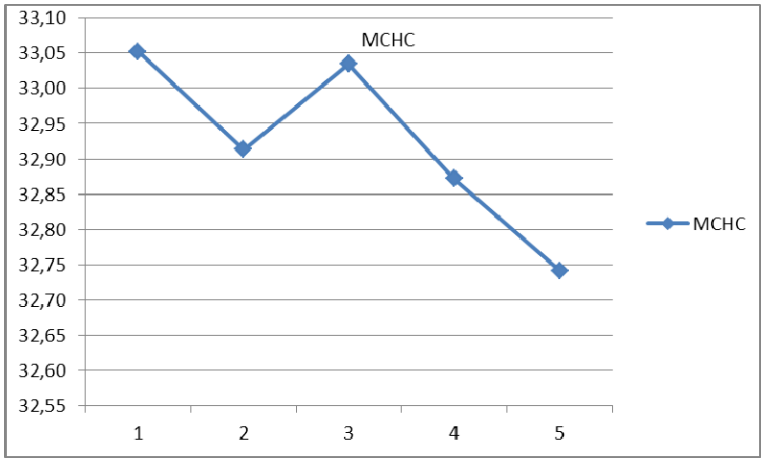
Grafik 4. MCV ölçüm ortalamaları

Ortalama eritrosit hacim ölçüm grafiğinde özellikle ilk ölçümden sonra MCV ortalamalarının hızla düştüğünü gösteren grafiğe rağmen istatistik değerlerde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (p>0,05).



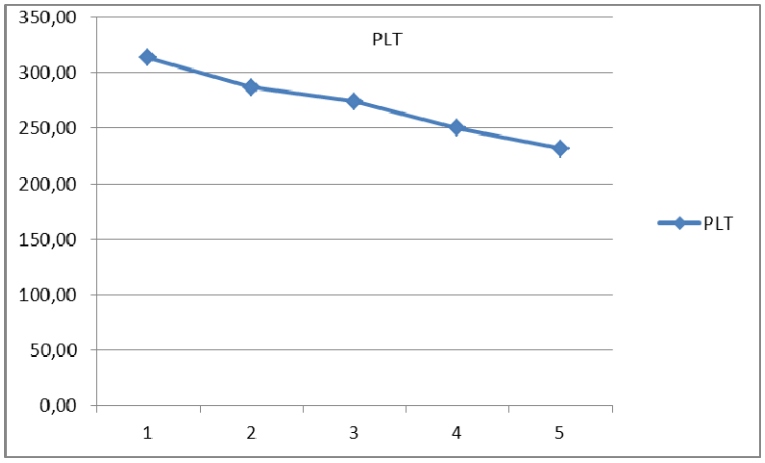
Grafik 5. MCH ölçüm ortalamaları

Ortalama eritrosit hemoglobin miktarının ölçüm basamaklarına göre değişim grafisinde, tedavinin sonuna kadar azalan MCH miktarı tedavinin sonunda hafif bir artış göstermektedir. Bütün değerlerde istatistiki olarak anlamlı değişiklik saptanmadı (p>0,05).



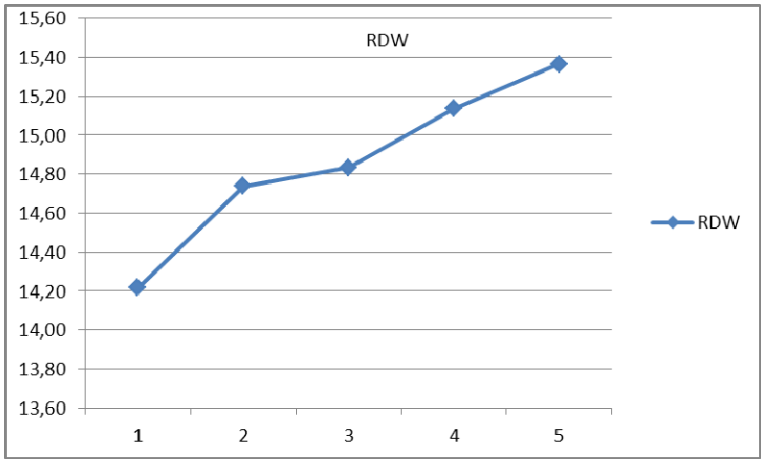
Grafik 6. MCHC ölçüm ortalamaları

Eritrosit volümü başına ortalama hemoglobin konsantrasyonunun ölçüm ortalamalarını incelediğimizde, tedavi başlangıcında artan azalan bir görüntü çizdikten sonra tedavinin sonuna doğru istatistiki olarak anlamlı olmasa da ölçüm değerlerinde azalma saptandı. Mevcut değerlerinin istatiksel olarak incelemesinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı (p>0,05).



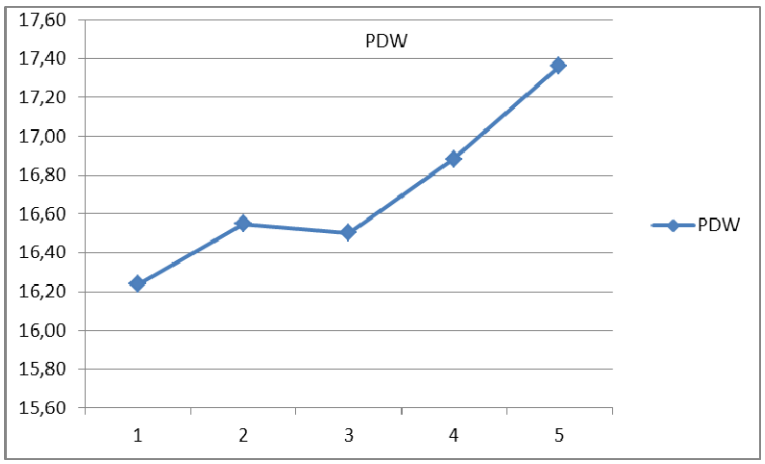
Grafik 7. PLT ölçüm ortalamaları

Trombosit sayısı değerlerinin ölçüm ortalamalarının oluşturduğu grafikte, istatistiğimize uygun bir şekilde tedavinin sonuna doğru trombosit sayısındaki azalmayı net bir biçimde görebiliyoruz. Mevcut değerlerin istatiksel olarak incelenmesinde, istatistiki olarak ilk dört ölçümün anlamlı biçimde düştüğünü görüyoruz. 2., 3., 4., 5., 6., ölçüm değerlerinin 1. ölçüme göre istatistiki olarak anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır (sırasıyla p=0,01, p=0,000, p=0,000, p=0,001, p=0,001). 3., 4., 5. ve 6. ölçümlerin de 2. ölçüme göre istatistiki olarak anlamlı şekilde düşüşü saptanmıştır (sırasıyla p=0,028, p=0,000, p=0,023, p=0,023). 3. ölçüme göre yapılan istatistiki çalışmalara göre sadece 4. ölçümün 3. ölçüme göre anlamlı derecede azaldığı gözlemlenmiştir (p=0,030). Diğer bütün ölçüm değerlerinde istatistiki olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır (p>0,05).



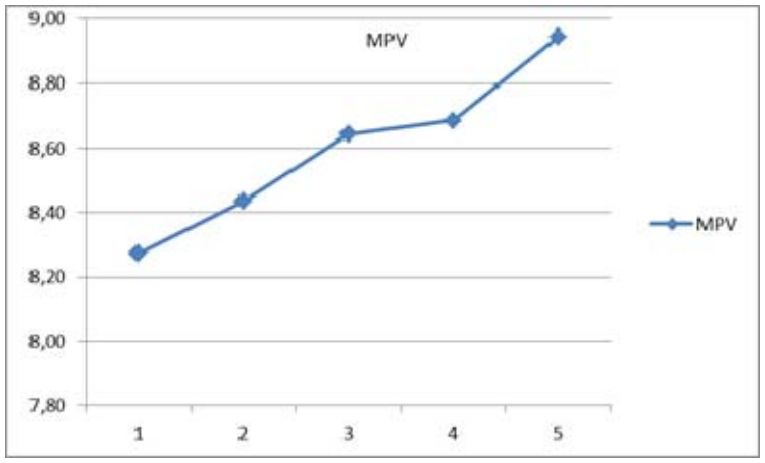
Grafik 8. RDW ölçüm ortalamaları

Eritrosit dağılım genişliği ölçüm ortalamalarının oluşturduğu grafik incelendiğinde tedavinin sonuna kadar artma eğilimi izlenmektedir. Fakat istatistiki olarak sadece 2. ölçümün 1. ölçüme göre artışı anlamlıdır (p=0,036). Diğer bütün ölçüm değerlerinde istatistiki olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır (p>0,05).



Grafik 9. PDW ölçüm ortalamaları

Trombosit dağılım genişliği ölçüm ortalamalarının oluşturduğu grafik incelendiğinde 2. ve 3. ölçüm arasındaki fark dışında tedavinin sonuna kadar değerlerin artışı görülmektedir. Buna rağmen istatistiki olarak sadece 3. ölçümün 1. ölçüme göre artışı (p=0,034) ve 5. ölçümün 2. ölçüme göre artışı anlamlıdır (p=0,039). Diğer bütün ölçüm değerlerinde istatistiki olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır (p>0,05).



Grafik 10. MPV ölçüm ortalamaları

Ortalama trombosit hacminde ise özellikle ilk ölçümden sonra MPV ortalamalarının hızla arttığını gösteren grafiğe rağmen anlamlı bir değişiklik istatistiki açıdan bulunamamıştır. Bütün istatistik değerlerde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (p>0,05).

V. TARTIŞMA

Kliniğimizde HBO tedavisi alan hastalarımızda rutin TKS ve biyokimya takipleri yapılmaktadır. Takipler sırasında TKS'de bazı değerlerin birçok hastada değiştiği gözlemlenmektedir. Çalışmamızın planlanması aşamasında HBO'nun bu parametreler üzerine gösterdiği etkiyi genel olarak ortaya koymak amaçlanmıştır. Bu nedenle endikasyon tipinde veya uygulanan toplam seans sayısı açısından sınırlama konulmadı. Kesitsel bir ölçüm olması açısından bir yıllık süre içerisinde tedaviye alınan tüm hastaların değerlendirilmesine karar verildi.

Çalışmamız kapsamına alınan hastaların endikasyon listesi çeşitli ve geniş olduğundan kan değerlerinin değişik sınırlar içinde oynaması kaçınılmazdır. Ayrıca bu hastalara uygulanan ek tedaviler de çeşitlidir ve bu tedavilerin kan değerleri üzerine farklı etkileri bulunmaktadır. HBO tedavisine alınan bazı hastaların pansuman, minör ampütasyon, negatif basınçlı yara kapama sistemleri ve debridman gibi müdahaleler sırasında veya kronik hastalık anemisi gibi dâhili sebeplerden dolayı TKS değerlerinin etkilenmesi muhtemeldir. Çalışma grubunu oluşturan hastalarımızın bir kısmında uzun süre antibiyotik kullanımını gerektiren hastalıklar mevcuttu. Bu antibiyotiklerin bir kısmı kan değerlerini etkileme potansiyeline sahiptirler. Son dönem böbrek hastalığı mevcut olan hastalarda, relatif EPO eksikliği, üremik inhibitörleri (Parathormon, poliaminler, polar lipidler vs.), demir (Fe) ve Folat eksikliği, miyelofibrozis ve alüminyum (Al) toksisitesi, azalmış eritropoezin nedenleridir (106,107). Çalışma grubumuza dâhil ettiğimiz bu tip hastaların birçoğu, HBO tedavisine başlamadan önce TKS değerleri zaten normal sınırların altındaydı. Tüm bu değişken çeşitliliğine karşın çalışmamız geniş, kesitsel bir çalışma olduğundan bir yıl içinde tedaviye başlayan tüm olguları kapsaması düşünüldü. Bununla beraber kan sayımı değerlerini doğrudan etkileyen durumlar dışlama kriteri olarak belirlenip çalışma dışında tutuldu.

Çalışmaya alınan hastalarda seans/kan alma zamanı ilişkisi mevcut değildi. Kan tetkikleri genellikle haftanın belirli günlerinde yapılmaktaydı. Oysa her hastanın seans sayısı/gün ilişkisi aynı değildi. Hastaların tedaviye başlama günleri farklı olduğu gibi, bazı hastalar günde tek seferden fazla, bazıları hafta sonu da tedaviye alındılar. Bununla birlikte hastalarımızın yatan hasta olmalarından veya her gün tedaviye ayaktan gelmelerinden dolayı yakından takip edilme fırsatı bulundu ve sık kan tetkiki yapılması sayesinde birçok

TKS sonucuna ulaşma imkânı oluştu. Böylece seans sayısına göre gruplar oluşturulduğunda değerlendirmeye aldığımız kan tetkiklerinin seans sayısı ortalamalarının neredeyse bu grupların tam ortasındaki seanslara denk gelmesi sağlandı. Örneğin 1.-20. seans grubu için 9,28 ± 3,43 seans; 21.-40. seans grubu için 28,48 ± 3,01 seans gibi. Bu ortalamaların standart sapmaları da oldukça düşüktür. Bununla beraber özellikle ayaktan hasta grubunda ve bilhassa kısa süreli tedavi uygulanan hasta grubunda kan tetkiklerinde eksiklikler bulunmaktaydı. Ayaktan hastaların bir kısmının kan tetkiklerini dış laboratuarda yaptırmaları da değerlendirmeye alınan veri kayıplarına yol açtı. Bu tip hastalar da değerlendirme dışında kaldılar. Endikasyonları ve uygulanan bazı tedavileri nedeniyle çalışma dışında bırakılan hastalara bunlar da eklenince toplam 217 hastanın ancak 140'ı (%65) çalışma kapsamına alınabildi.

Çalışmamız TKS etkilerini inceleyen en büyük serilerden biri olup HBO tedavisinin, TKS değerlerinden on değişik parametreye etkisini incelemiştir. HBO'nun TKS parametrelerine etkileriyle ilgili literatürler incelendiğinde çalışmaya alınan hastaların sayısının oldukça sınırlı tutulduğunu gördük. Bu çalışmalarda incelenen TKS parametrelerinin sayısı da sınırlı tutulmuştur. Böylece çalışmamız mevcut en geniş ve hasta takibi en uzun süreli çalışma oldu. Çalışmaya alınan hastalarda endikasyon tipinde sınır koymadığımızdan, tüm hastaların lökosit değerlerinde homojen bir sonuç bulmak mümkün değildi. Bununla birlikte lökositoz ve sepsis ile başvuran hastaların yoğunbakım tedavisine hızlı yanıt verrmeleri veya antibiyotik kullanımı ile klinik durumu stabil hale gelen hastaların lökosit değerlerindeki azalış, HBO etkisinden bağımsız olarak değerlendirilmeli. Üstelik uzun süreli HBO tedavilerinde oluşan başka sistemleri ilgilendiren üst solunum yolları, gastroenterit veya idrar yolları infeksiyonu gibi geçici infektif ataklar da istatistiki olarak yanlış değerlendirmelere neden olacaktır. HBO tedavisinin lökosit değerlerine etkisini incelemek için endikasyon listesine sınır konularak ve daha genç popülasyondan hasta seçilerek objektif sonuçlara varılabilir.

Çalışma öncesinde klinik tecrübelerimizin HBO tedavisine aldığımız hastaların HGB değerlerinin azaldığı kanaatindeydik. Çalışmamızda HGB değerlerinin tedavi başlangıcından itibaren düştüğünü gördük. Bu değerler Thorsen ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmalarla uyumludur (94). Fakat hastaların takip süresi uzun tutulduğunda bu değerlerin tekrar yükselerek tedavi öncesi değerleri yaklaştığını gördük. Ancak HGB değerleri ortalamaları klinik olarak anemik sınırlar içinde bulunmaktadır. HBO tedavisinin HGB seviyelerine etkisi anlamlı değildir. Handy ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile

sonuçlarımız paralellik göstermektedir (95). Bergo, HGB düşüşlerini dalış sırasında oluşan hemolitik epizotlarla açıklamaya çalışmıştır (91).

Thorsen ve arkadaşlarının 21 gün süreyle takip ettiği, HBO tedavisi alan 16 hastasında RBC değerlerinin azalması çalışmamızdaki RBC ölçüm değerleriyle paralellik göstermektedir (94). Ancak bizim takibimizin uzun olması ile birlikte RBC değerleri istatistiki olarak anlamlı bir şekilde artış göstermiştir. Buradaki ilk ölçümdeki geçici azalışı yüksek basınçta oksijenin eritrositlerin morfolojisine zararlı etkileri oluşturmasına ve eritrosit yoğunluğunu azaltmasına bağlayabiliriz (90). Daha sonra Tekrar ölçüm seviyelerinin artışını ise Butler'in 'RBC yüksekliğini dalış sırasında oluşan hipoksiye aklimatizasyon gelişmesi' hipotezi ile açıklayabiliriz (92). Tedavi sonrası hiperoksi ve sonrası bir daha ki tedaviye kadar normoksik kan değerleri kemik iliğini uyararak kök hücre üretimini ve sonrasında eritrosit üretiminin artışını sağladığını düşünebiliriz.

HCT ölçüm değerlerinin ortalamasında değerlerinin özellikle iki ve üçüncü ölçüm basamağında hızla azaldığı görülmektedir. Bu değişiklikler de ikinci ölçüm birinci ölçüme göre istatistiki olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır. Bununla birlikte bu değişen değerlerin klinik olarak anlamsız olduğudur. % 34- 35 aralığında olması hastalar açısından bir risk oluşturmamaktadır. Handy ve arkadaşlarının 31 hastayı kapsayan çalışmasında kırmızı kan hücrelerinin HBO tedavisinden etkilenmediğini göstermiştir (95). Amin ve arkadaşlarının, basıncın HTC değerlerinin geçici bir şekilde düşürdüğü; kısa süreli bu etkiden sonra 24 saat içerisinde tekrar aynı değerlere döndüğünü ifade ettiği çalışması, çalışma sonucumuzu desteklemektedir (96).

Adil ve arkadaşları 240 kişilik bir çalışma da MCV değerlerinin dalışla birlikte anlamlı bir şekilde düştüğünü, bu değişikliklerin hemopoetik sistemle ilişkili olduğunu vurgulamıştır (93). MCV ölçüm değerlerinin ortalamasının grafiği incelendiğinde mevcut değerlerde azalma gözlemlenmektedir. Ancak 82-84 fL arasında değişen bu azalış klinik olarak normal sınırlar içerisinde olduğunu gösteriyor. Bu nedenle MCV değerleri HBO tedavisi ile değişmemektedir.

MCH değerleri, hipokrom anemi ile uyumlu olarak ölçülmüştür, istatistiki olarak anlamlı değildir. Düşük MCH değerlerini Adil ve arkadaşları HGB azalma ile uyumlu olarak göstermiştir. Bizim çalışmamızda HGB değerleri istatiksel olarak azalmadığı gibi MCH değerlerinde de herhangi bir anlamlı değişiklik bulunamamıştır (93).

MCHC değerleri başta artan azalan bir ortalama oluştururken takibimizin sonuna doğru alınan ölçümlerde azalma eğilimi göstermiştir. Azalan HGB değerleri ile ilişkisini

gösteren yayınlara rağmen çalışmamız Handy ve arkadaşlarının değerlendirmeleriyle örtüşecek şekilde, anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (93,95).

PLT normal değer sınırları oldukça geniştir. 150.000-400.000/mm^3 normal sınırlar içerisinde ifade edilmektedir (31). Ölçüm değerlerinin ortalamalarının oluşturduğu grafikte devamlı azalan görüntü istatistiki olarak anlamlıdır. Hastaların tedavi boyunca trombosit değerlerinin azaldığını görüyoruz. Ancak mevcut değerler klinik olarak normal sınırlar içerisinde olduğundan PLT değerlerindeki azalma HBO tedavisi alan hastalar için önemsizdir. Moon ve arkadaşları 10 dalgıcı 450-600 metre aralığında dalış yaptırarak trombosit seviyelerinin düştüğünü göstermiştir (89). Fakat HBO tedavisi için hastalar genellikle 13,5 metre derinliğe kadar inmektedirler. Bu yüzden bu değişikliğin o derinlik sınırları içerisinde olabileceğini söylemek mümkündür. Bunun aksine Amin ve arkadaşları ise HBO tedavisinin erken dönem etkileri olarak PLT seviyelerinde istatiksel olarak artış gözlemlemiştir. HBO tedavisi sonrası tekrar ölçümlerde ise PLT seviyelerinin yüksek seyrettiğini bildirmiştir.

RDW ölçüm ortalamalarının oluşturduğu grafik incelendiğinde artışın tedavinin sonlarına doğru alınan takiplere kadar devam ettiğini gözlemledik. Fakat bu değerler klinik olarak normal sınırlar içerisindeydi.

PDW ölçüm ortalamalarının oluşturduğu grafiğin gösterdiği artış istatiksel olarak da anlamlıdır. Ancak mevcut değerler, laboratuvar sınırları içerisinde normal değerlerdir. HBO tedavisi PDW değerlerini etkilemektedir.

Özellikle ilk ölçümden sonra MPV ortalamalarının hızla arttığını gösteren grafiğe rağmen bu sonuçlara göre anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır. Bununla birlikte mevcut değerler klinik olarak normal sınırlar içerisindedir.

HBO tedavisinin TKS üzerine etkilerini inceleyen diğer çalışmalar genellikle insan üzerine yapılan çalışmalardır. Bu çalışmaların farklı sonuçlar oluşturmasının başlıca sebepleri, olgu sayısının düşük olması, parametrelerin kısa süreliğine ve sınırlı sayıda incelenmesidir.

Yaptığımız çalışmanın önemi Hiperbarik Tıp Uzmanlarının, hastalarının takibinde kan değerlerindeki değişimlerin sebeplerini anlayabilmeleri, komorbidite faktörlerinin kan değerleri üzerine etkilerini değerlendirebilmelerine katkı sağlamaktır. TKS değişikliklerinin multifaktöriyel oluşu ve komorbidite faktörlerinin değişkenliğinden ötürü değişikliklere yaklaşım multidisipliner olmalıdır. Bu çalışmaya göre klinisyen HBO tedavisini, bu değişken sebepler arasında alt sıralarda düşünmelidir.

Lökositlerin gelişim mekanizmaları incelenerek farklı bir çalışma dizaynı oluşturulabilir. Granülosit ve agranülositleri değerlendirme aşamasında periferik yayma tekniğinden sıkça faydalanmak gerekmektedir. Bununla birlikte endikasyon listesini oldukça sınırlı tutup hasta ve tedavi ile ilgili komplikasyonların minimuma indirilmesi gerekmektedir. Çalışmaya dahil ettiğimiz TKS değerleri bu konuda spekülatif sonuçlar oluşturabileceğinden TKS değerlerinde beyaz hücre ve alt değerlerini gösteren parametreleri çalışmaya dahil etmedik.

Yeni çalışmaların düşünülmesi halinde başka değerler de göz önünde bulundurulabilir. Örneğin periferik kan yaymasındaki retikülosit miktarı ya da kemik iliği aspiratı incelemesi gibi laboratuvar bulgularıyla daha özgün sonuçlar oluşturulabilir.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

TKS değerlerinin normal sınırlar içinde oluşu HBO tedavisi etkinliği ve yara iyileşmesi açısından önemlidir. HBO tedavisi alan hastaların TKS sonuçlarını inceleyen bu çalışma HBO tedavisinin kan değerleri üzerine etkisinin olmadığını tespit etmiştir. Mevcut değişikliklerin daha çok komorbidite faktörleri nedeniyle oluştuğu düşünülmelidir.

Çalışmamız HBO'nun bu parametreler üzerine gösterdiği etkiyi genel olarak ortaya koymuştur. Çalışmamız, kapsamına alınan hastaların endikasyon listesinin çeşitli ve geniş olması ve uzun süreli takip sonuçları ile değerlendirilmesi nedeniyle güvenilirdir.

Ayrıca rutin TKS takibi değişiklikleri yakından takip etme fırsatı sağlayacaktır. Hiperbarik Tıp Uzmanı, hastasına ait beklentilerini, tedavi şekillerini, gerekiyorsa tedavi modelini sonuçlarla birlikte değiştirebilmelidir.

Çalışmamız, HBO tedavisinin TKS üzerine etkilerini inceleyecek diğer çalışmalara ışık tutacaktır. Diğer çalışmalarda komorbidite faktörleri tamamen çıkarılabileceği gibi tek tek diğer faktörlerin etkisi de incelenebilir. Çalışmaya alınacak hasta populasyonunun, yaşlı, acil, kısa süreli tedavi alan ve kan değerleri instabil hastalar yerine genç, stabil, uzun süreli tedavi alan ve günlük HBO tedavisine giren hastalardan seçilmesi sonuçların kolayca değerlendirilebilmeleri açısından daha iyi olacaktır. Örneğin hasta profilinin yaşlı, diyabetik ayak ülseri ve proktit gibi tanıları mevcut olan, atrofik gastriti ya da konik hastalık anemisi gelişmiş olması sonuçları yorumlamayı zorlaştıracaktır.

Prospektif olarak belirlenecek takip kriterleri çalışma kapsamına alınmalıdır. Seans/kan alma ilişkisi önceden planlanmalı ve hastaların hemogram tetkikleri aynı merkezden olmalıdır. Hangi seansta TKS değerlendireceği önceden belirlenip hastanın tedavisini aksatmayacak şekilde sonuçlara ulaşılmalıdır.

Mutlaka çok merkezli prospektif çalışmalar yürütülmelidir. Geniş hasta popülasyonu oluşturulmalıdır. Ülkemizde beslenme alışkanlıkları farklı olan coğrafyalardan hastaların çalışmaya dâhil edilmesi daha sağlıklı sonuçlara ulaşılması açısından önemli olacaktır.

VII. KAYNAKLAR

1. Ertuğrul L. Kan Fizyolojisi. In: Ertuğrul L. (ed). Fizyoloji, 1. Basım İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2007; s: 15-24.
2. Yiğit G. Kanın Bileşimi, Fiziksel ve Yapısal Özellikleri. In: Yiğit G. (ed). Hematoloji ve Endokrin Fizyolojisi, 1. Basım İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2011; s: 1-38.
3. John w. Et al., Anemiler, polisitemiler. In: Braunwald E. et al. (ed). Harrison İç hastalıkları Prensipleri Cilt 1, 15. Baskı İstanbul, McGraw Hill Comp. 2004; s:348-353.
4. Gedikoğlu G. Ağaoğlu L. Kan hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. Cilt 2. 2.B. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 1993. s.347-63.
5. Guyton A. Tıbbi fizyoloji, çev. Gökhan N, Çavuşoğlu H. Cilt 1. 3.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1989. s.59-71.
6. Adamson JW. Logo DL. çev. Kılınç Y. Anemiler ve polisitemiler. In: Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlıker Y. Cilt 1. 15.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. s.348-53.
7. Yıldız İ. Kan sayımında otomasyon parametreleri. İ Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19-20 Nisan; İstanbul, Türkiye; 2001. s.117-125.
8. Meralin C.Thomas, Richard J. Macısaac, Con tsalamandris, Lynda Molyneaux, Inna Goubina, Greg Fulcher, Dennis Yua and George Jerums. The burdan of anaemia in typhe 2 diabetes and the role of nepropathy: a cross-sectional audit, Nephrol Dial. Transplant 19: 1792-1797, 2004.
9. Nagyl J. Kiss I. Wittmann I.: Early Anemia in diabetic nepropathy: Orv. Hefil. 2005 Feb 27; 146(9). 397-401.
10. Kathrina J. Crais, John D. Williams, Stephen G. Riley, Hilary Smith, David R. Owens, Debbie Wirthing, İver Cawill and Aled O. phllips; Anemia and Diabetes in the Absence of nepropathy; Diabetes Care 28; 1118-1125, 2005.
11. Levin A. Singer J, Thomson CR., et al.prevelant left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. Am.J. kidney Dis. 1996; 27; 347-354.

12. Levin A., Thompson CR., Ethier J., et al, left vantriular mass index increase in eary renal disease: impact of decline in hemoglobin. Am. J. Kidney Dis 1999; 34; 125-134.
13. Foley RN., Porfney PS., Harnett JD. et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end stage renal disease. Am. J. Kidney Dis. 1996; 28;23-61.
14. Collins AJ., Li S., St. Peter W. et al. Death, hospitalization, and economic associations among incidient hemodialycis patients with hematocrit values of 36 to 39 J Am. Soc. Nephol. 2001; 12; 2465-2473.
15. Shoj T., Emoto M., Shinohava K., et al. Diabetes Mellitus aortic stiffnes, and cardiovasküler mortality end stage renal diasease) Am. Sor. Nephol. 2001 12:2117-2124.
16. Qiaro Q., Keinanan- Kiuhanniemi S., Laura E.: The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy. J. Clin. Epidemiol 1997; 50-158.
17. Friedman EA., Brown CD., Barnen DH., Erythropoetin in diabetic maculer edema and renal in sufficiency. AM. J. kidney Dis. 1995; 26; 202-208.
18. Yılmaz M.T.:Tip 1 Diabetin otoimmun patogenezi. Aktüel Tıp Dergisi 7: 512-516, 1996.
19. Hematologic alterations in diabetes mellitus, Jones RL, Am J Med. 1981 Feb;70(2):339-52.
20. Stephens FO, Hunt TK. Effect of changes in inspired oxygen and carbon dioxide tension on wound tensile strength: an experimental study. Ann Surg 1971; 173:515-519.
21. Niinikoski J. Oxygen and wound healing. Clin Plast Surg 1977; 4: 361-374.
22. Polk HC Jr. Principles of preoperative preparation of the surgical patient. In Sabiston DC, ed. Textbook of Surgery, Vol 1. Philadelphia: WB Saunders, 1986; p 90.
23. Madden JW, Arem AJ. Wound healing: biologic and clinical features. In Sabiston DC, ed. Textbook of Surgery, Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1986; p 207.
24. Niinikoski J. Effect of oxygen supply on wound healing and formation of experimental granulation tissue. Acta Physiol Scand 1969; 334(suppl): 1.
25. Hunt TK, Pai MP. The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. Surg Gynecol Obstet 1972; 135:561-567.

26. Niinikoski J, Penttinen R, Kulonen E. Effect of oxygen supply on the tensile strength of healing wound and of granulation tissue. Acta Physiol Scand 1966; 277(suppl): 146.
27. Goodson WH III, Lindenfeld SM, Omachi R, Hunt TK. Chronic uremia does cause poor healing. Surg Forum 1982; 33: 54-56.
28. Goodson WH III, Lopez-Sarmiento A, Jensen JA, et al. The influence of a brief preoperative illness on postoperative healing. Ann Surg 1987; 205: 250-255.
29. Prockop DJ, Kivirikko KI, Tuderman L, Guzman NA. The biosynthesis of collagen and its disorders, Part I. N Engl J Med 1979; 301(1): 13-23.
30. Hutton JJ Jr, Tappel AL, Udenfriend S. Cofactor and substrate requirements of collagen proline hydroxylase. Arch Biochem Biophys 1967; 118:231-240.
31. Nathan D.G., Orkin H.S., Ginsburg D., Look A.T. Acquired Platelet Defects. Haematology of Infancy and Childhood, Sixth Edition. Saunders Co, Philadelphia. 2003; 1597-1609.
32. Lanzkowsky P. Disorders of Platelets. Manual of Pediatric Hematology and Oncology Fourth Edition. Elsevier Inc. 2005; 250-263.
33. Osborn L. M., DeWitt T. G., First L.R., Zenel J.A. Trombosit Hastalıkları. Pediatri Cilt I. Ed. Yurdakök M. Günes Kitapevi. 2007; 698-704.
34. Behrman R.E., Kliegman R.M. Platelet and Blood Vessel Disorders . In: Nelson Essentials of Pediatrics 17th Edition, WB Saunders Company. 2004:1670-1671.
35. Devecioğlu Ö. Kanama ve pıhtılaşma bozuklukları. Pediatri, 3.Baskı . Ed. Neyzi O, Ertuğrul T. 2002; 2: 1078-1082.
36. Bizzaro N.:Platelet satellitosis to polymorphonuclears:Cytochemical, immunological and ultrastructural characterization of eight. Am. J. Hematol. 1991; 36:235.
37. Vicari A., Banfi G.,Bonini P.A: EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: 12 month epidemiological study. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1988;48:537.
38. Beutler E., et al.Thrombocytopenia. William's Hematology. 6th ed.2001; 1495-1539.
39. Corash L, Chen HY, Levin J et al. Regulation of thrombopoiesis effects of the degree of thrombocytopenia on megakaryocyte ploidy and platelet volume. Blood 1987; 70: 177–85.

40. Butkiewicz A, Kemona H, Dymicka-Piekarska V, Bychowski J: Betatromboglobulin and platelets in unstable angina. Cardiol Pol, 2003; 58: 449-55.
41. Braunwald E. Unstable angina. A classification. Circulation, 1989; 80: 410–14.
42. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. Clin Lab Med,1993; 13:937–50.
43. Martin J, Bark PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. Lancet. 1991; 338:1409–1411.
44. Nuri Karadurmuş, Mustafa Şahin et al. Potential benefits of hyperbaric oxygen therapy on atherosclerosis and glycaemic control in patients with diabetic foot. Endokrynol Pol, 2010; 61 (3): 275–279.
45. Kiliçli-Çamur N, Demirtunç R, Konuralp C, Eskiser A, Başaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? Med Sci Monit, 2005; 11(8): CR387–392.
46. Alexander Yang, Luciano Pizzulli, Berndt Lüderitz. Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris. Thrombosis Research 2005;49,1-7.
47. Paul F, Jason Y, Stephen C, Jeremy J, Steve G, Jack G. Chronic expression of platelet adhesion proteins is associated with severe ischemic heart disease in type 2 diabetic patients, 2003;17:269–278.
48. Konijnenberg A, Joris AM, Ben W, Marianne CL, Lazarov R, Otto P, Boer K, Sturk A. Can flow cytometric detection of platelet activation early in pregnancy predict the occurrence of preeclampsia Am J Obstet Gynecology, 1997; 177:434-442.
49. Faustini M, Bronzo V, Maffeo G, Russo V, Munari E, Vigo D. Reference Intervals and Age-related Changes for Platelet Count, Mean Platelet Volume and Plateletcrit in Healthy Pre-weaning Piglets in Italy. J. Vet. Med. A, 2003; 50,466–469.
50. Gücün M, Demirtunç R. Sigara Kullanımının Trombosit Fonksiyonları Üzerine Etkisinin İncelenmesi. Bitirme Tezi, 2009; 28.
51. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. Clin Lab Med. 1993 Dec;13(4); 937-950.
52. Osselaer JC, Jamart J, Scheiff JM. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. Clin Chem. 1997 Jun;43(6 Pt 1):1072-1076.

53. Sehayek E, Ben-Yosef N, Modan M, Chetrit A, Meytes D. Platelet parameters and aggregation in essential and reactive thrombocytosis. Am J Clin Pathol. 1988 Oct;90(4):431-436.

54. Çimşit M. Hiperbarik Oksijenin Kullanım Alanları, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi, Hiperbarik Oksijenasyon Özel Sayısı, Cilt 2, Sayı 1, 1984; 8-15

55. Jain K.K. Chapter 7, Hyperbaric Chambers, Equipment, Technique, And Safety. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Edition, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, 1999; 59-72

56. Jain K.K. Chapter 1, History of Hyperbaric Medicine. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Edition, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, 1999; 3-8

57. Junod V.T. Recherches physiologiques et therapeutiques sur les effects de la compression et de la rarefaction de l'air tant sur le corps que sur les membres isoles, Rev Med Franc Etrang, 1834; 3:350

58. Pravas C.H.G. Observations relatives aux effects therapeutiques des bains d'air comprime, C R Acad Sci(Paris), II, 1840; 910

59. Faesecke K.P. Arbeit in Überdruck. Die Forschungsarbeiten vun Arthur und Adele Bornstein beim Bau des ersten Hamburger-Elbtunnels 1909-1910. Dissertation Universitat Hamburg (Med. Diss. Hamburg), 1997.

60. Fontaine J.A. Emploi chirurgical de lair comprime, Union Med, 1879; 28, 445

61. Moir E.W. Tunneling by compressed air, J. Society Arts, 1896; XLIV:567-583

62. Çimşit M., Hiperbarik Tedavinin Tarihçesi. In: Çimşit M (ed). Hiperbarik Tıp 1. Basım. Ankara, Eflatun Yayınevi, 2009; s:1-12.

63. Haldane J.S. Admiralty report on deep water diving, London HMSO CN, 1907; 1459.

64. De Almeida A.O. Oxygenio e cancer, Separate dos Archivos da Fundacao Graffree e Guinle, 1934; 1-40.

65. Churchill-Davidson I., Sanger C., Thomlinson R.H. High-pressure oxygen and radiotherapy, The Lancet, 1955; 1091-1095.

66. Boerema I., Meyne N.G., Brummelkamp W.K., Bouma S., Mensch M.H., Kamermans F., Stern Hanf M., van Aalderen. Life wihout blood (a study of influence

of high atmospheric pressure and hypothermia on dilution of the blood), J Cardiovasc Surg, 1, 1960; 133-146.

67. Brummelkamp WK., Boerema I., Hogendijk J. (1963): Treatment of clostridial infections with hyperbaric oxygen drenching: a report on 26 cases, The Lancet, 235-238

68. Kindwall E.P. Chapter 1, A History of Hyperbaric Medicine. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 2002; 1-20.

69. Kindwall E.P. Chapter 2, The Physics of Diving and Hyperbaric Pressures. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 2002; 21-36.

70. Jain K.K. Chapter 2, Physical, Physiological, and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Edition, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, 1999; 9-20.

71. Guyton C.A., Hall E.J. Chapter 40, Transport of Oxygen and Carbon Dioxide in the Blood and Body Fluids. In: Textbook of Medical Physiology 9th edition, Philedelphia, USA, W.B. Saunders Company, 1996; 513-21

72. Clark, J.M., and Lambertsen, C.J. Rate of development of pulmonary oxygen toxicity in man during oxygen breathing at 2.0 ATA, J. Appl. Physiol. 1971; 30:739-752.

73. Clark, J.M., Lambertsen, C.J., Gelfand, R., Flores, N.D., Pisarello, J.B., Rossman, M.D., and Elias, J.A. Effects of prolonged oxygen exposure at 1.5, 2.0, or 2.5 ATA on pulmonary function in men (Predictive Studies V), J. Appl. Physiol. ., 1999; 86:243-259.

74. Myers R.A.M. Hyperbaric Oxygen Therapy: A Committee Report, Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc., USA, 1986.

75. Hammarlund C. Chapter 3, The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 2002; 37-68.

76. Bergö G.W., Risberg J., Tyssebotn I. Cardiovascular effects of hyperbaric oxygen with and without addition of carbon dioxide, Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 80, 1999; 264-75.

77. Çimşit M. Hiperbarik Oksijenin Etki Mekanizması. In: Çimşit M (ed). Hiperbarik Tıp 1. Basım. Ankara, Eflatun Yayınevi, 2009; 23-34.

78. Çimşit M. Diyabetik Ayak İnfeksiyonu Olan Hastada Hiperbarik Oksijen Tedavisi, 9. Ulusal İç Hastalıkları Sempozyumu, Antalya, 5-9 Eylül 2007, Program ve Özet Kitabı, 2007; s:76.

79. Park M. Chapter 10, Effects of Hyperbaric Oxygen in Infectious Diseases: Basic Mechanisms. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, 2002;205-44.

80. Çimşit M. İnfeksiyon ve Hiperbarik Oksijen Tedavisi. In: Çimşit M (ed). Hiperbarik Tıp 1. Basım. Ankara, Eflatun Yayınevi, 2009; 115-116.

81. Çimşit M. Kronik yaralarda hiperbarik oksijen tedavisi ve diğer yardımcı tedaviler, 2. Ulusal Yara Bakım Kongresi, 29 Kasım-1 Aralık 2007, İstanbul, 2007; Özet Kitabı.

82. Conway P.K., Harding G.K. Wound Healing in the Diabetic Foot. In Bowker H.J. and Pfeifer A.M. (eds): The Diabetic Foot 7th Edition, Philedelphia, Mosby Elsevier, 2008; 319-28.

83. Silver IA. The measurement of oxygen tension in healing tissue. Progr Resp Res. 1969; 3:124-135.

84. Sheffield P.J**.** Tissue oxygen measurements with respect to soft tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen. HBO Review, 1985; 1, 18-43

85. Niinikoski J, Hunt TK, Dunphy JE. Oxygen supply in healing tissue. Am J Surg. 1972; 123:247-252.

86. Silver I.A. Physiology of wound healing, Wound healing and wound infection: theory and surgical practice, Hunt T.K.(ed), Appleton-centory-crofts, New York, pp, 1980; 11-31.

87. Barshtien G, Bergelson L, Gratton E, et al. Human red cell shape and size are changed by physiological level of hydrostatic pressure. J. Basic Clin. Phys. Phar. 1996; 7(4): 321-329.

88. Hammarlund C, The Physiological Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy. In: Kindwall E. Hyperbaric Medicine Practice, 2. basım, USA, 2005; 17-32.

89. Moon RE, Fawcett TA, Exposita AJ, et al. Platelet counts in deep saturation diving. Undersea Biomed. Res. 1992; 19(4): 279-286.

90. Edmond C, Lowry CH, Pennefather J (Eds). Diving and subaquatic medicine. 2nd edition. Australian Diving Medical Center. 1981:36, 158, 243.

91. Bergo GW, Tyssebotn I. Effect of exposure to oxygen at 101 and 150 kpa on the cerebral circulation. Eur. J. Appl. Physio. 1995; 71(6): 475-484.

92. Butler FK, Smith DJ. Nited states diving techniques and equipment. In: Bove AA (Ed.): Be & Davis' Diving Medicine, 3rd edition, W.B. Saunders company, Philadelhia, 1997; 378-379.

93. Adil G Fadhil, Haematological Changes Among Divers, The Medical Journal of Basrah University, MJBU, VOL 24, 2006; No. 1&2.

94. Thorsen E. Exposure to hyperoxia in diving and hyperbaric medicine-effects on blood cell counts and serum ferritin, Undersea and Hyperbaric Medical Society, 2001.

95. R.D. Handy, Oxidative metabolism in platelets, platelet aggregation, and hematology in patients undergoing multiple hyperbaric oxygen exposures. UHM Vol. 32, 2005; No. 5.

96. Amin, HM, Hematological Changes Following Acute Exposure To Hyperbaric Oxygen and 24 Hours of Recovery In Rats, Abstract of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc. Annual Scientific Meeting held July 7-10, 1993.

97. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Merkezleri Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete. Tarih: 01.08.2001, Sayı: 24480.

98. Feldmeier J.J. Hyperbaric Oxygen 2003. Indications and Results. In: Feldmeier J.J.(edt): The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report UHMS. Kensington, Maryland, 2003; 87-100.

99. ECHM Reccomendations for HBOT European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine, Lille, 2004, 3rd-4th Dec.

100. Roque F, Simao A. Barotraumatizm. In: Mathieu M (ed). Handbook on Hyperbaric Medicine, Nederlands, Springer, 2006; 715–730.

101. Kindwall EP. Contradictions and Side Effects to Hyperbaric Oxygen Treatment. In Kindwall EP, Whelan HT (eds). Hyperbaric Medicine Practice 2nd revised ed. USA, Best Publishing Company, 2002; 84-96.

102. Jain K.K. Chapter 8, Indications, Contraindications, and Complications of Hyperbaric Oxygen Therapy. In: Jain K.K. (edt): Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Ed., Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, 1999; 73-78.

103. Al Waili N.S., Butler G., Beale J., Hamilton R.W., Lee Y., Lucas P. (2005): Hyperbaric oxygen and malignancies: a potential role in radiotheraphy, chemotherapy, tumor surgery and phototherapy, Medical Science Monitor, 11(9), 279-89.

104. Aktaş Ş., Olgaç V., Toklu A.S. Hyperbaric oxygen therapy in Adriamycin extravasation: an experimental animal study, Ann Plast Surg 45(2), 2000; 167-71.

105. Öztürk G., Mert S., Yıldız Ş., Aktaş Ş. Adriamisin Ekstravazasyonu Olgularında Hiperbarik Oksijen Tedavisi. 1. Ulusal Yara Bakımı Kongresi, 15-18 Kasım 2006, Side, Antalya, 2006; Kongre Kitabı: 70-71.

106. Vanholder R. Uremic toxins. Adv Nephrol 1997;26:143-163. , Warady BA, Jabs K. New hormons in the therapeutic arsenal of chronic renal failure. Ped Clin North Am 1995; 42:1551-1577.

107. Goicoechea M, Vazquez MI, Ruiz MA, Gomez Campdera F, Perez-Garcia R, Valderrabano F. Intravenous calcitriol improves anaemia and reduces the need for erythropoietin in haemodialysis patients. Nephron 1998; 78:23-27.

108. Aydoğdu İ. Kan sayım sonuçlarını nasıl yorumlamalıyız? II. Hematoloji İlk Basamak Kursu. İstanbul, Türkiye; 2002. s.013-017.

109. Jakubowski JA, Thompson CB, Vaillancourt R, Valeri CR, Deykin D. Arachidonic acid metabolism by platelets of differing size. Br J Haematol 1983; 53:503-11.

110. Chamberlain KG, Tong M, Chiu E, Penington DG. The relationship ofhuman platelet density to platelet age: platelet population labeling by monoamine oxidase inhibition. Blood, 1989; 73:1218-25.

111. Martin J. The relationship between megakaryocyte ploidy and platelet volume. Blood Cells, 1989; 15: 108-21.

112. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, et al. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. J Clin Pathology, 2006; 59:146-9.

113. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. Stroke, 1995; 26:995-9.

ÖZGEÇMİŞ

1986 Şanlıurfa doğumluyum. İlkokulu Şanlıurfa 11 Nisan Kurtuluş İlkokulunda, Ortaokulu Şanlıurfa Profilo İlköğretim okulunda, liseyi Özel Murat Lisesi'nde 2003 yılında tamamladım. Aynı yıl İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 2009 yılında mezun olduktan sonra, 2009 yılı Aralık ayında Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Bölümü'nde uzmanlık eğitimime başladım. 2010 yılında uzmanlık eğitimime İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Bölümü'nde devam ettim. 2011 yılında uzmanlığım süresi içerisinde Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Bölümünün kurulumunda görev aldım. 2012 yılında uzmanlık eğitimimi İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Bölümü'nde tamamladım.

e-mail: aerdalg@gmail.com