

Hiperbarik Oksijen Tedavisi ve Ürolojideki Uygulamalar

Hyperbaric Oxygen Therapy and Applications in Urology: Review

Bülent KATI,^a
Eyyüp Sabri PELİT,^a
Ali Erdal GÜNEŞ^b

^aÜroloji AD,
^bSualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD,
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Şanlıurfa

Geliş Tarihi/Received: 03.05.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 05.09.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Bülent KATI
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji AD, Şanlıurfa,
TÜRKİYE/TURKEY
bulentkati@harran.edu.tr

ÖZET Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), özetle oksijenin farmakolojik bir uygulamasıdır. Hastalara uygun ortamda, tekli veya çok hastalı gruplar olarak, deniz seviyesinden daha yüksek basınçta, %100 oksijen kullanılarak uygulanan bir tedavi çeşididir. Yaklaşık 50 yıldan fazladır hipoksi kaynaklı hastalıklarda dokulara oksijen sağlamak amacıyla kullanılmıştır. Bu tedavideki başarılı gelişmelere paralel olarak özellikle son 30 yıl içinde ürolojik bazı hastalıklarda da başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda antimikrobiyal etkisinin de belirlenmesiyle birlikte genel olarak konakçı savunma ve onarım mekanizmalarının uyarılmasını tetiklediği ve böylece doku direncini artırdığı bildirilmektedir. Bu derleme Nisan 2016 tarihine kadar olan ve pubmed içinde indekslenen 'hiperbarik oksijen tedavisi' ve 'üroloji' başlığı altında yapılan arama sonucunda ürolojik hastalıklarda kullanılan HBOT'un, çok vakalı ve deneysel çalışmaların sonuçları araştırıldı. Ek olarak ilginç olgu sunumlarıyla beraber toplamda yaklaşık 51 adet çalışma değerlendirildi. 9 adet deneysel çalışma yanında toplamda yaklaşık 730 hastayı içeren çalışmalar incelendi. Ürolojik hastalık bölgesi veya hastalık kategorisi olarak sınıflandırıldı ve topluca bir değerlendirme açısından yardımcı olması sağlandı. Yapılan birçok çalışmada, başta radyasyona bağlı hemorajik sistit tedavisi ve fornier gangreni tedavisi olmak üzere başarıları yüksek olduğu belirtilen de kanıt düzeyleri çok yüksek çalışmaların sayısı azdı. Patofizyolojisinde hipoksi olan birçok ürolojik hastalıkta başarıyla uygulandığı, spontan ama literatüre girememiş ilginç olgu sunumları ile yakın gelecekte kanıtlanabilirse, birçok organ ve doku alanında rutin kullanımının genişletilebileceği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Üroloji; hiperbarik oksijenasyon; hücre hipoksisi

ABSTRACT Hyperbaric oxygen therapy (HBO) is a pharmacological application of the oxygen. It is a kind of treatment modality that is applied to the single or multiple patients in a suitable environment, using 100% oxygen at higher pressure than sea level. It has been used for more than 50 years to provide oxygen to tissues in hypoxic diseases. In parallel to the development of this application, it has been applied successfully in some urological diseases for 30 years. It has been reported in current studies that the antimicrobial effect of this treatment modality triggers host defense and repair mechanisms in general and thus increases tissue resistance. In this review, we searched multi-trial and empirical studies about HBOT used in urological diseases indexed in PubMed under the heading "hyperbaric oxygen therapy and urology" on April 2016. A total of about 51 studies were evaluated with addition of interesting case studies. Besides to 9 experimental studies, studies that were evaluated contain 730 patients. It is classified as urological disease region or disease category and it would be helpful in terms of an overall evaluation. Although the success rate of this modality in radiation-induced hemorrhagic cystitis and Fournier's gangrene treatment was high; the number of good quality studies that proved these results was low. If the success of this modality in the treatment of many urological diseases that is caused by hypoxia is demonstrated in the future studies, the routine use of HBO in urology may be expanded in the treatment of many diseases.

Key Words: Urology; hyperbaric oxygenation; cell hypoxia

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), hastaya kapalı bir basınç odası içinde, deniz seviyesinden daha yüksek bir atmosferik basınçtan (1 ATA=760 mmHg) belirli aralıklarla %100 oksijen solutulması ile uygulanan bir tedavi yöntemidir. Böylece dokulardaki oksijen miktarını arttırıp doku iyileşmesine katkıda bulunur. Aynı zamanda yüksek oksijen miktarı ile neo-anjiyogenez uyarılır, hücresel çoğalma hızlandırılır, doku ölümü azaltılır ve yara tedavisine yardımcı olunur.^{1,2}

HBOT'nin diğer bir etkisi de damarlarda artan oksijen konsantrasyonu ile birlikte vazokonstriksiyona neden olmasıdır. Böylece doku ödemi kontrol altına alınır.³

HBOT'nin hipoksik dokudaki düşük PO₂ değerinin düzeltilmesi ile antienfeksiyöz etkisi sağlanmaktadır. Enfekte dokularda makrofaj fonksiyonlarının düzenlenmesini ve oksijen tüketiminin karşılanmasını sağlayan oksidatif yollar sayesinde mikrobisit etmenleri onarır ve anaerop ve mikroaerofilik aeroplara üzerinde bakterisidal etki gösterir.⁴

HBOT'nin *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* üzerindeki antimikrobik etkisi deneysel çalışmalarda saptanmıştır. HBOT'nin özellikle kinolon, aminoglikozid, beta-laktamlar, vankomisin ve teikoplanin gibi antibakteriyel ajanların etkisini arttırdığı bilinmektedir.^{5,6}

HBOT'nin yüksek doz radyoterapiden sonra damar yoğunluğu ve transkütan oksijen seviyelerini dokuda normal seviyelere yakın arttırdığı gösterilmiştir. Bu etki, 20-30 seans HBOT'den sonra pik yaptığı insanlarda gösterilmiştir. Tedavi meka-

nizmasında kök hücrelerinin mobilize edilerek anjiyogenezin sağlandığı ifade edilmiştir.⁷

Gazlı gangren, klostridial bir bakterinin oluşturduğu miyonekrotik enfeksiyondur. Tedavi edilmediğinde tipik olarak ölümlü sonuçlanır.⁸ Oksijen basıncı 40 mmHg olduğunda klostridial bakterinin büyümesi baskılanır, 80 mmHg olduğunda ise toksin sentezi baskılanarak iyileşme sağlanır.⁹

Tedavideki ana hedef dokudaki parsiyel oksijen basıncının artırılması, oksijen bağımlı fagositoz mekanizmalarının düzelmesi, direkt ya da indirekt olarak ödemin azaltılması ve etkilenmiş dokularda sirkülasyonun sağlanmasıdır. Kabaca, konakçı savunma ve onarım mekanizmalarının uyarılması olarak özetlenebilir.¹⁰

HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN UYGULAMA ŞEKİLLERİ

Tedavi tek ya da çok kişilik basınç odalarında uygulanabilir. Çok kişilik basınç odalarında, ortamdaki basınç hava ile artırılır ve hastalar maske, başlık veya endotrakeal tüp ile %100 oksijen solurlar (Resim 1a). Tek kişilik bir basınç odasında ise ortam basıncı oksijen ile artırılır ve hasta herhangi bir maske veya benzeri donanım kullanmadan oksijeni ortamdaki solur (Resim 1b). Çok kişilik basınç odalarının tek kişilik odalara göre artışı; herhangi bir acil müdahale gerektiğinde yardım personelinin ve ekipmanının hemen müdahale edebilecek şekilde hastanın yakınında olabilesidir.¹¹ HBOT'ler ardışık günlük seanslar hâlinde uygulanabilir ve her bir seans 60-150 dk arasında olabilir. Günlük seans sayısı vakanın önemine göre değişir,



RESİM 1: a) Çoklu basınç odası; b) Tekli basınç odası.

24 saatte 4 seans tedavi yapılabilecek vakalar vardır. Yaklaşık yarım asırdan beri uygulanan bu tedavi ilk kez gazlı gangren tedavisinde kullanılmış olup, sonuçlarının olumlu olmasından sonra mekanizması incelenerek çeşitli alanlarda da kullanılmaya başlanmıştır.¹² Doku hipoksisinden kaynaklandığı düşünülen birçok hastalıkta zamanla tecrübe edilmiş ve tedavide gösterdiği etkiler anlaşıldıkça kullanımı da artmıştır.¹³

METOT

PubMed aracılığı ile Nisan 2016'ya kadar olan "hyperbaric oxygen therapy and urology" adı altında literatür taraması yapıldı ve çıkan sonuçlar içinde üroloji ile direkt alakalı olmayanlar, çok eski çalışmalar ve sadece hiperbarik oksijen tedavisi verilmeyen çalışmalar çıkarıldı. Aynı konu üzerinde çoklu çalışmaları olan tek vakalık sunumlar çıkarıldı. Benzeri olmayan ve literatürde karşılaşmadığımız farklı ve ilginç vaka sunumları dâhil edildi. Toplam 52 çalışma kayıt edilip ürolojik patolojiye göre sınıflandırıldı.

Çalışmaya genel olarak ürolojide HBOT uygulanan randomize kontrollü araştırmaların yanında randomize olmayan karşılaştırmalı çalışmalar ve olgu sunum serileri eklendi. Genel yapı olarak Tablo 1'deki bulgulara ulaşıldı. HBOT'nin ürolojide kullanım şekilleri ile ilgili 4 adet yabancı derlemeye rastlandı.

HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN ÜROLOJİDE KULLANIMI

HBOT'nin patofizyolojisinde bahsettiğimiz gibi daha çok doku oksijenizasyonundan fayda görebilecek hastalıklar üzerine yoğunlaştırılmış tedavi protokolleriyle HBOT üroloji alanında yıllardan beri kullanılmaktadır.

Özellikle kemoterapi ve pelvik radyoterapi sonrası görülen hemorajik sistit ataklarındaki tedavide önemli bir yer kaplar. Benzer şekilde üroloji ve genel cerrahi açısından acil bir durum olan Fournier gangreni cerrahi debridman tedavisinden sonra uygulanması birçok çalışmada kabul görmüştür.

Tek olguluk sunumlara baktığımızda özellikle penisin yaralanması ve rekonstrüksiyon cerrahi-

sinde başarılı sonuçlara ulaşılmakla beraber, tedavisi açısından geleneksel tedaviden net fayda görülmeyen intertisyel sistitli hastalarda başarı oranları ümit vericidir.

Diğer tıp alanlarındaki gelişmelere kıyasla HBOT, üroloji alanında daha az kullanılmaktadır. Hem üroloji alanında kullanılabilecek alanları belirleyebilmek hem de başarılı çalışmaları ürologlarla paylaşarak yapılabilecek yeni araştırmalara ışık tutabilmek amacıyla bu çalışmanın paylaşılması uygun görülmüştür.

FOURNIER GANGRENI

Literatüre göz atıldığında yayımlanmış olan tekli olgu sunumlarının yanında çok hastalı çalışmalarında da yer verildiği görülmektedir. Milanese ve ark.nın, Fournier gangreninde konservatif yaklaşımlar içinde HBOT alan hastaların çoğunda ek cerrahi miktarının azaldığını belirtmişlerdir.¹⁴ Li ve ark.nın, Fournier gangreni ile ilgili çalışmalarında, konservatif tedaviye eklenen HBOT'nin, bu tedaviyi almayanlara göre tekrar cerrahi gerekliliğinin, drenaj amaçlı tüp kalma süresinin azaldığını ve kür şansının daha yüksek olduğunu vurgulayan toplam 28 hasta üzerindeki deneyimlerini paylaşmışlardır.¹⁵ Mindrup ve ark.nın, HBOT'nin Fournier gangrenindeki etkisini araştırdıkları çalışmada 42 hastayı retrospektif değerlendirmişlerdir. HBOT'nin Fournier gangreninde rutin tedavi olarak uygulanamayacağını, çünkü HBOT alan grupta morbidite ve mortalite oranının arttığını, tabii bu sonuçların HBOT verilen hastaların daha kötü durumda olmasından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.¹⁶ Pizzorno ve ark.nın 11 Fournier gangreni hastası üzerinde HBOT'yi araştırdıkları çalışmada, bütün hastaların antibiyotiklerle birlikte aldıkları HBOT ile iyileşmelerinin çok iyi olduğu, mortalitenin olmadığı ve daha sonra bazı hastaların daha iyi sağlam dokuya dönüşmesi olduğu belirtilmiştir.¹⁷ Bu geniş hastalı serilerde; özellikle Fournier gangreni cerrahi debridmanı sonrası doku iyileşmesinde ve nüks ihtimalinin azalmasında HBOT'nin etkinliğinin olduğu gösterilmekle birlikte, yine HBOT'nin rutin kullanımında olan diyabetik ayaklı hastalardaki çalışmaların meta-analizinde de HBOT'nin diyabetik

TABLO 1: Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan ürolojik patolojiler, çalışma sayıları ve kullanılan hasta sayısı.

Ürolojik patoloji	Çalışma sayısı	Hasta sayısı
Fournier gangreni	4	81 hasta
Radyasyon sistiti (hematüri)	17	411 hasta
Siklofosamid sistiti (hematüri)	2	5 hasta
Kemo ve radyoterapi sonrası sistit (hematüri)	1	14 hasta
İnterstisyel sistit	5	60 hasta
Penis beslenme, iyileşme	5	29 hasta
Testis, varikosel, hidrosel	7	98 hasta 3 deneysel çalışma
Böbrekle ve taş ile alakalı	1	2 deneysel çalışma
Prostatla kanseri	2	2 deneysel çalışma
Mesane tümörü	2	2 deneysel çalışma
Esansiyel hematüri	1	15 hasta
Testosteron miktarı	1	14 hasta
Mesane mukozası	1	1 deneysel çalışma
Amfizematöz sistit	1	2 hasta
Üretral iyileşme	1	1 hasta
Toplam	51	730 hasta 10 deneysel çalışma

ayak gibi oksijenizasyon ve doku iyileştirmedeki başarılı etkinliklerinden bahsedilmektedir.¹⁸

RADYOTERAPİYE BAĞLI HEMORAJİK SİSTİT

Yapılan çalışmaların çoğu, prostat veya mesane kanserli hastaların tedavisi sırasında uygulanan radyoterapi sonrası bir komplikasyon olarak gelişen şiddetli ve dirençli hematüri tedavisi sonrası uygulanan HBOT üzerinedir. Tekli olgu sunumlarının dışında çoklu çalışmalarda başarılı sonuçlara ulaşılmıştır. Bu durumun esansiyel hematüride de aynı etkiyi gösterebileceği kanıtlanamamıştır.

Browne ve ark., pelvik radyoterapi sonrası gelişen hemorajik sistit yaklaşık %23-80 arasında iken gelişen önemli hematüri oranının %5-8 arasında olduğu hemorajik sistitli hastalarda kullanılan HBOT sonrası kısa dönem kür oranının %76-95 arasında yüksek olabildiğini belirtir bir çalışma paylaşmışlardır.¹⁹ Ribeiro de Oliveira ve ark. yaptıkları çalışmada; radyasyona bağlı gelişen hemorajik sistitli 176 hastanın HBOT sonrası yaklaşık %90'ında başarılı bir şekilde hematürinin gerilediğini, sadece %1,7'sinde yan etki görüldüğünü belirtmişlerdir. Araştırmacılar, HBOT'nin başarılı olduğunu ve bu başarının transfüzyon terapisi ve

radyoterapi uygulama sıklığıyla da ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.²⁰ Liss ve ark.nın çalışmasında pelvik radyoterapi tedavisi alan prostat kanserli hastalarda görülen şiddetli hematüri tedavisinde HBOT uygulanırken, PSA düzeyleri de kontrol edilmiştir. Araştırmacılar, 22 hastanın yarısında hematürinin gerilediğini, uzun dönem izlemlerinde ise PSA değerlerinde anlamlı bir değişikliğin olmadığını saptamışlardır.²¹ Shilo ve ark. hemorajik radyasyon sistiti olanlarda HBOT'yi araştırdıkları çalışmada; ASTRO kriterlerine göre 3 ve 4. derecede hematürisi olan 32 hemorajik radyasyon sistitli hastaya ortalama 30 günlük HBOT verdiklerini ve 27 (%84) hastada hematürinin geçtiğini, sonuç olarak %94 hastanın genel olarak tedavi gerektirecek bir hematürisinin olmadığını, HBOT'nin güvenilir ve etkin bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir.²²

Nakada ve ark., prostat kanserli hastalarda radyoterapi tedavisi sonrası gelişen hemorajik sistitli hastalarda uyguladıkları HBOT'nin uzun dönem izlem sonuçlarını değerlendirmiş; HBOT'nin 2. ve 4. yıldaki başarı oranı %75-95 arasında iken, hastaların 7. yıldaki kontrollerinde %72-83 oranında hafif bir düşüşle başarı sağladığını ve HBOT yönteminin uzun dönemde de güvenilir ve faydalı oldu-

ğunu belirtmişlerdir.²³ Polom ve ark. ise yaptıkları çalışmada pelvik radyoterapi alıp sonrasında hematüri gelişen 10 hastada uyguladıkları HBOT sonrası 6 hastada görülen tam veya tama yakın yanıt ile tedavinin faydasını dile getirmiş ve bu zorlu hasta grubunda ileri bir cerrahi seçeneğe gitmeden yöntemin kullanılması gerektiğini önermişlerdir.²⁴ Vilar ve ark.nın yaptığı çalışmada ise radyoterapi sonrası gelişen hemorajik sistit vakalarında 38 hastaya HBOT verilmiştir. Tedavi sonrasında 34 hastada hematürinin geçtiği, ancak daha sonra 6 hastanın tekrar hastaneye başvurduğu, bunların 5'inin nedenin anemik hematüri, bir hastada ise akut obstrüktif piyelonefrit olduğu belirtilmiştir. Genel olarak hastaların HBOT'yi iyi tolere ettikleri, ancak bir hastada miringotomi gerektiren bir barotravma ile karşılaşıldığı rapor edilmiştir.²⁵

Shao ve ark. radyasyon tedavisi sonrası gelişen hemorajik sistitli hastalarda hiyalüronik asit ve HBOT'yi değerlendirmiş olup, 36 hastayı 18 ay boyunca izlem altına alarak hiyalüronik asitle HBOT'nin kontrollerle benzer etkili şekilde faydalı gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır.²⁶ Mohamad Al-Ali ve ark. çalışmalarında HBOT'nin radyasyona bağlı hemorajik sistitte etkisini araştırmış ve 14 hastaya 1 ay boyunca uyguladıkları HBOT'yi ortalama 13 ay izlemişlerdir. Araştırmacılar kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark bulamamış ve yöntemin pek etkin olmadığını, ancak kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.²⁷

Yoshida ve ark.nın radyoterapiye bağlı gelişen hemorajik sistitli hastalarda HBOT etkinliğini araştırdığı çalışmada, ortalama 15,5 ay izledikleri 8 hastaya uygulanan HBOT ile 6 hastada hematürinin geçtiği, daha sonra bir hastada tekrarlayınca aynı tedavi ile toplam %75 başarı yakaladıkları belirtilmiştir.²⁸ Neheman ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada, radyoterapiye bağlı gelişen hemorajik sistitli 7 hastada HBO tedavileri değerlendirilmiş ve 7 hastanın hepsinin hematürisinin geçtiği, ancak daha sonra 2 hastada relaps geliştiği, ek HBOT ile tekrar başarıya ulaştıkları belirtilmiştir. Uzun dönem remisyon sağlasa da tekrarlayan kanamalarda yeniden uygulanırsa fayda verdiği sonucuna ulaşılmıştır.²⁹

Corman ve ark.nın, radyasyona bağlı gelişen hemorajik sistitli hastalarda HOBT'de 57 hastanın sonuçlarını analiz etmiş ve HBOT sonrası yaklaşık 10 ay-10 yıl izleyebildikleri hastalarda %86 oranında hematürik iyileşme gözlemlemişlerdir. Başarılı olunamayan hastaların büyük kısmı, tedaviye devam edemeyecek ek sorunlarının olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar, diğer tedavilerden fayda görmeyen hemorajik sistitli hastalarda HBOT'nin faydalı olduğu sonucuna varmışlardır.³⁰ Mathews ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada, radyasyona bağlı hemorajik sistitli hastalarda HBOT etkinliği araştırılmış ve 17 hastada uygulanan bu tedavi sonrası 11 (%64) hastada hematürinin geçtiği ve 2 hastanın da mikroskobik hematüri şeklinde devam ettiği, diğer 2 hastanın ise kansere bağlı ölümle sonuçlandığı paylaşılmıştır.³¹

Suzuki ve ark.nın radyasyon sonrası gelişen sistitli hastada hematürinin düzelmesi ve mesane mukozasındaki histopatolojik değişiklikleri araştırdıkları çalışmada 3 kadın hastadaki HBOT sonrası bulgular değerlendirilmiş ve mesanedeki inflamatuvar mukozanın iyileştiği, ancak gözlenen anormal damarlanmaların geçmediği, histopatolojik olarak da submukozal inflamatuvar hücrelerde azalma, dilate lenf damarlarında ve epitelyal atrofide gerilemeler gözlendiği belirtilmiştir.³² Miyazato ve ark.nın yapmış olduğu 10 hastalık çalışmada radyasyona bağlı gelişen hemorajik sistitli hastalarda HBOT araştırılmış olup, mukozal ödem ve hematüri dâhil olmak üzere hastaların 7 (%70)'sinde başarılı bir iyileşme gözlendiği, ama genel olarak tüm hastaların semptomlarının azaldığı belirtilmiştir.³³

Weiss ve ark.nın paylaştıkları radyasyona bağlı gelişen hemorajik sistitli 13 hastada HBOT ile ilgili 10 yıllık retrospektif kontrol çalışmasında, sadece bir hastada tedaviye dirençli hematürinin devam ettiği, bu tedavi protokolünün bu tür hastalarda çok faydalı olduğu belirtilmiştir.³⁴ Rijkmans ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada; radyasyona bağlı gelişen hemorajik sistitli 10 hastada uygulanan HBOT sonrası 6 hastada kanamanın durduğu, 4 hastada ise mesane tümörünün tekrarlaması nedeni ile tedaviden net fayda görmeseler de derecesinin azaldığı belirtilmiştir.³⁵

Ürolojide hemorajik sistit hastalığında HBOT'nin kullanımı ile ilgili yapılmış çok-merkezli ve hasta sayısının fazla olduğu birçok çalışmada başarılı sonuçlar alındığı görülmektedir. Hematürinin şiddetine ve hastanın genel durumuna bağlı olarak değiştiği düşünülen tedavideki başarı oranları HBOT'nin daha uzun yıllar alternatif ve ek cerrahi gerektirmeyen bir tedavi yöntemi olacağını göstermektedir.

SİKLOFOSFAMİDE BAĞLI GELİŞEN HEMORAJİK SİSTIT

Jou ve ark. yaptıkları bir olgu sunumunda; sistemik lupus eritematozuslu bir hastada siklofosfamid tedavisi sonrası görülen hemorajik sistit tedavisinde kullandıkları HBOT'nin faydalı olduğunu, yaklaşık 6 hafta sonra dirençli hematürinin gerilediğini gözlemişlerdir.³⁶

Hader ve ark. yaptıkları deneysel bir çalışmada; siklofosfamid ile indüklenen hemorajik sistit gelişen ratlarda HBOT'yi araştırmış ve HBOT alan gruptaki siklofosfamide bağlı gelişen sistitte, HBOT'nin hem profilaktik hem de tedavi amaçlı kullanılabileceğini belirtmişlerdir.³⁷

Degener ve ark., uzun dönem radyoterapi ve kemoterapi alan hemorajik sistitli hastaları araştırdıkları çalışmada; 12'si radyoterapi, 2'si kemoterapi, 1'i ise kombine tedavi sonrası gelişen hemorajik sistitli hastalarda, ilk hematüri atağından ortalama 11 ay sonra başlanan HBOT sonrasında hastaları ortalama 68 ay izlemiş ve %80 oranında hematüri gerilemesinin yanında sadece 2 hastada minimal hematüri görüldüğünü ve sadece bir hastada kurtarma sistektomisi yapmak zorunda kaldıklarını bildirmişlerdir.³⁸

Kemoterapinin korkulan bir komplikasyonu olan hemorajik sistit hastalığında yeterli sayıda çalışma olmamasına rağmen elde edilen sonuçlar bu bozukluklarda da HBOT'nin ümit verici olduğunu göstermektedir.

İNERSTİSYEL SİSTIT VE AĞRILI MESANE SENDROMU

İnterstisyel sistit tedaviye oldukça dirençli bir hastalık olmakla beraber, tanısının konulabilmesi için ilerlemiş hastalığın mevcut olması gerektiğini göz önünde bulundurursak bu alanda da tedavi alternatifleri açısından HBOT denenmiştir.

Gallego-Vilar ve ark.nın çalışmasında, interstisyel sistit ve ağrılı mesane sendromu tanılı 20 hastaya dimetilsülfoksit ile HBO ek tedavi verilen hasta grupları kıyaslanmış olup HBOT eklenen grupta anlamlı ve uzun etkili bir bakım sağladığı ve faydalı olduğu sonucuna varılmıştır.³⁹

Tanaka ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada, klasik tedavilere dirençli interstisyel sistit ve ağrılı mesane sendromlu hastalarda HBOT kullanılmıştır. Tedaviye dirençli bu tür hastalarda ağrı semptom skorunun bir yıl içinde gerilediği ve HBOT'nin iyi tolere edilebilmesine rağmen bir hastada kulak östaki tüp disfonksiyonu, 3 hastada ise geri dönüşlü ek-südatif otitis media geliştiğinden söz edilmiştir.⁴⁰

van Ophoven ve ark. yapmış oldukları çalışmada interstisyel sistitli hastalarda HBOT'nin etkinliği ve güvenilirliğini ortaya koymaya çalışmış; 21 hasta ile yaptıkları çift-kör ve "sham" gruplu bir çalışma sonrasında HBOT'nin interstisyel sistitli hastalarda etkin, güvenli ve uygulanabilir olduğunu, semptomlarda azalmayla beraber kontrol grubuna göre önemli iyileşmeler görüldüğünü belirlemişlerdir. Ayrıca bir diğer çalışmalarında; interstisyel sistitli hastalarda HBOT'nin etkinliğini araştırmış ve 6 hastayı HBOT ile 15 ay süreyle izlemişlerdir. Tedavi sonrası 4 hastada semptom ve bulgularda iyileşme gözlenmiş olup, özellikle pelvik ağrıda ve "urgency" de iyileşme yanında fonksiyonel bir mesane gelişiminde de faydalı bulunmuştur.^{41,42}

Garde ve ark.nın yaptığı nadir görülen amfizematöz sistitli 2 olgu sunumunda, eğer erken dönemde HBOT uygulanabilirse doku oksijenizasyonu için iyi olabileceği ve acil sistektomiye ihtiyaç olmayabileceği sonucuna varılmıştır.⁴³

Mesane mukoza patolojisini etkileyen diğer hastalıklarda olduğu gibi, tedaviye dirençli ve hasta memnuniyeti sınırlı olan interstisyel sistitli hastalarda, yeterli sayıda çalışma bulunmamakla beraber, elimizdeki kısıtlı tedavi protokolleri arasına HBOT'yi de ek çalışmalar ışığında eklemek mümkün görülmektedir.

PENİS İYİLEŞMESİ, PRIAPİZM VE EREKTİL DİSFONKSİYON

Literatürde, çok hastalı, karşılaştırmalı çalışmalar olmasa da yapılan olgu sunumlarında penis re-

konstrüksiyon cerrahisi sonrasında iyileşmedeki başarılı sonuçlar, HBOT'nin yeni yer alacağı bir alanın göstergesi olma yolundadır.

Migliorini ve ark.nın çalışmasında; 24 yaşındaki bir hastada sünnet sonrası oluşan akut glans penis iskemisinde, pentoksifilin ile beraber uygulanan HBOT ile başarılı bir sonuç elde edildiğinden bahsedilmiştir.⁴⁴ Benzer şekilde Pepe ve ark.nın çalışmasında, 5 gün önce lokal anestezi ile sünnet olan bir hastada postoperatif 1. gün gözlenen glans penis ve penis dorsal kısımda yer alan nekroz görünümünün tedavisi sunulmuştur. Araştırmacılar, hastaya HBOT ile beraber antibiyotik, kortikosteroid ve antiagregan tedavi verildiğini, bununla birlikte başarılı bir sonuç elde ettiklerini bildirmişlerdir.⁴⁵

Faydacı ve ark. ise çalışmalarında, penil amputasyon sonrası üretral ve glans penis onarımından sonra uyguladıkları HBOT sonrası peniste, fonksiyonel ve kozmetik açıdan iyi bir sonuç aldıklarından bahsetmişlerdir.⁴⁶ Zhong ve ark. ise penil amputasyon sonrası replante edilen bir peniste, mikrocerrahi sonrası uygulanan HBOT'den olumlu sonuçlar aldıklarını belirtmişlerdir.⁴⁷

Azık ve ark.nın yaptığı çalışmada, 11 yaşındaki orak hücre anemili bir çocukta gelişen priapizmin tedavisinde; otomatik eritrosit değişimi ve HBOT kullanılarak başarılı sonuç alındığı belirtilmiştir.⁴⁸

Yuan ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada posterior üretral rekonstrüksiyon yapılan hastalardaki erektil fonksiyonun korunabilmesi için HBOT denenmiş olup, önceden erektil disfonksiyon şikâyeti olmayan 24 hasta iki gruba ayrılarak bir kısmına posterior üretra cerrahisinden sonra HBOT uygulanmış, 3 ay sonra HBOT uygulanmış hastalardaki IIEF skorunun anlamlı olarak iyi olduğu ve bu cerrahilerden sonra HBOT'nin erektil disfonksiyon gelişmesini azaltabileceği sonucuna varmışlardır.⁴⁹

Müller ve ark.nın yaptığı deneysel çalışmada, kavernoöz sinir hasarı yaratılan ratlarda uygulanan HBOT'nin (günlük 90 dk olmak üzere 10 günlük) kavernoöz sinir hasarı olanlarda epitelyal faktörü artırdığı ve kavernoza oksijenizasyonu artırarak koruyucu bir rol oynadığı belirtilmiş; bu etkisini de nörotropik ve endotelial faktörü artırarak gösterdiğinin düşünüldüğü belirtilmiştir.⁵⁰

Özellikle ülkemizde deneyimli ve deneyimsiz ellerde sık uygulanan sünnet sonrası görülebilecek büyük komplikasyonlar sonrası uygulanabilecek rekonstrüksiyon cerrahisinin başarısını artırabilmek açısından ek deneysel ve çok hastalı araştırmalara gerek duyulmakla beraber, burada verilen çalışmalardaki başarılar gelecek için ümit vericidir.

BÖBREK, TAŞ TEDAVİSİ, ÜRETER VE ESANSİYEL HEMATÜRİ

Literatürde çok miktarda renal iskemi-perfüzyon çalışması ve kullanılan ilaçlara yer verilmiş olup bu açıdan HBOT'nin denemesi yapılmış olmakla beraber bu alanlarda çok az sayıda çalışma olduğu için bu tedavinin kesin faydasından bahsedemeyiz.

He ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada; ratlar üzerinde renal iskemi-reperfüzyon hasarını önlemede HBOT'yi kullanmış ve HBOT'nin böbreği oksidatif strese karşı koruduğunu, ayrıca Heme oksijenaz (HO-1) proteinini anlamlı bir şekilde artırdığını ve regülasyonunu hızlandırdığını belirtmişlerdir.⁵¹

Lee ve ark. enfektif taşlarda uygulanan HBOT'nin in vitro etkinliğini araştırdıkları çalışmada; HBOT ile beraber verilen kemoliz ilaçlarının özellikle strüvit gibi enfektif taşlarda çözünürlüğü artırmaya yönelik bir etki etmediği sonucuna ulaşmışlardır.⁵²

Tahmaz ve ark.nın yapmış olduğu olgu sunumu çalışmasında; üreteral stent çekimi sırasında üreteral soyulma oluşan hastada uygulanan HBOT'nin doku iyileşmesinde yardımcı olduğu belirtilmiştir.⁵³

Nakada ve ark.nın esansiyel hematürlü hastalardaki HBOT'yi araştırdıkları çalışmada; 15 hastanın üzerinde uygulanıp medikal tedaviye yanıt alınamayan yaklaşık 11 hastada HBOT denenmiş ve 10 hastada başarılı sonuçlar alınmıştır. Buna göre medikal tedaviye yanıt alınmazsa HBOT'nin kullanılabileceği belirtilmiştir.⁵⁴

TESTİS, İNFERTİLİTE, VARİKOSEL, HİDROSEL

Daha çok deneysel çalışmalarda testis ve infertilite nedeni ile HBOT'de birkaç adet ilginç olgu sunumu da paylaşılmıştır.

Alp ve ark.nın tek taraflı testis torsiyonu olan 13 yaşındaki bir hastada testis detorsiyonundan sonra gözlenen düşük kanlanmanın, 8 günlük bir HBOT'den sonra Doppler kontrolü ile normale geldiği belirtilmiştir.⁵⁵

Zhang ve ark. ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada; tek taraflı testiküler torsiyon ve sonrasında detorsiyon sonucu oluşan iskemi-reperfüzyon hasarında HBOT'yi kullanmış ve sonuç olarak bu tedaviyi alan ratların testislerinde seminifer tübüllerin korunduğunu, apoptozun baskılandığını, testiküler atrofi için koruyucu olduğunu ve sonuç olarak HBOT'nin oksidatif stresi azaltabildiğini, bunu da inflamasyonu azaltarak ve nitrik oksit formasyonunu düşürerek yaptığını açıklamışlardır.⁵⁶

Zheng ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada ise; infertil hastalarda varikoselektomiyle beraber uygulanan HBOT'nin etkinliği araştırılmış, 96 hastanın kullanıldığı çalışmada 40 hastaya varikoselektomi sonrası HBOT verilmiştir. Çalışma sonrasında her iki grupta da sperm sayı ve hareketliliğinin artması mevcut iken, HBOT alanların daha yüksek seviyede fayda gördüğü, FSH-LH seviyelerinin daha da düştüğü ve sonrasında gebeliğin daha erken sürede oluştuğu bildirilmiştir. Varikoseli bulunan infertil erkeklerde varikoselektomi sonrası uygulanan HBOT'nin etkin ve sperm parametreleri üzerine daha olumlu etkileri olduğu sonucuna varılmıştır.⁵⁷

Guo ve ark.nın yaptığı bir deneysel çalışmada varikoselli tavşanlarda HBOT'nin testise etkisi araştırılmış; 24 olgun erkek tavşanın sol testisi üzerinde deneysel varikozel oluşturulduktan sonra HBOT verilen grupta sol testisin ortalama ağırlığı ve hacmi anlamlı derecede artmış bulunmuş, semen kalitesi artmışken testiküler doku morfolojisinin neredeyse normal şekilde olduğu belirtilmiştir. Varikoselde HBOT'nin kronik iskemi, anoksi ve testis dokusundaki mikrosirküler disfonksiyonu azalttığı, hatta yok ettiği, bunun da testis fonksiyonlarının korunmasında faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır.⁵⁸

Passavanti ve ark.; HBOT'nin serum testosteron değerleri üzerine etkilerini araştırmışlar ve çeşitli sebeplerden (diyabetik ayak, kemik kırıkları) dolayı 14 hastaya HBOT uygulandıktan sonra has-

talarda anlamlı bir testosteron artışı olduğunu belirtmişlerdir.⁵⁹

Dellis ve ark. ise dekompresyon hastalığı nedeni ile HBOT alan tek taraflı hidroselli hastayı gözlemlemiş, hidrosel durumunun tedavi sonrası gerilediğini belirtmişlerdir.⁶⁰

Uzun ve ark.nın yapmış olduğu deneysel çalışmada ratlarda testis torsiyonunda HBOT'nin etkinliği araştırılmış olup; HBOT alan gruptaki reperfüzyon sonrası histopatolojik değişikliklerin daha az olduğu, bu nedenle HBOT'nin testiküler doku hasarını önlemede ana girişimlerden sonra etkin olabileceği, ancak bunun derecesini anlayabilmek amaçlı ek çalışmalara gereksinim duyulduğu sonucuna varılmıştır.⁶¹

HBOT'nin ana tedavi alanı olarak düşünülen iskemik dokulardaki etkinliği göz önüne alındığında testisin herhangi bir olay sonrası oluşabilecek iskemi ve reperfüzyon hasarında deneysel çalışmalar umutlu sonuçlar vermekle beraber, çok hastalı ve çok-merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

PROSTAT VE MESANE KANSERİ

Genelde ürolojik kanserler nedeni ile kullanılan pelvik radyoterapi sonrası oluşan komplikasyonları tedavi etmek amaçlı kullanılan HBOT'nin, bu amaç ile kullanılırken mevcut malignite durumuna nasıl bir etki yaratabileceği açısından da deneysel çalışmalar yapılmıştır.

Tang ve ark.nın yapmış olduğu deneysel çalışmada farelere enjekte edilen "human prostate cancer LNCaP hücreleri" ile bir kısmına HBOT uygulanmış olup, sonuç olarak da herhangi bir kanser hücrelerini tetiklemediği ve damar oluşumunu hızlandırmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca diğer bir çalışmalarında araştırmacılar, immün sistemi baskılanmış farelere enjekte ettikleri prostat kanser-3 antijenlerini (PC-3) HBOT altında kontrol etmiş ve sonuç olarak HBOT'nin bu tümör hücrelerine herhangi bir stimülatif etki yapmadığını belirtmişlerdir.^{62,63}

Chong ve ark.nın çalışmasında ise; "human prostate LNCaP hücreleri" 60 adet ileri immün yetmezliği olan fareye enjekte edildikten sonra bu denekler izlem altına alınmış, daha sonra bir kısmı HBOT almıştır. Çalışmanın sonunda HBOT'nin

kanser hücrelerinin büyümesi veya hızlanmasını herhangi bir şekilde etkilemediği sonucuna varılmış ve prostat kanserli rezidü dokusu olan hemorajik sistitli hastalarda kullanılan HBOT'nin güvenilir olduğunu, herhangi bir reaktivasyona neden olmadığını belirtmişlerdir.⁶⁴

Nakada ve ark.nın yapmış olduğu deneysel mesane tümörü çalışmasında; tavşan mesanesindeki doku oksijen gerimi üzerine çalışılmış olup, HBO ile tedavi edilen tavşan mesanesindeki doku oksijen basıncının özellikle trigon ve kubbede daha fazla olduğu ama mesane kan akımı ve genel arteriyel kan akımında bir değişiklik saptanmadığı belirtilmiştir.⁶⁵

SONUÇ

Sınırlı sayıda çalışmanın gösterdiği gibi HBOT uygulanırken ek bir malignite riski gözlenmemiştir. Ancak uzun süreli ve hasta sayısının fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ürolojide HBOT uygulamalarının gün geçtikçe, teknolojik ve altyapı imkânlarına bağlı olarak artacağı gözlenmektedir. Bu tedavi yönteminin; yapılan çok-merkezli çalışmalarla beraber, her hastalığa uygun tedavi protokollerinin ortaya çıkarılıp dokümanite edilmesiyle oluşacak, başta organ rekonstrüksiyonu dâhil birçok ürolojik hastalığın tedavisinde önemli bir yer edineceği düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Bülent Katı; **Tasarım:** Bülent Katı, Ali Erdal Güneş; **Denetleme/Danışmanlık:** Eyyüp Sabri Pelit; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Bülent Katı, Ali Erdal Güneş; **Analiz ve/veya Yorum:** Eyyüp Sabri Pelit, Ali Erdal Güneş; **Kaynak Taraması:** Bülent Katı, Eyyüp Sabri Pelit; **Makalenin Yazımı:** Bülent Katı.

KAYNAKLAR

- Kindwall EP. Hyperbaric medicine practice. In: Kindwall EP. Diabetes and HBOT North Palm Beach, 1st ed. FL: Best Publishing Company; 1995. p.142-72.
- Cianci P. Advances in the treatment of the diabetic foot: Is there a role for adjunctive hyperbaric oxygen therapy? Wound Repair Regen 2004;12(1):210.
- Niirikoski JH. Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion, and transcutaneous oximetry. World J Surg 2004;28(3):307-11.
- Çimşit M. [Hyperbaric medicine theory and application.] 2. baskı. İstanbul: Eflatan Yayınevi; 2009. p.35-58.
- Kaya A, Aydın F, Altay T, Karapınar L, Öztürk H, Karakuzu C. Can major amputation rates be decreased in diabetic foot ulcers with hyperbaric oxygen therapy? Int Orthop 2009;33(2):441-6.
- Huang KC, Tsai YH, Hsu RW. Hyperbaric oxygen therapy facilitates surgery on complex open elbow injuries: preliminary results. J Shoulder Elbow Surg 2007;16(4):454-60.
- Thom SR, Bhopale VM, Velazquez OC, Goldstein LJ, Thom LH, Buerk DG. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006;290(4):1378-86.
- Kawashima M, Tamura H, Nagayoshi I, Takao K, Yoshida K, Yamaguchi T. Hyperbaric oxygen therapy in orthopedic conditions. Undersea Hyperb Med 2004;31(1):155-62.
- Heimbach R. Gas gangrene. In: Kinderwall EP, Whelan HT, eds. Hyperbaric Medicine Practice. 2nd ed. USA: Best Publishing Company; 2002. p.549-73.
- Bakker D. Selected aerobic and anaerobic soft tissue infections. In: Kindwall EP, Whelan HT, eds. Hyperbaric Medicine Practice. 1st ed. Best Publishing Company; 2002. p.576-97.
- Ozdemir Y, Uzun G, Mutluoglu M, Gulec B. Hyperbaric oxygen therapy for the management of postsurgical wounds in hidradenitis suppurativa. Am Surg 2010;76(12):E237-8.
- Brummelkamp WH, Boerema I, Hoogendyk L. Treatment of clostridial infections with hyperbaric oxygen drenching. A report on 26 cases. Lancet 1963;1(7275):235-8.
- Klos R, Konarski M, Olszański R. The implementation of factor analysis for the evaluation of selected blood parameter changes induced by hyperbaric exposure. Int Marit Health 2004;55(1-4):87-102.
- Milanese G, Quaresima L, Dellabella M, Scalise A, Di Benedetto GM, Muzzonigro G, et al. A conservative approach to perineal Fournier's gangrene. Arch Ital Urol Androl 2015;87(1):28-32.
- Li C, Zhou X, Liu LF, Qi F, Chen JB, Zu XB. Hyperbaric oxygen therapy as an adjuvant therapy for comprehensive treatment of Fournier's gangrene. Urol Int 2015;94(4):453-8.
- Mindrup SR, Kealey GP, Fallon B. Hyperbaric oxygen for the treatment of Fournier's gangrene. J Urol 2005;173(6):1975-7.
- Pizzorno R, Bonini F, Donelli A, Stubinski R, Medica M, Carmignani G. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of Fournier's disease in 11 male patients. J Urol 1997;158(3 Pt 1):837-40.
- Stoekenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, Ubbink DT, van denBrink A, Koelemay MJ. Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review. Eur J Vasc Endovasc Surg 2014;47:647-55.
- Browne C, Davis NF, Mac Craith E, Lennon GM, Mulvin DW, Quinlan DM, et al. A narrative review on the pathophysiology and management for radiation cystitis. Adv Urol 2015; 2015:346812.

20. Ribeiro de Oliveira TM, Carmelo Romao AJ, Gamito Guerreiro FM, Matos Lopes TM. Hyperbaric oxygen therapy for refractory radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Int J Urol* 2015;22(10):962-6.
21. Liss MA, Osann K, Cho J, Chua WC, Dash A. Severity of hematuria effects resolution in patients treated with hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hematuria. *Urol Int* 2013;91(4):451-5.
22. Shilo Y, Efrati S, Simon Z, Sella A, Gez E, Fenig E, et al. Hyperbaric oxygen therapy for hemorrhagic radiation cystitis. *Isr Med Assoc J* 2013;15(2):75-8.
23. Nakada T, Nakada H, Yoshida Y, Nakashima Y, Banya Y, Fujihira T, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis in patients with prostate cancer: a long-term follow-up study. *Urol Int* 2012;89(2):208-14.
24. Polom W, Klejnotowska A, Matuszewski M, Sicko Z, Markuszewski M, Krajka K. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in case of hemorrhagic cystitis after radiotherapy. *Cent European J Urol* 2012;65(4):200-3.
25. Vilar DG, Fadrigue GG, Martin IJ, Aguado JM, Perello CG, Argente VG, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the management of hemorrhagic radio-induced cystitis. *Arch Esp Urol* 2011;64(9):869-74.
26. Shao Y, Lu GL, Shen ZJ. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int* 2012;109(5):691-4.
27. Mohamad Al-Ali B, Trummer H, Shamloul R, Zigeuner R, Pummer K. Is treatment of hemorrhagic radiation cystitis with hyperbaric oxygen effective? *Urol Int* 2010;84(4):467-70.
28. Yoshida T, Kawashima A, Ujike T, Uemura M, Nishimura K, Miyoshi S. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Int J Urol* 2008;15(7):639-41.
29. Neheman A, Nativ O, Moskovitz B, Melamed Y, Stein A. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced haemorrhagic cystitis. *BJU Int* 2005;96(1):107-9.
30. Corman JM, McClure D, Pritchett R, Kozlowski P, Hampson NB. Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen. *J Urol* 2003;169(6):2200-2.
31. Mathews R, Rajan N, Josefson L, Camporesi E, Makhuli Z. Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced hemorrhagic cystitis. *J Urol* 1999;161(2):435-7.
32. Suzuki K, Kurokawa K, Suzuki T, Okazaki H, Otake N, Imai K, et al. Successful treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen therapy: resolution of bleeding event and changes of histopathological findings of the bladder mucosa. *Int Urol Nephrol* 1998;30(3):267-71.
33. Miyazato T, Yusa T, Onaga T, Sugaya K, Koyama Y, Hatano T, et al. [Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1998;89(5):552-6.
34. Weiss JP, Mattei DM, Neville EC, Hanno PM. Primary treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: 10-year experience. *J Urol* 1994;151(6):1514-7.
35. Rijkmans BG, Bakker DJ, Dabhoiwala NF, Kurth KH. Successful treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen. *Eur Urol* 1989;16(5):354-6.
36. Jou YC, Lien FC, Cheng MC, Shen CH, Lin CT, Chen PC. Hyperbaric oxygen therapy for cyclophosphamide-induced intractable refractory hemorrhagic cystitis in a systemic lupus erythematosus patient. *J Chin Med Assoc* 2008;71(4):218-20.
37. Hader JE, Marzella L, Myers RA, Jacobs SC, Naslund MJ. Hyperbaric oxygen treatment for experimental cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol* 1993;149(6):1617-21.
38. Degener S, Pohle A, Strelow H, Mathers MJ, Zumbé J, Roth S, et al. Long-term experience of hyperbaric oxygen therapy for refractory radio- or chemotherapy-induced hemorrhagic cystitis. *BMC Urol* 2015;15:38.
39. Gallego-Vilar D, Garcia-Fadrigue G, Povo-Martin I, Salvador-Marin M, Gallego-Gomez J. Maintenance of the response to dimethyl sulfoxide treatment using hyperbaric oxygen in interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a prospective, randomized, comparative study. *Urol Int* 2013;90(4):411-6.
40. Tanaka T, Nitta Y, Morimoto K, Nishikawa N, Nishihara C, Tamada S, et al. Hyperbaric oxygen therapy for painful bladder syndrome/interstitial cystitis resistant to conventional treatments: long-term results of a case series in Japan. *BMC Urol* 2011;11:11.
41. van Ophoven A, Rossbach G, Pajonk F, Hertle L. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, sham controlled, double-blind trial. *J Urol* 2006;176(4 Pt 1):1442-6.
42. van Ophoven A, Rossbach G, Oberpenning F, Hertle L. Hyperbaric oxygen for the treatment of interstitial cystitis: long-term results of a prospective pilot study. *Eur Urol* 2004;46(1):108-13.
43. Garde H, Useros E, Hernando A, Chavez C, Panos E, Quijano P, et al. Emphysematous cystitis: Report of 2 cases with different outcomes. *Arch Esp Urol* 2015;68(7):627-32.
44. Migliorini F, Bianconi F, Bizzotto L, Porcaro AB, Artibani W. Acute ischemia of the glans penis after circumcision treated with hyperbaric therapy and pentoxifylline: case report and revision of the literature. *Urol Int* 2016; DOI:10.1159/000444399.
45. Pepe P, Pietropaolo F, Candiano G, Pennisi M. Ischemia of the glans penis following circumcision: case report and revision of the literature. *Arch Ital Urol Androl* 2015;87(1):93-4.
46. Faydaci G, Ugur K, Osman C, Sermin S, Bilal E. Amputation of glans penis: a rare circumcision complication and successful management with primary anastomosis and hyperbaric oxygen therapy. *Korean J Urol* 2011;52(2):147-9.
47. Zhong Z, Dong Z, Lu Q, Li Y, Lv C, Zhu X, et al. Successful penile replantation with adjuvant hyperbaric oxygen treatment. *Urology* 2007;69(5):983.e3-5.
48. Azik FM, Atay A, Kurekci AE, Ay H, Kibar Y, Ozcan O. Treatment of priapism with automated red cell exchange and hyperbaric oxygen in an 11-year-old patient with sickle cell disease. *Turk J Haematol* 2012;29(3):270-3.
49. Yuan JB, Yang LY, Wang YH, Ding T, Chen TD, Lu Q. Hyperbaric oxygen therapy for recovery of erectile function after posterior urethral reconstruction. *Int Urol Nephrol* 2011;43(3):755-61.
50. Muller A, Tal R, Donohue JF, Akin-Olugbade Y, Kobylarz K, Paduch D, et al. The effect of hyperbaric oxygen therapy on erectile function recovery in a rat cavernous nerve injury model. *J Sex Med* 2008;5(3):562-70.
51. He X, Xu X, Fan M, Chen X, Sun X, Luo G, et al. Preconditioning with hyperbaric oxygen induces tolerance against renal ischemia-reperfusion injury via increased expression of heme oxygenase-1. *J Surg Res* 2011;170(2):e271-7.
52. Lee YH, Huang WC, Tsai JY, Chen JS, Huang JK. In vitro effect of hyperbaric oxygen on the chemolysis of infective stones. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2001;64(5):292-8.
53. Tahmaz L, Irkilata HC, Simsek K, Zor M, Basal S, Ay H. Urethral stripping caused by stent removal and its successful treatment with hyperbaric oxygen therapy: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2009;25(6):334-7.
54. Nakada T, Sasagawa I, Koike H, Furuta H, Katayama T, Ota K, et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on essential haematuria. *Int Urol Nephrol* 1989;21(1):3-8.
55. Alp BF, Cebi G, Ozdemir A, Irkilata HC, Uzun G. Hyperbaric oxygen treatment for unilateral testicular torsion in a child. *Diving Hyperb Med* 2014;44(3):161-2.
56. Zhang Y, Lv Y, Liu YJ, Yang C, Hu HJ, Meng XE, et al. Hyperbaric oxygen therapy in rats attenuates ischemia-reperfusion testicular injury through blockade of oxidative stress, suppression of inflammation, and reduction of nitric oxide formation. *Urology* 2013;82(2):489.e9-e15.
57. Zheng RQ, Wang XS, Wang PT. [Effect of varicocelelectomy with hyperbaric oxygenation in treating infertile patients with varicocele]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2006;12(1):46-9.

58. Guo YL, Zhou SW, Zhang XP. [Effects of hyperbaric oxygenation on rabbits' testes with varicocele]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2003; 9(6):443-6, 50.
59. Passavanti G, Tanasi P, Brauzzi M, Pagni MR, Aloisi AM. Can hyperbaric oxygenation therapy (HOT) modify the blood testosterone concentration? *Urologia* 2010;77(1):52-6.
60. Dellis AE, Skolarikos A, Vavasis P, Spyropoulos E, Kalentzos VN. Spontaneous hydrocele resolution after hyperbaric oxygen treatment: a clinical case report. *Undersea Hyperb Med* 2010;37(4):199-201.
61. Uzun H, Kalkan M, Tunç B, Aktaş Ş, Çetinkaya M, Alıcı B. [Hyperbaric oxygen therapy in testicular torsion]. *Turk J Urol* 2004;30(3):273-8.
62. Tang H, Zhang ZY, Ge JP, Zhou WQ, Gao JP. [Effects of hyperbaric oxygen on tumor growth in the mouse model of LNCaP prostate cancer cell line]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2009;15(8):713-6.
63. Tang H, Sun Y, Xu C, Zhou T, Gao X, Wang L. Effects of hyperbaric oxygen therapy on tumor growth in murine model of PC-3 prostate cancer cell line. *Urology* 2009; 73(1):205-8.
64. Chong KT, Hampson NB, Bostwick DG, Vessella RL, Corman JM. Hyperbaric oxygen does not accelerate latent in vivo prostate cancer: implications for the treatment of radiation-induced haemorrhagic cystitis. *BJU Int* 2004;94(9):1275-8.
65. Nakada T. Hyperbaric oxygenation for experimental bladder tumor. I. Tissue oxygen tension of the rabbit bladder during hyperbaric oxygenation. *Eur Urol* 1988;14(2):145-9.