

# Hiperbarik Oksijen Tedavisi

## Hyperbaric Oxygen Therapy: Medical Education

Dr. Turgut TOPAL,<sup>a</sup>  
Dr. Ahmet KORKMAZ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Fizyoloji AD, GATA, ANKARA

Geliş Tarihi/Received: 11.01.2007  
Kabul Tarihi/Accepted: 19.02.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Turgut TOPAL  
GATA, Fizyoloji AD, ANKARA  
ttopal@gata.edu.tr

**ÖZET** Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi hastalara veya deney hayvanlarına tamamen kapalı basınç odalarında, normal atmosfer basıncından yüksek basınçlar altında %100 oksijen uygulanmasıdır. HBO tedavisinin ilk hali 1600 yılların ortalarında daha oksijen keşfedilmeden basınçlı hava tedavisi şeklinde uygulanmaya başlanmıştır. Daha sonra 1800'lü yılların sonlarına kadar bilimsel temellerden uzak denebilecek şekilde uygulanmıştır. O dönemlerden günümüze kadar ise birçok deneysel ve klinik çalışma ile yararları ortaya konmuştur. Basınç altında oksijenin ve diğer gazların etkileri temel gaz kanunları üzerinden açıklanır ve bu kanunların bilinmesi HBO tedavisinde güvenlik açısından çok önemlidir. Hiperbarik oksijenizasyonun insan vücudu üzerinde iki temel fizyolojik etkisi vardır. Bunların birincisi vücut içindeki gazlar üzerine mekanik etkisi, diğeri ise kanda parsiyel oksijen basıncını arttırıcı etkisidir. Genel olarak tedavi edici etkinliği ise bu iki temel etki üzerindedir. Günümüzde HBO, hava ve gaz embolisi, dekompresyon hastalığı, CO zehirlenmesi ve duman inhalasyonu gibi patolojilerin ana tedavi yöntemidir. Bunun yanında diyabetik yaralar, iyileşmeyen problemlili yaralar, nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları, kronik osteomyelit, deri flep ve greftleri, bazı akut iskemik durumlar, gazlı gangren gibi patolojilerde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak HBO'nun yaygın endikasyon alanlarına girmeyen ancak başarılı sonuçlar ve olgu serileri mevcut olan yeni birçok araştırma alanı da bulunmaktadır. Multipl skleroz, septik şok, fibromiyalji, migren, hemorajik sistit, serebral palsi ve otistik çocuklardaki kullanımı bunlara örnek olarak verilebilir. Her geçen gün endikasyon alanları artan HBO tedavisi bilim insanlarının katkısıyla yayılmaya ve gelişmeye devam etmektedir ve edecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Hiperbarik oksijen; tedavi; fizyoloji; fizyopatoloji

**ABSTRACT** Hyperbaric oxygen (HBO) therapy is a 100% oxygen administration with higher pressure than atmospheric one to patients or animals in a totally closed chamber. The primary form of HBO treatment had administered simply pressurized ambient air in the mid of 1600's before oxygen had been discovered. Later, up to late 1800's, HBO had been administered without enough scientific support. From these years to date, beneficial effects has been established through abundant experimental and clinical trials. Effects of oxygen and other gases under pressure are explained via main gas laws and to be aware of these laws is essential regarding HBO treatment safety. Hyperbaric oxygenation has two fundamental physiologic effects on human body. First of them is mechanical effect on bodily gases, the other is the incremental effect of blood partial oxygen pressure. Generally, treatment efficacy of HBO is based on these two effects. Today, HBO is fundamental treatment modality for pathologies such as air-gas embolism, decompression sickness, CO poisoning and smoke inhalation. HBO treatment has also been widely administered for other pathologies such as diabetic wounds, compromised problematic wounds, necrotizing soft tissue infection, chronic osteomyelitis, skin graft and flaps, several acute ischemic conditions, and gaseous gangrene. Additionally, although not widely accepted indications, many novel research areas are available where there are successful outcome and clinical trials. Some examples may be given as multiple sclerosis, septic shock, fibromyalgia, migraine, hemorrhagic cystitis, cerebral palsy and autistic children. HBO treatment, which its indication field has been increasing as the day passed, has widen and gained improvement via contribution of scientists.

**Key Words:** Hyperbaric oxygenation; therapy; physiology; physiopathology

Özellikle son 40 yılı aşkın süredir HBO tedavisi, çoğu zaman güvenliği ve etkisi hakkında yeterli bilimsel onaylar olmadan uygulanmış ve tavsiye edilmiştir. Bu yüzden uygulamaya karşı ileri derecede tıbbi şüphecilik gelişmiştir. 20 yılı aşkın süredir yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, akla yatkın bilimsel deliller ve onaylanmış klinik sonuçlar ortaya koymuştur. Özellikle diabetes mellitus ve komplikasyonlarının dünya çapında gün geçtikçe artması, dalgıçlığın bir hobi olarak yaygınlaşması ve karbonmonoksit (CO) zehirlenmesi olguları HBO uygulamalarının yaygınlaşmasına neden olmuştur. HBO çalışmalarına ait literatürün zenginleşmesi, özellikle deneysel ve moleküler düzeydeki çalışmaların artması ile HBO'nun pek çok mekanizma ile değişik fizyopatolojik süreçlerde tedavi edici özelliklerinin olabileceği gösterilmiştir. Bu süreç HBO'nun güvenilirliği konusundaki şüpheleri tamamen ortadan kaldırmış ve tedavi yönteminin bilimsel temellere dayanmasını sağlamıştır. Yazımızda hem hekimlerimizin hem de halkımızın bilgi sahibi olmasını sağlamak amacıyla HBO tedavisinin tarihsel serüveni, dayandığı bilimsel temeller, uygulama alanları ve geleceği tartışılacaktır.

## TANIMI VE TARİHÇESİ

HBO tedavisinin basit tanımı; "Hastalara veya deney hayvanlarına tamamen kapalı basınç odalarında, normal atmosfer basıncından yüksek basınçlar altında %100 oksijen solutularak uygulanan tıbbi tedavi yöntemidir" şeklinde yapılabilir.<sup>1</sup>

Hiperbarik tedavi sanıldan çok daha eskiye dayanır. İlk olarak İngiliz papaz Henshaw'un denediği kapalı bir odada basıncı artırma fikri -bilimsel bir temeli olmasa da- ona "iyi bir fikir" gibi görünmüştü. Henshaw, 1662 yılında sızdırmaz bir oda inşa ederek hastalar üzerinde uygulama yaptığında henüz oksijen keşfedilmemişti.<sup>2</sup> 1879 yılında, Fransız cerrah Fontaine tekerler üzerinde hareket edebilen ve içindeki basıncın arttırılabildiği bir ameliyat odası inşa etmişti. Bu oda içinde 20'den fazla cerrahi ameliyat gerçekleştirildi.<sup>3</sup> 1891 yılında J.L. Corning, Birleşik Devletlere "Basınçlı Hava Tedavisi"ni tanıttı ve elektrik enerjisi ile çalışan kompresörü işleten ilk kişi oldu.<sup>4</sup> Kansas Üni-

versitesinde anestezi profesörü olan O.J. Cunningham, kalp ve dolaşım bozukluğu olan insanların yüksek irtifada yaşadıklarında kötüleştiklerini, deniz seviyesine döndüklerinde ise düzeldiklerini tespit etti. Bu tespiti baz alarak, arttırılmış atmosferik basıncın kalp ve dolaşım hastalıklarında yararlı olabileceğini düşündü. Ayrıca 1918 yılındaki grip epidemisinde hastalanarak, hayvan deneylerinde kullandığı hiperbarik odaya yerleşti ve kendine belli bir süre basınç uyguladı. Bu şekilde kendini, hipoksik krizleri süresince başarılı bir şekilde oksijenize etti. Sonunda kendi üzerinde ispatladığı tedavi yaklaşımı ses getirdi. Kansas şehrinde 27 metre uzunluğunda 3 metre eninde bir oda inşa etti ve çoğu bilimsel mantıktan uzak şekilde hasta kalabalıkları tedavi etmeye çalıştı.<sup>5</sup>

1775 yılında Priestley tarafından oksijenin keşfiyle birlikte artan hiperbarik uygulamaların komplikasyonları da bildirilmeye başlandı. 1789'da Lavoisier ve Seguin de oksijenin çeşitli toksik etkilerinin olduğunu bildirmişlerdi. 1878 yılında Paul Bert yüksek basınçta solunum yaptırıldığında Grand Mal tipte epileptik nöbetlerin oluşabileceğini göstererek, oksijenin toksik özelliklerine dikkat çekti.<sup>6</sup> 1899 yılında J. Lorrain-Smith ise oksijenin uzun süreli daha düşük basınçta solutulduğunda pulmoner hasar oluşturduğunu gösterdi.<sup>7</sup>

HBO tedavisinin bugünkü anlamda kullanılması 1930'lu yıllardan sonra Amerikan ve İngiliz donanmalarında dekompresyon hastalığının tedavisinde kullanılmaya başlaması ile ortaya çıkmıştır. Tedavi edici hekimlikte hiperbarik odaların kullanımını ise Churchill-Davidson'un çalışmaları ile 1955 yılında başlamıştır. Bu araştırmacı kanser hastalarında radyasyon tedavisinin etkilerini arttırmak için, yüksek oksijen içeren ortamı kullanmayı deneyen ilk kişi olmuştur.<sup>8</sup> Daha sonraları Amsterdam Üniversitesi cerrahi profesörü Dr. Boerema, dolaşım şokuna karşı hastaların toleransını uzatmak için kardiyak cerrahide HBO kullanımını önermiştir. Ameliyatlarında kullanmak üzere büyük bir basınç odası inşa ettirerek basınç altında büyük damarların transpozisyonu, fallot tetralojisi ve pulmoner stenoz ameliyatları yapmıştır.<sup>9</sup> Yine Amsterdam Üniversitesinden W.H. Brummelkamp ise HBO'nun aynı zamanda anaerobik enfeksiyon-

lara karşı da kullanılabileceğini göstermiştir.<sup>10</sup> Sonraki yıllarda İskoçya'da George Smith ve G.R. Sharp HBO'yu, CO zehirlenmelerinin tedavisinde kullanmışlardır.<sup>11</sup>

İlerleyen dönemde Amerika'nın çeşitli hastanelerinde birçok cerrahi amaçlı basınçlı oda kuruldu. HBO ile kalp cerrahisi, CO zehirlenmesi ve gazlı gangren alanlarında dramatik sonuçlara ulaşılması, araştırmacıları bu odaların diğer kullanım alanlarını araştırmaya itti. Birçok kronik hasta, çoğu zaman yeterli bilimsel temel olmadan bu odalarda tedavi edildi. Konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen amfizem, inme, senilite, artrit ve diğer debilitasyon durumundaki hastalar bir umutla tedavi edildiler. 1970'li yıllarda HBO tedavisine ilgi gittikçe azaldı. Bu dönem süresince HBO alanında yapılanlar bilimle daha az ilgili, sınırlı kitlelere tedavi uygulayan HBO gayretlileri ve fanatiklerince olmuştur. Sonraki yıllarda HBO tedavi ve araştırmaları tıbbın değişik alanlarına yayılmaya başlamıştır. Bugün bu konuda birçok alanda yeni çalışmalar artarak devam etmektedir.<sup>12</sup>

### BASINÇ ODALARI VE TEDAVİNİN UYGULANMASI

HBO uygulaması için kullanılan odalara "hiperbarik oda" denmektedir. Genel olarak 2 çeşit hiperbarik oda kullanılır: 1) Tek kişilik hiperbarik oda 2) Çok kişilik hiperbarik oda. Tedavinin hangi tip hiperbarik odada yapılacağı hastaların mevcut durumlarına göre belirlenir. Tek kişilik hiperbarik odalar genelde kronik tıbbi sorunları olan stabil hastaların tedavisi için kullanılır. Çok kişilik hiperbarik odalar ise aynı anda birden fazla hasta tedavisinin yapılması amacıyla ve acil durumlarda oda içinde tıbbi yardıma muhtaç kritik hastaların tedavisinde kullanılır.<sup>12</sup>

Güvenlik açısından genelde bu odaların basıncı hava ile arttırılır ve hastalar özel maskeler veya oksijen başlıkları yardımıyla oksijen solurlar. Tedavi koşullarında 2 atmosferden (yani 3 ATA (Absolute atmosphere) = 2 atmosfer uygulama basıncı + 1 atmosfer dünya üzerindeki doğal basınç) fazla basınç uygulanmaz. Çoğu tedavi 2 veya 3 ATA basınçta verilir ve ortalama tedavi süresi 60-90 dk.dır. Uygulama sayısı, akut durumlarda 3-5 seanstan,

kronik durumlarda 50-60 seansa kadar değişebilir.<sup>12</sup>

Tedavi uygulanmasından önce güvenlik açısından hastalara, tedavi esnasında statik elektrik yükleyebilecek giysiler, petrol ürünü giysi ve kozmetik malzemeler kullanmamaları önerilir. Hiperbarik tedavisi alacak hasta, uygulama hakkında bilgilendirildikten sonra tedavi prosedürü hiperbarik tıp konusunda tecrübeli sağlık personeli tarafından uygulanır. Tedavi esnasında da çeşitli iletişim araçları yardımıyla hasta yönlendirilir.

### BASINÇ FİZİĞİ

HBO'nun tedavi mekanizmalarına temel teşkil eden basınca ait fizik kanunları iyi tanımlanmış ve ortaya konmuştur. Basınç altındaki gaz şaşırtıcı şekilde büyük bir enerji depolar. Aynı zamanda çeşitli gazların oranlarındaki küçük değişimler çevredeki basınç değişiklikleri tarafından fazlasıyla büyütülürler. Sonuçta oluşan fizyolojik etkiler ise basınca bağlı olarak geniş farklılıklar gösterir. Bu nedenlerle hem hiperbarik tedavinin mantığının anlaşılmasını hem de hiperbarik tesislerin işletilmesinde güvenliği sağlayan bu kanunların tam olarak bilinmesi gereklidir.<sup>12</sup>

### GAZ KANUNLARI

*Boyle-Mariotte Kanunu:* Sabit sıcaklıkta gazın sabit kütesinin basıncı, onun hacmi ile ters orantılıdır. Yani hacim arttıkça basınç azalır, hacim azaldıkça basınç artar.

$$\text{Basınç} \times \text{Hacim} = \text{Sabit}$$

*Parsiyel Basınç Kanunu veya Dalton kanunu:* Bir gaz karışımı içindeki gazların her birinin parsiyel basıncı karışım içindeki miktarlarıyla doğru orantılıdır.

$$\text{Gazın Parsiyel Basıncı} = \text{Toplam Basınç} \times \text{Gazın Total Hacme Oranı}$$

*Henry Kanunu:* Sabit bir ısıda, bir sıvı içinde çözünen gaz miktarı sıvı üzerindeki gazın parsiyel basıncıyla doğru orantılıdır. Yani basınç arttıkça çözünürlük artar.

$$\text{Çözünmüş Bir Gazın Konsantrasyonu} = \text{Basınç} \times \text{Çözünürlük Katsayısı}$$

Tabii farklı sıvılar için bir gazın çözünübilirlik katsayısı da farklıdır.<sup>12</sup>

## TEMEL ETKİ MEKANİZMASI VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Hiperbarik oksijenizasyonun insan vücudu üzerinde 2 temel etkisi vardır. Bunların birincisi vücut içindeki gazlar üzerine mekanik etkisi, diğeri ise kanda parsiyel oksijen basıncı ( $pO_2$ )'ni arttırıcı etkisidir. Genellikle tedavi edici etkinliği bu 2 temel etki üzerindedir.

**Mekanik Etkisi:** Basınç artışının mekanik etkisi insan vücudundaki hava kabarcıkları ve gaz içeren boşluklar üzerinde yaptığı değişikliklerle oluşur. Bu etkiler Boyle yasası (uygun koşullarda hacim basınçla ters orantılıdır) ile açıklanır. Hacmin azaltılması boşluk yüzeyindeki basıncı düşürür. Örneğin bu fizyolojik özelliği tedavide, orta kulak basıncı, sinüs gerilmesi, bağırsaklarda hapşolmuş gaz gerginliği ve akciğer gerilmesinde ortaya çıkan barotravma, dışardan uygulanan basınçla bu bölgelerdeki hacmin azaltılması ve gazın çözünmesi sağlanarak kullanılır.<sup>13,14</sup> Bir diğer örnek, dekompresyon hastalığı ve hava embolisinde damar içinde gaz kabarcıkları meydana gelir. Bu gaz kabarcıkları damarı tıkayarak doku kanlanmasını bozar, aynı zamanda kabarcığın aşırı miktarda büyümesi trombositleri aktive eder ve damar içi pıhtılaşma meydana gelir. Bu kabarcıkların tedavisi de basıncın mekanik etkisi ile kabarcıkların küçültülmesi ve çözünmesi ile sağlanır.<sup>15</sup>

**Oksijen Çözünürlüğünü Arttırıcı Etkisi:** Normal şartlar altında oksijenin ancak çok az bir kısmı kanda çözünür (%1.5-3). Fakat hiperbarik şartlarda vücudun rutin gereksinimlerini tek başına karşılayabilecek kadar oksijenin plazmada çözünmesini sağlamak mümkündür. Örneğin, 3 ATA'da kandaki çözünmüş oksijen içeriği %6.8'lik bir hacme yükselir. Plazmada çözünmüş oksijen oranı %6'yı geçtiğinde oksihemoglobin, arteriyel sistemden venöz sisteme değişime uğramadan geçebilir; çünkü plazma içerisinde erimiş oksijen, hemoglobine bağlı oksijene oranla, çok daha kolay kullanılma olanağına sahiptir. Böylece sadece plazma, dokuların ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli oksijen taşıma kapasitesine ulaşmış olur. Dolayısıyla

doku oksijenizasyonu yetersizliği ile seyreden birçok hastalıkta kullanılır. Ayrıca kanda oluşan yüksek  $pO_2$  doku oksijenizasyonunu arttırması yanında birçok farklı etki de meydana getirir. Örneğin; gazlı gangrende  $\alpha$ -toksin üretiminin baskılanması, lökositin yok etme kapasitesinin artması, lökositlerin damar duvarına yapışma kapasitesinin azaltılması, normal damarlarda vazokonstriksiyon, fibroblast büyümesi ve kollajen üretiminin arttırılması, süperoksit dismutaz (SOD) üretiminin uyarılması, hücrede ATP'in korunması, spesifik immün sistemin baskılanması, osteoklast aktivitesinin artması, kapiller proliferasyonun artması, oküler lens esnekliğinin azalması, akciğer sürfaktan üretiminin azalması, CO zehirlenmesinde dolaylı olarak lipit peroksidasyonunun (LP) sonlandırılması, hemoglobinden CO'nun hızlıca uzaklaştırılması gibi.<sup>16</sup>

HBO, venöz kanda oksijen saturasyonunu %100'e çıkardığında kandaki karbondioksit ( $CO_2$ ) miktarında da artış olur ve pH düşer. Bunun nedeni  $CO_2$ 'yi taşıyacak hemoglobinin kalmamasıdır. Artmış parsiyel  $pO_2$ , oksihemoglobinin hemoglobine indirgenmesini inhibe eder ve  $CO_2$ 'nin plazma içinde çözünmüş olarak taşınma oranı artar. Bunun sonucunda  $CO_2$  retansiyonu meydana gelir. Bu da hidrojen iyonunun dokularda hafifçe artmasına sebep olur. Kandaki fazla miktardaki  $CO_2$ 'nin %70'i bikarbonat halinde, geri kalanı ise çözünmüş halde ve karbonik asit olarak taşınır. Sonuç olarak, venöz hemoglobin  $O_2$  ile %100 doygunluğa ulaştığında beyin venlerindeki parsiyel  $CO_2$  basıncı ( $PCO_2$ )'nda 5-6 mmHg'lik bir artış olur. Normal bir bireyde, kan akımı sabit kaldığı sürece,  $CO_2$  kanda ve dokularda daha fazla artmaz ve herhangi bir problem ortaya çıkmaz.<sup>16</sup>

3 ATA'da %100 oksijen solunursa arteriyove-nöz oksijen farkı 350 mmHg'ye kadar çıkar. Doku kan akımı yarıya düştüğünde arteriyel ve venöz  $pO_2$ 'ler sırayla 288 ve 50 mmHg olarak alınır (fark 238 mmHg). Yani arteriyel  $pO_2$  çok arttığında, yeterli hücrel oksijenlenme çok düşük bir kan akımıyla bile sağlanabilir.<sup>16</sup>

Görülüyor ki, 3 ATA'da %100  $O_2$  kullanarak doku oksijenlenmesini 10-15 kat arttırmak mümkün olabilmektedir. Bu yüksek doku oksijen düzey-

leri ise, HBO tedavisi sonrasında, 30 dk. ile 4 saat arasında değişen sürelerle devam eder.<sup>17</sup> Yukarıda belirtilen ana mekanizmalar üzerinden HBO'nun oluşturduğu fizyolojik etkiler Tablo 1'de kısaca özetlenmiştir.

## FİZYOPATOLOJİK ETKİLERİ

HBO klinik kullanımında bilinen ve bilinmeyen birçok fizyopatolojik mekanizma üzerinden tedavi edici etkisini gösterir. HBO'nun klinik kullanımı oksijenin 3 ATA maksimal parsiyel basıncı ile uygulanmasıyla sınırlandırılmıştır. Bu basıncı arttırmak ek bir avantaj sağlamaz aksine oksijenin toksik etkilerini artırır. Oksijenin de fazlası diğer ilaçlar gibi zarar verir.

**Dolaşım Sistemindeki Hava Kabarcıklarına Etkisi:** Dekompresyon hastalığı gibi çeşitli patolojik durumlarda insan vücudunda dokular veya dolaşım sisteminde hava kabarcıkları oluşabilmekte ve oluştukları ortamda sorunlara ve fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedirler. Kabarcık boyutunun azaltılması HBO tedavisinin mekanik etkisinden kaynaklanan bir özelliğidir. Bu etki sayesinde oluşan kabarcıkların boyutları zararlı oldukları seviyenin altına düşürülerek, dokularda ve dolaşım sisteminde oluşabilecek patolojilerin önüne geçilmiş olur.<sup>13,14</sup>

**CO Toksisitesindeki Etkisi:** CO zehirlenmesinde HBO'nun kullanımı mortalite ve morbiditenin büyük oranda azalmasını sağlar. Bu nedenden dolayıdır ki CO zehirlenmesindeki birincil tedavi HBO'dur. Bu konuda yapılan birçok çalışma ile de

bu durum ispatlanmıştır. Örneğin Jiang ve Tyssebotn tarafından sol karotid arteri tıkalı sıçanlarda yapılan bir çalışmada, HBO CO'e maruz kalındıktan sonra hayat kurtarıcı olmuştur. İnsanlardaki çalışmalarda HBO tedavisi, CO zehirlenmesi sonrası gecikmiş nörolojik sekellerin insidansını azaltmıştır.<sup>16,18</sup>

**Dokularda Kan Akımı ve Oksijenizasyona Etkisi:** 2 atm basınçta oksijen bulunduğu damarlarda vazokonstriksiyon olur ve doku kan akımı %20 oranında düşer. Normal doku pO<sub>2</sub>'si 30-40 mmHg'dır. Fakat enfeksiyon, travma veya ödemin sebep olduğu iskemi gibi patolojik durumlarda pO<sub>2</sub> düzeyleri düşer. pO<sub>2</sub> 30 mmHg'nın altına düşmesiyle fibroblast ve lökosit fonksiyonlarında belirgin bir azalma olur. HBO uygulaması ile fibroblast sayısı artar, kollajen oluşumu kolaylaşır ve lökositlerin bakterisidal etkileri artar. Normal bir cilt dokusuna 2 ATA'da HBO uygulandığında doku pO<sub>2</sub>'si 250-300 mmHg'ye kadar yükselir. Bu nedenle HBO uygulanan dokudaki %20'lik kan akımı azalması, dokudaki artmış pO<sub>2</sub> basıncı tarafından fazlasıyla kompanse edilir.<sup>15,19,20</sup>

**Hipoksik Yaraların İyileşmesine Etkisi:** İyileşmesi problemli yaralar genellikle hipoksi ile ilişkilidir. Birçok klinik gözlem ve bunu destekleyen deneysel çalışma göstermiştir ki hipoksi altında yara iyileşmesi gecikmektedir. Arteriyel pO<sub>2</sub> yaklaşık 100 mmHg iken cilt yarası merkezinde parsiyel pO<sub>2</sub> 0-10 mmHg arasında, yaranın periferinde ise 60 mmHg'dır. 1960'larda yara iyileşmesinde HBO uygulaması, diğer tedavi yöntemlerine yardımcı bir tedavi şekli olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ayırı-

**TABLO 1:** HBO'nun fizyolojik etkileri.

Etki Yeri	Fizyolojik Etkisi
Oksijen transportu ve metabolizması	Kanda O <sub>2</sub> ve CO <sub>2</sub> taşınmasında hemoglobinin inaktive olması Normal oksijen metabolizmasının aktive olması
Solunum sistemi	Solunum depresyonu Akciğer kollapsına eğilimin artması
Dolaşım sistemi	Bradikardi Kardiyak atım hacminin ve beyin kan akımının azalması
Periferik damar sistemi	Beyin, böbrek ve göz damarlarında vazokonstriksiyon Periferik direncin artması
Metabolik ve biyokimyasal	CO <sub>2</sub> ve H <sup>+</sup> iyonu artışı ile dokularda pH'nın azalması Hücre solunumunun inhibisyonu SH grubu içeren enzimlerin aktivitesinin azalması Serbest radikal oluşumunun artması

ca HBO tedavisinin bu etkinliği "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından onaylanmıştır.<sup>21</sup> Sbarra ve Karnosky 1959 yılında lökositlerdeki NADPH oksidazı keşfettikten kısa bir süre sonra Babior Linked NADPH oksidazın reaktif ürünü süperoksit radikalinin bakterileri öldürdüğünü buldu.<sup>22</sup> NADPH oksidaz, yara iyileşmesinin inflamatuvar evresinde yüksek miktarda oksijen tüketerek büyük miktarda reaktif oksijen türevi (ROT) oluşturur. Bu enzim parsiyel pO<sub>2</sub> 40-80 mmHg iken %50 kapasite ile çalışırken, parsiyel pO<sub>2</sub> 400 mmHg'ya çıktığında %90 kapasite ile çalışır.<sup>23</sup> Lökositler fagosite ettikleri mikroorganizmayı öldürmek için temel olarak yukarıda adı geçen bu oksijene bağımlı NADPH oksidaz enzim aktivitesinden yararlanırlar. 30 mmHg ve altında lökositlerin fagositoz yetenekleri ve antibakteriyel etkileri azalır. Bu düzeylerdeki oksijen basınçlarında fagositoz yapılsa bile oksidatif patlama denilen NADPH oksidaz tarafından süperoksit oluşturulması için yeterli pO<sub>2</sub> sağlanamaz. HBO tedavisi hipoksik yara bölgesinin oksijenlenmesini arttırarak nötrofillerin bakterileri öldürmesini sağlar.<sup>24</sup> Yara dokusundaki oksijen miktarı, yarada enfeksiyon gelişmesi açısından ana belirleyici etkidir. Oksijen yara iyileşmesinde hücrelerin enerji ihtiyaçlarının karşılanması yanında bir antibiyotik gibi davranır.

Kobaylarla yapılan bir çalışmada deri hasarı sonrası subkutanöz bakteri inokülasyonu yara oksijenasyonu ters orantılı bulunmuştur. Oksijenle birlikte antibiyotik tedavisi verilmesi ayrıca yarar sağlamıştır.<sup>25</sup> Son araştırmalarda sadece fagositlerde değil yara bölgesindeki hemen hemen bütün hücrelerde oksijen ROT'a çevirecek spesifik enzimler bulunduğu anlaşılmıştır. Yara bölgesindeki ROT'lar hücreler haberleşmeye yardımcı olarak yara iyileşmesine katkıda bulunurlar. Bu süreç sitokin aktivasyonu, anjiyogenezis, hücre hareketliliği ve ekstrasellüler matris formasyonunu kapsar. Fibroblastlar, kollajenin çaprazlaşmasında gereken posttranslasyonel ilerleme için ihtiyaç duyulan oksijeni yeterli miktarda bulamazsa, kollajen sentez edemezler. Doku parsiyel pO<sub>2</sub>'nin 10 mmHg'dan 40 mmHg'ya yükselmesi durumunda kollajen üretiminin 7 kat arttığı görülür. Yaranın çevresindeki pO<sub>2</sub>

10 mmHg'nın altına düştüğünde fibroblastlar düzenli bir şekilde bölgeye göç edemezler.<sup>26</sup> Bunlara ek olarak Roberts ve Harding, HBO uygulamasıyla normal deri ve yaralarda fibroblastlar tarafından üretilen hyalüronik asit ve proteoglikan miktarının da arttığını göstermişlerdir.<sup>27</sup> Fazla oksijenin sağladığı iyileşme artışı, aşırı iyileşmeden ziyade iyileşme hızı ile alakalıdır. Çünkü, dolaşım tarafından sağlanan ekstra oksijen varlığında iskemik yaralardaki anjiyogenezis hızlanmış ve iyileşme zamanı kısalmış olur. Ayrıca HBO'nun yeni kapiller büyümeyi arttırdığı kemik ve yumuşak dokuda radyasyonun indüklediği hasarlar için de tedavide kullanılabileceği gösterilmiştir. HBO tedavisinin kullanıldığı iyileşmeyen yara tipleri arasında periferik vasküler yetmezlik ile beraber olan ülserler, venöz staz ülserleri, dekübitis ülserleri, enfekte yaralar, radyasyon hasarına uğramış dokular, soğuk yanıkları ve hayvan sokmaları sayılabilir.<sup>28-30</sup>

**Yanıklardaki Etkisi:** İlk 24 saat boyunca yanık yarasının ilerlemesi çoğu kez histolojik boyutta olur. Yanık yaralarında pansuman ve sıvı protokollerinin uygulanması kısmi bir koruma sağlar. Germonpré ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, sıçanlardaki yanık modelinde, HBO'nun yanık yaralarındaki erken ilerlemeyi önemli derecede önlediği gösterilmiştir.<sup>32</sup> Stewart ve ark., sıçanlarda uygulanan yanık modelinde yara dokusu ATP seviyelerinin HBO gruplarında anlamlı oranda arttığını göstermiştir.<sup>32,33</sup> Yanık yaralanmalarında, HBO terapisinin yararlı etkilerinden birisi termal yaralanma sonrası ilk birkaç gün süresince artmış sıvı gereksinimini azaltmasıdır. HBO ile klinik deneyimler daha az ödem oluşumu ve yaradan sıvı sızması oluştuğunu göstermiştir. HBO uygulamasının bir başka yararı, ihtiyaç duyulan cerrahi prosedür sayısını azaltması böylece hastanede kalış süresini kısaltmasıdır. Nylander ve ark., tavşan kulağı yanık modelinde HBO ile yanık sonrası jeneralize ödemde önemli azalma olduğunu göstermişlerdir.<sup>34</sup>

**Deri Fleplerinin Yaşayabilirliğine Etkisi:** Tai ve ark., HBO uygulanarak saklanmış kasık fleplerinin kasiğe tekrar transplante edilmesi ile flebin ömrünün anlamlı şekilde arttığını gözlemlemişlerdir.<sup>35</sup> Stewart

ve ark. yaptıkları bir çalışmada HBO ve bazı antioksidanların uygun dozlarının sıçan random-pattern deri flebi modelinde fleplerin ömrünü arttırdığını göstermişlerdir.<sup>33</sup> Stewens ve ark., iskele reperfüzyon hasarı modelinde HBO'nun mikrovasküler fleplerin toleransında artışa neden olduğunu göstermişlerdir.<sup>36</sup> Bu ve bunlar gibi farklı flep modellerinde yapılan çalışmaların çoğu HBO uygulamalarının flep yaşayabilirliğini arttırdığını göstermiştir.<sup>37,38</sup>

**İskemi ve Reperfüzyon Hasarında Doku Yaşayabilirliğine Etkisi:** Ekstremitelerde travma sonucu oluşan hasarlarda iskele ile sonuçlanan dolaşım yetersizliği meydana gelebilir. İskele ise enerji deposu bileşikler olan ATP ve fosfokreatin (PCr) seviyelerinin azalmasına, kaslardaki laktat seviyesinin ise artmasına yol açar. İskele kaslarında iskemiden 10-15 dk. sonra anaerobik metabolizma devreye girer ve 20-25 dk. sonra doku pO<sub>2</sub> seviyesi düşer. Doku glukoz seviyeleri, laktat üretimine ve birikimine yol açan glikoliz ve glikojenoliz artışıyla azalır. Enerji üretiminin çoğu oksijene bağımlı oksidatif fosforilasyonla sağlanır. Yani iskemide glikolizle elde edilen az miktardaki enerji depoları hızla tükenir. Enerji hücrede iyonların taşınması, moleküllerin hücre zarını geçmesi ve hücre membranının korunması gibi birçok faaliyet için gereklidir. Dolayısıyla iskemide kısa bir süre sonra yerine getirilemeyen bu hayati faaliyetler sonucu hücreler ölüme gider.<sup>39</sup> Post-iskemik fazda uygulanan HBO tedavisi ile bu etkiler önlenmiştir ancak bu etkinin devamı için HBO tedavisinin tekrarlanması gereklidir. Böylece post-iskemik fazda tekrarlanan HBO tedavisi ile aerobik metabolizma stimüle edilmiş olur.<sup>40-43</sup>

**Sinir Hücresi Rejenerasyonuna Etkisi:** HBO, serebral hava embolisi, CO zehirlenmesi, vejetatif durumlar, kardiyak arrestin neden olduğu global serebral iskele, fokal serebral iskele, akut spinal kord hasarı, kronik beyin hasarı ve subaraknoid kanama sonrası oluşan serebral vazospazm gibi durumları kapsayan çeşitli nörolojik hastalıklarda kullanılmıştır. HBO'nun güvenliği, yeni doğan ve hamile hastalar dahil tüm yaş ve cins gruplarında test edilmiştir. HBO'nun nöronları koruma meka-

nizmaları, beyin metabolizmasında düzelme, kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde ve beyin ödeminde azalma, intrakranial basınçta azalma, inflamatuvar cevabın zayıflatılması ve apoptotik hücre ölümünün önlenmesi olarak sıralanabilir. Ayrıca HBO iskele tolerans ve nöronların korunmasına ön hazırlık sağlar.<sup>44-47</sup>

**Kemik İyileşmesi Üzerine Etkisi:** Kemik kültürlerinde oksijen kaynaklı serbest radikallerin meydana gelmesinin yeni osteoklast oluşumunu ve kemik yıkımını arttırdığı gösterilmiştir. Strauss, HBO'nun, kronik osteomyelit tedavisinde cerrahi ve antibiyotik ek olarak verilmesinin iyileşmeyi arttırdığını bildirmiştir.<sup>48</sup> Barth ve ark., sıçan femuru kortekslerinde oluşturulan metafiz defekti modelinde HBO uygulanması ile iyileşmeyi yavaşlattığını gözlerken, günde bir uygulama ile kemik tamiri ve neovaskülarizasyonda artış gözlemlemişlerdir.<sup>49</sup> Ueng ve ark., tavşanlarda cerrahi tibial kemik uzatmasında oluşan kemik iyileşmesi üzerine HBO'nun etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, operasyondan 1 gün önce ve operasyondan sonra HBO uygulanan grupta kemik mineral dansitometresinin anlamlı olarak arttığını ortaya koymuşlardır.<sup>50</sup> Wang ve ark., radyoterapi sonrası kemik büyümesi üzerine HBO'nun fayda sağladığını göstermişlerdir. Lindström ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise, tibia kırığında internal fiksator yerleştirilen hastalarda postoperatif HBO tedavisinin kanlanmayı düzelttiğini, ödemi azalttığını bildirmişlerdir.<sup>51</sup>

**Clostridium Perfringens İnhibisyonu:** HBO, hücre membran yıkımına ve kapiller geçirgenlik artışına yol açan klostridyal  $\alpha$ -toksin lesitinaz üretimini inhibe eder. HBO, clostridium perfringens üzerinde direkt etkili olduğu gibi lökositlerin yok etme kapasitesini artırarak indirekt olarak da etki eder.<sup>52</sup>

**Kan Hücreleri Üzerine Etkisi:** HBO hematokritte azalmaya neden olabilir ve trombosit agregasyonunu azaltır. Kan viskozitesindeki düşmeye eritrosit membran elastisitesinde artmaya neden olur. Aynı zamanda, kırmızı kan hücrelerinin şekil değiştirebilme yeteneklerini arttırırlar. Böylece eritrositlerin daralmış kılcal damarlardan ge-

çebilmelerini kolaylaştırırlar.<sup>53</sup> Nötrofiller enfeksiyona yol açan mikroorganizmalara karşı savunmada moleküler oksijene ihtiyaç duyar. Bakterinin fagositozundan sonra nötrofilde görülen oksidatif patlamalar oksijen tüketiminde 10-15 katlık bir artışa neden olur. Bu oksidatif öldürme sürecinde silah olarak kullanılan serbest oksijen radikallerinin sentezinde oksijene ihtiyaç duyulur.<sup>54</sup>

**Otoimmün Cevaba Etkisi:** Yapılan çalışmalarda HBO'nun sıçanlarda hem humoral ve hem de hücrel immün cevabı baskılayabileceği bildirilmiştir.<sup>55-57</sup> Ancak bunun aksini iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>58</sup>

**Serbest Radikal Oluşumuna Etkisi:** Raskin ve ark., fare akciğerinde yaptıkları çalışmada, HBO'nun in vivo ve in vitro serbest radikallerin oluşturduğu oksidan stresin bir göstergesi olan LP'yi arttırdığını göstermişlerdir.<sup>59</sup> Dirks ve Faiman, in vitro sıçan beyinde, pO<sub>2</sub> arttırıldığında beyinde serbest radikal oluşumunun arttığını göstermişlerdir.<sup>60</sup> Harabin ve ark., sıçanlara ve gine domuzlarına yüksek basınçta oksijen uygulanmasıyla enzimatik antioksidan savunma enzimlerinden akciğer SOD seviyelerinin arttığını, beyin ve akciğerdeki katalaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin azaldığını göstermişlerdir.<sup>61</sup> Lökositlerin kullanıldığı bir Comet Assay çalışmasında HBO'nun DNA hasarını arttırdığı gösterilmiştir. Bölümümüzde yaptığımız çalışmalarda ise normal sıçanlarda HBO'nun tedavi dozlarının üst sınırındaki basınçlarda (2.8-3 ATA gibi) akciğer ve beyin dokusunda oksidan stres ve doku SOD seviyelerinin arttığı, katalaz ve glutatyon peroksidaz seviyelerinin değişmediği gösterilmiştir. Ancak patoloji oluşturulan başka birçok modelde HBO'nun oksidan stresi azalttığı bildirilmiştir. Burada bir paradoks ortaya çıkmaktadır. Bu paradoks şöyle açıklanabilir ki, HBO tedavisi 1-1.5 ATA üzerindeki basınçlarda fizyolojik şartlarda oksijenin primer etki ettiği organlar olan akciğer ve beyinde oksidan stres oluşturmaktadır. Ancak patolojik durumlarda, patolojik durumdan kaynaklanan oksidan stres çok artmakta ve HBO tedavisi ile ana patolojik sürecin oksijen desteği ve diğer mekanizmalarla düzeltilmesi sonucu patolojiden kay-

naklanan oksidan stres azalmaktadır. Dolayısıyla bilimsel araştırmalar incelenirken hem fizyolojik hem de patolojik yönden bakılarak değerlendirilmelidir.<sup>62</sup> Ayrıca çeşitli antioksidan (E vitamini, C vitamini, melatonin vs.) tedavilerin uygulanması ile birçok araştırmada HBO ile oluşan oksidan stresin ortadan kaldırıldığı bildirilmiştir.<sup>63-65</sup>

**Sümfaktan Üretimine Etkisi:** Gilder ve McCherry tarafından yapılan bir araştırmada, oksijenin sümfaktan sentezi için gereken enzimleri inhibe ettiği ve alveollere sümfaktan taşınmasını engellediği gösterilmiştir.<sup>66</sup>

**Göze Etkisi:** Miyopi, HBO'nun en yaygın etkilerinden biridir. Bunun lensin kırıcılığında ve şeklindeki değişiklikler yoluyla oluştuğu düşünülmektedir. Kornea üzerinde değişiklik yapmadığı gösterilmiştir. 2.5 ATA basınçta tekrarlayan HBO tedavisi ile hastalarda miyopi oranlarında artma rapor edilmiştir. Ayrıca 150 uygulamadan daha fazla HBO alan hastalarda katarakt gelişiminin olabileceği rapor edilmiştir.<sup>67</sup>

## SONUÇ

HBO tedavisi yıllarca bilimsel temellerden yoksun şekilde kullanılmıştır. Ancak yıllar içerisinde modern bilim düşüncesinin oturması bu konudaki çalışmaları körükleyerek bilimsel temellere oturmasını sağlamıştır. Bu süreç tüm bilimsel gelişmelerde olduğu gibi halen devam etmektedir. Ancak HBO'nun birçok alandan daha yavaş gelişme gösterdiği söylenebilir. Bunun muhtemel sebepleri arasında bekli de en önemlisi birçok bilimsel çalışma destekleyicisi firma ya da kuruluşa büyük maddi getirisinin olmamasıdır. Çünkü kurulu bir HBO odasının en önemli tek ihtiyacı fiyatı ucuz olan oksijendir. Dolayısıyla destek alamayan HBO konulu birçok araştırma yeterli bilimsel gelişme hızına ulaşamamaktadır. Ancak hem bölümümüzde hem de dünyada HBO konusunda otör birçok bölümde yapılan bilimsel araştırmalar HBO'nun çeşitli alanlardaki önemli ve hayat kurtarıcı etkinliğini ortaya koymuştur. Hale hazırda HBO'nun kullanımı konusunda dünyada farklı şemalar olmakla beraber tüm dünyada kabul gören ortak endikasyon, kontraendikasyon, komplikasyon ve yan etkiler Tablo 2



**TABLO 2:** HBO'nun kabul edilmiş endikasyonları ve kontraendikasyonları.

<b>ENDİKASYONLARI</b>	
<b>Akut Endikasyonları</b>	Hava ve gaz embolisi (Ana tedavi şeklidir) Dekompresyon hastalığı (Ana tedavi şeklidir) CO zehirlenmesi ve duman inhalasyonu (Ana tedavi şeklidir) İyileşmeyen ülserler Problemlili yaralar Baskılanmış deri greft ve flepleri Ezilme injürileri Kompartman sendromları ve akut travmatik iskemiler Gazlı gangren/klostridial enfeksiyonlar Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları Akut kan kayıpları Yanıklar İntrakranial apseler Post anoksik ensefalopati Ani işitme kaybı Oküler iskemik patolojiler
<b>Kronik Endikasyonları</b>	İyileşmeyen yaralar / Problemlili yaralar Radyasyon doku hasarı Deri flep ve greftleri İnatçı kronik osteomyelit
<b>KONTRAENDİKASYONLARI</b>	
<b>Mutlak Kontraendikasyonları</b>	Eş Zamanlı Yürütülen Tedaviler Doxorubicin tedavisi Bleomycin tedavisi Disulfiram tedavisi Cisplatin tedavisi Mafenide asetat tedavisi
<b>TEDAVİ EDİLMEMİŞ PNÖMOTORAKS</b>	
<b>Rölatif Kontraendikasyonları</b>	ÜSYE ve kronik sinüzit Epilepsi CO <sub>2</sub> birikiminin olduğu amfizem Yüksek ateş Spontan pnömotoraks hikayesi Toraks cerrahisi hikayesi Osteoskleroz cerrahisi hikayesi Viral enfeksiyonlar Konjenital sferositoz Optik nörit hikayesi

ve 3'te toplanmaya çalışılmıştır. HBO'nun yaygın endikasyon alanlarına girmeyen ancak başarılı sonuçlar ve olgu serileri mevcut olan yeni birçok araştırma alanı da bulunmaktadır. Multipl skleroz, septik şok, fibromiyalji, migren, hemorajik sistit bunlara örnek olarak verilebilir.<sup>68-76</sup> Bunlara ek olarak HBO'nun serebral palsi ve otistik çocuklarda kullanımı ise tartışmalıdır. HBO tedavisinin uyuyan (dormant) nöronların bulunduğu alanda oksijen miktarını artırarak onları yeniden aktif hale getireceği bir hipotez olarak ortaya konmuştur.<sup>77-80</sup>

**TABLO 3:** Komplikasyonları ve yan etkileri.

Kulağın barotravması
İç kulak penceresi hasarı
Sinüs sıkışması
Görsel retraktif değişiklikler
Parmaklarda hissizlik
Dental problemler
Klostrifobi
Hipoglisemik nöbetler
Pulmoner oksijen toksisitesi
Ateş
Pulmoner damar sistemindeki yırtılma
Oksijen hipersensitivitesi

## KAYNAKLAR

1. Cunningham OJ. Oxygen therapy by means of compressed. *Air Anesth Analg* 1927;6:64.
2. Gill AL, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM* 2004;97:385-95.
3. Fontaine JA. Emploi chirurgical de l'air comprimé. *Union Med* 1879;28:445.
4. Coming JL. The use of compressed air in conjunction with medicinal solutions in the treatment of nervous and mental affections, beings a new system of cerebrospinal therapeutics. *Med Record* 1891;40:225.
5. Jacobson JH 2nd, Morsch JH, Rendell-Baker L. Clinical experience and implications of hyperbaric oxygenation. The historical perspective of hyperbaric therapy. *Ann NY Acad Sci* 1965;117:651-70.
6. Butler WP. Caisson disease during the construction of the Eads and Brooklyn Bridges: A review. *Undersea Hyperb Med* 2004;31:445-59.
7. Smith JL. The pathological effects due to increase of oxygen tension in the air breathed. *J Physiol* 1899;24:19-35.
8. Churchill-Davidson I, Sanger C, Thomlinson RH. High-pressure oxygen and radiotherapy. *Lancet* 1955;268:1091-5.
9. Boerema I, Huiskes JW, Kroll JA, Kroon B, Lokin E, Meyne NG. High atmospheric pressure as an aid to cardiac surgery. *Arch Chir Neerl* 1956;8:193-211.
10. Brummelkamp WH, Hogendijk J, Boerema I. Treatment of anaerobic infections (Klostridyal myositis) by drenching the tissues with oxygen under high atmospheric pressure. *Surgery* 1961;49:299-302.
11. Smith G, Ledingham IM, Sharp GR, Norman JN, Bates EH. Treatment of coal-gas poisoning with oxygen at 2 atmospheres pressure. *Lancet* 1962;1:816-9.
12. Kindwall EP. The physics of diving and hyperbaric pressures. In: Kindwall EP, Whelan HT, eds. *Hyperbaric Medicine Practice*. 2<sup>nd</sup> ed. Flagstaff: Best Publishing Company; 2002. p. 22-35.
13. Cross FS. Effects of increased atmospheric pressures and inhalation of 95% oxygen and helium oxygen mixture on the viability of the bowel wall and the absorption of gas in closed loop obstructions. *Surgery* 1954;36:1001-26.
14. Cross FS, Wangesteen OH. Effect of increased atmospheric pressures on the viability of the bowel wall and the absorption of gas in closed loop obstructions. *Surg Forum* 1952;3:111-6.
15. Lindbom L, Tuma RF, Arfors KE. Influence of oxygen on perfused capillary density and capillary red cell velocity in rabbit skeletal muscle. *Microvasc Res* 1980;19:197-208.
16. Jiang J, Tyssebotn I. Normobaric and hyperbaric oxygen treatment of acute carbon monoxide poisoning in rats. *Undersea Hyperb Med* 1997;24:107-16.
17. Jain KK. Physical, physiological, and biochemical aspects of hyperbaric oxygenation. In: Jain KK, Neubauer R, Correa JG, Camporesi EM, eds. *Textbook of Hyperbaric Medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. Seattle-Toronto-Bern-Göttingen, Hogrefe: Huber Publishers; 1996, p. 11-26.
18. Jiang J, Tyssebotn I. Cerebrospinal fluid pressure changes after acute carbon monoxide poisoning and therapeutic effects of normobaric and hyperbaric oxygen in conscious rats. *Undersea Hyperb Med* 1997;24:245-54.
19. Hordnes C, Tyssebotn I. Effect of high ambient pressure and oxygen tension on organ blood flow in conscious trained rats. *Undersea Biomed Res* 1985;12:115-28.
20. Dooley JW, Mehm WJ. Noninvasive assessment of the vasoconstrictive effects of hyperoxygenation. *J Hyperbaric Medicine* 1990;4:177-87.
21. Artuc M, Hermes B, Steckelings UM, Grützkau A, Henz BM. Mast cells and their mediators in cutaneous wound healing--active participants or innocent bystanders? *Exp Dermatol* 1999;8:1-16.
22. Babior BM. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes (first of two parts). *N Engl J Med* 1978;298:659-68.
23. Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M, Wicke C, Marcocci L, Scheuenstuhl H, et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg* 1997;132:991-6.
24. Rabkin J, Hunt TK. Infection and oxygen. In: Davis JC, Hunt TK, eds. *Problem Wounds: The Role of Oxygen*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Elsevier Science Publishing; 1988. p.1-16.
25. Knighton DR, Halliday B, Hunt TK. Oxygen as an antibiotic. A comparison of the effects of inspired oxygen concentration and antibiotic administration on in vivo bacterial clearance. *Arch Surg* 1986;121:191-5.
26. Sen CK. The general case for redox control of wound repair. *Wound Repair Regen* 2003;11:431-8.
27. Roberts GP, Harding KG. Stimulation of glycosaminoglycan synthesis in cultured fibroblasts by hyperbaric oxygen. *Br J Dermatol* 1994;131:630-3.
28. Hammarlund C, Sundberg T. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study. *Plast Reconstr Surg* 1994;93:829-33.
29. Tompach PC, Lew D, Stoll JL. Cell response to hyperbaric oxygen treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997;26:82-6.
30. Zamboni WA, Wong HP, Stephenson LL, Pfeifer MA. Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetic wounds: a prospective study. *Undersea Hyperb Med* 1997;24:175-9.
31. Germonpré P, Reper P, Vanderkelen A. Hyperbaric oxygen therapy and piracetam decrease the early extension of deep partial-thickness burns. *Burns* 1996;22:468-73.
32. Wienke BR. Tissue gas exchange models and decompression computations: a review. *Undersea Biomed Res* 1989;16:53-89.
33. Stewart RJ, Moore T, Bennett B, Easton M, Newton GW, Yamaguchi KT. Effect of free-radical scavengers and hyperbaric oxygen on random-pattern skin flaps. *Arch Surg* 1994;129:982-7.
34. Nylander G, Nordström H, Eriksson E. Effects of hyperbaric oxygen on oedema formation after a scald burn. *Burns Incl Therm Inj* 1984;10:193-6.
35. Tai YJ, Birely BC, Im MJ, Hoopes JE, Manson PN. The use of hyperbaric oxygen for preservation of free flaps. *Ann Plast Surg* 1992;28:284-7.
36. Stevens DM, Weiss DD, Koller WA, Bianchi DA. Survival of normothermic microvascular flaps after prolonged secondary ischemia: effects of hyperbaric oxygen. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;115:360-4.
37. Bayati S, Russell RC, Roth AC. Stimulation of angiogenesis to improve the viability of prefabricated flaps. *Plast Reconstr Surg* 1998;101:1290-5.
38. Im MJ, Manson PN, Bulkley GB, Hoopes JE. Effects of superoxide dismutase and allopurinol on the survival of acute island skin flaps. *Ann Surg* 1985;201:357-9.
39. Bouachour G, Cronier P, Gouello JP, Toulemonde JL, Talha A, Alquier P. Hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injuries: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Trauma* 1996;41:333-9.
40. Sirsjö A, Lehr HA, Nolte D, Haapaniemi T, Lewis DH, Nylander G, et al. Hyperbaric oxygen treatment enhances the recovery of blood flow and functional capillary density in postischemic striated muscle. *Circ Shock* 1993;40:9-13.
41. Haapaniemi T, Nylander G, Sirsjö A, Larsson J. Hyperbaric oxygen reduces ischemia-induced skeletal muscle injury. *Plast Reconstr Surg* 1996;97:602-7.
42. Sterling DL, Thornton JD, Swafford A, Gottlieb SF, Bishop SP, Stanley AW, et al. Hyperbaric oxygen limits infarct size in ischemic rabbit myocardium in vivo. *Circulation* 1993;88(4 Pt 1):1931-6.

43. Yamada T, Taguchi T, Hirata Y, Suita S, Yagi H. The protective effect of hyperbaric oxygenation on the small intestine in ischemia-reperfusion injury. *J Pediatr Surg* 1995;30:786-90.
44. Takahashi M, Iwatsuki N, Ono K, Tajima T, Akama M, Koga Y. Hyperbaric oxygen therapy accelerates neurologic recovery after 15-minute complete global cerebral ischemia in dogs. *Crit Care Med* 1992;20:1588-94.
45. Konda A, Baba S, Iwaki T, Harai H, Koga H, Kimura T, et al. Hyperbaric oxygenation prevents delayed neuronal death following transient ischaemia in the gerbil hippocampus. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1996;22:350-60.
46. Kihara M, McManis PG, Schmelzer JD, Kihara Y, Low PA. Experimental ischemic neuropathy: salvage with hyperbaric oxygenation. *Ann Neurol* 1995;37:89-94.
47. Zamboni WA, Brown RE, Roth AC, Mathur A, Stephenson LL. Functional evaluation of peripheral-nerve repair and the effect of hyperbaric oxygen. *J Reconstr Microsurg* 1995;11:27-9.
48. Strauss MB. Refractory osteomyelitis. *J Hyperbaric Med* 1987;2:147-59.
49. Barth E, Sullivan T, Berg E. Animal model for evaluating bone repair with and without adjunctive hyperbaric oxygen therapy (HBO): Comparing dose schedules. *J Invest Surg* 1990;3:387-92.
50. Ueng SW, Lee SS, Lin SS, Wang CR, Liu SJ, Yang HF, et al. Bone healing of tibial lengthening is enhanced by hyperbaric oxygen therapy: a study of bone mineral density and torsional strength on rabbits. *J Trauma* 1998;44:676-81.
51. Wang X, Ding I, Xie H, Wu T, Wersto N, Huang K, et al. Hyperbaric oxygen and basic fibroblast growth factor promote growth of irradiated bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:189-96.
52. Adams KR, Roberts RM, Mader JT. In vitro killing of *Clostridium perfringens* by oxygen with and without polymorphonuclear leukocytes. *Undersea Biomed Res* 1990;17(Suppl):123.
53. Kolski JM, Mazolewski PJ, Stephenson LL, Texter J, Grigoriev VE, Zamboni WA. Effect of hyperbaric oxygen therapy on testicular ischemia-reperfusion injury. *J Urol* 1998;160:601-4.
54. Badwey JA, Karnovsky ML. Active oxygen species and the functions of phagocytic leukocytes. *Annu Rev Biochem* 1980;49:695-726.
55. Eiguchi K, Bertholds M, Grana D, Malateste C, Mareso E, Gomez E, et al. Immunoregulatory effect of HBO on rats. *J Hyperbaric Medicine* 1990;5:187-91.
56. Lahat N, Bitterman H, Yaniv N, Kinarty A, Bitterman N. Exposure to hyperbaric oxygen induces tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) secretion from rat macrophages. *Clin Exp Immunol* 1995;102:655-9.
57. Di Sabato F, Giacobozzo M, Cristalli G, Rocco M, Fusco BM. Effect of hyperbaric oxygen on the immunoreactivity to substance P in the nasal mucosa of cluster headache patients. *Headache* 1996;36:221-3.
58. Xu X, Yi H, Kato M, Suzuki H, Kobayashi S, Takahashi H, et al. Differential sensitivities to hyperbaric oxygen of lymphocyte subpopulations of normal and autoimmune mice. *Immunol Lett* 1997;59:79-84.
59. Raskin P, Lipman RL, Oloff CM. Effect of hyperbaric oxygen on lipid peroxidation in the lung. *Aerosp Med* 1971;42:28-30.
60. Dirks RC, Faiman MD. Free radical formation and lipid peroxidation in rat and mouse cerebral cortex slices exposed to high oxygen pressure. *Brain Res* 1982;248:355-60.
61. Harabin AL, Braisted JC, Flynn ET. Response of antioxidant enzymes to intermittent and continuous hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol* 1990;69:328-35.
62. Oter S, Korkmaz A, Topal T, Ozcan O, Sadir S, Ozler M, et al. Correlation between hyperbaric oxygen exposure pressures and oxidative parameters in rat lung, brain, and erythrocytes. *Clin Biochem* 2005;38:706-11.
63. Boadi WY, Thaire L, Kerem D, Yannai S. Effects of dietary factors on antioxidant enzymes in rats exposed to hyperbaric oxygen. *Vet Hum Toxicol* 1991;33:105-9.
64. Shang F, Gong X, Egtesadi S, Meydani M, Smith D, Perrone G, et al. Vitamin C prevents hyperbaric oxygen-induced growth retardation and lipid peroxidation and attenuates the oxidation-induced up-regulation of glutathione in guinea pigs. *J Nutr Biochem* 2002;13:307-13.
65. Topal T, Oter S, Korkmaz A, Sadir S, Metinyurt G, Korkmazhan ET, et al. Exogenously administered and endogenously produced melatonin reduce hyperbaric oxygen-induced oxidative stress in rat lung. *Life Sci* 2004;75:461-7.
66. Gilder H, McCherry CK. Mechanism of oxygen inhibition of pulmonary surfactant synthesis. *Surgery* 1974;76:72-9.
67. Palmquist BM, Philipson B, Barr PO. Nuclear cataract and myopia during hyperbaric oxygen therapy. *Br J Ophthalmol* 1984;68:113-7.
68. Nuthall G, Seear M, Lepawsky M, Wensley D, Skippen P, Hukin J. Hyperbaric oxygen therapy for cerebral palsy: two complications of treatment. *Pediatrics* 2000;106:E80.
69. Perrins DJ, James PB. Hyperbaric oxygen therapy and multiple sclerosis. *Undersea Hyperb Med* 2002;29:236-8.
70. Pedoto A, Nandi J, Yang ZJ, Wang J, Bosco G, Oler A, et al. Beneficial effect of hyperbaric oxygen pretreatment on lipopolysaccharide-induced shock in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003;30:482-8.
71. Yildiz S, Kiralp MZ, Akin A, Keskin I, Ay H, Dursun H, Cimsit M. A new treatment modality for fibromyalgia syndrome: Hyperbaric oxygen therapy. *J Int Med Res* 2004;32:263-7.
72. Wilson JR, Foresman BH, Gamber RG, Wright T. Hyperbaric oxygen in the treatment of migraine with aura. *Headache* 1998;38:112-5.
73. Chong KT, Hampson NB, Corman JM. Early hyperbaric oxygen therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Urology* 2005;65:649-53.
74. Saito S, Kaiho Y, Namina T, Konda R, Satoh M, Ishidoya S, et al. A case of severe hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *Int Urol Nephrol* 2004;36:349-52.
75. Bratsas KS, Stephanides AA, Spyropoulos E, Zachariades BP, Androulakakis PA. Hyperbaric oxygen therapy for cyclophosphamide induced refractory hemorrhagic cystitis in a child. *J Urol* 2004;172:679.
76. Kalayoğlu-Beşişik S, Abdul-Rahman IS, Erer B, Yenerel MN, Oğuz FS, Tunç M, et al. Outcome after hyperbaric oxygen treatment for cyclophosphamide-induced refractory hemorrhagic cystitis. *J Urol* 2003;170:922.
77. Liptak GS. Complementary and alternative therapies for cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005;11:156-63.
78. Mayston M. Physiotherapy management in cerebral palsy: an update on treatment approaches. *Clin Dev Med* 2004;161:147-60.
79. Collet JP, Vanasse M, Marois P, Amar M, Goldberg J, Lambert J, et al. Hyperbaric oxygen for children with cerebral palsy: a randomised multicentre trial. HBO-CP Research Group. *Lancet* 2001;357:582-6.
80. McDonagh M, Carson S, Ash J, Russman BS, Stavri PZ, Krages KP, et al. Hyperbaric oxygen therapy for brain injury, cerebral palsy, and stroke. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2003;85:1-6.