

ANAEROB İNFEKSİYONLARDA HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Şamil AKTAŞ

İnfeksiyona karşı etkinlik, mikroorganizmanın gelişimini inhibe edici, çoğalmasını önleyici, fonksiyonlarını engelleyici, hatta doğrudan mikroorganizmanın öldürülmesini sağlayarak gerçekleşebilir. Ancak infeksiyona karşı mücadelede yalnızca mikroorganizma hedeflenmez. Konağın savunma sisteminin güçlendirilmesi, konak dokularının mikroorganizmanın gelişimine uygun halden çıkarılması da infeksiyonla mücadelede önemli bir yer tutar.

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO), antimikrobik etkinliğini hem mikroorganizma hem de konak üzerine gösteren medikal bir tedavi yöntemi.

HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Hiperbarik oksijen deyimini ile tümüyle basınç altına alınan hastanın aralıklı olarak %100 oksijen solunması anlaşılır. 1 atmosferlik deniz düzeyi basıncında oksijen solunması ya da oksijenin belirli bir bölgeye topikal uygulanımı hiperbarik oksijen olarak kabul edilmez. Hiperbarik oksijen tek bölmeli-çok bölmeli ya da tek kişilik-çok kişilik basınç odalarında uygulanabilir. Tedavi basınç aralığı 1 atmosferlik deniz düzeyi basıncının hemen üstünden başlar ve maksimum 3 ATA'lık (mutlak atmosfer) basınçta sonlanır (12).

Basınç odası içinde %100 oksijen solunması, dokulara fizyolojik sınırların çok üzerinde oksijen taşınmasına olanak tanır. Tablo 1'de değişik basınçlarda solunan hava ve oksijenin değişik doku kompartmanlarında ulaştığı değerler gösterilmektedir. Fiziksel bir temelle (*Henry Gaz Kanunu: Gazlar sıvılarda parsiyel basınçlarıyla orantılı olarak çözünürler*) dokularda çözünen bu oksijen düzeyine başka hiçbir yol ve tedaviyle ulaşmak mümkün değildir.

Tablo 1. Normal ve hiperbarik şartlarda ideal pO₂ değerleri (mmHg).

	Arteriyal pO ₂	TcpO ₂	Yara pO ₂
1 ATA hava (159)	100	70-75	5-20
1 ATA O ₂ (760)	600	450-550	200-400
2.5 ATA O ₂ (1900)	1800	1400-1500	800-1100

ANTİMİKROBİK ETKİNLİK

Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan basınç ve süreye bağlı olarak mikroorganizmalar üzerine doğrudan etkiler gösterir. Yüksek parsiyel basınçtaki oksijenin yol açtığı oksijen serbest radikallerine karşı savunma sistemleri bulunmadığından ya da yetersiz geldiğinden dolayı anaerob bakteriler üzerine etkiler genellikle bakterisitiktir. Aerob bakteriler ise oksijen serbest radikallerine karşı çeşitli savunma sistemleri ile donatılmışlardır. Buna karşın oksijen basıncının artışı ile belirli bir değerden sonra savunma sistemleri yetersiz kalacağından zarar görürler. Ancak bu düzey çoğunlukla insan hücrelerinin de zarar göreceği değerler arasında; başka bir deyimle HBO tedavisi değerlerinin dışındadır (10). HBO tedavi değerleri arasında aerob bakteriler genellikle tedaviye bifazik yanıt verirler. Örneğin in-vitro olarak *Escherichia coli*'nin gelişimi 1 atmosferlik oksijen basıncı altında artarken,

2 ATA'nın üstündeki basınçlarda inhibe olur. Yine in-vitro olarak 1 ATA'lık oksijen basıncında *P. aeruginosa*'nın gelişimi artmasına karşın 1.5 ATA'nın üstündeki oksijen basınçları bakteriyostatik etkiler gösterir (17).

Aeorob ve fakültatif anaeroblar üzerine sağlanan bakteriyostatik etkinlik; oksijenin yol açtığı aminoasit ve protein sentezinin inhibe olması, metabolik süreçlerin temel kofaktörlerinin etkisizleştirilmesi, DNA ve RNA sentezinin yavaşlaması ile ilişkilendirilmektedir. Ancak önemli bir yol da konak savunma sistemi üzerine etkilerdir.

Bilindiği gibi fagositoz oksijenden bağımsız bir süreçtir. Bununla birlikte fagosite edilen bakterilerin öldürülmesi hipoksik doku koşullarında bozulur. Bu işlemin önemli bir bölümü oksijen varlığında gerçekleşir. Polimorf nüveli nötrofiller tarafından alınan oksijen, süperoksit anyon, hidroksil radikal, hidrojen peroksit gibi yüksek enerjili oksijen radikallerine çevrilerek bakterinin öldürülmesinde kullanılır. Bu süreç ortamda bulunan oksijen parsiyel basıncı ile doğrudan ilişkilidir. İnfekte dokuda oksijen basıncı bir yandan dolaşım bozulması bir yandan da ödem nedeniyle bozulmuştur. Ayrıca ortamda bulunan mikroorganizmaların yüksek oksijen tüketimi de doku hipoksisini derinleştirir. Doku hipoksisinin hiperbarik tedavi aracılığıyla normal düzeylere yükseltilmesi, lökositlerin bozulmuş oksijene bağlı işlevlerini normalleştirmeye yardımcı olur (13).

Hiperbarik oksijen tedavisi kardiyak atım ve doku perfüzyonu üzerine etkilere sahiptir. Başlıca bradikardiye bağlı kardiyak atım azalması ve periferik vazokonstriksiyon, buna karşın dokularda paradoksal bir biçimde yüksek oksijen basıncı antiödem etkinlik sağlar. Hiperbarik oksijen antiödem etkinliğini doku hipoksisi nedeniyle bozulmuş damar geçirgenliğini restore ederek de gösterir (12).

Hiperbarik oksijen tedavisinin bazı antibiyotikler üzerine de etkinliği bulunmaktadır. Bu etkinlik belirli mikroorganizmalar üzerine farklılık gösterir. Anoksik ya da hipoksik koşulların belirli antibiyotiklerin etkinliğini azalttığı; bununla birlikte oksijenin normal düzeye ulaştırılması bazen de fizyolojik düzeylerin üzerine çıkması ile etkilerin arttığı bilinmektedir. HBO bu etkisini değişik yollarla gösterir: İskemik dokularda oksijen basıncının artışı ile aktivitesi optimuma ulaşan antibiyotikler (örn: aminoglikozidler, bazı sulfonamidler, florokinolonlar, trimetoprim, vankomisin), bakterilerin biyosentez reaksiyonlarının inhibisyonuna bağlı olarak etkinliği artan antibiyotikler (örn: sulfonamidler, aminoglikozidler), bakteride oksidasyon-redüksiyon potansiyelinin azaltulmasına bağlı olarak etkinliği artan antibiyotikler (örn: nitrofurantoin, metronidazol) vardır (17).

Hiperbarik oksijen tedavisinin yara iyileşmesi üzerine etkilerinden, bir anlamda enfeksiyona karşı mücadelede özellikle koruyucu olarak yararlanılabilir. HBO problemleri yaralarda neovaskülarizasyonu artırır, kapiller anjiogenez için gerekli kollagen matriks üretimini artırır, fibroblastik aktivasyonu ve epitelizasyonu restore ederek yara iyileşmesi sağlar. Böylece enfeksiyona karşı dolaylı bir etki elde edilmiş olur (12).

ANAEROB İNFEKSİYONLAR VE HBO

Gazlı gangren

Klostridyal myonekroz ya da gazlı gangren; kas nekrozu, kokulu akıntı, şiddetli ağrı, değişik düzeyde gaz oluşumu ve ağır toksemi tablosu ile karakterize hızlı ilerleyen bir enfeksiyondur. Etken çoğunlukla *Clostridium perfringens*'tir. Diğer klostridium türleri de daha seyrek olarak enfeksiyona neden olabilirler.

Bilindiği gibi *Clostridium perfringens* mutlak anaerob değildir. 30 mmHg'lik doku oksijen basıncında serbestçe, 70 mmHg'lik değerlere kadar ise sınırlı biçimde ürer. Doku oksijen basıncının 250 mmHg'ye yükseldiği durumlarda klostridiumun toksin üretimi inhibe olur. Klostridiumların 20'yi aşkın ekzotoksininden 9'u gazlı gangrende görülen lokal ve sistemik değişikliklerden sorumludur. Bunlar arasında alfa toksin, lesitinaz-C, hemolitik ve

nekrotik özelliğiyle önem taşır. Diğer toksinler de sinerjistik etki göstererek infeksiyonun yayılmasını kolaylaştırır. Gazlı gangrenden ölüm toksinlerin yol açtığı toksisiteye, özellikle de kardiyotoksisiteye bağlıdır. Alfa toksin doku tarafından tutulur ve yaklaşık 2 saat içinde detoksifiye edilir. Bu nedenle yeni toksin üretiminin inhibisyonu yaşam kurtarıcı bir önem taşır. Doku oksijen basıncının 300 mmHg'nin üzerine çıkması ile klostridiumlar üzerine bakterisitik etki sağlar. Bu etki bakterilerin serbest oksijen radikallerini detoksifiye edecek düzeyde savunma sistemlerine sahip olmayışına bağlıdır. Genellikle ilk HBO tedavilerinde bu değere ulaşılamasa da toksin üretiminin inhibe olması ile hastalar toksemi tablosundan hızla sıyrılırlar. HBO gazlı gangrende yaşam kurtaran bu özelliği yanı sıra, yaşayan dokular ile nekrotik dokular arasında belirgin bir demarkasyon hattı sağlayarak gereksiz cerrahi girişimleri engeller. Böylece mümkün olan en fazla doku ve ekstremitelere korunmuş olur (3, 9).

Literatürde cerrahi ve antibiyotik tedavisine eklenen HBO ile mortalitenin ve amputasyon oranının düştüğüne yönelik bir çok yayın bulunmaktadır. Bu yayınların toplu olarak değerlendirilmesi sonucunda HBO uygulanmayan toplam 217 olguda mortalitenin % 45.2 olmasına karşın, HBO uygulanan 978 olguda mortalite % 19.3'tür. Yine HBO uygulanmayan olgularda % 50-55 düzeyinde bulunan amputasyon oranı HBO uygulanması ile % 17-18'e çekilmiştir (12).

İstanbul Tıp Fakültesi'nde HBO, cerrahi ve antibiyotik kombine tedavisi ile tedavi edilen gazlı gangren olgularında mortalite Aydın ve arkadaşlarına (2) göre (1992) % 8'den, Çimşit ve arkadaşlarına (7) göre (1994) % 5.5'e düşmüştür.

Peirce (18), gazlı gangren olgularında cerrahi ve antibiyotik tedavisine HBO'nun eklenmesi gerekliliğini şu şekilde özetlemiştir: "Gazlı gangrenin modern tedavisinde antibiyotik, cerrahi debridman ve HBO'nun her birinin birlikte ele alınması gerekir. Bu tedavileri kendi aralarında değerlendirmek için randomize klinik çalışmalar yapmak bile etik değildir".

Gazlı gangrende hiperbarik oksijen tedavisi ilk 24 saatte 2.8-3 ATA'lık basınçta 3-4 seans; sonraki günler 2.5-2.8 ATA'lık basınçta 2 seans şeklinde bir hafta sürelidir. 1999 yılında Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği tarafından düzenlenen "Ortopedik İnfeksiyonlar" konulu toplantıda kabul edilen multidisipliner tedavi protokolü metnin sonunda yer alan tablo 2'de gösterilmiştir (1).

Nekrotizan fasiit

Nekrotizan fasiit ve diğer klostridyal myonekroz dışı nekrotizan yumuşak doku infeksiyonları genellikle mikst karakterli, yüksek mortaliteli ve morbiditeli hastalıklardır. Fakültatif aerobik ve anaerobik bakteriler sinerjistik etkiler gösterir. Bu tarz bir flora ya travmatik ya da cerrahi girişimden sonra yerleşir. Hastaların önemli bir kısmı immün bakımdan sorunludur. Genellikle diyabetik, damar yetmezliği bulunan ve yaşlı hastalarda bu tür infeksiyonlara daha sık rastlanır.

İnfeksiyon tipik olarak doku hipoksisine yol açar. İnfeksiyon alanında endarterit hipoksiyi artırır. Dokuda oksijen düzeyinin çok azalması anaerobik bakterilerin rahatça üremesine yol açar. HBO ile doku oksijen basıncının artışı anaerobik bakteriler üzerine direkt toksik etki sağlar. Ayrıca doku oksijen basıncının normalleştirilmesi makrofajların doku hipoksisi nedeniyle bozulmuş işlevlerini de düzeltir (4,6).

Uygun antibiyotik kullanımı ve cerrahi girişimler tedavinin esasını oluşturur. Ancak 1980'lerden bu yana yapılan araştırmalar tedaviye HBO'nun eklenmesiyle mortalite oranının düştüğünü, cerrahi girişim sayısının ve amputasyon oranının azaldığını göstermiştir. Bu yayınların toplu olarak değerlendirilmesiyle HBO uygulanmayan toplam 229 olguda mortalite % 45.8'den, tedaviye HBO eklenen 144 olguda % 21.5'e düşmüştür (12).

Taviloğlu ve Günay (22)'nin 1995 yılında HBO uygulanmayan ekstremitelere tutulumlu nekrotizan fasiit olgularında mortalite % 20, 1997 yılında sundukları serilerinde ise

% 27'dir (21). Buna karşılık Çimşit (6)'in serisinde HBO ile tedavi edilen 5 nekrotizan fasiit olgusunda mortalite % 0'dır.

Nekrotizan fasiit ve diğer klostridyal myonekroz dışı nekrotizan yumuşak doku infeksiyonlarında tedavi, 1999 yılında Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği tarafından düzenlenen "Ortopedik İnfeksiyonlar" konulu toplantıda kabul edilen multidisipliner tedavi protokolü olarak metnin sonunda yer alan tablo 2'de gösterilmektedir (1).

Fournier gangreni

Fournier gangreni penoskrotal bölgenin ya da vulvanın aerobik-anaerobik mikst infeksiyonudur. Ayrı bir isimle anılsa da aslında skrotum ve perianal bölgenin nekrotizan fasiiti ya da klostridyal myonekroz dışı nekrotizan infeksiyonu olarak kabul edilebilir. Hastalık daha çok perianal bir infeksiyondan veya perirektal bir abseden kaynak alır. Hastalar genellikle immün yetersizlik içinde olan, diyabetik veya yaşlı hastalardır. Travma, yapısal anormallikler, lokal veya sistemik infeksiyonlar predispozan faktörlerdir. En sık rastlanan mikroorganizmalar enterobakteriler ve *B.fragilis*'i de içeren çeşitli anaeroblardır. Hastaların immün yetersizliğiyle birlikte infeksiyonun kötü karakteri oldukça yüksek bir mortaliteye yol açmaktadır (12).

Cerrahi ve antibiyotik tedavisine yardımcı olarak HBO'nun eklenmesi ile mortalitede giderek azalma görülmektedir. Mader (16)'in 22 hastalık serisinde HBO uygulanmayan hastalarda mortalite % 67, HBO grubunda ise % 25'tir. Wattel (23)'in HBO ile tedavi edilen Fournier gangreni serisinde mortalite % 15, Korhonen ve arkadaşları (14)'ın 33 hastalık serisinde ise yalnızca % 9'dur. Pizzorno ve arkadaşlarının (19) HBO ile tedavi edilen 11 hastalık serisinde mortalitenin % 0 olduğu görülmektedir. Hollabaugh ve arkadaşlarının (11) serisinde yalnızca cerrahi ve antibiyotikle tedavi edilen 12 hastada mortalite % 42, buna karşılık tedavilerine HBO eklenen 14 hastada ise mortalite %7 olarak saptanmıştır.

Taviloğlu ve Günay (22)'in 1995 yılında HBO uygulanmayan perine tutulumlu nekrotizan fasiit olgularında mortalite % 50, 1997 yılında sundukları serilerinde ise % 62'dir (21). Buna karşılık Sümen ve arkadaşlarının (20) serilerinde HBO ile tedavi edilen 4 Fournier gangreni olgusunda mortalite % 0'dır. Çarkman ve arkadaşlarının (5) HBO ile tedavi edilmeyen 13 Fournier gangreni olgusunda mortalite % 54 iken, tedavilerine HBO eklenen 21 hastada mortalitenin % 14 olduğu görülmektedir.

Intrakranial abseler

Bu infeksiyonlar % 90 çoğunlukla anaerobik bakterilerin neden olduğu ve sık görülmemesine rağmen yüksek mortalite ile seyreden infeksiyonlardır. Anaerobik bakterilere aeroblar eşlik edebilir ve nadiren de kültürde yalnızca aerobik bakteriler üretilir.

HBO tedavisi intrakranial abselerde diğer anaerobik infeksiyonlarda gösterdiği etkilerden daha fazlasına sahiptir. Beyin dokusunda oksijen basıncının artışı bir yandan bakteriler üzerinde direkt toksik etkiler yaratırken, bir yandan da kafa içi basıncın azalmasına neden olur. Bu etki sekonder beyin hasarını önlemede ya da tedavide büyük öneme sahiptir. HBO ayrıca bu infeksiyonda sık görülen kafatası kemikleri osteomyelitinin tedavisinde de etkindir (15).

Çeşitli serilerde intrakraniyal abseye bağlı mortalite % 10-36 arasında değişmektedir. Lampl ve Frey (15)'in 13 hastalık serilerinde ise HBO ile tedavi edilen intrakraniyal abseli hastalar arasında mortalite % 0'dır.

Mantar ve parazit infeksiyonları

Birçok mantar ve parazit kendilerini oksijenin yüksek enerjili ve toksik serbest radikallerinden koruyacak düzeyde savunma sistemlerinden yoksundur. HBO'nun bu tür infeksiyonlar üzerine etkilerini gösteren sınırlı sayıda yayın bulunmakla birlikte bu konu daha fazla verinin toplanmasını gerektirmektedir (8,17).

Tablo 2. Nekrotizan yumuşak doku infeksiyonları tedavî protokolü.

Klostridial myonekroz (Gazlı gangren)	Klostridial myonekroz dışı nekrotizan deri ve yumuşak doku infeksiyonları (Nekrotizan fasiit, kreptan anaerobik selülit, bakteriyel sinerjistik gangren vb.)
<p>1. Gün 1. Şüphe 6 saat-3 günlük hikaye, lokal ödem, sulu-koyu renkli akıntı, ciddi ağrı-ağrılık hissi, şuur bozukluğu-sistemik toksemi belirtileri, ciltte sarı-bronz renk değişikliği, yarının açık yara olması şart değil, gaz veya kreptasyon olabilir, şart değil. (hasta dışarıdan gelmişse, alçı ve sargıların muayene öncesi çıkarılması şarttır!)</p> <p>2. Vital bulguların kontrolü, monitorizasyonu ve stabilizasyonu (sıvı replasmanı için: IV Ringer laktat, gerekirse kan)</p> <p>3. Laboratuvar Tam kan sayımı, BUN, kreatinin, CPK, LDH, bilirubin, ALT, AST, elektrolitler, akciğer grafisi ve tutulan bölgenin yumuşak doku dozunda grafisi</p> <p>4. Konsültasyon Ortopedi+İnfeksiyon Hastalıkları+Deniz ve Sualtı Hekimliği</p> <p>5. Tetanoz profilaksisi Aşı+250 IU TIG Serum anti-gazlı gangren uygulanmayacaktır 6. Cerrahi girişim+antibiyotik+hiperbarik oksijen (HBO) Sistemik antibiyotik vermeden, üstteki nekrotik ve dış ortama teması olan cilt-ciltaltı debridmanından sonra derin dokudan Gram yayma ve kültür için örnek alma. Konvansiyonel, kültür+tiyoglukonatlı veya kıymalı buyyona anaerob kültür+Gram yöntemiyle boyama. Gram yöntemiyle boyamada: Büyük Gram-pozitif çomaklar ve nadir lökosit. * Penisilin 2 milyon U her iki saatte+klindamisin 900 mg IV 8 saatte bir 14 gün debridman Ampütasyon ve geniş debridman Ampütasyon ve geniş debridman kararı HBO tedavisini takiben 24. saatte verilecektir. * HBO: ilk 24 saat, 3-4 seans, 2.8-3 ATA basınçta, 90 dakika % 100 oksijen</p>	<p>1. Gün 1. Şüphe * >3 günlük hikaye predispozan faktörlerin varlığı: Diyabet, periferik damar hastalığı, IV ilaç bağımlılığı, kronik böbrek hastalığı, obesite, immün yetmezlik, malignite, cerrahi girişim * deride nekroz, bül, hiperulan akıntı</p> <p>2. Vital bulguların stabilizasyonu</p> <p>3. Tetanoz aşısı+250 IU TIG</p> <p>4. Laboratuvar Tam kan sayımı, glikoz, BUN, kreatinin, tutulan bölgenin grafisi</p> <p>5. Konsültasyon (Ortopedi+İnfeksiyon Hastalıkları+Deniz ve Sualtı Hekimliği) * Klinik, klostridial myonekrozla uyumlu değilse, ve yaymada Gram-pozitif çomak+nadir lökosit saptanmazsa, ve kas tutulumu yoksa, klostridial myonekroz dışı nekrotizan deri ve yumuşak doku infeksiyonu olarak kabul edilir.</p>
<p>2. Gün 1. Vital bulguların takibi ve stabil tutulması 3. Konsültasyon (Ortopedi+İnfeksiyon+Deniz ve Sualtı) a. Kültürde Clostridium dışında Gram-negatif üreme varsa 3. kuşak sefalosporin ekle, yoksa aynen devam et b. Kanayan vital kas görülene dek geniş debridman c. Günde 2 seans 2.5-2.8 ATA 90 dakika HBO</p>	<p>Antibiyoterapi: Ampisilin/sulbaktam 4x2 g IV+amikasin 15 mg/kg tek dozda yavaş IV Debridman, fasiyektomi HBO tedavisi için danış</p> <p>2. Gün Vital bulguların takibi ve stabil tutulması (üçlü konsültasyon) Antibiyoterapiye devam et veya kültür sonucuna göre modifiye et Yara bakımı HBO- Yardımcı tedavi?</p>
<p>3. 4. 5. Gün * Antibiyoterapi aynı * HBO aynı * Yara bakımı</p>	<p>3-13. Günler * Yarının kapatılmasına yönelik rekonstrüktif işlemler * Plastik cerrahi konsültasyonu * Antibiyoterapiye devam</p>
<p>6. Gün * Hastanın durumuna göre HBO sonlandırma kararı * Yarının kapatılmasına yönelik rekonstrüktif işlemler * Plastik cerrahi konsültasyonu * Antibiyoterapiye devam</p>	<p>10-14. Gün * Antibiyoterapiyi sonlandır * Hastayı yeniden değerlendirip definitif cerrahi tedavi (osteosentez gibi) kararı ver * Böyle bir gereklilik yoksa hastayı taburcu et</p>
<p>10-14. Gün * Antibiyoterapiyi sonlandır * Hastayı yeniden değerlendirip definitif cerrahi tedavi (osteosentez gibi) kararı ver * Böyle bir gereklilik yoksa hastayı taburcu et</p>	<p>14. Gün * Antibiyoterapiyi sonlandır * Hastayı yeniden değerlendirip definitif cerrahi için karar ver * Böyle bir gereklilik yoksa hastayı taburcu et</p>

KAYNAKLAR

- 1- Aktaş Ş, Kocaoğlu M, Mülazımoğlu M: Nekrotizan deri ve yumuşak doku infeksiyonları protokolü, "İ R Tözün, M Demirhan, H Özsüt (eds): *Ortopedik Enfeksiyonlar*" kitabında s. 104, Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği Yayını, İstanbul (1999).
- 2- Aydın S, Aktaş Ş, Çimşit M: Gazlı gangrende antibiyotik, cerrahi ve hiperbarik oksijen kombine tedavisi, *ANKEM Derg* 6:121 (1992).
- 3- Bakker D J: Clostridial myonecrosis, "J C Davis, T K Hunt (eds): *Problem Wounds, The Role of Oxygen*" kitabında s. 153, Elsevier, New York (1988).
- 4- Bakker D J: Selected aerobic and anaerobic soft tissue infections; diagnosis and the use of hyperbaric oxygen as an adjunct, "A P Kindwall (ed): *Hyperbaric Medicine Practice*" kitabında s. 395, Best Publ, Arizona (1995).
- 5- Çarkman S, Apaydın B, Paksoy M, Çerçel A, Kapan M, Şirin F: Fournier gangrenin tedavisinde hiperbarik oksijenin yeri, 3. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi, Özet Kitabı* s. 98, Antalya (1999).
- 6- Çimşit M: Nekrotizan fasiitis'te neden HBO? Dünyadan ve Türkiyeden örnekler, *Klinik Gelişim* 13:262 (2000).
- 7- Çimşit M, Aydın S, Aktaş Ş: Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in selected indications, *Proceedings of the XX. Annual Meeting of EUBS*, s. 347 (1994)
- 8- Farmer J C, Kindwall E P: Use of adjunctive hyperbaric oxygen in the management of fungal disease, "A P Kindwall (ed): *Hyperbaric Medicine Practice*" kitabında s. 581, Best Publ, Arizona (1995).
- 9- Heimbach R D: Gas gangrene, "A P Kindwall (ed): *Hyperbaric Medicine Practice*" kitabında s. 373, Best Publ, Arizona (1995).
- 10- Hohn D C: Oxygen and leucocyte microbial killing, "J C Davis, T K Hunt (eds): *Hyperbaric Oxygen Therapy*" kitabında s. 101, UHMS Inc., Maryland (1977).
- 11- Hollabaugh R S, Dmochowski R R, Hickerson W L, Cox C E: Fournier's gangrene: therapeutic impact of hyperbaric oxygen, *Plast Reconstr Surg* 1:94 (1998).
- 12- Hyperbaric Oxygen Therapy: A Comitee Report, s. 29, UHMS, Maryland (1996).
- 13- Jain K K: Hyperbaric oxygen therapy in infections, "K K Jain (ed): *Textbook of Hyperbaric Medicine*" kitabında s. 390, Best Publ, Arizona (1996).
- 14- Korhonen K, Hirn M, Niinikoski J: Hyperbaric oxygen in the treatment of Fournier's gangrene, *Eur J Surg* 164:251 (1998).
- 15- Lampl L A, Frey G: Hyperbaric oxygen in intracranial abscess, "A P Kindwall (ed): *Hyperbaric Medicine Practice*" kitabında s. 661, Best Publ, Arizona (1995).
- 16- Mader J T: Mixed anaerobic and aerobic soft tissue infections, "J C Davis, T K Hunt (eds): *Problem Wounds, The Role of Oxygen*" kitabında s. 173, Elsevier, New York (1988).
- 17- Park M K, Muhvich K H, Myers R A M, Marzella L: Effects of hyperbaric oxygen in infectious diseases. Basic mechanisms, "A P Kindwall (ed): *Hyperbaric Medicine Practice*" kitabında s. 141, Best Publ, Arizona (1995).
- 18- Peirce E C: Gas gangrene: a critique of therapy, *Surg Rounds* 7:17 (1984).
- 19- 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* 158:837 (1997).
- 20- Sümen G, Artvinli E, Çimşit M: Fournier gangreni ve hiperbarik oksijen tedavisi, 1. *Travma ve Acil Cerrahi Kongresi, Bildiri Özetleri* s. 200, İstanbul (1995).
- 21- Taviloğlu K, Cabioğlu N, Çağatay A, Özsüt H: Nekrotizan fasiitis, 2. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi, Bildiri Özetleri* s. 139, İstanbul (1997).
- 22- Taviloğlu K, Günay K: Nekrotizan fasiitis tedavisine yaklaşım, 1. *Travma ve Acil Cerrahi Kongresi, Bildiri Özetleri* s. 199, İstanbul (1995).
- 23- Wattel F, Ohresser P, Mathieu D: Perineal gangrene, *J Hyperbaric Med* 1:215 (1986).