

MANDİBULER OSTEORADYONEKROZDA HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİ PROTOKOLÜ

Şamil Aktaş¹ Sinan Soley² Özen Doğan³

Yayın kuruluna teslim tarihi : 27.12.1994
Yayına kabul tarihi : 30.3.1995

Özet

Osteoradyonekroz, baş ve boyun bölgesi tümörlerinin radyoterapisi sonrası cerrahi müdahaleye bağlı olmaksızın da özellikle mandibulada gelişebilen bir komplikasyondur. Eski yaklaşım osteoradyonekrozu radyoterapi uygulanmış bölgede travma ve enfeksiyon nedeniyle gelişen bir lezyon olarak tanımlamaktaydı. Yeni yaklaşıma göre ise osteoradyonekroz, radyoterapi uygulaması sonrası hipoksik, hipovasküler ve hiposelüler bir karakter kazanan dokuda gelişen bir tür iyileşmeyen yaradır. Radyasyon öncesi diş çekimi ve tümör cerrahisi gibi girişimler de osteonekrozla sonlanabilir. Bu durumdan korunmanın en uygun yolu girişimlerin radyoterapiden en az üç hafta önce yapılmasıdır. Ancak son yıllardaki çalışmalar ilk yıl içinde osteoradyonekroza neden olmayacak bir diş çekiminin dördüncü yılda bu sonucu doğurabileceğini göstermektedir. Bundan dolayı radyoterapi sonrası gerekebilecek bir cerrahi girişim, dokunun hipoksik karakteri progresif olduğundan, akut iyileşme döneminin hemen ardından yapılmalıdır.

Osteoradyonekrozun gelişimini ortaya çıkaran tüm bu nedenlerden ötürü antihipoksit, antibakteriyel ve neovaskularizasyonu restore edici etkilere sahip hiperbarik oksijen (HBO) tedavisinin kullanımı ön plana çıkmıştır. Medikal, cerrahi ve HBO tedavisinin belirli bir protokolle ve uygun zamanlama ile yürütülmesi, mandibuler osteoradyonekrozda koruyucu ve tedavi edici yararlar sağlar.

Anahtar sözcükler: Hiperbarik oksijen, mandibuler osteoradyonekroz, radyoterapi.

RADYOTERAPİ

Tıbbi uygulamalarda iki tip iyonize radyasyon kullanım alanı bulunmaktadır: İlki, atom nükleuslarından kaynak alan gamma ışınları ve elektron tabakadan kaynak alan X ışınlarının oluşturduğu elektromanyetik radyasyon; ve ikincisi, elektron, foton, alfa parçacık, nötron ve ağır yüklü iyonların oluşturduğu parçacık radyasyon.

HYPERBARIC OXYGEN THERAPY PROTOCOL IN MANDIBULAR OSTEORADIONECROSIS

Abstract

Osteoradionecrosis is a complication seen after head and neck region tumour radiotherapy which might develop especially in mandibula independent of surgical intervention. The old fashioned concept was, trauma and infection was leading to osteoradionecrosis. The new concept is a chronic, unhealed wound of the hypoxic, hypovascular and hypocellular character gaining tissue of radiation therapy. Tooth extraction and tumor surgery like procedures before radiation may lead to osteonecrosis. The best way to prevent this is to perform these procedures at least three weeks before radiotherapy. However, studies performed in recent years reveal that tooth extraction which might not cause osteoradionecrosis in the first year but may result even after four years. Therefore if surgical procedure needed after radiotherapy it should be done just after the early recovery period due to the progressive changes of the tissue.

All the reasons that lead to osteoradionecrosis put hyperbaric oxygen therapy to the first step in treating this complication because of the antihypoxic, antibacterial and neovascularization effect of hyperbaric oxygen. Therefore, medical and surgical treatment of mandibular osteoradionecrosis should be combined with HBO in a protocol for gaining better success and prevention.

Key words: Hyperbaric oxygen, mandibular osteoradionecrosis, radiotherapy.

Belirli bir alana uygulanan radyasyon miktarı Röntgen, Rad ya da Gray (Gy) cinsinden radyasyon dozunu verirken, bu dozun zamanla ilişkisi radyasyon oranını oluşturur (11).

İyonize radyasyon atom çekirdeklerini etkileyerek bunlardan yüklü partikül ayırır. Bu etki indirekt etki olarak kabul edilir. Yüklü partiküller indirekt etki ile dokulardaki atomların elektron ya-

1 Doç Dr İÜ İst Tıp Fak Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalı

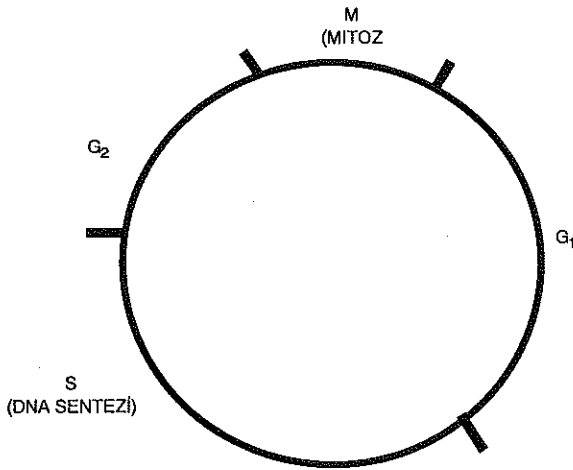
2 Dr İÜ Diş Hek Fak Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

3 Doç Dr İÜ Diş Hek Fak Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

pıllarını bozarlar. Bu atomlar DNA, RNA, enzimler, hücre membranı gibi oluşumların içinde yer alabilir. Ya da su molekülleri etkilenerek serbest radikaller, H, OH oluşabilir (15).

İyonize radyasyonun biyolojik materyal üzerine etkileri dört ana başlık altında incelenebilir: moleküllerin iyonizasyona ya da eksitasyona uğradığı fiziksel basamak, metastabil durumun ve enerji transferinin özellikle dokulardaki su moleküllerini etkilediği fizikokimyasal basamak, nükleik asit, protein ve lipidler gibi üç önemli hücrel molekülün etkilendiği kimyasal basamak ve süresi 10 saniyeden yıllara dek değişen biyolojik basamak. Hücrel siklus ile biyolojik etkiler arasında çok yakın bir ilişki vardır. Genellikle hücreler iyonize radyasyondan en sık G₂, geç G₁, erken S ve M basamaklarında etkilenir. Erken G₁ ve geç S dönemindeki hücreler ise göreceli bir direnç gösterir (11,15). (Şekil 1)

Şekil : 1 Hücre siklusu (11)



Hüresel etkiler:

Radyasyondan sonra hücre ölümü iki sınıfa ayrılır: Yüksek doz radyasyondan sonra görülen ve hücre ayırımı göstermeyen *interfaz ölüm* osteosit, bağ dokusu ve kas hücreleri gibi üreme aktivite düşük hücrelerin ölüm nedenidir.

Düşük dozda radyasyonla bile (terapötik kullanım) neoplastik hücreler, endotelyum, osteoblast, kemik iliği hücreleri gibi sık üreyen hücreleri etkileyen *reproduktif ölüm*. Bu tip hücreler hatalı mitoz nedeniyle ya mitoz döneminde ya da mitozdan hemen sonra ölebilirler. Bir kısmı ölmeden önce bir süre bölünebilir. Bir kısmının ise prolifere

rasyon yetenekleri azalır. Fonksiyonel kapasitelerini düşüren bu durum nedeniyle örneğin fibroblastlar yeterli kollajen sentezleyemezler, osteoblastlar osteosit oluşturamazlar (11).

Dokusal etkiler:

Hızlı bölünen hücrelerin oluşturduğu yüksek duyarlılıktaki dokular (örneğin, kemikliği, deri mukaoza epiteli) ile yavaş bölünen hücrelerden oluşan, az duyarlı dokular (örneğin, sinir ve kas dokular) arasında bağ dokusu gibi ara duyarlılıkta dokular yer alır. Düzenli olarak bölünen epitel hücreleri nedeniyle reproduktif ölüm kısa bir sürede gerçekleşir ve böylece radyasyon dermatininin ve mukozitinin klinik olarak ortaya çıkışı erkendir. Ancak damar endoteli gibi ara duyarlılığa sahip dokularda hücre ölümleri ve fonksiyonel kapasitenin düşmesi geç dönemde gözlenir. Mikrovasküler zemindeki bu değişimler osteoradyonekrozun temelini oluşturur (15).

Normal doku irradyasyondan sonra histopatolojik dört aşama gösterir.

Faz 1: Sıklıkla küçük damarlarda ve bağ dokuda olmak üzere akut hasarlar karakterizedir.

Faz 2: Akut etkilerin iyileşme dönemidir, arteriyolakapiller fibroz başlayabilir.

Faz 3: Parankim dokuda belirgin bir değişim görülmezken damarsal yapıda progressif değişimlerle karakterizedir.

Faz 4: Geç parankimal dejenerasyon dönemidir. Bu ya normal yaşlanmada olduğu gibi hipoplazi, atrofi ve fibrozla ya da Frank nekrozda olduğu gibi hızlı bir doku yıkımıyla seyredir.

Tüm bu değişimlerin hızı ve tutulan dokuların miktarı total radyasyon dozu ve doz oranıyla ilişkilidir (4).

İrradyasyondan sonra klinik sınıflama da dört periyoda ayrılır (11):

Akut klinik periyod: Radyasyon tolerans limitlerinin aşılp aşılmadığına bağlı olarak sessiz kalabilir (ilk altı ay).

Subakut klinik periyod: Akut hasarın iyileşme dönemi bitmiştir. Kalıcı hasar kronik bir biçimde ilerlemekte olup klinik görünüm damar yapıdaki hasara bağlıdır (2. altı ay).

Kronik klinik periyod: Damar yapıdaki bozukluk hipoperfüzyonla sonlanarak artan fibroz ve parankimal dejenerasyon, travma ve enfeksiyona direnci düşürür (2-5 yıl).

Geç klinik periyodu: Kronik periyoda benzer değişimler yavaşlamış olarak sürerken normal yaşlanma işe karışabilir. Karsinogenez bu dönemde ortaya çıkabilir (5. yıldan sonra).

MANDİBULER OSTEORADYONEKROZ

Osteoradyonekroz (ORN) sternum, kafatası, pelviste de görülmesine rağmen özellikle mandibulayı ilgilendiren bir patolojidir. Bu durumun başlıca nedenleri baş ve boyun bölgesi tümörlerinin sıklığı, bu bölge tümörlerinde radyoterapinin sık ve başarılı olarak kullanılması, mandibulanın maksillaya oranla yüksek yoğunluğu ve düşük damarsal yapısıdır (5,16).

Mandibula ORN'nun tedavisi ve koruyucu yaklaşımı fizyopatolojisine dayanmaktadır. Eski yaklaşım radyoterapi görmüş bölgenin enfeksiyona direncinin düşüklüğü nedeniyle ORN'nin bir tür "radyasyon osteomyeliti" olduğu yönündeydi. Böylece radyoterapi sonrası travma, örneği diş çekiminin, enfeksiyona ve bunun da ORN'ye yol açtığı kabul edilmekteydi. 1983'te Marx'ın ortaya koyduğu yeni yaklaşıma göre ORN, radyasyonun yol açtığı bir tür iyileşmeyen yaradır. Radyasyondan sonra progressif bir biçimde oluşan hipovasküler-hiposellüler-hipoksik doku ve bu dokuda spontan ya da travma kaynaklı doku yıkımıyla ortaya çıkan iyileşmeyen yara bu görüşün temelini oluşturmaktadır. Bu temel üzerinde şekillenen koruyucu ve tedavi edici yaklaşım ise hiperbarik oksijen yardımıyla doku hipoksisinin ortadan kaldırılması, neovaskülarizasyonun sağlanması ve cerrahi girişimdir (17).

HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Medikal bir tedavi yöntemi olan Hiperbarik Oksijen (HBO) deyimi ile tümüyle kapalı bir basınç odasına alınan hastaya 1 ATA'dan daha yüksek basınçta %100 oksijen solutulması kastedilir. 1 atmosfer basınçta saf oksijen solunumu ya da oksijenin topikal uygulanımı HBO olarak kabul edilmez (2).

Henry gaz kanunu uyarınca solunan oksijen parsiyel basıncı artışı, plazmada çözünen oksijen basıncının da artmasını sağlar. Böylece 3 ATA'lık basınçtaki HBO uygulaması sırasında hemoglobine bağlı olmadan 100 ml plazmada 6 ml ek oksijen taşımak mümkün olur. Bu durum hipoksi ile seyreden patolojilerin tedavisinde önem taşır (1).

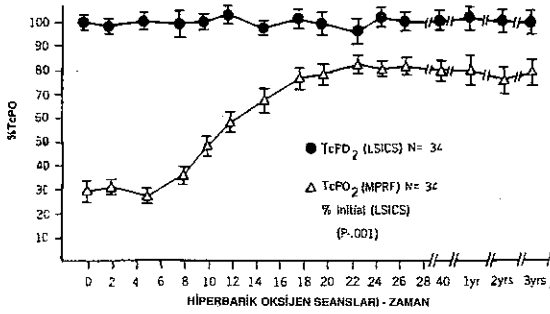
HBO potansiyel bir vazokonstriktördür. Doku oksijen miktarı yüksekken parodoksal bir biçimde sağlanan bu vazokonstrüksiyon deri ve kemik grefti uygulamalarında ödemi engellemekte kullanılabilir (1).

Doz/zaman ilişkisine bağlı olarak HBO anaeroblar ve aeroblar üzerine kesin bakteriostatik ve bakteriositik etkilere sahiptir. Hipoksik koşullarda bozulmuş lökosit fonksiyonları HBO ile restore edilerek antimikrobik etki sağlanır. Ayrıca HBO bazı antibiyotiklerin etkisini düzenler ve bazı bakteri toksinleri üzerinde inhibe edici ya da inaktive edici etkilere sahiptir (12).

İyileşmeyen hipoksik lezyonlarda düşük oksijen miktarının artırılması fibroblastik aktiviteyi uyarır. Fibroblastik aktivite ile kollajen sentezi ve kollajen matriks oluşumu için 30-40 mmHg doku oksijen basıncına gereksinim vardır. Kollajen matriks oluşumu neovaskülarizasyon için temel teşkil eder. Hipoksik-hipovasküler-hiposellür doku ile karakterize ORN'de HBO kaynaklı anjiogenez önem taşır (13,19).

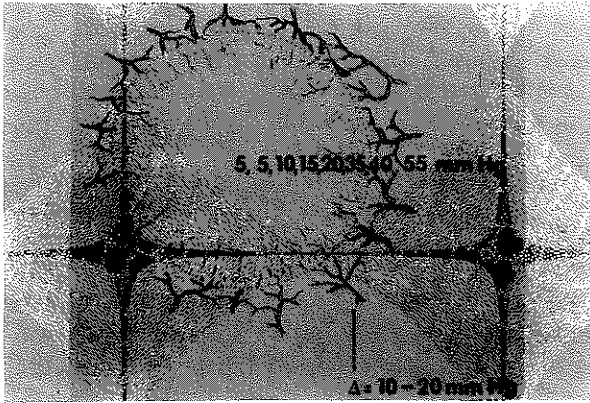
HBO'nün gelişen dişlerde sert doku formasyonunu ve kemik matriks üretimini artırdığı, örneğin mandibula fraktürü iyileşmesinde mineralizasyon miktarında artma sağladığı deneysel olarak gösterilmiştir (6,7,22,23). Osteoblastik ve osteoklastik aktiviteler oksijene bağımlı süreçlerdir. HBO ile sağlanan yeterli oksijen miktarının osteogenezini düzenlemesi özellikle osteomyelit ve osteoradyonekroz tedavilerinde önem taşır (5). Mandibuler ORN tedavisinde HBO'nun sağladığı anjiogenez ve fibroplazi hıptopatolojik ve doku parsiyel oksijen basıncı ölçümü (TcPO₂) yöntemleriyle gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre HBO tedavisiyle TcPO₂ ölçümleri üç fazlı bir değer göstermektedir. İlk sekiz seanslık sessiz dönemde TcPO₂ değerleri normalin %30±5'i düzeyinde değişmeden kalırken histopatolojik olarak kapiller tomurcuklanma ve kollajen sentezi belirgindir. 18-23'üncü seanslara dek olan dönem hızlı yükselme dönemi olup TcPO₂ değerleri normalin %82±4'üne ulaşır. Bu dönemde neovaskülarizasyon gerçekleşir ve fibroplazi daha belirgin, kollajen üretimi daha organize bir hal alır. Bu dönemin ardında yer alan plato fazında oksijen değerleri %80-85 düzeyinde kalır. Gerçekleşen maksimum anjiogenez uyarımını durdurur ve böylece iyileşme süreci tamamlanır. Üç yıllık bir süre sonunda yapılan ölçümlerde bile bu düzeyin korunduğu saptanmıştır (16). (Şekil 2)

Şekil 2: TcPO₂ ölçümleri ile vasküler yoğunluk ve HBO seansları ilişkisi (16)

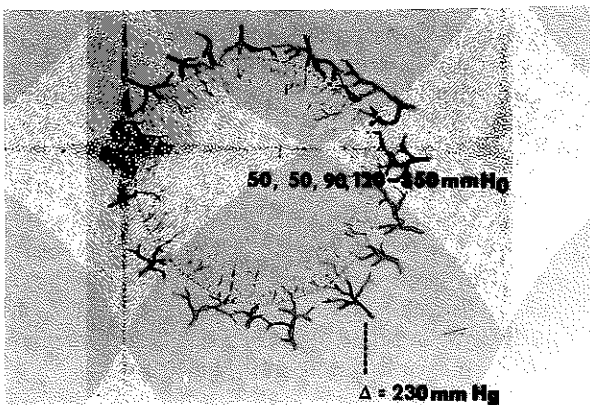


Benzer bir çalışmada TcPO₂ ölçümleri ORN'li bölgede periferden merkeze doğru yapılmış ve HBO etkisiyle oluşturulan oksijen gradyeninin anjiogenez üzerine etkileri gösterilmiştir (16). (Şekil 3 a, b, c,d)

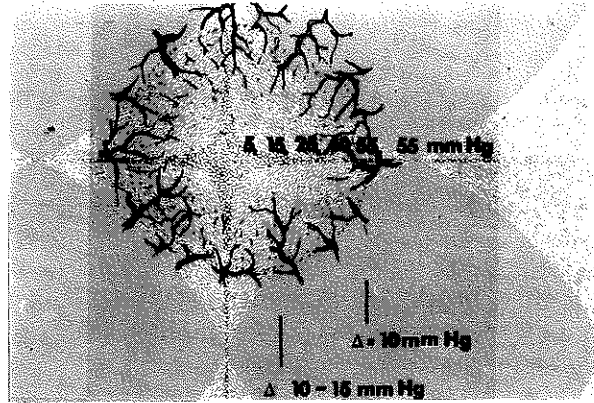
Şekil 3a: Radyoterapi bölgesinde perifer ile merkez arasında düşük gradyenli olarak ölçülen oksijen basıncı (16).



Şekil 3b: Radyoterapi bölgesinde perifer ile merkez arasında düşük gradyenli olarak ölçülen oksijen basıncı (16)



Şekil 3c: Periferden damarlanmanın izlendiği hızlı yükseliş fazında oksijen değerleri (16)



Şekil 3d: Plato fazında gradyen kaybolmuştur. İyileşme dönemi sonu (16).



HBO'nun anjiogenez üzerine etkileri mikroangiografik ve histolojik olarak ve laser doppler flowmetry yöntemine dayanan çalışmalarla da gösterilmiştir (3,9).

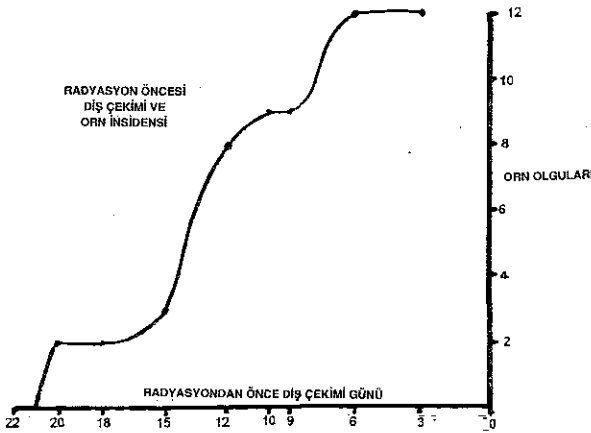
MANDİBULER OSTEORADYONEKROZ TEDAVİ PROTOKOLÜ

Mandibuler ORN tedavisinde cerrahi tedavi, antibiyoterapi ve HBO tedavi protokolü birçok çalışmada uygulanmıştır (8,10,20,21). "UHMS Hyperbaric Oxygen Committee" tarafından ORN, hiperbarik oksijen tedavisi kesin endikasyonlar sınıfında kabul edilmektedir (4), HBO mandibuler ORN'de tedavi edici özelliğinin yanında koruyucu değere de sahiptir. Marx'ın bir çalışmasında daha önceden radyoterapi görmüş hastalara diş çekimi öncesi HBO veya penisilin tedavisi uygulanmış ve HBO gören grupta ORN gelişme oranı

penisilinle tedavi edilen gruba oranla anlamlı bir biçimde düşük bulunmuştur (18).

ORN'den korunmada ilk adım radyoterapi öncesi intraoral yapıların değerlendirilmesine dayanır. Prognozu kötü dişlerin çekimi ve periodontal hastalıkların tedavisi ile ORN gelişiminde önemli bir faktör ortadan kaldırılır (4). Cerrahi girişiminden sonra radyoterapie kadar geçen dönemde yeterli iyileşme süresi önem taşır. 12 günlük bir süre içinde ORN sıklığı en fazla iken, 15. günde anlamlı bir biçimde azaldığı, 21 günlük bir ara ile ise hiç görülmediği ortaya konulmuştur (15). (Şekil 4)

Şekil 4. Radyoterapi öncesi diş çekimi süresi ve ORN (15)



Marx ve Johnson'un 268 hastada uyguladığı Marx-Miami Üniversitesi protokolü ile hastaların tamamında iyileşme sağlanmıştır (16). Bu protokole göre:

1. Aşama: En az altı ay süren komplikasyonsuz ORN olguları 2.4 ATA'da günlük 90 dakika süre ile 30 seans HBO'ya alınır. Antibiyotik tedavisi sürdürülürken lezyon serum fizyolojikle irrigé edilir ve cerrahi girişim uygulanmaz. Tutulan kemik miktarında, reabsorbsiyon ve spontan sekestasyonda azalma yararlanma olarak kabul edilir ve ek 10 seans HBO ile tedavi sonlandırılır. Enflamasyonun sürmesi, mukozal proliferasyonun görülmemesi ve kemik dokuda yararlanma saptanmadığı durumda ikinci aşamaya geçilir.

2. Aşama: Bu dönemdeki hastalarda lokal debridman ve transalveolar sekestrektomi girişi yapılır ve ek 10 seans HBO girişimi uygulanır. Cerrahi girişim sonrası yara iyileşmesi görülmezse 3. aşamaya geçilir.

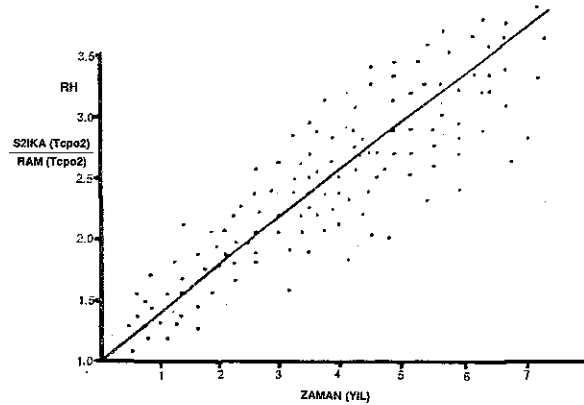
3. Aşama: 2. aşamada tedavi olmayan olgular ve orokütanöz fistül, patolojik fraktür, absorbsiyon gibi komplikasyonlu hastalar 3. aşama olarak değerlendirilir. 30 seans HBO ardından transoral olarak tüm ölü kemik yapılar çıkarılır. Bu dönemde mandibuler segmente eksternal fiksasyon uygulanabilir ve geniş yumuşak doku defektlerinin rekonstrüksiyonu yapılabilir. Ek 10 seans HBO ile tedavi sonlandırılır.

Stage III'ü tamamlayan ya da radyoterapiden sonra ilkin cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalar olarak kabul edilir. Rezeksiyondan 10 hafta sonra transkütan kemik rekonstrüksiyonu yapılır ve 10 seans HBO uygulanır. Sekiz hafta süreyle mandibuler fiksasyon sağlanır ve fiksasyondan bir ay sonra protetik rehabilitasyon, endike ise ek cerrahi girişim uygulanabilir.

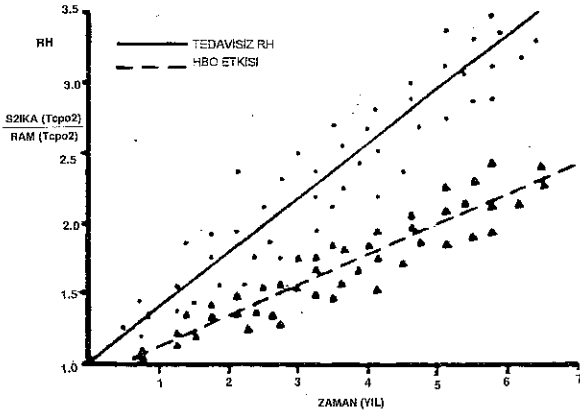
İyileşme kriterleri; ağrının ortadan kalkması, mandibuler yapının bütünlüğünün sağlanması, mandibuler fonksiyonların restorasyonu ve mukozaya ve deri bütünlüğünün sağlanmasıdır.

536 hastalık bir grupta yapılan etyolojik çalışmada, 143 hastadan sağlanan histopatolojik ve doku perfüzyonunu ilgilendiren sonuçlar Şekil 5'de izlenmektedir. Radyoterapiye maruz kalmamış ve normal oksijen değerlerini yansıtan sol 2. interkostal aralıktan (S2İKA) ölçülen TcPO2 değerlerinin radyoterapiye maruz kalmış bölge merkezinden (RAM) ölçülen TcPO2 değerlerine oranı zamanın bir fonksiyonu olarak izlendiğinde ORN riskinin arttığı görülmektedir. Şekil 6'da ise aynı tablo üzerinde HBO tedavisi ile sağlanan eğri, anjiogenezde artışı ve ORN gelişme riskinde düşüşü göstermektedir (15).

Şekil 5. TcPO2 ölçümü yardımıyla zaman/radyasyon hasarı ilişkisi (15)



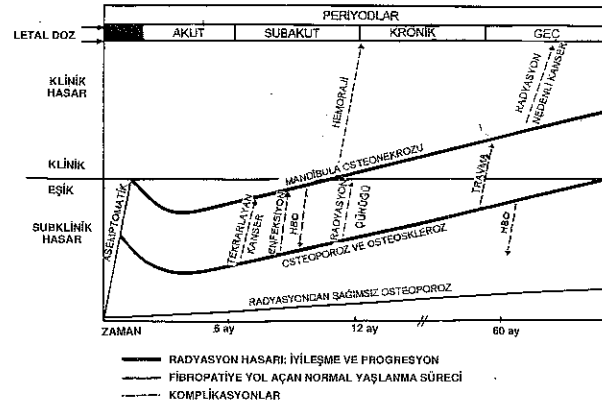
Şekil 6. TcPO₂ ölçümü yardımıyla zaman/radyasyon hasarı ve HBO ilişkileri (15).



Şekil 7'de ORN gelişme riskini etkileyen faktörler zamanın fonksiyonu olarak özetlenmiştir. Travma ve enfeksiyon, ORN gelişmesine yol açacak kritik eşiğin aşılmasına neden olurken, HBO'nun dokuyu subklinik değerlerde tutucu etkilere sahip olduğu görülmektedir. Yaklaşık ilk altı aydaki akut iyileşme dönemi geçtikten sonra

olayın progressif karakteri nedeniyle dokuların yıllar içinde kritik sınıra yaklaştıkları, ve daha fazla ORN riski taşıdıkları izlenmektedir. Böylece radyoterapiden sonra ilk yıl içinde ORN'ye neden olmayacak bir diş çekimi dördüncü yılda olabilmektedir. Travma öncesi ve sonrasında uygulanacak HBO ile bu risk azaltılabilir (16).

Şekil 7. Radyasyon hasarı/zaman ilişkisi ve etkileyen faktörler (16)



KAYNAKLAR

1. Bassett BE, Bennett PB. Introduction to the physical and physiological bases of hyperbaric therapy. In: Davis JC, Hunt TK, eds, Hyperbaric oxygen therapy. Maryland UMS Inc. 1977:11-24.
2. Çimşit M. Hiperbarik oksijenin kullanım alanları. *Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi* 1984;2;1:8-15.
3. Ehler WJ, et al. The effects of HBO on irradiated tissue angiogenesis in the rabbit. *Proc. XVth EUBS meeting*, Israel 1989:331-6.
4. Friedman RB. Osteoradionecrosis: Causes and prevention. *NCL Monogr* 1990;9:145-9.
5. Granström G. The use of hyperbaric oxygen to prevent implant loss in the irradiated patients. In: Worthington P, Branermark P, eds, Advanced osteointegration surgery: application in the maxillofacial region. London: Quintessence Publ 1992:336-345.
6. Granström G, et al. Biologic effects on oral tissues by hyperbaric treatment. *Proc. XVth EUBS meeting*, Eliat Israel 1989:281-9.
7. Granström G, et al. Experimental mandibular fracture. Effects on bone healing after treatment with hyperbaric oxygen. *XVth EUBS meeting*, Eliat, Israel 1989:290-7.
8. Granström G, et al A prospective study of osteoradionecrosis therapy. *Proc XIXth EUBS meeting* Trondheim, Norway 1993:121-6.
9. Granström G, Devge C, tjellstöm A. Laser doppler flowmetry for the intraosseous blood flow measurements after irradiation, bone grafting and hyperbaric oxygen treatment. *Proc. XIXth EUBS meeting*, Trondheim, Norway 1993:126-31.
10. Hart GB, Mainous G. The treatment of radiation necrosis with hyperbaric oxygen. *Cancer* 1976;37:2580-5.
11. Heimbach RD. Radiation effects on tissue. In: Davis JC, Hunt TK, eds, Problem wounds: the role of oxygen. New York: Elsevier science publ. 1988:53-65.
12. Hohn DC. Oxygen and leukocyte microbial killing. In Davis JC, Hunt TK, eds, Maryland: UMS Inc 1977:101-110.
13. Hunt TK, Niinikoski BH, Zederfelt BH, Silver IA. Oxygen and wound healing enhancement: cellular effect of oxygen. In: Davis JC, Hunt TK, eds Maryland: UMS Inc, 1977:111-122.
14. Mader JT. Hyperbaric oxygen therapy: a committee report Maryland: UMS Inc. 1989.

15. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64:379-90.

16. Marx RE, Johnson RP. Problem wounds in oral and maxillofacial surgery: the role of hyperbaric oxygen. In: Davis JC, Hunt TK, eds, Problem wounds: The role of oxygen. New York: Elsevier science publ. 1988:65-125.

17. Marx RE, a new concept in the treatment of the radionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41:351-7.

18. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicilin. *J Am Dent Assoc* 1985;111:49-54.

19. Marx RE, Ehler WJ, Tayapongsak P, Pierce LW. Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. *Am J Surg* 1990;160:519-24.

20. Merkesteyn JPR, Bakker DJ, Dellernin HL The use of hyperbaric oxygen in the treatment of osteomyelitis and osteoradionecrosis of the jaw. *Proc 2nd Swiss symposium on HBO*, Basel: 1990:151-4.

21. Myers RAM, Marx RE. Use of hyperbaric oxygen in postradiation and neck surgery. *NCI Monogr* 1990;9:151-7.

22. Nilsson LP, et al. Enhanced mineralization utilizing hyperbaric oxygen therapy: an experimental study in the rabbit using a bone harvest chamber (BHC). *Proc XIIIth EUBS meeting*, Palermo, Italy 1987:183-9.

23. Wilcox JW, Kolodny SC. Acceleration of healing of maxillary and mandibular osteotomies by use of hyperbaric oxygen. *Oral Surg* 1976;41:4:423-9.

Yazışma adresi:

Doç Dr Şamil Aktas

İ Ü İstanbul Tıp Fakültesi

Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalı

34390 Çapa - İstanbul